



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MELANOMA, CASO CLÍNICO

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

CAMILO JOEL ESPINOSA REYES

TUTOR: MTRA. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS

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.

A mis Padres:

Agradezco por el apoyo moral, físico, anímico y económico que me han brindado a lo largo de todos estos años de estudio. Por el apoyo que me han dado para culminar mi carrera de Cirujano Dentista. por la actitud positiva que han tenido para motivarme a terminar lo que algún día comencé, Por que en aquellos momentos de cansancio siempre estuvieron para darme esa motivación que me hacía falta. Agradezco sus desvelos, el desgaste físico, el estrés, las desveladas y desmañanadas que a lo largo de todo este tiempo pasaron por mí.

Gracias por haberme dado la vida, por darme la oportunidad de ser una persona importante y sobresaliente ante la sociedad.

Padre, te agradezco por la confianza que me has brindado, por ser mi mejor amigo y apoyarme hasta el final, por esos consejos tan certeros que siempre me das, gracias por que se que siempre contaré contigo.

Madre, te agradezco por ser esa mujer incansable y trabajadora, tú me has enseñado que lo que uno quiere lograr, lo puede alcanzar, que nada es imposible, que para tener algo hay que sufrir y aferrarse, gracias por todo ese apoyo físico y por esa tranquilidad que siempre me has transmitido.

Gracias por ser mis padres y amigos, sin ustedes no lo hubiera logrado, los amo y espero que mi triunfo sea el de ustedes.

A mis hermanos:

Por el apoyo incondicional que me han brindado cuando los he necesitado, porque como hermanos sabemos que siempre estaremos unidos. Gracias por que juntos hemos luchado por una meta aunque sea distinta y como hermano mayor me da orgullo culminar hoy una de las metas más largas e importantes en mi vida, y espero que mi éxito lo sientan como suyo.

A mi novia:

Un agradecimiento especial a la mujer que ha aportado para mi formación, agradezco por todo el apoyo incondicional que me ha brindado, durante toda la carrera. Agradezco por el apoyo en la escuela, por despertarme por las mañanas, por inspirarme, por motivarme a seguir adelante cuando ya estoy cansado, por decirme "ya falta poco", por decirme "no te preocupes" y ayudarme para que yo salga adelante. Agradezco con el corazón por ser mi amiga incondicional, por su paciencia, amor y apoyo.

A mis profesores:

Quiero dar las gracias a todos los profesores que aportaron su sabiduría para mi formación como Cirujano Dentista en la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Quiero dar las gracias especialmente a la Maestra **Rocío Fernández** por su aportación con el paciente, por realizar la biopsia y dar un seguimiento apropiado.

Un especial agradecimiento a la a la Maestra **Beatriz C. Aldape Barrios** por el apoyo que me brindo en la elaboración de esta tesina aunque no tenía el gusto de conocerla; gracias a su pasión por la Patología, a su experiencia, sabiduría, a su energía con que realiza todo lo que hace y a sus ideas hizo posible la elaboración de esta tesina.



ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN.....	6
CAPÍTULO 1	
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	7
CAPÍTULO 2	
GENERALIDADES.....	10
2.1 MELANOMA LENTIGO MALIGNO.....	11
2.2 MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL.....	13
2.3 MELANOMA NODULAR.....	15
2.4 MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL.....	17
CAPÍTULO 3	
PATOFISIOLOGÍA.....	19
CAPÍTULO 4	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS.....	20
CAPÍTULO 5	
ETAPAS.....	29



CAPÍTULO 6

PRONÓSTICO Y TERAPIA.....33

CAPÍTULO 7

TRATAMIENTO.....35

CAPÍTULO 8

CASO CLÍNICO.....37

CONCLUSIONES.....49

REFERENCIAS.....50

REFERENCIA DEI MÁGENES.....53

REFERENCIA DE TABLAS.....54



INTRODUCCIÓN

Es importante que el odontólogo de práctica general conozca y sepa diagnosticar e identificar patologías que pueden presentarse en el complejo cráneo – facial ya que es el especialista de salud encargado de esta área y no solo del complejo bucal, por ello es de vital importancia que en la práctica rutinaria de la profesión odontológica se realice un exhaustivo análisis de cada uno de sus pacientes para un diagnóstico integral.

Una de estas son los tumores o neoplasias que son formaciones nuevas de tejido anormal las cuales pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo, incluyendo la cavidad bucal. Las neoplasias pueden ser de comportamiento benigno o maligno según su estructura celular.

Es importante conocer las características clínico – patológicas de un melanoma para dar un diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que éste tiene como diagnóstico de presunción patologías benignas y malignas, que van desde un tatuaje por amalgama, hasta un Sarcoma de Kaposi. Como clínicos no se puede dar el lujo de cometer un error al diagnosticar una patología de este tipo.



CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES HISTORICOS

El melanoma ha tenido una historia sociológica, biológica y médica interesante. Tal vez, la parte más emocionante del desarrollo de esta historia ha ocurrido dentro de las últimas cinco décadas. Esta evolución se presentó rodeada de folklore, superstición, frustración y esperanza, pero ahora se presenta con un lado más científico que nos conduce a un diagnóstico y un tratamiento. (6)

En los últimos 30 años han pasado muchas cosas en lo que respecta al melanoma. Tal vez, el avance más grande en lo general, ha sido correlacionar la clasificación de la histopatología con el cuadro clínico. (6)

Alguna vez, la clínica estuvo equivocada, por un conjunto de diagnósticos que indicaban lo que era el melanoma realmente, sin saber si era superficial o invasivo. La presentación del concepto de “nivel” y luego el de “espesor” del tumor, ha establecido bases firmes para el diagnóstico que ahora han sido firmemente relacionados con el tratamiento y seguimiento, 30 años atrás la gran mayoría de lo que ahora es clasificado como melanoma “superficial” era llamado melanoma “*in situ*” o nevo de unión con atipia, “lentigo”, o “pecas de Hutchinson”. Ninguna de estas lesiones fueron clasificadas como melanoma real y todas fueron tratadas de manera tradicional. Todas eran curables. (6)



El avance terapéutico más grande está relacionado con la detección temprana del melanoma, el cual ha hecho el esquema de tratamiento más claro y ha aumentado el nivel de curación.

La presencia de lunares pigmentados en varias zonas del cuerpo, siempre ha sido un misterio que conduce a la confusión. No es inesperado que la presencia de una mancha pigmentada en una piel blanca o clara despierte curiosidad. El tamaño y la posición de esta, creará naturalmente ciertas reacciones. Cuando se aprecia que hay de 15 a 30 nevos en la piel de un adulto mayor, se podría esperar una cierta familiaridad y cierta aceptación. Es por ello, que mucha gente pone poco cuidado al número de lunares que tiene, creyendo que son discretos y asintomáticos. Algunos de estos lunares son grandes y grotescos y llegan a convertirse en melanoma el cual destruye al huésped y es por ello que se le da un significado especial. (6)

El color de la piel siempre fue una identificación importante de las tribus y grupos étnicos, porque tendían a moverse a través del continente, ya fuera como guerreros, exploradores o pobladores. Los migrantes de pieles blancas estaban conscientes de estas manchas con pigmentación anormal desde tiempos ancestrales. Estas manchas, junto con la piel muy blanca y el cabello rubio de las tribus Teutónicas, fueron admiradas por los Romanos y se convirtieron en un símbolo de cierta jerarquía. (6)

Después, en la Edad Media, los lunares se convirtieron en “estigmas del diablo”, y se creía que las personas que tuvieran lunares de manera excesiva o anormal, serían castigados en el infierno. Gradualmente, esto se convirtió en la creencia de que estas marcas estaban asociadas con el demonio, el



sexo y la lujuria. Las personas que portaran un lunar eran señaladas como capaces de tener poderes sobrenaturales cuando las marcas aparecían en ciertas áreas de la cara, el cuello, el pecho, las nalgas y la zona genital. Se ha afirmado que alrededor de 200 000 personas fueron asesinadas porque dicha superstición en contra de los lunares, estuvo vigente durante la Inquisición. (6)

El rey Luis XVI de Francia y los demás cambios en Europa reemplazaron la escandalosa atmósfera asociada con las marcas, en esa época los lunares fueron reconocidos como marcas de belleza y símbolos de amor. Estos se volvieron una moda y un estilo en las Cortes y en la sociedad Europea, además, gozaron de gran popularidad a principios de éste siglo. Si alguien no tenía un lunar natural como la “marca de la belleza”, se podía pegar o pintar uno en el cuerpo o en la cara, dependiendo de la impresión que se quisiera dar. (6)

La condición de tener marcas de belleza en el cuerpo y sugerir sexualidad de manera formal, ahora ha sido más científicamente identificada como una condición de nevos displásicos con un riesgo significativo de melanoma. Esta “marca de la belleza”, en algunos casos, ha probado su potencia por el melanoma, con efectos desastrosos. (6)

Es razonable establecer ahora que el lunar pigmentado aún contiene un significado potencial de manera incierta, sin ninguna relación con el amor o con el demonio, pero sí con la patética conexión con el cáncer y sus tratamientos. (6)



CAPÍTULO 2

GENERALIDADES

La definición de **melanoma** es: Neoplasia maligna de melanocitos que aparecen en la piel y las mucosas, y habitualmente tiene un periodo de crecimiento inicial radial y superficial antes de extenderse a los tejidos subyacentes más profundos y metastatizar. No tiene predisposición por ningún género. Más frecuente en la raza blanca. En los Latinoamericanos se presenta con mayor frecuencia en manos, pies y por debajo de las uñas (subungeal). Hay lesiones precursoras que pueden dar origen a un melanoma maligno como los **nevus congénitos**: nevus que están presentes desde el nacimiento; los **nevus displásicos**: son adquiridos pero que tienen ciertas características clínicas que los hacen especiales (mayores de 0.6 cms, de bordes difusos, diferentes tonos de color, desde marrón hasta negro, asimétricos, satelitosis, etc.). (1,19)

Para poder identificar las características del melanoma se utiliza la tabla del ABCDD:

A symmetry	= Asimetría
B orders irregular	= Bordes irregulares
C olor variation	= Variación de color
D iameter enlargement	= Alargamiento del diámetro
D arkening	= Color obscurecido

Tabla 1.- ABCDD

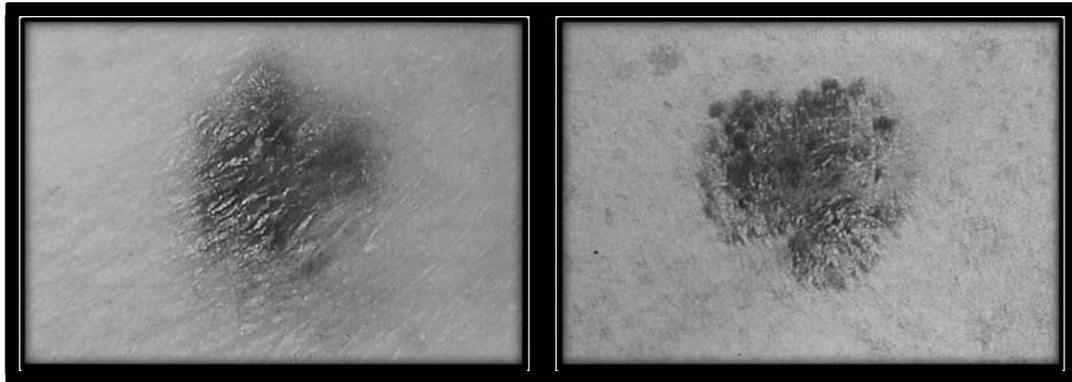


Fig. 1 y 2.- Melanoma en piel que presenta las características del ABCDD.

El melanoma también es denominado “melanoma maligno”, se presenta con frecuencia en la piel, donde se divide en cuatro tipos principales:

- 1.- Lentigo maligno**
- 2.- Melanoma de extensión superficial**
- 3.- Melanoma nodular**
- 4.- Lentiginoso acral**

2.1 Melanoma lentigo maligno

Melanoma de evolución lenta que se desarrolla en una lesión pigmentada macular preexistente sobre la piel expuesta al sol en pacientes ancianos. La fase de crecimiento de su radio puede presentarse por arriba de los 25 años, teniendo el mejor pronóstico de los otros tres tipos. (1,8)

Clínica

Solamente aparece en áreas expuestas al sol, principalmente en las mejillas y sienes de hombres y mujeres ancianos de raza blanca. Es una forma de melanoma poco común y representa el 5% de las lesiones de melanoma. Suele aparecer sobre una lesión pigmentada preexistente conocida como “peca melanótica de Hutchinson” y evoluciona lentamente a lo largo de un periodo de 15 o más años. Este tipo de melanoma se presenta como una lesión macular relativamente grande, regular y asimétrica. Su color varia ampliamente desde un tono pardo a negro, siendo este último por lo general indicativo de malignidad. Algunas lesiones muestran un área central de cicatrización pálida, signo de que ha tenido una regresión. (1,5,8)



Fig. 3.- Paciente con melanoma lentigo maligno



Histopatología

Epitelio atrófico, la capa basal presenta un número mayor de melanocitos citológicamente atípicos con cantidades variables de gránulos de melanina gruesos. Aunque en la mayoría de los casos los melanocitos atípicos están dispersos individualmente por toda la capa basal, pueden presentarse también algunos pequeños nidos de células. Puede haber extensión intraepitelial de células tumorales. Cuando la lesión avanza, la intensidad de pigmentación aumenta y empiezan a aparecer melanocitos atípicos individuales en el tejido conjuntivo superficial. Este estudio invasivo o de crecimiento vertical – precoz, suele ir acompañado de una respuesta fibroblástica y linfocítica del huésped. Durante el estadio invasivo avanzado los melanocitos neoplásicos suelen ser fusiformes y pueden presentar desmoplasia o neurotropismo. (1,8)

2.2 Melanoma de extensión superficial

Es la forma más común de melanoma maligno, que se presenta como un área macular de forma irregular y color marrón negro con bordes no edéntulos y lesiones satélites en las cuales se desarrollan finalmente áreas de melanoma nodular. El melanoma de extensión superficial es el tipo más usual, comúnmente encontrado como una lesión pigmentada ligeramente elevada con un contorno regular. (1,8)

Clínica

Es el melanoma más común de la piel y las mucosas, se presenta aproximadamente 80% de todas las lesiones. Se encuentra con mayor

frecuencia en pacientes de la 3ra a la 4ta década de vida. La fase de crecimiento radial consiste en una mácula o placa de color pardo, marrón o negro pigmentado que presenta un contorno irregular. La fase de crecimiento radial puede durar desde meses a varios años. Durante esta fase la lesión se hace más grande y se pigmenta intensamente y finalmente se transforma en nodular y ulcerada. (1,5,8,)

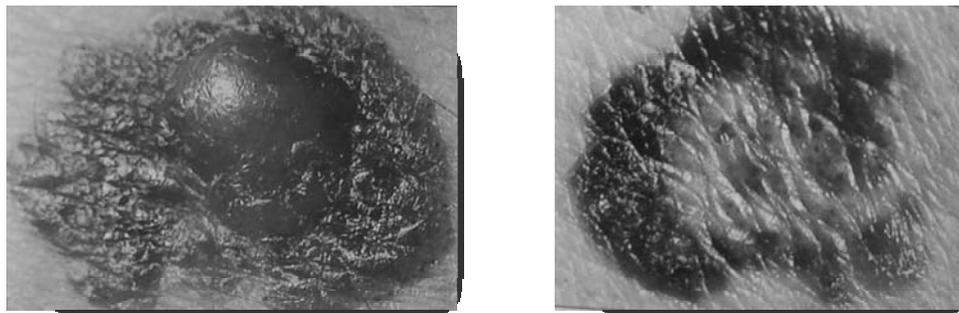


Fig. 4 y 5.- Melanoma de extensión superficial.

Histopatología

La fase de crecimiento radial se caracteriza por la presencia de la capa epitelial de grandes melanocitos atípicos que muestran un citoplasma abundante pálido y están organizados en pequeños cúmulos redondos entre la interface entre el epitelio y el tejido conjuntivo. El estadio nodular y ulcerado se caracteriza por una invasión franca del tejido conjuntivo por las células tumorales, las cuales suelen organizarse describiendo un patrón alveolar. Las células tumorales individuales presentan abundante citoplasma pálido que contiene cantidades variables de melanina en finos gránulos, que imparte un aspecto pigmentado al citoplasma. Las figuras mitóticas pueden o no ser llamativas. Las células tumorales invasoras pueden acompañarse de una intensa hiperplasia pseudoepiteliomatosa del epitelio subyacente. El



diagnóstico de melanoma puede confirmarse con tinciones inmunohistoquímicas positivas para S – 100, HMB 45 y vimentina. (1)

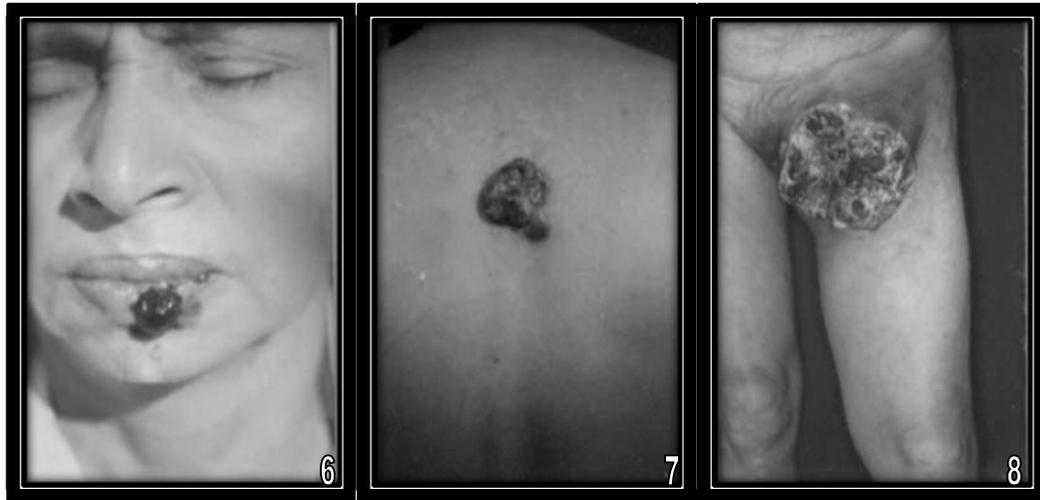
2.3 Melanoma nodular

Forma de melanoma de la piel y a veces de las mucosas, que surge como una masa elevada con una fase limitada de crecimiento radial macular; invade y metastatiza con rapidez, y está constituido por células de diversas formas y tamaños. Esta metastatiza tempranamente lo que provoca un pronóstico pobre. (1)

Es la segunda causa más frecuente de melanoma y representa el 15 % de dichas lesiones. Aparece principalmente en piel pero también se encuentra en la mucosa bucal. Difiere de otros tipos por tener una fase de crecimiento vertical evidente desde sus inicios. A veces las lesiones no contienen clínica ni, incluso microscópicamente pigmentación de origen melánico. (1)

Clínica

La lesión está constituida por combinaciones de nódulos rosas, rojos, marrones y negros, muchos de los cuales están ulcerados. La presencia de metástasis se observa pronto en el curso de la enfermedad.



**Fig. 6.- Melanoma nodular en labio inferior. 7.- Melanoma nodular en espalda.
8.- Melanoma nodular en genitales y pierna.**

Histopatología

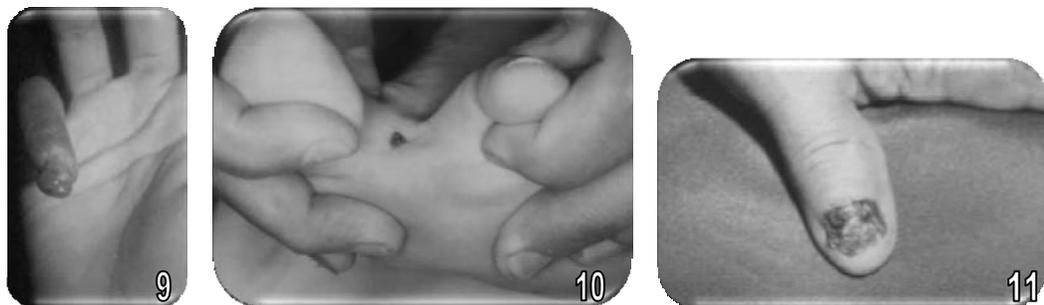
En la mayoría de los casos, en el momento en que se obtiene una muestra de tejido, el tejido conjuntivo suele estar densamente invadido por células tumorales. Las células muestran diversidad de tipos morfológicos, siendo los más comunes elementos epitelioides con citoplasma ligeramente eosinófilo o claro; otros son fusiformes y análogos a linfocitos. Diversas partes del tumor pueden presentar diferentes mezclas de tipos celulares. Son frecuentes figuras mitóticas normales y anormales y células pleomórficas. El depósito de melanina es esporádico; con grandes áreas extensas de dichos depósitos, abundantes gránulos de melanina que por lo general ocultan los rasgos de las células individuales. El epitelio superficial de los márgenes del tumor suele estar libre de células malignas, indicando la ausencia de una fase de crecimiento radial. (1)

2.4 Melanoma lentiginoso acral

Lesión macular de color marrón, con forma irregular de la piel no expuesta que se presenta en las palmas de las manos y los pies, y el lecho ungueal (especialmente del pulgar y el dedo gordo del pie). Se ha supuesto que tiene un homólogo de tipo mucoso que se encuentra en la unión mucocutánea y en las mucosas bucales. Este tipo de melanoma es clínica e histológicamente similar al melanoma lentigo maligno; sin embargo su comportamiento biológico es mucho más agresivo. Es el melanoma más común en gente de piel oscura.(1,5,8)

Clínica

Se presentan en todas las razas y no parecen tener relación con la exposición a la luz solar. Representan el 8% del total de los melanomas. Este tipo de melanoma comienza en forma de una mácula abigarrada marrón con bordes irregulares. Cuando el tumor aumenta de tamaño se convierte en ulcerado, papular o nodular, lo cual es indicativo de su transición a la fase de crecimiento vertical. En la boca, rara vez se establece el diagnóstico del melanoma lentiginoso acral, porque en esta localización es clínica y microscópicamente indistinguible del melanoma de extensión superficial. (1)



Melanoma lentiginoso acral. Fig. 9.- Lecho ungueal; 10.- Entre los dedos del pie; 11.- ungueal.



Histopatología

La fase macular de las lesiones cutáneas presenta una proliferación basal de grandes melanocitos atípicos individuales que imparten un aspecto vacuolado en la región basal del epitelio. Pueden o no verse figuras mitóticas durante la fase de crecimiento radial. La organización basal de las células del melanoma en empalizada explica su patrón lentiginoso. Cuando el tumor adopta un aspecto papular y nodular penetran en el tejido conjuntivo masas confluentes de melanocitos neoplásicos, que suelen ser fusiformes. Muchas de estas lesiones muestran un intenso infiltrado de linfocitos que pueden adoptar un patrón liquenoide en la unión epitelio mesenquimatosa. En estos casos, la presencia de melanocitos neoplásicos puede quedar oculta por un infiltrado linfocítico. Se requiere entonces una exploración microscópica detallada suplementada con inmunohistoquímica. (1)



CAPÍTULO 3

PATOFISIOLOGÍA

A pesar de la existencia del melanoma bucal siendo conocido por mucho tiempo, la etiología de ese neoplasma es aún oscura. Los melanocitos migran menos al endodermo, a través de la mucosa. Tales como la nasofaringe, laringe, árbol traqueobronquial y esófago. Esto explica la baja frecuencia de melanoma en estos sitios. (8)

Debido a que el melanoma mucoso es frecuentemente encontrado en la unión mucocutánea, se creyó hace tiempo, que crecía solo como extensión de hiperplasia melanocítica desde la piel adyacente. De hecho muchos melanomas mucosos se desarrollan de esta manera. (8)

Sin embargo, ahora hay muchos casos que describen primeramente la actividad de conexión melanocítica solamente dentro del epitelio mucoso.

La etnicidad y exposición al sol parecen jugar un mayor papel en el desarrollo de melanoma cutáneo. Se cree que la luz ultravioleta – B, es el factor más importantes durante la exposición al sol. De acuerdo a la información epidemiológica, aquellas personas con cabello rubio, ojos azules, que tienden a cubrirse de pecas fácilmente después de exponerse al sol son de más alto riesgo. Por otro lado el melanoma mucoso, no tiene asociación con la exposición del sol. Fumar, irritación en la dentadura y alcoholismo son algunos factores de riesgo para cáncer bucal. (5,8)



CAPÍTULO 4

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS

El melanoma bucal es inicialmente asintomático y no lo notan los pacientes, quienes contribuyen a retrasar el diagnóstico.

Algunos investigadores reportaron que el melanoma bucal – como melanomas de la palma, planta o subungueal, los cuales son tipos agresivos de melanoma en la piel, debe ser clasificado como melanoma lentiginoso acral.

Las características clínicas varían, pero la presentación más común es aquella de un café, azul oscuro o negro macular asintomático, algunas veces con eritemas o úlceras. (8)

El melanoma bucal tiene diagnósticos diferenciales con: tatuaje por amalgama, melanosis racial, Sarcoma de Kaposi, macula melanótica bucal, pigmentación fisiológica, síndrome Peutz - Jeghers y enfermedad de Addison. (1,8)

El tatuaje por amalgama es frecuentemente encontrado en personas que han tenido amalgama por restauración dental, esto sucede cuando la

amalgama es retirada con gran velocidad por los aparatos correspondientes y las partículas de la misma se incluyen en la mucosa bucal. (3,8)



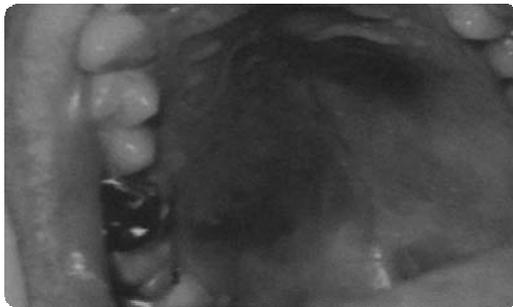
Fig. 12.- Tatuaje por amalgama en carrillo en zona retromolar.

Equimosis y petequias son comunes en el área de unión del paladar duro y blando. La pigmentación melánica es una característica común de la mucosa bucal. Esta pigmentación es difusa como pigmentación racial, la cual puede ser irregular, pero primordialmente es observada como maculas melanocíticas y nevos. La constancia relativa de color café, sin variación, indica el nivel benigno. Las maculas melanocíticas son comunes en el labio, que también se encuentran en la cavidad bucal. (2,8)



Fig. 13.- Melanosis racial.

El sarcoma Kaposi se observa en la boca de los pacientes con SIDA y con una proliferación vascular de rojo a violeta causado por el virus tipo 8 del herpes humano. (1,8)



14



15

Fig. 14.- Sarcoma de Kaposi: lesión macular purpura difusa en el lado derecho del paladar duro 15.- Forma nodular de Sarcoma de Kaposi que afecta a los lados izquierdo y derecho del paladar.

Los pacientes con síndrome Peutz – Jeghers tienen lesiones pigmentadas de mucosa bucal con poliposis intestinal y la historia familiar puede ser típicamente aclarada. (1,2,8)

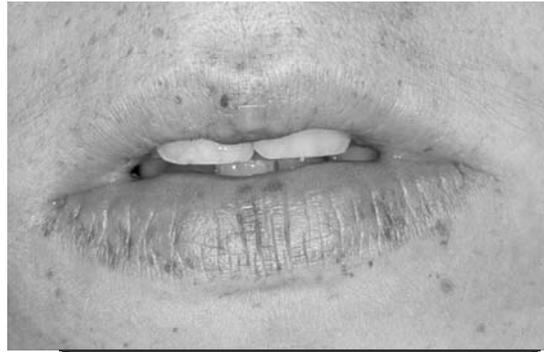


Fig. 16.- Lesiones pigmentadas del Síndrome Peutz – Jeghers.

En los pacientes con Addison, las pigmentaciones bucales son causadas por la actividad de la hormona estimulante del melanocito: Adeno Corticotropica.



F

ig. 17 y 18.- Enfermedad de Addison.



Una enfermedad más avanzada puede tomar forma nodular o alguna característica superficial irregular. Estas pueden exhibir bordes de manera asimétrica e irregular, tales como melanomas cutáneos. En la boca, la erosión ósea es común. (8)

Los melanomas pueden ser difíciles de distinguir en una base clínica solo como maculas bucales melanocíticas, labios lentiginosos, cuerpos extraños o pigmentación racial.

El melanoma bucal está relacionado con la pre existencia de la fase del crecimiento radial, a través del epitelio identificando melanositis macular en casos de 1 a 3 y tal y como en pigmentación bucal (placa melanótica) puede ser un descubrimiento normal en la mayoría de los casos. (8)

Algunos de los casos preexistentes de hiperpigmentación en melanoma bucal aparecen histológicamente benignos, sin significativa atipia citológica, mientras en otros casos aparecen como melanoma *in situ* desde el principio. Una pequeña biopsia del espécimen puede resultar errónea del diagnóstico. En algunos casos, la pigmentación macular o melanoma *in situ* puede persistir por años antes de profundizarse más. (8)

Se cree que los nevos melanocíticos son precursores de melanomas en la boca en solo una pequeña minoría de casos. Porque los nevos bucales son raros y sus comportamientos biológicos pueden ser inciertos, se recomienda la rutina de escisión profiláctica. Cuando los nevos bucales aparecen, estos



son comúnmente encontrado en el paladar: el sitio más común para el melanoma bucal. (8)

Como los melanomas de la piel, el melanoma bucal invasivo puede exhibir el núcleo epitelioides y ellos pueden ser pigmentados o amelanóticos.

La arquitectura de la superficie del rango de los melanomas maculares mucosos (melanomas *in situ*) puede estar ulcerado y nodular (melanomas invasivos e invasivo con componentes *in situ*).

Esto requiere de máxima atención y suspicacia de estas maculas irregulares o heterogéneas (incluso aquellas menores de 1 cm en grandes proporciones) que aparecen en sitios de alto riesgo (paladar y gingiva) potencialmente representados como melanomas *in situ*.

Los melanomas mucosos pueden presentar dos patrones diferentes: un patrón *in situ* en donde la neoplasia es limitada al epitelio y la conexión epitelial con la superficie del tejido (unión), y un patrón invasivo en donde la neoplasia es encontrada sin el tejido conectivo con el soporte. Un patrón combinado de melanoma invasivo con un componente *in situ* es típico de las lesiones avanzadas. Aproximadamente 15% de los casos están representados por lesiones mucosas *in situ*, 30% son lesiones invasivas y 55% son lesiones que tienen un patrón combinado. (5,8)



El taller de WESTOP Banff en 1995 recomendó que el melanoma bucal debe ser clasificado separadamente de lesiones cutáneas y su terminología debe incluir términos descriptivos tales como melanoma *in situ* y melanoma invasivo. (8)

En asociación con estas categorías, dos tipos nuevos fueron considerados. Un tipo es descrito como melanoma invasivo con un componente *in situ* (mezclando *in situ* y melanoma invasivo mucoso bucal) y el otro tipo es definido como una proliferación melanocítica atípica (la frontera de la lesión) para identificar lesiones que quizá se originaron en un melanoma *in situ*.

La arquitectura superficial de los melanomas mucosos alcanza desde la macular (melanomas *in situ*) hasta ulcerado y nodular (melanomas invasivos e invasivos con componente *in situ*).

Microscópicamente, melanomas *in situ*, muestran un aumento en melanocitos atípicos. Aunque estos melanocitos atípicos tienen un núcleo angular e hiper cromático, la mitosis tiende a esparcirse. Los melanocitos pueden formar agregados o pueden ser distribuidos de manera irregular en una localización conjunta. (8)

Los melanocitos presentes en melanomas invasivos muestran una variedad de tipos de células incluyendo el epiteliode, proliferación expansiva y plasmocitoide. Ellos tienen típicamente un largo núcleo vesicular con prominentes nucleos; la mitosis puede presentarse pero usualmente no en



grandes números. Son usualmente agregados dentro de hojas o grupos alveolares, y son vistas de manera menos frecuente las configuraciones neurotropicas o desmoplasicas. (5,8)

La mayoría de los melanomas bucales aparecen como lesiones nuevas de aparente mucosa normal, mientras cerca del 30 % – 50 % están precedidas por pigmentación bucal por muchos meses o incluso años. Algunas de estas lesiones planas pre – melanoma incluyen la llamada melanosis mucosa que es una proliferación de melanocitos, con o sin citología atípica, resultando una hiperpigmentación macular de etapa pre – invasiva macular de melanoma y una variedad de nevo melanocítico. (3,8)

Los nevos son histológicamente proliferaciones benignas de células tanto en el epitelio como en la lámina propia o estroma. Son categorizados como verdaderas neoplasias. Los nevos de la cavidad bucal son usualmente llamados nevos melanocíticos mucosos o nevos intramucosos. (8)

Con base en la localización histológica de células, los nevo bucales puede ser clasificado dentro de tres categorías:

- La primera categoría incluye nevos de unión, que es cuando las células nevos están limitadas a la célula basal de la capa del epitelio.
- En la segunda categoría, el nevo compuestos es usado si las células son encontradas en el epitelio y la conectividad del tejido subepitelial.



- La tercera categoría, es cuando el nevo intradérmico está enteramente en el tejido conectivo. La transformación del nevo maligno a melanoma incluye la expansión clonal de células que adquieren un crecimiento selectivo ventajoso, aunque esto es raro. Esta transformación de melanocitos, en nevos existentes o de un solo melanocito en la capa de célula basal, ocurre antes de las células alteradas proliferando en cualquier dimensión.

La fase de crecimiento del radio del melanoma de la cavidad bucal no tiende a invadir el *corion* reticular subyacente, aunque estén asociadas con metastasis. La fase de crecimiento vertical del melanoma, aunque invasivo, debe lograr alguna competencia antes de que la subsecuente metastasis pueda ocurrir.

El desarrollo del melanoma requiere una alteración bioquímica en las células precursoras experimentando expansión *clonal*. Esta alteración desactiva un acelerado crecimiento e invasión potencial, pero no necesariamente un progreso horizontal a la fase de crecimiento vertical.



CAPÍTULO 5

Etapas

Clasificación Clínica en estadios:

- I. Enfermedad Focal
- II. Nódulos Linfáticos Palpables
- III. Metástasis a distancia

En el estadio I hay dos clasificaciones histológicas que nos ayuda a dar pronóstico de vida a cinco años: La clasificación de Clark y la clasificación de Breslow, está última es la que más se usa y quizá sea la más exacta. (8,19)

Tabla 2.- CLASIFICACION DE CLARCK PARA EL MELANOMA

Nivel I.- Todas las células del tumor están confinadas en la epidermis, sobre la superficie de la membrana (*in situ*).

Nivel II.- El tumor invade en la dermis papilar, a través del conducto membranoso.

Nivel III.- El tumor llena la dermis papilar y se extiende al tejido granuloso entre la dermis papilar y la dermis reticular.

Nivel IV.- El tumor invade la dermis reticular.

Nivel V.- La invasión del tumor ha llegado al tejido subcutáneo.

La clasificación no es un propósito valioso determinante para los tumores de la cavidad bucal. En general el crecimiento del melanoma mucoso, tiene un parecido cercano al patrón nodular en sus partes cutáneas. Esta característica en parte, explica el pobre diagnóstico de estas lesiones y muchos estudios han corroborado la información que liga la sobrevivencia con el grosor del tumor. (5,8,19)

Tabla 3.- CLASIFICACION DE BRESLOW PARA MELANOMA

GROSOR	SOBREVIDA A 5 AÑOS
0.01 - 0.75 mm	99%
0.76 - 1.50 mm	95%
1.51 - 3.00 mm	84%
> 3.01 mm	70 %
> 4.00 mm	44 %

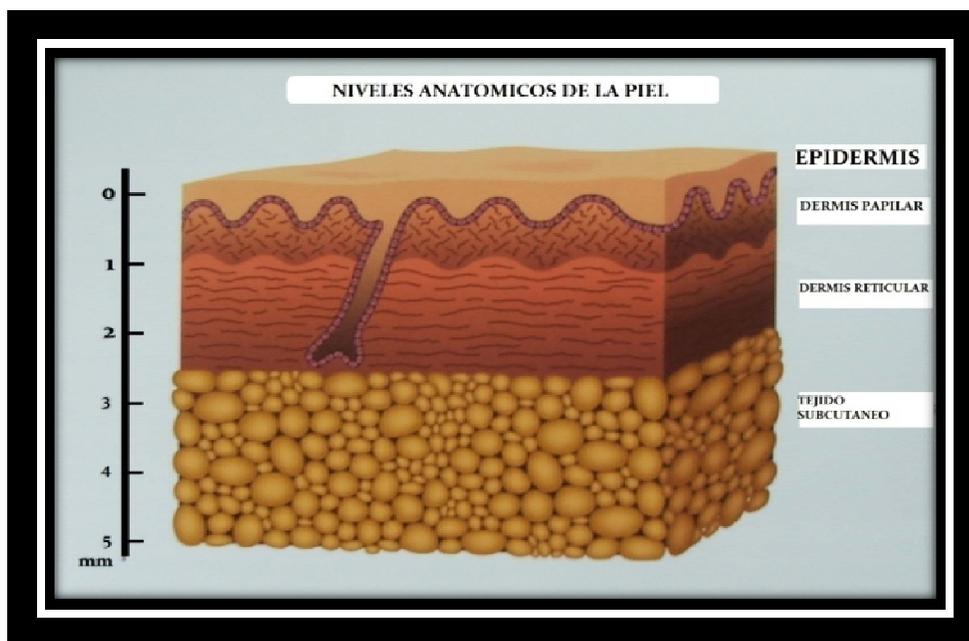




Fig. 19.- Niveles anatómicos aproximados y medidas de invasión de la piel en que los niveles de Clark y Breslow se basan.

El tratamiento del melanoma debe de ser multidisciplinario. Si la enfermedad está en estadio I, esto es si no hay metástasis a distancia ni a ganglios regionales el tratamiento es quirúrgico, dando márgenes libres de algunos centímetros dependiendo del tamaño del tumor. (5)

En melanomas en estadio dos o tres el tratamiento debe ser llevado por oncología, junto a dermatología y cirugía oncológica. La determinación de la etapa del melanoma es importante para planear un tratamiento apropiado y un pronóstico fijo. El pronóstico de melanoma cutáneo está basado en “Los niveles de Clark” de la invasión de tumor relativos a las capas interesadas de la piel. En relación a esto el melanoma cutáneo es clasificado en 5 niveles. (8,5,19,)

Tabla 4.- Sistema de etapas clínicas para melanoma bucal con proceso histopatológico para etapa I

ETAPA I	Primeramente el tumor se presenta.
Nivel I	El melanoma puro <i>in situ</i> sin evidencia de invasión Melanoma in situ con micro invasión.
Nivel II	Invasión sobre la propia lamina dermica.
Nivel III	Invasión profunda al tejido esquelético en músculo esquelético y hueso o cartílago.
Etapa II	El tumor metastasico a nodos regionales.
Etapa III	El tumor metastasico a lugares distantes.



En general el crecimiento del melanoma mucoso, tiene un parecido cercano al patrón nodular de sus partes cutáneas. Esta característica en parte, explica el pobre diagnóstico de estas lesiones y muchos estudios han corroborado la información que liga la sobrevivencia con el grosor del tumor.

Los pacientes con lesiones de menos de 2 mm de grueso tienen una ventaja en la supervivencia comparada con aquellos de lesiones más grandes de 2 mm. El Comité Unido por el cáncer (American Joint Committé on Cancer), ya ha publicado guías para las etapas de melanomas bucales malignos.

Una simple clasificación de tumores malignos es el sistema clínico de etapas para el melanoma mucoso bucal, que reconoce 3 etapas y éste sistema ha sido publicado para hacer un pronóstico valioso. (3,5,8)



CAPÍTULO 6

PRONÓSTICO Y TERÁPIA

La terapia médica no es frecuentemente benéfica en el melanoma bucal. Quimioterapia con la droga (dacarbazine), radiación terapéutica e inmunoterapia; son usadas en el tratamiento de melanoma cutáneo, aunque son de beneficios cuestionables para los pacientes con melanoma bucal.

Este medicamento no es efectivo en el tratamiento de melanoma bucal, sin embargo, la administración de dacarbazine en conjunto con interleucinas tiene un valor terapéutico. Otras drogas inmunoterapéuticas que son ocasionalmente usadas incluyendo interferon y cimetidina, que cuando se usan juntas, se cree que activan las células T asesinas y células T inhibitorias supresoras dando como resultado la reducción de tamaño del melanoma. (8)

El pronóstico para pacientes con melanoma maligno bucal es malo, pero el reconocimiento y tratamiento temprano afortunadamente, incrementa el pronóstico. Desafortunadamente, un descubrimiento y diagnóstico tardío, regularmente indica la existencia de un tumor extensivo con metástasis. Después de la ablación quirúrgica, repetición y metástasis son eventos frecuentes y la mayoría de los pacientes mueren por enfermedades en 2 años. Las vacunas para los tumores están siendo usadas extensamente como terapia adjunta para el melanoma. Las vacunas tienen potencial para prevenir repeticiones y prolongar la supervivencia cuando los pacientes se han rendido clínicamente ante un tumor libre, de acuerdo al significado



estándar, tal como la cirugía, aunque es conocida la existencia de un alto riesgo de recidiva. (8)

La mejor opción para sobrevivir es la prevención de metástasis por excisión quirúrgica de algún tumor. La quimioterapia sistémica es usada para pacientes con etapas II o III de melanoma avanzado, en donde la respuesta a la terapia está asociada con prolongar la vida. El objetivo principal de la terapia para pacientes con metástasis de melanoma maligno es paliación. Se ha convenido generalmente sobre los melanomas, que no son radio sensitivos. La terapia con radiación es usada ocasionalmente como modalidad primaria en poblaciones más adultas y en pacientes médicamente comprometidos. Sin embargo, han sido reportados pocos pacientes con melanoma bucal que tienen una buena respuesta a los rayos X y que pueden lograr temporalmente la contracción del tamaño del tumor sin una cura duradera. (5,8)



CAPÍTULO 7

TRATAMIENTO

La clave del tratamiento del melanoma es su diagnóstico precoz mientras se encuentra en la fase de crecimiento radial, seguido de extirpación quirúrgica de la lesión. Durante la fase de crecimiento radial los melanomas son delgados, es decir, la mayoría de las células tumorales están localizadas en el epitelio o inmediatamente contiguas a él y por lo tanto pueden extirparse con relativa sencillez. Se ha demostrado que los melanomas de espesor menor de 0,76 mm metastatizan raramente. (1)

El espesor del tumor es determinado por los patólogos durante el estudio microscópico de las lesiones utilizando un micrómetro para medir desde la parte superior del estrato granuloso del epitelio hasta el nivel de la célula tumoral más profunda. (1)

Además del espesor del tumor, la tasa de actividad mitótica en las células neoplásicas que proliferan en sentido vertical ha demostrado ser también un indicador.

Debido a su patrón de crecimiento fundamentalmente vertical, el melanoma nodular tiende a invadir zonas profundas y metastatizar precozmente. Los melanomas que han metastatizado a ganglios linfáticos tienen un pronóstico relativamente malo. (1)



- Excisión inicial del melanoma.
- Disección de ganglios linfáticos (recomendada en todos los pacientes con ganglios agrandados)

Una vez extirpado el tumor se debe de observar al paciente cada tres meses el primer año y luego cada 6 meses hasta 5 años. Si no hay recidiva a los cinco años se puede considerar al paciente como curado. (3,5)



CAPÍTULO 8

CASO CLÍNICO

Paciente Masculino de 28 años se presenta a la clínica con una lesión que abarca encía y paladar en la zona anterior del maxilar, una lesión de color negro, aproximadamente 4 cms x 3 cms, la consistencia de la lesión era blanda, fueron afectando los órganos dentarios 12, 11, 21 y 22, asintomática y el paciente refiere que ha ido creciendo en los últimos 4 meses a tal grado que la muerde.

Al platicar con el paciente nos comenta que anteriormente había visitado dos consultorios dentales en los cuales no supieron dar un diagnostico y un plan de tratamiento, al no sentir confianza fue como acudió a la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al llegar el paciente al área de Cirugía Bucal en la clínica 15 se comenzó por realizar la Historia Clínica.

Se le realiza historia clínica al paciente y nos refiere que esa lesión comenzó como un lunar y nunca creció, hasta apenas 4 meses antes. La lesión es indolora y es tan grande que la muerde. Chofer de combi, con antecedentes heredofamiliares que refiere que su abuela paterna fue finada por cáncer en estómago, abuelo materno finado por derrame cerebral y tía materna diabética.

Primeras fotografías al llegar por primera vez el paciente a la clínica.

12/JUN/08



Fig. 20 y 21 (fuente propia).- Fotografías iniciales oclusales (se observa que la lesión abarca de vestibular a palatino).

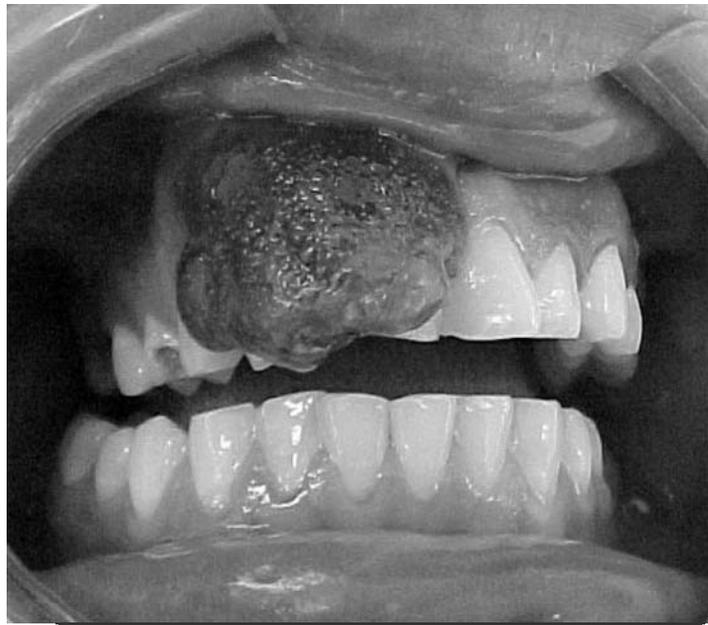


Fig. 22 (fuente propia).- Fotografía frontal.

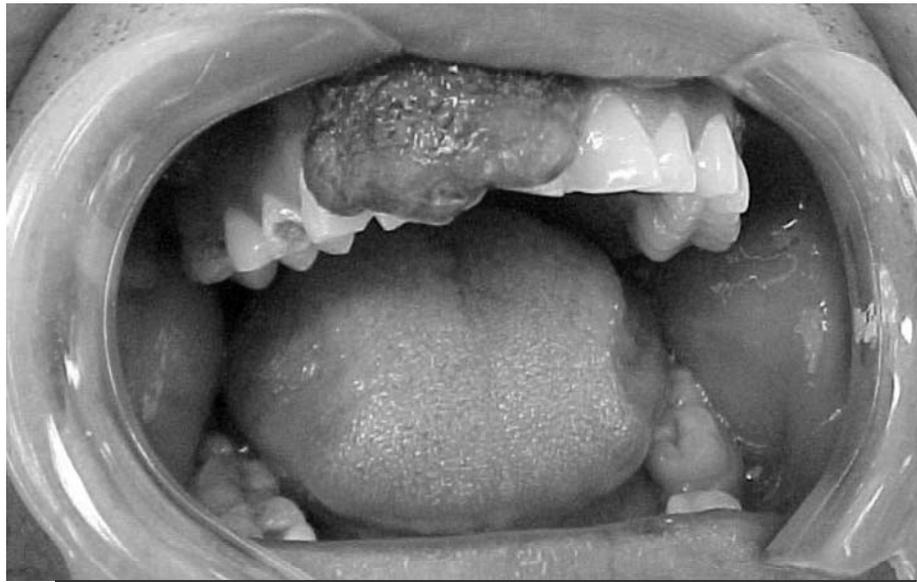


Fig.- 23 y 24 (fuente propia).- Fotografías iniciales vestibulares de la lesión.

RADIOGRAFIAS



Fig. 25 (fuente propia).- Radiografía Panorámica (se observa perdida de hueso producida por la lesión)



Fig. 26 (fuente propia).- Radiografía periapical de central y lateral (se observa más detalladamente los órganos dentarios afectados y la reabsorción ósea).

Se realiza biopsia incisional debido a que presentaba ulceración en la lesión. Para confirmar el diagnóstico clínico y establecer lo antes posible el plan de tratamiento en el INCAM (Instituto Nacional de Cancerología México).



Fig. 27 (fuente propia).- Toma de biopsia incisional



Fig. 28 (fuente propia).- Fotografía después de la biopsia incisional.

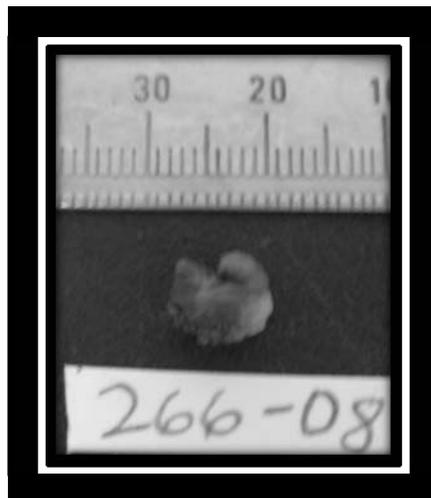


Fig. 29 (fuente propia).- Muestra de tejido.

Se manda la muestra fijada en formalina al 10% a la División de Estudios de Posgrado, para realizarle un estudio histopatológico. Tres días después nos regresan los resultados del estudio con resultado de: Melanoma nodular.



Especialistas en Medicina y Patología Bucal Reporte Histopatológico

Numero de registro: 266

Fecha: 12-06-08

Nombre del paciente: Cristobal Sosa Trinidad

Edad: 29 Género: M

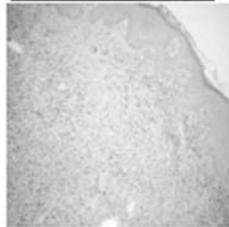
Nombre del solicitante: Dra Rocio Fernandez

Teléfono: 59210354



Características Clínicas y Rx:

Trauma hace 15 años, hace 6 empezó el crecimiento con sangrado al cepillado, asintomático durante 15 años, hace un mes y medio comenzó el dolor, lesión de color negro, ulcerada; no presenta ganglios positivos. Abarca vestibular y palatino de OO 13-22.



Diagnóstico clínico: Melanoma

Descripción macroscópica:

Se recibe fragmento único de tejido blando fijado en formalina, de color negro con zonas blancas, consistencia firme, forma irregular, superficie lisa y papilar, que mide 0.8x0.8x 0.4cm. Se incluye en su totalidad en cápsula 266-08.



Descripción microscópica:

El espécimen examinado se encuentra formado por células ovoides y fusiformes, basófilas, hiper cromáticas, otras de aspecto fusiforme con gran cantidad de melanina, en corrientes entrecruzadas con atipia celular, infiltrado inflamatorio crónico, difuso, severo. Recubierto por un epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado con acantosis, hiper cromatismo, nucleolos prominentes, células claras con nucleos hiper cromáticos y citoplasma granular, melanina.

Diagnóstico histopatológico: Melanoma nodular

Mtra. Beatriz Aldape

Observaciones: Se entrega laminilla y se envía a centro oncológico.

Fig. 30.- Resultados de la biopsia (Melanoma nodular)

Con el resultado del estudio histopatológico el paciente se remite al Instituto Nacional de Cancerología México ubicado en calzada de Tlalpan, donde lo programan para cirugía el primer día del mes de agosto del año en

curso. Le realizan la cirugía, la cual consistió en una recesión en bloque de la lesión y cirugía radical de cuello.

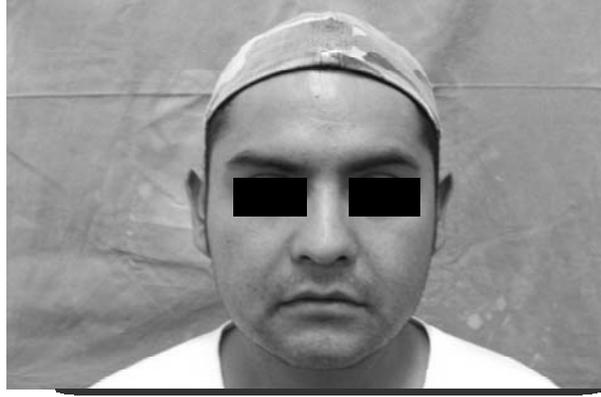


Fig. 31 (fuente propia).- Fotografía después de la cirugía



Fig. 32 (fuente propia).- Fotografía extra bucal después de la cirugía sin obturador.



Fig. 33 y 34 (fuente propia).- Fotografías intra – bucales después de la cirugía



Fig. 35 y 36 (fuente propia).- Fotografías laterales donde se observa la cicatriz en el cuello donde le realizaron cirugía radical de cuello.



Fig. 37 (fuente propia).- Fotografías anterior de cuello después de la cirugía radical de cuello.

OBTURADOR PROVISIONAL

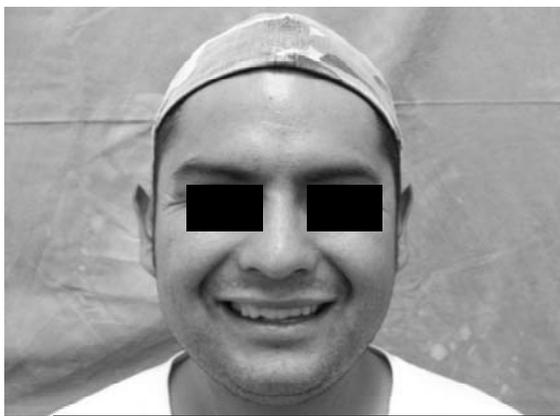


Fig. 38 (fuente propia).- Fotografía de sonrisa (con obturador) después de la cirugía



Fig. 39 (fuente propia).- Sonrisa con obturador.

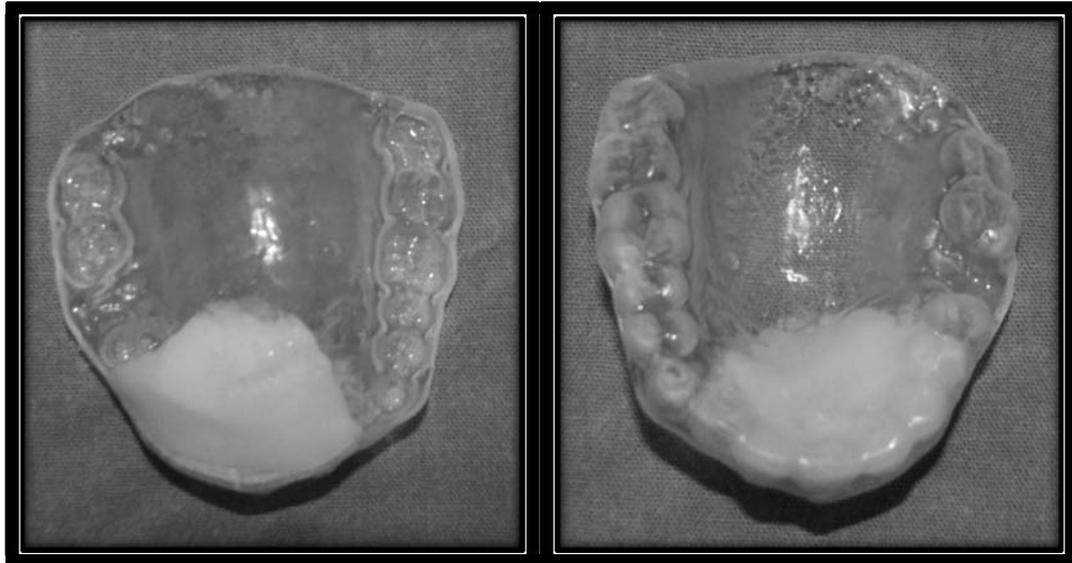


Fig. -40 (fuente propia).- Cara interna del obturador

Fig. 41 (fuente propia).- Cara oclusal del obturador



Fig. 42 (fuente propia).- Vista lateral del obturador.



CONCLUSIONES

Los melanomas mucosos son excesivamente raros y biológicamente agresivos. La historia natural del melanoma *in situ* dentro de la cavidad bucal no es conocida con certeza, sin embargo es considerada como una lesión, la cual se desarrolla como un melanoma invasivo a través del tiempo. Si el diagnóstico del melanoma es temprano, esencialmente durante la etapa del melanoma *in situ*, es potencialmente curable.

Los melanomas malignos intra-bucal son fáciles de diagnosticar clínicamente, tan pronto como estén pigmentados y tengan una forma y bordes irregulares. Estas lesiones usualmente permanecen asintomáticas y solamente son detectadas cuando hay una ulcera del epitelio demasiado grande y/o hemorragia..

Hay que enfatizar que es esencial mantener un alto índice de sospecha para cualquier lesión pigmentada dentro de la cavidad bucal, pero especialmente, por aquellas que se encuentran en los lugares de alto riesgo tales como el paladar y la encía.

Actualmente el paciente y su familia viven momentos de incertidumbre, para ellos ha sido difícil desde el momento en que el paciente estuvo en quirófano, para él desde tener los cuidados adecuados, no poder comer bien, no poder llevar su vida igual que antes. El y su familia están muy agradecidos con el personal académico de la Universidad Nacional Autónoma de México por las atenciones brindadas.



REFERENCIAS

- (1) Sapp J, Eversole L, Wysocki G. Patología Oral y Maxilofacial contemporánea. Primera Edición. España: Editorial Harcourt, 2000. Pp. 188–193.
- (2) Neville B, Damm D, White D, Waldron C. Color Atlas of Clinical Oral Pathology. Philadelphia: Editorial Lea & Febiger. 1991. Pp. 158-159, 272-273, 218-219.
- (3) Regezi J, Sciubba J. Patología Bucal. Segunda Edición. México: Editorial Interamericana McGraw – Hill, 1995. Pp 176-179, 585-586.
- (4) Kumar V, Abbas A, Fausto N. Patología estructural y funcional. Séptima Edición. España: Editorial Elsevier. Pp. 273-343.
- (5) Marx R. Oral and Maxilofacial Pathology A Rationale for Diagnosis and treatment. Primera edición. Honk Kong: Quintessence Publishing, 2003. Pp.725-737.
- (6) Conley J. Melanoma of the head and neck. Segunda Edición. Germany: Editorial Medical Publishers, 1990. Pp. 1-2.
- (7) Lever W, Schamburg G. Histopathology of the skin. Septima Edición. United States of America: Editorial J.B. Lippncott Company, 1990. Pp. 780-797.
- (8) Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Spirito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma: a review of the literatura. Oral Pathol Med. 2008; 11: 5-6



- (9) Foster P, Dunn E, Karl K, Snir J, Nyce C, Harvey A, Pettis R. Cellular Magnetic Resonance Imaging: In Vivo Imaging of Melanoma Cells in Lymph Nodes of Mice. *Neoplasia*. March 2008; Vol.10,Num.3: 207-216
- (10) Hich M, Flaitz C. Oral mucosal melanoma: Epidemiology and pathology. *Oral Oncology*. 1999; 36: 152-169.
- (11) Magremann M, Vervet C. Mélanome de la muqueuse buccale. *Service de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*. 2008;109: 175 -177.
- (12) Kavanagh B, Campell R, Patterson J, O'Neill R, Cardinale R, Kaugars G, Desmoplastic Malignant Melanoma of the Palatal Alveolar Mucosa: Sustained disease – free survival after surgery and postoperative radiotherapy. *Oral Med*. 2000; 89: 465-470.
- (13) Umeda M, Komatsubara H, Shigeta T, Ojima Y, Minamikawa T, Shiboya Y, Yokoo S, Komori T. Treatment and prognosis of malignant melanoma of the oral cavity: Preoperative surgical procedure increases risk of distant metastasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod*. 2008; 106: 51-57.
- (14) Pandey M, Abraham E, Mathew A, Ahamed I. M. Primary Malignant Melanoma of the upper aerodigestive tract. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 1999; 28: 45-49.
- (15) Bhattacharyya N, Norris C, Colevas A, Chasse T. Intramucosal Spread of malignant melanoma of the oral cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 119: 711.



- (16) Pandey M, Mathew A, Abraham E, Ahamed I, Nair K. Primary malignant melanoma of the mucous membranes. *European Journal of Surgical Oncology*. 1998; 24: 303-307.
- (17) Gorsky M, Epstein J, Columbia B. Melanoma from the mucosal surfaces of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 715 – 719.
- (18) Doval D, Ro C, Sabitha K, Misra V, Manil K. Malignant melanoma of the oral cavity: report of 14 cases from a regional cancer centre. *European Journal of Surgical Oncology* 1996; 22: 245-249.
- (19) http://es.wikipedia.org/wiki/Melanoma_maligno. E.U.A. Marzo 2008.
- (20) <http://www.emedicine.com/derm/fulltopic/topic761.htm#>. Liott E. E.U.A American Academy Dermatology. 21 Febrero 2007.
- (21) <http://dare.uvu.vu.nl/bitstream/1871/11534/1/8137.pdf>. E.U.A. 2008.



IMAGENES

Figuras: 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 19.

Marx R. Oral and Maxilofacial Pathology A Rationale for Diagnosis and treatment. Primera edición. Honk Kong: Quintessence Publishing, 2003. Pp.725-737.

Figuras 14 y 15:

Sapp J, Eversole L, Wysocki G. Patología Oral y Maxilofacial contemporánea. Primera Edición. España: Editorial Harcourt, 2000. Pp. 188–193.

Figuras: 6, 7, 8, 9 y 11

http://es.wikipedia.org/wiki/Melanoma_maligno. E.U.A. Marzo 2008.

Figuras: 12, 13, 16 y 17

<http://dare.uvu.vu.nl/bitstream/1871/11534/1/8137.pdf>. E.U.A. 2008.

Figuras: 18

<http://www.emedicine.com/derm/fulltopic/topic761.htm#>. Liott E. E.U.A
American Academy Dermatology. 21 Febrero 2007.



TABLAS

Tabla: 1

Marx R. Oral and Maxilofacial Pathology A Rationale for Diagnosis and treatment. Primera edición. Honk Kong: Quintessence Publishing, 2003. Pp.725-737.

Tabla: 2 y 4

Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Spirito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma: a review of the literatura. Oral Pathol Med. 2008;11:5-6

Tabla 3

http://es.wikipedia.org/wiki/Melanoma_maligno. E.U.A. Marzo 2008.