



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**MELANOMA PRIMARIO DE MUCOSAS DE CABEZA Y
CUELLO EN MEXICANOS MESTIZOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. FRANCISCO JAVIER GUERRERO HUERTA

DR. KUAUHYAMA LUNA ORTÍZ

DIRECTOR DE TESIS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO



MÉXICO, D.F.

2012



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.

Melanoma primario de mucosas de cabeza y cuello en Mexicanos mestizos.

Resumen

Objetivo: Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología en el manejo, evolución y pronóstico de los pacientes con melanomas de mucosas de cabeza y cuello.

Material y métodos: Entre Abril de 1979 a Diciembre de 2010, 66 pacientes con diagnóstico de Melanoma de mucosas de Cabeza y Cuello (MMCC). Se analizaron el sexo, edad al diagnóstico, sitio primario del tumor, tiempo de sintomatología, tratamiento previo al ingreso, diámetro mayor del tumor por clínica, presencia de adenopatías, metástasis a la presentación y localización de las mismas, tipo de tratamiento dentro de la institución, tipo de cirugía realizada, modalidad de radioterapia, realización de disección de cuello y tipo de la misma, diagnóstico histopatológico, ruptura capsular, estado de márgenes, TNM y estadio clínico según la AJCC, presencia, localización, método de diagnóstico y tratamiento de las recurrencias, estado del paciente al último seguimiento (vivo o muerto, se consideraron como muertos todos los pacientes perdidos con enfermedad); se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables. El análisis de la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad se realizó con el estimador de Kaplan-Meier.

Resultados: 66 pacientes, 28 (42.4%) varones y 38 (57.6%) mujeres, con una edad media de 55.39 años (rango 28 a 93 años). 41 pacientes (62.1%) recibieron tratamiento previo, a 32 de éstos se les realizó sólo biopsia insicinal. 34 pacientes (51.5%) a su ingreso presentaron

adenopatías y 7 pacientes (10.6%) se presentaron con enfermedad metastásica principalmente en pulmón (4 pacientes, 6.1%). 36 pacientes (54.6%) se estadificaron en etapa clínica IVa (AJCC-7ma). A 59 (89.4%) pacientes se les realizó cirugía, en 49 pacientes (74.2%) se realizó resección amplia y en 31 pacientes (47%) se realizó disección ganglionar de cuello. . En 19 pacientes (28.8%) los márgenes se reportaron positivos A 48 pacientes (72.7%) se les brindó RT, 37 de ellos (56.1%) adyuvante. 46 pacientes (69.3%) presentaron recurrencia, 20 pacientes (30.3%) en forma regional.

La supervivencia global fue de 25.8% y 20.7% a 3 y 5 años, respectivamente, con una media de seguimiento de 44.8 meses (rango, 29.5-60.1 meses). El periodo libre de enfermedad fue de 18.4% a 3 años con una media de seguimiento de 34.9 meses (rango, 19-51 meses).

Conclusión: Los melanomas de mucosa de la región de cabeza y cuello corresponde a una patología rara, con sólo series pequeñas de casos reportados. Aunque es difícil un seguimiento a largo plazo por el pronóstico sombrío de esta enfermedad, es necesario encontrar mejores tratamientos para lograr mejorar la sobrevida global y específica de la enfermedad.

Introducción

El Melanoma primario de mucosas de la región de cabeza y cuello es una lesión poco común asociada con un pobre pronóstico, originada de la proliferación anormal de melanocitos.

Este representa 1.3 a 1.4% de todos los melanomas y hasta el 15% de los melanomas de cabeza y cuello. ^(1,2)El primer caso de melanoma fué descrita por Weber en 1856 y el primero de región de cabeza y cuello fue descrito por Lincoln et. al. en 1885 ⁽³⁾. Su presentación más común es en la cavidad nasal, senos paranasales y en cavidad oral, particularmente el paladar duro. En la cavidad nasal, se presenta más comúnmente como obstrucción nasal y epistaxis llegando incluso a dolor y aumento de volumen. En cavidad oral, hasta el 30% presentan melanososis. A pesar de que los tumores que surgen de la mucosa respiratoria tienen diferentes características clinicopatológicas que los que surgen de la mucosa oral, tienen por igual pronóstico y resultados pobres.

La incidencia varía entre diferentes regiones geográficas, con incremento en países del Occidente a razón de 6-7% anual. ⁽⁴⁾, de éstos, el mayor porcentaje es entre los Afro americanos e Hispánicos residentes de ⁽²⁾ pero la mayor incidencia de Melanoma de mucosa oral ocurre en los Japoneses, 7.5% de todos los casos de melanoma ⁽⁵⁾.

La estadificación más usada hasta antes del 2010, es la de Ballantyne y es como sigue,

Etapa I: enfermedad local. Etapa II: enfermedad regional. Etapa III: metástasis a distancia ⁽⁶⁾.

A partir del 2010, la estadificación es determinada de acuerdo a la 7ma edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) para melanomas de mucosas de cabeza y cuello. ⁽⁷⁾

TUMOR PRIMARIO

T3	Enfermedad en mucosa
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada
T4b	Enfermedad muy avanzada

GANGLIOS REGIONALES

Nx	No determinados
N1	Sin metástasis a ganglios
N2	Con metástasis a ganglios

METÁSTASIS A DISTANCIA

M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

La melanina está presente en el estudio histopatológico en 60% de los casos y en los casos amelánicos, se utiliza la Inmunihistoquímica con la determinación de vimentina, S-100 y la más específica, HBM-45. (6)

Dentro de los factores pronósticos mencionados en la AJCC-7ma, están el tamaño de los ganglios linfáticos, ruptura extracapsular, ganglios en niveles I-VII u otro grupo ganglionar y grosor tumoral (8) El propósito de este trabajo es revisar la experiencia de nuestro Instituto en el manejo y evolución de esta patología poco frecuente.

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo de Abril de 1979 a Diciembre de 2010, el cual incluye a todos los pacientes con diagnóstico de Melanoma de Mucosas de Cabeza y Cuello (MMCC). Se recolectaron los datos de 66 pacientes, las variables analizadas incluyeron sexo, edad al diagnóstico, sitio primario, evolución, características y tratamiento previo de la lesión, tipo de tratamiento dentro de la institución, reporte de histopatología, TNM y estadio clínico según la AJCC, características de la enfermedad recurrente y tratamiento, estado del paciente al último seguimiento (vivo o muerto, se consideraron como muertos todos los pacientes perdidos con enfermedad); se realizó un análisis descriptivo de cada variable. El análisis de la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad se realizó con el estimador de Kaplan-Meier.

Resultados:

66 pacientes, 28 (42.4%) varones y 38 (57.6%) mujeres, con una edad media de 55.39 años (rango 28 a 93 años). La media del diámetro mayor del tumor primario por clínica fue de 5.154 cm. El tiempo de evolución desde la aparición de la lesión o la sintomatología hasta el momento

del ingreso tuvo una media de 9.639 meses (rango, 1-60 meses). Las características clínicas de los pacientes al momento de su ingreso se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas a su ingreso

Variable			N (%)	
Sexo	Masculino		28 (57.6)	
	Femenino		38 (42.4)	
Síntomas a la presentación	Asintomático		10 (15.2)	
	Sintomático		56 (84.4)	
Diagnostico previo	No		25 (37.9)	
	Si		41 (62.1)	
	Tipo de Tratamiento	Biopsia incisional		32 (48.5)
		Biopsia excisional		4 (6.1)
		Cirugía		4 (6.1)
Cirugía +QT + RT		1 (1.5)		
Localización	Fosas nasales		33 (50)	
	Cavidad oral		26 (39.4)	
	Senos Paranasales		5 (7.6)	
	Orofaringe		1 (1.5)	
	Otros (transglótico)		1 (1.5)	
Adenopatías	No		32 (48.5)	
	Si		34 (51.5)	
	Localización	Unilateral	19 (28.8)	
		Bilateral	15 (22.7)	
Metástasis a la presentación	No		59 (89.4)	
	Si		7 (10.6)	
	Localización de las metástasis	Pulmón		4 (6.1)
		Hueso		1 (1.5)
		SNC		1 (1.5)
Hueso + Pulmón		1 (1.5)		

La tabla 2 muestra la distribución de pacientes de acuerdo al TNM y el estadio clínico de acuerdo a la clasificación de Melanoma de Mucosas de la AJCC 7ma.

Tabla 2. Distribución de acuerdo al TNM

T	N 0/ M 0	N 0/ M1	N 1/ M0	N1/ M1
T3	15	0	9	0
T4a	12	0	14	3
T4b	3	2	6	2

La tabla 3 muestra el estadio clínico de acuerdo a la clasificación de melanoma de mucosas de la AJCC 7ma.

Tabla 3. Estadio Clínico

	N (%)
III	15 (22.7)
IV A	36 (54.6)
IV B	8 (12.1)
IV C	7 (10.6)

La cirugía fue el tratamiento más utilizado, ya fuese como tratamiento único o seguido de radioterapia o quimioterapia; se realizó disección de cuello en 31 pacientes de forma terapéutica o electiva el tipo se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y RADIOTERAPIA

Tratamiento		N (%)	
Cirugía	No		7 (10.6)
	Si		59 (89.4)
	Tipo Resección	Marginal	9 (13.6)
		Amplia	49 (74.2)
		Otra (quimioterapia, cuidados paliativos)	1 (1.5)

	Tipo de Cirugía reportada por cirujano	R 0 (sin tumor macroscópico residual)		52 (78.8)
		R 1		4 (6.1)
		R 2		3 (4.5)
Disección de Cuello	No			35 (53)
	Si			31 (47)
	Lateralidad	Ipsilateral		31 (47)
		Tipo	Radical Clásica	8 (12.1)
			Radical Modificada	17 (25.8)
			Selectiva	6 (9.1)
		Contralateral		18 (27.3)
		Tipo	Radical Clásica	1 (1.5)
			Radical Modificada	13 (19.7)
	Selectiva		4 (6.1)	
Finalidad	Terapéutica		24 (36.4)	
	Electiva		7 (10.6)	
Radioterapia	No			18 (27.3)
	Si			48 (72.7)
	Modalidad	Neoadyuvancia		6 (9.1)
		Adyuvancia		37 (56.1)
		Tratamiento único		5 (7.6)

El 72.7% recibió radioterapia en una de tres modalidades (ver tabla 4). La media del diámetro mayor del tumor por patología fue de 5.3 cm, se realizó microscopia electrónica en 15 pacientes (22.7%) e inmunohistoquímica a 18 (28.8%) pacientes. Se reportó invasión a hueso en 27 pacientes (40.9%) y ruptura capsular en 8 pacientes (12.1%). En 19 pacientes (28.8%) los márgenes se reportaron positivos.

Se documentó recurrencia en 46 pacientes (69.7%), el diagnóstico de las mismas se hizo sólo por clínica en 10 pacientes (15.2%), por imagen en 7 pacientes (10.6%), con ambas en 29 pacientes (43.9%); la localización de las recurrencias y el tratamiento de las mismas se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Tipo de recurrencia y tratamiento

Tipo de Recurrencia	Tratamiento de la recurrencia						N (%)
	Ninguno	Cirugía	RT	QT	Combinada	Paliativos	
Local	0	6	1	0	0	0	7 (10.6)
Regional	2	9	2	2	4	1	20 (30.3)
Regional y a distancia	1	4	3	2	1	1	12 (18.2)
Distancia	2	1	0	2	1	1	7 (10.6)
No Recaída	20	0	0	0	0	0	20 (30.3)
Total (%)	25 (37.9)	20 (30.3)	6 (9.1)	6 (9.1)	6 (9.1)	3 (4.5)	66 (100)

El estado del paciente al último seguimiento reporta 5 pacientes (7.6%) perdidos sin enfermedad, 31 pacientes (47%) perdidos con enfermedad, 6 pacientes (9.1%) vivos con enfermedad, 7 pacientes (10.6%) vivos sin enfermedad, 16 pacientes (24.2%) muertos con enfermedad y 1 paciente (1.5%) muerto sin enfermedad; considerando 18 pacientes vivos (27.3%) ya que los pacientes perdidos con enfermedad se clasificaron como muertos. La supervivencia global fue de 25.8% y 20.7% a 3 y 5 años, respectivamente, con una media de seguimiento de 44.8 meses (rango, 29.5-60.1 meses). El periodo libre de enfermedad fue de 18.4% a 3 años con una media de seguimiento de 34.9 meses (rango, 19-51 meses). Las curvas de la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente.

La sobrevida por etapa clínica se describe en la figura 3.

Figura 1. Supervivencia global

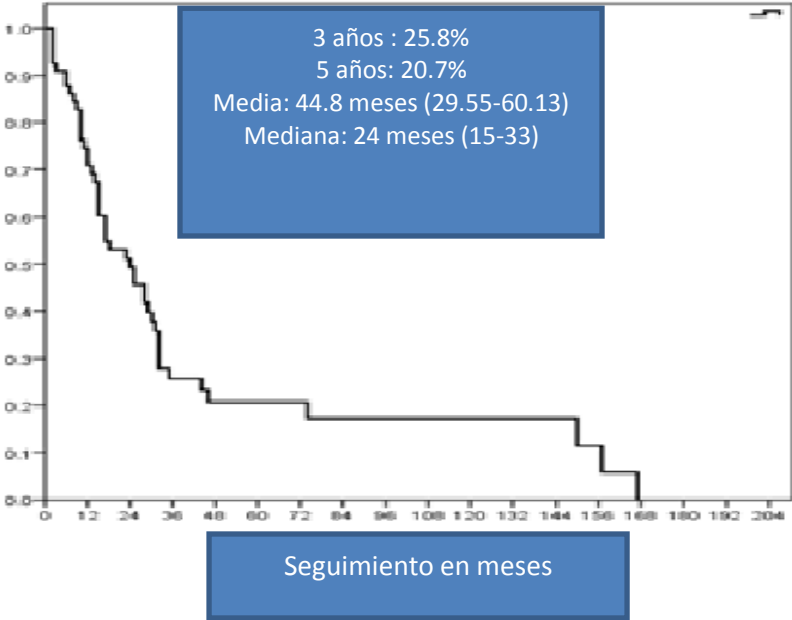


Figura 2. Periodo libre de enfermedad

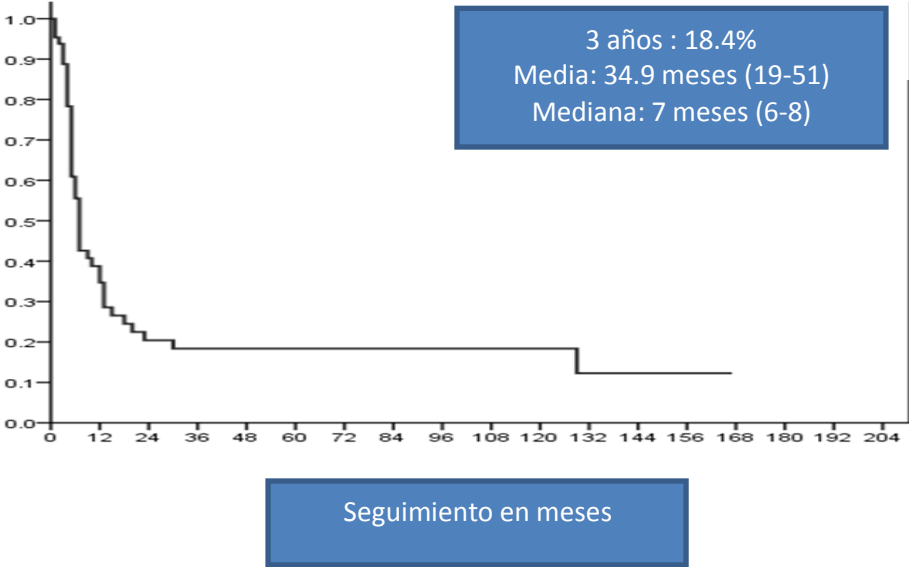
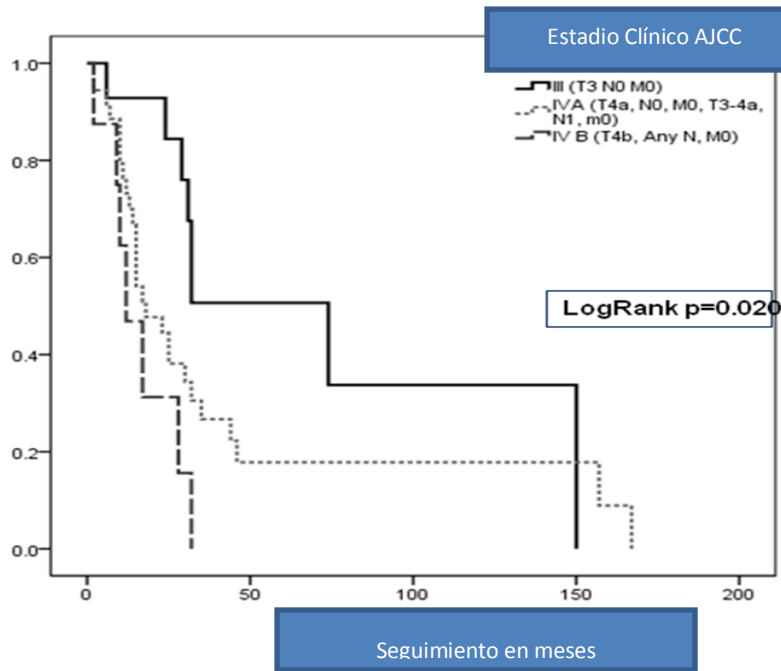
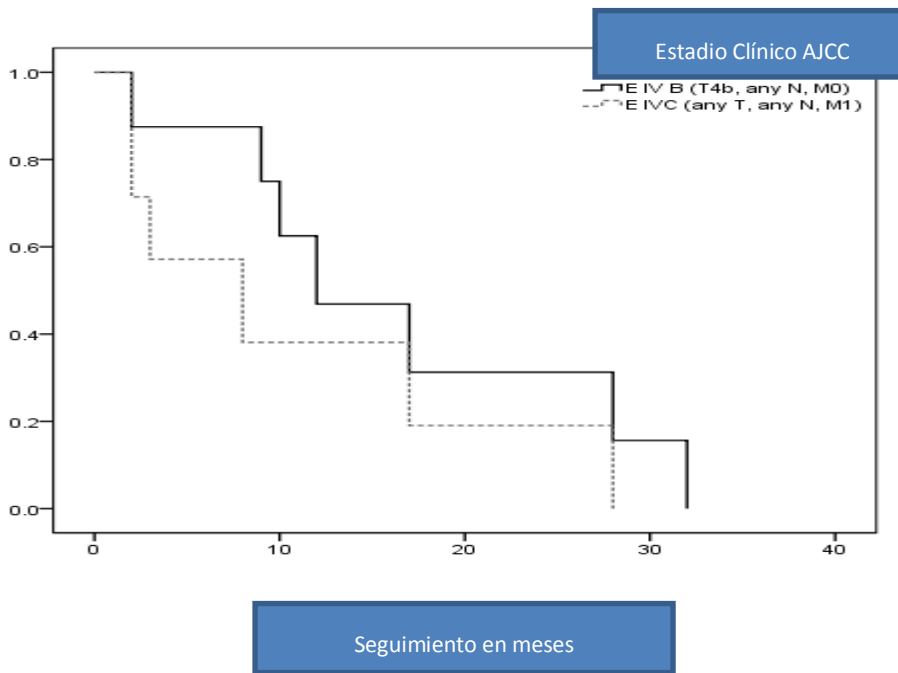


Figura 3. Sobrevida por etapa clínica



	III	IVA	IVB
Media	76 m (39-113)	44.8 (23.7-66)	16.5 (8.6-24)
Mediana	74 m (32-116)	18 (11-25)	12 (4-20)
3 años	50.6%	26.7%	0%
5 años	50.6%	17.8%	0%
10 años	33.8%	17.8%	0%

Figura 4. Comparación de sobrevida entre etapa clínica IVB y IVC



Discusión

El melanoma de mucosas de la región de cabeza y cuello, representa del 6 al 8% de los melanomas de la región de cabeza y cuello. ⁽²⁾

El factor pronóstico más importante es el Estadio clínico. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 incluye una nueva clasificación para este raro tumor ⁽⁷⁾. La enfermedad tiene un pobre pronóstico aún con limitada carga tumoral por lo que se omite la estadificación T1 y T2. Cuando se evalúan los tumores T3 y T4 con los promedios de sobrevida, están bien relacionados a la extensión de la enfermedad y el pronóstico. ⁽⁸⁾

La edad media de presentación fue de 55.9 años, a diferencia de las series reportadas por Vandenhende et.al ⁽⁹⁾ y Koivunen et. al ⁽²⁰⁾ con medias de edad de 68 y 70 años respectivamente aunque el rango de edades no varió de entre los 20 a los 93 años de edad lo que evidencia como patología de presentación entre 7ª y 8ª década de la vida. En nuestra serie predomina el sexo femenino (57.6%), aunque en la mayoría de las series más grandes, predomina la presentación en los varones (Institut Gustave-Roussy ¹⁰, Institute Nazionale Tumori ¹¹, M.D. Anderson Hospital ¹², Memorial Sloan-kettering Cancer Center ¹³).

La mayoría de los pacientes en nuestra serie presentaron síntomas a su ingreso (84.4%), reportándose en la mayoría de las series como los síntomas más predominantes la epistaxis y obstrucción nasal en presentación sinusal y como masa frías y pigmentada en cavidad oral ^(14, 16). Reportamos una media de presentación de síntomas hasta el diagnóstico de 9. 639 meses, como lo reporta Tomicic et. al ^(14) con una media de 9 meses.

La principal localización en nuestra serie fué la fosa nasal (50%) seguida de la cavidad oral (39.4%), similares resultados reportados por Patel et. al y Loree tr ^(15, 16) y se presentaron con enfermedad ganglionar el 51.5% de los pacientes, en contraste con lo reportado por Ross et. al ⁽¹⁷⁾ con enfermedad ganglionar del 18.7%.

El procedimiento terapéutico más realizado fue la cirugía en 59 pacientes (89.4%) y de éstos, a 49 pacientes se les realizó resección amplia y a 9 resección marginal, reportando R0 en 52 pacientes (78.8%). De los reportes en series grandes, el Institut Gustave- Roussy y el Memorial Sloan Kettering Cancer Center llevaron a cirugía el 100% de sus casos, el Istituto Nazionale Tumori el 90% de sus casos y el M.D. Anderson Hospital el 79% de sus casos, teniendo en cuenta que la mayoría de sus casos se encuentran en estadio I, según la clasificación de Ballantyne's (18)

Se realizó disección ganglionar de cuello en 31 pacientes (47%) y de éstos, a 18 (27,3%) de manera bilateral. Se brindó Radioterapia en 48 pacientes (72,7%), principalmente en modalidad de adyuvancia en 37 pacientes (56.1%).

Tenam et. al, (10) reportó control local con cirugía del 26%, con cirugía y Rt del 62% y control global del 46% en un seguimiento de 3.8 años. La cirugía radical más radioterapia es la modalidad terapéutica con mejores resultados reportados en las diferentes series (19) aunque también hay series en que no hay diferencias estadísticamente significativas en el control local o sobrevida entre los pacientes que se les brindó RT vs Cirugía más RT.

Se documentó recurrencia en 46 pacientes (69.7%), a 20 de éstos (30.3%) se les realizó cirugía. Las recurrencias se reportan en las diferentes series en rangos de 31-85% con sobrevidas de 19 y 31% a 3 y 5 años respectivamente (21)

La sobrevida global reportada en esta serie es de 25.8% y 20.7% a 3 y 5 años. Koivunen et. al (20) reporta sobrevida global de 44% y 27 % a los 3 y 5 años, esto demuestra diferencias significativas de acuerdo al T y estadio clínico.

La sobrevida respecto al sitio de presentación, Manolidis S et al (22) la reporta a 5 años de 30.9%, 13.3%, 12.3% y 0% en cavidad nasal, faringe, cavidad oral y senos paranasales.

La sobrevida por etapa clínica (AJCC 2010) la reportamos como sigue, a 3, 5 y 10 años de 50.6%, 50.6% y 33.8% en EC III, 26.7%, 17.8%, 17.8% en EC IVa y 0% a 3 años en EC IVab.

Shiga et. al (²³) reporta la sobrevida a 5 años respecto a la etapa clínica, combinando la clasificación de Ballantyne y de la AJCC 2010, de 40.4%, 46.4% y 38.1% para Etapa clínica I, II y III respectivamente, así como de 25.8%, 0% y 0% para etapa clínica IVA, IVB y IVC respectivamente evidenciando diferencia significativa incluso en las subdivisiones dentro de la etapa clínica IV.

En nuestra serie reportamos diferencias significativas en la sobrevida a los 3 y 5 años respecto a la Etapa clínica III, IVA y IVB, siendo en ésta última de 0 % en el seguimiento a 3 y 5 años.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre la etapa clínica IVB y IVC.

El periodo libre de enfermedad se reporta de 18.4% a 3 años, C Vandenhende et. al reporta 38.1% a 3 años en los pacientes a los que se les realizó cirugía más Radioterapia. (⁹)

CONCLUSIÓN

El melanoma de mucosa de cabeza y cuello es una patología rara pero agresiva, siendo los objetivos del tratamiento la radicalidad con márgenes negativos, aunque esto es difícil ya que la mayoría de pacientes acude a valoración en etapas clínicas más avanzadas y limita dicho procedimiento. Aún con tratamiento radical y adyuvancia, el control local y la sobrevida global aún siguen teniendo pobre pronóstico. Ninguna terapia adyuvante ha mostrado que aumento el pronóstico, aunque sí hay evidencia de mejoría en control local.

Pocos estudios evalúan la sobrevida por etapa clínica en relación a la más reciente clasificación AJCC 2010, comprobándose en los diferentes reportes, que esta clasificación es más eficiente para estadificar adecuadamente la enfermedad y pronosticar su sobrevida ya que se encuentran diferencias significativas de acuerdo al T y etapa clínica.

Referencias

1. MCLAUGHLIN CC, WU XC, JEMAL A ET AL. INCIDENCE OF NONCUTANEOUS MELANOMAS IN THE U.S. *CANCER* 2005;103:1000–1007.
2. CHANG AE, KARNELL LH, MENCK HR. THE NATIONAL CANCER DATA BASE REPORT ON CUTANEOUS AND NONCUTANEOUS MELANOMA: A SUMMARY OF 84,836 CASES FROM THE PAST DECADE. *CANCER* 1998;83:1664–1678
3. LINCOLN RP. A CASE OF MELANO-SARCOMA OF THE NOSE CURED BY GALVANOCAUTERIZATION. *N Y MED J* 1885;42:406–407.)
4. PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. GLOBAL CANCER STATISTICS, 2002. *CA-A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS* 2005;55:74–108.
5. MCLEAN N, TIGHIOUART M, MULLER S. PRIMARY MUCOSAL MELANOMA OF THE HEAD AND NECK. COMPARISON OF CLINICAL PRESENTATION AND HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF ORAL AND SINONASAL MELANOMA. *ORAL ONCOL* 2008;44:1039–46.
6. GOLDSMII HS, SHAH JP, KIM DH: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LYMPH NODE DISSECTION IN THE TREATMENT OF MALIGNANT MELANOMA. *CANCER* 28: 808.1970.
7. AJCC CANCER STAGING MANUAL. 7TH ED. NEW YORK: SPRINGER; 2010
8. DAVID G. PFISTER, KIE-KIAN ANG, MUCOSAL MELANOMA OF THE HEAD AND NECK *J NATL COMPR CANC NETW.* 2012;10:320-338
- 9.- C VANDENHENDE1, X LEROY, SINONASAL MUCOSAL MELANOMA: RETROSPECTIVE SURVIVAL STUDY OF 25 PATIENTS THE *JOURNAL OF LARYNGOLOGY & OTOLOGY* (2012), 126, 147–151.
10. TEMAM S, MAMELLE G, MARANDAS P, ET AL. POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR PRIMARY MUCOSAL MELANOMA OF THE HEAD AND NECK. *CANCER.* 2004;103: 313–319.
- 11.- GUZZO M, GRANDI C, LICITRA L, ET AL. MUCOSAL MALIGNANT MELANOMA OF HEAD AND NECK: FORTY-EIGHT CASES TREATED AT ISTITUTO NAZIONALE TUMORI OF MILAN. *EUR J SURG ONCOL.* 1993;19:316–319.
12. STERN SJ, GUILLAMONDEGUI OM. MUCOSAL MELANOMA OF THE HEAD AND NECK. *HEAD NECK.* 1991;13:22–27.
13. PATEL SG, PRASAD ML, ESRIG M, ET AL. PRIMARY MUCOSAL MALIGNANT MELANOMA OF THE HEAD AND NECK. *HEAD NECK.* 2002;24:247–257
14. TOMICIC J, WANEBO HJ. MUCOSAL MELANOMAS. *SURG CLIN NORTH AM* 2003;83:237-52.
15. PATEL SG, PRASAD ML, ESCRIG M, SINGH B, SHAHA AR, KRAUS DH, ET AL. PRIMARY MUCOSAL MALIGNANT MELANOMA OF THE HEAD AND NECK. *HEAD NECK* 2002;24:247-57
16. LOREE TR, MULLINS AP, SPELLMAN J, ET AL. HEAD AND NECK MUCOSAL MELANOMA: A 32-YEAR REVIEW. *EAR NOSE THROAT J.* 1999;78:372–375.
17. ROSS MI, HENDERSON MA. MUCOSAL MELANOMA. 5TH EDITION. QUALITY MEDICAL PUBLISHING, INC. ST. LOUIS,MO. 2009; PP. 337–349.

18. WILLIAM M. MENDENHALL, MD,* ROBERT J. AMDUR, MD HEAD AND NECK MUCOSAL MELANOMA AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY • VOLUME 28, NUMBER 6, DECEMBER 2005

19. MARCO KREGLI, M.D.LAURA MASINI, M.D., RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MUCOSAL MELANOMA OF THE UPPER AERODIGESTIVE TRACT: ANALYSIS OF 74 CASES. A RARE CANCER NETWORK STUDY INT. J. RADIATION ONCOLOGY BIOL. PHYS., VOL. 65, NO. 3, PP. 751–759, 2006

20.- KOIVUNEN P, BÄCK L, ACCURACY OF THE CURRENT TNM CLASSIFICATION IN PREDICTING SURVIVAL IN PATIENTS WITH SINONASAL MUCOSAL MELANOMA. LARYNGOSCOPE. 2012 AUG;122(8):1734-8

21.- HUANG SF, LIAO CT, KAN CR, CHEN IH. PRIMARY MUCOSAL MELANOMA OF THE NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES: 12 YEARS OF EXPERIENCE. J OTOLARYNGOL 2007;36:124–9

22. MANOLIDIS S, DONALD PJ. MALIGNANT MUCOSAL MELANOMA OF THE HEAD AND NECK. REVIEW OF THE LITERATURE AND REPORT OF 14 PATIENTS. CANCER 1997;80:1373–1386.

23. KIYOTO SHIGA, MD,1 TAKENORI OGAWA, MD MALIGNANT MELANOMA OF THE HEAD AND NECK:
A MULTI-INSTITUTIONAL RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CASES IN NORTHERN JAPAN. HEAD NECK. 2012 MAR 31