



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE ONCOLOGÍA**

**INCIDENCIA DEL MELANOMA DE MUCOSAS EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

P R E S E N T A:

DR. OSCAR ALEJANDRO GÓMEZ CATARINO

PROFESOR TITULAR:

DR. CARLOS ALBERTO LARA GUTIÉRREZ

ASESOR DE TESIS:

DR. CARLOS ALBERTO LARA GUTIÉRREZ

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2019



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.

VoBo

**DR. ALBERTO LARA GUTIÉRREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
CONSULTOR TÉCNICO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, DR EDUARDO LICEAGA**

DEDICATORIA

A mis padres, Lidia y Adrián, por todo, en serio, por todo.

A los pacientes que he tenido la oportunidad de tratar, es a ellos a quienes les he aprendido todo y con quienes más que agradecido, estoy en deuda.

A mis maestros, que me han conducido en este privilegiado, asombroso y aterrador camino de la Cirugía.

A mis hermanos y amigos, por profesar admiración hacia mi persona y mis decisiones profesionales, un estímulo que, sin duda, me alienta a continuar en los momentos difíciles de la profesión.

A Ximenita, Renata y *Carlitos*, por existir.

INDICE

I.- INTRODUCCION	5
II.- MARCO TEÓRICO	6
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
IV.- JUSTIFICACIÓN	18
V.-HIPÓTESIS.....	18
VI.- OBJETIVOS	19
VII.- METODOLOGÍA.....	19
VIII.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
IX.- RECURSOS	24
X.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	25
XI.- ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	26
XII.- RESULTADOS Y ANALISIS	27
XIII.- DISCUSIÓN.....	34
XIV.-CONCLUSIONES	35
XV.- REFERENCIAS.....	36
XVI.- REFERENCIAS.....	40

I. INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno que deriva de los melanocitos y es de origen cutáneo en la mayoría de los casos. No obstante, puede aparecer también en superficies mucosas o en el interior del ojo y las leptomeninges. Debido a su potencial metastásico, el melanoma es el causante de más del 90% de las muertes relacionadas con neoplasias cutáneas¹. Las tasas de incidencia del melanoma se han multiplicado por 5-7 en las cuatro últimas décadas, mientras que la mortalidad empezó a estabilizarse a comienzos de los años noventa, debido fundamentalmente a una detección más precoz de melanomas cutáneos en etapas más iniciales.. Los melanomas en estadio precoz suelen ser curables mediante escisión quirúrgica, que es a su vez, el pilar del tratamiento en enfermedad loco regional.

Los melanomas de mucosas (MM) generalmente conllevan a un peor pronóstico que esos que se originan de sitios cutáneos. Debido a la rareza del melanoma de mucosas, y debido a la biología única y los retos clínicos que representan los melanomas de la mucosa de cada sitio anatómico, el entendimiento de estas lesiones malignas y su tratamiento óptimo, aún es limitado. Existen diferencias sustanciales en la mucosa, al contrario de los melanomas cutáneos que tienen implicaciones importantes para el manejo de los pacientes³.

El objetivo de este trabajo es describir la incidencia del melanoma de mucosas en los pacientes del servicio de oncología del hospital general de México entre los años 2009-2019 así como su presentación clínica describiendo su sitio de presentación, histología, estado ganglionar y etapa clínica de acuerdo al tumor primario en base al mismo, describir el tratamiento otorgado. Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo en el cual se analizaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma de mucosas del servicio de oncología del Hospital General de México de enero de 2009 a enero 2019, se analizaron las

características sociodemográficas, así como las características clínicas de los pacientes.

II. MARCO TEÓRICO

MELANOMA DE MUCOSAS

El melanoma es un tumor maligno que deriva de los melanocitos y es de origen cutáneo en la mayoría de los casos. No obstante, puede aparecer también en superficies mucosas o en el interior del ojo y las leptomeninges. Debido a su potencial metastásico, el melanoma es el causante de más del 90% de las muertes relacionadas con neoplasias cutáneas. Las tasas de incidencia del melanoma se han multiplicado por 5-7 en las cuatro últimas décadas, mientras que la mortalidad empezó a estabilizarse a comienzos de los años noventa, debido fundamentalmente a una detección más precoz de melanomas cutáneos más finos. El melanoma cutáneo *in situ* e invasivo temprano puede presentar un aspecto muy sutil, pero la dermatoscopia ha permitido mejorar la precisión en el diagnóstico. Los melanomas en estadio precoz suelen ser curables mediante escisión quirúrgica. La biopsia del ganglio centinela proporciona información adicional sobre el pronóstico. En un panorama global sobre el tratamiento del melanoma de mucosas, a los pacientes con enfermedad en estadio III se les puede ofrecer la posibilidad de la inmunoterapia adyuvante¹. Para el melanoma metastásico, los tratamientos orales que actúan sobre vías de señalización mutantes (p. ej., inhibidores de BRAF y MEK) y las inmunoterapias que actúan como inhibidores de puntos de control (p. ej., anticuerpos anti-CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PD-L1) representan un gran avance terapéutico^{1,3}.

Aunque el melanoma maligno se manifiesta comúnmente como lesiones cutáneas, este puede desarrollarse de los melanocitos en la mucosa en una proporción de sólo un 1.3% de todos los melanomas. De estos, el 55.4% son melanomas de mucosas de la cabeza y el cuello, caracterizado como melanocitos con transformación maligna en la interfase del epitelio - tejido conectivo con migración

hacia el epitelio y el tejido conectivo, respectivamente. El melanoma de mucosa orofaríngea, por ejemplo, es extremadamente raro, ya que la mayoría de presentación de casos del melanoma de mucosas (MM) del área de cabeza y cuello, es en la cavidad oral (50%)^{2,3}.

Los melanomas que pueden originarse del revestimiento epitelial mucoso del tracto respiratorio, alimentario y genitourinario, todos ellos contienen melanocitos igual que en la piel. Los melanomas de mucosa generalmente conllevan a un peor pronóstico que esos que se originan de sitios cutáneos puesto que existen diferencias sustanciales en la mucosa, al contrario de los melanomas cutáneos, características que tienen implicaciones importantes para el manejo de los pacientes. Debido a la rareza del melanoma de mucosas, y debido a la biología única y los retos clínicos que representan los melanomas de la mucosa de cada sitio anatómico, el entendimiento de estas lesiones malignas y su tratamiento óptimo, aún es limitado^{1,3-6}.

Un estimado de los melanomas de mucosas son multifocales, comparado con menos del 5% de aquellos que se originan de la piel. Independientemente del sitio primario, la escisión local amplia del melanoma de mucosas ofrece la mejor oportunidad para la sobrevida libre de enfermedad cuando es técnicamente posible. Sin embargo, la resección completa con márgenes negativos es difícil con frecuencia por el patrón de crecimiento lentiginoso asociado al melanoma de mucosas, la enfermedad multifocal y las dificultades anatómicas^{7,8}.

La mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad metastásica al final, a pesar de las resecciones completas. Mientras que la sobrevida global a 5 años en el melanoma cutáneo es de 80%, en el melanoma de mucosas es del 25% en la mayoría de las series de casos reportadas hasta la actualidad^{8,9}. Además de tener un resultado oncológico inferior por el tiempo de diagnóstico, puede ser que los pacientes con melanoma de mucosas tengan una sobrevida peor asociada al estadio clínico en comparación con otros subtipos de melanoma desde el tiempo de

desarrollo de enfermedad metastásica clínica^{10,11}. Las complicaciones significativas de la enfermedad que resultan de la falla en el control del sitio primario deben ser balanceadas contra la morbilidad de una resección más agresiva¹². Es así que tanto las preferencias del paciente, como las consideraciones en la calidad de vida, son críticas en la determinación de la extensión de la cirugía^{13,14}.

Los melanomas mucosos son un subtipo de melanoma genéticamente diferente, albergan más cambios y diferencias en el número de copias de ADN que los melanomas cutáneos, y pueden presentar mutaciones activadoras en KIT, lo que puede hacer que los tumores sean sensibles a los fármacos que inhiben KIT (p. ej., Imatinib)^{1-3,15}.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a su frecuencia tan baja, hasta el momento, no se cuenta con una estadística formal con respecto a la incidencia y prevalencia del melanoma de mucosas en México. El programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés) recoge datos sobre la incidencia de cáncer, tratamiento y resultado de los registros de Estados Unidos, que actualmente representa el 28% de la población estadounidense. El registro exige una tasa de comprobación de casos del 98% y lleva a cabo programas de control de calidad continuos para garantizar la integridad y la coherencia de la codificación de datos, por lo que sus resultados son de alta certeza. Bishop y cols. condujeron un estudio de análisis de esta base de datos sobre el melanoma durante un período de 12 años, en el cual se obtuvo una muestra de 219,890 pacientes con melanoma, de los cuales el 1.2% fue registrado como melanoma de mucosas (219 casos anuales), en donde la gran mayoría se presentaron en etapa clínica III.²

Según el SEER en 2019, con respecto al melanoma de piel, el número de casos nuevos es de 22.2 por 100,000 hombres y mujeres por año. El número de muertes, de 2.5 por 100,000 hombres y mujeres por año. Estas tasas están ajustadas a la edad y basadas en los casos y muertes de 2012-2016. Aproximadamente el 2.3 por

ciento de hombres y mujeres serán diagnosticados con melanoma de la piel en algún punto durante su vida. En 2016, había un estimado de 1,195,608 personas viviendo con melanoma de piel en los Estados Unidos^{1,2}.

De los 87,110 casos de melanoma diagnosticado en los Estados Unidos en 2017, menos del 2% se desarrollaron en las superficies mucosas del cuerpo. En general, los pacientes diagnosticados con melanoma de mucosas, son mayores, con edad media de presentación a los 70 años, aunque el melanoma de mucosas de cavidad oral, frecuentemente se presenta a edades tempranas ^{3,4}. Es más común en mujeres que en hombres, principalmente debido al desarrollo de enfermedad en el tracto genital ^{3, 5,6}.

Aunque la incidencia de melanoma cutáneo se ha incrementado rápidamente en Norteamérica, la incidencia del melanoma de mucosas se ha mantenido estable en el tiempo^{7,8}. El melanoma cutáneo está asociado a la exposición de luz ultravioleta, pero la localización anatómica del melanoma de mucosas excluye la exposición ultravioleta como un factor de riesgo. Hasta el momento no se han identificado claramente los factores de riesgo en esta enfermedad⁹.

En México, aún no se cuenta con reporte oficial de la incidencia ni prevalencia del melanoma de mucosas debido a que los reportes de esta patología generalmente se incluyen en las neoplasias de acuerdo al sitio anatómico primario (tumores de cabeza y cuello, tumores del tracto digestivo, tumores ginecológicos, etc.) o estos se incluyen en la estadística del melanoma cutáneo.

FACTORES DE RIESGO

La radiación solar, es un factor de riesgo mayor directamente vinculado para el desarrollo de melanoma cutáneo, sin embargo, es improbable que este factor esté implicado en el melanoma de mucosas, el cual ocurre en superficies no expuestas al sol. Para el MM oral, se ha sugerido que el consumo de tabaco fumado sea un

factor de riesgo, porque se ha demostrado que las lesiones orales pigmentadas son más prevalentes entre fumadores. De igual manera, se ha sugerido que la exposición al formaldehído sea un factor de riesgo para MM sinonasal, desde que se han reportado casos entre sujetos trabajadores expuestos a esta sustancia de manera profesional en la industria. No se ha documentado la relación entre la aparición del MM y la exposición a virus como virus del papiloma humano o herpes virus^{3,16,17}.

PATOLOGÍA Y BIOLOGÍA

En contraste con el melanoma cutáneo, la biología y la patogénesis del MM es pobremente entendida. Los estudios experimentales más recientes se han dirigido específicamente a MM de cabeza y cuello, principalmente en la cavidad oral, sitio en donde es notoriamente más frecuente. Los precursores de melanocitos crecen de la cresta neural, de donde migran a su destino final a través del mesénquima embrionario hacia sus rutas específicas. La mayoría de los melanocitos se localizan en la epidermis y en la dermis de la piel, pero no es raro hallarles en otras estructuras del cuerpo como los ojos o la superficie mucosa de la región de cabeza y cuello, en particular en la región sinonasal¹⁸⁻²¹. La presencia y función de los melanocitos en la membrana mucosa aún no se ha esclarecido, aunque algunos estudios han apoyado la hipótesis de una función antimicrobiana e inmunológica. Estudios recientes suponen que el MM de la cavidad oral, se desarrollan a partir de nevos pigmentados, áreas pigmentadas pre-existentes o de novo de mucosa aparentemente normal²². En 2005, Kahn et al sugirieron que el MM de la cavidad oral se podría desarrollar de la transformación de una pigmentación oral benigna. Así como en la patogénesis de algunas otras entidades tumorales, se ha postulado la hipótesis de la existencia de células precursoras que se originan de los melanocitos madre o progenitores^{23,24}. Estos melanocitos que siguen una serie de alteraciones moleculares, adquirirán un fenotipo maligno. Otra hipótesis sugiere que las células precursoras podrían desarrollarse como melanocitos maduros permaneciendo en la submucosa, como resultado de alteraciones moleculares o

citogenéticas específicas, adquiriendo un fenotipo desdiferenciado con la ganancia de la capacidad de auto renovación²⁴⁻²⁶.

La patogénesis del MM se encuentra bajo control de muchas vías de señalización. El análisis del perfil genético del MM ha identificado la vía del mitógeno activado proteína-cinasa (MAPK), con la señalización en cascada de RAS/MEK/ERK como el que se encuentra involucrado en el melanoma de mucosas de cavidad oral. Además, la vía de PI3K-PTEN (Tabla 1.), en conjunto con la alteración de otros genes y proteínas, también parece estar presente la patogénesis del melanoma de mucosas²⁵⁻²⁷.

Tabla 1.

Alteraciones moleculares en el melanoma de mucosas primario de cavidad oral.

Gen	Mutación	Frecuencia.
<i>cKIT</i>	pK642E pN8222I pV560D pL576P	7/8%
<i>BRAF</i>	pD594N pT599T	3%
<i>NRAS</i>	G12D G13C Q61R	14/22%
<i>GNAQ/GNAI1</i>	pQ209L	<1%
<i>Cyclin D1</i>	Gene amplification	10%
<i>cMyc</i>	Gene amplification	62,5%

DIAGNÓSTICO

Síntomas y signos clínicos

Los síntomas de presentación del melanoma de mucosas difieren en relación con el sitio de origen. En el tracto sinonasal, los signos y síntomas tempranos (obstrucción nasal y descarga, epistaxis, dolor facial) son similares a los

padecimientos inflamatorios y, por tanto, conllevan a un retraso en el diagnóstico. Otras manifestaciones (exoftalmos, oftalmoplejía, cefalea, infiltración a la piel y ulceración) son menos frecuentes, pero se relacionan con una etapa clínica más avanzada²⁸. En la endoscopia, los MM pueden presentarse como lesiones carnosas, polipoideas, que en la mayoría de los casos son unilaterales. Las lesiones pueden presentar diferentes grados de pigmentación, con la peculiaridad de que en ocasiones presentan diferentes pigmentaciones en la misma lesión tumoral. Comparado con el melanoma de la cavidad oral, los tumores completamente amelánicos son raros, pero cuando se presentan, se asocian con un peor pronóstico por la biología más agresiva y la mayor dificultad diagnóstica. Además, con frecuencia se pueden observar múltiples lesiones (lesiones satélites), hasta centímetros a distancia del tumor principal con diseminación a lo largo de los planos mucosos y submucosos. En senos paranasales los sitios más frecuentes de presentación son los cornetes inferiores, pared nasal lateral y septum (43.21 y 24.2%, respectivamente)²⁹. El involucro de los senos paranasales es principalmente debido a lesiones que se desarrollan en el seno maxilar y en el etmoides, mientras que las lesiones primarias en el seno frontal y esfenoidal son extremadamente raras. Al contrario de las lesiones de los senos paranasales, las lesiones que se desarrollan en la cavidad oral, pueden ser diagnosticadas más tempranamente debido a la mayor accesibilidad para la inspección. El melanoma de la mucosa oral generalmente se presenta como una lesión hiperpigmentada, con un rango amplio de colores, que varía desde negro a café, gris rojizo o blanco. Interesantemente, las lesiones orales pueden ser amelánicas hasta en 10-30% de los casos, en quienes el diagnóstico puede ser todo un reto.

El MM de la cavidad oral, puede tener apariencia nodular o macular. Las lesiones maculares son planas, y hasta un tercio de los pacientes tienen una historia larga de pigmentación mucosa (melanosis), la cual es considerada la fase de crecimiento radial previo a la invasión de los tejidos subyacentes (fase de crecimiento vertical). Los tumores nodulares, al contrario, tienen una superficie irregular y se presentan como lesiones ulceradas y exofíticas. La ulceración y la hemorragia, se presentan

como un signo avanzado de la enfermedad, asociado al crecimiento vertical de la lesión. Así como en el tracto sinonasal, también es posible observar lesiones satélites en la cavidad oral, donde los sitios que mayor involucro presentan son el paladar duro, la encía maxilar y mandibular, mientras que en otros subsitios es extremadamente raro (lengua, piso de la lengua)³⁰.

Como regla general, el riesgo de involucro ganglionar al momento de presentación es mayor en las lesiones orales (25-43%) que en las lesiones sinonasales (menor al 10%). En un análisis de series de 254 pacientes con MM de cavidad oral, se encontró una tasa de hasta 43% de involucro ganglionar al momento de presentación (Su et al., 2012). Sin embargo, esta tasa tan alta de involucro ganglionar pudo haberse presentado debido a la alta tasa de lesiones primarias mayores de 4 cm (61%). Los niveles I (68%), II (68%) y III (23%) son los que por mucho, se encuentran afectados, mientras que la frecuencia de metástasis en los niveles IV (12%) y V(2%) es mucho menor. En las lesiones orales, el riesgo de metástasis regionales es considerado mayor en lesiones con una profundidad de infiltración mayor a 5 mm (Patel et al., 2002). Wu et al. (Wu et al, 2014), por otro lado, hallaron que los melanomas de mucosas con un patrón de crecimiento nodular tienen un mayor riesgo de involucro ganglionar comparado con melanomas maculares. Por esta razón, están a favor de la disección electiva de cuello en pacientes con melanoma de mucosas con patrón macular o nodular mayores de 4 cm, mientras que la vigilancia del cuello en MM nodular es adecuada en lesiones menores de 4 cm. Notablemente, el riesgo de metástasis ganglionares (65.5%) y a distancia (59.3%) en lesiones faringo-laríngeas es definitivamente mayor que en otros subsitios de cabeza y cuello^{30,31}.

La incidencia de metástasis a distancia al momento de presentación inicial es baja (5 al 10%) sin diferencia significativa entre las lesiones orales y las sinonasales (Patel et al., 2002; Bachar et al., 2008). Los sitios predominantes de localización distal son el cerebro y los pulmones, mientras que el involucro de múltiples órganos se detecta en hasta un tercio de los casos (Patel et al. 2002)^{1,17,30}.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con melanoma de mucosas permanece sombrío debido a que este tumor tiene una alta propensión a la recaída, independientemente de la radicalidad de la resección y del tratamiento adyuvante administrado. Se han observado fallas locales, regionales y a distancia en hasta el 81% de los pacientes y se presentan en combinación en un número significativo de casos (López et al., 2016; Gavriel et al., 2011). La frecuencia y naturaleza de la recurrencia de la enfermedad explica las tasas pobres de supervivencia, con una sobrevida global a 5 años menor del 35% (López et al., 2016)³¹⁻³³.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico.

Después de décadas de escaso progreso, se ha desarrollado una nueva generación de opciones terapéuticas con múltiples fármacos aprobados desde el 2011 para pacientes con melanoma avanzado. En particular, las terapias dirigidas (terapias blanco) e inmunoterapia, han cambiado de manera muy efectiva el tratamiento del melanoma cutáneo. Las terapias dirigidas incluyen inhibidores BRAF, dabrafenib y vemurafenib; el inhibidor de MEK, trametinib; e inhibidores KIT. Los fármacos como Vemurafenib, dabrafenib y trametinib se recomienda como una opción estándar con nivel de evidencia tipo 1 para el tratamiento de pacientes con mutación BRAF V600 quienes han sido diagnosticado con melanoma metastásico irreseccable³⁴.

El gen KIT está mutado o presente en un gran número de ciertos subtipos de melanoma, incluido el melanoma de mucosas. Los fármacos que están siendo probados en ensayos clínicos para pacientes en EC IV con KIT mutado incluyen imatinib, dasatinib, y nilotinib. Imatinib, dasatinib y nilotinib se recomiendan como una opción individualizada con un nivel 3 de evidencia. Las opciones de inmunoterapia incluyen ipilimumab, un anticuerpo monoclonal que se encuentra dirigido a los linfocitos T citotóxicos asociados a una molécula-4 (CTLA-4) y los inhibidores de vías del ligando de muerte programada-1 (PD-1) /PD-ligando (PDL-

1), nivolumab y pembrolizumab. Ipilimumab, nivolumab, y pembrolizumab se recomiendan como una opción estándar como evidencia tipo 1 en pacientes con melanoma metastásico o irresecable³¹⁻³⁵.

Comparado con el melanoma cutáneo u ocular, el melanoma de mucosas se asocia con menores tasas de supervivencia a 5 años. Sin embargo, el descubrimiento reciente de los cambios moleculares subyacentes al desarrollo del melanoma, ha ofrecido una nueva esperanza para el desarrollo de terapias sistémicas más efectivas.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

La terapia adyuvante estándar para el melanoma de mucosas aún no ha sido establecida. Varios estudios muestran beneficios clínicos con el empleo de quimioterapia adyuvante, mientras muestran resultados no concluyentes que favorezcan el resultado oncológico de manera consistente. (Patel et al., 2002; Yi et al., 2011)³⁶.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía aún se considera el tratamiento pilar de la mayoría de los melanomas de mucosas, sobre todo en la región de cabeza y cuello, a pesar de la falta de estudios prospectivos y randomizados que apoyen este abordaje. La descripción de y las indicaciones para los procedimientos quirúrgicos y abordajes individualizados se encuentran fuera de los objetivos de este trabajo, sin embargo, como regla general, el objetivo principal de la cirugía en melanoma de mucosas es la escisión tumoral con márgenes libres. Los márgenes libres, de hecho, se consideran uno de los factores pronósticos más importantes en el melanoma de mucosas. (Michel et al., 2014). La importancia de los márgenes libres debe sopesarse tomando en cuenta que, en muchas de las ocasiones, la anatomía compleja de los sitios de aparición del melanoma de mucosas, son difíciles de obtener. Por otra parte, a pesar de la cirugía radical, una proporción clínicamente significativa de pacientes con MM presentará enfermedad recurrente con varias combinaciones de recaída local, regional y a distancia (Bachar et al., 2008; Fico et al., 2015; Sun et al., 2014). Por

un lado, esto confirma que el MM es una neoplasia muy agresiva, con una alta tendencia a recurrir a pesar de un tratamiento adecuado y, por otro lado, una cirugía agresiva no se traduce en mejor sobrevida^{36,37}.

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad recurrente.

Sólo en una minoría de casos, una recurrencia local es susceptible de tratamiento quirúrgico. Primeramente, una recurrencia local está asociada con metástasis a distancia en un número significativo de casos. Segundo, la cirugía puede ser considerada una opción viable si se puede lograr una escisión radical, pero esto es particularmente difícil debido al patrón infiltrativo y multilocular de crecimiento de la recurrencia (Hayashi et al., 2012). Finalmente, la morbilidad intrínseca de la escisión quirúrgica puede ser inaceptable, especialmente en aquellas lesiones que desplazan, envuelven o infiltran estructuras neurovasculares vitales.

RADIOTERAPIA

La Radioterapia al lecho tumoral se recomienda con un grado de recomendación tipo 3 en todos los pacientes.

Indicación para radioterapia postoperatoria. A pesar de la rareza de esta enfermedad, existe una cantidad sustancial de información retrospectiva con múltiples series de casos reportados. En el trabajo del grupo francés GETTEC, sobre 160 pacientes con melanoma de mucosas de cabeza y cuello, tratados entre 1980 y 2008, se analizaron los resultados obtenidos con cirugía y cirugía más RT. En los pacientes tratados con RT postoperatoria, se obtuvieron significativamente menos fallas locales (29.9 vs 55.6%) pero no hubo diferencia en la sobrevida global. En base a múltiples estudios retrospectivos, se aconseja la radioterapia postoperatoria como una terapia estándar en todos los pacientes como nivel de evidencia tipo 3. (Chan et al., 2012)³⁶.

SEGUIMIENTO

No se han estandarizado los períodos de frecuencia del examen médico, debido a que los sujetos con melanoma pueden recaer a os 5 años posteriores al diagnóstico; se han documentado recaídas de hasta 10 años después del tratamiento quirúrgico. Después de los 5 años de seguimiento, está justificada la revisión médica una vez al año por el resto de la vida del paciente con historia de melanoma por el riesgo de desarrollar una neoplasia ulterior. El riesgo estimado es de entre 4 y 8%. (AIOM, 2014)^{3,37}.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma de mucosas posee una baja incidencia reportada en la literatura, la gran mayoría de esta corresponde a reportes de caso y pequeñas series de casos, las cuales no son representativas de la población y solo se limitan a describir las características sociodemográficas. Hasta nuestro conocimiento, no existe una descripción de la incidencia y las características clínicas de los pacientes portadores de esta enfermedad. Dado que el Hospital General de México es una institución de referencia a nivel nacional, consideramos que los pacientes atendidos en esta institución constituyen una muestra representativa de la población del país por lo que los resultados de la presente revisión serán de gran utilidad para la comunidad médica de nuestro país.

IV. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que existen algunos reportes en la literatura sobre esta entidad oncológica, esta suele ser limitada y de series de casos de poco volumen. Es por eso que consideramos que realizar el estudio de estos casos en el servicio de Oncología del HGM, aportará información que servirá de apoyo para orientar la conducta diagnóstica y terapéutica en los casos que se presenten en los servicios de Oncología a nivel nacional e internacional. Pese a que la incidencia a nivel mundial es baja, en México no se cuenta con un registro epidemiológico de esta patología, la presente revisión podrá ser referencia para la investigación ulterior de dicha enfermedad.

V. HIPOTESIS.

El melanoma de mucosas de los pacientes del Servicio de Oncología del Hospital General de México presentará una incidencia predominantemente mayor en la región de cabeza y cuello con respecto al resto de los sitios anatómicos descritos en la literatura, en su mayoría en etapa clínica III al diagnóstico.

VI. OBJETIVOS.

Objetivo General.

Describir la incidencia del melanoma de mucosas en los pacientes del servicio de Oncología del Hospital General de México entre los años 2009-2019 así como su presentación clínica, describiendo el sitio de presentación, histología, estado ganglionar y etapa clínica de acuerdo al tumor primario y tratamiento otorgado.

Objetivos específicos.

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con melanoma de mucosas.
- Identificar la forma de presentación clínica más común del melanoma de mucosas.
- Reportar resultados oncológicos en relación al tratamiento de cada paciente.

VII. METODOLOGÍA

a. Tipo y diseño de estudio

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

b. Población

Se incluyeron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de melanoma de mucosas de la consulta del servicio de Oncología del HGM en el período comprendido de enero de 2009 a enero 2019, tomando los expedientes de pacientes mayores de 16 años y con diagnóstico confirmatorio en el servicio de Patología del hospital y que hayan sido sometidos a alguna modalidad terapéutica en el servicio.

c. Tamaño de la muestra

Expedientes presentes en el archivo clínico de oncología de pacientes con diagnóstico de melanoma de mucosas comprendido en el periodo del 1 de enero del 2009 al 1 de enero de 2019. Se realizó muestreo por conveniencia tomando todos los pacientes con el diagnóstico de melanoma de mucosas por lo que no se calculó un tamaño de muestra.

d. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión

- i. Expedientes de pacientes con edad mayor o igual a 16 años
- ii. Expedientes de pacientes a quienes se les abrió expediente en la Unidad de Oncología del Hospital General de México con diagnóstico de melanoma de mucosas
- iii. Expedientes de pacientes con estudio histopatológico confirmatorio de biopsia tomada en la Unidad o con revisión de laminillas

Exclusión

- i. Expedientes de pacientes con expediente clínico único incompleto.
- ii. Expedientes de pacientes con intervención quirúrgica fuera del servicio de Oncología del HGM
- iii. Expedientes de pacientes menores a 16 años de edad

Eliminación

- i. Expedientes de pacientes con datos faltantes sobre las variables de interés.
- ii. Expedientes de pacientes que fallecieron por otra causa.

e. Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Género	Si es masculino o femenino	Cualitativa	Nominal	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
Apariencia clínica	Aspecto clínico de la lesión	Cualitativa	Nominal	Ulcerado Bordes: regulares o irregulares Exofítico
Localización anatómica	Cavidad oral, conjuntiva, mucosa anal o genital.	Cualitativa	Nominal	Cavidad oral, conjuntiva, mucosa anal o genital, tracto aerodigestivo.
T clínico	Tamaño de la lesión al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Milímetros
N clínico	Presencia de ganglios metastásicos al momento del diagnóstico	Cualitativa	Ordinal	N1, N2abc, N3, satelitosis, microsateletosis, metástasis en tránsito
Tipo Histológico	Nombre asignado al cáncer según el origen en cualquiera de las capas germinales	Cualitativa	Nominal	Amelánico, ulcerado, nodular.

Modalidad Tratamiento quirúrgico	Tipo de tratamiento quirúrgico otorgado a la lesión maligna	Cualitativa	Nominal	Resección oncológica Escisión local Amputación Disección ganglionar
Adyuvancia	Tipo de tratamiento otorgado posterior al tratamiento quirúrgico	Cualitativa	Nominal	Radioterapia Quimioterapia Terapia blanco Inmunoterapia
Período libre de enfermedad	Tiempo transcurrido desde la desaparición de evidencia de la enfermedad hasta la recurrencia	Cuantitativa	Discreta	Meses

f. Procedimiento

Se recolectaron los expedientes clínicos de los pacientes atendidos en la Unidad de Oncología en el periodo de 01 de enero de 2009 al 01 de enero 2019, con diagnóstico de melanoma de mucosas confirmado por hallazgo clínico y confirmado con biopsia incisional o escisional; se revisaron estudios de extensión, así como el tratamiento recibido (quirúrgico con o sin adyuvancia) y, de acuerdo a la etapa clínica establecida al momento del diagnóstico. Se subdividieron los grupos de pacientes para determinar, según su estadio clínico, el tratamiento otorgado y el tiempo transcurrido hasta haber presentado recurrencia o hasta su última revisión en consulta. Se valoraron los expedientes dependiendo de los criterios de inclusión y se excluyeron en caso de no haberlos cumplido. Se creó una hoja de recolección de datos personales, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos específica para esta revisión. Se creó una base de datos a través del programa Excel. En la base de datos, se clasificaron los resultados entre las diferentes variables de interés. Posteriormente se realizó un análisis de los datos obtenidos ya que por tratarse de un estudio descriptivo se reportaron los datos utilizando frecuencias (absolutas y acumuladas) y medidas de tendencia central (media, mediana, moda, desviación estándar dependiendo de la distribución de las variables) los datos se analizaron usando el programa SPSS versión 20 y Stata 10. Finalmente, se redactó la presente tesis para fines de investigación.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez realizado el muestreo en el tiempo establecido y elaborado la página de datos en el programa de Excel, según los resultados dados, se tabularon mediante el programa Stata 10 y SPSS versión 20. Se realizó un análisis utilizando frecuencias (absolutas y acumuladas) y medidas de tendencia central (media, mediana, moda, desviación estándar). Finalmente se redactó la tesis para fines de investigación, representando los resultados en tablas y gráficas.

IX. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Los recursos materiales son los existentes dentro del Hospital, no se necesitó de recursos financieros. Como recursos humanos: investigador principal, así como los investigadores asociados quienes realizaron la revisión de expedientes, la recolección de datos, el análisis de datos y la redacción del proyecto.

RECURSOS NECESARIOS

Los recursos materiales son los existentes dentro del Hospital, acceso a los expedientes del archivo clínico de la Unidad de Oncología.

X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mayo a agosto de 2019				
	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Búsqueda y recopilación de información	XXXX			
Elaboración de marco teórico	XXXX			
Elaboración de protocolo	XXXX			
Revisión de expediente		XXXX	XXXX	XXXX
Organización y análisis de resultados				XXXXX
Elaboración de conclusiones				XXXX

XI. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se tomaron en cuenta para la realización del estudio la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong, septiembre de 1989. En donde se establece: es misión del médico salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y conciencia están dedicados al cumplimiento de esta misión. La finalidad de la investigación biomédica que implica a personas debe ser la de mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

Ya que se trata de un estudio con carácter retrospectivo, donde no se realizó ninguna intervención clínica en el paciente, de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación este proyecto cumple criterios para ser considerado SIN RIESGO por lo que no fue necesario solicitar consentimiento informado específico por parte del paciente.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Este estudio se llevó a cabo con a manera de tesis para la obtención de una especialidad; así como la publicación de éste en una revista científica.

XII. RESULTADOS Y ANÁLISIS

A continuación, se exponen los resultados obtenidos de la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma de mucosas en la Unidad de Oncología. De manera anticipada, vale la pena comentar que a pesar de que en la Unidad, se han tratado pacientes con melanoma de mucosa en vulva en el servicio de Ginecología Oncológica, la búsqueda sistematizada en el registro de Consulta Externa y en el registro de diagnósticos histopatológicos de la Unidad de Anatomía Patológica, no se obtuvieron datos sobre expedientes de pacientes con melanoma de mucosas en este sitio, a nivel genitourinario u otro, excepto melanomas de mucosas de la región de cabeza y cuello.

Se reunió un total de 30 pacientes con diagnóstico de melanoma de mucosas, de los cuales 17 fueron mujeres con edad promedio de 65 años al momento del diagnóstico y 13 hombres con edad promedio de 64 años (Tabla 1 y 2). El sitio de predominio de presentación de MM, fue en la mucosa de conjuntiva (n = 15; 50%), predominantemente del lado derecho (n=8; 26%). En su mayoría, los pacientes se presentaron en EC III al momento del diagnóstico (n=12), en etapa clínica IV se presentaron 8 pacientes (26%). Debido a que en la Unidad de Oncología se brinda atención a pacientes con diagnóstico oncológico independientemente de que este se haya hecho dentro o fuera del Hospital General de México, no fue posible estadificar a 7 pacientes de la muestra, ya que estos fueron sometidos a biopsia o tratados previamente fuera de la Unidad, solo se confirmó el diagnóstico con revisión de material. Se presentaron 2 casos de melanoma amelanico (6.6%); uno de ellos con presentación en la conjuntiva izquierda y el segundo caso en fosa nasal izquierda.

TABLA 1. TABLA DE DISTRIBUCIÓN POR SEXOS Y SITIO ANATÓMICO

SEXO	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
FEMENINO	8 (53.3)	7 (77.8)	0	0	0	1 (100)	1 (100)	17 (56.7)
MASCULINO	7 (46.7)	2 (22.2)	2 (100)	1 (100)	1 (100)	0	0	13 (43.3)
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

*X² de tendencia;
p*= 0.206
N=30 (%)

EDAD	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
40-50	3	4	1	1	1	1	0	6 (20)
51-60	8	2	0	0	0	0	1	3 (10)
61-70	4	2 (22.2)	0	1 (100)	0	0	0	11(36.6)
71 y MÁS	3(20)	5(55.6)	0	0	0	1	1 (100)	10 (33.3)
TOTAL	15(50)	9(30.3)	2(6.7)	1 (3.3)	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3)	30(100)

Prueba exacta de Fischer
N = 30 (%)

ETAPA CLÍNICA	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
II	3 (20)	0	0	0	0	0	0	3 (10.0)
III	5 (33.3)	4 (44.4)	1 (50)	0	1 (100)	1 (100)	0	12 (40.0)
IV	2 (13.3)	5 (55.6)	1 (50)	1 (100)	0	0	1 (100)	10 (33.3)
NO CLASIFICABLE	5 (33.3)	0	0	0	0	0	0	5 (16.7)
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

*X² de tendencia;
p* = 0.489
N=30 (%)

La etapa clínica III fue la de mayor frecuencia, esto debido a que, como está actualmente referido en la bibliografía mundial, al momento del diagnóstico, las lesiones suelen presentarse en estadios avanzados por lo que su etapificación comienza en EC III (principalmente en la cavidad oral), seguido por la EC IV (n=10).

Puesto que estas lesiones, inicialmente suelen tratarse como alteraciones inflamatorias de los senos paranasales o la cavidad oral, el diagnóstico suele hacerse casi siempre cuando presenta infiltración a estructuras adyacentes. Dependiendo del sitio en donde se origine la lesión, suelen desencadenar signos y síntomas insidiosos, sin embargo, las lesiones hiperpigmentadas subyacentes al tumor son altamente sugestivas de melanoma. En la tabla 3 se presentan las principales manifestaciones con las que se presentaron en la Unidad los pacientes de la casuística revisada.

TABLA 3. SIGNOS Y SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO

TIPO DE MANIFESTACIÓN	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
TUMOR	6 (40)	7 (77.8)	2 (100)	1 (100)	0	0	0	16 (53.3)
ALTERACIONES VISUALES	3 (20)	0	0	0	0	0	0	3 (10)
EPISTAXIS	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (3.3)
LESIÓN HIPERPIGMENTADA	5 (33.3)	0	0	0	1 (100)	1 (100)	0	7 (23.3)
LESIÓN HIPOPIGMENTADA	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
ÚLCERA EN MUCOSA	0	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (3.3)
TUMOR Y EPISTAXIS	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (3.3)
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

*X² de tendencia;

p*= 0.053

N=30 (%)

Las lesiones hiperpigmentadas (o melanóticas como suele referirse en la bibliografía) en conjunto con la lesión tumoral friable o que protruye hacia los tejidos adyacentes, son los principales signos de esta patología. Gran parte de los pacientes que presentan melanoma de mucosas, dentro del cuadro clínico inicial, suelen referir nódulos regionales (cervicales en caso de cabeza y cuello; inguinales en caso de melanoma de mucosas del tracto genital). En la revisión realizada a cabo, se describen los casos que clínicamente se presentaron con enfermedad ganglionar palpable (tabla 4).

CASOS CON ADENOPATÍAS CLÍNICAMENTE POSITIVAS AL DIAGNÓSTICO

PRESENCIA DE ADENOPATIAS	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
SI	1 (6.7)	4 (44.4)	1 (50)	0	0	0	1 (100)	7 (23.3)
NO	14 (93.3)	5 (55.6)	1 (50)	1 (100%)	1 (100)	1 (100)	0	23 (76.7)
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

*X² de tendencia

p*= 0.144

N=30 (%)

Tabla 4. De la muestra obtenida (n=30) sólo el 23% se presentó con enfermedad ganglionar al diagnóstico, sin embargo, cabe señalar que esta se presenta principalmente en lesiones de cavidad oral y sus subsitios (paladar y encía, 3.3% y 3.3% respectivamente).

Como se ha descrito previamente en la revisión, la cirugía es el pilar del tratamiento en el MM, inclusive en el escenario paliativo. Ya se ha comentado la importancia de la obtención de márgenes quirúrgicos libres de tumor, así como la linfadenectomía en caso de adenopatías detectadas clínica o radiológicamente, así como dependiendo del sitio anatómico en donde se presente la lesión. En la serie que presentamos, en los MM de conjuntiva tratados quirúrgicamente fue más fácil obtener márgenes libres de tumor, no así en sitios más complejos como el paladar o el seno maxilar. (Tabla 5 y 6.).

TABLA 5. CASOS TRATADOS CON CIRUGÍA

CIRUGÍA	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
SI	13 (86.7)	5 (55.6)	1 (50)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	23 (76.7)
NO OPERADOS	2 (13.3)	4 (44.4)	1 (50)	0	0	0	0	7 (23.3)
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

X² de tendencia; p= 0.532
N=30 (%)

TABLA 6. TIPO DE CIRUGÍA

TIPO DE CIRUGÍA	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
EXENTERACIÓN NASAL	0	4 (44.4)	0	0	0	0	0	4
EXENTERACIÓN ÓRBITARIA	9 (60)	0	0	0	0	0	0	9
MAXILECTOMÍA	0	1 (11.1)	1 (50)	1 (100)	0	0	1 (100)	4
ESCISIÓN LOCAL	4 (26.7)	0	0	0	1 (100)	1 (100)	0	6
NO OPERADOS	2 (13.3)	4 (44.4)	1 (50)	0	0	0	0	7
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

X² de tendencia; p= 0.003
N=30 (%)

El procedimiento quirúrgico que con mayor frecuencia se ha llevado a cabo en nuestra Unidad por el diagnóstico de melanoma de mucosas, es la exenteración orbitaria. Sin embargo, en algunos casos cuando el melanoma está confinado a la mucosa de la conjuntiva tarsal, este puede ser tratado con escisiones locales amplias procurando los márgenes negativos (TABLA 7).

MÁRGENES	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
NO REPORTADOS	2 (13.3)	2 (22.2)	0	0	0	0	0	4
NEGATIVOS	8 (53.3)	0	1 (50)	0	1 (100)	1 (100)	0	11
POSITIVOS	3 (20)	1 (11.1)	0	1 (100)	0	0	1 (100)	6
NO VALORABLES**	0	3 (33.3)	0	0	0	0	0	3
NO OPERADOS	2 (13.3)	3 (33.3)	1 (50)	0	0	0	0	6
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

X² de tendencia; p= 0.344
 ** MUESTRA FRAGMENTADA
 N=30 (%)

Tabla 7. En 11 de los 23 casos tratados con cirugía en nuestra Unidad, fue posible obtener márgenes quirúrgicos negativos. Sólo en 6 pacientes no fue posible obtener margen libre de tumor (3 de ellos debido a la complejidad anatómica del tumor primario). De los casos obtenidos, no se llevó a cabo la cirugía programada puesto que los pacientes no se presentaron a la intervención. En algunas ocasiones, la naturaleza del tumor y del sitio anatómico en donde este se encuentra, no es posible obtener la pieza quirúrgica completa, por lo que no es posible determinar los márgenes debido a la fragmentación del espécimen.

En las etapas clínicas tempranas, o en sitios donde la diseminación linfática es menor que en la cavidad oral, por ejemplo, es factible el empleo del Ganglio Centinela para normar la conducta terapéutica ganglionar. Tabla 8.

MANEJO	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
GANGLIONAR DISECCIÓN RADICAL CERVICAL	0	4 (44.4)	1 (50)	0	0	0	1 (100)	6 (20)
SIN DISECCIÓN GANGLIONAR	14 (93.3)	4 (44.4)	1 (50)	1 (100)	0	0	0	20 (66.6)
DSOH	1 (6.7)	0	0	0	1 (100)	0	0	2 (6.7)
GANGLIO CENTINELA	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (100)	0	2 (6.7)
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

X² de tendencia; p= 001
 N=30 (%)

Tabla 8. En algunos casos, como cuando el MM se presenta como una lesión temprana, sin adenopatías clínicas palpables, está indicado realizar disecciones ganglionares selectivas.

A pesar de que, en gran parte de los casos con MM, el tratamiento quirúrgico es el que ofrece mayor control local, un porcentaje importante de estos, deberá recibir tratamiento adyuvante en cualquiera de sus modalidades para el control local o para retrasar la progresión (en caso de enfermedad metastásica). A continuación, se presenta la relación de casos que fueron sometidos a tratamiento adyuvante, en su mayoría radioterapia. Tabla 10 y 11.

ADYUVANCIA	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
RECIBIERON	6 (40)	4 (44.4)	1 (50)	0	1 (100)	0	1 (100)	13 (43.3)
NO RECIBIERON	9 (60)	5 (55.6)	1 (50)	1 (100)	0	1 (100)	0	17 (56.7)
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

X² de tendencia; p= 0.642
N=30 (%)

	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
RECIBIÓ RT	5 (33.3)	4 (44.4)	1 (50)	0	0	0	1 (100)	11 (36.7)
NO RECIBIÓ RT	10 (66.7)	5 (55.6)	1 (50)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0	19 (63.3)
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

X² de tendencia; p= 0.68
N=30 (%)

	CONJUNTIVA	FOSA NASAL	ENCÍA	ANTRO MAXILAR	LABIO SUPERIOR	LABIO INFERIOR	PALADAR	TOTAL
RECIBIÓ ADYUVANCIA	1 (6.7)	2 (22.2)	0	0	1 (100)	0	0	4
NO RECIBIÓ ADYUVANCIA	14 (93.3)	7 (77.8)	2 (100)	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	26
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

X² de tendencia; p= 0.206
N=30 (%)

Tabla 12. En sólo 4 casos se indicó terapia adyuvante (en 2 de ellos se indicó Dacarbazina y Nivolumab por presentar actividad tumoral a distancia posterior al tratamiento quirúrgico). En los casos revisados con MM de nuestra serie, a 2 se les indicó terapia tópica con Interferón (labio y conjuntiva; n=2)

Como se ha descrito previamente, un alto porcentaje de pacientes con melanoma de mucosas presenta recurrencia local, regional, a distancia o en combinación al momento de la detección de la misma. A continuación, se presentan los casos que recurrieron en nuestra revisión. (Tabla 13 y 14).

TABLA 13. RECURRENCIA Y SITIO ANATÓMICO

RECURRENCIA	CONJUNTIVA	FOSA		ANTRO	LABIO	LABIO	PALADAR	TOTAL
		NASAL	ENCÍA	MAXILAR	SUPERIOR	INFERIOR		
CON RECURRENCIA	3 (20)	4 (44.4)	1 (50)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0	11 (36.7)
SIN RECURRENCIA	8 (53.3)	2 (22.2)	0	0	0	0	1 (100)	11 (36.7)
CENSURA	4 (26.7)	3 (33.3)	1 (50)	0	0	0	0	8 (26.7)
TOTAL	15(50)	9(30.3)	2(6.7)	1 (3.3)	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3)	30(100)

*X² de tendencia
N=30

TABLA 14. SITIO DE RECURRENCIA DE ACUERDO AL SITIO DE TUMOR PRIMARIO

SITIO DE RECURRENCIA	CONJUNTIVA	FOSA		ANTRO	LABIO	LABIO	PALADAR	TOTAL
		NASAL	ENCÍA	MAXILAR	SUPERIOR	INFERIOR		
PULMÓN	0	1 (11.1)	0	0	1 (100)	0	0	2 (6.7)
HÍGADO	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (3.33)
GANGLIONAR / PARÓTIDA	2 (13.3)	0	0	0	0	0	0	1 (3.33)
PLEURA	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.33)
GANGLIONAR CERVICAL	0	0	0	0	0	1 (100)	0	1 (3.33)
GANGLIONAR + HEPÁTICAS	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (3.33)
HEPÁTICAS + ÓSEAS	0	0	1 (50)	0	0	0	0	1 (3.33)
LOCAL	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (3.33)
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	0	0	0	1 (100)	0	0	0	1 (3.33)
SIN RECURRENCIA	12 (80)	2 (22.2)	0	0	0	0	1 (100)	15 (50)
CENSURA	0	3 (33.3)	1 (50)	0	0	0	0	4 (13.3)
TOTAL	15 (50)	9 (30)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30

*X² de tendencia
N=30
P= 0.001

De la muestra global, se detectó recurrencia en 11 casos (Tabla 13), sin embargo, en 4 casos no fue posible determinar la ausencia de la recurrencia, pues no continuaron con el seguimiento. Los casos restantes (n=15) continuaron seguimiento sin evidencia de recurrencia, en su gran mayoría, los pacientes con melanoma de mucosas con sitio primario en conjuntiva (n=12). En la tabla 14 se describen los sitios de metástasis a distancia en recurrió la enfermedad.

XIII. DISCUSIÓN

Inicialmente, la muestra sometida a revisión contemplaba expedientes pertenecientes a pacientes con diagnóstico de melanoma de mucosas en general (como se ha expuesto en el marco teórico), sin embargo, durante la recolección de datos, sólo se obtuvieron expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma de mucosas de cabeza y cuello por lo que la muestra final fue limitada con tan solo 30 pacientes. Aunque existan registros (que no fueron hallados) de otros tipos de melanoma de mucosas en nuestra Unidad, los casos obtenidos durante esta revisión, son compatibles con los datos publicados en la literatura mundial, ya que el gran porcentaje de lo MM se encuentran en sitios cabeza y cuello. Existe disparidad en las series de casos disponibles en la literatura médica, pues se reporta que el MM de la cavidad oral, presenta una frecuencia del 30% con respecto a los demás sitios, sin embargo, en nuestra serie, el sitio más común de presentación del melanoma de mucosas es la conjuntiva ocular, misma que, a su vez, presenta un pronóstico más favorable en comparación con los de la cavidad oral o de senos paranasales.

La evidencia actual, sugiere el tratamiento adyuvante con Radioterapia para el control loco regional de los pacientes tratados con cirugía y en ausencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, sin embargo, como se menciona en las series reportadas (Bishop et al.) esta modalidad terapéutica, no confiere mayor sobrevida global.

A pesar de que en la actualidad la evolución en el tratamiento de la enfermedad metastásica ha logrado prolongar la sobrevida y mejorar las condiciones de los pacientes bajo este contexto, la terapia inmunológica aún es de difícil acceso para nuestra población, principalmente por los elevados costos, debido a esto, no fue posible obtener un resultado estadístico significativo pues en los casos en que se había indicado esta modalidad terapéutica, no se logró un seguimiento.

XIV. CONCLUSIONES

EL melanoma de mucosas sigue siendo hoy en día una entidad oncológica de muy baja frecuencia en la población general. Los datos obtenidos en la presente investigación revelan que la gran mayoría de los melanomas de mucosas que se presentaron en la población estudiada se manifiestan en la región de cabeza y cuello (100% de la muestra obtenida). Generalmente, es diagnosticada en etapas clínicas avanzadas. En una cantidad considerable de casos, presentan adenopatías regionales, característica clínica de esta enfermedad que confiere un mal pronóstico debido a la rapidez con la que se disemina por vía linfática, y que inclusive, llega a manifestarse de forma inicial, como enfermedad metastásica a distancia. Se observó que la radioterapia brinda un control local limitado, puesto que durante el seguimiento los pacientes desarrollan recurrencias en un breve período de tiempo posterior a la cirugía inicial.

De igual manera, se corroboró que, a pesar de la radicalidad de la cirugía llevada a cabo, es difícil obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor. Dicha característica postoperatoria es uno de los factores pronósticos con mayor preponderancia para presentar recurrencia, local, regional o a distancia. Asimismo, cabe señalar, que el sitio anatómico de la cabeza y cuello, principalmente los senos paranasales y la cavidad oral son sitios que representan complejidad quirúrgica, favoreciendo la presencia de márgenes positivos en el resultado quirúrgico final.

A pesar de los reportes recientes sobre el uso de terapia sistémica con quimioterapia, terapia blanco o anticuerpos monoclonales en el contexto de enfermedad metastásica, es difícil emplear esta modalidad terapéutica en nuestra población debido a los elevados costos de la misma y a que los pacientes con enfermedad a distancia, se presentan en malas condiciones generales (por metástasis viscerales, pulmonares o a sistema nervioso central).

En síntesis, el melanoma de mucosas sigue siendo una enfermedad agresiva que se presenta en etapas clínicas avanzadas por su sintomatología insidiosa, favoreciendo así el retraso en el diagnóstico, y que, a su vez, aunque durante el abordaje inicial de la lesión primaria, esta se considere resecable, el gran porcentaje (hasta el 80%) de los mismos presentarán recaída de la enfermedad, sobre todo si debutan con lesiones en la cavidad oral o con afección ganglionar.

XV. REFERENCIAS

1. Mucosal Melanoma: New Insights and Therapeutic Options for a Unique and Aggressive Disease, *Melanoma, Oncology Journal*. Benjamin A. Lerner, MDLatoya A. StewartDavid P. Horowitz, MDRichard D. Carvajal, MD. November 15, 2017
2. Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. Statistics at Glance. SEER 2019.
3. Bishop K, Olszewski AJ. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosalmelanomas: A population-based analysis. *nt. J. Cancer*. 2014; 134: 2961–2978.
4. Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T., et al: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: pp. 2135-2147
5. Torres-Cabala C.A., Wang W.L., Trent J., et al: Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous/mucosal type. *Mod Pathol* 2009; 22: pp. 1446-1456
6. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg* 2016; 120:425.
7. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2015; 103:1000
8. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, et al. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck* 2012; 30:1543.
9. Lotem M, Anteby S, Peretz T, et al. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol* 2003; 88:45.
10. Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA, et al. Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis. *Oncologist* 2016; 21:848.
11. Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10:345.
12. 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.

13. 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. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83:1664.
14. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO Jr, et al. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer* 1985; 55:1543.
15. Sutherland CM, Chmiel JS, Henson DE, Winchester DP. Patient characteristics, methods of diagnosis, and treatment of mucous membrane melanoma in the United States of America. *J Am Coll Surg* 1994; 179:561.
16. Pandey M, Mathew A, Abraham EK, et al. Primary malignant melanoma of the mucous membranes. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:303.
17. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:828.
18. Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of California cancer registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control* 1997; 8:246.
19. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg* 1970; 120:425.
20. 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.
21. Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998; 23:107.
22. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24:247.
23. DeMatos P, Tyler DS, Seigler HF. Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:733.
24. Bachar G, Loh KS, O'Sullivan B, et al. Mucosal melanomas of the head and neck: experience of the Princess Margaret Hospital. *Head Neck* 2008; 30:1325.
25. Johnson IJ, Warfield AT, Smallman LA, Watkinson JC. Primary malignant melanoma of the pharynx. *J Laryngol Otol* 1994; 108:275.

26. Amin HH, Petruzzelli GJ, Husain AN, Nickoloff BJ. Primary malignant melanoma of the larynx. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:271.
27. Chapman, P.B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J.B., Ascierto, P., Larkin, J., et al., 2011. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 364 (26), 2507–2516.
28. Clifton, N., Harrison, L., Bradley, P.J., Jones, N.S., 2011. Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review. *J. Laryngol. Otol.* 125 (5), 479–485.
29. Combs, S.E., Konkel, S., Thilmann, C., Debus, J., Schulz-Ertner, D., 2007. Local high-dose radiotherapy and sparing of normal tissue using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Strahlenther. Onkol.* 183 (2), 63–68.
30. Coutinho-Camillo, C.M., Lourenc, o, S.V., Soares, F.A., 2015. Head and Neck: primary oral mucosal melanoma. *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.*, in press Available from: <http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/OralMelanomaID6647.html>. Cramer, S.F., 2009. Stem cells for epidermal melanocytes—a challenge for students of dermatopathology. *Am. J. Dermatopathol.* 31 (4), 331–341.
31. Curioni-Fontecedro, A., Pitocco, R., Schoenewolf, N.L., Holzmann, D., Soldini, D., Dummer, R., et al., 2015. Intratumoral heterogeneity of MAGE-C1/CT7 and MAGE-C2/CT10 expression in mucosal melanoma. *BioMed Res. Int.* 2015, 432479.
32. Curtin, J.A., Fridlyand, J., Kageshita, T., Patel, H.N., Busam, K.J., Kutzner, H., et al., 2005. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 353 (20), 2135–2147.
33. Gavriel, H., McArthur, G., Sizeland, A., Henderson, M., 2011. Review: mucosal melanoma of the head and neck. *Melanoma Res.* 21 (4), 257–266.
34. Gilain, L., Houette, A., Montalban, A., Mom, T., Saroul, N., 2014. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 131 (6), 365–369.
35. Gilligan, D., Slevin, N.J., 1991. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br. J. Radiol.* 64 (768), 1147–1150.

36. Temam, S., Mamelle, G., Marandas, P., Wibault, P., Avril, M.F., Janot, F., et al., 2005. Postoperative radiotherapy for prima
37. Wada, H., Nemoto, K., Ogawa, Y., Hareyama, M., Yoshida, H., Takamura, A., et al., 2004. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59 (2), 495–500.

XVI. ANEXOS

Anexo - Cuestionario para Obtención de Datos

Nombre: _____ ECU: _____
Edad: _____ Sexo: _____ Ocupación: _____

Antecedentes heredofamiliares:

Relación: _____ Tipo de Cáncer: _____

Padre: _____

Madre: _____

Hermanos: _____

Familiar de 2do Grado: _____

Antecedentes Personales No Patológicos:

Tabaquismo: _____ índice tabáquico: _____ Tiempo

de consumo: _____

Alcoholismo: _____ volumen de consumo: _____ Tiempo

de consumo: _____

Toxicomanías: _____ tipo de droga: _____ Tiempo

de consumo: _____

Exposición a la luz solar: _____ Uso de bloqueador o pantalla solar: _____

Antecedentes Personales Patológicos:

Enfermedades crónico-degenerativas

Tipo: _____ Tiempo de evolución: _____ Tratamiento: _____

Cirugías previas (fecha y motivo): _____

Transfusionales (fecha y motivo): _____

Relacionados al padecimiento a estudiar:

Manifestaciones clínicas:

Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico

Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento

Complicaciones asociadas al tratamiento

Tiempo transcurrido desde el término del tratamiento hasta la evidencia de recurrencia (meses): _____

Sitio de recurrencia: _____

Tipo de Tumor y reporte histopatológico:

Localización: _____ Subsitio: _____

Presencia de ganglios: _____

Tiempo de evolución: _____

Biopsias: _____

Cirugías: _____

Quimioterapia: _____

Radioterapia: _____

Metástasis: _____ Sitios: _____

Vigilancia: _____

Reporte de patología:
Tamaño:
Grado de diferenciación tumoral:
Márgenes:
Permeación linfática:
Permeación vascular:
Permeación neural:
Número de ganglios positivos:
Mutaciones:
Inmunohistoquímica:
Micrometástasis:
Agregados: