

MELANOMAS NO CUTÁNEOS DE CABEZA Y CUELLO. ENFERMEDAD DE PRONÓSTICO SOMBRÍO

Oswaldo González Aguilar* MAAC-FACS, David Simkin** MAAC, Daniel E. Delgado Marín***MAAC, Adriana Mingione*** MAAC, Diego Lerner*** MAAC, Cristian Martelletti***MAAC y Hugo Pardo**** MAAC

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA "MARÍA CURIE", BUENOS AIRES, ARGENTINA

RESUMEN

Antecedentes: Los melanomas no cutáneos representan el 1-7% del total. Su pronóstico es malo, a pesar de lo cual, los avances tecnológicos pueden haber cambiado su evolución.

Objetivo: Descubrir factores que permitan determinar los progresos de los últimos 20 años.

Diseño: Retrospectivo, observacional.

Lugar de aplicación: Hospital Público de atención terciaria.

Población: 30/56 pacientes pertenecían al género masculino, con una relación 1.15/1. La edad media fue 61.07 años. El sitio dominante de los mucosos fue paladar con 22 (39.2%) y senos paranasales con 9 (16%). Los oculares con 24/56 representaron el (42.8%) de la muestra. El 94.6% se hallaban en E I.

Métodos: La extensión de la cirugía varió desde la simple resección local en 13/56 -23.2%- pacientes, a la enucleación ocular en 14/56 (25%), exenteración orbitaria en 5/56(9%), maxilectomía superior en 20/56 (35.7%), resección craneofacial en 3 y amputación nasal en 1.

Resultados: La morbilidad fue 51.7% y la mortalidad 1.7%. El 67.8% desarrolló recurrencias. El análisis univariado para recurrencia demostró que los orígenes rinosinusal y conjuntival, influyeron desfavorablemente en el evento recurrencia. Al cierre de la observación 42/56 (75%) habían fallecido, (85.8%) de ellos por causa específica. Solo 2/42 (4.7%) muertes se produjeron después de los 60 meses. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue 31.9%. El paladar y el E I, fueron las variables que a su favor conservaron significación estadística.

Conclusiones: Urgen nuevos paradigmas de tratamiento para esta enfermedad cuya evolución no se ha modificado sustancialmente en los últimos 20 años.

Palabras Claves: Melanomas no cutáneos. Melanomas mucosos. Supervivencia de los melanomas

ABSTRACT

Background: Non cutaneous are 1-7% of all melanoma. The prognosis is poor in spite of which, technological progress may change the outcome.

Objective: To discover factors which allow to define progress of last 20 years.

Design: Retrospective, observational.

Setting: Public Hospital of tertiary care.

Population: 30/56 male patients with 1.15/1 rate. Mean age 61.07 years old. Priority sites in mucosal melanoma were palate with 22-39.2% and paranasal sinus with 9 (16%). Ocular melanomas were 42.8% of the sample. 94.6% were E I.

Methods: Extension of surgery was simple resection in 13/56 (23.2%), ocular enucleation in 14/56 (25%), orbit exenteration in 5/56 (9%) maxilectomy in 20/56 (35.7%), craniofacial resection in 3 and nasal amputation in 1.

Results: Morbidity was 51.7% and mortality 1.7%. 67.8% of the sample recurred. Multivariate analysis for recurrence showed that rinosinusal and conjuntival sites unfavorably influence on that event. At close of observation 42/56 (75%) was dead, 85.8% of them for specific cause. Only 2 death happened after 60 months. Five years specific survival was 31.9%. Palate and stage I were favorable sites with statistic significance.

Conclusions: Other paradigms of treatment are urgently necessary for this disease which outcome was not substantially modified in the last 20 years.

Key words: Non cutaneous melanoma. Mucosal melanoma. Survival of melanoma.

Rev. Argent. Cirug., 2013;104(2): 49-54

Recibido el 08 de abril de 2013. Aceptado el. 11 de junio de 2013
Correo Electrónico: cabezaycuellocurie@gmail.com

NINGÚN CONFLICTO DE INTERESES QUE DECLARAR

*Profesor Titular Consulto de Cirugía. UBA. Director de la Carrera de Especialistas de Cabeza y Cuello. UBA.

** Docente Libre Carrera de Especialistas. UBA.

*** Especialistas Universitarios de Cirugía Oncológica de Cabeza y Cuello y Médicos de la Sección Maxilofacial.

**** Jefe de la División Cirugía Oncológica.

Introducción

El melanoma es un tumor maligno, que se desarrolla a partir de células melanocíticas derivadas de la cresta neural. Compromete tejidos derivados del ectodermo y del mesodermo. El origen neuroectodérmico, explica su excepcionalidad en tejidos derivados del endodermo como esófago y laringe.

El término "melanosis" deriva del griego "negro". Probablemente Hipócrates siglo V a.C. fuera el primero en llamar la atención sobre estos tumores, aunque sin la denominación actual. No obstante, se atribuye a Laënnec en 1812 la primera mención de los melanomas. En 1820 William Norris realiza la primera descripción en la literatura inglesa, en 1837 se introduce en EEUU¹⁵ y la primera descripción de un melanoma mucoso se produce en 1869^{cit 31}.

La bibliografía se halla poblada de frases que dan sentido a la condición sombría de estos tumores. Por solo citar algunas: "No hay quizá ninguna célula que compita con el melanocito en diversidad, fascinación y misterio" y "El melanoma de cabeza y cuello es pronósticamente enigmático", decían Conley¹¹⁻¹² y Wanebo⁴⁰ respectivamente.

Se estima en 160 000 el número de nuevos melanomas al año en el mundo entero⁹⁻¹⁰⁻²¹⁻²⁷. Los mucosos representan en algunas series 1-7% de todos ellos y tienden por lo menos en algunas áreas geográficas, a descender⁵. El National Cancer Database registra 84 836 melanomas de todo el cuerpo, de los cuales, solo el 1.3% son de origen mucoso y de éstos, solo el 55% correspondía a cabeza y cuello²⁴⁻³¹. Su incidencia es estimada en 0.2/100 000 habitantes/año³⁰. Un metaanálisis realizado a fines del siglo pasado reunía apenas 163 pacientes publicados⁸, pero en 2002 ya había cerca de 1000³¹.

De ellos, 60% ocurren en la región rinosinusal probablemente debido a que se han hallado en dicho sitio hasta 1500 melanocitos/mm² ^{cit3} y el resto en cavidad bucal preferentemente el paladar. Parecieran ser más frecuentes en las mujeres y en población de raza negra.

Entre los oculares, los uveales son los más frecuentes, seguidos de los conjuntivales. Su incidencia es en Occidente de 4-6/1 000 000 habitantes/año. El 90% de ellos se desarrolla en coroides, 7% en los cuerpos ciliares y 3% en el iris. Los conjuntivales representan 1/20-40 uveales con una incidencia de 0.1- 0.3/1 000 000 habitantes/ año⁹⁻¹⁰.

El estado inmunológico de los pacientes juega un papel esencial en el curso de la enfermedad, como lo demuestran diversos ejemplos de regresión espontánea, que en algunas series alcanza casi el 13%³.

Quedan diversos interrogantes, desde el

momento que por última vez se discutiera este tema en el seno de la Academia Argentina de Cirugía³³. ¿Qué hemos aprendido? ¿Cuánto hemos progresado? ¿Se ha mejorado el intervalo libre de enfermedad o la supervivencia? ¿Qué se ha hecho en materia de prevención? ¿En cuánto ha mejorado la calidad de vida de estos pacientes?

El objetivo de la presentación es mostrar factores determinantes de los progresos de los últimos 20 años.

Material y métodos

Descripción de la muestra

Entre 1994 y 2009 fueron atendidos 67 enfermos portadores de melanomas no cutáneos de cabeza y cuello, incluidos en este análisis, los pacientes con melanomas de las mucosas y submucosas de la vía aerodigestiva superior, conjuntivales y uveales en estadios I y II, que hubieran sido tratados quirúrgicamente y tuvieran un seguimiento mínimo de 3 años o hasta su muerte. Fueron excluidos los 12 enfermos comunicados hasta 1993²⁰, los asociados a otros primarios de igual o diferente origen, estadios III o aquellos con performance status Zabrod 3-4, quedando para el análisis 56 pacientes evaluables.

La base de datos incluyó factores epidemiológicos, sitio, estadio, margen de resección, vaciamiento cervical, quimio o radioterapia adyuvantes, sitio de eventual recurrencia y tratamiento de la misma, intervalo libre de enfermedad y supervivencia.

De ellos, 30 pertenecían al género masculino, con una relación 1.15/1 respecto al femenino. Un lote de 7 pacientes corresponden a la actividad extrahospitalaria, 4 de ellos tratados en otros Hospitales del GCBA y 3 en el medio privado. La edad media de la muestra fue 61.07 años (31-88) con una mediana de 62. El pico etario se registró en la 7ª década de la vida, el 85% era ≥60 años.

Los sitios dominantes entre los mucosos fueron el paladar con 22 (39.2%) y los senos paranasales con 9 (16%). Los oculares con 24/56 representaron el 42.8% de la muestra. De estos últimos, 19 eran uveales y 5 conjuntivales.

Todos a excepción de 3 (5.3%) se hallaban en E I.

El 91.1% era virgen de tratamiento y el resto había sufrido alguna intervención previa.

La extensión local de la cirugía fue variable desde la simple resección local en 13 de 56 (23.2%) pacientes, a la nucleación ocular en 14 de 56 (25%), exenteración orbitaria en 5 de 56 (9%), maxilectomía superior en 20 de 56 (35.7%), resección craneofacial en 3 y amputación nasal en 1. En 8 de 56 (14.2%) enfermos se agregó un vaciamiento de cuello terapéutico de los 5 niveles sucesivo o simultáneo, en 14 de 56 (25%) quimio-

terapia, en 9 de 56 (16%) radioterapia, en 3 de 56 (5.3%) Interferón, todos adyuvantes.

En aquellos enfermos que recidivaron más de una vez, se consideró a los fines estadísticos, solo la primera. Los enfermos recidivados perdidos del seguimiento, fueron considerados muertos a partir del último registro médico y aquellos que permanecieron libres de enfermedad en el último registro, fueron considerados vivos hasta ese momento. Se distinguieron las muertes específicas de las producidas por causa ajena. A los óbitos perioperatorios, se les dio 1 mes de supervivencia.

El seguimiento medio de la muestra fue 33.9 meses (1-82). El 44.6% fue seguido menos de 24 meses y el 30.3% más de 48.

Se analizaron las variables edad, género, sitio de la lesión, estadio, condición virgen o recidivada de la misma, extensión de la resección, vaciamiento cervical, quimio y/o radioterapia adyuvantes, todas ellas enfrentadas a los eventos recurrencia y muerte.

Para ello se utilizó el Programa PAWS v.18 para Windows. Las variables categóricas fueron analizadas por χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fischer según correspondiera, el análisis multivariado por regresión logística binaria y la supervivencia por el test de Kaplan – Meier. La morbimortalidad fue medida por la escala Stroc.

Resultados

La morbilidad resultó ser Stroc I en 16, II en 6, III en 4, IV en 3, lo cual representa un 51.7% y la mortalidad o Stroc V 1.7%.

Un total de 38 de 56 (67.8%) pacientes desarrollaron recurrencias, locales en 6, regionales en 10 y a distancia en 22. Todas ellas ocurrieron dentro de los primeros 5 años.

El análisis univariado para recurrencia demostró que solo los sitios de origen rinosinusal o conjuntival, influyeron desfavorablemente en el evento recurrencia p : 0.001. El multivariado no tuvo aplicación por ser la única variable influyente.

Al cierre de la observación 42 de 56 (75%) habían fallecido, 36 de 42 (85.8%) de ellos por causa específica y el resto por causa ajena a la enfermedad. Esto incluye 1 óbito perioperatorio. La supervivencia media fue de 33.8% y la libre de enfermedad 29%. Solo 2 de 42 (4.7%) muertes se produjeron después de los 60 meses. La supervivencia global a 5 años resultó 34.6% y la libre de enfermedad 31.9%.

El análisis univariado para supervivencia demostró que la localización en paladar, el estadio I, la condición recidivada previa y posterior al tratamiento, fueron estadísticamente significativas con p : 0.001, 0.012, 0.005 y 0.001 respectivamente. Sin embargo, en el multivariado solo las 2 primeras variables conservaron significación estadística con p : <0.001 y 0.033 respectivamente.

Discusión

La rareza de los melanomas no cutáneos es tal que resultan pocos los tratados por un único centro, razón por la cual, no son habituales los trabajos prospectivos y/o randomizados, que permitan sacar conclusiones con cierto grado de evidencia sobre el manejo de estos tumores⁷.

Solo el estadio, el nivel de invasión, la angioinvasión y las metástasis a distancia son las variables independientes de evolución en la mayoría de las series²²⁻³¹.

Sin embargo, si bien el AJCC los estadifica en I- II y III, según se hallen localizados, regional o a distancia diseminados, este último grupo prefiere dividir a los primeros en 3 niveles de invasión, según no exista o sea mínima, llegue a la lámina propia o involucre músculo esquelético, cartílago o hueso, llegando a ser éste el único factor predictivo independiente de supervivencia del E I, que por cierto resulta ser la forma más frecuente de presentación³⁴ en 2004. Actualmente se consideran solo estadio III y IV.

Tanto la quimio como la radioterapia, han sido propuestas por diferentes grupos como modos de mejorar los resultados de la cirugía, ya sea como tratamiento inicial o como adyuvante. Pero algunos deben ser interpretados con espíritu crítico.

Un grupo coreano¹ dice recientemente que la quimioterapia prolonga la supervivencia de estos enfermos. Pero la serie es de solo 32 pacientes, de los cuales solo el 50% recibió quimioterapia adyuvante. Además, no indica el tipo de selección realizada por estadios y el mismo autor reconoce que la muestra es pequeña, retrospectiva y requiere nuevos ensayos para confirmar los resultados. Probablemente los mayores avances se logren en el melanoma uveal avanzado con Fotemustine y Treosulfan asociado a Gemcitabine como recomienda la Guía Interdisciplinaria Europea¹⁹. En la serie propia solo 1 paciente de los que recibieran quimioterapia postoperatoria superó los 60 meses y se halla libre de enfermedad. El resto falleció antes de los 14 meses.

Más controversial aún resulta la radioterapia postoperatoria. Desde hace tiempo se sabe que los melanomas extracutáneos no son radiosensibles y solo puede utilizarse la radioterapia conjuntamente con cirugía. Pero recientemente el Grupo de Emory²⁵, en una serie de apenas 30 pacientes, en la cual solo el 50% recibió cirugía seguida de radioterapia, demuestra que no hubo diferencias de supervivencia entre ambos grupos. A resultados parecidos llega el Grupo del Princess Margaret en 61 pacientes con melanomas solo mucosos³, otros autores¹³⁻²⁹ y los propios resultados, en los cuales todos los enfermos irradiados fallecieron dentro de los 24 meses. Si bien puede lograrse inicialmente un mayor control locoregional, la supervivencia no muestra cambios significativos.

Más evidente resulta la serie multicéntrica de Krengli²³ en la que se mejora el control local a 3 años sin beneficios evidentes en la supervivencia y el análisis multiinstitucional del grupo francés GETEC⁴, al demostrar en 160 pacientes que la radioterapia puede igualmente mejorar el control local de la enfermedad, pero aumentar la frecuencia de metástasis a distancia, que en definitiva son las que matan al paciente.

El uso de la bomba de protones como tratamiento inicial, ha demostrado algún beneficio, pero solo en 14 pacientes con gran toxicidad y alto riesgo de ceguera definitiva⁴².

En cambio, el Grupo del Memorial⁴¹, muestra resultados favorables con regímenes hipofraccionados de radioterapia de intensidad modulada y 3D conformada, pero también solo en 27 pacientes sin compromiso óseo.

De cualquier forma, la evidencia existente indica que la cirugía sigue siendo el tratamiento ideal y la radioterapia no ha logrado mejorar el control locoregional de la enfermedad ni la supervivencia (Nivel III), que la radioterapia como tratamiento inicial ha sido propuesta pero a la fecha su comparación con la cirugía no demuestra beneficios (Nivel IV) y que con Grado D de recomendación, su aplicación se limita a enfermos con residuos patológicos postquirúrgicos⁹.

En consecuencia, los melanomas mucosos deben ser resecaos con el debido margen. Este resulta ser el factor de máximo impacto en el pronóstico de estos tumores, lo cual no es fácil de obtener en cabeza y cuello³², pero con una morbilidad que en la serie analizada fue superior al 50% y una mortalidad del 1.7%. A pesar de todo, las técnicas actuales permiten aplicar algunas veces, amplias resecciones incluidas las craneofaciales, que en otras épocas resultaban impracticables por su morbimortalidad y otras por necesidad, cuando estos tumores se presentan sangrantes¹⁶⁻³⁸. La diseminación hemática temprana, los hace independientemente vulnerables a localizaciones a distancia, comprometiendo la supervivencia a valores de 35-20% a 5 años y la curabilidad a menos del 10%, todo lo cual indica el pobre pronóstico de la enfermedad¹¹⁻³⁰.

Dicha situación se reproduce en la serie analizada, en la cual de las 38 recurrencias registradas, el 26% fueron regionales y el 57.8% a distancia, todas ocurrieron dentro de los primeros 5 años y el 95% de ellas falleció dentro de igual período. El ¹⁸FDG Pet Scan es un avance importante en la localización de metástasis a distancia no evidenciadas por otros medios.

Los melanomas oculares tienen una clínica particular dependiente del tamaño y localización del tumor. Entre los métodos auxiliares de diagnóstico, corresponde citar las biomicroscopía ultrasónica, la fluoresceinoangiografía y el estudio microvascular con verde indocianina, todo ello

como complemento de la TAC y la RNM¹⁰.

No obstante, al diagnóstico clínico se llega generalmente por la observación. La biopsia resulta a veces innecesaria, pero lo que no debe faltar es la investigación local y a distancia que brindan las imágenes.

Los melanomas uveales comprometen la capa media del ojo compuesta por la coroides, el iris y los cuerpos ciliares. Dado que los ojos no cuentan con sistema linfático propio, la diseminación es hemática siendo el hígado, el principal receptor, seguido por el pulmón, huesos, piel, riñón y cerebro en menor proporción. Solo si la diseminación es por vecindad o exteriorización del tumor a planos cutáneos, podrían ser regionalmente metastáticos. Así ocurrió en 12 de 19 melanomas uveales tratados. Por tal razón, el pronóstico de estos melanomas es a corto plazo sensiblemente peor, aunque no diferente de los mucosos o cutáneos que han desarrollado metástasis en dichos órganos.

Históricamente el tratamiento convencional fue la enucleación seguida o no de radioterapia, cualquiera fuese el sitio y la extensión, aunque con resultados inciertos cuando eran comparados con tratamientos conservadores²⁴. A partir de la década del 90, la bibliografía internacional especialmente oftalmológica²⁻⁶⁻¹⁷⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁹, se pobló de trabajos interesados en reemplazar la cirugía por terapéuticas que posibilitaran la conservación del órgano y su función, así como de las secuelas que las mismas dejaban. El Co⁶⁰ y la braquiterapia con I¹²⁵, para algunos no pudo demostrar beneficios frente a la enucleación y para otros, las numerosas recurrencias solo fueron indicación de la agresividad tumoral²⁻¹⁷⁻³⁹. Algunos autores señalaban que se requeriría randomizar por lo menos 1000 melanomas para demostrar con un poder del 80%, la superioridad de la enucleación sobre la radioterapia³⁵.

No obstante, actualmente la Sociedad Americana de Braquiterapia²⁸, recomienda en los asintomáticos de menos de 2.5 mm de altura y diámetro menor a 10 mm, observarlos hasta que adquieran mayor dimensión y colocación de placas epiesclerales de I¹²⁵, en todos aquellos melanomas uveales medianos entre 2.5-10 mm de altura y <16 mm de diámetro. Ello permite controlar el tumor al tiempo de preservar la visión.

Aquellos otros que presentan grosera extensión extraescleral, melanomas en anillo o compromiso mayor a la mitad del cuerpo ciliar, requieren tratamientos radicales como la enucleación o exenteración orbitaria seguida eventualmente de radioterapia, tal como ocurriera en la totalidad de los pacientes presentados.

El 90% de los melanomas de iris son circuncritos y de mejor pronóstico, pero también en ellos, la enucleación sigue siendo el tratamiento de elección.

En el caso de los conjuntivales, la presentación es generalmente multifocal y la conducta inicial es el control del primario, mediante resección local ≤ 5 mm, adaptándola a la posibilidad de preservar el ojo. Así se procedió en solo 1 de los pacientes de esta serie, en quien su evolución se hallaba anticipada por las metástasis cervicoparotídeas que presentaba.

Existen no obstante sitios de la conjuntiva de mejor pronóstico que otros. Por ejemplo la conjuntiva bulbar, tiene mejor comportamiento que la carúncula, la conjuntiva palpebral o la de los ángulos oculares, en las cuales el riesgo de metástasis es mayor. En casos seleccionados, la crioterapia puede ser de aplicación electiva, pero en los restantes es solo adyuvante de la cirugía.

El análisis univariado de recurrencia demostró que las localizaciones rinosinusal y conjuntival fueron las únicas influyentes en el desarrollo de recurrencias con significación estadística y respecto a la supervivencia, igualmente el sitio de origen del melanoma y el estadio tuvieron significación en el multivariado. La supervivencia a 5 años libre de enfermedad de casi el 32%, se mantiene en el rango de diferentes series y no muestran cambios significativos con respecto a los hallados en nuestro medio hace casi 20 años.

En síntesis, la terapia molecular está cobrando cada día más fuerza, desde que se sabe que entre el 30-60% de los melanomas tiene mutado el gen B-Raf en la valina 600, que 1/3 sobreexpresa el receptor kinasa c-kit vs 5% de cutáneos¹⁴, y que Vermurafenib (PLX4032), se halla asociado a un 69% de respuesta y ha demostrado en estudios fase 3, mejores resultados que DTIC¹⁸. Por lo tanto, urgen nuevos paradigmas de tratamiento y seguimiento de estos melanomas en su conjunto, revalorizando el papel de la inmuno y bioquimioterapia Q^t+ IL-2+ IFN alfa 2 ajustada a la tolerancia de cada paciente, investigando nuevos regímenes radiantes y de estadificación molecular (RT-PCR), y tratando a estos tumores con inhibidores selectivos como imatinib, ipilimumab (CTLA-4) y vermurafenib (PLX4032).

Respondiendo a los interrogantes inicialmente planteados, corresponde señalar que es poco lo que se ha avanzado en el tratamiento de esta enfermedad. Se han desarrollado nuevos esquemas combinados de abordaje, especialmente en estadios avanzados, pero los resultados igualmente siguen siendo poco alentadores. Probablemente las imágenes que aporta el ¹⁸FDG Pet Scan en la detección temprana de metástasis y la calidad de vida por el avance de la implantología, representen los mayores avances de este período. El máximo objetivo como es el diagnóstico temprano logrado en los melanomas cutáneos, no se ha visto reflejado en los extracutáneos. Por solo citar algunos ejemplos, el 0.1% de la población presenta nevus mucosos^{cit24} y el 6% tiene nevus

coroideos, de los cuales 1/5000 desarrollarán un melanoma. Sin embargo, no hay campañas de concientización, orientadas a estomatólogos, oftalmólogos y población general.

En conclusión, la morbilidad operatoria resultó del 51.7% y la mortalidad 1.7%.

El 67.8% de los pacientes desarrolló recurrencias dentro de los 5 años y el 95% falleció, en igual período.

El análisis univariado para recurrencia demostró que solo los sitios rinosinusal o conjuntival, influyeron desfavorablemente en el evento recurrencia.

Al cierre de la observación el 75% habían fallecido, 85.7% de ellos por causa específica y el resto por causa ajena a la enfermedad.

La supervivencia global a 5 años resultó 34.6% y la libre de enfermedad 31.9%.

En el análisis multivariado, solo el sitio y el estadio, conservaron significación estadística.

Urgen nuevos paradigmas de tratamiento para esta enfermedad cuya evolución no se ha modificado sustancialmente en los últimos 20 años.

Participación de los autores

- **Oswaldo González Aguilar y David Simkin:** Diseño y elaboración del trabajo.
 - **Daniel Delgado Marín:** Desarrollo estadístico.
 - **Cristian Martelletti:** Registro de enfermos.
 - **Adriana Mingione y Diego Lermer:** Revisión bibliográfica.
 - **Hugo A. Pardo:** Revisión y corrección del manuscrito.
-

Referencias Bibliográficas

1. Ahn H J, Na H et al. *Role of adjuvant Chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck*. Oral Oncol 2010; 46(8):607- 611.
2. Augsburger J J, Gamel J W, Lauritzen K and Brady L W. *Cobalt-60 plaque radiotherapy vs. enucleation for posterior uveal melanoma*. Am J Ophthalmology 1990; 109: 585- 592.
3. Bachar G, Seng K, O'Sullivan B, Goldstein D, Wood S, Brown D and Irish J. *Mucosal melanomas of the head and neck: the Princess Margaret Hospital experience*. Head Neck 2008;30: 1325- 1331.
4. Benlyasid A, Thariat J et al. *Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma. A GETTEC study*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 136(12): 1219- 1225.
5. Berzina A, Azarjana K, Pjanova D and Rivosh A. *Prognostic factors and epidemiological characteristics of cutaneous and mucosal head and neck melanoma*. Estomatologija 2011; 13(2):49-54.
6. Billson FA, Painter G, Dunlop I, Thomas R and Aylward G W. *The conservative management of choroidal melanoma*. Austr New Zeal J Ophthalmol 1990; 18(1): 65- 75.
7. Borst A and Schwipper V. *Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck*. Facial Pl Surg 2011; 27(3): 237- 242.
8. Brandwein M S, Rothstein A, Lawson W, Bodian C and Urken M L. *Sinonasal melanoma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123: 290- 296.

9. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and new Zealand J Surg 2008; 32:1285-1300
10. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanomas in Australia and New Zealand. *Ocular and Periocular melanoma*. J. Surg 2008; 32. Supp. Document.
11. Conley J. *Melanomas of the mucous membrane of the head and neck*. Laryngoscope 1989; 99:1248- 1254.
12. Conley J. *The melanocyte and melanoma*. Laryngoscope 1990; 100: 1310-1312.
13. Douglas C M, Malik T et al. J Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 39(4): 385- 392.
14. Ernstoff M S. *Been there, don't done that- Melanoma in the age of molecular therapy*. N Engl J Med 2011. 10.1056/NEJM1105792.
15. Evans G R D and Manson P. N. *Review and current perspectives of cutaneous malignant melanoma*. J Am Coll Surg 1994; 178: 523- 540.
16. Ferri E, Pavon I, Armato E and Ianniello F. *Primary mucosal melanoma of the nasal cavity: An uncommon cause of epistaxis in the elderly*. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138: 797-798.
17. Fish G E, Jost B F, Snyder W, Fuller D G and Birch D G *Cataract extraction after brachytherapy for malignant melanoma of the choroid*. Ophthalmology 1991; 98: 619- 622.
18. Flaherty K T, Puzanov I et al. *Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma*. Engl J Med 2010; 363:809- 819.
19. Garbe C. *Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Diagnosis and Treatment of Melanoma*. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline. 2010.
20. González Aguilar O, Simkin D O y cols. *Melanomas de cabeza y cuello. Comparación de una serie histórica con otra protocolizada*. Rev Argent Cirugía 1993; 65: 28-37.
21. Jensen J, Gray R, Waif N, Roarke M, Casey W, Kreymerman P, Pockaj B. *Can Lymphatic Drainage of Head and Neck Melanoma Be Predicted*. J Surg Oncol 2011;103:751-755.
22. Jethanamest D, Vila P M, Sikora A G and Morris L G. *Predictors of survival in mucosal melanoma of head and neck*. Ann Surg Oncol 2011; 45: 134- 150.
23. Krengli M, Masini L, et al. *Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. a rare cancer network study* Int J Rad Oncol Biol. Phys 2006; 65(3): 751-759.
24. Liarikos S, Rapis A D, Roumeliotis A. and Angelopoulos A.P. *Secondary orbital melanomas : analysis of 15 cases*. J Cranio-maxillofacial Surg 2000; 28: 148- 152.
25. McLean N, Tighiouart M and 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(11): 1039- 1046.
26. Medina J E, Ferlito A, et al. *Current management of mucosal melanoma of the head and neck*. J Surg Oncol 2003;83:116-122
27. *Melanoma. Treatment Guidelines American Cancer Society and National Comprehensive Cancer Network. Versión IV. 2008.*
28. Nag S, Quivey J M, Earle J D, Folowill D, Fontanesi J and Finger P T. *The American Brachithery Society Recommendations for Brachithery of uveal melanomas*. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2003; 56 (2): 544- 555.ka
29. Narasimhan K, Kucuk O, Lin O-S, Heilbrun LK, Carron M, Venkatramanamoorthy R, and Mathog R. *Sinonasal mucosal melanoma: a 13-year experience at a single institution*. Surg Today 2004; 34:732-736.
30. Panje W R and Morán W J *Melanoma of the upper aerodigestive tract: a review of 21 cases*. Head Neck Surg 1986; 8: 309- 312.
31. Patel S G, Prasad M L, et al. *Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck*. Head Neck 2002; 24: 247- 257.
32. Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Ton Van J and Lefevre JL. *Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins*. Laryngoscope 2006; 116: 993- 995.
33. Pradier R N, Saco P, González A, Adan R y Califano L. *Melanomas extracutaneos de cabeza y cuello*. Rev Argent Cirug 1993; 65: 153- 159.
34. Prasad M L, Patel S G, Huvos A G, Shah J P and Busam K J. *Primary mucosal melanoma of the head and neck. A proposal for microstaging localized, stage I (lymph node-negative) tumors*. Cancer 2004; 100: 1657- 1664.
35. Robertson D M, Campbell R J and Weaver D T. *Residual intrascleral and intraretinal melanoma: a concern with lamellar sclerouectomy for uveal melanoma*. Am J Ophthalmol 1991; 112(5): 590- 592.
36. Shield J A, Shields C L, Shah P and Sivalingam V. *Partial lamellar sclerouectomy for ciliary body and choroidal tumors*. Ophthalmology 1991; 98: 971- 983.
37. Shuman A G, Stanowsky A, Krey H F, Kopp J, Kanitz W and Wagner T. *Irradiation of malignant eyelid melanoma with iodine 125 plaque*. Am J Ophthalmol 1990; 110: 44- 48.
38. Sullivan W G, Robson M C and Murray Thomas L. *Craniofacial resection and reconstruction of an ethmoid melanoma invading cranium*. Head Neck 1988; Supp 1: S25- S37.
39. Vrabec T R, Augsburger J J, Gamel J W, Brady L W, Hernandez C, and Woodleigh R. *Impact of local tumor relapse on patient survival after cobalt 60 plaque radiotherapy*. Ophthalmology 1991; 98: 984- 988.
40. Wanebo H G, Cooper P H, Young D V, Harpole D H and Kaiser D L. *Prognostic factors in head and neck melanoma. Effect of lesion location*. Cancer 1988; 62: 831-837.
41. Wu A J, Gómez J, Zhung J E, Chan K, Gómez D R, Wolden S L et al. *Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma*. Am J Clin Oncol. 2010; 33(3): 281-285.
42. Zenda S, Kawashima M, Niswhio T, Nihei K, Onozawa M, Arahira S et al. *Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81(1): 135- 139.