

## MELANOMAS DE CABEZA Y CUELLO. UN TEMA SIEMPRE POLÉMICO (PARTE II)

Oswaldo González Aguilar\* MAAC FACS

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

### MANEJO TERAPEUTICO

Asienta en 3 pilares: a) el tratamiento propiamente dicho, b) el seguimiento continuo y c) el tratamiento paliativo focalizado en la calidad de vida.

Corresponde analizar pues sucesivamente A) la conducta con el primario, B) con los ganglios regionales y C) con la enfermedad diseminada y avanzada.

#### A) Conducta con el primario

Obtenido el diagnóstico por biopsia, el tratamiento definitivo de un melanoma es quirúrgico. La resección definitiva de la lesión nunca debe ser antes de las 4- 6 semanas de la exéresis diagnóstica<sup>43</sup>.

La controversia surge con el margen periférico y en profundidad que debe tener esa resección. El margen seguro de resección depende del riesgo de metástasis de cada melanoma. Por lo tanto, en melanomas finos no se justifican procedimientos extensos y en melanomas gruesos, la cirugía extensa tiene poca influencia sobre el riesgo de desarrollar metástasis.

El espesor de la lesión es el medio más objetivo para determinar el margen y tiene su antecedente en 2 ensayos clínicos randomizados controlados y en el Panel de Consenso del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU.<sup>98</sup>. Los márgenes en el área de cabeza y cuello, pueden ocasionalmente ajustarse al sitio, por ejemplo las órbitas.

Las formas clínicas también juegan su papel. No es lo mismo el léntigo maligno descrito por Hutchinson en 1892, que el léntigo maligno melanoma. El 1º es una lesión de buen pronóstico con escasa capacidad de infiltrar y/o diseminar. Por lo tanto, su exéresis es completa con márgenes de 0.5 cm<sup>15</sup>. El estudio histológico 3-D de la pieza permitiría reducir más aún, el margen de resección, aunque la posibilidad de recurrencia local por efecto del campo donde se desarrolla está siempre latente<sup>50-51</sup>.

En circunstancias especiales, el Imiquimod tópico, la radioterapia o la criocirugía pueden ser alternativas no descartables, especialmente en lesiones faciales, pero a sabiendas que ninguna permite realizar el estudio histológico ni conocer los márgenes de resección. De cualquier forma, no hay al día de hoy, estudios randomizados y con-

trolados disponibles, que permitan esa recomendación.

Respecto al sitio, algunos trabajos se han referido al valor pronóstico de los ubicados en áreas BANS, sigla que hace referencia en idioma inglés, a los que aparecen en la región posterior del dorso (Back), brazos (Arms), cuello (Neck) y cuero cabelludo (Sculp), pero ulteriores estudios no confirman esa hipótesis<sup>68</sup>. No obstante, series aisladas consideran al cuero cabelludo y el pabellón auricular, como áreas de mayor riesgo con 3 veces mayor tasa de mortalidad que los del resto de la cara y el cuello<sup>68, 135</sup>. A su vez, el análisis sobre 27 000 pacientes de la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), demuestra que los sitios de menor sobrevida global y específica resultan cuero cabelludo, cuello y labios.

En **lesiones <1mm de espesor**, el riesgo de metástasis es del 5%. El ensayo randomizado de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>132</sup> comparando 1 vs. 3 cm de margen, demostró que resecciones <1 cm eran lo suficientemente seguras. Por lo tanto, estos últimos, si no se hallan en fase de crecimiento vertical, podrían ser reseca- das con hasta 0.5 cm de margen o incluso menos, aunque no hay datos precisos para sostener esta presunción<sup>113</sup>. La supervivencia a 10 años de este subtipo de enfermos es del 90%<sup>96</sup>.

En **lesiones de 1-2 mm de espesor**, el mismo ensayo de la OMS no demostró diferencias significativas entre 1-3 cm de margen. Sin embargo, 4 pacientes a los que se les había dado 1cm de margen recidivaron, por lo que el Panel fue cauteloso con este grupo de pacientes, recomendando 2 cm, a excepción de sitios funcional y cosméticamente especiales de la cara. Por otro lado, el Intergroup Melanoma Trial<sup>6-7</sup> al comparar 2 vs 4 cm de margen en lesiones de 1-4 mm, no observó diferencias de recurrencia y supervivencia entre ambas opciones. A su vez, el Swedish Melanoma Study Group<sup>79</sup>, en otro estudio comparativo prospectivo, randomizado y multicéntrico en el que se evaluaron márgenes de 2 vs. 5 cm en melanomas de espesor 0.8-2 cm, tampoco halló diferencias significativas entre ambos grupos. Por último, un reciente metanálisis de ensayos controlados<sup>67</sup>, demuestra con claridad, que los márgenes de 1cm o más no tienen efecto sobre la mortalidad global y el intervalo libre de enfermedad en melanomas de

Parte I, Rev. Argent. Cirug., 2013;104(2): 65-75

NINGÚN CONFLICTO DE INTERESES QUE DECLARAR

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

Correo Electrónico: cabezaycuellocurie@gmail.com

menos de 2 mm de espesor. Sin embargo, no deja del todo claro, cuál es el margen adecuado en los > 2mm. En consecuencia, márgenes > 2 cm en este grupo de pacientes resulta inapropiado.

En **lesiones de 2-4 mm**, basados en los hallazgos del Intergroup Melanoma Trial<sup>7</sup>, no surgen diferencias. Por lo tanto, es razonable y seguro dar actualmente 2 cm de margen a este lote de pacientes, en los cuales la supervivencia es del 50-90% a 10 años<sup>96</sup>.

Finalmente en **lesiones > 4 mm**, la posibilidad de metástasis regionales es del 40% y de metástasis a distancia cerca del 70%. Por lo tanto, el pronóstico de la enfermedad estará dado por la diseminación antes que por el margen dado a la resección. Márgenes >3 cm no aportan ventajas a la supervivencia de la enfermedad, aunque los datos respecto al intervalo libre de enfermedad son escasos y poco claros<sup>6, 130, 184, 185, 4, 96, 128, 129</sup>. En profundidad, debe incorporarse siempre tejido graso pero no necesariamente la fascia.

Los desmoplásicos son puros en el 90% de los casos o mixtos. En ambos, los márgenes quirúrgicos coinciden con las recomendaciones generales.

Los melanomas oculares comprometen la capa media del ojo compuesta por la úvea, los cuerpos ciliares y la retina. Dado que los ojos no cuentan con sistema linfático, la diseminación es solo local y hemática y el principal órgano de localización, es el hígado en el 93% de los casos. Históricamente el tratamiento convencional de estos últimos, era la enucleación seguida o no de radioterapia, cualquiera fuese el sitio y la extensión, aunque con resultados inciertos cuando eran comparados con tratamientos conservadores<sup>70</sup>. A partir de la década del 90, la bibliografía internacional especialmente oftalmológica, se pobló de variados trabajos interesados en reemplazar la cirugía por terapéuticas que posibilitaran la conservación del órgano, su función y evitar las secuelas que las mismas dejaban. El Co<sup>60</sup> y la braquiterapia con I<sup>125</sup> para algunos no pudo demostrar beneficios frente a la enucleación y para otros, las solo eran indicador de la agresividad tumoral<sup>2, 37, 133</sup>.

Actualmente la Sociedad Americana de Braquiterapia<sup>92</sup>, recomienda en los asintomáticos <2.5 mm de altura y <10 mm de diámetro, observación hasta que adquieran mayor dimensión y colocación de placas epiesclerales de I<sup>125</sup>, 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 que se preserve el ojo y su función.

Aquellos otros que presentan grosera extensión extraescleral, melanomas en anillo o compromiso mayor a la mitad del cuerpo ciliar, requirieron tratamientos radicales como la enucleación o exenteración orbitaria seguida eventualmente de radioterapia.

El 90% de los melanomas de iris son circunscritos y de mejor pronóstico. No obstante, 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 órgano de la visión. La crioterapia puede ser adyuvante de la cirugía. Existen localizaciones de mejor pronóstico que otras. Por ejemplo la conjuntiva bulbar, tiene mejor comportamiento que la carúncula, mientras en la conjuntiva palpebral o de los ángulos oculares, el riesgo de metástasis es 2 veces mayor.

### B) Conducta con los ganglios cervicales.

Los factores de riesgo para que un ganglio sufra micro o macrometástasis, son el espesor, el nivel de invasión >III, la presencia de ulceración, la fase de crecimiento vertical especialmente del nodular, la ausencia de reacción inflamatoria, el índice mitótico, la regresión del tumor y la edad ≤60 años. El 1º de ellos, es el más importante, dado que los <1mm de espesor, raramente desarrollan metástasis, mientras que en los de 1-4 mm el rango varía entre 8-30% y en los >4 mm se eleva al 60%<sup>17, 97</sup>. Más allá de ello, es sabido que la localización en cabeza y cuello es de un pronóstico peor que en las extremidades y el tronco. Lo más importante es pues, el status ganglionar del cuello, el cual disminuye la supervivencia media de los pacientes un 40% a 5 años.

No menos importante es el número de ganglios. La supervivencia a 10 años varía del 20 al 45% de acuerdo al número de ganglios comprometidos<sup>119</sup>.

Atento a ello, la investigación del ganglio centinela, es el más poderoso método de estadificación y pronóstico de la enfermedad, tal como lo señalan el M D Anderson CC y el Memorial Sloan Kettering CC, el Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori de Milan y otros<sup>35, 45, 75, 130</sup>, pero probablemente el que ofrece mayor cantidad de controversias en cabeza y cuello.

Tiene la ventaja de igualar la información del vaciamiento regional electivo pero con menor morbilidad, debido a que gran parte de los ganglios centinela positivos son únicos y por lo tanto, se obtiene igual rédito a un costo menor. A ello se agrega el menor tamaño de la muestra entregada a los patólogos, lo cual asegura la más exhaustiva búsqueda de las micrometástasis, contrariamente a lo que ocurre con una pieza de linfadenectomía cervical con alrededor de 20 ganglios promedio. Pero algo más importante aún, es que 80-85% sufriría una cirugía innecesaria, por lo tanto, el diagnóstico temprano de metástasis ocultas adquiere significación pronóstica en el 15-20% restante.

Algunos estudios<sup>21, 22, 31, 72, 74, 89, 90</sup>, demuestran que el procedimiento es igualmente seguro en cabeza y cuello, tiene una sensibilidad del 87- 99% y mínima morbilidad. Su indicación más apropiada es en pacientes en los cuales ni la clínica ni las imágenes sugieren la presencia de adenopatías. En 1 serie de 80 pacientes con melanomas >1mm de espesor, el 14% requirió vaciamiento cervical ante el hallazgo de micrometástasis en el ganglio centinela<sup>72, 134</sup>.

Sin embargo, la investigación del ganglio centinela en melanomas de cabeza y cuello es un verdadero desafío por hallarse asociado a mayor número de falsos negativos, menor facilidad de tinción, multiplicidad de los ganglios de la región, eventual drenaje aberrante, bilateral o contralateral al primario, múltiples ganglios centinela, posibilidad de metástasis en un ganglio no centinela, pequeño tamaño, proximidad a estructuras vulnerables cuyas secuelas no son para nada despreciables y el porcentaje de desmoplásicos, en los cuales dicha práctica es más dificultosa aún. Todo ello, ha llevado a que en la última puesta al día sobre el tema, la Sociedad Francesa de Dermatología cuestionara su uso rutinario en los melanomas de esta región, por la complejidad de su sistema linfático<sup>115</sup>.

Algunas series indican que mientras el drenaje aberrante en tronco y extremidades es de solo 15.4%, llega al 26.3% en cabeza y cuello<sup>69</sup>. A su vez, algunos Grupos demuestran, que en el 35- 44% de los casos, el ganglio centinela localiza en la región parotídea<sup>38</sup>.

El Sunbelt Melanoma Trial<sup>21, 22</sup>, que incluye melanomas  $\geq 1$ mm de espesor, comprueba mayor tasa de falsos negativos en cabeza y cuello que en tronco y extremidades, 1.3 vs 0.5% respectivamente y además menos ganglios centinelas positivos, 15 vs. 23.4 y 19.5% respectivamente.

La discordancia del drenaje linfático alcanza a la cuarta parte de estos enfermos y la forma de atenuar el número de falsos negativos, sería a través de imágenes SPECT-TC previas y el uso intraoperatorio de cámaras gamma portátiles.

No obstante, más allá de las controversias que existen en cabeza y cuello, la investigación del ganglio centinela, se ha incorporado al manejo diagnóstico y terapéutico de los melanomas, principalmente intermedios de 1-4mm con cuello negativo, sustituyendo al vaciamiento ganglionar electivo. Sin embargo el MSLT-1<sup>89, 90</sup> y Sunbelt Melanoma Trial<sup>21, 22</sup> revelaron que la identificación en cabeza y cuello es sensiblemente menor que en el tronco y extremidades. A su vez, un 55% de los que resultan negativos recurrirán antes de los 5 años, en ocasiones a distancia, debido a la alta vascularización de la región<sup>127</sup>.

La evidencia demuestra pues, que el ganglio centinela es el factor independiente más importante de predicción pronóstica y toma de de-

cisiones terapéuticas con esta enfermedad. Un centinela negativo tiene menos posibilidad de recurrencia y metástasis "en tránsito" que un centinela positivo, pero no asegura que no aparezcan ganglios positivos en el futuro. Se estima que hasta el 11% de estos casos recurren en su evolución, ya sea en forma local, en tránsito, regional o a distancia, luego de un seguimiento de 35 meses. A su vez, el Grupo del John Wayne de Santa Mónica<sup>143</sup>, ha podido demostrar que casi el 9% de los ganglios centinela que resultan negativos, también desarrollarán recurrencias, 17.1% de ellas, a distancia antes de los 3 años, el 48.7% locales o en tránsito y el 63.5% regionales. Por otro lado, el 5-12% de los pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela, tendrán otras metástasis en el cuello. Por lo tanto, el método tiene sus limitaciones.

En el área de cabeza y cuello, el cuero cabelludo, el cuello propiamente dicho, la cara y el pabellón auricular en ese orden son los sitios más frecuentes de localización y en gran parte de ellas, la 1° estación ganglionar es intraparotídea, razón por la cual, el procedimiento admite controversias:

- la región parotídea no es fácilmente accesible, con el consiguiente riesgo de producir lesiones y secuelas definitivas,
- el drenaje linfático es discordante con la linfocentelografía en un 84% de los casos y con la clínica en un porcentaje más elevado aún. Según O' Brien<sup>99, 100, 101</sup> el 34% de los melanomas de cabeza y cuello, tienen un drenaje diferente al que clínicamente se predecía y,
- el drenaje, en un 8 % puede ser bilateral.

A lo mencionado, se agregan factores propios del procedimiento que es necesario destacar, para no caer en el engaño del hallazgo:

- el ganglio más cercano al tumor no siempre corresponde al drenaje directo del tumor,
- el ganglio positivo no siempre es el más caliente,
- el ganglio que primero se visualiza puede no ser el único,
- un verdadero ganglio centinela, puede no ser radioactivo,
- no todo ganglio radioactivo es un ganglio centinela,
- un verdadero ganglio centinela puede no ser azul por la tinción y
- un ganglio teñido no siempre es el centinela.

Los ganglios de la región parotídea son peri e intraparotídeos. La biopsia de estos últimos, supone la posibilidad de dañar el nervio facial o alguna de sus ramas, transitoria o definitivamente, por lo tanto, la parotidectomía superficial, es una alternativa a tener en cuenta.

La incidencia de metástasis en los ganglios parotídeos en estadios iniciales de la enfermedad es del 2.4% al 13% y la tasa de falsos negativos del 3.1- 20%<sup>52</sup>. Vistas así las cosas, en el mejor de los escenarios habría un 5.5% de po-

sitivos y en el peor un 33%, motivo por el cual la linfadenectomía electiva en esta región no es del todo cuestionable.

La pregunta que no ha hallado aún respuesta, es si la investigación del ganglio centinela mejora verdaderamente el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global. Lo primero parece cierto tras los trabajos de Morton<sup>91</sup>.

Además, el Ensayo Multicéntrico sobre Linfadenectomía Selectiva (MSLT 1)<sup>110, 111</sup> en melanomas  $\geq 1.2-3.5$  mm, permite comprobar menor porcentaje de metástasis a distancia en el grupo operado posterior a ganglio centinela positivo que en el observado, pero no llega a un consenso sobre beneficios de supervivencia entre ambas tácticas. Por otro lado, MSLT-2 se halla aún investigando si se deben observar u operar los enfermos cuyo ganglio centinela fue positivo mediante la reacción en cadena de la polimerasa reversa transcripta (RT-PCR) y aún no se ha resuelto la controversia entre "screening" ecográfico y vaciamiento. Por lo tanto, el mapeo linfático tendría por sobre todo, valor pronóstico y definitivamente ninguno sobre la supervivencia.

Tres importantes estudios, cuestionan la investigación universal del ganglio centinela en los melanomas de cabeza y cuello. Un reciente trabajo de Carolina del Norte<sup>125</sup>, indica que el procedimiento como forma de estadificar la enfermedad, es realizado apenas en el 50% de los pacientes con espesor intermedio, siendo el sitio del primario uno de los factores a tener en cuenta para su aplicación. El área de cabeza y cuello ocupa la tercera parte de esa serie.

Igualmente reciente, es el trabajo del Grupo de Tuebingen Alemania<sup>50</sup>, que en la serie más voluminosa de melanomas de oreja E I-II ha investigado el ganglio centinela en solo el 18% de los casos, hallando mayor número de recurrencias tras centinelas negativos que positivos.

Finalmente en EEUU, el análisis de la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) sobre 18 500 melanomas de todo el cuerpo, da cuenta de la subutilización de la investigación del ganglio centinela, contrariando las Guías de la NCCN, con menor adhesión entre >75 años, pacientes separados, divorciados o viudos, menores de edad y melanomas de cabeza y cuello<sup>29</sup>.

Es decir, que esta práctica tiene claramente menor aplicación en cabeza y cuello que en otros sitios, a pesar de los beneficios que aporta.

Tanis<sup>127</sup> refiere 3 estrategias posibles a seguir en cuellos clínicamente e imagenológicamente negativos:

- a) esperar y ver,
- b) vaciamiento electivo,
- c) investigación del ganglio centinela.

a) La 1° estrategia se realiza en melanomas con

un espesor de 0.75-1 mm. y en aquellos que el resultado del ganglio centinela es negativo.

b) El vaciamiento electivo era recomendado en todos aquellos cuyo índice de Breslow fuese superior 1.5 mm o se hallaran ulcerados. Este criterio de tratamiento tenía como resultado que el 65-90%, terminara siendo histológicamente negativo en el estudio diferido. No obstante, el Intergroup Surgical Melanoma Trial<sup>7</sup> reconoce un subgrupo de pacientes <60 años con melanomas de espesor intermedio, no ulcerados que pueden beneficiarse del vaciamiento electivo.

Para disminuir su morbilidad se proponen el vaciamiento selectivo siguiendo el patrón predictivo de diseminación, lo cual resulta acertado en el 92%. Estudios posteriores<sup>107, 127</sup>, concluyen que la supervivencia no era estadísticamente significativa entre las 2 conductas anteriores, a pesar que la tasa de metástasis a distancia y la mortalidad era levemente menor en aquellos que recibían un vaciamiento electivo de cuello, probablemente debido a las micrometástasis no descubiertas por la sola tinción con hematoxilina-eosina.

c) La 3° opción merece 2 consideraciones:

1°) Consecuencias pronósticas de esta información. El ensayo del Intergroup Melanoma<sup>6-7</sup> es el único concerniente a vaciamiento electivo en melanomas intermedios, que incluye a los de cabeza y cuello, no demostrando diferencias significativas de supervivencia entre "esperar y ver" vs. vaciamiento electivo. Por otro lado, los beneficios observados por O'Brien<sup>101</sup>, no pudieron ser confirmados en el análisis multivariado, mientras otros<sup>57, 74</sup>, le asignan escaso o nulo impacto sobre la supervivencia. En base a lo señalado, no habría evidencia significativa que demuestre ventajas del vaciamiento electivo en melanomas de espesor intermedio.

2°) Cómo se detecta una metástasis oculta con alta seguridad y baja morbilidad.

En 1990 Donald Morton<sup>85-88</sup> introduce, primero en un Congreso de la Sociedad de Oncología Quirúrgica y 2 años después en la literatura, la linfocentelografía como modo de identificar el 1° ganglio de diseminación linfática o "centinela" de los melanomas, en forma ordenada, secuencial y no aleatoria, reflejando la necesidad del procedimiento, para relacionarlo con la extensión, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad<sup>102</sup>.

La denominación "ganglio centinela" tiene por lo menos 2 acepciones principales<sup>20</sup>.

- a) Ganglio linfático inicial al cual drena un tumor primario,
- b) ganglio linfático al cual drena directamente un vaso linfático originado en el tumor.

El término "directamente" está significando que el tumor puede drenar a más de 1 ganglio. Uno de ellos puede recibir el trazador antes que

otro/s, pero todos tienen el riesgo de recibir células malignas. Además alcanzado ese 1º ganglio, puede saltarlo y llegar a ganglios del denominado 2º escalón. Precisamente el factor que más incide en el hallazgo de falsos negativos, es el análisis de un único ganglio como pudo demostrar el grupo de Oregon recientemente. Ello produciría retardo en tratar el cuello terapéuticamente, incidiendo en la evolución de la enfermedad<sup>83</sup>.

Otras definiciones de la literatura menos aceptadas son:

- c) el ganglio más cercano al tumor primario,
- d) el 1º ganglio identificado por linfocentelografía,
- e) el ganglio más caliente,
- f) todos los ganglios radioactivos,
- g) todos los ganglios azules ó coloreados.

Ninguna de ellas es perfecta y probablemente sea necesario aplicar criterios de todas ellas.

A ello se agrega el así llamado "ganglio intervalo" o "en tránsito" que se halla en el 3-10% de los casos, a lo largo de los vasos colectores del subcutáneo, entre el tumor primario y el ganglio centinela. Tales ganglios no son drenaje directo del tumor pero deberían ser considerados igualmente centinelas, dado que guardan similar valor pronóstico

El Sunbelt Melanoma Trial<sup>79</sup> define al ganglio centinela por la "regla del 10", como todos los ganglios teñidos y todos con  $\geq 10\%$  de radioactividad del ganglio > caliente, lo cual asegura un más completo examen de los probables ganglios involucrados por la enfermedad<sup>40, 86, 87, 88</sup>.

Certificada la presencia de micrometástasis aunque fuera única, la recomendación es el vaciamiento cervical completo. Siempre se prefiere la inmunomarcación de las mismas, dado que el 13% se detectan por ellas.

Si el mismo es positivo para metástasis se deberá proceder al vaciamiento correspondiente. La supervivencia en tal situación es del 73%, 69% y 69% a los 5, 10 y 15 años respectivamente<sup>56</sup>. Por otra parte, aquellos enfermos sometidos a vaciamiento cervical por micrometastasis en un ganglio centinela, recidivan en el 2-10%, contrariamente al 20-25% que recidivarán luego de un vaciamiento terapéutico por adenopatías clínicamente palpables.

Las indicaciones de investigar el ganglio centinela son básicamente:

- a) Melanomas con Breslow  $> 1\text{mm}$  o  $\geq 0.75\text{mm}$ , ulcerados, con regresión extensa, fase de crecimiento vertical,  $\geq$ Clark IV, o con índice mitótico  $\geq 1/\text{mm}^2$ ,<sup>95</sup>
- b) Aquellos pacientes cuyo Breslow se desconozca, incluso los biopsiados por afeitado de la lesión.
- c) Los menores de 35 años y melanomas finos, pueden beneficiarse de la investigación del ganglio centinela.
- d) Ausencia de adenopatías palpables o visibles

por algún método de localización (N0).

- e) Ausencia de enfermedad metastásica a distancia.
- f) Pacientes vírgenes de otro tratamiento quirúrgico en el cuello.

En mujeres embarazadas o en período de lactancia no hay inconveniente en utilizarlo, pero con la precaución de modificar la carga radioactiva y evitar el riesgo de reacción alérgica del colorante azul.

Estudios actuales<sup>49</sup>, dan cuenta que el 5% de los melanomas con espesor  $< 1\text{mm}$ , tienen metástasis ocultas, pero si la investigación alcanza solo a los  $> 0.75\text{mm}$ , la incidencia llegaría al 11%. Por otro lado, cada vez se le da menos valor pronóstico al Clark, a expensas del índice mitótico  $\geq 1/\text{mm}^2$ . No es recomendable investigar el ganglio centinela cuando el índice mitótico es  $< 2$  y el espesor de la lesión es  $\leq 0.5\text{mm}$ .

En síntesis, las metástasis ganglionares son el más poderoso indicador de supervivencia. Por lo tanto, el ganglio centinela positivo aunque solo refleje metástasis ocultas, el vaciamiento terapéutico en el mismo acto quirúrgico, es la indicación obligada. Si éstas se confirman histológicamente, los factores pronósticos basados en el tumor primitivo, pasan a ser secundarios en el pronóstico.

Decualquier modo, no está demostrado que la linfadenectomía cervical posterior a un ganglio centinela positivo, mejore la supervivencia global.

A su vez, aquellos enfermos con ganglio centinela negativo, deben seguirse por largo tiempo, haciendo abstracción de ese resultado. La serie del Memorial Sloan Kettering<sup>105-106</sup> confirma que no todos aquellos con ganglios centinela negativo, dejarán de desarrollar metástasis ganglionares en algún momento de su evolución. El metanálisis de 3442 pacientes realizado por Duke U. da cuenta de 20.4% de recurrencias en ganglios centinelas negativos.

Hay posibilidades que en el futuro, se demuestre que la resección de un único ganglio centinela, sea suficiente sin necesidad de extender el vaciamiento, dada la baja incidencia de otras metástasis en la pieza del vaciamiento<sup>102</sup>.

Por el contrario, en presencia de adenopatías cervicales clínica, citológica o imagenológica evidente, la conducta es siempre quirúrgica previa confirmación que el resto del cuerpo se halle libre de enfermedad. De allí entonces, que tanto el antecedente de la cirugía aplicada al primario, como el status libre de enfermedad del resto de la economía, deben considerarse antes de la toma de decisión con el cuello.

En casos favorables libres de enfermedad metastásica a distancia, ausencia de primario evidente y certeza del tratamiento adecuado empleado al mismo, el vaciamiento cervical debe ser radical modificado, dejando el radical estándar

como de necesidad, ante la presencia de ruptura capsular o invasión de estructuras vecinas. La glándula parótida debe formar parte del bloque de resección en todos aquellos melanomas ubicados por delante de la línea bicoronal y su compromiso positivo compromete a la larga, la evolución de la enfermedad. Si bien dicha glándula no es asiento de melanomas propios, se halla en el camino metastático de muchos primarios hallados o no hallados de la enfermedad, incluidos los conjuntivales, dado que como se dijo los oculares carecen de sistema linfático y su diseminación es a distancia, pero también por vecindad. Según algunos<sup>11,136,137</sup>, aquellas localizaciones parotídeas secundarias a un primario no hallado, tendrían mejor evolución que a la inversa. Los ubicados por detrás de la línea indicada, requieren incluir en la resección los ganglios retroauriculares y eventualmente los suboccipitales.

Los vaciamientos radicales extendidos, deben hallarse en el repertorio a aplicar en casos aislados. Finalmente, las resecciones "toilette", pueden justificarse solo en casos de excepción y previa información pormenorizada al paciente y su entorno. Debe recordarse que la posibilidad de recurrencia luego de estos vaciamientos, siempre está latente, principalmente en los melanomas de cabeza y cuello.

La pieza enviada a estudio patológico, debe contener no menos de 15 ganglios cervicales, tener marcados los 5 niveles del cuello y el informe debe incluir número de ganglios en cada nivel positivos sobre el total de ganglios estudiados, así como la presencia o ausencia de ruptura capsular.

En presencia de ganglios positivos, recurrencias locales únicas de tejidos blandos o enfermedad sistémica, aún en ausencia de primario evidente -primario oculto 2-9%-, el enfermo debe ser tratado apropiadamente de acuerdo al E III, a sabiendas de la alta posibilidad de de diseminación a distancia.

Los factores pronóstico, conocido el resultado del vaciamiento, dependen del número de ganglios comprometidos, la presencia de macro vs. micrometástasis y la ruptura capsular.

La supervivencia estimada de este lote de pacientes es de 30% a 10 años, como consecuencia que más del 50% de ellos desarrollarán metástasis a distancia<sup>33, 34, 119</sup>.

### *C) Conducta con la enfermedad de alto riesgo, diseminada y avanzada.*

Los pacientes en E IIB, IIC y IIIC tienen ->50% a 10 años- de riesgo de morir por la enfermedad y por lo tanto, deben ser considerados en planes de terapia sistémica.

Dicho lote de pacientes requiere atención especial. La cirugía podrá seguir teniendo su pa-

pel, pero en situaciones puntuales. En cambio, la terapia adyuvante pasa a tener mayor protagonismo en el tratamiento de la enfermedad.

En términos generales, la terapia adyuvante se ofrece a todos los enfermos de alto riesgo, aunque no hubiera evidencia de metástasis, es decir melanomas  $\geq 1.5$  mm ó con metástasis EIII-IV. El riesgo anual de recurrencia para tumores  $< 1.5$  mm de espesor es  $< 6\%$  en los primeros 5 años y desciende al 1% en los 5 siguientes. Por el contrario, los tumores  $> 1.5$  mm tienen mayor riesgo durante el 1º año, cayendo a  $< 2\%$  en los siguientes 5. La mayoría de las series indican que alrededor del 80% de las recurrencias ocurren dentro de los primeros 3 años, pero el 16% después de los primeros 3<sup>119</sup>.

En los EIV su acción es preferentemente paliativa y por lo tanto, la respuesta no debe poner en juego la calidad de vida. Los pacientes con compromiso de piel, tejidos blandos, ganglios linfáticos o pulmón tienen mayor respuesta que aquellos diseminados a otras estructuras distantes.

Estudios randomizados utilizando inmunostimulantes no específicos - BCG, corinebacterium parvum, levamisol, interferon gamma, interleukina-2, no han demostrado beneficios terapéuticos, por lo tanto su aplicación puede efectuarse solo en el marco de un ensayo de investigación<sup>43-44</sup>.

El Interferon (IFN) alfa es la 1º sustancia que ha demostrado en ensayos prospectivos y randomizados, mejorar el intervalo libre de enfermedad. De tal forma, que debe formar parte del tratamiento sistémico en enfermos con riesgo alto e intermedio de recaída. Su aplicación debe ser realizada dentro de los 60 días de la cirugía resectiva.

Las 2 formas disponibles, IFN alfa 2a y alfa 2b, aunque diferentes en su estructura molecular, son similares en eficacia y efectos colaterales. A su vez, se disponen en formas pegilatadas de prolongada vida media, lo que facilita su administración semanalmente.

Los primeros ensayos se remontan a la década del 90<sup>60</sup>. Al principio combinada con vindesina, dacarbazine, interleukina<sup>230,47,59</sup>, alcanzaron algunos resultados alentadores pero no sustentables a largo plazo.

En 3 ensayos prospectivos y randomizados, llevados a cabo con enfermos cuyo melanoma tenía  $\geq 1.5$  mm de espesor, en bajas dosis (3 000 000 UI 3 veces a la semana durante 6-18 meses), se demostró un alargamiento del intervalo libre de enfermedad y en el estudio de mayor volumen de pacientes, donde todos los enfermos fueron tratados durante 18 meses, los resultados fueron más evidentes.

Un metanálisis de 10/13 ensayos controlados demostró beneficios estadísticamente significativos del IFN en el intervalo libre de enfermedad

del 7% y supervivencia del 3% a 5 años. En el mismo no había evidencia sustentable de diferencia según la dosis y el período de tratamiento. Otros ensayos individuales en fase III con dosis intermedias y bajas, no mostraron claras evidencias de beneficio sobre el grupo de observación<sup>4</sup>.

A partir de tales resultados AJCC/UICC recomiendan ese tratamiento en todos los enfermos  $\geq$  E IIA con/ sin ulceración<sup>33,41,43</sup>. No existen iguales niveles de evidencia en enfermos de bajo riesgo.

En pacientes con metástasis regionales los mejores resultados se han alcanzado con IFN alfa-2b a altas dosis. Dos estudios randomizados y prospectivos ECOG 1684 y ECOG 1690<sup>60, 61, 62</sup>, comparando IFN a altas dosis por un año y bajas por 2 vs observación en pacientes E IIb y III, han demostrado aumento evidente del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia global. Pero, los beneficios sobre la supervivencia en pacientes con ganglios negativos, requieren nuevos aportes.

No obstante lo cual, en EEUU y Canadá, se ha decidido su aplicación. No ocurre lo mismo en Europa donde la toxicidad ha limitado su uso a subgrupos menores en ensayos clínicos controlados y poniendo en su conocimiento el impacto que puede sufrir la calidad de vida de esos pacientes. Alguno de esos estudios, tratados durante 36 meses a bajas dosis, reconocen solo cierto grado de ansiedad y temblor, que para nada impactan en la calidad de vida<sup>19</sup>.

Los enfermos con micrometástasis, también han demostrado similares resultados, quedando por definir cuáles de ellos se benefician de IFN alfa 2b tras un vaciamiento.

Un más reciente ensayo ECOG 1694 que compara IFN a altas dosis por 1 año con vacuna anti GM2, fue cerrado a los 2 años, al comprobar mejor comportamiento del 1º de estos tratamientos.

En cambio, los regímenes de bajas dosis de IFN o combinados con poliquimioterapia han mostrado resultados entre inciertos y no ventajosos, en similar lote de enfermos. La supervivencia estimada para este grupo de pacientes es apenas del 5%<sup>33,34,44</sup>.

El Sunbelt Melanoma es un Ensayo prospectivo y randomizado que involucra a 79 Centros a lo largo de EEUU y Canadá<sup>79</sup>, que incorpora la estadificación molecular RT-PCR, precisa los enfermos que realmente se beneficiarán del IFN alfa 2b.

#### • Quimioterapia monodroga

El agente citotóxico más estudiado es el DTIC o dacarbazina que arroja una tasa de respuestas de aproximadamente 12-15%, en estudios multicéntricos de fase III.

La temozolomida es una droga similar y puede indicarse en lugar de esta última. Las diferencias son la posibilidad de ser administrada por vía oral y cierto pasaje a través de la barrera

hematoencefálica, razones por las cuales es más atractiva en ciertos casos. La tasa de respuesta global es del 25%, aún con localizaciones metastásicas en el sistema nervioso central. Pero, esta droga es más tóxica que la dacarbazina, especialmente en pacientes previamente tratados, debiendo controlarse en especial el recuento plaquetario.

El paclitaxel es una opción, dado que la tolerancia suele ser buena, pero las tasas de respuesta no son mejores que al DTIC.

Otras drogas con menor tasa de repuesta son el cisplatino, el carboplatino y vinblastina entre otros<sup>27</sup>.

La poliquimioterapia compuesta de dacarbazine, cisplatino, carmustine y tamoxifen, conocida como régimen de Dartmouth, tuvo inicialmente mayor tasa de respuesta que la dacarbazine sola 18.5 vs 10.2, pero al igual que otras combinaciones, no se ha demostrado en nuevos estudios mayor supervivencia y en algunos ensayos se vio mayor toxicidad<sup>124</sup>.

Algunos estudios de fase III, que compararon mono vs poliquimioterapia, mostraron una tendencia al aumento de la respuesta global, aunque no en lo que a supervivencia global respecta. Lo mismo sucede con la combinación de quimioinmunoterapia (DTIC + IFN alfa2, Cisplatino + DTIC + IFN alfa2). Se sugiere considerar la poliquimioterapia o la quimioinmunoterapia, en aquellos pacientes en los que sea muy importante obtener una respuesta clínica objetiva como, por ejemplo, en tumores cercanos a los plexos nerviosos, síntomas causados por compresión tumoral, etc. La toxicidad asociada a las combinaciones es indiscutiblemente mayor que con agentes únicos.

#### D) Inmunoterapia

Una alternativa, en caso de que el paciente presente compromiso exclusivo de partes blandas y/o enfermedad pulmonar de bajo volumen, es el IFN alfa2. Las tasas de respuesta están alrededor del 15%.

La Interleuquina-2 (IL-2) junto con el DTIC, son las únicas drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento del melanoma avanzado. Las tasas de respuesta son bajas, pero la aprobación de IL-2, está basada en que un pequeño porcentaje de pacientes alcanzaron respuesta completa y aproximadamente la mitad de ellos fueron largos sobrevivientes. Los mejores resultados se obtienen en el subgrupo de pacientes con compromiso exclusivo de partes blandas. Debido a que el uso de IL-2 puede provocar considerable edema perilesional y consiguiente hipertensión endocraneana, es obligatorio descartar la presencia de metástasis en SNC antes de iniciar el tratamiento. El uso de corticoides sistémicos debe evitarse ya que compromete la eficacia de los inmunomoduladores. La toxicidad asociada a este régimen es muy

alta, debiendo estar restringido a subgrupos seleccionados, preferentemente jóvenes, en buen estado general, con funciones orgánicas normales, en los cuales la ecuación riesgo/beneficio sugiera que vale la pena correr el riesgo inherente a este tratamiento<sup>27</sup>.

#### E) Bioquimioterapia

Es la combinación de quimioterapia con interleuquina e interferon alfa 2. Debe siempre descartarse la presencia de metástasis en el SNC. Con respecto a la toxicidad, deben hacerse las mismas consideraciones que en el caso de la IL-2, restringiendo la indicación a grupos seleccionados de pacientes. Si bien los ensayos en fase III no pudieron demostrar una diferencia significativa en supervivencia global comparados con aquellos regímenes sin IL-2, se criticó mucho el hecho que no todos los Centros tenían suficiente experiencia con este tipo de regímenes y eso podría haber enmascarado las posibles diferencias<sup>27</sup>.

#### F) Anticuerpos monoclonales

La terapia molecular está cobrando cada día mayor fuerza, desde que se sabe que entre el 30-60% de los melanomas tiene mutado el gen BRAF V600E.

El anti CTLA-4 Ipilimumab ha sido recientemente aprobado por la FDA. Si bien no ha sido aún aprobada por la agencia regulatoria nacional, se dispone de la misma a través de accesos expandidos. Esto se debe a que en un estudio de fase III realizado en pacientes que habían recibido previamente tratamiento sistémico como tratamiento de la enfermedad avanzada, se observó que aquellos que habían recibido Ipilimumab presentaron una supervivencia global significativamente mayor, comparada con los que no lo recibieron. Esto lo posiciona como la primera molécula pero no la única, que demuestra impacto favorable en la supervivencia de los pacientes portadores de melanoma avanzado. La característica más destacada en cuanto a toxicidad, debido a su mecanismo de acción, es la aparición de eventos autoinmunes<sup>27</sup>.

Por otro lado, los estudios en fase 1 de los inhibidores selectivos demuestran que Vermurafenib (PLX4032), se halla asociado a un 69% de respuestas<sup>39</sup> y en un reciente ensayo en fase 3 comparando Vermurafenib con DTIC, se pudo observar mejor resultado con el 1º, aunque el período de observación es corto y la supervivencia está aún por determinarse<sup>23,24</sup>.

En perspectiva, la asociación de Interleuquina-2 con ipilimumab, ha sido aprobada por la FDA en el melanoma metastático, obteniéndose un 16% de respuesta objetiva y remisión completa en el 6%<sup>39</sup>.

#### Terapia radiante

Está indicada solo en casos donde la cirugía es rechazada por el paciente, imposible de realizar por comorbilidades propias del mismo o insuficiente. Es raramente utilizada como tratamiento inicial del tumor primario.

Ha sido sugerida en el postoperatorio de los vaciamientos terapéuticos del cuello, como forma de disminuir la incidencia de recurrencias, en cuellos histológicamente positivos. Las recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network<sup>96</sup> incluyen radioterapia hipofraccionada postoperatoria en tales casos, aunque parten de observaciones retrospectivas no controladas.

No obstante, es prudente reservar la radioterapia postoperatoria, para los casos en que haya ruptura capsular, presencia de múltiples adenopatías metastásicas, recurrencias tempranas o diseminación perineural como ocurre en los desmoplásticos. Las tasas de recurrencia en tales situaciones asciende al 50%<sup>66</sup>.

El grupo del John Wayne de Santa Mónica<sup>120</sup>, demostró en 227 pacientes con melanomas de cabeza y cuello con ganglios positivos, que la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años era 69 vs. 87% para pacientes con/sin enfermedad extranodal, 96 vs 81% para pacientes con ganglios no palpables/ palpables y 82 vs 91% para pacientes con 1-3 vs >3 ganglios positivos, resaltando a la ruptura capsular de los ganglios como la única variable estadísticamente significativa predictiva de recurrencia. Los resultados demuestran que la única justificación de radioterapia postoperatoria se halla en la ruptura ganglionar comprobada.

En enfermedad macroscópica puede irradiarse con margen de 3 cm a dosis de 70 Gy fraccionados en 2 Gy 5 veces a la semana. Cuando hay enfermedad microscópica, 60 Gy es una dosis aceptable. Para optimizar la dosis se recomienda terapia con electrones.

En las metástasis "en tránsito" que resultan irresecables, extensas ó múltiples para un abordaje quirúrgico, la terapia radiante con electrones de 6-8 MeV en dosis de 50-60 Gy resulta también aceptable, alcanzando tasas efectivas de control. Con igual fin, algunas vacunas polivalentes de células melanocíticas, han producido un 17% de respuesta objetiva y hasta 13% de remisión completa en el John Wayne de Santa Mónica<sup>48-84-85</sup>.

Las metástasis regionales que resultan irresecables o en las que la cirugía ha dejado márgenes escasos o no ha logrado ser curativa, la dosis convencional de 1.8- 2Gys diarios con un acumulativo de 50- 54 Gy resulta suficiente.

En metástasis óseas también se han observado beneficios paliativos. En tal sentido, la tasa de respuesta es 67-85%<sup>43</sup>. Las indicaciones precisas son: dolor, riesgo de fractura y compre-



sión del canal medular a dosis media de 35 Gy como suficiente. Cuando la expectativa de vida es limitada y no hay amenaza de estabilidad estructural, la dosis individual puede llegar a los 8 Gys. En presencia de compresión medular, la alternativa a la radioterapia es la descompresión y estabilización de la columna.

Aquellos enfermos con por lo menos 1 metástasis cerebral tienen una expectativa de vida de apenas 3-5 meses. Ahora bien, en metástasis cerebrales únicas, tanto la cirugía como la radiación estereotáxica (gamma knife), han demostrado su efectividad con una elevación de la supervivencia de 4 a 10 meses<sup>43,44</sup>. Cuando ellas son múltiples la dosis puede ser de 30 Gy en 10 sesiones durante 2 semanas. El complemento con dexametasona atenúa la sintomatología.

Como síntesis de lo indicado, la radioterapia debe enfocarse en el estadio de la enfermedad y las recurrencias. En el E III C con múltiples adenopatías y/o ruptura capsular de las mismas, en las metástasis "en tránsito" múltiples y en el E IV metastático a distancia. Sobre la recurrencias, en el mismo sitio del primario y en satelitosis.

En los melanomas mucosos, la radioterapia convencional postoperatoria se halla más controvertida aún. Aunque siempre se los consideró radioresistentes, las técnicas de hipofraccionamiento y las nuevas modalidades de intensidad modulada y 3D conformada, hacen sugerir su uso adyuvante cuando la resección ha sido con margen inadecuado y sin compromiso cartilaginoso u óseo. El reciente estudio del Grupo francés GETTEC<sup>10</sup> indica un mayor control locorregional con el uso de radioterapia postoperatoria 55 vs. 30% de recurrencias, pero mayor tasa de metástasis a distancia 40 vs 20%.

A su vez, la utilización de la radioterapia mediante bomba de protones como abordaje no quirúrgico de la enfermedad, ha arrojado algunos resultados alentadores, pero en reducido número de pacientes y con alto riesgo de complicaciones, incluido el alto riesgo de ceguera. Otros grupos<sup>32</sup>, la recomiendan solo en localizaciones diferentes a la boca. Por lo tanto, todo indica que la tendencia es utilizar tratamientos combinados en búsqueda de mejores resultados.

No es aconsejable concomitantemente a planes de IFN, porque si bien éste es sensibilizador de la radioterapia, su toxicidad en forma conjunta puede ser inmanejable. No obstante, puede considerarse una vez concluido el tratamiento con IFN.

Como elección de tratamiento de las metástasis, las prioridades se hallan bien establecidas en las recomendaciones de la Guía Suiza *Tabla IV-1*<sup>33</sup>.

#### *Melanoma, reemplazo hormonal y embarazo*

No existen estudios fehacientes que demuestren que el embarazo modifica desfavorable-

TABLA IV-1

| Modalidades de tratamiento de las metástasis de melanoma |                           |           |
|--|---------------------------|-----------|
| Nº y sitio de la Mts                                     | 1º, 2º y 3º elección      | Evidencia |
| Pocas mts en tránsito                                    | Resección                 | III       |
|  | Rt                        | IV        |
| Varias mts en tránsito                                   | Perfusión en miembros     | IV        |
|  | Resección + Qt/Inmunoter. | IV        |
| Ganglios locoregionales                                  | Rt +Qt/Inmunoter.         | IV        |
|  | Vac. Radical              | III       |
|  | Rt                        | IV        |
| Mts única SNC  | IFN                       | IV        |
|  | Resección                 | III       |
| Mts única de pulmón                                      | Rt estereotáxica          | III       |
|  | Resección                 | III       |
| Mts múltiples  | QT/Inmunoter              | IV        |
|  | Qt/Inmunoterapia          | IV        |
| Mts ósea dolorosa  | Rt                        | III       |

mts, metástasis; Rt, radioterapia; QT, quimioterapia

mente el curso del melanoma, aunque los datos son insuficientes a la fecha. De cualquier forma durante el embarazo o previo a él, la pareja debe conocer la evolución de su enfermedad de acuerdo al Breslow y al tratamiento aplicado, para tomar los recaudos sociales y familiares necesarios. En todo caso, lo aconsejable sería diferir el embarazo por 2 años, período en el cual, se produce el mayor número de recurrencias. Por lo tanto, la edad de la menarca, el período de vida menstrual y la edad de la menopausia, son todas ajenas a la evolución de la enfermedad. Tampoco hay evidencia negativa respecto al uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo.

Los melanomas uveales constituyen situaciones especiales, como ya se mencionó. Por lo tanto, en los casos avanzados se recomiendan protocolos especiales<sup>43</sup>.

#### *Seguimiento*

Dado que el 90% de las metástasis ocurren dentro de los primeros 5 años, todos los pacientes tratados de un melanoma deben ser instruidos sobre el autoexamen de su cuerpo.

Aquellos con melanomas "in situ" y los <1mm solo deben controlarse una vez concluido el tratamiento. En cambio, cuando el melanoma ha sido invasivo, debe seguirse cada 3 meses durante los primeros 5 años. A partir del 5º y hasta el 10º año, los intervalos pueden ser de 6 meses. En todos los casos es necesario buscar otros mela-

TABLA IV-2

Recomendaciones de seguimiento (en meses) <sup>42</sup>

| E y Espesor  | Ex. Físico<br>1-5 años | Ex. Físico<br>6-10 años | Eco cervical<br>1-5 años | Nivel sérico<br>proteína S100**<br>1-5 años | Imágenes***<br>1-5 años |
|--------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|---|-------------------------|
| I < 1mm      | 6                      | 12                      | no                       | no  | no                      |
| I-II, > 1 mm | 3                      | 6-12                    | 6                        | 3-6   | no****                  |
| III*         | 3                      | 6                       | 3-6                      | 3-6   | 6                       |
| IV           | Individual             |                         |                          |   |                         |

\* E III incluye todas las formas de mts locales y regionales. E IIC (> 4 mm + ulceración debe ser seguido como E III, dado que el pronóstico es similar.

\*\* La proteína S100 es el único parámetro apropiado para detectar recurrencias.

\*\*\* Eco abdominal + Rx torax ó TAC ó RNM ó PET.

\*\*\*\* Los pacientes que reciben terapia adyuvante deberían hacer imágenes cada 6-12 meses.

nomas, posibles recurrencias locales o regionales. No se justifica el uso de imágenes en los primeros, aunque sí la fotografía de lunares u otras lesiones atípicas sospechosas.

En pacientes con EIB-III, el seguimiento debe poner énfasis en el sector locoregional del primario, cada 3-6 meses los 3 primeros años y luego cada 4-12 meses los 2 años siguientes<sup>95,96</sup>. Cada 3-12 meses deberá agregarse una radiografía de tórax, LDH y hemograma.

Las recurrencias locales ocurridas 6 meses después de la resección primaria, tienen similar connotación pronóstica que las recurrencias regionales y deben tratarse como todos los EIII de la enfermedad. La resección quirúrgica, de ser posible es el tratamiento de elección, seguido de IFN en ensayos clínicos.

En las últimas décadas han cobrado protagonismo las terapias alternativas, frente a la desesperación de algunos enfermos y su entorno. Entre las publicadas en PubMed figuran, la música, religión, relajación, homeopatía, masajes, hipnosis, vitaminas, dieta y acupuntura entre otras. Esta última ha sido condenada como forma de manejar las náuseas y vómitos de la quimioterapia y el control del dolor postquirúrgico. No obstante, no se descarta que algunos enfermos expresen algún grado de esperanza y optimismo con la evolución de la enfermedad.

En síntesis, el seguimiento de la enfermedad adecuadamente tratada tiene varios objetivos:

- I- Confirmar que el enfermo se halla libre de enfermedad.
- II- Detectar la presencia de precursores u otros melanomas, aunque éstos resultan más finos que los primeros.
- III- Documentar la evolución de la enfermedad.
- IV- Dar soporte emocional y psicosocial al paciente y su entorno.
- V- Monitorear la terapia adyuvante cuando corresponde.

Ninguno de los marcadores tumorales desarrollados al día de hoy, como la proteína S100, la proteína MIA (Melanoma Inhibitory Activity) o mRNA tirosinas, tienen suficiente sensibilidad y especificidad como para aconsejar su utilización en la práctica clínica<sup>165</sup> Scottish Intercollegiate.

Por lo tanto, son de valor las recomendaciones de las Guías Alemana, Escocesa y Americana<sup>41, 43, 44, 119</sup> *Tabla IV-2* haciendo la salvedad que ni los hemogramas, hepatogramas, marcadores tumorales, ecografía, TAC, RNM, LCD tiene aplicación en los enfermos asintomáticos.

#### EXPERIENCIA PERSONAL

##### Descripción de la muestra

Entre 1994 y 2009 han sido atendidos 343 enfermos portadores de melanomas de cabeza y cuello.

Fueron incluidos en este análisis, todos los pacientes con melanomas cutáneos E I- II- III, de las mucosas, submucosas de la vía aerodigestiva superior, conjuntivales y uveales en E I-II, que hubieran sido tratados quirúrgicamente y tuvieran un seguimiento mínimo de 3 años o hasta su muerte. Fueron excluidos los cutáneos E IV, los léntigos de Hutchinson, los extracutáneos E III, los comunicados hasta 1993<sup>46</sup>, los asociados a otros primarios de igual o diferente estirpe y aquellos con performance status Zabrud 3-4, quedando para el análisis 309 pacientes evaluables.

La base de datos incluyó datos epidemiológicos, sitio, variedad clínica, espesor, nivel de invasión, estadio, investigación del ganglio centinela, condición virgen recidivada del primario, vaciamiento cervical, quimio o radioterapia adyuvantes, sitio de recurrencia y tratamiento de la misma, intervalo libre de enfermedad y supervivencia.

De ellos, 157 pertenecían al género femenino, con una relación 1.03/1 respecto al mascu-

lino. Un lote de 43 pacientes corresponden a la actividad extrahospitalaria, 11 de ellos tratados en otros Hospitales del GCBA y el resto en el medio privado. La edad media de la muestra fue 61.23 años (21-93) con una mediana de 62. El pico etario se registró en la 7ª década de la vida, el 55% era >60 años.

Casi el 82% -253 pacientes- de la muestra correspondió a melanomas cutáneos y el resto (56) a no cutáneos.

Algo más de la mitad de los melanomas se hallaban en la cara (51.5%), seguidos en menor proporción por los extracutáneos (18.1%), los de cuero cabelludo (12.6%), cuello (10%) y pabellón auricular (7.8%).

Entre los 253 cutáneos, hubo predominio de los extensivos superficiales -99 pacientes (32%)-, seguidos de los nodulares con 81 (26.2%) y el léntigo maligno melanoma con 68 (22%). Un total de 5 pacientes eran amelanóticos. El 7.1% se hallaba ulcerado.

Entre los no ulcerados, 81 pacientes (26.2%) tenían nivel de invasión 1, 52 (18.1%) nivel 4, 48 (15.5%) nivel 3, 44 (14.2%) nivel 2 y 24 (7.8%) nivel 5.

Entre los cutáneos, 112 (36.2%) pacientes eran de espesor intermedio, 93 (30.1%) fino y 48 (15.5%) grueso.

Se investigó el ganglio centinela de 18 melanomas cutáneos de espesor intermedio tratados fuera de la Institución.

El sitio dominante entre los mucosos fue el paladar con 39.2% y senos paranasales con 16%. Solo 1 de los mucosos, se ubicaba en la orofaringe. Los oculares con 24/56 representaron el (42.8%) de los extracutáneos. De estos últimos, 19 eran uveales y 5 conjuntivales.

La amplia mayoría -280 (90.6%) de los melanomas en estudio eran vírgenes de tratamiento. El resto (29), había recibido alguna terapia previa, generalmente quirúrgica.

La mayoría de la muestra -152 (48.2%) correspondía a Estadio III, seguido por los Estadios I en 85 (27.5%) pacientes y II en 72 (23.3%).

## Métodos

La extensión de la cirugía fue solo local con margen suficiente en  $\frac{3}{4}$  partes -230 (74.4%) pacientes de la muestra total y extendida a estructuras vecinas en 79 (25.6%). En los no cutáneos, fue variable 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.

En igual proporción, los pacientes recibieron o no vaciamiento cervical, 50.2 vs 49.8%.

Como tratamiento adyuvante 190 (61.5%) pacientes recibieron quimioterapia (Qt) y 19 -6.1%

radioterapia (Rt).

En aquellos enfermos que recidivaron más de una vez, se consideró a los fines estadísticos, solo la primera. Los enfermos recidivados perdidos al 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 50 meses (1- 120), con una mediana de 49 y un DS de 28.7. El 23.5 % fue seguido <24 meses y el 57.4% >48.

Se analizaron las variables edad, género, sitio de la lesión, investigación del ganglio centinela, 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. Las variables categóricas fueron analizadas por  $\chi^2$  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 quirúrgica resultó ser Stroc 1 en 32, 2 en 21, 3 en 17, 4 en 5, lo cual representa el 13.2% y la mortalidad 0.003%.

Un total de 120/309 (38.8%) pacientes desarrollaron recurrencias, locales en 9, regionales en 44 y a distancia en 67.

La mitad de las recidivas se presentaron antes de los 19 meses. A los 24 meses se había producido el 58,3% de las recidivas -70/120-. Tomando en cuenta la muestra total, a los 24 meses había un 22,7% de recidivados.

El análisis univariado para recurrencia demostró significación estadística a favor del sexo femenino con  $p:0.027$ , los cutáneos y dentro de éstos el léntigo maligno melanoma, los no ulcerados, los situados en la cara, los Clark I, Breslow <1mm, E I, todos con  $p:0.001$  y los reseccionados solo localmente con  $p:0.009$ . En el multivariado, solo el sitio conservó la significación estadística en favor de la cara y en detrimento del cuero cabelludo con  $p:0.020$ . La condición virgen o recidivados de los enfermos, no resultó significativa para este evento  $p:0.380$ . Igualmente, la investigación del ganglio centinela en la pequeña muestra de 18 enfermos, demostró que no se produjo significación estadística de recidivas entre (+) y (-), a pesar que el 3.6% modificara su estadio.

Al cierre de la observación se habían pro-

ducido 155 muertes. De ellas, 112 se debieron a la enfermedad y el resto a causas ajenas a la misma, lo cual incluye un óbito perioperatorio, resultando una supervivencia global del 58% a 10 años y libre de enfermedad del 52% en igual período.

Independiente en los no cutáneos, 41/56 (73.2%) pacientes habían fallecido, 35/41 (85.3%) de ellos por causa específica y el resto por causa ajena a la enfermedad. Esto incluye 1 óbito perioperatorio. Solo 2/41 (4.8%) muertes se produjeron después de los 60 meses. La supervivencia media fue de 33.8% y la libre de enfermedad 29% a 5 años.

El análisis univariado para supervivencia demostró significación estadística a favor del género femenino, de los cutáneos, del léntigo maligno melanoma, de los no ulcerados, de los situados en la cara, de los Clark 1, de los de espesor <1mm, del estadio I, de los que no recibieron vaciamiento, Qt ni Rt y de los que no recidivaron con  $p:0.001$ , de los vírgenes de tratamiento  $-p:0.026$  y de los resecaos localmente con margen sin extensión a estructuras vecinas  $p:0.006$ . La edad  $60 > < 60$  años, no resultó significativa para la supervivencia con  $p:0.160$  y el mismo comportamiento se evidenció en la investigación del ganglio centinela entre (+) y (-)  $p:0.524$ . En el multivariado solo el sitio con  $p:0.016$ , el espesor  $p:0.004$  y el estadio con  $p:0.048$  conservaron significación estadística.

Cabe destacar que en las curvas referidas a vaciamiento, radio y quimioterapia se observa en todo el grupo un detrimento significativo de la supervivencia de aquellos que recibieron estas terapéuticas contra los que no las recibieron, seguramente porque se aplicaron en estadios avanzados. Si se compararan por estadios, por ejemplo vaciamiento en E III no habría diferencia entre quienes si y entre quienes no recibieron un vaciamiento.

## Discusión

En términos generales, hay pocas diferencias entre los resultados alcanzados en la serie propia y los expresados en la bibliografía.

Existen sí, importantes diferencias en el diagnóstico, tratamiento y evolución de cutáneos y no cutáneos. Uno de los rasgos más destacados, es la prevención y el diagnóstico temprano de los primeros, gracias a campañas permanentes y contrariamente ausentes en los segundos. Esa es la razón, por la que se observa mayor supervivencia en ellos, contra el pronóstico sombrío de los no cutáneos, en los cuales la diseminación a distancia es una constante que conspira contra la supervivencia deseada.

Si bien los análisis univariados de recurrencia y supervivencia reflejan resultados comparables a los de las mayores series de la bibliografía, en el multivariado de la serie analizada, solo el

sitio conservó la significación estadística en favor de la cara con menor tendencia a las recurrencias y en detrimento del cuero cabelludo con mayor. En el multivariado para supervivencia queda demostrado, que el sitio, el espesor y el estadio, fueron las 3 variables con significación estadística independiente. A su vez, las referidas a vaciamiento, radio y quimioterapia tienen un sesgo impuesto por haber aplicado tales terapéuticas a estadios avanzados. Si se hubiera comparado por estadios, probablemente los resultados no hubieran sido similares.

Por último, las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en la muestra total, no son muy distintas porque los pacientes que recidivaron son los que pocos meses después fallecieron.

Dado que la investigación del ganglio centinela se pudo realizar en un reducido lote de pacientes de la actividad extrahospitalaria, no se pueden obtener resultados valederos como se desearía. No obstante, no se produjeron diferencias significativas de supervivencia ni recurrencia entre quienes resultaron (+) y (-), a pesar que el 3.6% modificara su estadio. Ello demuestra que contando con linfocentelografía, elementos de tinción y detector de radiación gamma, a gran escala es un procedimiento adecuado y eficaz, mas allá de las controversias que su uso sistemático tiene en cabeza y cuello.

Otro dato destacable es que solo el 44% de los cutáneos fallecidos, tuvieron por causa la enfermedad. Esto contrasta con el 85% dentro de los extracutáneos, lo que demuestra la diferente biología de unos y otros. Además, la supervivencia libre de enfermedad del 52% a 10 años alcanzada por los cutáneos, contrasta con el 31.5% a 5 años de los extracutáneos.

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 tumores.

Solo el estadio, el nivel de invasión, la angioinvasión y las metástasis a distancia fueron las variables independientes de evolución en la serie del Memorial Sloan Kettering CC<sup>105, 106</sup>.

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 presentación.

Tanto la quimio como la radioterapia, han sido propuestas por diferentes grupos como mo-

dos de mejorar los resultados de la cirugía, ya sea como tratamiento inicial o como adyuvante<sup>82</sup>. Pero algunos deben ser interpretados con espíritu crítico.

Un grupo coreano<sup>1</sup> 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 Europea de 2010<sup>43</sup>. 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 conjuntamente con cirugía. Pero recientemente el Grupo de Emory U<sup>78</sup>, 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 mucosos<sup>5</sup>, otros autores<sup>32, 94</sup> 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 evidentes resultan la serie multicéntrica de Krengli<sup>65</sup> en la que se mejora el control local a 3 años sin beneficios evidentes en la supervivencia y el análisis multiinstitucional del grupo francés GETEC<sup>10</sup>, al demostrar en 160 pacientes que la radioterapia puede igualmente mejorar el control local de la enfermedad, pero aumenta 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 definitiva<sup>142</sup>.

En cambio, el Grupo del Memorial<sup>139</sup>, muestra resultados favorables con regímenes hipofraccionados de radioterapia de intensidad modulada y 3D conformada, pero solo en 27 pacientes sin compromiso óseo ni cartilaginosa.

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 postquirúrgicos<sup>3, 4</sup>.

En consecuencia, los melanomas mucosos deben ser resecados 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 cuello, pero con una morbilidad que en la serie analizada fue superior al 50% y una mortalidad del 1.7%. Sin embargo, 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 sangrantes.

A pesar de todo, la diseminación hemática temprana, los hace 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 enfermedad. El FDG<sup>18</sup> Pet Scan es un avance importante en la localización de metástasis a distancia no evidenciables por otros medios.

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.

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 RNM. No obstante, al diagnóstico clínico se llega generalmente por la observación. La biopsia resulta muchas 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 12/19 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 conservadores<sup>70</sup>. A partir de la década del 90, la bibliografía internacional especialmente oftalmológica, se pobló de trabajos interesados en reemplazar la cirugía por terapéuticas que posibilitaran la conservación del órgano, su función y las secuelas que las mismas dejaban. El Co<sup>60</sup> y la braquiterapia con I<sup>125</sup>, para algunos no pudo demostrar beneficios frente a la enucleación y para otros, las numerosas recurrencias solo fueron indicación de la agresividad tumoral<sup>2,37,133</sup>. Algunos de ellos señalaban que se requeriría randomizar por lo menos 1000 melanomas para demostrar con un poder del 80%, la superioridad de la enucleación sobre la radioterapia.

No obstante, actualmente la Sociedad Americana de Braquiterapia<sup>92</sup>, propone en los asintomáticos <2.5 mm de altura y diámetro <10 mm, observarlos hasta que adquieran mayor dimensión y colocación de placas epiesclerales de I<sup>125</sup>, 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 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 circunscritos 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, 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.

Los anticuerpos monoclonales están siendo cada día en mayor proporción de casos avanzados. Entre ellos, los inhibidores selectivos imatinib,

ipilimumab (CTLA-4) y Vermurafenib (PLX4032), se hallan asociados a un 69% de respuestas y este último ha demostrado en estudios fase 3, mejores resultados que DTIC<sup>39</sup>.

Por lo señalado, corresponde decir que es poco lo que se ha avanzado en el tratamiento de la enfermedad extracutánea. 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 FDG<sup>18</sup> Pet Scan en la detección temprana de metástasis y la calidad de vida por el avance de la implantología, representen el mayor avance 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<sup>80</sup> 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.

## Conclusiones

El manejo de los melanomas es multidisciplinario, lo cual genera diferentes controversias en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

El estudio histopatológico es una etapa esencial. El ideal es que los informes surjan de patólogos entrenados en esta patología. Un buen informe facilita el tratamiento adecuado del paciente, mientras uno insuficiente puede hacerle perder la posibilidad de curar la enfermedad.

La clínica es el paso inicial en el manejo acertado de estos tumores. El diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas benignas es el punto de partida y la detección temprana de cambios en lesiones preexistentes, debe estar en la mente del médico generalista para no dejar pasar la oportunidad de la curación. Una vez certificado el diagnóstico, la estadificación correcta, posibilita el adecuado manejo de la enfermedad.

La evidencia existente demuestra que márgenes >2cm no ofrecen beneficios en la supervivencia global ni en el intervalo libre de enfermedad, que las metástasis en tránsito si son pequeñas y escasas, pueden researse con margen quirúrgico suficiente, no impidiendo la investigación del ganglio centinela.

Los melanomas mucosos deben ser igualmente reseados 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 cuello. La resección ósea debe formar parte del bloque quirúrgico, si se halla involucrada por el proceso. A pesar de todo, la diseminación hemática temprana, los hace independientemente vulnerables a diseminación a distancia, compro-

metiendo la supervivencia a valores de 35-10% a 5 años y 12-5% a 10. Las metástasis regionales se presentan casi en el 20% y a distancia en el 55% con una tasa de curabilidad < al 10% de los casos, todo lo cual habla del pobre pronóstico de este subsitio.

Los melanomas oculares al no contar con sistema linfático, diseminan por vía local y hemática. Por ello, su pronóstico es a corto plazo sensiblemente peor. Históricamente el tratamiento convencional, ha sido la enucleación seguida o no de radioterapia, cualquiera fuese el sitio y la extensión, aunque con resultados inciertos. A partir de los 90, se proponen tratamientos alternativos en base a Co<sup>60</sup> y la braquiterapia con I<sup>125</sup> pero nunca han sido demostrados sus beneficios frente a la enucleación. Algunos sostienen que se requeriría randomizar por lo menos 1000 melanomas oculares para demostrar con un poder del 80%, la superioridad de la enucleación sobre la radioterapia.

Las metástasis ganglionares son el más poderoso indicador de supervivencia. Por lo tanto, frente a un ganglio centinela positivo, aunque solo refleje metástasis ocultas, el vaciamiento terapéutico, es de aplicación obligada. Por otra parte, aquellos enfermos con ganglio centinela negativo, deben seguirse por largo tiempo. Está demostrado que, no todos aquellos con ganglios centinela negativo, dejarán de desarrollar metástasis ganglionares en algún momento de su evolución. Por el contrario, en presencia de adenopatías cervicales clínica, citológica o imagenológicamente evidentes, la conducta es siempre quirúrgica previa confirmación que el resto del cuerpo se halle libre de enfermedad. De allí entonces, que tanto el antecedente de la cirugía aplicada al primario, como el status libre de enfermedad del resto de la economía, deben considerarse antes de la toma de decisión con el cuello. En casos favorables libres de enfermedad metastásica a distancia, ausencia de primario evidente y certeza del tratamiento adecuado empleado al mismo, el vaciamiento cervical debe ser radical modificado, dejando el radical estándar como de necesidad, ante la presencia de ruptura capsular o invasión de estructuras vecinas. La glándula parótida debe formar parte del bloque de resección en todos aquellos melanomas ubicados por delante de la línea bicoronal. Si bien dicha glándula no es asiento de melanomas propios, se halla en el camino metastático de muchos primarios hallados o no, de la enfermedad. Los ubicados por detrás de la línea indicada, requieren incluir en la resección los ganglios retroauriculares y eventualmente los suboccipitales. Los vaciamentos radicales extendidos, deben hallarse en el repertorio a aplicar en casos aislados. Finalmente, los vaciamentos "toilette", pueden justificarse solo en casos de excepción. Debe recordarse que la posibilidad de recurrencia luego de estos vaciamentos, siempre está latente, principalmente en los

melanomas de cabeza y cuello.

Al día de hoy el tratamiento universal con IFN en los E II-III no se halla generalizado. Si bien los resultados indican beneficios en el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia, la toxicidad sigue siendo un obstáculo no menor para su recomendación general. Su acción más significativa se halla en los ulcerados. La dacarbazina sigue siendo la quimioterapia estándar de elección en el EIV, aunque la respuesta sea de corta duración. Los agentes alquilantes orales como el telozolomide, tiene similar respuesta que el DTIC. Los regímenes de poliquimioterapia no mejoran la supervivencia comparados con la monoquimioterapia y no son recomendados por el momento. El anti CTLA-Ipilimumab ha sido recientemente aprobado por la FDA. Si bien no ha sido aún aprobada por la agencia regulatoria nacional, se dispone de la misma a través de accesos expandidos. Al respecto se observó que, aquellos que habían recibido Ipilimumab presentaron una sobrevida global significativamente mayor. Esto lo posiciona como la primera molécula pero no la única, que demuestra impacto favorable en la supervivencia de los pacientes portadores de melanoma avanzado. La característica más destacada en cuanto a toxicidad, debido a su mecanismo de acción, es la aparición de eventos autoinmunes.

La radioterapia debe enfocarse en el estadio de la enfermedad y las recurrencias. En el E III C con múltiples adenopatías y/o ruptura capsular de las mismas, en las metástasis "en tránsito" múltiples y en el E IV metastático a distancia. Sobre la recurrencias, en el mismo sitio del primario y en satelitosis. En los melanomas mucosos, la radioterapia convencional postoperatoria se halla más controvertida aún. No obstante, las técnicas de hipofraccionamiento y las modalidades de intensidad modulada y 3D conformada, hacen sugerir su uso adyuvante cuando la resección ha sido con margen inadecuado y sin compromiso cartilaginoso u óseo. A su vez, la utilización de la radioterapia mediante bomba de protones como abordaje no quirúrgico de la enfermedad, tiene alto riesgo de complicaciones, incluido ceguera. No es aconsejable concomitantemente a planes de IFN, porque si bien éste es sensibilizador de la radioterapia, su toxicidad en forma conjunta puede ser inmanejable.

El seguimiento de la enfermedad adecuadamente tratada tiene varios objetivos: I -confirmar que el enfermo se halla libre de enfermedad, II -detectar la presencia de precursores u otros melanomas, III-documentar la evolución de la enfermedad, IV - dar soporte emocional y psicosocial al paciente y su entorno y V -monitorear la terapia adyuvante cuando corresponde.

La experiencia personal demuestra conclusiones diferentes para los melanomas cutáneos y no cutáneos.



La morbilidad quirúrgica global de la muestra resultó ser del 13.2% y la mortalidad 0.003%.

Se produjeron 120/309 (38.8%) recurrencias, locales en 9, regionales en 44 y a distancia en 67. La mitad de ellas antes de los 19 meses. A los 24 meses se había producido el 58.3% de las recidivas. Tomando en cuenta la serie total, a los 24 había un 22.7% de recidivados. El análisis multivariado para recurrencia demostró que, solo el sitio conservó significación estadística en favor de la cara y en detrimento del cuero cabelludo.

Al cierre de la observación se habían producido 155 muertes. De ellas, 112 se debieron a la enfermedad y el resto a causas ajenas a la misma, resultando una supervivencia global del 58% a 10 años y libre de enfermedad del 52% en igual período. En el análisis multivariado, solo el sitio, el espesor y el estadio conservaron significación estadística.

En los melanomas no cutáneos, la morbilidad operatoria resultó del 51.7% y la mortalidad 1.7%.

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

El análisis univariado para recurrencia en este subgrupo de pacientes 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 de los no cutáneos resultó 34.6% y la libre de enfermedad 31.9%. En el análisis multivariado, solo el sitio y el estadio, conservaron significación estadística.

Urden nuevos paradigmas de tratamiento para la enfermedad extracutánea, cuya evolución no se ha modificado sustancialmente, a diferencia de lo ocurrido con los cutáneos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahn H. J., Na. H., Park Y. H., Cho. S. Y., Lee B. C., Lee G. H. et al. Role of chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2010; 46(8): 607- 611.
- 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.
- Australian Cancer Network. The management of cutaneous melanoma. Clinical practice guidelines. National Health and Medical Research Council . v. 1999.
- Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice for de management of melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington 2008.
- Bachar G., Loh K. S., 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.
- Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1–4 mm): results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218: 262–7.
- Balch C. M., Soong S., Ross M. I. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). *Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol* 2000; 7: 87- 97.
- Balch C. M., Soong S. J., Gershenwald J. E., Thompson J. F., Reintgen D. S., Cascinelli N., et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin Oncol* 2001; 19: 3622- 3634.
- Balch C. M., Buzaid A. C., Soong S. J., Atkins M. B., Cascinelli N., Coit D. G., Fleming I. D. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635- 3648.
- Benlyazid A., Thariat J., Temam S., Malard O., Florescu C., Choussy O. et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136(12): 1219- 1225.
- 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.
- Blum A., Schlagenhauff B., Stroebel W., Breuninger H., Rassner G. and Garbe C. Ultrasound examination of regional nodes significantly improves early detection of loco-regional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma. Results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer* 2000; 88: 2534- 2539.
- Bono A., Tomatis S., Bartoli C., Tragni G., Radaelli G., Maurichi A. And Marchesini R. The ABDD system of melanoma detection. *Cancer* 1999; 85: 72- 77.
- Borst A. and Schwipper V. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Facial PI Surg* 2011; 27(3): 237- 242.
- Bosbous M. W., Dzwierzynski W. W. and Neuburg M. Staged excision of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a tenyear experience. *Plast Reconstru Surg* 2009; 124: 1947- 1955.
- Brandwein M. S., Rothstein A., Lawson W., Bodian C. and Urken M L. Sinonasal melanoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 290- 296.
- Cadeli A. and Dabbs K. Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Can Chir* 2010; 53(1): 32-36.
- Cancer Society of New Zealand Position Statement on skin cancer and early detection. [http:// www.cancernz.org.nz/CSNZ PS Skin.pdf](http://www.cancernz.org.nz/CSNZ PS Skin.pdf). 2007.
- Caraceni A., Gangeri L., Martini C., Belli F., Brunelli C., Baldini M. et al. Neurotoxicity of Interferon – alfa in melanoma therapy. *Cancer* 1998; 83: 482- 489.
- Chakera A. H., Hesse B., Burak Z., Ballinger J. R., Britten A., Caraco C. et al. EANM- EORTC General Recommendations for sentinel Node Diagnostics in Melanoma Guidelines. Springer Ed. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009.
- Chao C. and McMasters K. M. Update on the use of sentinel node biopsy in patients with melanoma: who and how. *Curr Op Oncol* 2002; 14: 217- 220.
- Chao C., Wong S. L., Edwards M. J. et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 21-26.
- Chapman P. B., Einhorn L. H., Meyers M. L., Saxman S., Destro A. N., Panageas A. S., Begg C. B., Agarwala S. S., Schuster L. M., Ernstoff M S, Houghton A. N. and Kirwoos J M Phase III multicenter trial of the Dartmouth regimen versus dac abazine in poatients with metastatic melanoma. *J*



- Clin Oncol 1999; 17: 2745- 2751.
24. Chapman P. B., Hauschild A., Robert C. et al Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl J. Med* 2011DOI: 10.1056/NEJMoa1103782.
  25. Clemente C. G., Mihm M. C., Bufalino R., Zurrida S., Collini P. and Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77: 1303- 1310.
  26. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanomas in Australia and New Zealand. Ocular and Periocular melanoma: supplementary document.
  - 27 - Concenso Nacional Intersocietario sobre Melanoma Cutáneo. Academia Nacional de Medicina 2011
  28. Conley J. The melanocyte and melanoma. *Laryngoscope* 1990; 100: 1310-1312.
  29. Cormier J. N., Xing Y., Ding M., Lee J. E., Mansfield P. F., Gershenwald J. E., Ross M. I. and Du X. L. Population-based assessment of surgical treatment trends for patients with melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6054- 6062.
  30. Dorval T., Négrier S., Chevreau C., Avril M-F., Baume D, Cupissol D. et al. Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon- alfa-2a in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 1999; 85: 1060- 1066.
  31. Doting E., De Vries M, Plukker J., Jager P., Post W., Suurmeijer A. and Hoekstra H. Does Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Head and Neck Melanoma Alter Disease Outcome? *Journal of Surgical Oncology* 2006;93:564-570.
  32. Douglas C. M., Malik T., Swindell R., Lorrigan P., Slevin N. J. and Homer J. J. Mucosal melanoma of the head and neck: radiotherapy or surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 39(4): 385-392.
  33. Dummer R., Panizzon P. H., Bloch G., Updated Swiss Guidelines for the Treatment and Follow- Up of Cutaneous Melanoma. *Dermatology* 2005;210: 39-44.
  34. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Jost L. and Pentheroudakis G Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v194- 197.
  35. Eicher S. A., Clayman G. L., Myers J. N. and Gillenwater A. M. A. prospective study of intraoperative lymphatic mapping for head and neck cutaneous melanoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 241- 246.
  36. Ernstoff M. S. Been there, don't done that- Melanoma in the age of molecular therapy. *N Engl J Med* 2011. 10.1056/NEJM1105792.
  37. 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.
  38. Fisher S. R., Reintgen D. S. and Seigler H. F. Juvenile malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1988; 98: 184- 189.
  39. Flaherty K. T., Puzanov I., Kim K. B. et al. Inhibition of mutated activated BRAF in metastatic melanoma. *N Eng J Med* 2010; 363: 809- 819.
  40. Gannon C. J., Rousseau D. L., Ross M. I., Johnson M. M., Lee J. E., Mansfield P. F. et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006; 107: 2647- 2652.
  41. Garbe C., Bütner P., Bertz J., Burg G., d'Hoedt B. and Drepper H. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75: 2484-2491.
  42. Garbe C., Dirk Schadendorf, Wilhelm Stolz, Matthias Volkenandt, Uwe Reinhold, Rolf-Dieter Kortmann, Christoph Kettelhack, Bernhard Frerich, Ulrich Keilholz, Reinhard Dummer, Günther Sebastian, Wolfgang Tilgen, Gerold Schuler, Andreas Mackensen, Roland Kaufmann, Axel Hauschild. Short German Guidelines: Malignant Melanoma. *JDDG* 2008; 6 Suppl 1: 10-14.
  43. Garbe C. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline. 2010.
  44. Garbe C., Peris K., Hauschild K., Saiag P. et al. European Dermatology Forum. Diagnosis and Treatment of Melanoma. 2012.
  45. Gómez Rivera F., Santillan A., McMurphey A. B., Paraskevopoulos G., Roberts D. B., Prieto V. G. and Myers J. N. Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma of head and neck: recurrence and survival study. *Head Neck* 2008; 30(10): 1284- 1294.
  46. González Aguilar O. Pardo H., Pereyra A., Delgado Marín D., Carrizo G, Simkin D. O. y De la Cruz F. Exenteración orbitaria en la resección de tumores malignos de cabeza y cuello. *Rev. Argent. Cirugía* 2010; 98( 5-6): 122-131.
  47. Gröhn P., Kumpulainen E., Nuortio N., Hakala T., Vuoristo M. S., Korpela M et al. A. phase II study of metastatic melanoma treated with a combination of interferon alfa 2b, dacarbazine and nimustine. *Eur J. Cancer* 1992; 28(2-3): 441- 443.
  48. Hsueh E. C., Nathanson L., Foshag L. J., Essner R., Nizze J. A. Stern S L and Morton D. L. Active specific immunotherapy with polyvalent melanoma cell vaccine for patients with in-transit melanoma metastases. *Cancer* 1999; 85: 2160- 2169.
  49. Jaber J. J., Clark J. I., Muzaffar K., Ruggiero F. P., Feustel P. J., Frett M. J. and Zender C. Evolving treatment strategies in thin cutaneous head and neck melanoma: 1 institution's experience. *Head Neck* 2001; 33: 7-12.
  50. Jahn V., Breuninger H., Garbe C. and Moerhle M. Melanoma of the ear: prognostic factors and surgical strategies. *Br J Dermatol* 2006; 154: 310-318.
  51. Jahn V., Breuninger H., Garbe C., Maassen M. M. and Moerhle M. Melanoma of the nose: prognostic factors, three dimensional histology and surgical strategies. *Laryngoscope* 2006; 116:1204- 1211.
  52. Jansen L., Schraffordt Kooops H., Nieweg O., Edwina Doting M., Kaptejn A., Balm A., Vermey A., Plukker J., Hoefnagel C, Piers A., Kroon B. Sentinel Node Biopsy for Melanoma in the Head Neck Region. *Head Neck* 2000;22:27-33.
  53. 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.
  54. Jethanamest D., Vila P. M., Sikora A. G. and Morris L. G. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol* 2011; 45: 134- 150.
  55. Jiveskog S., Ragnarsson-Olding B., Platz A. and Ringborg U. N-ras mutations are common in melanomas from sun-exposed skin of human but rare in mucosal membranes or unexposed skin. *J Invest Dermatol* 1998; 111; 757-761.
  56. Johnson T., Sondak V., Bichakjian Ch, Sabel M. The role of sentinel node biopsy for melanoma. Evidence assessment. *J. Acad Dermatol* 2006;54:19-27.
  57. Kane W., Yugueros P., Clay R., Woods J. Treatment Outcome for 424 Primary Cases of Clinical Stage I Cutaneous Malignant Melanoma of the Head and Neck. *Head & Neck* 1997; 29; 457- 465.
  58. Kao G. F., Helwig E. B. and Graham J. H. Balloon cell malignant melanoma of the skin. *Cancer* 1992; 69: 2942- 2952.

59. Keilholz U., Conradt Ch., Legha S. S., Khayat D., Scheibenbogen C., Thatcher N. et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis on 631 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2921-2929.
60. Kirkwood J M Preclinical studies, experimental therapeutics, and clinical management of advanced melanoma. *Curr Op Oncol* 1992; 4: 368- 379.
61. Kirkwood J M, Strawderman M I, and Ernstoff M S Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncologic Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
62. Kirkwood J M, Ibrahim J G, and Sondak V K High and low dose Interferon alfa-2b in high risk melanomas: first analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/C9190. *J. Clin Oncol* 2000; 18: 2444- 2458.
63. Kirkwood J M, Ibrahim J G and Sosman J A High dose Interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS 21 vaccine in patients with resected stage IIB -III melanoma: Results of Intergroup Trial 694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370- 80.
64. Koopal S.A., Tiebosch A T, Piers D A, Plukker J M, Schraffordt Koops H. and Hoekstra H. J. Fozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Cancer* 2000; 89: 1720- 1725.
65. Krenkli M, Masini L, Johannes H, Kaanders M, Maingon P, Bing O, Zouhair A, Ozyar E, Roelandts M, Amichetti M, Bosset M, and Mirimanoff R O\_ 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.
66. Lee R J, Gibbs J F and Proulx G M Nodal basis recurrence following lymph node dissection for melanoma implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 467- 474.
67. Lens M B, Nathan P and Bataille V Excision margins for primary cutaneous melanoma. Updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2007; 142(9): 885- 891.
68. Leong S P L, Accortt N A, Essner R, Ross M, Gershenwald J E, Pockaj B et al. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinic outcome of head and neck melanoma patients. *Arch Otolaryngol head neck Surg* 2006; 132: 370-373.
69. Lieber KA, Standiford SB, Kuvshinoff BW and Ota DM Surgical management of aberrant sentinel lymph node drainage in cutaneous melanoma. *Surg* 1998; 124: 757- 762.
70. Liarikos S, Rapidis A D, Roumeliotis A and Angelopoulos A P Secondary orbital melanomas : analysis of 15 cases. *J Cranio-maxillofacial Surg* 2000; 28: 148- 152.
71. Limawarut V, Leibovitch I., Franzco S T and Franzco D S Periocular squamous cell carcinoma. *Ci Exp Ophthalmol* 2007; 35: 174- 185.
72. Lin D, Kashani-Sabet M and Singer M I Role of the head and neck surgeon in sentinel lymph node biopsy for cutaneous head and neck melanoma. *Laryngoscope* 2005; 115: 213- 217.
73. Loree T R and Spiro R H Cutaneous melanoma of the head and neck. *Am J Surg* 1989; 158: 388- 391.
74. Loree T R, Tomljanovich P I, Cheney R T, Hicks W L and Rigual N R Intraparotid sentinel lymph node biopsy for head and neck melanoma. *Laryngoscope* 2006; 116: 1461- 1464.
75. Maccauro M, Villano C, Aliberti G, Ferrari L, Castellani M R, Patuzzo R, Tshering D, Santinami M and Bombardieri E Lymphoscintigraphy with intraoperative gamma probe sentinel node detection: clinical impact in patients with head and neck melanomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 245- 251.
76. Marin R C, Scoggins C R and Ross M I Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005; 190: 913- 917.
77. Martin R C, Scoggins R C, Ross M I et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful ? *Am J Surg* 2005; 190: 913- 918.
78. McLean N, Tighiouart M and Muller S Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathology features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol* 2008; 44(11): 1039- 1046.
79. McMasters K M, Noyes R D, Reintgen D S, Goydos J S., Beitsch P D, Scott Davidson B, Sussman J J, Gershenwald J E And Ross M I Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 2004; 86: 212- 223.
80. Medina J E, Ferlito A, Pellitteri P K, Shaha A, Khafif A, Devaney K. O., Fisher S. R., O'Brien Ch., et al, Current management of mucosal melanoma of the head and neck *J Surg Oncol* 2003; 83: 116- 122.
81. Melanoma. Treatment Guidelines American Cancer Society and National Comprehensive Cancer Network. Versión IV. 2008.
82. Meleti M, Leemans C R, de Bree R., Vescovi P, Sesenna E and van der Waal I. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck* 2008; 30(12): 1543- 1551.
83. Miller M W, Vetto J T, Monroe M M, Weerasinghe R, Andersen P E and Gross N D False-negative sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137: 203-209.
84. Morton D L 3th International Conference on Head and Neck Cancer 1992 vol III.
85. Morton D L, Foshag L J, Hoon D S B, Nizze J A, Wanek L A, Chang C C et al. Prolongation of survival in metastatic melanoma after active specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. *Ann Surg* 1992; 216(4): 463- 482.
86. Morton D L and Chan A D Current status of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: is it standard of care? *J Am Coll Surg* 1999; 189(2): 214- 223.
87. Morton D L, Thompson J F, Essner R, Stern S L, Nieweg O M, Roses D. F., et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. A multicenter trial. *Ann Surg* 1999; 230(4): 453- 465.
88. Morton D L and Ollila D W Critical review of the sentinel node hypothesis. *Surg* 1999; 125(5): 815- 819.
89. Morton D L, Cochran A J, Thompson J F, Elashoff R, Essner R and Glass E C Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-313.
90. Morton D L, Thompson J F, Cochran A J, et al. Interim results of the Multicenter Selective lymphadenectomy Trial (MSLT-1) in clinical stage I melanoma. *ASCO* 2005.
91. Morton D L, Thompson J F, Cochran A J et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-1317.
92. Nag S, Quivey J M, Earle J D, Folowill D, Fontanesi J. And Finger P T The American Brachitherapy Society Recommendations for brachitherapy of uveal melanomas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003; 56 (2): 544- 555.
93. Naasan A., Al-Nafussi A. and Quaba A. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Scotland, 1979-1991. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 442- 446.
94. Narasimhan K., Kucuk O, Lin H S, Heilbrun L K, Carron M,

- Venkatramanamoorthy R. and Mathog R. Sinonasal mucosal melanoma: a 13-year experience at a single institution. *Skull Base* 2009; 19(4): 255-262.
95. NCCN Treatment Guidelines for patients. V.IV; 2008.
  96. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma. V 4; 2011.
  97. Nguyen Ch. L., McClay E. F., Cole D. J., O'Brien P. H., Gillanders W. E., Metcalf J. S. et al. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *Am J Surg* 2001; 181: 8-11.
  98. NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; 268: 1314-19.
  99. O'Brien C. J., Gianoutsos M. P. and Morgan M. J. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma- *World J Surg* 1992; 16: 222-226.
  100. O'Brien C. J., Uren R. F., Thompson J. F., Howman-Giles R B, Petersen-Schaefer K, Shaw H M, Quinn M J and McCarthy W. H. Prediction of potential metastatic site in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 1995; 170: 461-466.
  101. O'Brien C. J. 4th International Conference on Head and Neck Cancer 1996 vol IV.
  102. Ochaíta P., Bittini Copano A., Marco C., Escat Cortes J., Lecona Echevarría M., Pérez Santos S. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92: 1-8.
  103. Ostergaard J, Boberg-Ans J., Prause J. U. and Heegaard S. Primary basal cell carcinoma of the caruncle with seeding to the conjunctiva. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 615-618.
  104. 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.
  105. Patel S. G., Coit D. G., Shaha A. R., Brady M. S., Boyle J. O., Singh B., Shah J. P. and Kraus D. H. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous head and neck melanomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 285-291.
  106. Patel S. G., Prasad M. L., Escrig M., Singh B., Shaha A. R., Kraus D. H., Boyle J. O., Huvos A. G., Busam K. and Shah J. P. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24: 247-257.
  107. Peralta E. A., Yarrington C. T. and Glenn M. G. Malignant melanoma of the head and neck: Effect of treatment on survival. *Laryngoscope* 1998; 108: 220-223.
  108. Pope D. J., Sorahan T., Marsden J. R., Ball P. M., Grimley R. P. and Peck I. M. Benign pigmented nevi in children. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1201-1206.
  109. 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.
  110. Reintgen D. The role of elective lymph node dissection in malignant melanoma: Who should undergo this nodal staging procedure?. *J Am Coll Surg* 1999; 189(2): 224-232.
  111. Reintgen D., Pendas S., Jacob J. et al. National trials involving lymphatic mapping for melanoma: The Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial, the Sunbelt Melanoma Trial and the Florida Melanoma Trial. *Sem Oncol* 2004; 31: 363-373.
  112. Ringborg U., Andersson R., Eldh J., Glaumann B., Hafström L., Jacobsson H. et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0,8 to 2 mm. *Cancer* 1996; 77: 1809-1814.
  113. Roberts D.L.L., Anstey A. V, Barlow R. J. and Coxà N. H., Newton Bishop J. A., Corrie P. G., Evans J., Gore M. E., Hall P. N. and Kirkhamàà N. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 7-17.
  114. Robertson D. M., Campbell R. J. and Weaver D. T. Residual intrascleral and intraretinal melanoma: a concern with lamellar sclerouvectomy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 112(5): 590-592.
  115. Roche M., Duvernay A., Dalac S., Malka G., Zwetyenga N. and Trost O. Sentinel node procedure in head and neck cutaneous melanoma. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2011; 112(1): 6-10.
  116. Saltman B. E., Ganly I., Patel S. G., Coit D. G., Brady M. S., Wong R. J. et al. Prognostic implication of sentinel node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Head Neck* 2010; 32(12): 1686-1692.
  117. Scoggins CH R., Ross M. I., Reintgen D. S., Noyes D., Goydos J. S., Beitsch P. D. et al and The Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg* 2006; 243: 693-700.
  118. Scolyer R. A., Thompson J. F., Stretch J. R., Sharma R. and McCarthy S. W. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *J Surg Oncol* 2004; 86: 200-211.
  119. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 72 Cutaneous Melanoma. A national clinical Guideline. V. 2003.
  120. Shen P., Wanek L. A. and Morton D. L. Is adjuvant radiotherapy after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol* 2000; 7(8): 554-559.
  121. Sober A. J., Chuang T. Y., Duvic M., Farmer E. R., Grichnik J. M., Halpern A. C., Ho V., Holloway V., Hood A. F., Johnson T. M, Lowery B J and the Guidelines/Outcomes Committee. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-586.
  122. Solit D. B. and Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *New Engl J med* 2011; 364(8): 772-774.
  123. Stadelmann W. K., McMasters K., Digenis A. G. And Reintgen D. S. Cutaneous melanoma of the head and neck: advances in evaluation and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6): 2105-2126.
  124. Stark J. J., Dillman R. O., Schulof R., Wiemann M. C., Barth N. M. Honeycutt P. J. et al. Interferon-alfa and chemohormonal therapy for patients with advanced melanoma. *Cancer* 1998; 82: 1607-1681.
  125. Stizenberg K. B., Thomas N. E., Beskow L. M., and Ollila D. W. Population-based analysis of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy utilization for intermediate thickness melanoma. *J Surg Oncol* 2006; 93: 100-107.
  126. Straume O. and Akslen L. A. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas. *Cancer* 1996; 78: 1211-1209.
  127. Tanis P. Nieweg O., van der Brekel M. Balm A. Dilemma of clinically node-negative head and neck melanom: outcome of "watch and wait" policy, elective lymph node dissection, and centinela node biopsy – a sistematic review. *Head & Neck* 2008; 2: 380-389.
  128. The Cancer Council Australia. National Cancer Prevention Policy 2007-09.
  129. The Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines for preventive activities in general practice. 5th Edition 2002. South Melbourne, RACGP.
  130. The Sentinel Lymph node Working Group. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 370-373.
  131. US Preventive Service Task Force. Screening for skin cancer: recommendations and rationale. *Am J. Prev Med* 2001; 20(3 Supp): 44-46.
  132. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J. et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318: 1159-62.

133. Vrabc 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.
134. Wagner J. D., Park H. M., Coleman J. J. Love Ch and Hayes J. T. Cervical sentinel lymph node biopsy for melanomas of the head and neck and upper thorax. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 313- 321.
135. 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.
136. Wang X., Heller R., VanVoorhis N., Wayne Cruse C., Glass F., Fenske N., Berman C. et al. Detection of submicroscopic lymph node metastases with polimerasa chain reaction in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1994; 220(6): 768- 774.
137. Wang B. Y., Lawson W, Robinson R. A., Pérez Ordonez B. and Brandwein M Malignant melanomas of the parotid. Comparison survival for patients with metastases from known vs. unknown primary tumor sites. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 635- 639.
138. Whiteman D. C., Watt P., Purdie D. M., Hughes M. C., Hayward N. K. and Green A. C. Melanocytic nevi, solar keratoses and divergent pathway to cutaneous melanoma. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 806- 812.
139. Wu A. J., Gomez J., Zhung J. E., Gomez D. R., Wolden S. L., Zelefsky M. J. et al. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2010; 33(3): 281- 285.
140. Yoel J., Abulafia J., Ludmer B. y Simkin D. Melanomas malignos de cabeza y cuello. *Pr. Méd. Argent* 1969; 56(17): 768- 772.
141. Yu L. L. Flotte T. J., Tanabe K. K., Gadd M. A., Cosini A. B., Sober A. J. et al. Detection of microscopic melanoma metastasis in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999; 86: 617- 627.
142. Zenda S., Kawashima M. Nishio T., Kohno R., Nihei K., Onozawa M. 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.
143. Zogakis T. G., Essner R., Wang H-J, Turner R. R., Takasumi Y. T., Gaffney R. L., Lee J. H. and Morton D. L. Melanoma recurrence patterns after negative sentinel lymphadenectomy. *Arch Surg* 2005; 140: 865- 872
-