

MELANOMA MALIGNO DE LA MUCOSA DE CABEZA Y CUELLO

DR. CARLOS F. PACHECO SOLER*; DR. ESTEBAN GARRIGA GARCIA*; DR. JOAQUIN LUGO**;
DRA. MAGDA MIKLOS***; DR. EDGAR BRITO ARREAZA****; DR. JUAN LORENZO EMMANUELLI CHIOSONE*****;
DRA. IRENE AVELLAN*****

Resumen: El Melanoma Maligno de la mucosa de Cabeza y Cuello es una entidad clínica poco común, la cual, frecuentemente, es reportada como fatal, a pesar que, en la mayor parte de los casos, su diagnóstico se realiza en la forma localizada de la enfermedad. Su baja incidencia no ha permitido un análisis extenso de los resultados de las diversas modalidades terapéuticas. En el presente estudio multicéntrico se analizan los resultados del tratamiento empleado en 17 pacientes vistos durante un periodo de 35 años en los Servicios de Cabeza y Cuello del Hospital Oncológico "Padre Machado", Instituto Oncológico "Luis Razetti", y Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr. Domingo Luciani". Al momento del diagnóstico el 70,59% de los pacientes se encontraban en el Estadio I de la enfermedad, 17,65% en el estadio II y el 11,77% en el Estadio III. El tratamiento quirúrgico inicial se realizó en el 52,94% de los pacientes, radioterapia inicial en el 29,41% de los pacientes y el 11,77% de los pacientes no recibió tratamiento. La tasa de supervivencia actuarial a los 5 años fue del 38%. El control local de la enfermedad es el punto más importante del tratamiento de estos pacientes. La diseminación linfática regional no parece modificar el pronóstico de la enfermedad. Avances en la aplicación de la radioterapia adyuvante, quimioterapia e inmunoterapia, juegan un papel importante en el mejor pronóstico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVES: MELANOMA, MUCOSA, CIRUGÍA, TRATAMIENTO CABEZA Y CUELLO

INTRODUCCION

El Melanoma Maligno de la mucosa de Cabeza y Cuello es una entidad clínica poco común^(1, 2), la cual es informada frecuentemente, como fatal, a pesar que, en la mayor parte de los casos, su diagnóstico se realiza en forma localizada de la enfermedad^{(1,}

3-7). Su baja incidencia no ha permitido un análisis extenso de los resultados de las diversas modalidades terapéuticas. En el presente estudio se analizan los resultados del tratamiento empleado en 17 pacientes vistos durante un periodo de 35 años. El control local de la enfermedad parece ser el factor más importante en el tratamiento y supervivencia de estos pacientes.

MATERIALES Y METODOS

Para este estudio multicéntrico se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 17 pacientes con diagnóstico de melanoma maligno de la mucosa de cabeza y cuello. Ocho pacientes fueron evaluados por el servicio de Ci-

* Cirujano General, Cirujano Oncólogo, Hospital Oncológico "Padre Machado", Caracas. MASVC, MASVO.
** Cirujano General, Cirujano Oncólogo, Hospital Oncológico "Padre Machado", Caracas. MASVC, MTSVO.
*** Cirujano General, Otorrinolaringólogo, HOPM.
**** Cirujano General, Cirujano Oncólogo, Instituto Oncológico "Luis Razetti", Caracas. MASVC, MASVO.
***** Cirujano Otorrinolaringólogo, Hospital General "Dr. Domingo Luciani", Caracas. MSVOT, MSVR.
***** Residente de Otorrinolaringología, Hospital General "Dr. Domingo Luciani", Caracas.

rugía de Cabeza y Cuello del Hospital Oncológico "Padre Machado", entre 1.960 y 1.995; siete pacientes fueron evaluados por el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Oncológico "Luis Razetti", entre 1960 y 1995; y dos pacientes fueron evaluados por el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr. Domingo Luciani", entre 1987 y 1995.

Los 17 pacientes estudiados presentaron diagnóstico histológico confirmado de melanoma maligno primario de la mucosa del tracto aerodigestivo superior, y fueron seguidos por un periodo promedio de 33,53 meses (rango: 4 a 180 meses).

Los pacientes fueron evaluados de acuerdo a la edad, sexo, forma de presentación y duración de los síntomas, lugar de la lesión primaria, estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, tipo de tratamiento inicial, tratamiento adyuvante y tratamiento empleado para la recidiva de la enfermedad. Como evaluación de los resultados del tratamiento empleado en estos pacientes, se examinaron los siguientes factores: Tiempo de presentación de recidivas locales, diseminación linfática regional, metástasis a distancia, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Todos los pacientes fueron re-estadiados según la clasificación propuesta por Ballantyne⁽⁸⁾, la cual estadifica a los melanomas de la mucosa

de cabeza y cuello en: Estadio I: Enfermedad confinada al sitio primario; Estadio II: Enfermedad diseminada a los ganglios linfáticos regionales; Estadio III: Enfermedad con metástasis a distancia.

El análisis estadístico realizado para determinar la tasa de sobrevida actuarial de estos pacientes, se realizó mediante la utilización del método de Kaplan-Meier⁽⁹⁾.

RESULTADOS

La edad media de presentación de la enfermedad en los pacientes estudiados fue de 60,24 años (rango: 27-76 años), siendo más frecuente en el grupo etario comprendido entre los 60 y 65 años de edad, lo que representa el 47,06% de todos los pacientes. La enfermedad se presentó más frecuentemente en el sexo femenino en una relación de 1,6:1 (10 mujeres/7 hombres).

El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas y la primera consulta fue de 3,89 meses (rango: 15 días a 6 meses). Se evidenció como los signos y síntomas más comunes, en los pacientes con el tumor localizado en las fosas nasales, los siguientes: obstrucción nasal (5), rinorrea cristalina (4), epistaxis (3). En los tumores ubicados en la cavidad oral, la presentación clínica más frecuente fue la presencia de una masa asintomática (7) (Tabla I).

Tabla I

Síntomas y Signos Más Comunes en la Presentación del Melanoma Maligno de la Mucosa de Cabeza y Cuello.

Síntomas	Nº de Pacientes
Masa Asintomática	7 (43,75%)
Obstrucción Nasal	6 (37,50%)
Rinorrea Cristalina	4 (25,00%)
Epistaxis	3 (18,75%)
Enfermedad en el Cuello	3 (18,75%)
Disfagia	1 (6,25%)
Otitis	1 (6,25%)

Síntomas	Nº de Pacientes
Disfonía	1 (6,25%)
Dolor Hemicara	1 (6,25%)
Sinusitis	1 (6,25%)

La localización del tumor fue más frecuente en la Cavidad Oral (52,94%), luego las Fosas Nasaes y Senos Paranasales (35,29%), por

último, en la Rinofaringe y en la Laringe, (5,88%) en ambos casos (Tabla II).

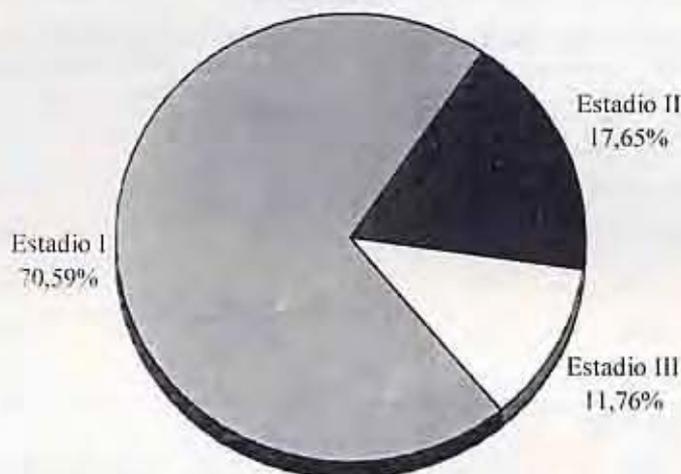
Tabla II
Localización del Melanoma Maligno de la Mucosa de Cabeza y Cuello.

Lugar	Nº de Pacientes
Cavidad Nasal	6 (total)
Antro Maxilar	3
Septum y/o Cornetes	2
Etmoides	1
Nasofaringe	1 (total)
Cavidad Oral	9 (total)
Paladar Duro/Blando	4
Reborde Maxilar	4
Lengua Oral	1
Laringe	1 (total)
Glottis	1

El estadio clínico de la enfermedad, según la clasificación de Ballantyne, para los pacientes estudiados, fue el siguiente. Estadio I: 12 pacientes (70,59%), Estadio II: 3 pacientes (17,65%), y Estadio III: 2 pacientes (11,77%).

En el Estadio III fue incluido un paciente con melanoma del antro maxilar que se extendía hasta la fosa craneal media, aunque no presentaba metástasis a distancia. (Gráfico Nº 1)

Gráfico N° 1
Distribución por estadios de la Enfermedad
(Ballantyne)



El tratamiento de la enfermedad, consistió en: a) tratamiento quirúrgico inicial en 9/17 (52,94%) de los pacientes. Se realizó maxilectomía radical o parcial, palatlectomía parcial, laringectomía o excisiones amplias según la localización tumoral. En tres pacientes se realizó disección radical clásica del cuello por presentar adenopatías de aspecto metastásico al momento del diagnóstico, de las cuales, solo en dos de ellas, se evidenció infiltración linfático-tumoral. En 1/17 (5,88%) de los pacientes se administró quimioterapia postoperatoria, y la cual consistió en Lumustine (C.C.N.U.[®]) y Dacarbazina (D.T.I.C.[®]) En 1/17 (5,88%) de los pacientes se administró radioterapia externa postoperatoria.

En 5/17 (29,41%) de los pacientes el tratamiento inicial fue radioterapia. En dos de estos pacientes se utilizó en forma preoperatoria; solo en 1/17 (5,88%) de los pacientes, la radioterapia se empleó como tratamiento único. La radioterapia consistió en cobaltoterapia a dosis entre los 5000 y 7200 cGys a dosis/fracción/día que varió entre 180 y 300 cGy. En 2/17 (11,77%) de los pacientes, combinó la radioterapia externa con quimioterapia, la cual fue en uno de los casos trietilentiofosforamida (Thiotepa[®]) y en el otro Hidroxiurea (Hydrea[®]). En 2/17 (11,77%) de los pacientes

se combinó la radioterapia externa con cirugía, de los cuales, en un caso se aplicó posteriormente braquiterapia. En 3/17 (17,65%) de los pacientes no se aplicó ningún tratamiento, dos de estos pacientes pertenecían al Estadio III de la enfermedad y, el otro paciente se encontraba en el Estadio I, el cual, se negó a recibir cualquier tratamiento.

Ningún paciente recibió quimioterapia como tratamiento inicial, o recibió inmunoterapia adyuvante. De los pacientes tratados con cirugía como tratamiento único (7 pacientes), 3 pacientes se encuentran vivos sin enfermedad después de 9 años de seguimiento. Un paciente se encuentra vivo sin evidencia de enfermedad a los 13 meses de seguimiento. Un paciente murió por enfermedad a los 40 meses del seguimiento. Un paciente se perdió del seguimiento a los 22 meses sin evidencia de enfermedad. Un paciente se encuentra vivo con enfermedad a los 4 meses de seguimiento. La supervivencia total de los pacientes tratados con cirugía a los 5 años es del 42,86%.

Dos pacientes recibieron radioterapia preoperatoria, uno de ellos murió por la enfermedad a los 5 meses del seguimiento, el otro paciente recibió braquiterapia postoperatoria y se encuentra vivo sin evidencia de enfermedad a los

12 meses del seguimiento. Un paciente recibió quimioterapia postoperatoria falleciendo a los

21 meses por recurrencia de la enfermedad. (Tabla N° 3)

Tabla III

Comparación entre el tipo de tratamiento aplicado, respuesta terapéutica y sobrevida.

Estadio	Tratamiento	D.R.C	Rec	Tratamiento	Sobrevida	Evolución
I	CIR + Qt	Si	Local	Rt + Qt	21 m	MCE
I	Rt + CIR	No	Local	Rt.	5 m	MCE
I	Rt+ Qt	No	PE		6 m	MCE
I	CIR	No	No		131 m	VSE
I	CIR	No	No		22 m	PC
I	CIR	No	Mt		40 m	MCE
I	CIR + Rt	No	No		9 m	VSE
I	Rt	No	PE, Mt		10 m	VSE
I	CIR	No	No		13 m	VSE
I	Rt+CIR+Bq	No	No		12 m	VSE
I	Ninguno	No	PE		1 m	PC
I	CIR	No	Mt		4 m	MCE
II	CIR	Si	No		180 m	VSE
II	CIR	Si	No		112 m	VSE
II	Rt + Qt	No	PE		8 m	MCE
III	Ninguno	No	PE		5 m	MCE
III	Ninguno	No	PE		2 m	MCE

CIR: Cirugía

Bq: Braquiterapia

Mt: Metástasis a Distancia

VSE: Vivo sin Enfermedad

Rt: Radioterapia

DRC: Disección Radical de Cuello

PE: Progresión de la Enfermedad

MCE: Muerto con Enfermedad

Qt: Quimioterapia

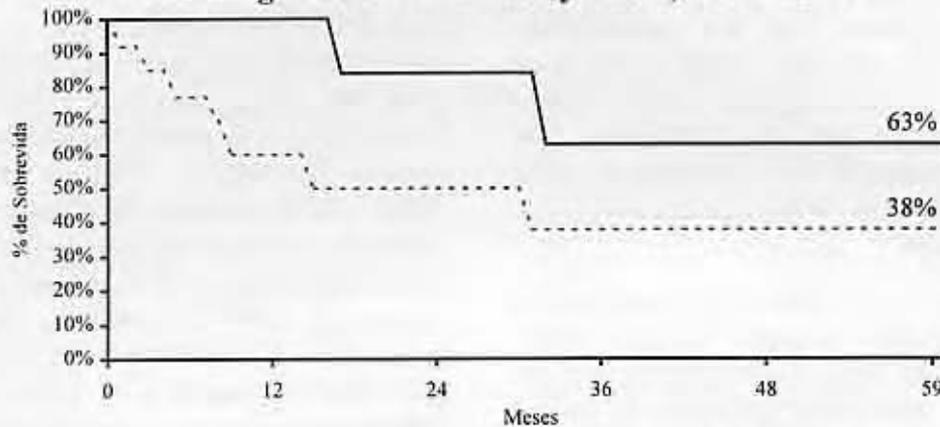
REC: Recidiva

PC: Perdido de Control

Los pacientes tratados con radioterapia, sola o en combinación con quimioterapia, (3 pacientes), fallecieron antes del primer año de seguimiento, todos los pacientes pertenecían al Estadio I, y fallecieron por progresión de la enfermedad.

La tasa de sobrevida actuarial global a los 5 años para todo el grupo es el 38,00%, excluyendo los pacientes que no recibieron tratamiento. Para los pacientes tratados con cirugía sola o en combinación con radioterapia o quimioterapia adyuvante la tasa de sobrevida actuarial a los 5 años se eleva al 63,00%. (Gráfico N° 2)

Gráfico N° 2
Cuadro comparativo entre la Tasa de Sobrevida
Actuarial de todo el grupo y de los pacientes tratados
con cirugía s/c tratamiento Adyuvante, a los 5 años



De los seis pacientes que fallecieron posterior al tratamiento inicial, 3 murieron por progresión de la enfermedad y tres pacientes presentaron recidivas locales o regionales, antes de presentar enfermedad diseminada.

Cuatro de los seis pacientes que murieron debido a la enfermedad (66,67%), ocurrieron antes del primer año de seguimiento.

Metástasis a distancia ocurrieron en 3 pacientes, en 2 de los cuales ocurrieron en el pulmón y, en el otro caso, la metástasis fue ósea.

DISCUSION

El Melanoma Maligno de la mucosa de la Cabeza y Cuello es una entidad poco frecuente, y la cual, constituye entre el 0,5% y el 2% de todos los melanomas malignos^(1, 2); lo que representa alrededor del 7% de todos los melanomas de la Cabeza y el Cuello^(10, 11). Es más frecuente en hombres que en mujeres en una relación de 2:1, siendo más frecuente entre la sexta y séptima década de la vida⁽¹⁻⁴⁾. La mayor incidencia de la enfermedad se observa en el Japón, donde representa entre el 10% y el 24% de todos los melanomas, y es menos frecuente en la raza negra^(2, 10, 12, 13). En nuestra serie, fue más común en las mujeres que en los hombres

en una proporción de 1,6:1, con un promedio de edad cercano a los 60 años.

A diferencia de otros estudios, en los cuales la localización más frecuente ocurre en la cavidad nasal, con una incidencia que varía entre el 55% y el 80%^(1, 4, 5), en nuestra serie fue más frecuente en la cavidad oral, presentándose en dicha localización en el 53% de los casos. Un paciente presentó un melanoma ubicado en la laringe, lo cual es muy poco frecuente^(6, 14, 15). Reuter y cols.⁽¹⁴⁾, reportan 3 casos, y revisan la literatura, encontrando solo 22 casos publicados con anterioridad, siendo más frecuente en la laringe supraglótica⁽¹⁶⁾, en hombres entre la sexta y séptima década de la vida.

Los síntomas y signos de la enfermedad dependen de la localización tumoral, siendo en la cavidad nasal, la obstrucción nasal, la rinorrea cristalina y la epistaxis, los síntomas más frecuentes. En la cavidad oral, la forma de presentación más frecuente es la de una masa asintomática. Los melanomas que ocurren en la cavidad nasal pueden ser amelanicos en un tercio a la mitad de los casos⁽¹⁻⁵⁾. En nuestra serie un solo paciente se presentó en forma amelanica y correspondió a una lesión ubicada en la rinofaringe. En la cavidad oral el melanoma se puede desarrollar en áreas preexistentes

tes de melanosis. Rapini y cols.⁽¹²⁾, encontró en una serie que el 37% de los melanomas se desarrollaron en áreas preexistentes de melanosis. Es importante destacar la importancia que tienen los odontólogos en el diagnóstico precoz de las lesiones melanocíticas de la cavidad oral. Rapini y cols.⁽¹²⁾, reportan 6 casos de melanoma maligno de la cavidad oral, 4 de ellos fueron diagnosticados por el odontólogo. En nuestra serie, varias de las lesiones de la cavidad oral fueron diagnosticadas en forma precoz por el odontólogo.

El estadiaje microscópico de la lesión, como lo es la clasificación de Clark⁽¹⁷⁾ o los Niveles de Breslow⁽¹⁸⁾, no tiene la importancia que se observa en los melanomas cutáneos, ya que la mucosa no está compuesta en diversas capas como la piel. No se evidencia correlación entre el tamaño, localización, apariencia histológica del tumor y la sobrevida^(12, 19). Esto se debe a que casi todos los pacientes presentan lesiones extensas para el momento del diagnóstico⁽⁴⁾. Se ha demostrado que las lesiones menores de 7 mm de profundidad tienen una mejor tasa de sobrevida a los 3 años que las mayores de 7 mm⁽¹⁹⁾.

La mayoría de las series utilizan el sistema de estadiaje de Ballantyne⁽⁸⁾. Estadio I: Enfermedad confinada al sitio primario; Estadio II: Enfermedad diseminada a los ganglios regionales, Estadio III: enfermedad con metástasis a distancia^(1, 3-5, 7)

El diagnóstico diferencial, sobre todo en las lesiones amelanicas, debe establecerse con el carcinoma indiferenciado o con el linfoma. El diagnóstico diferencial más importante se establece con el melanoma maligno metastásico. En estudios autópsicos la incidencia de metástasis a la mucosa de la cabeza y cuello varía entre el 2% y el 9,3% en los pacientes con melanoma maligno cutáneo⁽¹⁹⁾.

El tratamiento de elección para el Melanoma Maligno de la Mucosa de Cabeza y Cuello es el tratamiento quirúrgico^(1, 7, 15, 16, 20, 26). Se debe realizar una resección con márgenes oncológi-

cos adecuados siempre que sea posible, a pesar de que frecuentemente se presentan limitaciones anatómicas importantes. La utilización de cualquier otra modalidad terapéutica distinta a la cirugía, o la incompleta remoción quirúrgica de la lesión, resultará en la recurrencia local de la enfermedad; hay suficientes casos reportados en la literatura que demuestra lo anterior^(6, 16, 23, 27) la radioterapia como tratamiento primario, y siempre con carácter paliativo, se utiliza principalmente en aquellas localizaciones anatómicas en las cuales no es posible la resección quirúrgica adecuada; si la lesión se reduce en forma tal que pueda ser resecada, debe utilizarse la cirugía. La radioterapia adyuvante ha mejorado significativamente el control local de la enfermedad⁽⁴⁾. La disección del cuello en forma electiva no está indicada^(3, 4, 22), ya que en primer lugar, no es común la diseminación linfática regional al momento del diagnóstico⁽⁴⁾ y, en segundo lugar, a diferencia de las recurrencias locales, la aparición de adenopatías metastásicas regionales modifican levemente la tasa de sobrevida global de estos pacientes^(5, 6, 28). Solo está indicada la disección del cuello en forma terapéutica^(1, 4, 6). En nuestra serie, dos pacientes presentaron diseminación linfática regional y a quienes, se les realizó una disección ganglionar del cuello, ambos permanecen vivos a los 5 años. La radioterapia y la quimioterapia como tratamientos iniciales no tienen efecto en la enfermedad local, ni en la enfermedad a distancia y, solo son usadas como tratamiento adyuvante^(3, 4, 7, 11, 22, 26, 29, 30). Al evaluar la modalidad terapéutica inicial en nuestro estudio, todos los pacientes tratados con radioterapia sola o con quimioterapia adyuvante presentaron progresión local de la enfermedad, y eventualmente murieron a causa de la misma. Solo se observó control local de la enfermedad y sobrevida a los 5 años en aquellos pacientes tratados con cirugía como tratamiento inicial. Es probable que la diferencia observada en la tasa de sobrevida en los pacientes tratados con cirugía, como tratamiento único, se deba a que las lesiones primarias eran pequeñas (Tabla IV)

Tabla IV

Tabla de sobrevida a los 5 años según diversas series publicadas y la de la presente revisión.

Autor	Nº de Pacientes	Sobrevida (5 A.)
Chaudhry, 1958 ⁽³¹⁾	24	12,5%
Catlin, 1967 ⁽³⁰⁾	-	15%
Liversedge, 1975 ⁽³²⁾	51	20%
Shah, 1977 ⁽⁶⁾	74	20%
Snow, 1978 ⁽²⁶⁾	26	38%
Berthelsen, 1984 ⁽⁷⁾	38	26,9%
Rapini, 1985 ⁽¹²⁾	177	13%
Blatchford, 1985 ⁽³⁾	9	22%
Stern, 1991 ⁽⁴⁾	42	40%
Lee, 1994 ⁽⁵⁾	35	45%
Serie Actual, 1996	17	38%

La mayor parte de los pacientes se diagnostican con enfermedad limitada al sitio del tumor primario^(1, 3-7); existe una mayor tasa de sobrevida libre de enfermedad en aquellos pacientes en los cuales se logra un control local de la enfermedad. El desarrollo subsecuente de metástasis ganglionares en ausencia de recurrencia local o de enfermedad diseminada solo ocurre en menos del 5% de los casos. La aparición de una recidiva local generalmente precede a una diseminación sistémica de la enfermedad, la cual ocurrirá generalmente, en los primeros 3 meses posteriores a la aparición de la recidiva local^(1, 3-5).

La literatura más reciente demuestra que la causa de la muerte es usualmente una combinación de recurrencia local y enfermedad diseminada, la cual, se encuentra asociada, en más del 90% de los casos^(1, 2, 7, 26, 28).

Así como el Melanoma Maligno Cutáneo localizado en la Cabeza y cuello tiene el mejor pronóstico de todos los melanomas cutáneos, el melanoma ubicado en las mucosas de la Cabeza y Cuello tiene un pronóstico malo, con una mortalidad superada solo por el melanoma ma-

ligno anorectal. La tasa de sobrevida actuarial a los 5 años de la presente serie fue del 38%. Estos resultados son similares a los reportados recientemente por otros autores^(4, 5). En series publicadas hasta la década de los ochenta, las tasas de sobrevida son sustancialmente menores^(11, 22, 33). A pesar de lo poco frecuente de esta enfermedad, lo que dificulta obtener conclusiones acerca del tratamiento más adecuado, las recientes series publicadas demuestran que un buen control local, así como, la aplicación de radioterapia externa en dosis/fracción/día más elevadas (350-400 cGys), parecen estar mejorando el pronóstico de estos pacientes^(1, 16, 25).

En nuestra serie, un paciente recibió braquiterapia adyuvante con excelentes resultados en cuanto al control local de la enfermedad. La aplicación de braquiterapia en estos pacientes no ha sido evaluado en estudios controlados.

Los avances logrados en radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia vislumbran un mejor pronóstico para estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Harwood, AR; Stringer, SP; Million, RR; Melanoma of the Head and Neck. In: Management Of Head And Neck Cancer, A Multidisciplinary Approach, 1994, 693-709.
- 2) Wong, JH; Morton, DL; Management Of Primary Mucosal Melanoma; 1992, Chapter 31,337-342.
- 3) Blatchford, SJ; Koopmann, CF; Coulthard, SW; Mucosal Melanoma Of The Head And Neck; Laryngoscope; 1986, 96: 929-934.
- 4) Stern, SJ; Guillaumondegui, OM; Mucosal Melanoma of the Head and Neck; Head & Neck; 1991, 13: 22-27.
- 5) Lee, SP; Shimizu, KT; Tran, LM; Juillard, G; Calcaterra, TC; Mucosal Melanoma of the Head and Neck: The Impact of the Local control On Survival. Laryngoscope, 1994, 104:121-126.
- 6) Shah, JP; Huvos, AG; Strong, EW; Mucosal Melanomas Of The Head And Neck. Am J Surg; 1977, 134:531-535.
- 7) Berthelsen, A; Andersen, AP; Jensen, TS; Hansen, HS; Melanomas Of The Mucosa In The Oral Cavity And The Upper Respiratory Passages; Cancer, 1984, 54:907-912.
- 8) Ballantyne, AJ; Malignant Melanoma Of The skin Of the Head and Neck. Am-J-Surg; 1970, 4:425-431.
- 9) Kaplan EL; Meier, P; Nonparametric Estimation from Incomplete Observation. J Am Stat Assn; 1958, 53:457-481.
- 10) Medina, JE; Malignant Melanomas; Cancer of the head and neck; Myers, EN; Suen, JY; Churchill Livingstone; Second edition; chapter 14; 1989, 273-309.
- 11) Conley, J; Hamaker, RC; Melanoma of the Head and Neck. Laryngoscope; 1977, 87:760-764.
- 12) Rapini, RP; Goliz, LE; Greer, RO; Krekorian, EA; Poulson, T; Primary Malignant Melanoma of the Oral Cavity : A Reviw of 177 cases; cancer, 1985,55:1543-1551.
- 13) Batsakis, JG; Regezi, JA; Solomon, AR; et al.; The pathology Of Head and Neck Tumors; Mucosal Melanomas, XIII Head Neck Surg; 1982, 4:404-412.
- 14) Reuter, VE; Woodruff, JM; Melanoma of the Larynx. Laryngoscope; 1986, 94: 386-393.
- 15) Cady, B; Rippey, JH; Frazell, EL; Non-Epidermoid Cancer of the Larynx, Ann Surg; 1968, 167:116-120.
- 16) Wening; BM; Laryngeal Mucosal Malignant Melanoma, Cancer, 1995, 75 (7): 1568-1577.
- 17) Clark, WH Jr; Ainsworth, AM; Dernardino, EA; The Developmental Biology of Primary Human Malignant Melanomas. Semin Oncol; 1975, 2:83-103.
- 18) Breslow A; Tumor Thickness, Level of Invasion, And Node Dissection in Stage I Cutaneous Melanoma. Ann Surg; 1975, 182: 572-575.
- 19) Billings, KR; Wang, MB; Sercarz, JA; FU, YS; Clinical and Pathologic Distinction Between primary And Metastasis Mucosal Melanoma Of The head And Neck. Otolaryngol-Head-Neck-Surg; 1995, 112: 700-706.
- 20) Freedman, HM; Desanto, LW; Devine, KD; Weiland, LH; Malignant Melanoma Of The Nasal cavity and Paranasal Sinuses. Arch Otolaryngol; 1973, 97:322-325.
- 21) Conley, J; The Melanocyte and Melanoma. Laryngoscope; 1990, 100:1310-1312.
- 22) Pange, WR; Moran, WJ; Melanoma of the Upper Aerodigestive Tract: A Review Of 21 Cases. Head & Neck Surg; 1986,8: 309-312.
- 23) Guzzo, M; Grndi, C; Licitra, L; Podreca, S; Cascinelli, N; Molinari, R; Mucosal Malignant Melanoma of the Head and Neck. Forty-Eight Cases Treated At Instituto Nazionale de Milano. Eur J Surg Oncol; 1993,19: 316-319.
- 24) Conley, J; Melanoma Of The Mucous Membranes Of The head And neck. Laryngoscope; 1989, 99: 1248-1253.
- 25) Gilligan, D; Slevin, NJ; Radical Radiotherapy For 28 Cases Of Mucosal Melanomas In the Nasal Cavity And sinuses. Br J Radiol; 1991, 64: 1147-1150.
- 26) Snow, GB; Vander Waal, J; Mucosal Melanoma Of The Head And Neck; Head and Neck Surg; 1978, 1: 24-30.
- 27) Barton, RT; Mucosal Melanomas Of The Head And Neck. Laryngoscope; 1975, 85:93-99.
- 28) Hoyt, DL; Jordan, T; Fisher, SR; Mucosal Melanoma of The Head And Neck. Arch Otolaryngol Head And Neck Surg; 1989, 115: 1096-1099.
- 29) Eneroth, CM; Lundberg, C; Mucosal Malignant Melanoma Of The Head And Neck; With Special Reference To Cases Having A Prolonged Clinical Course. Acta Otolaryngol; 1975, 80:452-458.
- 30) Catlin, D; Mucosal Melanoma of the Head and Neck. Am J Roentgenol; 1967, 99:809-816.
- 31) Chaudhry, AP; Burke, RJ; Gorlin, RJ; Malignant Melanoma Of The Oral Cavity. Oral Surg; 1960, 13:584.
- 32) Liversedge, RL; Oral Malignant Melanoma. Br J Oral Surg; 1975, 11: 923-928.
- 33) More, ES; Martin, H; Melanoma Of The Upper Respiratory Tract And Oral cavity. Cancer, 1955, 8: 1167-1176.

INFORMACION GENERAL

REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA, es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Oncología (S. V. O.), cuyo objetivo fundamental es la publicación de los trabajos presentados en los congresos nacionales de oncología que se celebran en el país cada dos años con el patrocinio de la Sociedad. Así mismo, también publica temas y revisiones que sean de interés para la oncología.

NORMAS GENERALES DE PUBLICACION

Se aceptan artículos inéditos, relacionados con cualquier aspecto de la oncología y ciencias afines.

Los trabajos deberán ser mecanografiados a doble espacio sobre papel blanco grueso con amplio margen a los lados. Se recomienda su división en: Resumen, Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias Bibliográficas. La primera página deberá contener exclusivamente el título del trabajo, nombre completo y dirección del autor(es), y las palabras claves.

Las figuras y tablas deberán presentarse en hojas separadas y serán citadas en el texto.

Las figuras se identificarán con números arábigos. Las fotografías y microfotografías deberán ser reproducciones nítidas en blanco y negro. Su tamaño no excederá el de la hoja impresa (11 x 18 cm.) Las fotografías en color serán costeadas por los autores. No deberán montarse, y en la parte posterior llevarán indicando el número y una flecha que señale la parte superior de la figura. Se indicará la magnificación de las microfotografías.

Los gráficos serán dibujados con tinta china sobre cartulina o papel apergaminado usando tipos estándar de letras. Ni las fotografías ni los gráficos llevarán leyenda incorporada; esta deberá ser mecanografiada en hoja aparte, a doble espacio, en forma lo suficientemente explícita para no tener que recurrir al texto.

Las tablas se identificarán con números romanos. Llevarán un encabezamiento descriptivo; no se usarán rayas verticales y las abreviaturas se explicarán al pie de la tabla.

Las referencias bibliográficas se colocarán en orden alfabético de autores y deberán ser citadas en el texto.

Los autores son responsables de la fidelidad de las referencias. No se aceptarán como referencias bibliográficas trabajos por publicar, en prensa, ni comunicaciones personales, pero este tipo de cita podrá ser incluida, entre paréntesis, en el texto del trabajo.

En caso que el Artículo fuese publicado en otra Revista nacional o internacional, el Comité de Redacción notificará a la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (A S E R E M E), quien tiene previsto como sanción la no publicación de futuros artículos del auto involucrado en tal irregularidad.

El Comité de Redacción de la Revista no se hace responsable de los conceptos emitidos en los artículos publicados.

Los autores de los artículos deben sufragar los gastos ocasionados por separatas, fotografías en colores o ilustraciones supernuméricas.

El ordenamiento general de los artículos debe ser el siguiente:

Título: breve atractivo, preciso honesto, concordante con la Nomenclatura Internacional de las Enfermedades (O. M. S.), con un máximo de 12-15 palabras.

Autores: nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; al pie de la página aparecerá con una llamada (*) el cargo principal de cada autor.

Resumen: en castellano, en un sólo párrafo a la manera de una ficha bibliográfica de 12 x 8 cm que contenga hasta 250 palabras, para facilitar fotocopias y archivo.

Palabras claves: en la última líneas del resumen de tres (3) a seis (6).

Las abreviaturas son muy comunes y de gran utilidad en la redacción de los artículos, pero pueden prestarse a confusión o a incompreensión. Por lo tanto, deberán aparecer en la redacción cuando las palabras que ellas representen hayan sido escritas por primera vez.

Texto del artículo

Resumen Inglés - Español.

Introducción.

Materiales y Métodos.

Resultados.

Discusión

Agradecimiento.

Referencias Bibliográficas: de acuerdo con las normas internacionales (ISO / R. 77; 1958); a la manera siguiente:

Revistas:

Martínez, Y; L. Quimioprofilaxis de la amibiasis. *Salus Militiae*. 1977-78; 8:20-28.

Libros:

Weintin, L. _ Chemotherapy of microbial diseases in Goodman L. S. & Gilan, A: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1970: 1. 1. 154.1310; 4o. De. Maemillan Co. U.S.A.

Las referencias bibliográficas deben citarse en el texto, entre paréntesis y en números arábigos sucesivos

Los trabajos remitidos para su publicación deben ser inéditos.

No serán aceptados como artículos originales, aquellos que contengan material que ha sido reportado en otras publicaciones, excepto en forma de un resumen de menos de 400 palabras.

Es necesario que junto con el manuscrito envíe el Autor una comunicación escrita haciendo constar que el artículo no ha sido publicado previamente, ni ha sido enviado para publicación a otra revista nacional o internacional.