

Original

Melanoma de mucosa intraoral: ¿enfermedad local o sistémica?

Lorena Pingarrón Martín^{a,*}, Javier González Martín-Moro^b, Chun-Yue Ma^a,
 Zhi-Wei Yu^a y Chen-Ping Zhang^a

^a Departamento de Oncología de Cabeza y Cuello, Oral y Maxilofacial, Ninth People's Hospital, Shanghai, China

^b Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2012

Aceptado el 4 de julio de 2012

On-line el 21 de junio de 2013

Palabras clave:

Melanoma

Mucosa

Intraoral

Keywords:

Melanoma

Mucosa

Intraoral

R E S U M E N

Objetivo: Realizar una revisión de la situación actual en el tratamiento del melanoma de mucosa oral (MMO).

Describir el protocolo de tratamiento que haya demostrado mejores resultados dada la experiencia y los estudios realizados por la institución de referencia.

Material y métodos: Los autores realizan una amplia revisión de la literatura abordando las nuevas líneas terapéuticas de investigación.

Resultados: Descripción del protocolo de tratamiento que siguen en uno de los centros con mayor cáustica en la literatura internacional.

Conclusiones: El MMO es una neoplasia maligna poco frecuente, con etiología y patogénesis desconocida y un pronóstico infausto. El tratamiento debe basarse en un diagnóstico temprano y un abordaje multidisciplinar.

© 2012 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Oral mucosal melanoma: a local or systemic disease?

A B S T R A C T

Objective: To review the current situation in the treatment of oral mucosal melanoma. To describe the treatment protocol that has shown better results, given the experience and studies by the reference institution.

Methods: The authors conducted an extensive review of the literature addressing the new lines of therapeutic research.

Results: Description of the treatment regimen followed at one of the most experienced centers in the international literature.

Conclusions: Oral mucosal melanoma is a rare malignancy with an unknown etiology and pathogenesis and poor prognosis. Treatment should be centered on early diagnosis and a multidisciplinary approach.

© 2012 SECOM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorenapingarron@yahoo.es (L. Pingarrón Martín).

1130-0558/\$ – see front matter © 2012 SECOM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2012.07.001>

Introducción

El melanoma de mucosa oral (MMO) es una neoplasia maligna poco frecuente derivada de los melanocitos del epitelio de la mucosa de la cavidad oral. Su etiología y patogenia no está clara, lo que unido a su mal pronóstico (la tasa de supervivencia a los 5 años se sitúa en torno al 10-25%)¹⁻³, hacen que el tratamiento de esta enfermedad siga siendo un gran reto.

El carácter pernicioso se debe principalmente al curso insidioso de la enfermedad en estadios tempranos, presentándose como una lesión asintomática de localización poco accesible a la exploración directa. De esta forma, cuando el tumor se diagnostica suele ser al producir dolor local, hemorragia o movilidad dental, momento en el que la enfermedad se encuentra en estadios avanzados con metástasis locorregionales o a distancia.

Dado que la lámina propia de la mucosa oral carece de los límites histológicos de la dermis papilar y reticular utilizados por el sistema de clasificación de Breslow y de Clark para definir la invasión en profundidad del melanoma cutáneo³, hasta hace muy poco se carecía de un sistema de estadiaje del melanoma de mucosa intraoral.

Muy recientemente, el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), publicó el sistema TNM de estadiaje de estos tumores (tabla 1)⁴, haciendo posible el establecimiento de criterios pronóstico de la enfermedad que permitirán en los próximos años definir un protocolo de tratamiento internacional.

La cirugía ha sido hasta el momento el principal tratamiento para el MMO con resección radical tumoral con un amplio margen. La inclusión de otras modalidades de tratamiento adyuvante como la quimioterapia, la radioterapia, las vacunas, y la inmunoterapia (interleukina-2 e interferón), suponen un intento de mejora de hasta un 10% en la tasa de



Figura 1 – Varón de 61 años con melanoma de mucosa intraoral en típica localización en paladar duro. Predomina el color negro-violáceo de la lesión principal con focos más pardos en lesiones satélites en la región palatina posterior.

supervivencia global⁵ y del tiempo libre de enfermedad ante el mal pronóstico en la enfermedad.

A pesar de la modificación de los protocolos de tratamiento con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes MMO, algunas cuestiones del tratamiento siguen siendo objeto de debate.

Material y métodos

Los autores realizan una amplia revisión de la literatura abordando las nuevas líneas terapéuticas de investigación, y describen el protocolo de tratamiento que sigue el departamento de cirugía oncológica de cabeza y cuello del Ninth People Hospital de Shangai, en base a su experiencia y los estudios realizados en dicho centro hospitalario.

Discusión

El MMO supone el 0,2-8% de todos los melanomas y el 0,26-0,5% de los cánceres orales¹⁻³.

En un informe de la base de datos del Comité de Tumores del Colegio de Médicos de Cirujanos Americanos (*National Cancer Database of the Commission on Cancer of the American College of Surgeons*) que incluía a 84.836 casos de melanoma cutáneo y no cutáneo de todas las regiones anatómicas, solo 1,3% correspondía a melanoma de mucosas, con un 55% de estos localizados en cabeza y cuello⁶. Dentro del melanoma de mucosas de cabeza y cuello, la nariz y senos paranasales son los lugares de origen más comunes, seguido de la cavidad oral³, siendo la localización más común en esta última el paladar duro (47%) (fig. 1) y la encía superior (28%) (fig. 2).

Existe discrepancia entre autores respecto a la preferencia de sexo. El pico de incidencia se sitúa en torno a los 60-70 años, pero se han diagnosticado casos incluso en la infancia⁷.

Clínicamente, el MMO se puede presentar como una lesión macular o nodular con superficie de color de grisáceo, pardo o negro-violáceo, pero el color varía en una amplia gama pudiendo incluso presentarse como una lesión despigmentada.

Tabla 1 – Clasificación TNM del melanoma de mucosa intraoral de la AJCC

Primary tumor	
T3	Ucosal disease
T4a	Oderately advanced disease. Tumor involving deep soft tissue, cartilage, one, or overlying skin
T4b	Very advanced disease. Tumor involving brain, dura, skull base, lower cranial nerves (IX, X, XI, XII), masticator space, carotid artery, prevertebral space, or mediastinal structures
Regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	or regional lymph node metastases
N1	Regional lymph node metastases present
Distant metastasis	
M0	o distant metastasis
M1	istant metastasis present
Clinical stage	
Stage	II T3 N0 M0
Stage	VA T4a N0 M0
T3-T4a N1 M0	
Stage IVB	4b Any N M0
Stage IVC	Any T Any N M1



Figura 2 - Mujer de 67 años con melanoma intraoral en encía maxilar superior. Destaca la lesión principal en encía premaxilar, con lesiones satélites en mucosa vestibular y en rafe palatino.

López et al.⁸ describen 5 tipos de melanoma intraoral en base al aspecto clínico: melanoma nodular pigmentado, nodular no pigmentado, macular pigmentado, melanoma pigmentado mixto, melanoma no pigmentado mixto.

La característica clínica que suele ser común a todos ellos es que la lesión inicial se encuentra rodeada por lesiones satélite.

Cabe destacar también que el MMO debe diferenciarse en la exploración física de la melanososis o pigmentación mucosa que comúnmente presenta la población de raza negra.

Para poder considerar una lesión como melanoma maligno primario de cavidad oral, el tumor debe evidenciarse clínica e histológicamente, así como debe demostrarse la ausencia de tumor primario en otro lugar (la exclusión de melanoma metastásico es de suma importancia para el abordaje terapéutico y para el pronóstico)⁹.

Las metástasis a ganglios linfáticos y las metástasis a distancia se presentan con frecuencia en estos pacientes, siendo la diseminación a distancia la principal causa de muerte³.

Muchos estudios^{2,10-13} afirman de que la escisión quirúrgica con amplios márgenes como tratamiento primario ofrece las mejores posibilidades de obtener un correcto control local y supervivencia. La diferencia entre las tasas de supervivencia para los pacientes con melanoma, tanto cutáneo como el melanoma de mucosas, se relaciona estrechamente con los márgenes quirúrgicos.

La disección del cuello está indicada en pacientes con MMO y adenopatías cervicales¹⁴, puesto que la diseminación linfática se correlaciona significativamente con la tasa de supervivencia en este tipo de cáncer¹². Sin embargo, todavía existe cierta controversia sobre la disección cervical en cuellos clínicamente negativos.

El objetivo de los estudios realizados con la técnica de biopsia del ganglio centinela (BGC) ha sido identificar a los pacientes en estadio N₀ en el momento del diagnóstico, que se beneficiarían de la disección cervical, disminuyendo a la vez

el coste sanitario y la morbilidad de los sujetos con MMO que no precisan del vaciamiento ganglionar al obtener una biopsia negativa. Pero el drenaje linfático ambiguo de esta región plantean dificultades singulares para realizar el procedimiento de biopsia de ganglio centinela (BGC) en cabeza y el cuello.

Dos grandes series han demostrado elevadas tasas de recurrencia en ganglios linfáticos previamente mapeados como negativos en la región de cabeza y cuello en relación con otras regiones anatómicas, lo que sugiere una menor especificidad de la técnica^{15,16}. Por otra parte, en las series publicadas de melanoma de cabeza y cuello, no existe una correlación entre la realización de BGC y la supervivencia global¹⁷⁻¹⁹.

Considerando que el objetivo de la BGC es disminuir la morbilidad de la intervención, un factor importante a tener en cuenta a la hora de decidir realizarla o no, es si el centro dispone de un análisis intraoperatorio del ganglio centinela por medio de la cuantificación «a tiempo real» de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction* [qRT-PCR]). Este procedimiento solventaría el problema de tener que someter al paciente a un segundo procedimiento quirúrgico en el caso de un resultado positivo de la biopsia.

Por lo tanto, a pesar de la adopción general de BGC para el melanoma de las extremidades y el melanoma cutáneo del tronco, sigue habiendo debate en torno a la precisión y el valor pronóstico de la técnica del ganglio centinela en la región de cabeza y cuello.

Llegados a este punto, los autores concluyen que, con respecto al tratamiento de la enfermedad a nivel de los ganglios cervicales y en base a i) la dificultad anatómica del área intraoral para obtener amplios márgenes quirúrgicos libres de tumor, ii) la influencia de las metástasis cervicales en la tasa de supervivencia¹⁴, iii) el mal pronóstico de la enfermedad con un alto porcentaje de pacientes en estadios avanzados, y iv) la ausencia de consenso con respecto a la eficacia de BGC en melanoma de cabeza y cuello, parece razonable en el momento actual, someter a los pacientes afectados por melanoma de mucosa intraoral a disección cervical de forma estandarizada.

Los autores, apoyando las conclusiones del estudio de Yang et al.¹⁰, abogan por la disección funcional en pacientes con cuello negativo en el momento de presentación y por disección cervical radical en pacientes con cuello positivo.

La cirugía ha sido hasta el momento el principal tratamiento para el MMO, con resección radical tumoral con un amplio margen. Debido al mal pronóstico en la enfermedad avanzada, los cuidados paliativos pueden ser la única opción en estos casos.

La cirugía, que a menudo se encuentra limitada por consideraciones anatómicas y funcionales, no puede en todos los casos llevarse a cabo con amplios márgenes (especialmente para los pacientes con tumores nasosinusales). En esta situación la radioterapia postoperatoria podría ser útil¹².

Owens, et al.²⁰ realizaron un estudio en el que demostraron que de 44 pacientes con melanoma de mucosa en región de cabeza y cuello, la adición de radioterapia en aquellos con estadio avanzado (diseminación linfática cervical o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico), redujo la tasa de recurrencia local de la enfermedad ($p = 0,13$), pero no mejoró significativamente la supervivencia ($p = 0,73$).

Aunque la quimioterapia se utiliza comúnmente en el tratamiento de tumores malignos, el valor terapéutico de la quimioterapia en el melanoma no se ha conseguido clarificar²¹.

La quimioterapia se ha utilizado desde hace décadas para los pacientes con MMO, con muchos tipos diferentes de agentes quimioterapéuticos tales como dacarbazina, cisplatino, vincristina, nimustina, temozolomida, tamoxifeno²². La combinación de los agentes quimioterápicos como dacarbazina y cisplatino se ha documentado en varios estudios^{10,22}, obteniendo en todos ellos un período de supervivencia significativamente mayor en los pacientes con quimioterapia postoperatoria que en aquellos que no la recibían.

En los pacientes con melanoma cutáneo y de mucosa intraoral en estadio T4N0M0 (estadio II B de la American Joint Committee on Cancer [AJCC]) y T1-4N1M0 (estadio III AJCC)⁴ la enfermedad se encuentran en alto riesgo de recurrencia tras la resección quirúrgica (incluso con amplios márgenes libres de tumor). Estos pacientes, así como los pacientes con recidivas ganglionares regionales, son candidatos para la terapia adyuvante, y en ellos se centró el estudio E1684 realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) junto con el Southwest Oncology Group (SOG)²³.

El E1684 demostró que la terapia adyuvante con dosis altas de interferón alfa-2b por vía intravenosa (i.v.) durante 4 semanas y por vía subcutánea (s.c.) durante 48 semanas, prolonga significativamente la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global en comparación con la observación en pacientes con melanoma de alto riesgo (estadio II B y III). En vista de estos datos, altas dosis de IFN alfa-2b fueron aprobados como terapia adyuvante para el melanoma de alto riesgo por la Food and Drug Administration (FDA) en 1995, siendo este régimen administrado actualmente como tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma de alto riesgo y es el estándar de referencia para la evaluación de la eficacia de modalidades terapéuticas alternativas.

Pero el mayor impedimento para el uso más generalizado de altas dosis de IFN alfa-2b sigue siendo la aceptación de la tolerancia del paciente. La toxicidad asociada con altas dosis de IFN alfa-2b (principalmente la neurotoxicidad) es lo que ha llevado al desarrollo de terapias inmunológicas alternativas que, por el momento, no han conseguido superar los beneficios del interferón.

Las últimas investigaciones en terapias diana a partir del estudio genético, han demostrado como aproximadamente el 50% de los melanomas presentan mutación del gen que codifica la proteína-quinasa B-RAF (BRAF). Este subgrupo de melanomas con la mutación BRAF V600E, activan la vía de la proteína-quinasa MAPK que promueve la proliferación celular y previene la apoptosis. Vemurafenib (PLX4032) ha demostrado ser un potente inhibidor de la proteína-quinasa, con especificidad por las células cancerígenas con mutación del BRAF V600E. Este inhibidor oral ha conseguido la regresión tumoral en pacientes con melanoma metastásico y mutación V600 BRAF, en estudios de fase clínica 1, así como un aumento de la supervivencia global en estudios en fase clínica 3 (30).

Por tanto la terapia diana centrada en el oncogén BRAF V600 supone un gran avance y abre nuevas rutas de investigación, al inducir respuesta en la mitad de los pacientes que padecen melanoma metastásico, con una supervivencia media de 16 meses²⁴.

Propuesta de protocolo de tratamiento

Considerando las líneas de investigación establecidas hasta el momento y en función del estadiaje de estos tumores, los autores describen un protocolo de tratamiento basado en la experiencia del Ninth People's Hospital de Shanghai, una de las instituciones a nivel internacional, con una casuística de 11-15 pacientes al año con melanoma de mucosa intraoral¹⁰.

Estadiaje

Según la clasificación TNM-AJCC 2010⁴, en el melanoma intraoral se omite el tamaño tumoral T1 y T2 y los estadios I y II al tratarse de un tumor de alta agresividad.

T3: son las lesiones localizadas en epitelio o submucosa, pero por tanto confinadas aún al plano mucoso.

T4a: el tumor se localiza en tejidos blandos de plano profundos, cartílago, hueso o piel.

T4b: invasión de duramadre, base de cráneo, pares craneales, espacio masticador, arteria carótida, espacio prevertebral, estructuras mediastínicas, cartílago, hueso o músculo esquelético.

Tratamiento local

Resección quirúrgica con 2 cm de margen libre.

En tumores de paladar duro y encía superior:

- Melanoma T3: realizar maxilectomía subtotal tipo II, según la clasificación de Brown (fig. 3)²⁵.
- Melanoma T4: realizar maxilectomía tipo III.

En tumores de encía mandibular:

- Melanoma T3: mandibulectomía marginal.
- Melanoma T4: mandibulectomía segmentaria.

Tratamiento cervical

En tumores con cuello clínicamente negativo (N₀), disección cervical funcional.

En tumores con cuello clínicamente positivo (N₊), disección cervical radical.

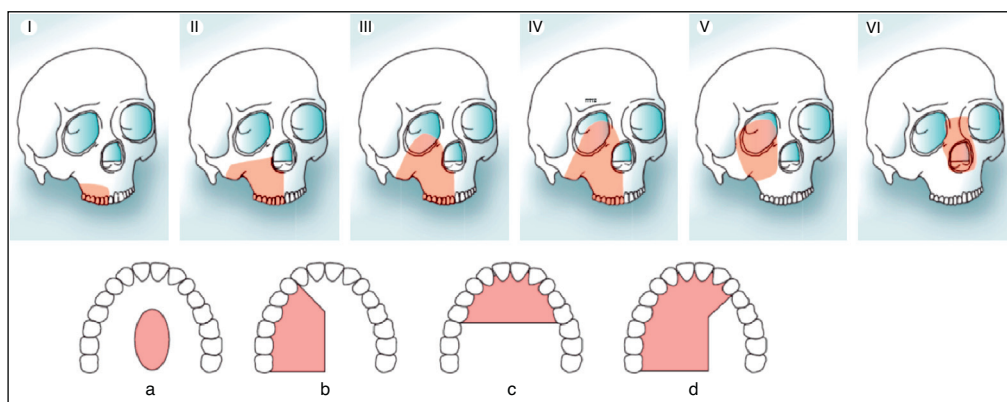
Inmunoterapia: en todos los pacientes tras el tratamiento quirúrgico, salvo contraindicación.

HDI (high-dose interferón alfa-2b) en estadios II B-III.

IFN alfa-2b; administración intravenosa (i.v.) durante 4 semanas seguido de administración subcutánea (s.c.) durante 48 semanas.

HDI implica 20 megaunidades (MU)/m²/día i.v. 5 días a la semana, durante 4 semanas, seguido de 10 MU/m² s.c. 3 veces por semana durante 48 semanas.

Se contraindica en pacientes que hayan recibido previa terapia adyuvante con radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia (dado el incremento de efectos secundarios y la toxicidad asociada), pacientes menores de 18 años y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.



Classification of vertical and horizontal maxillectomy and midface defect
 Vertical classification: I-maxillectomy not causing an oronasal fistula; II-not involving the orbit; III-involving the orbital adnexae with orbital retention; IV-with orbital enucleation or exenteration; V-orbitomaxillary defect; VI-nasomaxillary defect. Horizontal classification: a-palatal defect only, not involving the dental alveolus; b-less than or equal to 1/2 unilateral; c-less than or equal to 1/2 bilateral or transverse anterior; d-greater than 1/2 maxillectomy. Letters refer to the increasing complexity of the dentoalveolar and palatal defect, and qualify the vertical dimension.

Figura 3 – Última clasificación de Brown y Shaw, de las maxilectomías en sus dimensiones horizontal y vertical.

Radioterapia

La radioterapia postoperatoria se recomienda en tumores irrecesable o en recidivas de pacientes tratados únicamente con cirugía (en este caso la recidiva se tratará con resección quirúrgica más radioterapia). En estos pacientes, la radioterapia aislada no ha demostrado mejoría de la supervivencia ni del tiempo libre de enfermedad por lo que deberá asociarse en todos ellos quimioterapia.

Quimioterapia

En todos los casos en los que se asocie radioterapia.

Quimioterapia posquirúrgica con el protocolo dacarbazina más cisplatino¹⁰:

80 mg/m² de cisplatino el primer día más 250 mg/m² de dacarbazina desde el primer día al quinto día. Tras 2 semanas, el paciente recibe un segundo ciclo (cada ciclo de 21 días).

Se recomienda entre 2-4 ciclos.

Seguimiento

En melanomas de piel y mucosas el seguimiento se realizará

- El primer año: cada 2-4 meses.
- El segundo año: cada 4-6 meses.
- A partir del tercer año: cada 6 meses.

Además de la exhaustiva exploración física, se realizará TC de cabeza y cuello y torácico cada 6 meses. En casos de sospecha de metástasis en pulmón, cerebro o hueso solicitar PET-TC.

Conclusiones

El melanoma de mucosa oral es un tumor de alta agresividad que debe ser considerado como enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico dado el alto porcentaje de pacientes que presentan recurrencia locoregional y/o a distancia a corto

plazo. Por ello, pese a obtener amplios márgenes quirúrgicos de resección, la disección cervical estandarizada, junto a la adición de terapias adyuvantes, se consideraría una postura terapéutica razonable.

El diagnóstico y tratamiento precoz es la clave para mejorar el pronóstico, de manera que toda lesión macular o nodular que aparezca sobre todo en paladar duro y encía, especialmente en pacientes mayores de 60 años, deberá biopsiarse de forma rutinaria.

La terapia genética, línea de investigación actual, supone un gran avance en la mejora de la supervivencia de la enfermedad.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sortino-Rachou AM, Cancela Mde C, Voti L, Curado MP. Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol.* 2009;45:254-8.
2. Andersen LJ, Berthelsen A, Hansen HS. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J Otolaryngol.* 1992;21:180-5.
3. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: Epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol.* 2000;36:152-69.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. *Mucosal melanoma of the head and neck. AJCC cancer staging manual.* 7 ed. New York: Springer; 2010. p. 97-100.

5. Wagner M, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol*. 2008;31:43-8.
6. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. A summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer*. 1998;83:1664-78.
7. Owens JM, Gomez JA, Byers RM. Malignant melanoma in the palate of a 3-month-old child. *Head Neck*. 2002;24:91-4.
8. López-Graniel CM, Ochoa-Carrillo FJ, Menese-García A. Malignant melanoma of the oral cavity: Diagnosis and treatment experience in a Mexican population. *Oral Oncol*. 1999;35:425-30.
9. Greene GW, Haynes JW, Dozier M, Blumberg JM, Bernier JL. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1953;6:1435-43.
10. Yang X, Ren GX, Zhang ChP, Zhou GY, Hu YJ, Yang WJ, et al. Neck dissection and post-operative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma. *BMC Cancer*. 2010;10:623-31.
11. Rinaldo A, Shaha AR, Patel SG, Ferlito A. Primary mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol*. 2001;121:979-82.
12. Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005;103:313-9.
13. Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, Shaha AR, Khafif A, Devaney KO, et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol*. 2003;83:116-22.
14. White N, Yap LH, Srivastava S. Lymphadenectomy for melanoma in the clinically N1 neck: radical, modified radical, or selective? *J Craniofac Surg*. 2009;20:385-8.
15. Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:21-6.
16. Carlson GW, Page AJ, Cohen C, Parker D, Yaar R, Li A, et al. Regional recurrence after negative sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg*. 2008;248:378-86.
17. Saltman BE, Ganly I, Patel SG, Coit DG, Brady MS, Wong RJ. Prognostic implication of sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Head Neck*. 2010;32:1686-92.
18. Leong SP, Accortt NA, Essner R, Ross M, Gershenwald JE, Pockaj B, et al. 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;132:370-3.
19. Gomez-Rivera F, Santillan A, McMurphey AB, et al. Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma of the head and neck: recurrence and survival study. *Head Neck*. 2008;30:1284-94.
20. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:864-8.
21. Mouawad R, Sebert M, Michels J, Bloch J, Spano JP, Khayat D. Treatment for metastatic malignant melanoma: old drugs and new strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74:27-39.
22. Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr Opin Oncol*. 1997;9:205-13.
23. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996;14:7-17.
24. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507-16.
25. Brown JS, Shaw RJ. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol*. 2010;11:1001-8.