

REPORTE DE CASOS

Criocirugía paliativa para melanoma mucoso en tiempos de pandemia por covid-19

Palliative cryosurgery for mucous melanoma in covid-19 pandemic

Botello-Mojica Heliana¹, Jaimes Ángel², Pulido Prieto Leonardo³

Fecha de sometimiento: 16/06/2021, fecha de aceptación: 16/09/2021

Disponible en internet: 26/09/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.804>

Abstract

Primary melanomas in the oral mucosa arise from the malignant proliferation of melanocytes. They rarely occur, with aggressive behavior and poor prognosis. We present the case of an 82-year-old patient with oral mucous melanoma with metastatic involvement of the right cervical lymph node, multisegmental lung metastases, at the gastroesophageal junction and at the level of the L3 vertebral body with extension to the dural sac, without response to radiotherapy, chemotherapy or immunotherapy. The patient undergoes palliative cryosurgery of the primary tumor every two to three weeks, observing a notable decrease of the tumoral lesion when the procedure is performed, with recovery of oral functionality and a decrease in the size of lymph node metastases in the neck. We present the technique used in the context of the COVID-19 pandemic, the benefits of cryosurgery, its mechanism of action and its immunomodulatory function, and the future benefit of its combination with immunotherapy for primary management of advanced melanomas.

Keywords: mucosal melanoma, cryosurgery, palliative care, immunomodulation.

Resumen

Los melanomas primarios en la mucosa oral surgen de la proliferación maligna de melanocitos. Son poco frecuentes, con comportamiento agresivo y pobre pronóstico. Se presenta el caso de un paciente de 82 años con melanoma mucoso oral con compromiso metastásico ganglionar cervical derecho, pulmonar multisegmentario, de unión gastroesofágica y óseo en cuerpo vertebral de L3 con extensión al saco dural, sin respuesta a radioterapia, quimioterapia ni inmunoterapia. Se le realiza criocirugía paliativa en tumor primario cada dos a tres semanas, observándose disminución notoria de la lesión tumoral, con recuperación de la funcionalidad oral y disminución del tamaño de las metástasis ganglionares en cuello. Se presenta la técnica utilizada en el contexto de pandemia por COVID-19, el beneficio de la criocirugía, su mecanismo de acción, su función inmunomoduladora y se plantea el beneficio futuro de su combinación con inmunoterapia para el manejo primario de melanomas avanzados.

Palabras clave: melanoma mucoso, criocirugía, cuidados paliativos, inmunomodulación.

Introducción

El melanoma es un tumor maligno que surge de la proliferación de melanocitos y que se caracteriza por exhibir un comportamiento biológico agresivo. Se puede presentar en cualquier tejido debido a la migración de melanocitos derivados de la cresta neural, incluyendo piel, mucosas, tracto uveal y leptomeninges (1). Representa menos del

5% de todos los tipos de cáncer de piel y alcanza hasta el 80% de las muertes por esta causa (2).

Los melanomas primarios que surgen en la mucosa representan el 1,3% de todos los melanomas, más de la mitad están localizados en la cabeza y cuello, principalmente en la nariz, senos paranasales, cavidad oral, faringe y laringe (2-4), de los cuales el melanoma bucal representa aproximadamente

¹ Dermatología, Universidad de Caldas, Caldas, Colombia

² Dermatología oncológica. Hospital Universitario Centro dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, Colombia

³ Dermatología oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Autora para correspondencia: Heliana Marcela Botello Mojica. **Correo electrónico:** Heliana91@hotmail.com

el 0.2-8% (5, 6). Ocurren más frecuentemente en hombres que en mujeres, en una relación 2:1 (2). La enfermedad tiene un pronóstico muy sombrío dada su rápida progresión, diseminación local y a distancia, la cual puede deteriorar notoriamente la calidad de vida de los pacientes.

Presentamos el caso de un hombre de 82 años con melanoma maligno metastásico, cuyo volumen tumoral impedía la funcionalidad oral, ocasionando un gran deterioro de su calidad de vida, y quien fue intervenido de forma local con fines paliativos (durante el tiempo de la pandemia por la COVID-19 (CoronaVirusDisease2019)).

Caso clínico

Paciente de masculino de 82 años, con antecedentes de hipertensión arterial, exfumador y exposición a vapores industriales durante 40 años, quien consultó inicialmente en mayo de 2019 por cuadro clínico de 6 meses de evolución, de aparición de lesión pigmentada de 3 cm en cara lingual de encía mandibular derecha, asociada a masa submandibular ipsilateral, cuya patología reportó melanoma maligno con positividad en células tumorales para Sox10, HMB45 y MelanA. Los estudios de extensión mostraron adenopatías submandibulares metastásicas, de 38X35X33 mm en su mayor diámetro, ratificadas histológicamente, con compromiso pulmonar por nódulos sólidos en lóbulo superior e inferior derecho y compromiso vertebral a nivel de L3. Se clasificó al paciente en estadio IV cT4aN1M1, BRAF wild type y se lo consideró como no candidato a manejo quirúrgico, razón por la cual se inicia tratamiento con Pembrolizumab, un inhibidor anti-PD-1, completando 7 ciclos de terapia en febrero de 2020. Pese a esto, la patología progresa con aparición de nuevos y múltiples nódulos pulmonares, aumento del tamaño de las adenopatías cervicales y de la lesión tumoral en cavidad oral, presencia de adenomegalias en grasa abdominal y metástasis a nivel de la unión gastroesofágica, la cual fue confirmada por biopsia. Dado el poco beneficio clínico logrado con la inmunoterapia, se considera cambio a quimioterapia paliativa con Dacarbazina 160 mg IV hasta toxicidad limitante o progresión.

Durante la evolución de la enfermedad, el paciente recibe radioterapia con intención paliativa, durante

dos meses en la lesión tumoral de cavidad oral y en región mandibular y lumbar. A pesar de esto, el tumor primario localizado en boca continúa creciendo, razón por la cual el Servicio de Dermatología Oncológica inicia, en el mes de enero de 2020, sesiones de criocirugía en cavidad oral cada 2 a 3 semanas para un total de 3 sesiones, objetivándose buena respuesta al apreciarse disminución del tamaño de la masa tumoral; sin embargo, dicho procedimiento debió ser suspendido durante 5 meses debido a la pandemia por la COVID-19.

El paciente retorna al servicio con masa tumoral de 9x6x4 cm que abarca en el lado derecho mandibular desde la encía vestibular hasta el vestíbulo, comprometiendo las papilas interdentes y se extiende desde la encía lingual hacia el piso de la boca, con pérdida de las piezas dentales desde la 44 a la 47 (Figura 1). Funcionalmente, con dificultad para la fonación, limitación masticatoria y dolor intenso que llevó a cambio de dieta corriente por dieta líquida.



Figura 1: Masa tumoral de 9x6x4 cm que se extiende en el lado derecho mandibular desde la encía vestibular hasta el vestíbulo que compromete las papilas interdentes y se extiende desde la encía lingual hacia el piso de la boca, con pérdida de las piezas dentales de la 44 a la 47.

Se decide -según riesgo beneficio dado el alto número de contagios por coronavirus e intervención en cavidad oral versus deterioro de la calidad de vida del paciente-, reiniciar sesiones de criocirugía con

anestesia local, llevando a cabo el procedimiento de la siguiente manera:

Previo uso de elementos de protección personal por parte del equipo médico (mascarilla N95, monogafas de seguridad, careta de protección facial, gorro, traje quirúrgico y guantes estériles) y realización de enjuagues con peróxido de hidrógeno por parte del paciente.

1. Anestesia troncular del N. dentario inferior y el nervio lingual (técnica de Spix o intrabucal) (7)

1.1. El paciente debe estar sentado, con la cabeza ligeramente inclinada y con apertura bucal máxima.

1.2. Con la ayuda del dedo índice se tracciona el carrillo hasta llegar a nivel de la línea oblicua externa, para tener una mejor visibilidad del sitio de punción.

1.3. El área de punción se ubica tomando como referencia las caras oclusales de los molares inferiores, en adultos a 1cm por encima y en niños al mismo nivel de estos, en personas desdentadas se sitúa a 2 cm sobre el reborde alveolar.

1.4. Ulteriormente, se trazan dos líneas imaginarias, una vertical que se dirige desde la parte media de la escotadura sigmoidea hasta el borde inferior de la mandíbula y otra horizontal que va desde la mitad el borde anterior de la mandíbula hasta su borde posterior.

1.5. El punto de entrada de la aguja se localiza en la intersección de las líneas imaginarias descritas anteriormente y se coloca el cuerpo de la jeringa a la altura de los premolares y molares contralaterales.

1.6. Realizado el anterior paso, se introduce la aguja 2 cm aproximadamente hasta que contacte con el hueso, cuando suceda se retrocede 1 mm y posteriormente se realiza la aspiración; si no se aspira sangre, se inyecta 1 ml de anestésico lentamente, en nuestro caso lidocaína al 1%.

1.7. Se retira la aguja hasta la mitad y se vuelve a aspirar, si no se aspira sangre, se inyectan

0,5 ml de anestésico para anestesiar el nervio lingual.

1.8. La aguja debe ser retirada lo más suavemente posible y se debe esperar 3-5 minutos antes de empezar el procedimiento, esto para asegurar que el anestésico se haya difundido correctamente en los tejidos.

2. Después de verificar la anestesia en la zona, se realiza disección digital de masa exofítica friable transfixiante descrita previamente.

3. Se recupera pieza dental que es destruida por el tumor (Figura 2A).



Figura 2: (A) Piezas quirúrgicas obtenidas.
(B) Post operatorio inmediato

4. Utilizando un equipo portátil Cry-ac (Brimill Cryogenic Systems Corp, EE. UU.) con probeta metálica conectada se realiza sesión de criocirugía en cavidad oral manteniendo contacto con zona de tumor residual exofítico, con presión moderada.
5. Se lleva a cabo un ciclo de congelación-descongelación, con un tiempo de congelación de 5 minutos y un tiempo de descongelación de 8 minutos.
6. No se presentaron complicaciones durante el procedimiento.
7. Se logra reducción de 90% de tumor (Figura 2B).

En dermatología, aún no hay evidencia sobre la viabilidad del SARS CoV-2/COVID-19 después de realizar procedimientos como: electrocirugía, criocirugía y láser, aunque se recomienda el uso de respirador N95 cuando se realicen procedimientos en regiones de mayor riesgo (región periorifical y mucosas) o cuando se utilicen tecnologías como electrocirugía, radiofrecuencia o láser, en los que además pudiera ser recomendable usar sistemas de evacuación de humo con filtros que eliminen partículas de $0,1\mu\text{m}$, conocidos como filtros ULPA (partículas de aire ultra bajas) (8). Ante el riesgo de liberación de aerosoles durante el procedimiento, se empleó un evacuador de humo equipado con filtros ULPA según las recomendaciones previas dadas por la Asociación Colombiana de Dermatología y el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (Figura 3).



Figura 3: Uso de extractor de humo durante el procedimiento.

El paciente regresa para control a las dos semanas del procedimiento con mejoría notoria de su calidad de vida y recuperación de su funcionalidad oral; además, se identifica disminución secundaria del 20% del tamaño de conglomerado ganglionar cervical con respecto a semanas previas. Sin embargo, se observa inicio de crecimiento de la lesión tumoral y se realiza nueva sesión de criocirugía en cavidad oral (Figura 4).



Figura 4: Lesión tumoral a las 2 semanas de seguimiento.

Discusión

Los melanomas mucosos localizados en cabeza y cuello representan el 0,03% de todos los diagnósticos de cáncer y entre el 0,7% al 3,8% de todos los melanomas (9). Se encuentran principalmente en nariz, senos paranasales y cavidad oral (6, 10, 11); también aparecen en recto, vulva, vagina, uretra y pueden localizarse en cualquiera de las membranas mucosas que recubren los tractos gastrointestinal y urogenital (12) (4).

Se presentan comúnmente entre la quinta y octava década de la vida, con 2/3 partes de los casos después de los 60 años (13); son raros en las tres primeras décadas aunque pueden aparecer a cualquier edad (3). Existen diferencias poblacionales

en su aparición, con una mayor proporción de melanoma maligno en la cavidad oral en japoneses (3,7-7,5%) que en caucásicos (0.2%-3%) (13, 14) y es más frecuente en poblaciones asiáticas, africanas, hispanas e indias (6).

Los melanomas mucosos primarios se originan a partir de melanocitos que migran a la mucosa endodérmica o ectodérmica, identificándose en la mucosa oral desde las 20 semanas de gestación (15). A estos melanocitos se les han postulado posibles funciones antimicrobianas, al inhibir la proliferación de bacterias, hongos y parásitos en dermis y epidermis, e inmunológicas como la presentación de antígenos y producción de citoquinas; sin embargo, su papel en estos sitios permanece poco claro (16).

La patogenia del melanoma mucoso es desconocida ya que los sitios afectados por la lesión no están expuestos a la radiación solar; por tanto, se ha planteado que el antecedente de tabaquismo, la exposición a carcinógenos inhalados o ingeridos como el formaldehído, los tatuajes de amalgamas, prótesis mal adaptadas (microtraumatismos), la historia familiar y las lesiones preexistentes influyen en su desarrollo, pues aunque la mayoría de los melanomas orales aparecen de novo, más de un tercio de estas neoplasias surgen de lesiones orales melanocíticas benignas (3, 6, 17). También se ha sugerido una etiopatogenia relacionada con un origen embriológico común dada la cercanía de los sitios más afectados en cabeza y cuello (cavidad nasal inferior y senos maxilares, paladar duro y encía superior) (3, 18).

Genéticamente, estos tipos de melanomas presentan mutaciones variables al compararlos con los melanomas cutáneos y por tanto, se piensa que estos melanomas difieren no sólo clínicamente sino también biológicamente, por lo cual algunos autores proponen al melanoma como una familia de enfermedades caracterizadas por anomalías moleculares particulares en lugar de una sola enfermedad, pues cada vez es mayor el número alteraciones genéticas identificadas (13, 19).

El melanoma mucoso de la cavidad oral inicia como una mácula, placa o nódulo de color gris, marrón o negro, de crecimiento progresivo asimétrico, generalmente

asintomático y descubierto incidentalmente durante una revisión oral. En otras ocasiones se manifiesta con dolor, sangrando, ulceración y mala adaptación de prótesis dentales (3). Del 2,3 al 10% de los casos se presenta como una masa indolora, blanca, del color de la mucosa o roja, características clínicas que contribuyen al diagnóstico tardío, retraso en el inicio del tratamiento y disminución de la posibilidad de supervivencia (3, 6). La localización más común es la mucosa de la cresta alveolar del maxilar superior y el paladar duro, lo que favorece la invasión temprana del hueso (6, 13). Sólo el 20% de estas lesiones se observan en la mucosa mandibular (6), tal como sucedió en nuestro caso. También puede existir compromiso de la mucosa bucal, labios, lengua, piso de la boca y úvula (3).

Los pacientes tienen una probabilidad de presentar metástasis ganglionares del 25%-43%, la cual se incrementa cuanto mayor sea el grosor tumoral (3, 17). La aparición de metástasis a distancia en el momento de la presentación es baja (5-10%) y se encuentran de forma preferencial en cerebro y pulmones, constituyendo el factor limitante para la supervivencia a largo plazo (17, 20).

Los factores relacionados con un peor pronóstico son la edad avanzada, extensión del tumor primario oral, reseabilidad deficiente, lesiones amelanóticas y la afectación de los ganglios linfáticos regionales. Además, otros factores asociados con un mal pronóstico son el estadio clínico, los márgenes quirúrgicos, un breslow > 5mm y la invasión linfovascular (21).

A pesar de los avances en cirugía, radioterapia y terapia sistémica, los pacientes con melanoma primario mucoso tienen un pronóstico desfavorable, con una supervivencia global a 5 años entre 20% a 25%, con altas tasas de recurrencia locoregional (60%) y metástasis a distancia (3, 4, 9, 22).

Siempre que sea posible, la cirugía amplia y radical con márgenes negativos constituye la primera terapia; sin embargo, debido a la necesidad de preservar estructuras vitales cercanas al tumor, se controlan localmente < 50% de los casos y pese a dicho control, más de la mitad de los pacientes finalmente desarrollarán metástasis a distancia (3).

No se recomienda realizar de manera reiterativa resecciones quirúrgicas con fines terapéuticos, dado que estas pueden adicionar mayor morbilidad debido al riesgo de comprometer estructuras neurovasculares cercanas y además, no se justifican en el caso de un tumor altamente agresivo y metastásico tal como se vio en nuestro caso.

La decisión sobre un abordaje quirúrgico en pacientes ancianos con melanoma avanzado debe equilibrarse entre el riesgo inmediato de un evento adverso, el resultado del tratamiento y la percepción del paciente del mismo resultado; a mayor edad, sobre todo en ancianos, el riesgo quirúrgico aumenta debido a las comorbilidades, mientras que la utilidad de la cirugía puede verse reducida por la expectativa de vida y las discapacidades asociadas (23). Por tanto, la estrategia terapéutica debe adaptarse individualmente según la etapa del tumor, la localización y los tratamientos previos, el estado físico del paciente y la presencia de factores de comorbilidad y, en estos momentos, además, debe tenerse en cuenta la situación actual a nivel mundial por la pandemia por COVID-19 (3, 23). En nuestro caso, debido a la radicalidad de la cirugía para asegurar márgenes negativos, la falta de respuesta del paciente a la radioterapia e inmunoterapia, y la pobre supervivencia a largo plazo dado el compromiso orgánico múltiple, se optó por la realización de criocirugía con fines paliativos, obteniendo muy buenos resultados y con recuperación de la calidad de vida del paciente, la cual es el objetivo principal de las terapias en los estadios terminales.

La criocirugía se define como el método quirúrgico que permite la destrucción controlada de tejidos benignos o malignos en un área determinada, en donde se aplican temperaturas bajo cero a una lesión para causar destrucción local con posterior desprendimiento del tejido lesionado (24). Se ha recomendado un tratamiento crioquirúrgico agresivo en lesiones malignas para producir una “bola de hielo” que incluya al menos 5 mm de tejido aparentemente normal que rodea al tumor primario; para alcanzar esto, pueden emplearse criosondas en tumores de gran tamaño, utilizando preferiblemente nitrógeno líquido debido a su mayor poder de congelación, con ciclos repetidos de congelación-descongelación para

mejorar la crionecrosis (23). La duración ideal de la congelación no está definida, ya que el tiempo varía según el tipo de tejido, la vascularización y el volumen del tejido a congelar. El tiempo de la congelación debe evaluarse de manera que se asegure la máxima congelación del tejido tumoral mientras se protege el tejido normal circundante (25). Cuanto más lenta es la descongelación, mayor es el tiempo de recristalización y, por tanto, mayor es el daño celular por necrosis. El volumen de necrosis tisular es directamente proporcional al número de ciclos de congelación-descongelación (25, 26).

En el campo paliativo, la criocirugía puede disminuir el sangrado, la infección, el mal olor y el dolor asociado con tumores de gran tamaño (24, 27), siendo muy útil en neoplasias localizadas en la cavidad oral pues gracias al fácil acceso que brinda esta localización se puede realizar inspección visual directa del área de crionecrosis, repetir los ciclos de congelación en casos de enfermedad residual y usar anestesia local o regional, favoreciendo así su uso en pacientes de edad avanzada, con multimorbilidades o con lesiones grandes y permitiendo un mejor resultado funcional y rehabilitatorio (23, 24).

Se ha postulado que la criocirugía tiene función inmunomoduladora, dado que al congelar un tumor localmente se liberarían antígenos tumorales que se exponen al sistema inmunitario y lo sensibilizarían al tejido destruido, generando respuestas inmunes antitumorales que destruirían cualquier tejido que permanezca sin daño o con daño parcial (23, 25). Esto se ha sustentado en modelos experimentales, donde la destrucción in vivo con criocirugía de tejido tumoral de melanoma primario en ratones resultó en un aumento de los niveles plasmáticos de IL-1 alfa y factor de necrosis tumoral- α , inhibición significativa del crecimiento de tumores secundarios y disminución del tamaño de las metástasis pulmonares (28). También se ha propuesto que la criocirugía promovería la inmunidad antitumoral al inducir apoptosis en las células malignas mediante la activación de las caspasas 3 y 9 (29).

En humanos, un estudio en pacientes con tumores hepáticos que fueron sometidos a criocirugía reportó niveles aumentados de IL-6, amiloide A, proteína C reactiva, IFN- γ y TNF- α sistémicos (respuesta Th1) asociados a necrosis de tumores distantes que

no habían sido tratados. Los pacientes que solo presentaron necrosis local en la región criotratada tenían niveles aumentados de IL-10 sistémica, indicativo de una respuesta Th2 (30). Sin embargo, las respuestas inmunitarias desencadenadas en la mayoría de los casos en los pacientes cuyas lesiones han sido llevadas a criocirugía son insuficientes para erradicar los tumores con compromiso sistémico, brindando un éxito modesto en la supresión de la enfermedad pero no en la cura (25).

Dado que los tumores desarrollan sofisticados mecanismos inmunosupresores para evadir el ataque inmunológico del huésped, actualmente se propende por la combinación de criocirugía e inmunoterapia para que actúen sinérgicamente, modulen y reviertan las respuestas inmunosupresoras del huésped, especialmente en pacientes con cáncer metastásico avanzado. En el momento están en curso varios estudios clínicos con diferentes asociaciones de tratamientos tanto para melanoma como para otros tipos de cáncer; por ejemplo, se encuentra en fase IB/II un ensayo clínico que combina la transferencia de células dendríticas intratumorales después de la criocirugía con pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con melanoma en estadio III-IV que no se pueden extirpar mediante cirugía y cuyo objetivo primario es determinar la tasa de respuesta objetiva de dicha terapia (25) (31). También está en desarrollo un estudio que combina la criocirugía con inmunoterapia in situ en metástasis de melanoma (32). Los resultados preclínicos de varios de ellos han mostrado un resultado terapéutico superior cuando se aplica la crioblación junto con inhibidores de puntos de control (33). Específicamente, para el melanoma avanzado de la mucosa oral, se ha informado el éxito del tratamiento en 10 pacientes, en quienes se realizó criocirugía, inyección de citocinas y terapia de transferencia celular de linfocitos T, reportándose 7 casos de remisión completa continua y 3 casos de remisión parcial (29). Estos hechos sugieren que la combinación de criocirugía e inmunoterapia podría ser una estrategia eficaz para mejorar la función inmunológica antitumoral y prevenir o reducir las metástasis, lo cual en un futuro puede llegar a constituirse como la mejor estrategia de manejo para los pacientes con melanomas avanzados (25).

Conclusión

Los melanomas mucosos primarios de cabeza y cuello son raros, agresivos y representan un desafío, pues

no hay datos suficientes ni confiables que permitan establecer pautas de tratamiento estandarizadas, e independientemente de la terapia utilizada, el resultado general y la supervivencia a largo plazo son pobres; por tanto, es necesario que se establezcan técnicas que ayuden a mejorar la calidad de vida del paciente. La criocirugía es una opción a tener en cuenta no sólo como terapia paliativa, sino también como terapia primaria asociada a inmunoterapia, especialmente en casos de melanomas avanzados debido a sus efectos más allá de los tumores locales y al sinergismo del uso combinado de estos dos tratamientos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para este reporte de caso no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan reconocer al paciente.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan reconocer al paciente y que además el paciente firmó el consentimiento informado para su publicación.

Financiación:

Ninguna

Los autores declaramos que todos cumplimos con los requisitos de autoría, que no presentamos potenciales conflictos de intereses personales ni financieros, no recibimos ningún tipo de ayuda económica para el desarrollo del presente trabajo, y todos hemos leído y aprobado el manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. Botello-Mojica HM, Insuasty-Moreno AP, Jaramillo-Ayerbe F. Caracterización del melanoma maligno en la Clínica de Tumores de Piel y Mucosas, Universidad de Caldas, 2005-2015. Rev la

- Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica. 2017 Oct;25(4):276-83. <https://doi.org/10.29176/2590843X.301>
2. Osorio M, Moubayed SP, Hernandez-Prera J, Scott JC, Urken ML. Primary mucosal melanoma of the palatine tonsil: Report of a case and review of the literature. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2017 Jul;38(4):501-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.04.010>
 3. López F, Rodrigo JP, Cardesa A, Triantafyllou A, Devaney KO, Mendenhall WM, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck.* 2016 Jan;38(1):147-55. <https://doi.org/10.1002/hed.23872>
 4. Dominiak NR, Wick MR, Smith MT. Mucosal melanomas: Site-specific information, comparisons with cutaneous tumors, and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol.* 2016 Jul;33(4):191-7. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2016.04.003>
 5. López Chagín A. Estudio epidemiológico del melanoma maligno de la cavidad bucal en hospitales de referencia nacional de Caracas, Venezuela: 1959-2002. *Acta odontol venez.* 2007;22-8. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652007000100004&lng=es&nrm=iso. ISSN 0001-6365.
 6. Deyhimi P, Razavi SM, Shahnaseri S, Khalesi S, Homayoni S, Tavakoli P. Rare and Extensive Malignant Melanoma of the Oral Cavity: Report of Two Cases. *J Dent (Shiraz, Iran).* 2017 Sep;18(3):227-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29034279/>
 7. Cala Anahí C, Flores Elizabeth C, Daniela Ortiz S. TECNICAS DE ANESTESIA TRONCULAR DEL MAXILAR INFERIOR. *Rev Act Clin Med.* 2012;27:1329-33. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.ciencia.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-37682012001200006&lng=es&nrm=iso&ng=es
 8. Recomendaciones para minimizar el riesgo de contagio del COVID-19 al retornar a la consulta externa de dermatología - CENTRO DERMATOLOGICO - Federico Lleras Acosta. Disponible en: <https://www.dermatologia.gov.co/atencion-servicio-ciudadania/prevencion-covid-19>
 9. Johnson E, Neumann M, Lepoudre C. Mucosal melanoma of the inferior turbinate: A case report and literature review. *Otolaryngol Case Reports.* 2020 Sep;16:100194. <https://doi.org/10.1016/j.xocr.2020.100194>
 10. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer.* 1997 Oct 15;80(8):1373-86. [doi: 10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8<1373::aid-cncr3>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cncr3>3.0.co;2-g).
 11. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998 Oct 15;83(8):1664-78. [doi: 10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cncr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cncr23>3.0.co;2-g).
 12. Mihajlovic M, Vljakovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: A comprehensive review. Vol. 5, *International Journal of Clinical and Experimental Pathology. Int J Clin Exp Pathol;* 2012. p. 739-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071856/>
 13. Goldemberg DC, Thuler LCS, de Melo AC. An Update on Mucosal Melanoma: Future Directions. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2019 Mar;27(1):11-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31032785/>
 14. Umeda M, Mishima Y, Teranobu O, Nakanishi K, Shimada K. Heterogeneity of primary malignant melanomas in oral mucosa: An analysis of 43 cases in Japan. *Pathology.* 1988 Jan;20(3):234-41. <https://doi.org/10.3109/00313028809059498>
 15. Lourenço S V., Fernandes JD, Hsieh R, Coutinho-Camillo CM, Bologna S, Sanguenza M, et al. Head and neck mucosal melanoma: A review. Vol. 36, *American Journal of Dermatopathology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 578-87. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000035>
 16. Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J Theor Biol.* 2001 Jul;211(2):101-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1006/jtbi.2001.2331>
 17. Ascierto PA, Accorona R, Botti G, Farina D, Fossati P, Gatta G, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. Vol. 112, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 136-52. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.019>
 18. Gorsky M, Epstein JB. Melanoma arising from the mucosal surfaces of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(6):715-9. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(98\)90209-8](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(98)90209-8)
 19. Chen M, Wu Y, Li W, Zhang X, Chen L, Zheng X, et al. Target sequencing identify loss of function variants in FSIP1 are associated with one particular subtype of mucosal melanoma. *Gene.* 2020 Jul;759:144964. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144964>
 20. Loree TR, Mullins AP, Spellman J, North JH, Hicks WL. Head and neck mucosal melanoma: A 32-year review. *Ear, Nose Throat J.* 1999;78(5):372-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10355199/>
 21. Smith MH, Bhattacharyya I, Cohen DM, Islam NM, Fitzpatrick SG, Montague LJ, et al. Melanoma of the Oral Cavity: an Analysis of 46 New Cases with Emphasis on Clinical and Histopathologic Characteristics. *Head Neck Pathol.* 2016 Sep;10(3):298-305. <https://doi.org/10.1007%2Fs12105-016-0693-x>

22. Lin C-W, Lee Y-P, Hwang M-J, Chiang C-P. Oral mucosal melanoma: Case report. *J Dent Sci.* 2020 Jun;
23. Scala M, Gipponi M, Queirolo P, Mereu P, Solari N, Monteghirfo S, et al. Cryosurgery for advanced malignant melanoma of the facila skin. A case report. *In Vivo (Brooklyn).* 2006 Jan;20(1):153-6. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jds.2020.06.011>
24. Tobón MX, Franco VE, Fierro E. Criocirugía. *Rev la Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica.* 2014 Oct;22(4):303-16.
25. Yakkala C, Chiang CLL, Kandalajt L, Denys A, Duran R. Cryoablation and immunotherapy: An enthralling synergy to confront the tumors. Vol. 10, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02283>
26. Baust JG, Gage AA. Progress Toward Optimization of Cryosurgery. Vol. 3, *Technology in Cancer Research and Treatment.* Adenine Press; 2004. p. 95-101. <https://doi.org/10.1177/153303460400300202>
27. Pasquali P. The cryosurgery alternative. *Int J Dermatol.* 2007 May;46(5):511-3.
28. Joosten JJA, V. Muijen GNP, Wobbles T, Ruers TJM. In vivo destruction of tumor tissue by cryoablation can induce inhibition of secondary tumor growth: An experimental study. *Cryobiology.* 2001 Feb;42(1):49-58. <https://doi.org/10.1006/cryo.2001.2302>
29. Zhang J, Yu M, Li X, Huang X, Wang H. Combination therapy improves immune response and prognosis in patients with advanced oral mucosal melanoma: A clinical treatment success. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Oct;126(4):307-16. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.05.004>
30. Osada S, Imai H, Tomita H, Tokuyama Y, Okumura N, Matsuhashi N, et al. Serum cytokine levels in response to hepatic cryoablation. *J Surg Oncol.* 2007 May;95(6):491-8. <https://doi.org/10.1002/jso.20712>
31. Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery - ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325101>
32. Cryotherapy With in Situ Immunotherapy in Melanoma Metastasis (CRIRIN)- ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325101>
33. Kim DW, Haymaker C, McQuail N, Sirmans E, Spencer C, Glitza I, et al. Pilot study of intratumoral (IT) cryoablation (cryo) in combination with systemic checkpoint blockade in patients with metastatic melanoma (MM). *J Immunother Cancer.* 2015 Dec;3(S2):P137. <https://doi.org/10.1186%2F2051-1426-3-S2-P137>