



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia II

### **Melanoma Primário Oral: uma revisão da etiopatogenia, clínica e diagnóstico diferencial**

Ana Margarida de Aguiar Jesus

#### **Orientado por:**

Prof. Dr. Francisco Salvado

#### **Co-Orientado por:**

Dr.ª Cecília Caldas

---

**Julho' 2021**

## Resumo

O melanoma da mucosa oral é um tumor pouco frequente, estando, contudo, associado a um mau prognóstico. Origina-se pela transformação maligna e expansão clonal de melanócitos derivados da crista neural que residem na camada de células basais do epitélio oral ou na lâmina própria da mucosa oral. A sua etiopatogenia permanece pouco esclarecida e os fatores de risco externos parecem ter um papel pouco preponderante nesta patologia.

Apresenta-se sob a forma de lesões na mucosa oral que podem ser pigmentadas ou não pigmentadas (menos frequentes). De um modo geral, são lesões indolores e de crescimento rápido, pelo que, aquando do diagnóstico, a doença encontra-se habitualmente em estadio avançado. Esta evolução rápida, associada a uma variedade de diagnósticos diferenciais de lesões hiperpigmentadas na mucosa oral, realçam a importância da avaliação clínica precoce e seguimento em consultas diferenciadas.

Este trabalho tem como objetivo sistematizar os principais mecanismos inerentes à etiopatogenia do melanoma da cavidade oral, identificar as principais manifestações clínicas desta patologia e como proceder ao seu diagnóstico diferencial, de forma a realizar uma correta abordagem primária destas lesões.

Foi realizada uma revisão da literatura que incluiu artigos redigidos sobre o tema entre 2014 e 2020, de forma a sintetizar a informação disponível até à data.

Para que possamos melhorar a sobrevida destes doentes, é necessário adquirir um maior conhecimento desta patologia, não só a nível etiopatogenico para desenvolver novas terapêuticas, como também a nível do diagnóstico precoce, de forma a evitar o diagnóstico em estádios avançados.

**Palavras-Chave:** Head and Neck Neoplasms, Melanoma, Mouth Mucosa, Mouth Neoplasms.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

## **Abstract**

Oral mucosal melanoma is an uncommon tumor associated with a poor prognosis. It originates from the malignant transformation and clonal expansion of melanocytes derived from the neural crest that reside in the basal cell layer of the oral epithelium or in the lamina propria of the oral mucosa. Its etiopathogenesis remains unclear and external risk factors seem to play a minor role in this pathology.

It presents as lesions on the oral mucosa that can be pigmented or non-pigmented (less frequent). In general, they are painless and fast growing lesions, so, at the time of diagnosis, the disease is usually in an advanced stage. This rapid evolution, associated with a variety of differential diagnoses of hyperpigmented lesions in the oral mucosa, highlights the importance of early clinical evaluation and follow-up in differentiated consultations.

This work aims to systematize the main mechanisms inherent to the etiopathogenesis of melanoma of the oral cavity, to identify the main clinical manifestations of this pathology and how to proceed to its differential diagnosis, in order to perform a correct primary approach to these lesions.

A literature review was carried out that includes articles written on the topic between 2014 and 2020, in order to summarize the information available to the date.

In order to improve the survival of these patients, it is necessary to acquire a greater knowledge of this pathology, not only at the etiopathogenic level to develop new therapies, but also at the level of early differential diagnosis, in order to avoid the diagnosis in advanced stages.

**Key words:** Head and Neck Neoplasms, Melanoma, Mouth Mucosa, Mouth Neoplasms.

This Work is the sole responsibility of the author and the Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa is not responsible for the content presented therein.

## Índice

Resumo .....	2
Abstract .....	3
Lista de Siglas.....	5
Lista de Figuras .....	6
Lista de tabelas .....	6
Agradecimentos.....	7
Introdução .....	8
Materiais e Métodos .....	12
Patogenia.....	13
Manifestações clínicas.....	18
Diagnóstico .....	21
Diagnóstico diferencial .....	25
Conclusão.....	30
Bibliografia.....	32

## Lista de Siglas

Bcl-2 – *B cell lymphoma-2*

DMXL2 – Dmx Like 2

DNA – ácido desoxirribonucleico

HMB-45 – *Human Melanoma Black-45*

JAK – *Janus Kinases*

MAPK – *Mitogen Activated Protein Kinases*

MART-1 – Antígeno do melanoma reconhecido pelas células T-1

MC1R – Recetor 1 da melanocortina

Melan-A – Proteína melan-A

MITF – Fator de transcrição associado à microftalmia

NRAS – *Neuroblastoma ras viral oncogene homolog*

POLE – *DNA polymerase épsilon*

PTCHD2 – *Patched domain containing 2*

PTPRD – *Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type D*

RTK – Recetor de tirosina cinase

STAT - Signal transducer and activator of transcription

## **Lista de Figuras**

Figura 1: Melanoma macular.....	18
Figura 2: Melanoma .....	18
Figura 3: Imagem histológica de melanoma da mucosa oral .....	23
Figura 4: Tatuagem do amálgama .....	26
Figura 5: Pigmentação racial .....	27
Figura 6: Sarcoma de Kaposi .....	28

## **Lista de tabelas**

Tabela 1: Diagnósticos diferencias do melanoma da mucosa .....	25
--	----

## **Agradecimentos**

Quero agradecer a todos aqueles que me acompanharam ao longo do meu percurso acadêmico. À família, aos amigos, por toda a paciência e incentivo que me deram para que a conclusão desta etapa fosse possível.

Gostaria também de agradecer à Clínica Universitária de Cirurgia II do Hospital Santa Maria, em especial à Dr.<sup>a</sup> Cecília Caldas e ao Professor Dr. Francisco Salvado por me terem guiado na escolha do tema e me terem dado ferramentas para o trabalho, através da sua disponibilidade e transmissão de conhecimentos durante toda a sua elaboração.

.

## Introdução

O Melanoma é um tumor maligno que tem origem nas células produtoras de melanina, os melanócitos. Pode ocorrer ao nível da pele, no olho ou, mais raramente, ao nível das mucosas, constituindo cerca de 1.3% de todos os melanomas (Mikkelsen et al., 2016).

Mais de metade dos melanomas da mucosa localizam-se na região da cabeça e pescoço (Tlholoe et al., 2015). São mais comuns ao nível da cavidade nasossinusal, seguida da cavidade oral (Öztürk Sari et al., 2017).

O melanoma da mucosa oral constitui apenas cerca de 0,5% de todos os tumores malignos da cavidade oral. Apresenta uma distribuição preferencial pela gengiva maxilar e palato (aproximadamente 80% dos casos), seguida da região retromolar e mucosa jugal (Livi Feller et al., 2017).

Parece afetar igualmente homens e mulheres entre a 5ª e 7ª décadas de vida, embora alguns estudos tenham mostrado uma prevalência masculina ligeiramente superior (Breik et al., 2016; Chatzistefanou et al., 2016; López et al., 2016; Smith et al., 2016). É mais prevalente na população japonesa, africana e indígenas americanos do que nos caucasianos (Livi Feller et al., 2017).

A maior parte dos melanomas primários da mucosa oral têm origem na transformação maligna e expansão clonal dos melanócitos presentes na camada de células basais do epitélio oral. Contudo, em alguns casos, surgem a partir dos melanócitos imaturos localizados na lâmina própria da mucosa oral que, por razões desconhecidas, durante a migração para o epitélio oral, ficam ali retidos (Livi Feller et al., 2017).

Ainda não se conhece totalmente o papel dos melanócitos na cavidade oral. Sabe-se que são responsáveis pela produção de melanina, que contribui para a cor da mucosa oral e que têm um papel ativo na manutenção da homeostase dos tecidos orais: modulam as respostas imunoinflamatórias, através da produção de citocinas e da capacidade de sequestrar iões metálicos e ligar moléculas orgânicas, fornecendo proteção contra agentes agressores, como espécies reativas de oxigénio e radicais livres; atuam também como células neuroendócrinas que secretam melanocortinas, opióides, catecolaminas e

acetilcolina, interferindo no microambiente local (Chandran et al., 2016; Liviu Feller, Masilana, et al., 2014).

A regulação desta atividade funcional de melanócitos orais é modulada por diversos agentes, nomeadamente, por sinais de queratinócitos vizinhos, agentes biológicos libertados nas terminações nervosas sensoriais intramucosas, interações mesenquimatosas epiteliais e sinais autócrinos (Liviu Feller, Chandran, et al., 2014).

Embora a população dos melanócitos orais pareça permanecer relativamente constante ao longo da vida, os mecanismos para a sua substituição na camada de células basais do epitélio após a perda por processos fisiológicos de apoptose, ou por lesão mecânica, térmica ou química, não são bem compreendidos. Esta substituição pode resultar da divisão de melanócitos "maduros" na camada de células basais do epitélio oral que ainda possuem a capacidade de se replicar ou da migração de células estaminais / progenitoras de melanócitos de reservatórios de nichos locais. No entanto, os reservatórios de nichos de células-tronco / progenitoras específicas de tecido, contendo a informação genética e a capacidade regenerativa dos melanócitos orais, ainda não foram identificados (Masilana et al., 2015).

A origem da célula precursora do melanoma não é consensual, mas aponta para um melanócito progenitor / tronco que, ao longo do tempo, sofreu alterações epigenéticas e citogenética com transformação maligna. As células-tronco / progenitoras de melanoma como células progenitoras de melanócitos normais mantêm seus fenótipos indiferenciados e sua capacidade de auto-renovação. Alternativamente, também é possível que as células precursoras do melanoma, quer na camada de células basais do epitélio ou na lâmina própria da mucosa oral, sejam derivadas de melanócitos que sofreram um processo de desdiferenciação posteriormente às alterações citogenéticas, adquirindo o fenótipo de células tronco / progenitoras do melanoma. Essas células-tronco / progenitoras de melanoma são a força motriz por trás do crescimento contínuo do tumor primário e do estabelecimento de metástases à distância. A sua replicação fornece novas células de amplificação transitória de melanoma que têm uma alta taxa de proliferação e promovem o crescimento do tumor (Tlholoe et al., 2015).

Ao contrário do melanoma cutâneo, cujos fatores de risco que desempenham um papel no seu desenvolvimento estão bem estabelecidos, a etiologia do melanoma da mucosa oral é pouco conhecida. O único fator de risco bem estabelecido é a existência de uma zona hiperpigmentada de melanina, uma vez que cerca de um terço desses tumores se desenvolve a partir de pigmentações orais pré-existentes (Liviú Feller et al., 2017).

Não existe evidência de que acontecimentos como o trauma local de repetição, a inflamação crônica, a infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) ou o tabaco desempenhem um papel na patogenia da doença. (Mohan et al., 2013) Ainda assim, alguns autores apontam potenciais agentes agressores, tendo em conta a distribuição preferencial desta neoplasia. A localização preferencial na mucosa palatina e gengiva maxilar, bem como nas fossas nasais, pode ser explicada por uma origem embriológica semelhante e pelo facto dessas duas regiões estarem expostas ao ar inalado, sugerindo um possível papel de carcinógenos no desenvolvimento de melanomas de mucosa. Para além disso, a mastigação, oclusão e deglutição transmitem padrões de stresse predominantemente dispersos através dos processos palatinos do maxilar e do osso alveolar maxilar, locais revestidos pela mucosa preferencialmente envolvida no melanoma primário oral. (Janovic et al., 2015) A estimulação mecânica in vitro de melanócitos mostrou aumentar a sinalização da *Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK)*, que está associada ao aumento da proliferação celular, capacidade de invasão e potencial metastático. Assim sendo, o stresse mecânico pode ser parcialmente responsável pela distribuição do melanoma na cavidade oral através da sinalização de *MAPK* previamente descrita (Rambhia et al., 2019).

A mucosa oral é composta por uma camada epitelial, lâmina própria e submucosa. A lâmina própria é fina e, contrariamente aos tecidos cutâneos, não apresenta camada reticular, o que permite que as células de melanoma oral se disseminem mais rapidamente do que as células do melanoma cutâneo. Estas características celulares conferem aos melanomas da mucosa uma maior agressividade em relação aos melanomas cutâneos, com taxas de sobrevivência significativamente mais baixas. A sobrevivência do melanoma da cavidade oral aos 5 anos é baixa, não excedendo os 32% (Liviú Feller et al., 2017).

A cirurgia é a base do tratamento do melanoma maligno oral. A excisão cirúrgica com margens livres de doença é o primeiro objetivo no tratamento, embora não aumente substancialmente a taxa de sobrevivência. A cirurgia pode ser associada à radioterapia, quimioterapia e imunoterapia, embora a sua eficácia não esteja comprovada, seja como tratamento primário ou em combinação com a cirurgia. A radioterapia por si deve ser reservada para palição de melanomas primários e recorrentes da mucosa oral. Não há evidência de que agentes citotóxicos e/ou imunomoduladores biológicos sejam eficazes no tratamento do melanoma da mucosa oral, no entanto, estes agentes têm sido usados em casos de doença disseminada ou com doença recorrente avançada como uma medida paliativa. Quando existe invasão regional, o esvaziamento cervical é obrigatório em todos os casos e ainda é recomendado na maioria dos casos sem invasão, pelo risco de recidiva (Liviú Feller et al., 2017).

Devido à raridade do melanoma oral, à atual falta de conhecimento sobre a etiologia e de métodos de deteção clínica escassos, a informação disponível em relação a esta doença potencialmente mortal ainda é baseada em contribuições de relatos de casos clínicos (Smith et al., 2016). A aquisição de conhecimentos a nível da etiopatogenia desta doença é importante na medida em que contribuirá para o desenvolvimento de novas terapêuticas e consequente prognóstico desta patologia.

Para além do desconhecimento a nível etiopatogénico, o diagnóstico tardio deste tumor também contribuí para o seu mau prognóstico, uma vez que aquando do diagnóstico, cerca de 25% dos indivíduos com melanoma da mucosa oral já apresentam metástases a nível dos gânglios linfáticos regionais e cerca de 10% apresentam disseminação hematogénica à distância (López et al., 2016; Tlholoe et al., 2015).

## **Materiais e Métodos**

Foi realizada uma pesquisa na base de dados *PubMed*, com as seguintes palavras-chave: *Head and Neck Neoplasms, Melanoma, Mouth Mucosa, Mouth Neoplasms*. Foi dada preferência a artigos de revisão, com maior nível de evidência, tendo sido incluídos estudos de caso quando a informação relatada se mostrou mais escassa. Numa seleção inicial, foram reunidos artigos escritos entre 2014 e 2020, aos quais foram adicionados outros após a sua leitura.

Para além disso, recorreu-se às edições mais recentes de livros de texto de referência nas áreas da Medicina Interna e Patologia Oral (*Harrison's Principles of Internal Medicine e Oral and Maxillofacial Pathology*). Foi, ainda, utilizada a base de dados do *MedScape* para a leitura de artigos.

A última pesquisa foi efetuada no dia 28 de março de 2021.

## Patogenia

À semelhança dos melanomas cutâneos, a origem da célula precursora do melanoma da mucosa é atribuída a um melanócito progenitor / tronco que ao longo do tempo adquiriu alterações epigenéticas e/ou citogenéticas ao nível dos seus proto-oncogenes, genes supressores de tumor e de reparação de DNA e que, conseqüentemente, adquiriram um fenótipo maligno. Alternativamente, também se considera a hipótese de que as células precursoras de melanoma se possam originar a partir de melanócitos diferenciados que residem tanto na camada basal de células do epitélio quanto na submucosa, e que sofreram alterações citogenéticas que culminam na sua desdiferenciação (Tlholoe et al., 2015).

As células precursoras do melanoma têm capacidade de autorrenovação, que sustenta o seu crescimento, uma vez que a sua replicação constante fornece novos melanócitos amplificadores transitórios atípicos com capacidade proliferativa aumentada e sobrevida prolongada (Tlholoe et al., 2015).

Ao contrário do melanoma cutâneo, onde a radiação Ultravioleta desempenha um papel preponderante na etiopatogenia desta doença, não existem fatores de risco reconhecidos no melanoma da mucosa que justifiquem as alterações a nível molecular inerentes ao desenvolvimento do melanoma.

Tem sido sugerido que os melanomas da mucosa da cabeça e pescoço, especialmente os melanomas primários da mucosa oral, apresentam uma frequência menor de mutações, quando comparados com os melanomas cutâneos (Öztürk Sari et al., 2017). Este é um dado importante, na medida em que algumas terapêuticas dirigidas a mutações específicas podem não constituir o alvo terapêutico mais correto neste tipo de melanomas.

Existem vários mecanismos que se pensa estarem na base da transformação maligna dos melanócitos presentes na cavidade oral, nomeadamente, a provável desregulação da progressão do ciclo celular, da apoptose, das interações célula a célula, das vias de sinalização *cKit*, polimorfismos do receptor 1 de melanocortina (*MC1R*), e os produtos da biossíntese de melanina. Agentes biológicos do microambiente que sob condições

fisiológicas regulam a proliferação, diferenciação e função dos melanócitos locais também parecem desempenhar um papel no processo de gênese tumoral (Tlholoe et al., 2015).

A ativação do recetor tirosina cinase (RTK) *cKit* induz vias de sinalização intracelular que são críticas para o desenvolvimento e migração de melanócitos durante a embriogénese e, posteriormente, para a regulação da proliferação de melanócitos, diferenciação e sobrevivência, bem como para a mediação da biossíntese de melanina. Cerca de 40% das células do melanoma da mucosa ou sobrepõem a proteína *cKit* e/ou expressam mutações de ganho de função no seu proto-oncogene *KIT*. Essas alterações moleculares podem subsequentemente desregular as vias de sinalização intracelular, o que resulta num aumento da proliferação e sobrevivência das células do melanoma (Livi Feller et al., 2017).

No melanoma cutâneo, sabe-se que as alterações somáticas que afetem as vias de sinalização, nomeadamente da via *MAPK*, podem contribuir para o aparecimento da neoplasia. Esta via proliferativa é uma importante cascata de sinalização envolvida no controlo do crescimento celular, proliferação e migração e tem sido apontada como um fator importante no desenvolvimento e progressão do melanoma cutâneo. Em contraste, no melanoma da mucosa oral, apenas alguns casos apresentam mutações na via de *MAPK* (Hsieh et al., 2017).

Os genes *BRAF* e *NRAS* são dois membros a montante da via *MAPK* e as suas mutações são comuns nos melanomas cutâneos. O *BRAF* é um gene que codifica a proteína cinase serina/treonina e é o oncogene mais frequentemente ativado (40%) nos melanomas malignos cutâneos, seguido pelo *NRAS* (cerca de 20%). No entanto, os melanomas mucosos apresentam frequências de mutações *BRAF* muito baixas (cerca de 4%) mas frequências de mutação *NRAS* relativamente mais altas (cerca de 11%) quando comparados com os melanomas cutâneos (Öztürk Sari et al., 2017).

A via de sinalização *JAK-STAT* (*Janus kinases - signal transducer and activator of transcription proteins*) permite a transcrição de genes envolvidos na divisão celular. A sua sinalização aberrante demonstrou desempenhar um papel crucial na oncogénese e

na progressão do tumoral de vários tipos de tumores e estima-se que também tenha um papel na carcinogénese do melanoma da mucosa oral (Nikitakis et al., 2018).

Além das mutações acima descritas, num estudo que contou com a sequenciação total do genoma de 19 melanomas da mucosa oral, foram identificados vários genes com mutações recorrentes incluindo PTPRD (*Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type D*), POLE (*DNA polymerase épsilon*), PTCHD2 (*Patched domain containing 2*), DMXL2 (*Dmx Like 2*) (Lyu et al., 2018). Embora esses genes tenham sido implicados no desenvolvimento de outras doenças malignas, ainda não foram descritos nos melanomas da mucosa anorretal, nasofaríngea ou vulvovaginal (Furney et al., 2013; Hintzsche et al., 2017), sugerindo novamente que o melanoma da mucosa oral pode ser causado por um conjunto distinto de alterações genéticas que não são comumente encontrados noutros subtipos de melanomas da mucosa.

O recetor de melanocortina 1 (MC1R) contribui para a biossíntese de melanina e também desempenha um papel nas respostas imunoinflamatórias no microambiente, na regulação da proliferação e a sobrevivência dos melanócitos, e promoção da reparação do DNA danificado causado pelo stress oxidativo (Liviú Feller, Masilana, et al., 2014). Assim sendo, melanócitos com certas variantes MC1R podem estar em risco condicionando a transformação maligna (L. Feller et al., 2016).

A expressão alterada das moléculas de adesão celular da caderina também foi implicada na patogénese da melanoma da mucosa. Nas células do melanoma, há uma regulação negativa anómala da expressão de moléculas de caderina-E e suprarregulação da expressão de moléculas de N-caderina que provavelmente contribuem para o aumento da proliferação, migração, e potencial invasivo de células de melanoma (Liviú Feller et al., 2017).

Conforme descrito acima, a melanina em si fornece proteção contra as espécies reativas de oxigénio e radicais livres tóxicos; mas, por outro lado, o próprio processo de biossíntese de melanina, particularmente o da feomelanina, tem a capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio que podem causar danos ao DNA; Intermediários da biossíntese de melanina, como quinonas e as semiquinonas são potencialmente mutagénicas e, como tal, podem promover instabilidade citogenética. Portanto, a perda

da integridade de membranas do melanossoma com vazamento de partículas tóxicas de melanina, intermediários da melanogénese e espécies reativas de oxigénio no citoplasma e nucleoplasma dos melanócitos, podem tornar esses melanócitos sujeitos a um risco aumentado de alterações no DNA e, conseqüentemente, transformação maligna (Liviú Feller, Masilana, et al., 2014).

Como cerca de 30% de todos os casos de melanoma da mucosa oral surgem dentro dos campos de hiperpigmentação benigna ou fisiológica da melanina, é razoável supor que a desregulação da biossíntese de melanina por melanócitos hiperativos e o aumento do conteúdo citoplasmático e nuclear da melanina e subprodutos da síntese de melanina podem desempenhar papéis na transformação inicial de melanócitos epiteliais (Liviú Feller et al., 2017).

A maioria dos melanomas da mucosa oral surgem de novo, são densamente pigmentados, mas não se sabe se o aumento da produção de melanina é um evento biopatológico precoce na génese tumoral ou se é um evento biopatológico tardio associado à aquisição de um fenótipo maligno dos melanócitos. Em qualquer caso, a própria melanina parece ser um fator de risco.

As alterações mencionadas, conferem seletivamente aos melanócitos transformados atípicos uma vantagem competitiva em termos de sua aptidão e crescimento em relação às células normais vizinhas. A expansão clonal com subsequente divergência clonal resulta na evolução de subclones de células de melanoma da mucosa com múltiplas alterações genéticas que constituem um fenótipo cancerígeno. Estas células de melanoma expandidas clonalmente têm a capacidade de invasão profunda e destruição de tecidos, de metastização para gânglios regionais e à distância, por via hematogénica, para locais como o fígado, pulmões, ossos e cérebro (Hsieh et al., 2017).

As baixas taxas das mutações acima mencionadas e ativação de oncogenes por vias diferentes da exposição ao sol sustentam a natureza distinta do melanoma da mucosa em relação aos tipos cutâneos. A investigação de pontos reais com sequenciamento do genoma completo em séries maiores para a identificação de mutações peculiares no melanoma da mucosa da cabeça e pescoço deve ser uma prioridade para o

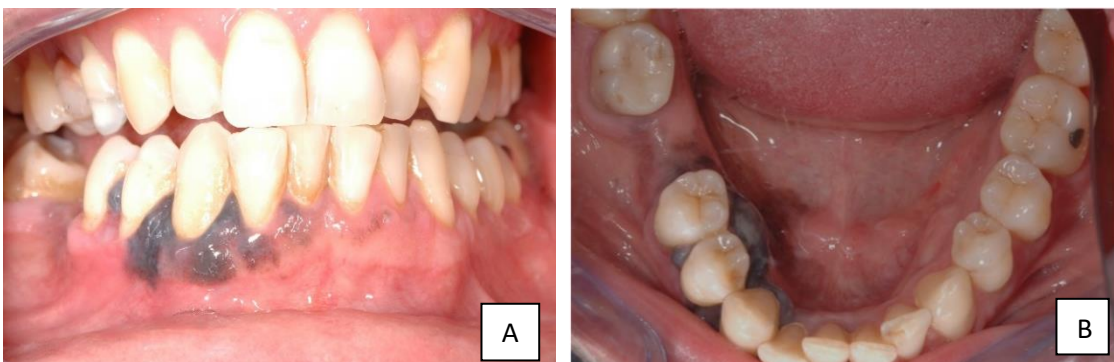
esclarecimento da patogénese e descoberta de novas terapêuticas. (Öztürk Sari et al., 2017)

## Manifestações clínicas

Clinicamente, numa fase inicial da doença, as lesões do melanoma da mucosa oral são geralmente indolores, de forma irregular, apresentando-se sob a forma de máculas (Figura 1) ou pápulas, de cor não uniforme, com um pigmento que varia entre os tons de preto, roxo, azul escuro, castanho e cinzento (Tlholoe et al., 2015) (Figura 2) e que podem aumentar progressivamente, crescendo em nódulos ou massas exofíticas e que gradualmente se vão tornando mais profundas e pigmentadas (Liviú Feller et al., 2017). Esta evolução da lesão traduz as suas fases de crescimento, primariamente passando por uma fase de crescimento radial, que é caracterizada por uma proliferação de melanócitos atípicos no epitélio oral, seguida de uma fase de crescimento vertical, que ocorre quando a membrana basal sofre rutura e os melanócitos malignos começam a invadir o tecido conjuntivo (Garzino-Demo et al., 2004).



*Figura 1: Melanoma macular (imagem cedida pela Clínica Universitária de Estomatologia)*



*Figura 2: Melanoma (A) vista anterior (B) vista superior (imagens cedidas pela Clínica Universitária de Estomatologia)*

Numa fase mais avançada da doença, as lesões podem ser dolorosas, ulceradas e sangram facilmente. A pigmentação é geralmente não uniforme com tons mosqueados de cinza, azul escuro, castanho escuro ou preto (Liviú Feller et al., 2017).

Contudo, é importante reter que o melanoma da cavidade oral pode apresentar-se sob a forma de lesões não pigmentadas. Cerca de 2-40% dos melanomas da cavidade oral são amelanóticos, tendo estas lesões uma coloração vermelho-escuro ou rosa. As suas características clínicas e epidemiológicas são semelhantes, contudo o seu prognóstico é pior, o que está provavelmente relacionado com o facto de serem diagnosticados mais tardiamente (López et al., 2016).

O melanoma da mucosa oral geralmente desenvolve-se de novo na mucosa de aparência clinicamente normal, mas até um terço dos casos surge de áreas de hiperpigmentação melanótica oral benigna da mucosa oral (Liviú Feller et al., 2017).

Os melanomas orais têm tendência a invadir precocemente o osso e tecidos profundos (Lourenço et al., 2014). Devido ao seu crescimento vertical inicial, o melanoma da mucosa oral invade frequentemente o periodonto subjacente e osso alveolar, estando associado à perda óssea lítica local. Os doentes podem apresentar mobilidade dentária e os achados radiográficos locais são por vezes mal definidos (Natarajan, 2019).

O melanoma da cavidade oral pode metastizar, sendo a língua, mandíbula/maxila, mucosa oral e gânglios cervicais os locais preferenciais. Cerca de 25% dos indivíduos com melanoma da mucosa oral já têm metástases a nível dos gânglios linfáticos regionais no momento de diagnóstico, e cerca de 10% têm disseminação hematogénica à distância para o pulmão, fígado, osso ou cérebro (López et al., 2016; Tlholoe et al., 2015) pelo que devemos estar atentos à presença de adenopatias cervicais e possíveis alterações analíticas ou imagiológicas. Parece haver um maior risco de metástase regional de lesões exofíticas ulceradas do que nos de aspeto maculopapular (López et al., 2016).

Por vezes, vários melanomas independentes podem surgir dentro de um campo limitado de epitélio oral. (L. Feller et al., 2008; Tlholoe et al., 2015).

Deve-se ter em mente que mesmo as lesões com aparência mais benigna do ponto de vista clínico podem corresponder a melanomas orais, pelo que devemos ter uma abordagem diagnóstica interventiva.

## Diagnóstico

A grande maioria das lesões pigmentadas que ocorrem nas mucosas da região da cabeça e pescoço são benignas, contudo, também podem estar associadas a situações malignas, exigindo um diagnóstico e tratamento precoces (Regezi et al., 2016). Estas lesões devem ser abordadas de forma sistemática. Devem ser reunidos todos os dados relevantes, incluindo a história clínica que deverá conter a data de aparecimento da lesão e tempo de evolução e progressão da mesma, a presença de lesões hiperpigmentadas concomitantes na pele e lábios, sinais e sintomas sistêmicos (como febre, fadiga, perda de peso, entre outros), uso de fármacos, com e sem prescrição médica, e hábitos tabágicos. Também devemos apurar se existe algum processo patológico desencadeante que justifique o seu aparecimento, nomeadamente, se surge num contexto infeccioso, reativo ou neoplásico, ou se existe uma doença sistêmica de base (Natarajan, 2019).

Após a colheita da história clínica, deve proceder-se ao exame objetivo da lesão, utilizando os critérios “ABCDE” para classificação do melanoma (W Tan, n.d.). Os critérios são a assimetria da lesão (A), a irregularidade dos bordos (B), a presença duas ou mais cores (C), um diâmetro superior a 5 mm (D) e a alteração recente e/ou rápida da cor ou diâmetro da lesão (E). Regra geral, lesões pigmentadas benignas apresentam simetria, bordos regulares, cor uniforme e diâmetro inferior a 5 mm. Tais características não se verificam geralmente em lesões malignas, que muitas vezes já se apresentam com superfície ulcerada. Para além da avaliação da lesão em si, tendo em conta os principais locais de metastização deste tumor, é pertinente fazer um exame objetivo correto e criterioso da restante mucosa oral e ainda palpação cervical para procura de massas suspeitas.

As características das lesões a nível da sua morfologia, localização, epidemiologia, e possíveis fatores etiológicos são importantes para a diferenciação das mesmas, apesar não serem suficientes para fazer o diagnóstico. Muitas vezes não é possível distinguir lesões pigmentadas benignas de um melanoma em estadio inicial, sendo importante a realização de exames complementares de diagnóstico quando nos deparamos com

lesões pigmentadas focais que não podem ser explicadas por fatores locais, para que se possa fazer um diagnóstico diferencial adequado.

Para podermos realizar o diagnóstico de um melanoma primário da cavidade oral, é necessário o cumprimento de todos os seguintes critérios (Greene et al., 1953): demonstração de melanoma na mucosa oral; visualização microscópica da atividade juncional; e incapacidade de demonstrar uma lesão primária extra-oral.

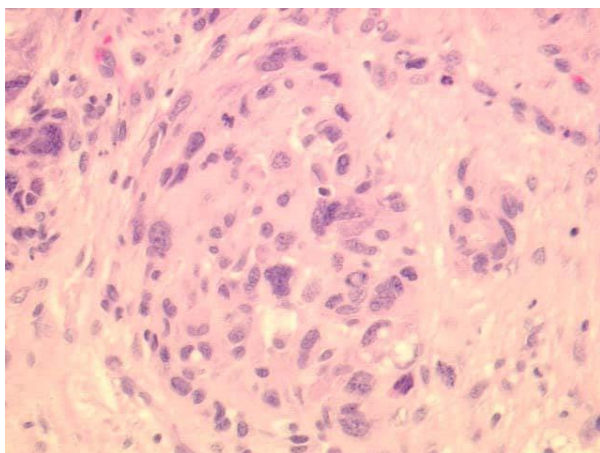
A abordagem inicial da lesão pela dermatoscopia é limitada pela conformação anatómica da boca (Lambertini et al., 2018), mas pode mesmo assim representar uma ferramenta útil para suportar um possível diagnóstico precoce. Olszewska et al. relataram que os padrões dermatoscópicos típicos consistem numa pigmentação difusa irregular e pseudo-rede, juntamente com estruturas de regressão e véu azul esbranquiçado. Outros elementos incluem a presença de diferentes cores (azul, preto, cinza e castanho), assimetria de estruturas com bordos irregulares e interrupção acentuada do padrão reticular. Podem ser observados vasos atípicos juntamente com pontos e glóbulos heterogêneos irregularmente distribuídos.

A biopsia da lesão é o *gold standart* dos exames diagnósticos do melanoma maligno oral. Esta deve ser realizada em qualquer lesão pigmentada da cavidade oral para a qual nenhuma causa direta pode ser encontrada e deve ser analisada do ponto de vista histopatológico e imunohistoquímico.

Do ponto de vista histopatológico, o melanoma da mucosa oral pode ser classificado em três padrões microscópicos: *in situ*, invasivo ou a combinação de ambos. Aproximadamente 15% dos casos de melanoma oral são lesões *in situ* da mucosa, 30% dos casos são lesões invasivas e 55% dos casos apresentam um padrão combinado.

De uma forma geral, o melanoma começa por proliferar, formando agregados nodulares na lâmina própria / submucosa antes de invadir mais amplamente e metastizar (Chatzistefanou et al., 2016; Mohan et al., 2013; Tlholoe et al., 2015). As células do melanoma em proliferação originam formações sólidas e coesas, pseudoalveolares ou organoides (López et al., 2016). As células do melanoma podem ser poliédricas, redondas, epitelióides, fusiformes ou pleomórficas. O seu tamanho é variável e

geralmente apresentam núcleos grandes, que contêm um ou mais nucléolos eosinofílicos, sendo a atividade mitótica uma característica proeminente. No que toca ao citoplasma, este é abundante e pode ser uniformemente eosinofílico ou óticamente transparente. Geralmente apresentam pigmento, contudo não podemos descartar o diagnóstico de melanoma na sua ausência (Figura 3).



*Figura 3: Imagem histológica de melanoma da mucosa oral, apresentando melanócitos de vários tamanhos com pseudoinclusões nucleares, sob a forma de nichos celulares. (imagem disponível de <https://emedicine.medscape.com/article/1078833-overview#showall>)*

Existem algumas patologias que cursam com um padrão histopatológico semelhante ao do melanoma, pelo que a interpretação das biópsias com um painel de imunohistoquímica apropriado deve ser sempre realizada para esclarecer e estabelecer o diagnóstico definitivo (Smith et al., 2016).

Marcadores proliferativos como o Ki-67, p53 e bcl-2 (*B cell lymphoma-2*) são úteis na separação de lesões melanocíticas benignas das malignas, sendo Ki-67 o mais útil.

A proteína S-100 e a tirosinase tendem a ser os marcadores imunohistoquímicos mais sensíveis e o HMB-45 (*Human Melanoma Black-45*) apresenta maior especificidade (López et al., 2016); no entanto, nenhum marcador é 100% sensível. Thompson et al. sugere que um painel imunohistoquímico constituído pela proteína S-100, pela tirosinase e pelo HMB-45 é suficiente para identificar adequadamente os casos de melanoma.

O fator de transcrição associado à microftalmia (MITF) tem valor na deteção de melanomas amelanóticos e desmoplásicos não detetados por outras colorações imunohistoquímicas. O antígeno do melanoma reconhecido pelas células T-1 / proteína melan-A (MART-1 / Melan-A) é relatado como sendo muito mais útil do que HMB-45

para destacar tumores melanocíticos; contudo, por ser um marcador da linhagem dos melanócitos, lesões benignas como nevos melanocíticos também coram.

Nenhum marcador deve ser utilizado isoladamente, mas sim usados em conjunto, na tentativa de confirmar o diagnóstico de melanoma da mucosa oral (López et al., 2016).

Por fim, após termos identificado o melanoma na mucosa oral, necessitamos de descartar a existência de uma lesão primária extra-oral, o que requer uma história clínica completa, exame físico e outros testes de diagnóstico, incluindo estudo da pele. Para além do estudo da lesão primária, e tendo em conta de que uma percentagem considerável de doentes apresenta doença à distância aquando do diagnóstico, é importante apurar a existência de possíveis lesões metastáticas, através da realização de métodos de imagem a nível pulmonar, estudo da função hepática e realização de cintigrafia cerebral e óssea.

## Diagnóstico diferencial

As lesões pigmentadas da cavidade oral são relativamente comuns e são várias as entidades que se apresentam com esta manifestação clínica, desde alterações fisiológicas a manifestações de doenças sistêmicas ou neoplasias malignas, o que torna o seu diagnóstico diferencial complexo. (Tabela 1)

---

*Tabela 1. Diagnósticos diferenciais do melanoma da mucosa (adaptado de Liviu Feller et al., 2017)*

---

### Origem extrínseca

Tatuagens do amálgama

Tatuagens recreacionais

Tatuagens por depósitos de grafite ou ingestão de metais pesados

### Origem intrínseca

#### Acumulação de melanina

- Pigmentação racial
- Máculas e nevos melanóticos
- Melanoacantoma
- Induzida por substâncias (tabaco, fármacos)
- Processos inflamatórios
- Doenças sistêmicas

#### Lesões angioproliferativas

- Hemangiomas
- Malformações vasculares
- Sarcoma de Kaposi

#### Lesões exofíticas

- Hemangiomas capilares lobulares
  - Granulomas de células gigantes periféricos
  - Hiperplasia fibrosa inflamatória
-

As lesões pigmentadas podem ser distinguidas pela sua origem em intrínsecas ou extrínsecas. As extrínsecas, tal como o próprio nome indica, resultam da deposição de materiais estranhos, que foram incorporadas ou implantadas de forma traumática na mucosa oral ou através da sua ingestão. São incluídas neste grupo as tatuagens do amalgama, as tatuagens recreacionais e as tatuagens por depósitos de grafite ou ingestão de metais pesados, como chumbo ou bismuto.

A tatuagem do amálgama (Figura 4), é um dos achados mais frequentes na prática clínica (Natarajan, 2019) e está associada a uma história de realização de um procedimento dentário. O pigmento costuma ser solitário, macular, cinza-escuro e encontrado próximo ao local onde os amálgamas foram colocados ou posteriormente removidos.



*Figura 4: tatuagem do amálgama (imagem cedida pela Clínica Universitária de Estomatologia)*

As tatuagens de grafite resultam de grafite que é implantado de forma traumática, geralmente durante a infância. Uma área pigmentada preto-acinzentada, geralmente macular, que corresponde à zona de trauma. A ingestão de metais pesados, como chumbo, bismuto ou mesmo a cisplatina, frequentemente cria pigmentação linear em áreas de inflamação, conhecidas como linhas de Burton.

Estas situações traduzem de uma forma clara a importância da realização de uma boa anamnese, que nos direciona para o diagnóstico com base na exposição ou não a determinados agentes externos (Bilodeau & Collins, n.d.).

As lesões intrínsecas resultam da acumulação de melanina, hemossiderina, hemoglobina ou caroteno.

A acumulação de melanina pode ter várias etiologias. Esta pode estar distribuída de uma forma difusa, como no caso da pigmentação racial, ou focal (Figura 5), como no caso das

máculas e nevos melanóticos. Estas lesões são benignas e geralmente possuem uma apresentação clínica inocente. Por outro lado, lesões como o melanoacantoma, que apresenta uma coloração muito escura e que tem um surgimento repentino e um crescimento rápido, costumam ser sugestivas de melanoma; no entanto, representa um processo benigno, possivelmente reativo (Bilodeau & Collins, n.d.).



*Figura 5: Lesões benignas da cavidade oral correspondentes a pigmentação racial (imagens cedidas pela Clínica Universitária de Estomatologia)*

Um processo inflamatório local também pode provocar a acumulação de melanina e consequente origem de uma lesão hiperpigmentada, a melanose pós inflamatória. As melanoses pós-inflamatórias, à semelhança das tatuagens de amálgama são as lesões mais comuns da mucosa oral com pigmentação acastanhada, preta ou cinza encontradas na prática clínica (Natarajan, 2019).

Determinados fármacos também podem estimular a produção de melanina e produzir hiper melanose pós-inflamatória ou podem dar origem a metabólitos que se depositam e pigmentam os tecidos. A pigmentação induzida por fármacos pode ser castanho claro e escuro ou preto azulado e parecer mais localizada e manchada. Alguns agentes causadores são os estrogénios, o Imatinibe, a Cisplatina, Doxorubicina, Zidovudina ou

Azidotimidina, antimaláricos. (por exemplo, hidroxicloroquina) e minociclina (Bilodeau & Collins, n.d.).

No caso do Imatinibe, este pode produzir despigmentação ou hiperpigmentação cutânea e da mucosa que se mostrou estar relacionada com a dose e ser reversível com a cessação da administração.

O Imatinibe é responsável pela estimulação exagerada da melaninogénese em certas áreas cutâneas e mucosas, através da ligação a vários recetores, ativando ou inibindo a melaninogénese. O imatinibe afeta o c-kit, que é um recetor de tirosina cinase com ação reguladora da melaninogénese, e foi detetado em células mesenquimatosas na cavidade oral e na polpa dentária.

As lesões pigmentadas podem ainda enquadrar-se em doenças sistémicas como é o caso da doença de Addison, síndromes como o de Peutz-Jegher, McCune-Albright e Laugier-Hunziker. Nestas patologias, as lesões costumam ser mais dispersas e comumente associadas a locais de hiperpigmentação em outras partes do corpo.

Algumas patologias angioproliferativas também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do melanoma, uma vez que a acumulação de sangue nos vasos, o aumento da vascularização ou o extravasamento após um traumatismo condicionam às lesões uma cor vermelha, azul ou arroxeadada, que é compatível com possíveis apresentações de melanoma. Aqui são incluídos os hemangiomas, malformações vasculares e ainda o Sarcoma de Kaposi, frequentemente observado na boca de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (Figura 6).



*Figura 6: Sarcoma de Kaposi (imagem cedida pela Clínica Universitária de Estomatologia)*

Dado que o melanoma da cavidade oral pode apresentar-se como uma lesão exofítica, há que considerar no diagnóstico diferencial de outras lesões semelhantes à observação clínica como os hemangiomas capilares lobulares, os granulomas de células gigantes periféricos e a hiperplasia fibrosa inflamatória. Estas lesões geralmente não apresentam pigmento, entrando mais em conta com o diagnóstico diferencial dos melanomas amelanóticos e estão associados a processos inflamatórios, reativos ou mesmo crescimentos tumorais benignos, sendo desencadeados por um determinado estímulo que por vezes é difícil de identificar.

Para além das lesões benignas, também existem outras neoplasias da cavidade oral que se apresentam de forma semelhante ao melanoma amelanótico. Nestes casos, o diagnóstico de melanoma surge apenas após a biopsia da peça, uma vez que estas lesões não têm uma apresentação característica.

## Conclusão

O melanoma da mucosa oral é um tumor raro, pelo que existe pouca informação baseada na evidência acerca da sua patogénese e do seu tratamento.

A carga mutacional associada é muito menor quando comparada com a do melanoma cutâneo, uma vez que é uma zona não exposta à radiação solar. Ao mesmo tempo, não parecem existir fatores de risco extrínsecos associados à carcinogénese.

A patogenia desta doença parece ser poligénica, tendo vários mecanismos na sua base, nomeadamente, a provável desregulação da progressão do ciclo celular, da apoptose, das interações célula a célula, das vias de sinalização cKit, polimorfismos do receptor 1 de melanocortina (MC1R), a melanina em si, e os produtos da biossíntese de melanina. Portanto, terapêuticas dirigidas a uma molécula específica de uma via oncogénica desregulada não são suficientes.

A deteção de uma lesão pigmentada na mucosa da cavidade oral levanta sempre alguma preocupação uma vez que nos deixa alerta para a possibilidade da existência de um melanoma oral. Contudo, a grande maioria das lesões pigmentadas nesta área são benignas.

Os profissionais de saúde não estão habituados a observar a cavidade oral na sua prática clínica diária, o que impossibilita um diagnóstico precoce desta patologia que, pelo seu desenvolvimento característico, apenas se torna sintomática num estadio mais avançado da doença.

Enquanto clínicos, sempre que encontrarmos lesões com características compatíveis com melanoma é importante realizar uma abordagem diagnóstica completa, incluindo uma história clínica detalhada e uma biopsia da lesão com avaliação do seu padrão imunohistoquímico.

O mau prognóstico desta doença é condicionado pelas características celulares deste tumor, pela anatomia desta região, que muitas vezes dificulta uma excisão com margens pelo risco de lesão das estruturas adjacentes, e pelo seu diagnóstico tardio.

Como mensagem final, realço a importância de sessões formativas em Unidades de Cuidados de Saúde Primários, de forma que o exame da cavidade oral dos doentes faça parte da rotina dos profissionais de saúde, possibilitando o encaminhamento atempado a centros de referência para esta patologia.

A Capacitação da população no sentido da deteção de alterações da cavidade oral, mediante autoexame da mesma, é também um ponto fundamental para a deteção precoce de alterações malignas ou potencialmente malignas, caminho no qual devemos investir.

## Bibliografia

- Bilodeau, E. A., & Collins, B. M. (n.d.). *Oral Malignant Melanoma: Overview, Etiology and Pathophysiology, Epidemiology*. Retrieved March 10, 2021, from <https://emedicine.medscape.com/article/1078833-overview#a6>
- Breik, O., Sim, F., Wong, T., Nastri, A., Iseli, T. A., & Wiesenfeld, D. (2016). Survival Outcomes of Mucosal Melanoma in the Head and Neck: Case Series and Review of Current Treatment Guidelines. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *74*(9), 1859–1871. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.03.008>
- Chandran, R., Feller, L., Lemmer, J., & Khammissa, R. A. G. (2016). HIV-Associated Oral Mucosal Melanin Hyperpigmentation: A Clinical Study in a South African Population Sample. *AIDS Research and Treatment*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8389214>
- Chatzistefanou, I., Kolokythas, A., Vahtsevanos, K., & Antoniadis, K. (2016). Primary mucosal melanoma of the oral cavity: Current therapy and future directions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *122*(1), 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.01.005>
- Feller, L., Khammissa, R. A. G., Kramer, B., Altini, M., & Lemmer, J. (2016). Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. *Head and Face Medicine*, *12*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13005-016-0106-0>
- Feller, L., Masipa, J. N., Wood, N. H., Khammissa, R. A., Meyerov, R., & Lemmer, J. (2008). Primary oral melanoma associated with HIV infection. *SADJ : Journal of the South African Dental Association = Tydskrif van Die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging*, *63*(1), 016–017.
- Feller, Liviu, Chandran, R., Kramer, B., Khammissa, R. A. G., Altini, M., & Lemmer, J. (2014). Melanocyte biology and function with reference to oral melanin hyperpigmentation in HIV-seropositive subjects. *AIDS Research and Human Retroviruses*, *30*(9), 837–843. <https://doi.org/10.1089/aid.2014.0062>
- Feller, Liviu, Khammissa, R. A. G., & Lemmer, J. (2017). A Review of the Aetiopathogenesis and Clinical and Histopathological Features of Oral Mucosal Melanoma. *Scientific World Journal*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/9189812>
- Feller, Liviu, Masilana, A., Khammissa, R. A. G., Altini, M., Jadwat, Y., & Lemmer, J. (2014). Melanin: The biophysiology of oral melanocytes and physiological oral pigmentation. *Head and Face Medicine*, *10*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-10-8>
- Furney, S. J., Turajlic, S., Stamp, G., Nohadani, M., Carlisle, A., Thomas, J. M., Hayes, A., Strauss, D., Gore, M., Van Den Oord, J., Larkin, J., & Marais, R. (2013). Genome sequencing of mucosal melanomas reveals that they are driven by distinct mechanisms from cutaneous melanoma. *Journal of Pathology*, *230*(3), 261–269. <https://doi.org/10.1002/path.4204>

- Garzino-Demo, P., Fasolis, M., Maggiore, G. M. L. T., Pagano, M., & Berrone, S. (2004). Oral mucosal melanoma: A series of case reports. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 32(4), 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2003.12.007>
- Greene, G. W., Haynes, J. W., Dozier, M., Blumberg, J. M., & Bernier, J. L. (1953). Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 6(12), 1435–1443. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(53\)90242-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(53)90242-4)
- Hintzsche, J. D., Gorden, N. T., Amato, C. M., Kim, J., Wuensch, K. E., Robinson, S. E., Applegate, A. J., Coutts, K. L., Medina, T. M., Wells, K. R., Wisell, J. A., McCarter, M. D., Box, N. F., Shellman, Y. G., Gonzalez, R. C., Lewis, K. D., Tentler, J. J., Tan, A. C., & Robinson, W. A. (2017). Whole-exome sequencing identifies recurrent SF3B1 R625 mutation and comutation of NF1 and KIT in mucosal melanoma. *Melanoma Research*, 27(3), 189–199. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000345>
- Hsieh, R., Nico, M. M. S., Camillo, C. M. C., Oliveira, K. K., Sanguenza, M., & Lourenço, S. V. (2017). Mutational Status of NRAS and BRAF Genes and Protein Expression Analysis in a Series of Primary Oral Mucosal Melanoma. *American Journal of Dermatopathology*, 39(2), 104–110. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000605>
- Janovic, A., Saveljic, I., Vukicevic, A., Nikolic, D., Rakocevic, Z., Jovicic, G., Filipovic, N., & Djuric, M. (2015). Occlusal load distribution through the cortical and trabecular bone of the human mid-facial skeleton in natural dentition: A three-dimensional finite element study. *Annals of Anatomy*, 197, 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2014.09.002>
- Lambertini, M., Patrizi, A., Fanti, P. A., Melotti, B., Caliceti, U., Magnoni, C., Misciali, C., Baraldi, C., Ravaioli, G. M., & Dika, E. (2018). Oral melanoma and other pigmentations: when to biopsy? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(2), 209–214. <https://doi.org/10.1111/jdv.14574>
- López, F., Rodrigo, J. P., & Cardesa, A. (2016). Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head and Neck*, 38, 147–155. <https://doi.org/10.1002/hed.23872>
- Lourenço, S. V., Fernandes, J. D., Hsieh, R., Coutinho-Camillo, C. M., Bologna, S., Sanguenza, M., & Nico, M. M. S. (2014). Head and neck mucosal melanoma: A review. *American Journal of Dermatopathology*, 36(7), 578–587. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000035>
- Lyu, J., Song, Z., Chen, J., Shepard, M. J., Song, H., Ren, G., Li, Z., Guo, W., Zhuang, Z., & Shi, Y. (2018). Whole-exome sequencing of oral mucosal melanoma reveals mutational profile and therapeutic targets. *The Journal of Pathology*, 244(3), 358–366. <https://doi.org/10.1002/path.5017>
- Masilana, A., Lemmer, J., & Feller, L. (2015). Oral medicine case book 66: Physiological/racial oral melanin hyperpigmentation. *South African Dental Journal*, 70(1), 28–29.
- Mikkelsen, L. H., Larsen, A. C., von Buchwald, C., Drzewiecki, K. T., Prause, J. U., &

- Heegaard, S. (2016). Mucosal malignant melanoma – a clinical, oncological, pathological and genetic survey. *Apmis*, 124(6), 475–486. <https://doi.org/10.1111/apm.12529>
- Mohan, M., Sukhadia, V. Y., Pai, D., & Bhat, S. (2013). Oral malignant melanoma: Systematic review of literature and report of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(4), e247–e254. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.11.034>
- Natarajan, E. (2019). Black and Brown Oro-facial Mucocutaneous Neoplasms. *Head and Neck Pathology*, 13(1), 56–70. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01008-2>
- Nikitakis, N. G., Gkouveris, I., Papadopoulou, E., Daskalopoulos, A., & Sklavounou, A. (2018). A preliminary immunohistochemical study of signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins in primary oral malignant melanoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(2), 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.10.007>
- Öztürk Sari, Ş., Yilmaz, İ. İ., Taşkin, O. Ç., Narlı, G., Şen, F., Çomoğlu, Ş., Firat, P., Bilgiç, B., Yilmazbayhan, D., Özlük, Y., & Büyükbabanı, N. (2017). BRAF, NRAS, KIT, TERT, GNAQ/GNA11 mutation profile analysis of head and neck mucosal melanomas: a study of 42 cases. *Pathology*, 49(1), 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.09.065>
- Rambhia, P. H., Stojanov, I. J., & Arbesman, J. (2019). Predominance of oral mucosal melanoma in areas of high mechanical stress. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 1133–1135. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.064>
- Regezi, J., Sciubba, J., & Jordan, R. (2016). *Oral Pathology 7th Edition* (7th ed.). <https://www.elsevier.com/books/oral-pathology/regezi/978-0-323-29768-4>
- Smith, M. H., Bhattacharyya, I., Cohen, D. M., Islam, N. M., Fitzpatrick, S. G., Montague, L. J., Damm, D. D., & Fowler, C. B. (2016). Melanoma of the Oral Cavity: an Analysis of 46 New Cases with Emphasis on Clinical and Histopathologic Characteristics. *Head and Neck Pathology*, 10(3), 298–305. <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0693-x>
- Tlholoe, M. M., Khammissa, R. A. G., Bouckaert, M., Altini, M., Lemmer, J., & Feller, L. (2015). Oral Mucosal Melanoma: Some Pathobiological Considerations and an Illustrative Report of a Case. *Head and Neck Pathology*, 9(1), 127–134. <https://doi.org/10.1007/s12105-014-0526-8>
- W Tan, W. (n.d.). *Malignant Melanoma Guidelines*. Retrieved March 10, 2021, from <https://emedicine.medscape.com/article/280245-guidelines>