

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina Dentária



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

**Melanoma da mucosa oral: revisão sistemática
de casos reportados na literatura**

Bárbara Sofia Ribeiro Barata

Orientadores:

Professor Doutor Filipe Marinho Ferraz Freitas

Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2022

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina Dentária



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

**Melanoma da mucosa oral: revisão sistemática
de casos reportados na literatura**

Bárbara Sofia Ribeiro Barata

Orientadores:

Professor Doutor Filipe Marinho Ferraz Freitas

Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2022

Agradecimentos

A elaboração desta dissertação de mestrado encerra um percurso de vários anos e múltiplos desafios. Esta viagem não teria sido possível sem o apoio de algumas pessoas. Assim, quero deixar aqui expresso, o meu sentimento de gratidão a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, tornaram isto possível.

Ao Professor Doutor **Filipe Freitas**, não só pela ajuda constante durante os meses de trabalho nesta dissertação, como também pela partilha de informação ao longo destes anos, contribuindo para uma aprendizagem contínua e enriquecedora. A forma como deixa transparecer o gosto pela área da Medicina e Patologia Oral é contagiante e uma fonte de inspiração. Foi um prazer e orgulho aprender consigo.

Ao Professor Doutor **João Caramês**, que depositou em mim uma confiança incomum, abrindo-me portas e avenidas de pensamento e de progressão científica.

À **Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa**, que nunca rejeitou apoio e que me ofereceu condições para a conclusão da presente obra. Assim, beneficiei nesta minha Casa, a que muito me orgulho de pertencer e, foram vários aqueles com quem tive a honra de cruzar-me ao longo destes anos, enquanto aluna.

À **Catarina**, que me acompanha dentro e fora das piscinas desde 2007. A minha melhor conselheira, confidente, amiga, irmã, a que me “assenta os pés na terra”. Consegues-me fazer ver sempre as coisas pelo seu lado mais positivo.

À minha dupla **Sofia**, pelos anos de amizade e aprendizagem que já partilhámos. Sem dúvida que tornaste esta experiência memorável desde o primeiro dia em que te conheci. Para além de colega de turma e dupla na clínica, és uma amiga incrível que quero preservar. A tua calma e serenidade nos momentos mais difíceis foram imprescindíveis para chegar até aqui.

Ao **Francisco**, que me acompanha em todos os momentos da minha vida, os bons e os maus. A tua motivação, carinho e amabilidade ajudaram-me a superar os obstáculos que foram surgindo pelo caminho.

À minha **família**, pelo apoio incondicional em todos os momentos do meu percurso acadêmico e não só. Sem vocês não teria alcançado o que alcancei até hoje. São o meu porto seguro e incentivam-me a continuar a lutar pelo que desejo. Espero conseguir de alguma forma retribuir-vos tudo o que me deram.

E a todas as pessoas que não nomeei, mas que fizeram parte deste longo percurso. O meu penhorado agradecimento.

Resumo

Introdução: O melanoma da mucosa oral (MMO) é uma entidade rara, resultante da transformação maligna de melanócitos. Este estudo tem como objetivo analisar os casos de MMO publicados na literatura, descrever as suas características clínicas, relacioná-las com a mortalidade e determinar a taxa de sobrevivência.

Materiais e métodos: Foi realizada uma pesquisa na base de dados *PubMed-Medline*, de artigos com relatos e séries de caso, publicados em português e inglês, até 31 de março de 2022. A pesquisa foi restringida à espécie humana. A análise envolveu medidas de estatística descritiva (frequências absolutas e relativas) e estatística inferencial: teste de Fisher, teste de independência do Qui-quadrado e a análise de sobrevivência *Kaplan-Meier*. O nível de significância foi fixado em $p \leq 0.05$. Para esta análise de dados foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 28.0 ©Copyright IBM.

Resultados: Foram incluídos 112 artigos no estudo, com um total de 167 casos. Os Estados Unidos da América, Japão, Itália e Índia foram as localizações geográficas com mais casos descritos de MMO. A média de idades foi de 57.5 anos e as lesões foram mais frequentes nos homens. Os locais mais afetados foram a gengiva maxilar e palato duro. A lesão elementar mais frequente foi o nódulo, com uma coloração negra/acinzentada e o tamanho médio da lesão foi de 3,46 cm. Na maioria dos casos existia sintomatologia associada e destruição óssea radiograficamente evidente, mas ausência de envolvimento de gânglios linfáticos ou de metástases à distância. O tratamento mais frequentemente implementado foi a cirurgia. Foram encontradas relações estatisticamente significativas entre órbitos e a presença de gânglios linfáticos e metástases à distância; e entre doentes que sobreviveram e o tratamento implementado ser cirúrgico. A taxa de sobrevivência ao fim de 3 e 5 anos foi de 52.4% e 41.2%, respetivamente. Esta foi mais elevada em casos que apresentavam como lesão elementar a mácula em vez do nódulo e nos casos sem envolvimento de gânglios linfáticos e metástases à distância, com significância estatística.

Conclusão: O MMO é uma neoplasia rara e com mau prognóstico. Na maior parte dos casos a lesão é identificada pelo próprio doente, sendo o diagnóstico realizado numa fase tardia do seu desenvolvimento. A lesão elementar nodular, o envolvimento de gânglios linfáticos locorreionais e a presença de metástases à distância estão associados a uma taxa de sobrevivência inferior.

PALAVRAS-CHAVE: Melanoma Oral; Cancro Oral; Biópsias; Medicina e Patologia Oral.

Abstract

Introduction: Oral mucosal melanoma (OMM) is a rare entity resulting from malignant transformation of melanocytes. This study aims to analyze the cases of OMM published in the literature, describe their clinical characteristics, relate them to mortality and determine the survival rate.

Materials and methods: A search was carried out in the PubMed-Medline database, for case reports and case series, published in portuguese and english, until March 31 of 2022. The search was restricted to the human species. The analysis involved measures of descriptive statistics (absolute and relative frequencies) and inferential statistics: Fisher's test, Chi-square independence test and Kaplan-Meier survival analysis. The significance level was set at $p \leq 0.05$. For this data analysis, the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program, version 28.0 ©Copyright IBM, was used.

Results: In this study, 112 articles were included, with a total of 167 cases. The United States of America, Japan, Italy and India were the geographic locations with the most reported cases of OMM. The average age was 57.5 years and the lesions were more frequent in men. The most affected sites were the maxillary gingiva and hard palate. The most frequent elementary lesion were black/grey colored nodules, with an average size of 3.46 cm. In most cases there was associated symptomatology and radiographically evident bone destruction, but no involvement of lymph nodes or distant metastases. The most frequently implemented treatment was surgery. Statistically significant relationships were found between deaths and the presence of lymph nodes and distant metastases; and between patients who survived and the treatment implemented was surgical. The survival rate at 3 and 5 years was 52.4% and 41.2%, respectively. This was higher in cases that presented the macula as an elementary lesion instead of the nodule and in cases without involvement of lymph nodes and distant metastases, with statistical significance.

Conclusion: OMM is a rare neoplasm with a poor prognosis. In most cases, the lesion is identified by the patient, and the diagnosis is made at a late stage of its development. Elementary nodular lesion, involvement of locoregional lymph nodes and the presence of distant metastases are associated with a lower survival rate.

KEY-WORDS: Oral Melanoma; Oral Cancer; Biopsies; Medicine and Oral Pathology.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos.....	vi
Índice de Tabelas.....	vii
Índice de Figuras	viii
Introdução.....	1
Materiais e Métodos.....	3
Estratégia de pesquisa	3
Critérios de elegibilidade	3
Processo de seleção e recolha de dados.....	3
Avaliação do risco de viés nos estudos	4
Dados recolhidos	4
Análise de dados	4
Resultados.....	5
Seleção dos estudos.....	5
Análise sociodemográfica e clínica	6
Análise entre as variáveis e mortalidade	11
Análise de sobrevivência.....	15
Discussão.....	18
Conclusão	22
Referências Bibliográficas	23

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

C – cirurgia

H – homem

IT – imunoterapia

M – mulher

MMO – melanoma da mucosa oral

OMM – oral mucosal melanoma

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*

QT – quimioterapia

RT – radioterapia

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Dados demográficos, clínicos e radiográficos dos casos de melanoma oral descritos na literatura.....	8
Tabela 2 – Relação entre as variáveis e mortalidade (Teste de Fisher ou teste de independência do Qui-quadrado).....	12

Índice de Figuras

Figura 1 – Fluxograma que resume o processo de seleção dos artigos incluídos no estudo (n = número de artigos).....	5
Figura 2 – Localização geográfica de casos reportados de melanomas orais.	6
Figura 3 - Análise de sobrevivência Kaplan-Meier total.....	15
Figura 4 - Análise de sobrevivência Kaplan-Meier relativamente à lesão elementar.	15
Figura 5 - Análise de sobrevivência Kaplan-Meier relativamente ao envolvimento de gânglios linfáticos.	16
Figura 6 - Análise de sobrevivência Kaplan-Meier relativamente ao envolvimento de metástases à distância.	16
Figura 7 - Análise de sobrevivência Kaplan-Meier relativamente à idade.	17
Figura 8 - Análise de sobrevivência Kaplan-Meier relativamente ao sexo.....	17

Introdução

O melanoma primário da mucosa da cabeça e pescoço é uma entidade rara, descrito pela primeira vez por Weber, em 1859 ⁽¹⁾. Esta neoplasia tem origem na proliferação de melanócitos atípicos ^(2,3), células derivadas da crista neural ^(4,5) e produtoras de melanina ⁽⁶⁾. A sua transformação maligna ocorre pela acumulação sequencial de alterações genéticas e moleculares ⁽⁴⁾.

Os melanomas afetam, essencialmente a pele. No entanto, podem localizar-se nas mucosas que revestem os tratos respiratório, gastrointestinal e geniturinário ⁽⁵⁾, sendo o local mais comum a região da cabeça e pescoço (55%), seguida das regiões anal/retal (24%), trato genital feminino (18%) e trato urinário (3%) ⁽⁷⁾.

O melanoma da mucosa oral (MMO) representa <1% de todos os melanomas e 0,5% de todas as neoplasias orais, com uma incidência anual de 1,2 casos por 10 milhões de pessoas ⁽⁴⁾. Apresenta inicialmente um crescimento radial, seguido de uma fase de crescimento vertical, com invasão de tecidos mais profundos ⁽⁸⁾.

A incidência de MMO é maior em asiáticos, africanos, hispânicos e indianos ⁽⁴⁾. Os locais mais afetados são o palato duro e a gengiva maxilar ^(4,7,9), seguidos da mucosa jugal, lábios, língua e pavimento bucal ⁽⁴⁾.

A lesão elementar pode ser representada por uma mácula, placa ou nódulo, geralmente assimétrica e com uma coloração acastanhada, cinzenta ou preta ⁽⁴⁾.

Os fatores de risco do MMO não são claros e não incluem a exposição solar, como no caso do melanoma cutâneo ^(3,9). Alguns autores sugerem que a transformação maligna de melanócitos presentes na mucosa do trato aerodigestivo superior, possa estar associada à exposição a agentes cancerígenos ingeridos ou inalados ⁽¹⁰⁾.

Geralmente, o MMO é assintomático nos estádios iniciais ⁽⁴⁾, contribuindo para a sua identificação num estágio avançado ^(4,9), ao contrário dos melanomas cutâneos que são diagnosticados numa fase mais inicial ⁽⁴⁾. A taxa de sobrevivência ao fim de 5 anos é de 15%, possivelmente por este diagnóstico tardio ^(7,11).

Consoante o estágio e localização do tumor, a melhor abordagem terapêutica é a cirurgia, ou a associação da cirurgia com quimioterapia ^(4,6,12). A radioterapia e a quimioterapia não são eficazes quando implementadas de forma isolada ⁽¹³⁾. Apesar do MMO ser radiorresistente ⁽¹⁴⁾, a radioterapia poderá ser útil em casos de tumores em que a cirurgia não é possível ⁽⁴⁾, como por exemplo, em pacientes medicamente comprometidos, ou para melhorar o controlo local do tumor e reduzir as metástases à distância ⁽¹⁵⁾.

As lesões pigmentadas da cavidade oral podem representar uma ampla variedade de entidades clínicas, desde alterações fisiológicas, como a pigmentação racial, a manifestações de doenças sistémicas, como a doença de Addison, ou uma neoplasia, como o melanoma ⁽⁶⁾. Uma vez que não é possível distinguir clinicamente uma lesão pigmentada benigna de um melanoma num estágio inicial, a biópsia é recomendada ⁽⁶⁾.

O presente estudo tem como objetivo analisar os casos de melanomas primários da mucosa oral reportados na literatura e descrever as suas características sociodemográficas e clínicas, designadamente a idade, sexo, afinidade populacional, sintomatologia, localização, tamanho da lesão, apresentação clínica (lesão elementar e coloração), características radiográficas, estágio TNM, envolvimento de gânglios linfáticos e metástases à distância, tratamento, recorrência local/ surgimento de metástases ou gânglios linfáticos, estado do paciente após últimos registos, tempo de acompanhamento e identificação da lesão (pelo paciente, médico dentista, médico assistente ou higienista oral). Procurou-se ainda, relacionar as diversas variáveis com a mortalidade. Por fim, foi determinada a taxa de sobrevivência dos dados.

Materiais e Métodos

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).

Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa na base de dados *PubMed-Medline*, até 31 de março de 2022, de artigos com relatos e séries de casos, publicados em português e inglês. Utilizou-se a palavra-chave “*oral melanoma*”.

Critérios de elegibilidade

1. Casos reportados na literatura de melanomas primários da mucosa oral.
2. Diagnóstico clínico com confirmação histopatológica de melanoma primário da mucosa oral.
3. Casos com metástases na cavidade oral de outros tumores foram excluídos.
4. Melanomas cutâneos foram excluídos.
5. Melanomas em animais foram excluídos.

Processo de seleção e recolha de dados

Os artigos foram selecionados por uma única revisora, aluna do 5º ano de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária.

Foram incluídos artigos com relatos de caso, séries de caso e revisões que apresentassem novos casos. Outras revisões/ revisões sistemáticas sem apresentação de novos casos, cartas ao editor, correspondências e capítulos de livros não foram incluídos neste estudo.

Os artigos foram selecionados com base no seu título e resumo. Se a palavra chave estivesse presente no título e/ ou resumo, o artigo era selecionado. Artigos sem resumo disponível, mas com título sugestivo de estar relacionado com os objetivos desta revisão, foram incluídos.

Após a seleção, os artigos foram analisados pela revisora. Desses artigos, os que disponibilizavam o texto na íntegra e que se enquadravam nos critérios de elegibilidade, foram incluídos neste estudo.

Avaliação do risco de viés nos estudos

Os critérios de seleção incluíram dados histopatológicos e/ ou imunohistoquímicos de modo a confirmar o diagnóstico de melanoma primário da mucosa oral, reduzindo o risco de viés de publicações com dados clínicos e histológicos insuficientes.

Dados recolhidos

A informação foi recolhida e organizada utilizando o *software* Microsoft Excel.

Para cada estudo selecionado, os seguintes dados foram extraídos: autor e ano de publicação, país/ continente, sexo, idade, afinidade populacional, sintomatologia, localização, tamanho da lesão, apresentação clínica (lesão elementar e coloração), características radiográficas, estágio TNM, envolvimento de gânglios linfáticos e metástases à distância, tratamento, recorrência local/ surgimento de metástases ou gânglios linfáticos, estado do paciente após últimos registos, tempo de acompanhamento e identificação da lesão (pelo paciente, médico dentista, médico assistente ou higienista oral).

Análise de dados

A análise estatística envolveu medidas de estatística descritiva (frequências absolutas e relativas) e estatística inferencial. Nesta, utilizou-se o teste de Fisher, o teste de independência do Qui-quadrado e a análise de sobrevivência *Kaplan-Meier*. O nível de significância foi fixado em $p \leq 0.05$. O pressuposto do Qui-quadrado de que não deve haver mais do que 20% das células com frequências esperadas inferiores a 5 foi analisado. Nas situações em que este pressuposto não estava satisfeito usou-se o teste do Qui-quadrado por simulação de Monte Carlo. As diferenças foram analisadas com o apoio dos resíduos ajustados estandardizados.

Para esta análise de dados foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 28.0 ©Copyright IBM.

Resultados

Seleção dos estudos

A pesquisa inicial realizada na base de dados *PubMed* identificou 743 artigos. Destes 743, foram excluídos 515 artigos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade, após a leitura do título e resumo (Figura 1). Deste modo, foram selecionados 228 artigos para leitura integral. Desses 228 artigos, foram excluídos 116 pelas razões apresentadas no fluxograma da figura 1. Assim, foram incluídos 112 artigos (104 relatos de caso e 8 casos de série), com um total de 167 casos ^(1,2,6,16-124).

A tabela 1 apresenta os dados sociodemográficos e clínicos obtidos. A tabela 2 descreve a análise entre as variáveis e a mortalidade, apresentando o nível de significância obtido através dos testes de Fisher e de independência do Qui-Quadrado.

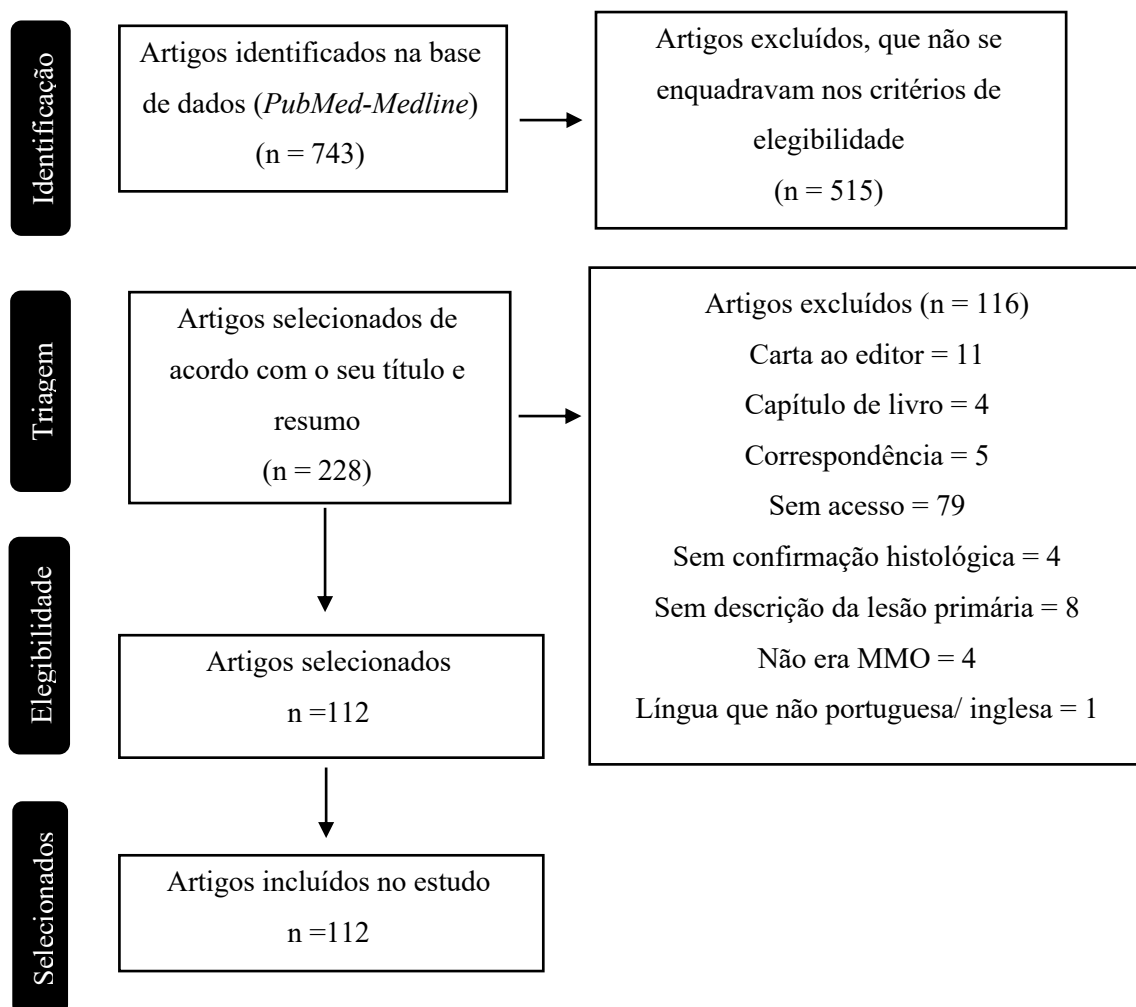


Figura 1 – Fluxograma que resume o processo de seleção dos artigos incluídos no estudo (n = número de artigos)

Os dados epidemiológicos descritos na figura 2, revelaram que os Estados Unidos da América, Japão, Itália e Índia foram as localizações geográficas com mais casos descritos de melanoma da mucosa oral.

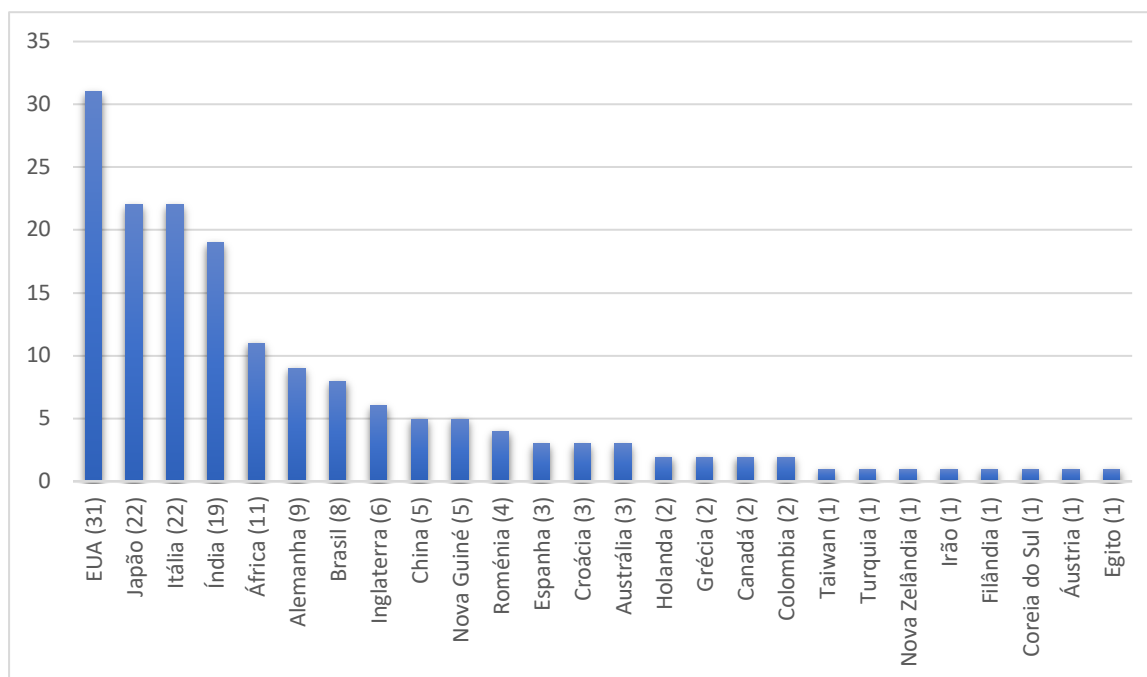


Figura 2 – Localização geográfica de casos reportados de melanomas orais.

Análise sociodemográfica e clínica

A idade foi registada em 164 de 167 casos, com uma média de 57.5 anos (idade mínima de 3 meses e máxima de 94 anos), dos quais 55.7% (n = 93) eram homens e 42.5% (n = 71) eram mulheres (rácio H:M, 1.3:1). A média de idades para as mulheres foi de 57.7 anos e para os homens foi de 57.3 anos.

Relativamente à sintomatologia, em 123 dos casos reportados, 40.1% (n = 67) eram sintomáticos e 33.5% (n = 56) assintomáticos.

O MMO foi mais frequente na gengiva maxilar com 38.9% (n = 65), seguido do palato duro com 30.5% (n = 51) e a gengiva mandibular com 10.8% (n = 18).

O tamanho médio registado em 99 casos foi de 3.46 cm, com um valor mínimo de 0.4 cm e máximo de 12 cm. A média do tamanho nas mulheres foi de 3.53 cm e nos homens foi de 3.29 cm.

A lesão elementar mais frequente (em 154 casos) foi o nódulo, com 64.1% (n = 107), seguido da mácula com 21.6% (n = 36); a placa com 4.2% (n = 7) e a úlcera com 2.4% (n = 4). A coloração (em 136 casos) foi mais frequentemente registada como negra/ acinzentada com 58.1% (n = 97); seguida da coloração acastanhada com 12.6% (n = 21) e por fim as lesões sem coloração, com 10.8% (n = 18).

Radiograficamente, em 60 casos, a maioria apresentava destruição óssea, com 22.8% (n = 38) e 13.2% (n = 22) dos casos não apresentavam anomalias radiográficas detetáveis.

Em 126 casos dos 167, 32.9% (n = 55) apresentava envolvimento de gânglios linfáticos. Relativamente à presença de metástases à distância (em 90 casos), verificou-se apenas em 6.0% (n = 10).

Dos casos disponíveis apenas foi possível aferir o estágio em 59 dos 167 casos, em que o estágio IV foi o mais frequente com 19.8% (n = 33), seguido do estágio I com 8.4% (n = 14), o estágio II com 4.2% (n = 7) e, por fim, o estágio III com 3% (n = 5).

O tratamento foi registado em 146 casos, em que o mais frequente foi a cirurgia, com 45.5% (n = 76), a cirurgia associada à radioterapia com 10.2% (n = 17), a cirurgia associada à quimioterapia com 6.6% (n = 11), e a associação entre cirurgia, imunoterapia, radioterapia e quimioterapia com 6% (n = 10).

Após o tratamento implementado, a recorrência local/ envolvimento de metástases ou gânglios linfáticos (registada em 120 casos), foi observada em 36.5% (n = 61).

Relativamente ao estado do paciente após últimos dados disponíveis, em 127 dos casos reportados, a maioria encontrava-se viva com 46.1% (n = 77), e 29.9% (n = 50) falecida. O tempo médio de acompanhamento foi de 26.31 meses, com um mínimo de 1 mês e um máximo de 216 meses.

A lesão foi identificada maioritariamente pelo próprio paciente com 55.1% (n = 92), seguidos do médico dentista com 6.6% (n = 11), o médico assistente com 2.4% (n = 4) e o higienista oral com 0.6% (n = 1) (registo de 108 casos).

Tabela 1 – Dados demográficos, clínicos e radiográficos dos casos de melanoma oral descritos na literatura.

Variáveis	n = 167	Desvio padrão
<i>Idade (anos)</i>		
Média	57.5	17.02
Mulher	57.7	17.54
Homem	57.3	16.71
<i>Sexo, n (%)</i>		
Mulher	71 (42.5%)	
Homem	93 (55.7%)	
NR	3 (1.8%)	
<i>Afinidade populacional, n (%)</i>		
Leucodérmico	42 (25.1%)	
Melanodérmico	14 (8.4%)	
Xenodérmico	18 (10.8%)	
NR	93 (55.7%)	
<i>Sintomatologia, n (%)</i>		
Sintomático	67 (40.1%)	
Assintomático	56 (33.5%)	
NR	44 (26.3%)	
<i>Localização, n (%)</i>		
Gengiva maxilar	65 (38.9%)	
Palato duro	51 (30.5%)	
Palato mole	4 (2.4%)	
Gengiva mandibular	18 (10.8%)	
Área retromolar	5 (3.0%)	
Lábio superior externo (vermelhão)	2 (1.2%)	
Lábio inferior externo (vermelhão)	4 (2.4%)	

Mucosa do lábio superior	2 (1.2%)	
Mucosa do lábio inferior	4 (2.4%)	
Mucosa jugal	3 (1.8%)	
Língua superfície dorsal e lateral	5 (3.0%)	
Base da língua	2 (1.2%)	
Região amigdalina	2 (1.2%)	
<i>Tamanho (cm)</i>		
Média	3.46 cm	2.21
Mulher	3.53 cm	2.42
Homem	3.29 cm	1.93
<i>Lesão elementar, n (%)</i>		
Mácula	36 (21.6%)	
Placa	7 (4.2%)	
Nódulo	107 (64.1%)	
Úlcera	4 (2.4%)	
NR	13 (7.8%)	
<i>Coloração, n (%)</i>		
Acastanhada	21 (12.6%)	
Negra/acinzentada	97 (58.1%)	
Sem coloração	18 (10.8%)	
NR	31 (18.6%)	
<i>Características radiográficas, n (%)</i>		
Destrução óssea	38 (22.8%)	
Sem anomalias detetáveis	22 (13.2%)	
NR	107 (64.1%)	
<i>Gânglios linfáticos, n (%)</i>		
Presentes	55 (32.9%)	
Ausentes	71 (42.5%)	
NR	41 (24.6%)	
<i>Metástases à distância, n (%)</i>		
Presentes	10 (6.0%)	
Ausentes	80 (47.9%)	

NR	77 (46.1%)	
Tratamento, n (%)		
C	76 (45.5%)	
C + RT	17 (10.2%)	
C + RT + QT	4 (2.4%)	
C + RT + QT + IT	10 (6.0%)	
C + QT	11 (6.5%)	
C + IT	1 (0.6%)	
RT + QT	4 (2.4%)	
IT	1 (0.6%)	
C + RT + IT	1 (0.6%)	
C + QT + IT	1 (0.6%)	
RT + QT + IT	1 (0.6%)	
QT	4 (2.4%)	
RT	6 (3.6%)	
Criocirurgia	2 (1.2%)	
Não realizou tratamento	7 (4.2%)	
NR	21 (12.6%)	
Estádio TNM, n (%)		
Estádio I	14 (8.4%)	
Estádio II	7 (4.2%)	
Estádio III	5 (3.0%)	
Estádio IV	33 (19.8%)	
NR	108 (64.7%)	
Estado, n (%)		
Vivo	77 (46.1%)	
Óbito	50 (29.9%)	
NR	40 (24.0%)	
Tempo de acompanhamento, (meses)		
Média	26.31	35.49
Mulher	25.98	35.83
Homem	27.27	35.71

Recorrência local/ metástases à distância, n (%)		
Presente	61 (36.5%)	
Ausente	59 (35.3%)	
NR	47 (28.1%)	
Identificação da lesão, n (%)		
Paciente	92 (55.1%)	
Médico dentista	11 (6.6%)	
Médico assistente	4 (2.4%)	
Higienista oral	1 (0.6%)	
NR	59 (35.3%)	

NR – não refere; C – Cirurgia; RT – Radioterapia; QT – Quimioterapia; IT – Imunoterapia

Análise entre as variáveis e mortalidade

Relativamente ao último registo do estado do doente e as diferentes variáveis, pelos testes de Fisher e independência do Qui-quadrado, foram encontradas relações estatisticamente significativas quanto à presença de gânglios linfáticos, metástases à distância e tipo de tratamento implementado (Tabela 2).

Deste modo, existe uma proporção significativamente mais elevada de presença de gânglios linfáticos (teste de Fisher, $p = 0.015$) e metástases à distância (teste de Fisher, $p < 0.001$) nos óbitos.

Quanto ao tratamento implementado, existe uma proporção significativamente mais elevada de casos tratados com cirurgia e C+RT+QT+IT nos vivos; e de casos sem tratamento implementado nos óbitos ($\chi^2 (13) = 21.642, p = 0.024$).

Tabela 2 – Relação entre as variáveis e mortalidade (Teste de Fisher ou teste de independência do Qui-quadrado)

	Vivos		Óbitos		Significância
	n	%	n	%	
Sexo					0.856
Feminino	35	61,4	22	38,6	
Masculino	41	59,4	28	40,6	
Idade					0.360
Até 59	36	65,5	19	34,5	
> 59	40	56,3	31	43,7	
Sintomatologia					0.837
Sintomático	29	61,7	18	38,3	
Assintomático	29	59,2	20	40,8	
Localização					0.566
Lábio superior externo (vermelhão)	1	50,0	1	50,0	
Lábio inferior externo (vermelhão)	1	100,0	0	0,0	
Mucosa do lábio superior	1	50,0	1	50,0	
Mucosa do lábio inferior	3	100,0	0	0,0	
Mucosa jugal	1	50,0	1	50,0	
Área retromolar	2	40,0	3	60,0	
Gengiva maxilar	29	60,4	19	39,6	
Gengiva mandibular	10	71,4	4	28,6	
Palato duro	23	59,0	16	41,0	
Palato mole	3	100,0	0	0,0	
Língua superf. dorsal e lateral	2	40,0	3	60,0	
Região amigdalina	1	100,0	0	0,0	
Base da língua	0	0,0	2	100,0	
Coloração					0.870
Acastanhada	11	61,1	7	38,9	
Acinzentada/ negra/ azulada	44	57,1	33	42,9	

Sem coloração	9	64,3	5	35,7	
<i>Lesão elementar</i>					0.168
Mácula	21	77,8	6	22,2	
Placa	4	57,1	3	42,9	
Nódulo	44	54,3	37	45,7	
Úlcera	3	75,0	1	25,0	
<i>Características radiográficas</i>					0.767
Destruição óssea	15	53,6	13	46,4	
Sem anomalias detetáveis	10	58,8	7	41,2	
<i>Gânglios linfáticos</i>					0.015*
Presentes	22	47,8	24	52,2	
Ausentes	42	72,4	16	27,6	
<i>Metástases à distância</i>					0.001***
Presentes	0	0,0	6	100,0	
Ausentes	51	73,9	18	26,1	
<i>Tratamento</i>					0.024*
C	45	69,2	20	30,8	
C+RT	11	64,7	6	35,3	
C+RT+QT	3	75,0	1	25,0	
C+QT	6	60,0	4	40,0	
RT+QT	1	33,3	2	66,7	
Não realizou tratamento	0	0,0	3	100,0	
C+IT	1	100,0	0	0,0	
C+RT+QT+IT	3	30,0	7	70,0	
C+IT+RT	0	0,0	1	100,0	
QT	0	0,0	2	100,0	
RT	2	33,3	4	66,7	
C+IT+QT	1	100,0	0	0,0	
IT+QT+RT	1	100,0	0	0,0	
Criocirurgia	2	100,0	0	0,0	
<i>Tratamento realizado</i>					0.060
Não	0	0,0	3	100,0	

Sim	76	61,8	47	38,2	
Modalidade de tratamento					0.149
Cirurgia	70	64.2	39	35.8	
Outro	6	42.9	8	57.1	
Estádio TNM					0.085
I	11	78,6	3	21,4	
II	2	33,3	4	66,7	
III	2	40,0	3	60,0	
IV	11	39,3	17	60,7	
Identificação da lesão					0.631
Paciente	41	59,4	28	40,6	
Médico assistente	2	66,7	1	33,3	
Médico dentista	4	44,4	5	55,6	

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$

Análise de sobrevivência

A análise de sobrevivência foi possível realizar-se em 116 dos 167 casos, obtendo-se uma taxa de sobrevivência ao fim de 3 e 5 anos, de 52.4% e 41.2%, respetivamente.

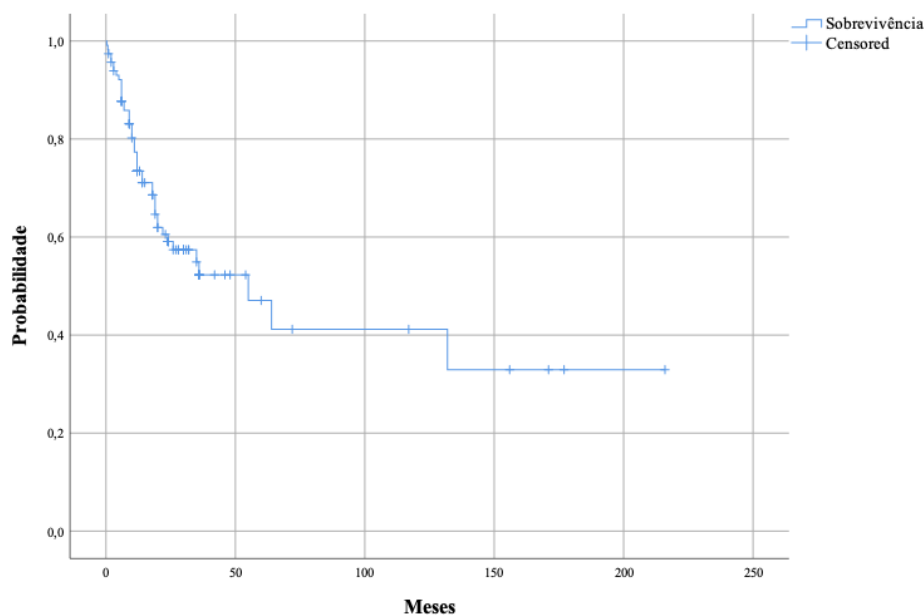


Figura 3 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* total.

A taxa de sobrevivência é mais elevada nos casos que apresentaram como lesão a mácula em relação ao nódulo ($p = 0.014$); em doentes sem gânglios linfáticos envolvidos ($p = 0.002$) e sem metástases à distância ($p = 0.002$), com significância estatística.

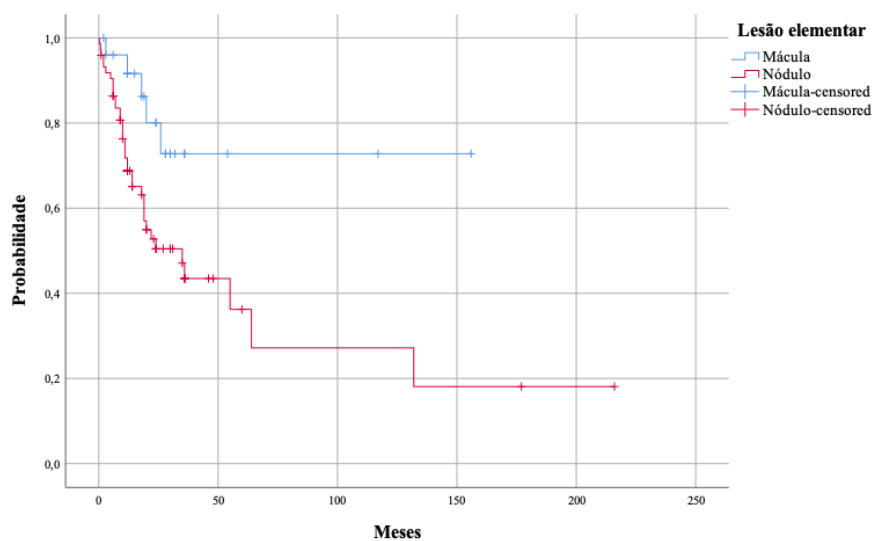


Figura 4 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* relativamente à lesão elementar.

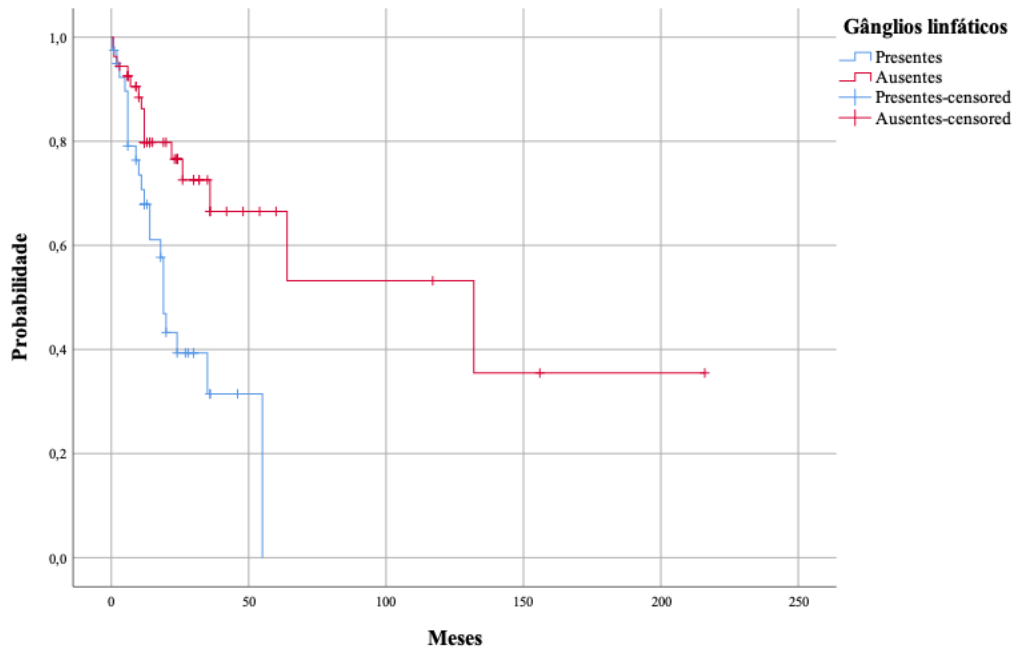


Figura 5 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* relativamente ao envolvimento de gânglios linfáticos.

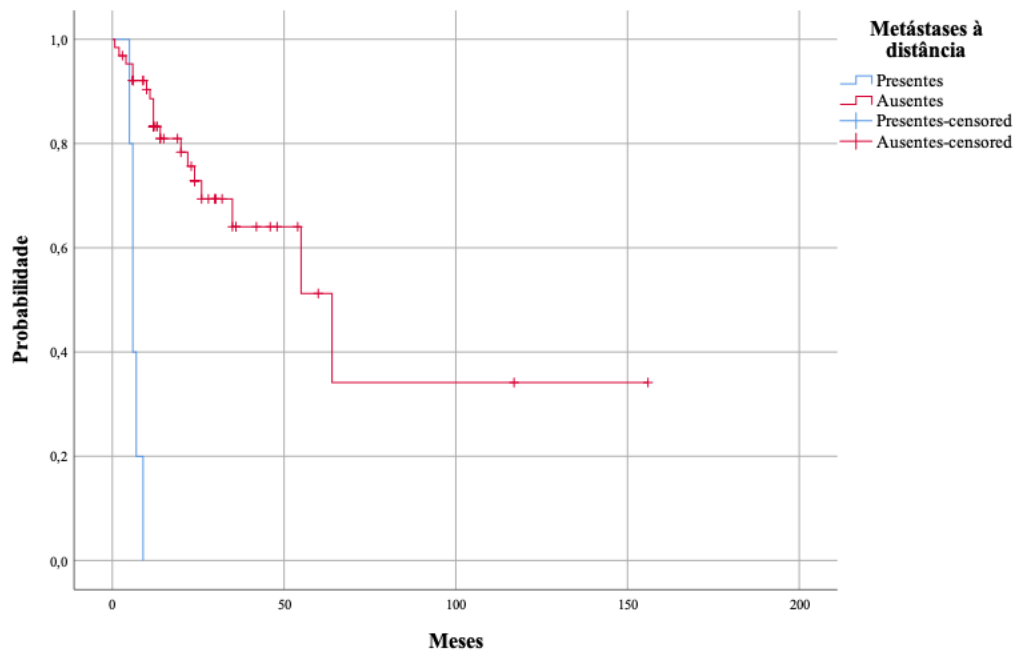


Figura 6 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* relativamente ao envolvimento de metástases à distância.

Apesar de não existir significância estatística, a taxa de sobrevivência em doentes com idade igual ou superior a 60 anos e do sexo masculino, foi inferior.

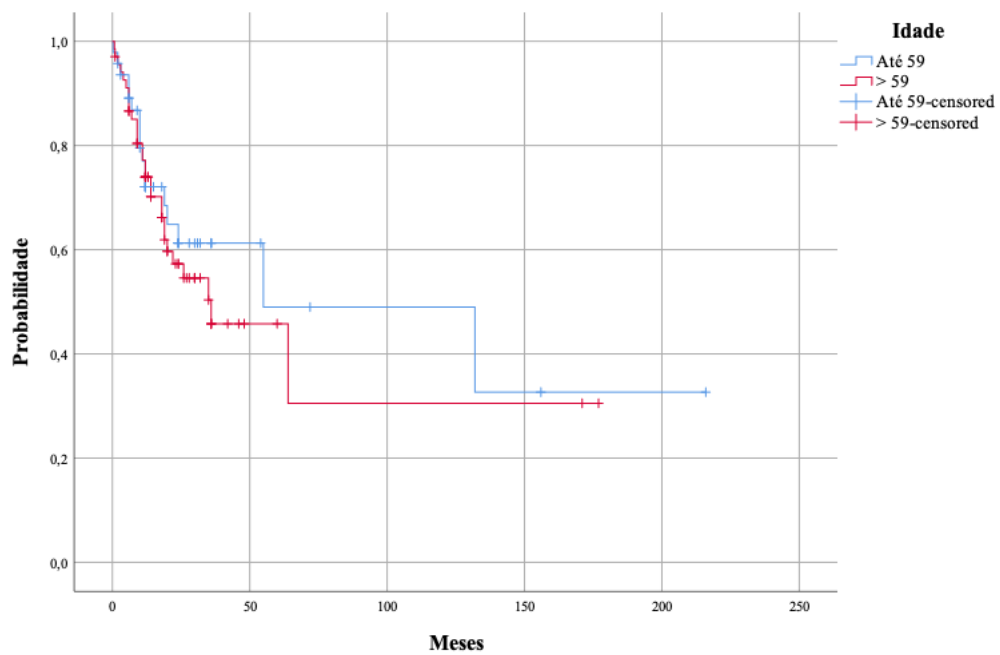


Figura 7 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* relativamente à idade.

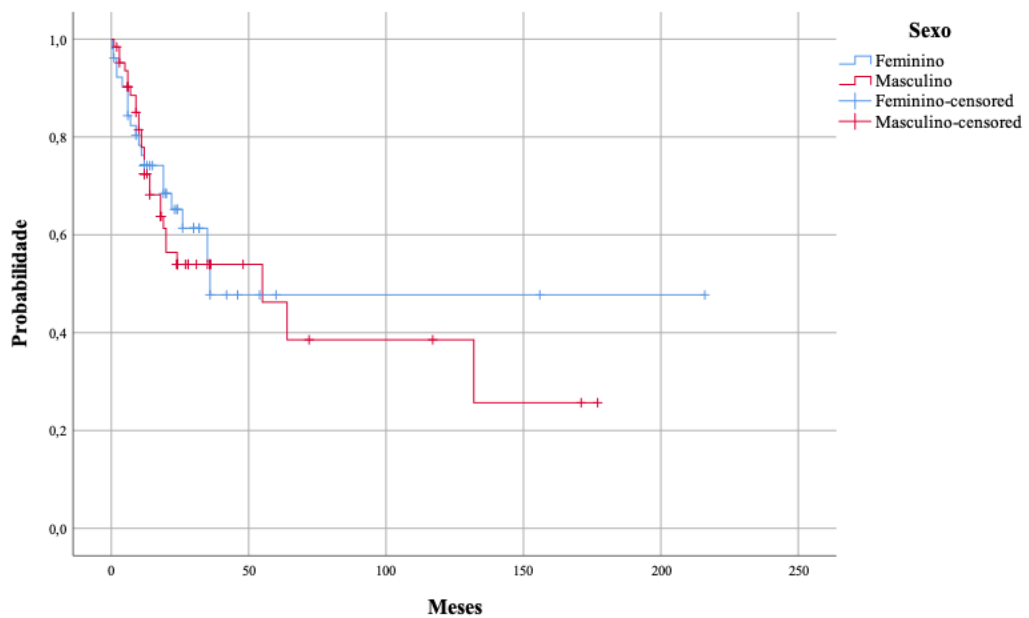


Figura 8 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* relativamente ao sexo.

Discussão

Os melanomas surgem com mais frequência na pele, em comparação com a mucosa da região da cabeça e pescoço ⁽¹²⁵⁾. O melanoma da mucosa invade e metastiza mais rapidamente e mais frequentemente que o melanoma cutâneo, tendo por isso um pior prognóstico ⁽⁴⁴⁾.

A etiologia desta neoplasia ainda é pouco clara ^(9,126). A afinidade populacional e a exposição solar parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento do melanoma cutâneo ⁽¹²⁶⁾. Indivíduos com cabelos loiros e olhos azuis, com tendência a desenvolver queimaduras após exposição solar, têm um risco acrescido ⁽¹²⁶⁾. No entanto, o melanoma da mucosa, não está associado à exposição solar ^(9,126). O consumo de tabaco, estomatite associada ao uso de próteses e álcool, são alguns dos fatores de risco, mas esta relação ainda não está esclarecida ⁽¹²⁶⁾.

De acordo com a análise descritiva, houve uma maior frequência de casos nos Estados Unidos da América, seguidos do Japão, Itália e Índia. Estes resultados estão de acordo com a literatura, que reportam uma maior incidência de melanomas entre japoneses e caucasianos, sendo superior nos japoneses ^(4,127).

Relativamente à idade, obteve-se uma média de 57.5 anos. A literatura publicada demonstra um padrão semelhante ^(1,4,13,125,126,128).

Neste estudo foi observada uma maior frequência nos homens (proporção H:M, 1.3:1), estando de acordo com a literatura publicada ^(1,4,126). A maioria dos MMO neste estudo localizou-se na gengiva maxilar e no palato duro, estando em congruência com a literatura publicada ^(4,7,13). Estas localizações favorecem a invasão precoce do osso subjacente, o que pode explicar o seu mau prognóstico ⁽⁴⁾. Foram também reportados casos na gengiva mandibular, língua, lábios e mucosa jugal.

O tamanho médio foi de 3.46 cm. Este tamanho é muito superior ao estipulado por alguns autores que afirmam que a probabilidade de desenvolver gânglios linfáticos locorregionais e metástases à distância aumenta quando a espessura do tumor é superior a 0.5 cm ^(125,128).

Clinicamente, o MMO é assintomático nos estádios iniciais, o que pode atrasar o seu diagnóstico ^(1,4,8,13,126). Frequentemente, apenas é identificada uma lesão pigmentada durante um exame oral de rotina ⁽⁴⁾. Sintomas como dor, hemorragia, ulceração e destruição óssea são observadas em casos mais avançados ⁽⁴⁾. Nesta revisão a maioria dos casos foram sintomáticos. Isto poderá ser resultado do paciente procurar o profissional de saúde apenas quando surgem sintomas associados. Assim, a probabilidade do tumor se encontrar num estágio mais avançado é maior. Para além disto, existe uma maior frequência de casos identificados com o estágio IV.

Nesta revisão, entre os casos que disponibilizavam esta informação, a maioria apresentava radiograficamente destruição óssea, aspeto comum no MMO ⁽¹²⁶⁾.

A lesão pode apresentar bordos assimétricos e irregulares como os melanomas cutâneos ⁽¹²⁶⁾, e ser identificada como uma mácula, placa ou nódulo ^(4,126). Dos casos incluídos nesta revisão, as lesões elementares mais frequentes foram o nódulo e a mácula. Para além destes, foram descritas lesões em placa e úlcera. Relativamente à coloração, esta pode variar entre o preto, castanho, cinzento, roxo, vermelho ou sem pigmentação, sendo as mais comuns o preto e o castanho ^(4,8,126), como aferido neste estudo.

A inacessibilidade da cavidade oral ao exame pelo próprio paciente, pode atrasar o diagnóstico, contribuindo para uma pior taxa de sobrevivência ⁽¹⁾. Quando é diagnosticado, cerca de 13% a 19% dos pacientes apresentam envolvimento de gânglios linfáticos e outros 16% a 20% podem vir a desenvolver metástases à distância ⁽¹⁾. Neste estudo, e em congruência com a literatura, existe uma significância estatística entre os óbitos e o envolvimento de gânglios linfáticos e metástases à distância ⁽¹²⁸⁾.

Quanto ao tratamento, este tem como objetivo o controlo local do tumor e redução de metástases à distância ⁽⁴⁾. Este deve ser adaptado a cada caso, de acordo com o estágio do tumor, a localização e o tratamento prévio do paciente ⁽⁴⁾.

A cirurgia para excisão total da lesão é o tratamento de eleição do melanoma mucoso ^(4,129). Esta pode ainda ser combinada com quimioterapia, imunoterapia ou radioterapia ⁽⁸⁾. A quimioterapia pode ser utilizada em pacientes que apresentam metástases e antes da cirurgia, para reduzir o tamanho do tumor ^(1,13,129). A imunoterapia também tem sido utilizada, como terapia adjuvante, em casos que já existem metástases associadas ⁽¹³⁾.

O MMO é considerado um tumor radiorresistente ⁽¹²⁹⁾. Apesar disso, alguns autores afirmam que esta pode ser uma opção útil em situações em que a cirurgia não é possível, para o controle local do tumor, e minimizar o envolvimento de gânglios linfáticos e metástases à distância ^(4,13,129). No entanto, poderá não melhorar a taxa de sobrevivência ⁽¹³⁾.

Dos dados obtidos, a maioria dos casos foram tratados com cirurgia. Assim, verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre os doentes que se encontravam vivos e foi implementado o tratamento cirúrgico ou tratamento cirúrgico associado a quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. Esta relação estatisticamente significativa também se verificou nos casos de óbitos em que não foi implementado qualquer tratamento.

A taxa de sobrevivência ao fim de 5 anos para o melanoma oral é muito pior do que para o melanoma cutâneo ⁽¹⁾. A literatura demonstra baixas taxas de sobrevivência ao fim de 3 e 5 anos ^(1,4,8,13,126,128). Bansal *et al.*, determinaram que a taxa de sobrevivência de melanomas mucosos amelanóticos ao fim de 3 e 5 anos foi de 18.75% e 6.25%, respetivamente ⁽¹³⁾. Por outro lado, Femiano *et al.* indicam que a taxa de sobrevivência ao fim de 5 anos pode variar entre os 4.5 e 48%, sendo que a maioria se encontra no intervalo entre 10-25% ⁽¹²⁶⁾. Neste estudo a taxa de sobrevivência ao fim de 5 anos foi de 41.2%, ligeiramente superior ao encontrado na maioria de estudos publicados, ainda assim, dentro do intervalo estipulado por Femiano.

Os MMO identificados num estágio avançado, são mais agressivos e apresentam-se em uma fase de crescimento vertical (nodular) ⁽¹⁾. A sobrevivência foi estatisticamente significativa menor em casos que apresentavam como lesão elementar o nódulo, comparando com a mácula. Para além disso, e também com significância estatística, a sobrevivência foi superior em casos com ausência de gânglios linfáticos associados e metástases à distância.

Apesar de não se verificar significância estatística, a taxa de sobrevivência foi inferior em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. A falta de significância da taxa de sobrevivência em relação a outras variáveis clínicas deve-se, possivelmente, ao número reduzido de casos disponíveis com informação suficiente para realizar esta análise.

A não resposta de alguns autores à solicitação dos artigos não disponíveis dificultou a obtenção de um maior número de dados. Artigos incompletos ou com dados insuficientes

também constituíram uma limitação. Assim, realço a importância da publicação de relatos de casos com informações e dados suficientes, de forma a melhorar a sua posterior análise.

Conclusão

O melanoma da mucosa oral é uma neoplasia maligna rara e com um mau prognóstico, apresentando uma baixa taxa de sobrevivência ao fim de 5 anos.

No presente estudo, a média de idades foi de 57.5 anos, existindo uma maior frequência nos homens, estando de acordo com a literatura publicada. A maxila foi o local mais afetado, mais especificamente a gengiva maxilar e o palato duro. Clinicamente, a lesão foi maioritariamente descrita como um nódulo de cor negra e/ ou acinzentada e que apresentava radiograficamente destruição óssea. O tamanho médio das lesões foi de 3.46 cm. Grande parte dos casos não apresentava envolvimento de gânglios linfáticos ou metástases à distância. Em 36.5% dos casos ocorreu recorrência local da lesão e/ ou envolvimento de gânglios linfáticos e metástases à distância.

Foram encontradas algumas significâncias estatísticas, relativamente à mortalidade e ao envolvimento de gânglios linfáticos e metástases à distância; e a sobrevivência do paciente e o tratamento implementado ter sido o cirúrgico.

Segundo a análise de sobrevivência *Kaplan-Meier*, esta foi pior em pacientes que apresentaram uma lesão elementar nodular, gânglios linfáticos e metástases à distância. A taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 41.2%.

O facto da maioria das lesões serem identificadas pelo próprio paciente, e existir sintomatologia na maioria dos casos, sugere que esta apenas é identificada quando existe algum sintoma associado, levando a que o paciente procure ajuda pelo profissional de saúde quando a lesão se encontra num estágio mais avançado.

O diagnóstico do MMO poderá constituir um grande desafio para o médico dentista. O diagnóstico diferencial de lesões pigmentadas da mucosa oral deve incluir o melanoma. Uma vez que nem sempre é possível distinguir clinicamente uma lesão benigna, como a mácula melanótica ou o nevus melanocítico de um melanoma num estágio inicial, estas devem ser alvo de biópsia e exame anatomopatológico.

Referências Bibliográficas

1. Gondivkar SM, Indurkar A, Degwekar S, Bhowate R. Primary oral malignant melanoma--a case report and review of the literature. *Quintessence Int.* 2009 Jan;40(1):41–6.
2. Chatzistefanou I, Kolokythas A, Vahtsevanos K, Antoniadis K. Primary mucosal melanoma of the oral cavity: Current therapy and future directions. Vol. 122, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. Mosby Inc.; 2016. p. 17–27.
3. Wong CW, Fan YS, Chan TL, Chan ASW, Ho LC, Ma TKF, et al. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J Clin Pathol.* 2005 Jun;58(6):640–4.
4. 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.
5. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(8):739–53.
6. Kauzman A, Pavone M, Blanas N, Bradley G. Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. *J Can Dent Assoc.* 2004 Nov;70(10):682–3.
7. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol.* 2000 Mar;36(2):152–69.
8. Meleti M, Leemans CR, Mooi WJ, Vescovi P, van der Waal I. Oral malignant melanoma: A review of the literature. *Oral Oncology.* 2007 Feb;43(2):116–21.
9. Rambhia PH, Stojanov IJ, Arbesman J. Predominance of oral mucosal melanoma in areas of high mechanical stress. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr;80(4):1133–5.
10. Lourenço S v, Fernandes JD, Hsieh R, Coutinho-Camillo CM, Bologna S, Sanguenza M, et al. Head and neck mucosal melanoma: a review. *Am J Dermatopathol.* 2014 Jul;36(7):578–87.
11. Panda S, Dash S, Besra K, Samantaray S, Pathy PC, Rout N. Clinicopathological study of malignant melanoma in a regional cancer center. *Indian J Cancer.* 55(3):292–6.
12. Yde SS, Sjoegren P, Heje M, Stolle LB. Mucosal Melanoma: a Literature Review. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(3):28.

13. Bansal SP, Dhanawade SS, Arvandeekar AS, Mehta V, Desai RS. Oral Amelanotic Melanoma: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Head and Neck Pathology*. 2022 Jun 26;16(2):513–24.
14. Wagner M, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol*. 2008 Feb;31(1):43–8.
15. Manolidis Spiros, Donald Paul J. *Malignant Mucosal Melanoma of the Head and Neck Review of the Literature and Report of 14 Patients*. Boston, Massachusetts; 1997.
16. Sen S, Sen S, Kumari MG, Khan S, Singh S. Oral Malignant Melanoma: A Case Report. *Prague Med Rep*. 2021;122(3):222–7.
17. Misra SR, Tripathy UR, Das R, Mohanty N. Oral malignant melanoma: A rarity! Vol. 14, *BMJ Case Reports*. BMJ Publishing Group; 2021.
18. Becker P, Pabst A, Bjelopavlovic M, Müller D, Kämmerer PW. Treatment Modalities of Recurrent Oral Mucosal Melanoma In Situ. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Sep 14;57(9).
19. Bondi S, Vinciguerra A, Lissoni A, Rizzo N, Barbieri D, Indelicato P, et al. Mucosal Melanoma of the Hard Palate: Surgical Treatment and Reconstruction. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7).
20. Aziz Z, Aboulouidad S, Bouihi M el, Hattab NM, Chehbouni M, Raji A. Oral amelanotic malignant melanoma: a case report. *Pan Afr Med J*. 2020;37:350.
21. Ardila CM, Arce-Jaramillo JM, Álvarez-Martínez E. Primary retromolar malignant melanoma in a Latin American patient. *J Int Med Res*. 2020 Apr;48(4):300060520919245.
22. Onishi S, Tajika M, Bando H, Matsubara Y, Hosoda W, Muro K, et al. Ursodeoxycholic acid and bezafibrate were useful for steroid-refractory, immune-related hepatitis: a case report. *J Med Case Rep*. 2020 Nov 26;14(1):230.
23. Astekar M, Choubey RR, Manjunatha BS, Gupta S. Oral malignant melanoma of alveolar ridge. *BMJ Case Reports*. 2019 May 31;12(5).
24. Patel PB, Wright JM, Kang DR, Cheng YSL. Longitudinal clinicopathologic data of the progression of oral mucosal melanoma-report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(1):e21–30.
25. Abu-Zaid A, Al-Zaher N. Primary oral malignant melanoma of the tongue. *N Z Med J*. 2018;131(1470):87–8.
26. Eachempati P, Aggarwal H, Shenoy VK, Baliga M. Multidisciplinary Approach for Management of a Patient with Oral Mucosal Malignant Melanoma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Sep;28(9):S187–9.

27. Mittal N, Parashar V. Intraoral malignant melanoma. *Indian J Med Res.* 2017 Feb;145(2):253.
28. Topić B, Mašić T, Radović S, Lincender I, Muhić E. Primary Oral Mucosal Melanomas - Two Case Reports and Comprehensive Literature Review. *Acta Clin Croat.* 2017 Jun;56(2):323–30.
29. Klein JD, Kupferman ME. Li-Fraumeni syndrome presenting as mucosal melanoma: Case report and treatment considerations. *Head Neck.* 2017;39(2):E20–2.
30. Mısır AF, Durmuşlar MC, Zerener T, Gün BD. Primary malignant melanoma. *Saudi Medical Journal.* 2016 Apr 1;37(4):446–9.
31. Musha A, Saitoh JI, Shirai K, Yokoo S, Ohno T, Nakano T. Oral mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy: a case report. *J Med Case Rep.* 2016 Oct 18;10(1):284.
32. Taga T, Nonaka T, Manabe T, Bessho K. Exophytic Tumor Growth After Incomplete Removal of Polypoid Malignant Melanoma of the Maxillary Gingiva: A Case Report and Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Nov;74(11):2328.e1-2328.e8.
33. Tee CL, Basedow M, Strekozov B. Intra-abdominal metastatic melanoma presenting as intussusception. *ANZ J Surg.* 2016 Jun;86(6):520–2.
34. Sedassari BT, Lascane NA da S, de Freitas ALS, Mautoni MC, Sotto MN, Gallottini MHC, et al. In Situ Melanoma of the Gingiva Associated with Dense Inflammation and Pigment Deposition: A Potential Diagnostic Pitfall in Evaluating Stromal Invasion. *Head Neck Pathol.* 2016 Dec;10(4):547–51.
35. Ozaki H, Ishikawa S, Kitabatake K, Yusa K, Sakurai H, Iino M. Functional and aesthetic rehabilitation with maxillary prosthesis supported by two zygomatic implants for maxillary defect resulting from cancer ablative surgery: a case report/technique article. *Odontology.* 2016 May;104(2):233–8.
36. Tlholoe MM, Khammissa RAG, Bouckaert M, Altini M, Lemmer J, Feller L. Oral mucosal melanoma: some pathobiological considerations and an illustrative report of a case. *Head Neck Pathol.* 2015 Mar;9(1):127–34.
37. Ali EAM, Karrar MA, El-Siddig AA, Zulfu A. Oral malignant melanoma: a rare case with unusual clinical presentation. *Pan Afr Med J.* 2015;22:113.
38. Lamichhane NS, An J, Liu Q, Zhang W. Primary malignant mucosal melanoma of the upper lip: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2015 Sep 29;8:499.

39. Yang B, Li Q, Zhao H, Liu H, Tang T, Jiang C. Local anesthetic thoracoscopy for the diagnosis of metastatic pleural melanoma originated from oral malignant melanoma: case report and comments. *World J Surg Oncol*. 2015 Dec 1;13:326.
40. Song JY. Images in clinical medicine. Intraoral malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1944.
41. Wu CF, Wu CS, Yu WW, Huang MY. Complete response of huge buccal malignant melanoma in an octogenarian patient to arterial chemotherapy. *Head Neck*. 2015 Oct;37(10):E134-8.
42. Baderca F, Vincze D, Balica N, Solovan C. Mucosal melanomas in the elderly: challenging cases and review of the literature. *Clin Interv Aging*. 2014;9:929–37.
43. Mostafa MG, Hussein MRA, El-Ghorory RMH, Gadullah HAH. Gastric metastases from invasive primary mucosal epithelioid malignant melanoma of the hard palate: report of the first case in the English literature. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;8(1):15–9.
44. Mohan M, Sukhadia VY, Pai D, Bhat S. Oral malignant melanoma: systematic review of literature and report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Oct;116(4):e247-54.
45. Ahmadi-Motamayel F, Falsafi P, Baghaei F. Report of a rare and aggressive case of oral malignant melanoma. *Oral Maxillofac Surg*. 2013 Mar;17(1):47–51.
46. Lourenço S v, Bologna SB, Hsieh R, Sanguenza M, Fernandes JD, Nico MMS. Establishment and characterization of an oral mucosal melanoma cell line (MEMO) derived from a longstanding primary oral melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2013 Apr;35(2):248–51.
47. Guo W, Wang X. Gingival Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Oct 10;369(15):1452–1452. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMicm1305723>
48. Benoist LBL, van Looij MAJ. Images in clinical medicine. Melanoma of the oral cavity. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):e14.
49. Karunakaran A, Ravindran R, Shenoy M, Arshad M, Laxmi MKS. Primary mucosal melanoma: report of two cases. *J Contemp Dent Pract*. 2013 Nov 1;14(6):1189–92.
50. Thomas PS, Subhas Babu G, Anusha RL, Shetty S. Oral malignant melanoma - An unusual presentation. *Gerodontology*. 2012 Jun;29(2).
51. Mhapuskar A, Umarji H, Jain N, Behere R, Aditya A. Intra-oral malignant melanoma-- a case report and review of the literature. *N Z Dent J*. 2012 Sep;108(3):102–4.

52. Jou A, Miranda F v, Oliveira MG, Martins MD, Rados P v, Filho MS. Oral desmoplastic melanoma mimicking inflammatory hyperplasia. *Gerodontology*. 2012 Jun;29(2):e1163-7.
53. Guarneri C, Vaccaro M. Primary melanoma of the oral cavity. *QJM*. 2012 Jan;105(1):91–2.
54. Beier US, Salinas T, Puelacher W. Resection of a primary oral malignant melanoma and rehabilitative management using nasolabial flap: a case report. *Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;16(1):141–5.
55. Devi P, Bhovi T, Jayaram RR, Walia C, Singh S. Malignant melanoma of the oral cavity showing satellitism. *J Oral Sci*. 2011 Jun;53(2):239–44.
56. Baldovini C, Tosi AL, di Oto E, Reggiani C, Cappia S, Betts CM, et al. Genetic markers of oral malignant melanoma analysed by fluorescence in situ hybridisation (FISH). *Virchows Arch*. 2011 Aug;459(2):167–73.
57. Boyd BC, Au J, Aguirre A, Votta TJ. Rapidly enlarging nodular lesion of the anterior maxilla. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Nov;112(5):626–31.
58. Lourenço SV, Bologna SB, Colucci F, Neto CF, Montenegro FLM, Nico MMS. Oral mucosal melanoma of the mandibular gingiva: a case report. *Cutis*. 2010 Aug;86(2):89–93.
59. Umeda M, Murata M, Suzuki H, Yanagida T, Shibuya Y, Komori T. A case of malignant melanoma of the oral cavity alive with liver metastasis for a long period with administration of a biologic response modifier, OK432. *Kobe J Med Sci*. 2010 Oct 21;56(3):E140-7.
60. Bujas T, Pavić I, Prus A, Marusić Z, Balicević D. Primary oral malignant melanoma: case report. *Acta Clin Croat*. 2010 Mar;49(1):55–9.
61. Kruse ALD, Riener MO, Graetz KW, Luebbers HT. Mucosal malignant melanomas in head and neck surgery: a retrospective study of six patients and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg*. 2010 Sep;14(3):143–7.
62. Meleti M, Mooi WJ, van der Waal I. Melanotic pigmentation of palatal salivary glands as a possible precursor to malignant melanoma: report of an unusual case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Apr;68(4):867–9.
63. Cicconetti A, Guttadauro A, Riminucci M. Ulcerated pedunculated mass of the maxillary gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Sep;108(3):313–7.

64. Kumar SKS, Shuler CF, Sedghizadeh PP, Kalmar JR. Oral mucosal melanoma with unusual clinicopathologic features. *J Cutan Pathol*. 2008 Apr;35(4):392–7.
65. Lessa NL, Moleri AB, Merly F, Moreira LC, Moreira MJ, Antunes HS. Oral melanoma: an unusual presentation. *Dermatol Online J*. 2008 Jan 15;14(1):17.
66. Auluck A, Zhang L, Desai R, Rosin MP. Primary malignant melanoma of maxillary gingiva--a case report and review of the literature. *J Can Dent Assoc*. 2008 May;74(4):367–71.
67. Kemp S, Gallagher G, Kabani S, Moskal R. Persistent melanoma in situ: case report and review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Sep;66(9):1945–8.
68. Feller L, Masipa JN, Wood NH, Khamissa RAG, Meyerov R, Lemmer J. Primary oral melanoma associated with HIV infection. *SADJ*. 2008 Feb;63(1):016–7.
69. Spieth K, Kovács A, Wolter M, Bug R, Kaufmann R, Gille J. Topical imiquimod: effectiveness in intraepithelial melanoma of oral mucosa. *Lancet Oncol*. 2006 Dec;7(12):1036–7.
70. Athey EM, Sutton DN, Tekeli KM. Malignant mucosal melanoma of the right maxillary sinus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Nov;102(5):e20-2.
71. Dass A, Virk RS, Hundal H, Mohan H. Malignant melanoma of the mucous membranes of the head and neck: three case reports. *Ear Nose Throat J*. 2006 Apr;85(4):268–70.
72. Kahn MA, Weathers DR, Hoffman JG. Transformation of a benign oral pigmentation to primary oral melanoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Oct;100(4):454–9.
73. Garzino-Demo P, Fasolis M, Maggiore GMLT, Pagano M, Berrone S. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004 Aug;32(4):251–7.
74. López Ortega K, Soares de Araújo N, Bitu de Souza F, Magalhães MHCG. Primary malignant melanoma of the oral cavity: a case report. *Int J Dermatol*. 2004 Oct;43(10):750–2.
75. Perrotti V, Piattelli A, Rubini C, Fioroni M, Petrone G. Malignant melanoma of the maxillary gingiva: a case report. *J Periodontol*. 2004 Dec;75(12):1724–7.
76. Rowland HN, Schnetler JF. Primary malignant melanoma arising in the dorsum of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Jun;41(3):197–8.
77. Chiu TT, Lin HC, Su CY, Huang CC. Primary malignant melanoma of the tongue. *Chang Gung Med J*. 2002 Nov;25(11):764–8.

78. Notani K, Shindoh M, Yamazaki Y, Nakamura H, Watanabe M, Kogoh T, et al. Amelanotic malignant melanomas of the oral mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Jun;40(3):195–200.
79. Owens JM, Gomez JA, Byers RM. Malignant melanoma in the palate of a 3-month-old child. *Head Neck*. 2002 Jan;24(1):91–4.
80. Hayashi T, Ito J, Katsura K, Honma K, Shingaki S, Ikarashi T, et al. Malignant melanoma of mandibular gingiva; the usefulness of fat-saturated MRI. *Dentomaxillofac Radiol*. 2002 Mar;31(2):151–3.
81. Ducic Y, Pulsipher DA. Amelanotic melanoma of the palate: report of case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 May;59(5):580–3.
82. Kao SY, Yang JC, Li WY, Chang RC. Maxillary amelanotic melanoma: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Jun;59(6):700–3.
83. Tremblay JF, O'Brien EA, Chauvin PJ. Melanoma in situ of the oral mucosa in an adolescent with dysplastic nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2000 May;42(5 Pt 1):844–6.
84. Kavanagh BD, Campbell RL, Patterson JW, O'Neill RL, Cardinale RM, Kaugars GE. Desmoplastic malignant melanoma of the palatal alveolar mucosa: sustained disease-free survival after surgery and postoperative radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 Apr;89(4):465–70.
85. Hannah A, Feigen M, Quong G, Akhurst T, Berlangieri SU, Zimet A, et al. Use of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in monitoring response of recurrent neurotropic desmoplastic melanoma to radiotherapy. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2000 Feb 17;122(2):304–6.
86. Oriba HA, Stanley R, Snow SN, Mohs FE. Oral malignant melanoma treated with Mohs micrographic surgery by fixed-tissue technique. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Feb;124(2):199–201.
87. Tanaka N, Nagai I, Hiratsuka H, Kohama G. Oral malignant melanoma: long-term follow up in three patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Apr;27(2):111–4.
88. Uchiyama Y, Murakami S, Kawai T, Ishida T, Fuchihata H. Primary malignant melanoma in the oral mucosal membrane with metastasis in the cervical lymph node: MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 May;19(5):954–5.
89. Madrigal B, Fresno MF, Junquera L, Veiga M, Ablanado P, Herrero A. De novo desmoplastic neurotropic melanoma of the lower lip. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998 Oct;86(4):452–6.

90. Tanaka N, Kohama G. Melanoma of the tongue: case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997 Dec;55(12):1469–71.
91. Ueta E, Miki T, Osaki T, Iwata J, Sonobe H. Desmoplastic malignant melanoma of the gingiva: case report and review of the literature. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996 Nov;32B(6):423–7.
92. Nakahara H, Kitamura R, Shirasuna K. Simultaneous malignant melanoma and squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995 Dec;53(12):1455–7.
93. Jacob OJ, Murthy DP, Sengupta SK. Primary malignant melanomas of the oral cavity in Papua New Guinea. *Aust N Z J Surg.* 1995 Aug;65(8):585–7.
94. Schoeman R, Subramanian L, Schoeman G. Severe hemorrhage from a pigmented exophytic mass. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995 Oct;80(4):381–3.
95. Horiuchi N, Tsunoda T, Suetake T, Kato T. Oral mucosa malignant melanoma in situ with involvement of the perioral skin. *Dermatology.* 1994;188(1):66–8.
96. Yoshida H, Mizukami M, Hirohata H, Hagiwara T. Response of primary oral malignant melanoma to interferon: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994 May;52(5):506–10.
97. Smyth AG, Ward-Booth RP, Avery BS, To EW. Malignant melanoma of the oral cavity—-an increasing clinical diagnosis? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Aug;31(4):230–5.
98. Kurihara K, Sanada E, Yasuda S, Yamasaki H. Desmoplastic malignant melanoma of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 Aug;74(2):201–5.
99. Taylor CO, Lewis JS. Histologically documented transformation of benign oral melanosis into malignant melanoma: a case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990 Jul;48(7):732–4.
100. Kippax JB, Meyer ER, Gilmore W. Oral melanoma with oral squamous carcinoma: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988 Jul;46(7):620–5.
101. Eckardt A. Primary malignant melanoma of the oral mucosa: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987 Dec;45(12):1065–8.
102. Rintala AE. Solitary metastatic melanoma of the soft palate. *Ann Plast Surg.* 1987 Nov;19(5):463–5.
103. Green TL, Greenspan D, Hansen LS. Oral melanoma: report of case. *J Am Dent Assoc.* 1986 Oct;113(4):627–9.

104. Conley JJ, Donovan DT. A New Technique for Total Reconstruction of the Lower Lip in a Patient with Malignant Melanoma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1986 Mar 1;94(3):393–7.
105. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO, Krekorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer*. 1985 Apr 1;55(7):1543–51.
106. Delbello A, Sandri P, Mustacchi G. Palliative cryosurgery for oral cavity malignant melanoma: a case report. *Tumori*. 1985 Feb 28;71(1):89–90.
107. Steidler NE, Reade PC, Radden BG. Malignant melanoma of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg*. 1984 May;42(5):333–6.
108. Enomoto T, Hamada M, Enomoto T. Cryosurgery and OK 432 in the treatment of malignant melanoma. *Arch Otolaryngol*. 1984 Feb;110(2):127–9.
109. Batsakis JG, Bauer R, Regezi JA, Campbell T. Desmoplastic melanoma of the maxillary alveolus. *J Oral Surg*. 1979 Feb;37(2):107–9.
110. Powell JP, Cummings CW. Melanoma and the differential diagnosis of oral pigmented lesions. *Laryngoscope*. 1978 Aug;88(8 Pt 1):1252–65.
111. Medak H, McGrew EA, Burkalow P, Jans RB. Definitive cytopathologic characteristics of primary oral melanoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1969 Feb;27(2):237–46.
112. Broomhall C. Malignant melanoma of the oral cavity in Ugandan Africans. *Br J Surg*. 1967 Jul;54(7):581–4.
113. Garrington GE, Scofield HH, Cornyn J, Lacy GR. Intraoral malignant melanoma in a human albino. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1967 Aug;24(2):224–30.
114. HAYTON-WILLIAMS DS. A case of intra-oral melanoma: innocence to malignancy. *Proc R Soc Med*. 1962 Jun;55:485–6.
115. Boulaadas M, Benazzou S, Mourtada F, Sefiani S, Nazih N, Essakalli L, et al. Primary Oral Malignant Melanoma From the Departments of *Oral.
116. González-García R, Naval-Gías L, Martos PL, Nam-Cha SH, Rodríguez-Campo FJ, Muñoz-Guerra MF, et al. Melanoma of the oral mucosa. Clinical cases and review of the literature. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 10(3):264–71.
117. Bajpai M, Pardhe N, Chandolia B. Malignant Melanoma Of Oral Cavity. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 29(1):183.
118. Sivakumar G, Sivapathasundharam B, Karthiga KS. Malignant melanoma of the oral cavity--case reports and review of literature. *Indian J Dent Res*. 15(2):70–3.

119. Verma N, Srivastava A. Primary malignant melanoma of mandibular gingiva: A rare case report. *J Cancer Res Ther.* 17(6):1565–8.
120. Ogura I, Sasaki Y, Kameta A, Sue M, Oda T. A Rare Case of Malignant Melanoma of the Mandible: CT and MRI Findings. *Chin J Dent Res.* 20(2):111–4.
121. Whitten JB. Fine structure of an intraoral nevocytic melanoma. *J Dent Res.* 49(3):636.
122. CHAUDHRY AP, HAMPEL A, GORLIN RJ. Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 105 cases. *Cancer.* 11(5):923–8.
123. McDonald JS, Miller RL, Wagner W, Giammara B. Acral lentiginous melanoma of the oral cavity. *Head Neck Surg.* 5(3):257–62.
124. Paulo LFB de, Servato JPS, Rosa RR, Oliveira MTF, Faria PR de, Silva SJ da, et al. Primary amelanotic mucosal melanoma of the oronasal region: report of two new cases and literature review. *Oral Maxillofac Surg.* 2015 Dec;19(4):333–9.
125. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DH, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head and Neck.* 2002;24(3):247–57.
126. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, di Spirito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma: A review of the literature. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2008 Aug 1;37(7):383–8.
127. Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer.* 1974 Aug;34(2):358–70.
128. Umeda M, Shimada K. Primary malignant melanoma of the oral cavity—its histological classification and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1994 Feb;32(1):39–47.
129. Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, Shaha AR, Khafif A, Devaney KO, et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. Vol. 83, *Journal of Surgical Oncology.* 2003. p. 116–22.