

MELANOMA ORAL: O QUE O DENTISTA PRECISA SABER?

ORAL MELANOMA: WHAT DOES THE DENTIST NEED TO KNOW?

Gabriel Bassan Marinho Maciel¹, Taline Laura Guse²

RESUMO

O melanoma oral é uma neoplasia maligna de melanócitos, caracterizada por um comportamento agressivo e prognóstico extremamente reservado. Melanomas na cavidade oral são raros e geralmente são diagnosticados em estágio avançado, reduzindo a sobrevida dos pacientes. O objetivo desta revisão narrativa de literatura é compilar os aspectos essenciais do melanoma oral e demais pigmentações para orientar o diagnóstico precoce pelo cirurgião-dentista. Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, Embase, Lilacs e Cochrane. O melanoma oral apresenta-se como uma mácula ou nódulo, de coloração castanha ou preta, podendo demonstrar variações na cor e até mesmo despigmentações. Ele tem predileção pelo palato e pela gengiva maxilar, usualmente é assintomático, e aparenta acometer ligeiramente mais o sexo masculino, especialmente entre a 4^a e 7^a décadas de vida. Apesar de possuir características clínicas similares com o melanoma cutâneo, são consideradas variantes distintas. O cirurgião-dentista deve conhecer as principais características clínicas do melanoma oral e demais pigmentações da cavidade oral a fim de realizar o diagnóstico precoce da neoplasia e conduzir o caso adequadamente.

Palavras-chave: Melanoma; Neoplasias; Patologia Bucal; Diagnóstico.

ABSTRACT

Oral melanoma is a malignant neoplasm of melanocytes, characterized by aggressive behavior and an extremely poor prognosis. Melanomas in the oral cavity are rare and are usually diagnosed at an advanced stage, reducing patient survival. The aim of this narrative literature review is to compile the essential aspects of oral melanoma and other pigmentations to guide early diagnosis by the dentist. Comprehensive searches were conducted in the PubMed, Embase, Lilacs, and Cochrane databases. Oral melanoma typically presents as a macule or nodule, brown or black in color, and may show variations in color and even depigmentation. It has a predilection for the palate and maxillary gingiva, is usually asymptomatic, and affects slightly more males, especially between the 4th and 7th decades of life. Although they share similar clinical characteristics with cutaneous melanoma, they are considered distinct variants. Dentists must be aware of the main clinical characteristics of oral melanoma and other pigmentations of the oral cavity to make an early diagnosis of the neoplasm and manage the case appropriately.

Keywords: Melanoma; Neoplasms; Pathology, Oral; Diagnosis.

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, ênfase em Patologia Bucal, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

² Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil

Como citar este artigo: Maciel GBM, Guse TL. Melanoma oral: O que o dentista precisa saber?. Rev Nav Odontol. 2024; 51(2): 50-56.

Recebido em: 21/05/2024

Aceito em: 20/08/2024

INTRODUÇÃO

O melanoma é um tumor maligno de melanócitos (1), que são células produtoras de melanina encontradas na camada basal da epiderme (2). Essa neoplasia é caracterizada por um comportamento muito agressivo, podendo ocorrer em pele, na úvea e em mucosas (1,3). O melanoma oral (MO) é extremamente raro, representando 0,5% de todos os tumores malignos orais (1,4). Contudo, é mais invasivo do que o melanoma cutâneo (MC), bem como está associado a uma maior probabilidade de disseminação para outras regiões do corpo, e a maiores taxas de recidiva após tratamento (5), apresentando um prognóstico extremamente reservado (6).

Usualmente, o MO não apresenta sintomas, o que retarda a busca de atendimento especializado (7). Ademais, por existirem diversas entidades benignas com aspecto clínico similar ao melanoma em estágio inicial – como o nevo, a mácula melanocítica e o melanoacantoma–, a lesão pode ser mal diagnosticada (8). Tendo em vista que o cirurgião-dentista tem papel central na identificação precoce do MO, esta revisão narrativa de literatura tem como objetivo compilar os aspectos clínicos, diferenciais, histológicos e de manejo dessa neoplasia maligna.

REVISÃO DE LITERATURA

Metodologia

Elaborou-se uma estratégia de busca combinando o termo *mesh* “Melanoma” com seus respectivos *entry terms* “Melanomas” OR “Malignant Melanoma”

OR “Melanoma, Malignant”; o termo *mesh* “Mouth” com seus *entry terms* “Oral Cavity” OR “Cavity, Oral”; e o termo *mesh* “Neoplasms” com seus *entry terms* “Tumor” OR “Neoplasm” OR “Cancer”. Os termos livres “pigmented lesions” OR “diagnosis” OR “nevus” OR “biopsy” foram adicionados à estratégia de busca, a qual foi adaptada para as diferentes bases de dados Pubmed, Embase, Lilacs e Cochrane. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais, estudos clínicos, revisões narrativas e sistemáticas; artigos em inglês, português ou espanhol; e, publicados nos últimos vinte anos. Os critérios de exclusão consistiram em estudos em animais, cartas, resumos de conferências e teses. Buscas adicionais foram realizadas nas listas de referências dos artigos incluídos. As características clínicas, diferenciais, histológicas e de conduta sobre o MO foram extraídas das referências selecionadas.

Classificação

O melanoma é responsável por cerca de 1,7% dos diagnósticos mundiais de câncer e por mais de 80% das mortes por câncer de pele (2). Os melanomas classificam-se em *cutâneos*, que correspondem a 90% dos casos; e em *não cutâneos*, os quais incluem o melanoma uveal e o melanoma mucoso (3). O tipo mucoso (1%), descrito pela primeira vez em 1859 (9), afeta diversas superfícies corporais, e, sendo mais agressivo, tem um prognóstico pior em relação ao MC (3). Além da cavidade oral, pode desenvolver-se na cavidade nasal, seios paranasais, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e laringe (10), como resumido na Figura 1.

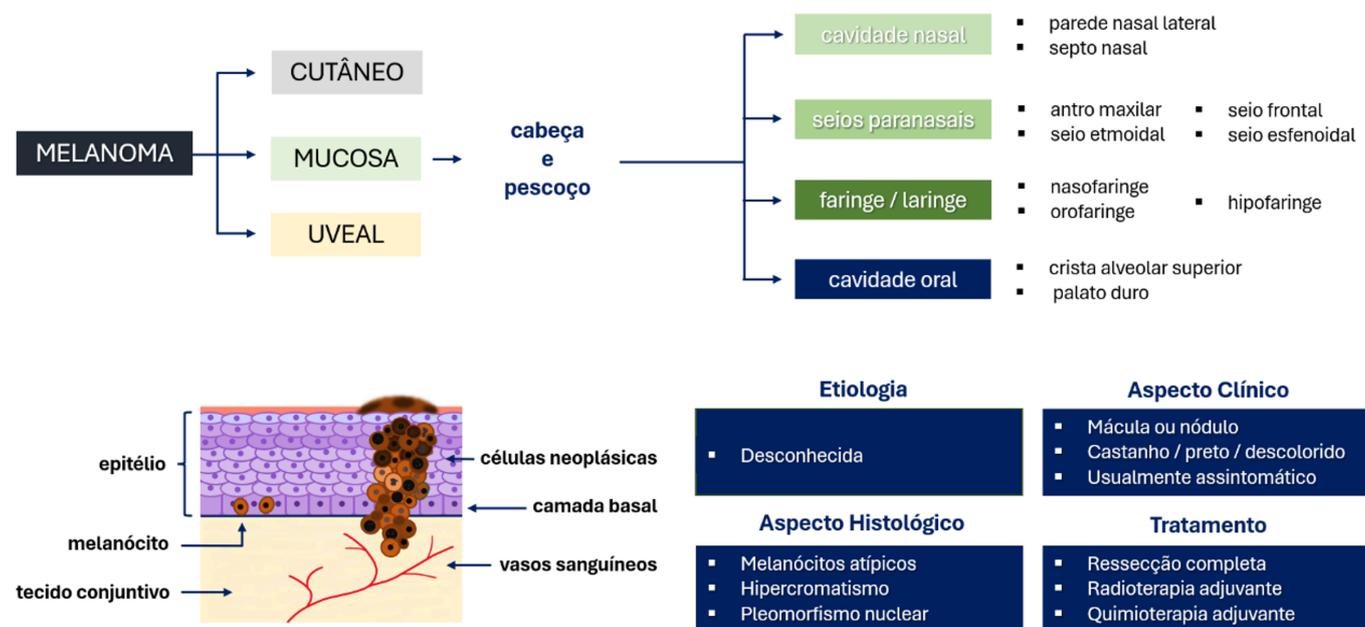


Figura 1: Classificação dos tipos de melanoma e os locais relatados em cabeça e pescoço com seus respectivos sítios mais acometidos (acima); Esquema do aspecto histológico do MO e resumo dos principais pontos sobre etiologia, aspecto clínico, histológico e tratamento da lesão (abaixo).

Patogênese e fatores de risco

No melanoma, ocorre proliferação dos melanócitos. Na pele, a melanina é transferida para os queratinócitos e atua como uma barreira contra a radiação ultravioleta solar, o principal fator de risco associado ao MC (1,11). Na cavidade oral, a radiação solar não influencia na patogênese do melanoma, à qual nenhum fator de risco claro foi identificado (10,12). Não obstante, tabagismo, álcool, irritações crônicas causadas por próteses dentárias e exposição ao formaldeído têm sido propostas na etiopatogenia da lesão (4), ao passo que associação viral com papilomavírus, herpes e poliomavírus parece improvável (8,13). Fatores genéticos estão envolvidos (7), e a população asiática é mais afetada, por motivos ainda desconhecidos (14). A maior parte dos casos de MO reincide na mucosa normal, enquanto aproximadamente 30 a 37% surgem a partir de pigmentações preexistentes há vários meses ou até anos (7).

Aspecto Clínico

O MO tem predileção pelo palato e pela gengiva maxilar, onde é descrito como uma mácula ou nódulo, com coloração castanha ou preta, com margens

irregulares (1,15). Pode demonstrar variação de cor, com tonalidades pretas, castanhas, cinzentas, roxas e vermelhas (7), assim como podem ser vistas lesões satélites adjacentes (10). A forma amelanótica do MO tem pouca pigmentação e ocorre em 30% dos casos, sendo caracterizada como uma lesão plana ou nodular e eritematosa (16). Outras localidades possíveis do MO são a gengiva mandibular, a mucosa jugal e o assoalho da boca (17).

O MO usualmente é uma lesão assintomática, especialmente no estágio inicial, no qual é muito similar ao nevo ou mácula melanocítica; entretanto, conforme o MO cresce, apresenta ulceração, sangramento, e a dor pode ser a última manifestação (10,17). Os homens parecem ser ligeiramente mais acometidos do que as mulheres (1,7,15), especialmente entre a quarta e sétima décadas de vida, com uma média de idade de 60 anos (7).

Diagnóstico Diferencial

A cavidade oral pode apresentar lesões pigmentadas de natureza completamente distintas, que podem ser disseminadas ou focais, como resumido na Figura 2.

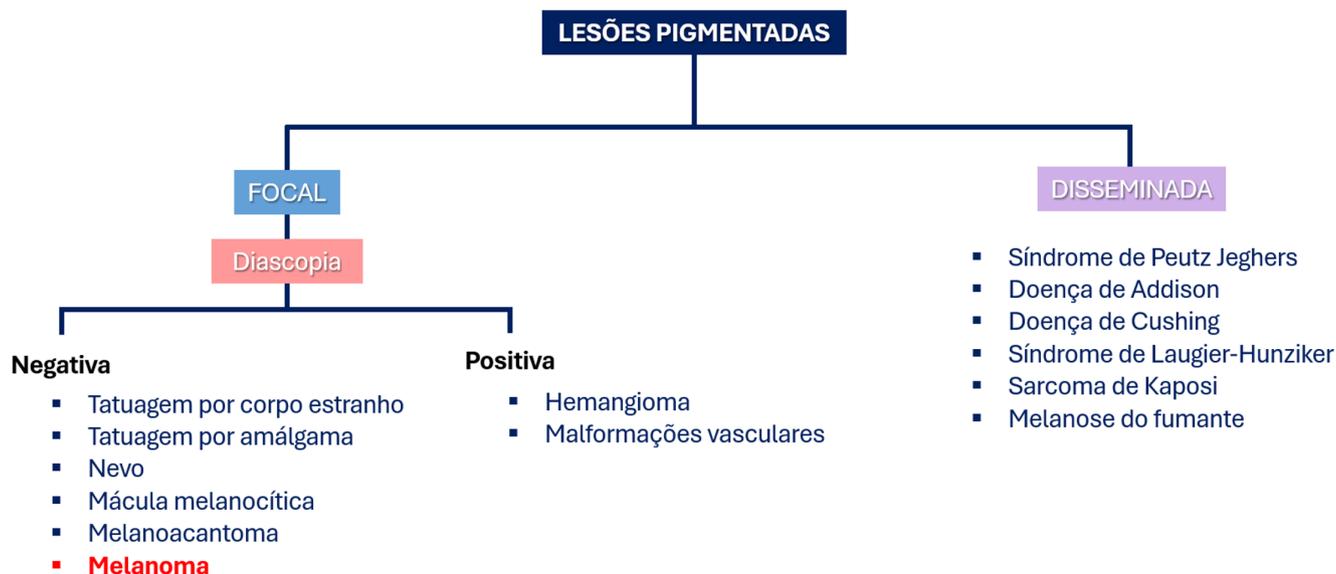


Figura 2: Esquema das principais lesões pigmentadas que podem fazer diagnóstico diferencial com o MO, classificadas quanto à distribuição em focal e disseminadas, e em relação à manobra de diascopeia em negativas ou positivas.

As pigmentações focais fazem diagnóstico diferencial com o melanoma em estágios iniciais (18). Já pigmentações disseminadas podem estar associadas à pigmentação fisiológica ou às condições sistêmicas que se manifestam desde a infância ou na vida adulta. A Síndrome de Peutz-Jeghers, por exemplo, é uma doença genética rara ligada às mutações do gene supressor de tumor STK11 que se manifesta logo na infância. Pigmentações marrons ou pretas são nítidas na região perioral, afetando

também a mucosa oral e a pele das mãos. Na Doença de Addison, ocorre destruição do córtex adrenal gerando insuficiência de hormônios corticosteroides, havendo pigmentação macular difusa principalmente na mucosa jugal, palato, lábios e gengiva. Os testes avaliando níveis plasmáticos de ACTH (hormônio adrenocorticotrópico) e dos níveis séricos do cortisol são úteis no diagnóstico desta doença (19).

As pigmentações na Doença de Addison são similares às da Doença de Cushing (18), a qual é oca-

sionada por uma ativação pituitária patológica que eleva os níveis séricos de corticosteróides (20). O Sarcoma de Kaposi em estágio inicial é uma neoplasia endotelial vascular associada ao HHV-8 (herpesvírus humano 8) mais frequente em pacientes com AIDS e suas lesões orais são planas ou ligeiramente elevadas, com coloração que varia de marrom ao roxo, normalmente bilaterais (21). Ademais, deve-se reconhecer a melanose do fumante, uma produção excessiva de melanina em resposta às substâncias tóxicas do fumo de tabaco, e que afeta principalmente a gengiva anterior mandibular, mas também a mucosa bucal, o lábio, o palato duro e a língua (19).

As pigmentações focais, por sua vez, podem ser diferenciadas ao exame de diascopia entre as positivas e as negativas. A técnica de diascopia, ou vitropressão, consiste na aplicação de pressão com uma lâmina de vidro sobre a lesão e, se observada isquemia no local, há indício de origem vascular para a mesma. A diascopia positiva é observada em casos de hemangioma, uma proliferação benigna de vasos sanguíneos associada à infância; e nas malformações vasculares, as quais são defeitos da morfogênese vascular. O aspecto clínico dessas duas patologias é similar e consiste em máculas, pápulas, ou nódulos que variam do vermelho ao roxo, com superfície lisa ou lobulada (22).

As lesões negativas à diascopia incluem as tatuagens por corpo estranho, como amálgama e grafite, e as lesões melanocíticas, como o nevo, a mácula melanocítica, e o melanoacantoma (20). Os nevos são proliferações de células névicas pequenas e ovóides, comuns na pele mas raras na cavidade oral, onde acometem principalmente o palato (19). A variante do nevo denominada nevo de Spitz, ou *melanoma juvenil benigno*, é uma lesão que compartilha alguns aspectos histopatológicos com o melanoma mas não é maligna, tendo ocorrência maior na infância (22). A mácula melanocítica, ou *melanose focal*, é uma lesão decorrente do aumento da produção de melanina com ocasional elevação da quantidade de melanócitos, em que há predileção por mulheres e o sítio mais acometido é o vermelhão do lábio inferior. Por sua vez, o melanoacantoma é uma proliferação de melanócitos dendríticos com predileção por mulheres negras, na terceira e quarta décadas de vida, sendo a mucosa jugal a região mais afetada (19,21).

Tendo em vista que o aspecto clínico das lesões melanocíticas pode ser indistinguível do MO em fase inicial, a biópsia é fundamental. Lesões de grandes dimensões devem ser submetidas à biópsia incisional em sua porção mais espessa, enquanto que lesões menores podem ser abordadas por biópsia excisional, caso o aspecto não sugestione malignidade (23). Algumas vezes, o MO pode estar disseminado, e seu estadiamento segue a classificação TNM (tu-

mor, nódulo, metástase) (10), com o auxílio de ultrassonografia ou tomografia computadorizada de cabeça, pescoço e regiões toracoabdominais para definição diagnóstica (23).

Aspecto Histopatológico

O MO é uma neoplasia com características histológicas variadas (24). Observam-se melanócitos epitelióides, fusiformes, ou plasmocitóides, com núcleos vesiculares grandes e nucléolos salientes encontrados no epitélio e na junção com o tecido conjuntivo (25). A maior parte dos melanomas contém melanina, havendo hiperpigmentação da camada basal (26), e poucos casos são amelanóticos (25). O padrão microscópico de disseminação pagetóide é usualmente observado em qualquer tipo de melanoma, em que melanócitos isolados ou em grupos infiltram-se nas camadas acima das células basais do epitélio (27). O exame imuno-histoquímico é uma técnica diagnóstica complementar que emprega na maioria das vezes três biomarcadores principais, tendo a proteína S-100 demonstrando reatividade em 97% dos casos, a HMB-45 em 71%, e a MART-1 (Melan-A) em 74% (26).

Tratamento e Prognóstico

O MO é tratado com ressecção cirúrgica ampla do tumor (28), executada sem levar em conta o índice de Breslow, que é a espessura da lesão, desde a camada mais superficial até a mais profunda atingida por células tumorais (4). A dissecação dos linfonodos cervicais é realizada em pacientes com metástases regionais clinicamente evidentes (4). Recorrências locais ou distantes são comuns e levam muitos pacientes a óbito, sendo associadas ao tamanho do tumor, à invasão vascular e à não ressecções radicais da lesão (28). Os sítios mais prevalentes de metástases são pulmões, fígado, cérebro, ossos e gânglios linfáticos (16). A radioterapia pode auxiliar no controle local da doença (13), ainda mais quando a cirurgia não atinge margens negativas (28). Comparada à quimioterapia e radioquimioterapia adjuvantes, as três modalidades demonstram uma taxa de sobrevivência em 5 anos similares entre si. Contudo, o prognóstico do MO geralmente é ruim, independentemente do tipo de tratamento empregado (29).

DISCUSSÃO

O melanoma é uma neoplasia de comportamento agressivo, e prevê-se que sua incidência aumente nas próximas décadas (2). O MO, o qual corresponde de 2 a 8% de todos os melanomas (12), representa um desafio em termos de diagnóstico e manejo para o cirurgião-dentista. O MO e o MC atualmente

são consideradas variantes distintas entre si, tanto molecularmente (28) quanto em comportamento (7), já que o MO é mais invasivo que a variante em pele (5,8), além de mais raro (1). Ademais, está estabelecido na literatura que a patogênese do MC é fortemente associada à radiação solar, sendo modulada por fatores genéticos (2). No entanto, o mecanismo de desenvolvimento da variante oral ainda é desconhecido (10); a recente revisão sistemática de Thuairé *et al.* (4) não identificou nenhum fator de risco definido para o MO. Dessa forma, destaca-se a necessidade de pesquisas futuras a fim de preencher essa lacuna no entendimento da etiopatogênese do MO.

O diagnóstico do MO é complexo tendo em vista que a sua aparência clínica, principalmente em estágios iniciais, pode ser similar à de outras lesões pigmentadas focais benignas, como nevo, mácula melanocítica e melanoacantoma. Além disso, o MO é usualmente assintomático e progride despercebido pelo paciente, atrasando seu diagnóstico (7,15,30). Em particular, o reconhecimento clínico da forma amelanótica do MO é desafiadora pela falta de pigmentação (16). Ao deparar-se com uma lesão oral pigmentada, inicialmente o cirurgião-dentista deve excluir a hipótese da presença de alguma doença sistêmica ou síndrome que possa provocar pigmentações orais. Para isso, além do quadro de múltiplas lesões, podem ser necessários exames laboratoriais complementares, como mensuração de hormônios corticosteroides ou identificação de agentes infecciosos.

Descartadas as lesões disseminadas, a etapa seguinte do raciocínio diagnóstico é verificar uma possível origem vascular da pigmentação focal através da manobra de diascopia, na qual pode-se excluir as hipóteses de hemangioma e malformação vascular, se o resultado for negativo. Quando há suspeita de tatuagem por amálgama, exames radiográficos podem ser úteis ao demonstrarem fragmentos metálicos na mucosa. O sistema ABCDE é tradicionalmente empregado para diferenciar o MC de pigmentações benignas, em que cada letra representa uma característica associada à lesão maligna: A, assimetria; B, bordos irregulares; C, coloração heterogênea, com tons de vermelho, branco e azul; D, diâmetro maior que 6 mm, e E, evolução ao longo do tempo, isto é, alterações no tamanho, forma, coloração ou sintomatologia (17,31). Apesar de sua utilidade na detecção precoce do MC, não se correlaciona tão bem com o MO, mas pode servir como uma base para sua avaliação, tendo em vista que muitas das características do MC já foram observadas na lesão oral (31). Da mesma forma, a classificação de Clark e Breslow para o MC também não tem correlação confiável para o MO (16). Nos

casos em que a origem da pigmentação focal não puder ser determinada, a biópsia deve ser realizada para excluir a possibilidade do MO, especialmente quando a lesão for localizada no palato ou na gengiva maxilar, as áreas de maior predileção da doença.

O manejo do paciente com melanoma requer uma abordagem multidisciplinar (17), sendo base do tratamento do MO a ressecção completa do tumor (32). Sua dificuldade, contudo, consiste na obtenção de margens de excisão amplas e definidas (16). O emprego de radioterapia após a cirurgia está associado a uma redução na possibilidade de recorrência local (33), mas essa questão ainda é controversa e motivo de debate (6). No MC, as mutações genéticas são conhecidas, sendo elas BRAF V600E, mutações NRAS e mutações no promotor TERT (4,34,35). O conhecimento dessas mutações permitiu a criação de terapias sistêmicas adjuvantes para o MC: a imunoterapia é indicada para pacientes com alto risco de recorrência do tumor e emprega anticorpos anti-CTLA-4 e anti-PD-1 (4), sendo aplicada sozinha ou combinada com terapia alvo, a qual utiliza BRAF e inibidores de MEK (28). No entanto, a raridade do MO dificulta a pesquisa com alto nível de evidência e o desenvolvimento de terapias sistêmicas específicas como ocorre para o MC (28).

Mesmo com progressos no tratamento do melanoma, a taxa de sobrevivência em 5 anos para casos avançados permanece baixa (36), um dado que ressalta a importância da investigação rigorosa de qualquer lesão pigmentada para o diagnóstico precoce do MO. O cirurgião-dentista deve inspecionar a cavidade oral regularmente em busca de alterações, informar e incentivar o autoexame do paciente (7).

CONCLUSÃO

O melanoma em cavidade oral é uma doença rara e com prognóstico reservado. Considerando que a lesão é geralmente assintomática até estágios avançados, assim como pode ser similar clinicamente a entidades pigmentadas benignas, o diagnóstico precoce pelo cirurgião-dentista é essencial para redução da mortalidade. Nesse sentido, qualquer pigmentação sem explicação na cavidade oral deve ser avaliada com rigor e precisão.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Autor de correspondência:

Gabriel Bassan Marinho Maciel
Endereço: Rua Álvaro Hoppe, nº 60, Bairro Cambi CEP 97105410 – Santa Maria, RS, Brasil
Email: gabrielbmmaciell@yahoo.com.br

REFERÊNCIAS

1. Sen S, Sen S, Kumari MG, Khan S, Singh S. Oral Malignant Melanoma: A Case Report. *Prague Med Rep.* 2021;122(3):222-7.
2. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel).* 2021 Oct 20;9(4):63.
3. Ma Y, Xia R, Ma X, Judson-Torres RL, Zeng H. Mucosal Melanoma: Pathological Evolution, Pathway Dependency and Targeted Therapy. *Front Oncol.* 2021 Jul 19;11:702287.
4. Thuairé A, Nicot R, Boileau M, Raoul G, Descarpentries C, Mouawad F, *et al.* Oral mucosal melanoma - A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022 Oct;123(5):e425-e432.
5. Moltajaei MH, Pourzare Mehrbani S, Motahari P, Rezapour R. Clinicopathological and prognostic value of Ki-67 expression *in* oral malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2022 Summer;16(3):140-6.
6. Yamada SI, Hasegawa T, Yamakawa N, Tamura M, Takizawa A, Kakei Y, *et al.* Oral melanoma: a multicenter study of 69 patients from Japan. *Clin Oral Investig.* 2022 Oct;26(10):6187-93.
7. Lambertini M, Patrizi A, Fanti PA, Melotti B, Caliceti U, Magnoni C, *et al.* Oral melanoma and other pigmentations: when to biopsy?. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Feb;32(2):209-14.
8. Usta SZ, Uchihashi T, Kodama S, Kurioka K, Inubushi T, Shimooka T, *et al.* Current Status and Molecular Mechanisms of Resistance to Immunotherapy *in* Oral Malignant Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2023 Dez 8;24(24):17282.
9. 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.
10. Nenclares P, Ap Dafydd D, Bagwan I, Begg D, Kerawala C, King E, *et al.* Head and neck mucosal melanoma: The United Kingdom national guidelines. *Eur J Cancer.* 2020 Oct;138:11-8.
11. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17-48.
12. Rodrigues BT, Cunha JL, Albuquerque DM, Chagas WP, Freire ND, Agostini M, *et al.* Primary melanoma of the oral cavity: A multi-institutional retrospective analysis in Brazil. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 Mai 1;26(3):e379-e386.
13. Nomura M. Definitive treatment for head and neck mucosal melanoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2023 Dez 7;53(12):1112-8.
14. Sortino-Rachou AM, Cancela Mde C, Voti L, Curado MP. Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol.* 2009 Mar;45(3):254-8.
15. Williams MD. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Mucosal Melanomas. *Head Neck Pathol.* 2017 Mar;11(1):110-7.
16. Abati S, Sandri GF, Finotello L, Polizzi E. Differential Diagnosis of Pigmented Lesions in the Oral Mucosa: A Clinical Based Overview and Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2024 Jul 8;16(13):2487. doi: 10.3390/cancers16132487.
17. Aloua R, Kaouani A, Kerdoud O, Salissou I, Slimani F. Melanoma of the oral cavity: A silent killer. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Jan 18;62:182-5.
18. Sreeja C, Ramakrishnan K, Vijayalakshmi D, Devi M, Aesha I, Vijayabanu B. Oral pigmentation: A review. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015 Ago;7(Supl 2):S403-8.
19. Rosebush MS, Briody AN, Cordell KG. Black and Brown: Non-neoplastic Pigmentation of the Oral Mucosa. *Head Neck Pathol.* 2019 Mar;13(1):47-55.
20. Alawi F. Pigmented lesions of the oral cavity: an update. *Dent Clin North Am.* 2013 Oct;57(4):699-710.
21. 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.
22. TW, Ahern MC, Giubellino A. The Spectrum of Spitz Melanocytic Lesions: From Morphologic Diagnosis to Molecular Classification. *Front Oncol.* 2022 Jun 7;12:889223.
23. PM, Brizuela M, Mazzoni T. Oral Melanoma. 2023 Apr 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
24. Alaeddini M, Etemad-Moghadam S. Immunohistochemical profile of oral mucosal and head and neck cutaneous melanoma. *J Oral Pathol Med.* 2015 Mar;44(3):234-8.
25. De Andrade BA, Toral-Rizo VH, León JE, Contreras E, Carlos R, Delgado-Azañero W, *et al.* Primary oral melanoma: a histopathological and immunohistochemical study of 22 cases of Latin America. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Mai 1;17(3):e383-e388.
26. Venugopalan S, Makadia R, Parsana M. Oral Malignant Melanoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Dez;74(Supl 3):6095-9.
27. Veronese LA, Marques MEA. Critérios anatomopatológicos para melanoma maligno cutâneo: análise qualitativa de sua eficácia e revisão da literatura. *J Bras Patol Med Lab [Internet].* 2004 Abr;40(2):99-112.
28. Santeufemia DA, Palmieri G, Miolo G, Colombino M, Doro MG, Froggeri L, *et al.* Current Trends in Mucosal Melanomas: An Overview. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 21;15(5):1356.
29. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, Vescovi P, Sesenna E, van der Waal I. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck.* 2008 Dez;30(12):1543-51.
30. Hasan S, Jamdar SF, Jangra J, Al Beajji SM. Oral malignant melanoma: An aggressive clinical entity - Report of a rare case with review of literature. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016 Mar-Abr;6(2):176-81. doi: 10.4103/2231-0762.175145.
31. Patel PB, Wright JM, Kang DR, Cheng YL. 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 Jul;126(1):e21-e30.

32. Chae YS, Lee JY, Lee JW, Park JY, Kim SM, Lee JH. Survival of oral mucosal melanoma according to treatment, tumour resection margin, and metastases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Nov;58(9):1097-102.
33. Yao JJ, Zhang F, Zhang GS, Deng XW, Zhang WJ, Lawrence WR, *et al.* Efficacy and safety of primary surgery with postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a single-arm Phase II study. *Cancer Manag Res.* 2018 Dez 14;10:6985-96.
34. Fujisawa Y, Yoshikawa S, Minagawa A, Takenouchi T, Yokota K, Uchi H, *et al.* Clinical and histopathological characteristics and survival analysis of 4594 Japanese patients with melanoma. *Cancer Med.* 2019 Mai;8(5):2146-56.
35. Iiris S, Sara D, Hanna A, Tuula S, Matti M. Tongue metastasis of malignant melanoma: A case report and a systematic review of the literature. *Oral Dis.* 2024 Abr;30(3):949-56.
36. Basilicata M, Terrano V, D'Aurelio A, Bruno G, Troiani T, Bollero P, *et al.* Oral Adverse Events Associated with BRAF and MEK Inhibitors in Melanoma Treatment: A Narrative Literature Review. *Healthcare (Basel).* 2024 Jan 2;12(1):105.