
Andressa da Silva Coelho

Graduanda em Odontologia pela FO/UERJ

Bruno Teixeira Gonçalves Rodrigues

Graduando em Odontologia pela FO/UERJ

Wagner Pinto das Chagas

Mestre em HIV/AIDS e Hepatites Virais/UNIRIO.

Professor do curso de Atualização em Estomatologia/UERJ

Mônica Simões Israel

Doutora em Patologia/UFF. Professora Adjunta de Estomatologia FO/UERJ.

Coordenadora do curso de Especialização em Estomatologia

RESUMO

O Melanoma Oral (MO) é uma doença maligna rara que é originada por meio da transformação maligna dos melanócitos, sendo o palato, a gengiva e a mucosa bucal os principais sítios de localização do tumor. O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre melanoma oral. Com isso, foi feita uma busca bibliográfica nos sites: "PubMed" e "Web of Science, sendo utilizadas as palavras chaves: "Oral Melanoma", "Cavity Oral", "Oral Malignant melanoma" e "Oral Mucosal Melanoma". Por meio dessa pesquisa, foram selecionados 18 artigos que apresentariam as possíveis etiologias da doença, a epidemiologia, os métodos de diagnóstico e os tratamentos que estão sendo utilizados. Dessa forma, foi possível afirmar que o Melanoma Oral é uma lesão difusa, rara e com um prognóstico ruim. O diagnóstico é feito por uma biópsia incisional e o tratamento mais comum é a ressecção cirúrgica, apesar da baixa sobrevida dos pacientes. Portanto, o estudo da patogênese é fundamental para o estabelecimento de um protocolo de tratamento mais eficaz.

Palavras-chaves: Melanoma Oral. Cavidade Oral. Melanoma Mucoso Oral. Neoplasia Maligna Oral.

ABSTRACT

Oral Melanoma (MO) is a rare malignant disease that originates from the malignant transformation of melanocytes. The aim of this work is to conduct a literature review on oral melanoma. Thereby, a bibliographic search was made on the websites: "PubMed" and "Web of Science, using the keywords: "Oral Melanoma", "Cavity Oral", "Oral Malignant melanoma" and "Oral Mucosal Melanoma". Through this research, 18 articles were selected that presented the etiology of the disease, the epidemiology, the diagnostic methods and the treatments that are in used. Thus, it was possible to state that the Oral Melanoma is a rare diffuse lesion with poor prognosis. The diagnosis is achieved by incisional biopsy and the most common treatment is surgical resection, despite the low survival rate of patients. Therefore, the study of the pathogenesis is fundamental for the establishment of a more effective treatment protocol.

Keywords: Oral Melanoma. Oral cavity. Oral Mucous Melanoma. Oral Malignant Neoplasia.

INTRODUÇÃO

O Melanoma é uma neoplasia maligna composta por melanócitos neoplásicos, células responsáveis pela produção de melanina, que podem apresentar um fenótipo diferenciado. Esses fenótipos estão associados ao grau de severidade da doença e prevalência de metástases e invasões vasculares (ASCIERTO et al, 2017).

Existem dois tipos de melanoma, o cutâneo e o que acomete mucosas. O melanoma que acomete mucosas corresponde à apenas 1,3% de todos os casos de melanoma (ASCIERTO et al, 2017). Incluído no melanoma de mucosa está o melanoma oral (MO), que é uma lesão bastante rara, apresentando uma taxa de frequência de 0,2 por milhão por ano (ASCIERTO et al, 2017; SINGH et al, 2019).

Ainda não há comprovação científica para afirmar a etiologia do MO, apesar de alguns autores acreditarem que o tabagismo, o consumo de álcool e a irritação provocada por próteses possam ser fatores de risco para essa doença (ALI et al, 2015).

A maioria dos estudos na literatura afirma que essa doença é mais comum em homens entre a quinta e sétima década de vida (LAMICHHANE et al, 2015). O tratamento consiste em uma excisão cirúrgica, mas outras terapias podem ser associadas ao manejo cirúrgico a fim de aumentar a eficiência e a sobrevida dos pacientes.

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre o Melanoma Oral.

METODOLOGIA

Para realizar esse trabalho, utilizou-se como base de dados o "PubMed" e o "Web of Science" em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> e <https://publons.com/search/>, respectivamente. Essa pesquisa foi realizada em Agosto de 2020.

As palavras chaves utilizadas para realizar a busca foram: "Oral Melanoma", "Cavity Oral", "Oral Malignant melanoma" e "Oral Mucosal Melanoma".

Foram utilizados para a seleção, os artigos publicados nessas bases de dados dos últimos 10 anos, mas os artigos mais recentes foram priorizados. Optou-se por incluir um artigo, que foi publicado em 1953 devido à sua relevância científica. A utilização dos artigos que mencionassem o MO e que estivessem nos idiomas inglês e português foram também inseridos como critérios de inclusão.

Dessa forma, foram selecionados 18 artigos que apresentaram as possíveis etiologias da doença, epidemiologia, métodos diagnósticos e os possíveis tratamentos utilizados.

REVISÃO DE LITERATURA

O MO consiste em uma doença extremamente rara que representa apenas 0,5% de todas as doenças malignas da cavidade oral e cerca de 1% a 2% de todos os tipos de melanomas, incluindo os cutâneos e os mucosos (LAMICHHANE et al, 2015). Entre os Melanomas da cavidade oral, 2% a 40% são amelanóticos, ou seja, não apresentam a pigmentação, apesar de terem as mesmas características epidemiológicas e clínicas dos melanóticos, o que dificulta, e muito, o seu diagnóstico (FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017; SINGH et al 2019).

A maioria dos estudos aponta que o MO é mais comum em homens na idade variando entre 53,8 a 67 anos (SINGH et al 2019). Além disso, o MO é mais frequente em japoneses, índios da Ásia, amarelos e negros (LAMICHHANE et al, 2015).

O MO origina-se a partir da transformação maligna dos melanócitos (SMITH et al, 2016). As células progenitoras da crista neural formarão os melanócitos, que irão migrar para a camada de células basais do epitélio oral, onde há a junção com o tecido conjuntivo (SINGH et al 2019; FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017; FELLER et al, 2014).

Os melanócitos imaturos podem ficar localizados na lâmina própria também (FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017) durante esse processo de diferenciação (FELLER et al, 2014). No MO, há uma proliferação dessas células na interface entre o epitélio e o tecido conjuntivo, sendo relato na literatura uma hiperplasia atípica nessa região e uma invasão nesses tecidos sobrepostos a essa junção (LAMICHHANE et al, 2015).

Apesar de a literatura não comprovar a patogênese do MO, alguns autores atribuem como fator de risco o tabagismo, já que as lesões orais pigmentadas são mais frequente entre os fumantes (ASCIERTO et al, 2017), lesões causadas por dentadura e o consumo de álcool (ALI et al, 2015), uma vez que os melanócitos podem ser mais ativos na biossíntese de melanina quando apresentam uma resposta devido aos hábitos nocivos, estímulos orais e fatores genéticos, como exemplos (FELLER et al, 2014).

O MO inicia-se como uma lesão hiperpigmentada com tons mosqueados de cinza, azul, marrom ou preto (ASCIERTO et al, 2017; FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017) de formato irregular, inicialmente macular e depois com crescimento em placa ou nodular (LAMICHHANE et al, 2015; GREEN et al, 2017). As suas localizações anatômicas preferenciais consistem no palato e gengiva (SINGH et al 2019; LAMICHHANE et al, 2015; CHATZISTEFANOU et al, 2016).

Essas variações de cor e de aparência clínica sugerem um diagnóstico diferencial diversificado, como lesões reativas, pigmentação benigna, tumores de gengiva, crescimentos reativos, Sacorma de Kaposi, entre outros, sendo a biópsia o método padrão ouro para confirmação do diagnóstico (RAWAL, DODSON, BAL 2017). Alguns pacientes infectados pelo HIV apresentam uma hiperpigmentação idiopática da melanina na mucosa oral, fazendo diagnóstico diferencial com o MO. No entanto, as causas para o aparecimento de mácula marrom ou preta nessa região ainda não foram explicadas na literatura (FELLER et al, 2014).

Os sintomas mais comuns do MO são edema, mobilidade dentária, sangramento, ulcerações e dor. No entanto, o início do MO é geralmente assintomático (LEE et al, 2017), sendo que esses achados surgem conforme o crescimento e expansão da lesão (LAMICHHANE et al, 2015). Essa mobilidade dentária ocorre devido à tendência do crescimento vertical precoce do MO, o que faz essas células neoplásicas invadirem o periodonto subjacente e o osso alveolar (NATARAJAN et al, 2019).

Além disso, lesões ulceradas podem ocorrer em razão do trauma repetitivo, o que pode favorecer a prevalência de metástases, disseminações regionais e sistêmicas da doença (LAMICHHANE et al, 2015).

Lee RJ et al. defendem a realização de biópsia incisional em todas as lesões pigmentadas de origem incerta, para que haja um diagnóstico correto através do exame histológico. Se houver dúvida no diagnóstico, Smith MH et al. sugerem a realização da biópsia com um painel de imunohistoquímica. Para que haja um diagnóstico precoce, é necessária a análise do histórico do paciente, o exame físico, o exame radiográfico e as características histopatológicas (LEE et al, 2017).

A proliferação de melanócitos neoplásicos é vista de forma histológica com fenótipos diferenciados (SMITH et al, 2016), sendo essa diferenciação associada diretamente a tumores mais agressivos e com prevalência de invasão vascular e metástase (ASCIERTO et al, 2017).

Nas características histopatológicas, o MO pode ser dividido em in situ, invasivo e combinado (ALI et al, 2015; FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017; LAMICHHANE et al, 2015; NATARAJAN et al, 2019). No primeiro estágio, o tumor expande-se horizontalmente na camada basal da epiderme, o chamado de fase de crescimento radial. O crescimento vertical é realizado no estágio invasivo, em que os melanócitos malignos invadem o tecido subjacente. No estágio combinado, há a presença de células neoplásicas na parte in situ e invasiva. O aumento do estágio, em que o paciente se encontra, é desproporcional a sobrevida dele (LAMICHHANE et al, 2015).

Um estudo feito em Greene et al. em 1953, que é ainda utilizado nas literaturas mais atuais, propõe três critérios para diagnosticar o melanoma oral primário. O primeiro é a presença do tumor clínico e microscópico em mucosa bucal. O segundo é a presença de atividade juncional e o terceiro a incapacidade de demonstrar qualquer outro sítio primário. Se caso o paciente não pertencer a nenhuma dessas fases, a lesão é, geralmente, considerada metastática.

No exame radiográfico, é possível visualizar o melanoma metastático de forma radiolúcida, exibindo reabsorção radicular na região, destruição de estruturas ósseas alveolar, sendo essas características semelhantes a outras neoplasias malignas da cavidade oral que destruam osso alveolar (NATARAJAN et al, 2019).

Geralmente o diagnóstico se dá de forma tardia, já que o início do MO é, usualmente, assintomático e pode ocorrer em locais com pouca visibilidade do paciente (GREEN et al, 2017). Quando há a confirmação do diagnóstico de MO, é necessário fazer um exame de pele de corpo inteiro, para descartar a possibilidade de um envolvimento cutâneo primário e a realização de uma ressonância magnética e uma tomografia computadorizada, para identificar a extensão da doença (RAWAL, DODSON, BAL 2017).

Há a necessidade também da realização de um estadiamento, ou seja, de determinar a localização e a extensão do tumor presente, para identificar se é primário ou metastático (FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017). O sistema de estadiamento de melanoma do American Joint Committen on Cancer (AJCC), que analisa a extensão e o tamanho do tumor (LÓPEZ et al, 2016) é o mais utilizado atualmente (FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017; CHATZISTEFANOU et al, 2016). Esse sistema identifica a agressividade dessa lesão (ALI et al, 2015; LAMICHANE et al, 2015).

A escolha do tratamento para controlar a doença de forma local e reduzir as metástases distantes depende do estágio do tumor, local e tratamento prévio do paciente, sendo a ressecção cirúrgica o método mais utilizado (ALI et al, 2015; GREEN et al, 2017; LÓPEZ et al, 2016). Deve-se realizar uma excisão tumoral radical com margens livres para evitar uma possível recorrência (NATARAJAN et al, 2019).

No entanto, há recorrência na maioria dos melanomas orais (LAMBERTINI et al, 2017) , geralmente, a partir da mucosa com aparência clínica normal (CHATZISTEFANOU et al, 2016). É comum também que ocorra a metástase para nódulos linfáticos regionais ou distantes, sendo os pulmões, fígado e cérebro os locais mais frequentes (HASAN et al, 2016). O risco de envolvimento de linfonodos cervicais é maior no MO, quando comparado aos outros tipos de melanoma mucoso da região da cabeça e do pescoço (CHATZISTEFANOU et al, 2016).

O manejo cirúrgico consiste no tratamento padrão para a doença, quando está localizada, e apresenta a finalidade de ressecar o tumor com pelo menos 1,5 cm de margem de tecido não envolvida, dependendo do diâmetro da lesão (RAWAL, DODSON, BAL 2017). Se caso a doença for recorrente, pode ser considerado um segundo procedimento cirúrgico para a retirada do tumor, mas nem todos os pacientes podem receber esse método, já que poderá produzir uma morbidade alta (LÓPEZ et al, 2016).

A radioterapia adjuvante é indicada para reduzir a disseminação à distância, sendo realizada após a cirurgia (FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017), já a radioterapia isolada deve ser utilizada como tratamento paliativo (LÓPEZ et al, 2016) para os pacientes que estão em estado avançado, com o tumor ressecado ou que estão impedidos de realizarem o manejo cirúrgico.

A imunoterapia pode ser um tratamento também no MO com alto risco de metástase ou de recorrência (LAMICHANE et al, 2015). Atualmente, há vários métodos de imunoterapia sendo testados (SINGH et al 2019), incluindo as drogas imunoterapêutica, como as injeções de interferon, que trazem benefícios para o melanoma cutâneo, mas que ainda não há resposta de melhoria para os Melanomas Oraís (LAMICHANE et al, 2015).

Mesmo que o tratamento combinado seja a melhor alternativa para aumentar a sobrevida do paciente, a metástase no pescoço ou em outras regiões do corpo são, geralmente, o que gera as falhas no tratamento (WU et al, 2014). Quase um terço dos pacientes apresentam linfonodo metastático no diagnóstico de melanoma oral primário (LAMBERTINI et al, 2017).

A dissecação eletiva do pescoço é indicada para os pacientes que apresentam metástases em linfonodos (GREEN et al, 2017). Wu Y et al. também recomenda o esvaziamento cervical, em casos de pacientes com melanomas nodular, e observação de possíveis metástases para melanomas maculares (WU et al, 2014).

DISCUSSÃO

O Melanoma Oral é uma doença maligna agressiva (ASCIERTO et al, 2017) e extremamente rara, que representa menos de 1% de todos os outros tipos de melanoma (SINGH et al 2019).

A etiologia ainda permanece desconhecida e não há evidências científicas para comprovar a patogênese, apesar de a literatura afirmar que o crescimento descontrolado dos melanócitos permite a doença (LAMICHHANE et al, 2015), mas não se sabe o fator para desencadear esse processo. A inflamação crônica e o uso de tabaco são as principais propostas de fatores de risco (LAMBERTINI et al, 2017).

Há também estudos que mostram alguns agentes intracelulares associados ao processo de melanogênese, como os que desregulam a progressão do ciclo celular, apoptose, interação entre as células, vias de sinalização Ckit, a melanina e os produtos da biossíntese dela (FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017). A proteína p53, responsável por fazer a regulação do ciclo celular, foi encontrada em excesso em 58% dos casos de Melanoma Oral (ASCIERTO et al, 2017), o que pode estar associado a patogênese.

Não há influência de fatores cancerígenos ou de outros irritantes, através de estudos genéticos (SINGH et al 2019), assim como não foi provado ainda que a inflamação crônica, a infecção pelo papiloma humana, trauma repetitivo ou tabaco são fatores de risco para a patogênese.

Ascierto PA et al. relatam que a incidência é mais comum em mulheres, sendo encontrado 1,2 milhões de casos para mulheres e 1,0 por milhão para homens (ASCIERTO et al, 2017) e o estudo feito por Smith MH et al. também apresentou a prevalência de mulheres. Todavia, o estudo feito Lee RJ et al. relatou uma distribuição quase semelhante entre os sexos.

No entanto, a metanálise de Disksha Singh et al., por meio de 19 estudo com um total de 1.324 pacientes, mostrou que a proporção de homens que apresentam o MO é de 56,10%, enquanto o de mulheres é de 43,89% e a idade média dos pacientes analisados está entre 53,8 - 67 anos (SINGH et al 2019), sendo que a maior parte dos autores afirmam que é mais em homens.

Ascierto PA et al. realizou também 16 estudos com 1277 pacientes para identificar o principal local do tumor primário, sendo o palato, a gengiva e a mucosa bucal os mais frequentes, representando uma percentagem de 34,29%, 8,88% e 4,38%, respectivamente (SINGH et al 2019). A localização do tumor é um indicador também do prognóstico (SINGH et al 2019), já que Wang R et el. mostraram em seus estudos que a taxa de sobrevida dos pacientes que tiveram o melanoma na gengiva, palato duro ou outros locais tiveram, respectivamente, 51, 40 e 43 meses (LAMBERTINI et al, 2017).

O estudo realizado por Lamichhane NS et el. mostrou que o MO é mais comum em japoneses, índios da Ásia, amarelos e negros. Entretanto, o estudo feito por Smith MH et al. obteve 20 dos 25 pacientes analisados caucasianos, representando 80% dos casos, e Lee RJ et al., em um estudo com 232 pacientes teve 79,3% dos pacientes brancos.

Greene et al. propõem os três critérios para diagnosticar um MO. López F et al. sugerem a identificação de um melanócito ou atividade juncional dentro do tecido epitelial adjacente à lesão, para ajudar a diferenciar a ocorrência de tumores primários e metastático, já que o segundo critério feito por Greene et al. é questionado por alguns pesquisadores.

Antes da ocorrência do MO, há pigmentações orais que podem durar meses ou até anos (LAMBERTINI et al, 2017). No entanto, como, geralmente, a doença é assintomática nos estágios iniciais e anatomia da mucosa oral é limitada pela localização, o diagnóstico da maioria dos pacientes não é precoce (LAMBERTINI et al, 2017).

Wu Y et al. mostraram que dos 255 pacientes analisados com MO, 40% apresentavam o tipo macular e 57% o tipo nodular, sendo o primeiro com mais risco de ocorrência de metástases.

A baixa incidência da doença e o mau prognóstico dificulta o estabelecimento de um tratamento mais eficiente

para o melanoma oral (SINGH et al 2019). O prognóstico melhora com detecção precoce e remoção total da lesão antes de ocorrer a metástase (LAMICHHANE et al, 2015).

O tamanho da lesão é um indicador de prognóstico (LEE et al, 2017), já que os pacientes com lesões maiores que 2mm apresentam uma taxa de sobrevida menor aos que possuem lesões menores que 2mm (LAMICHHANE et al, 2015). Além disso, a idade avançada e o grau de extensão da doença diminuem a sobrevida dos pacientes (LEE et al, 2017).

Esses prognósticos inadequados estão relacionados também com a complexidade para a realização da cirurgia devido às localizações anatômicas das lesões, à rica vascularização da mucosa, o que facilita a disseminação da doença para outros locais, e às respostas ineficientes aos tratamentos propostos, como a radiação e a quimioterapia (RAWAL, DODSON, BAL 2017).

A ressecção cirúrgica é ainda o método que apresenta os melhores resultados (CHATZISTEFANOU et al, 2016). Mesmo que 50% dos pacientes tratados com a cirurgia desenvolvem metástase à distância e acabam em óbito (FELLER, KHAMMISSA, LEMMER, 2017). A terapia aditiva, como a imunoterapia, quimioterapia e radioterapia também são defendidas como métodos para aumentar a eficiência do tratamento, apesar da literatura ainda não comprovar o aumento da sobrevida dos pacientes tratados dessa forma (LAMICHHANE et al, 2015).

A literatura relata que os pacientes que foram tratados com cirurgia e bioquimioterapia em comparação com aqueles tratados com cirurgia, quimioterapia, cirurgia e quimioterapia ou cirurgia e radioterapia tiveram uma taxa de sobrevida de 5 anos (LAMICHHANE et al, 2015). No entanto, Lee RJ et al. apresentaram essa taxa aumentada nos pacientes em que realizaram o tratamento cirúrgico junto com a radioterapia.

A radioterapia adjuvante pode melhorar o controle loco-regional, principalmente as novas técnicas que estão sendo testadas (LÓPEZ et al, 2016). Hasan S et al. acreditam que a irradiação primária será uma possível substituta para a cirurgia nos casos inoperáveis. Entretanto, ainda há dúvidas na literatura sobre a questão da radioterapia, uma vez que o tumor presente no melanoma oral é resistente à radioterapia e não há consenso na literatura ainda em relação ao fracionamento e o protocolo de dose (GREEN et al, 2017).

Drogas para a imunoterapia estão sendo desenvolvidas para inibir essas mutações, prevenir a proliferação de tumor, sendo atualmente usadas para os casos de recorrência ou metástase (LAMICHHANE et al, 2015).

A multimodalidade do tratamento do melanoma oral pode ser um método mais eficaz, mas é necessário a realização de mais estudos para afirmar essa hipótese (LAMICHHANE et al, 2015), uma vez que não há tantos estudos para comprovarem a eficiência e a forma de padronização dos tratamentos (LÓPEZ et al, 2016). Ademais, há relatos na literatura de que esse tipo de tratamento não teve resultado, como no estudo realizado por Wu Y et al.

A maioria dos estudos de MO é composta por única instituição ou pequenos estudos com várias instituições, o que limita o tamanho da amostra e dificulta o manejo adequado para a realização da gestão da doença e formas de tratamento (LEE et al, 2017). Sugere-se a realização de estudos multicêntricos para que se obtenha o aumento do tamanho da amostra.

CONCLUSÃO

Dessa forma, a baixa prevalência da doença e o baixo acompanhamento em longo prazo dos pacientes dificultam o entendimento do processo de patogênese e, conseqüentemente, do estabelecimento de um tratamento mais eficaz. O entendimento sobre os fatores de risco para essa doença é fundamental para o estabelecimento de futuras técnicas terapêuticas que aumentem a sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS:

ALI EA, KARRAR MA, EI-SIDDIG AA, ZULFU A. Oral malignant melanoma: A rare case with unusual clinical presentation. Pan Afr Med J. 2015; 22:113.

ASCIERTO PA, ACCORONA R, BOTTI G et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017; 112,136-152.

CHATZISTEFANOOU I, KOLOKYTHAS A, VAHTSEVANOS K, ANTONIADES K. Primary mucosal melanoma of the oral cavity: current therapy and future directions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 122(1): 17-27.

FELLER L, CHANDRAN R, KRAMER B, KHAMMISSA RAG, ALTIN M, LEMMER J. Melanocyte Biology and Function with Reference to Oral Melanin Hyperpigmentation in HIV-Seropositive Subjects. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2014; 30(9), 837-843.

FELLER L, KHAMMISSA RAG, LEMMER J. Review of the Aetiopathogenesis and Clinical and Histopathological Features of Oral Mucosal Melanoma. *Scientific World Journal*. 2017; 9189812.

GREEN B, ELHAMSHARY A, GOMEZ R, RAHIMI S, BRENNAN PA. An update on the current management of head and neck mucosal melanoma. *J Oral Pathol Med*. 2017; 46(7) 475-479.

GREENE GW, HAYNES JW, DOZIER M, BLUMBERG JM, BERNIER JL. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1953; 6(12)1435-43.

HASAN S, JAMDAR SF, JANGRA J, AL BEAJI AS. Oral malignant melanoma: An aggressive clinical entity- Report of a rare case with review of literature. *J Int Soc Prevent Communit Dent*. 2016;6:176-81.

LAMBERTINI M, PATRIZI A, FANTI PA et al. Oral melanoma and other pigmentations: when to biopsy? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017; 32(2). 209-214.

10. 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; 8: 499.

LEE RJ, LEE SA, LIN T, LEE KK, CHRISTENSEN RE. Determining the epidemiologic, outcome, and prognostic factors of oral malignant melanoma by using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Am Dent Assoc*. 2017; 148(5): 288-297.

LÓPEZ F, RODRIGO JP, CARDESA A et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck*. 2016; 38(1):147-155.

MORAIS TML, SOARES CD, WANDERLEY AEC et al. Oral melanomas in HIV-positive patients: Report of two cases and review of the literature. *Oral Oncol*. 2020;101:104375.

NATARAJAN E. Black and Brown Oro-facial Mucocutaneous Neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2019;13(1)56-70.

RAWAL YB, DOBSON TB, BAL HS. Oral melanoma: Relevance to the dental team members. *J Am Dent Assoc*. 2017; 148(2)113-119.

SINGH D, PANDEY P, SINGH MK, KUDVA S. Prevalence of malignant melanoma in anatomical sites of the oral cavity: A meta-analysis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019; 23(1) 129-135.

SMITH MH, BHATTACHARYYA I, COHEN DM, ISLAM NM et al. Melanoma of the Oral Cavity: an Analysis of 46 New Cases with Emphasis on Clinical and Histopathologic Characteristics. *Head Neck Pathol*. 2016;10(3):298-305.

WU Y, ZHONG Y, LI C, SONG H, GUO W, REN G. Neck dissection for oral mucosal melanoma: Caution of nodular lesion. *Oral Oncol*. 2014; 50(4): 319-24.