

Melanoma primario de la mucosa oral. Experiencia en un hospital de oncología

Jaime Alonso Reséndiz-Colosia,* Alma Gabriela Valenzuela-Flores,** Francisco José Gallegos-Hernández,*
Rutilio Flores-Díaz,* Sinhué Barroso-Bravo,* Sergio Arturo Rodríguez-Cuevas**

Resumen

Introducción: El melanoma primario de la cavidad oral es extremadamente raro y se relaciona con pronóstico desfavorable.

Objetivo: Definir las características clínicas de la enfermedad y evaluar los métodos de tratamiento utilizados.

Material y métodos: Se estudiaron retrospectivamente 14 pacientes con melanoma primario de la cavidad oral, atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre 1991 y 2005. Las principales variables analizadas fueron las características clínicas, respuesta al tratamiento y resultados.

Resultados: En cinco hombres (35.7 %) y nueve mujeres (64.3 %) con edad media de 65 años, la localización del tumor primario fue paladar duro (nueve casos), encía superior (tres casos), paladar duro y blando (un caso) y labio (un caso). Dos casos tuvieron pigmentación melanocítica preexistente. Nueve casos se encontraron en etapa clínica I, cuatro en etapa II y uno en etapa III. La resección quirúrgica fue el tratamiento primario en 11 casos; en cuatro pacientes se realizó disección radical de cuello terapéutica. Todos los pacientes en etapa II recibieron radioterapia adyuvante. La supervivencia a tres años en pacientes con etapa I fue de 33 %, todos los pacientes con etapa II y III fallecieron por la enfermedad.

Conclusiones: El diagnóstico temprano de las lesiones pigmentadas en la boca y una adecuada resección del tumor pueden incrementar el pronóstico del paciente con melanoma primario de la cavidad oral. Sin embargo, en etapas avanzadas de la enfermedad es posible inferir que un mayor incremento en los resultados después del tratamiento no podrá conseguirse hasta que esté disponible una terapia sistémica más efectiva.

Palabras clave: Melanoma maligno, mucosa oral.

Summary

Background: Primary intraoral melanoma is extremely rare and carries a poor prognosis. Treatment of choice remains controversial. Our aim was to define the clinical features of this disease and to evaluate treatment methods.

Methods. We retrospectively studied 14 patients with primary malignant melanoma of the oral cavity seen at the Oncology Hospital of the Mexican Institute of Social Security (IMSS), 21st Century National Medical Center (CMN-SXXI) between 1991 and 2005. The main variables studied were clinical findings, response to therapy, and outcome.

Results: In five males (35.7 %) and nine females (64.3 %) with a mean age of 65 years, tumor locations included hard palate (nine cases), maxillary gingiva (three cases), hard/soft palate (one case) and lip (one case). Pre-existing melanotic pigmentation was present in two patients. Nine patients were in stage I, four in stage II, and one was in stage III. Surgical excision was the primary treatment in 11 cases; four patients underwent simultaneous neck dissections. All patients in stage II received adjuvant radiation therapy. After a 3-year follow-up, three patients of those presenting stage I are still alive (33.3 %, 3/9 cases), and all patients in stages II and III eventually died of the disease.

Conclusions. Early diagnosis of pigmented lesions in the mouth along with adequate tumor resection may improve the prognosis of this disease; however, in advanced disease stage it may be reasonable to infer that major improvements in outcome after treatment of malignant melanoma of the oral cavity may not be carried out until more effective systemic therapy becomes available.

Key words: Malignant melanoma, oral mucosa.

* Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

** Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Coordinación de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Solicitud de sobretiros:

Jaime Alonso Reséndiz-Colosia,

Servicio de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México, D. F. Tel.: 5627 7900, extensión 22670. Fax: 5575 3714. E-mail: resendizjaime@aol.com

Recibido para publicación: 15-11-2006

Aceptado para publicación: 23-02-2007

Introducción

Desde la primera descripción en 1869 del melanoma de mucosas en la región de cabeza y cuello (MMRCC),¹ se han escrito varias series de pacientes con esta neoplasia, pero a la fecha sólo se han reportado cerca de mil nuevos casos.² En la Base Nacional de Datos de Cáncer en Estados Unidos, de más de 84,000 casos de melanoma, sólo 1.3 % se originó en alguna superficie mucosa y de éstos, 55 % se presentó en la región de cabeza y cuello.³ Dentro de los MMRCC, las fosas nasales y los senos paranasales son los sitios de origen más comunes, seguidos de la cavidad oral.⁴ Aproximadamente 40 % de todos los MMRCC se origina en la cavidad oral y cerca de 70 % ocurre en la mucosa de la cresta alveolar superior y paladar duro.⁵ Una lesión pigmentada, algunas veces descubierta en forma incidental durante una exploración oral, es el síntoma inicial más común. La lesión puede ser plana o de aspecto nodular y ocasionalmente puede no estar pigmentada.⁶⁻⁹ De 25 a 50 % de los pacientes con melanoma en mucosa de cavidad oral (MMCO) presenta metástasis a los ganglios linfáticos regionales,^{2,7} y cerca de 20 % muestra evidencia clínica o radiológica de enfermedad diseminada.¹⁰

El índice TNM del sistema de etapificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) no ha propuesto alguna clasificación para los MMRCC, con excepción de los melanomas de conjuntivas.⁸ Un sistema simplificado usado por muchos clínicos reconoce tres etapas: etapa clínica I para enfermedad localizada, etapa II cuando las metástasis regionales están presentes, y etapa III cuando existen metástasis a distancia.⁸

La relativa rareza de esta enfermedad no ha permitido que algún centro haya tratado a un número suficiente de pacientes, y no se dispone de ningún ensayo clínico con asignación aleatoria que haya empleado una adecuada comparación de las distintas modalidades de tratamiento. Aunque se ha informado buenos resultados con el uso de radioterapia primaria,^{11,12} muchos autores recomiendan la cirugía como el tratamiento de elección.^{2,5,6,13-16} Por otro lado, la utilidad de la radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia posoperatoria continúa sin resolverse.

El pronóstico para los enfermos con MMCO es desfavorable, con una supervivencia a cinco años de 5 a 20 %.¹⁴⁻¹⁶ El pronóstico adverso generalmente se debe a la alta incidencia de metástasis tempranas o a la amplia invasión local a los tejidos vecinos. Los sitios más frecuentes de metástasis después de los ganglios linfáticos son los pulmones, el hígado y el cerebro.¹⁷⁻¹⁹

El propósito de este reporte es describir nuestra experiencia en el manejo de los pacientes con MMCO, para evaluar las opciones de tratamiento utilizadas y sus resultados.

Material y métodos

En un periodo de 14 años, entre enero de 1991 y marzo de 2005, fueron registrados 14 pacientes con diagnóstico histológico de

MMCO en el Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Los datos fueron recolectados retrospectivamente de los registros clínicos del hospital. El material histopatológico archivado de cada paciente fue revisado. El intervalo de seguimiento se calculó en meses desde la fecha del primer tratamiento hasta la última cita o muerte del paciente; el intervalo libre de enfermedad desde la fecha del primer tratamiento a la fecha de la primera recurrencia, y la supervivencia desde la fecha de primer tratamiento a la última cita o fecha de fallecimiento. El análisis estadístico utilizado fue de tipo descriptivo simple, mediante determinación de porcentajes y medidas de tendencia central.

Resultados

Se incluyeron cinco hombres (35.7 %) y nueve mujeres (64.3 %). El rango de edad fue de 40 a 85 años, con media de 65 años. La manifestación clínica inicial más frecuente fue la detección de tumor en la superficie de la mucosa oral: 12 pacientes (85.7 %) tenían una neoplasia pigmentada mientras que dos (14.3 %), una neoplasia amelanica. El dolor se presentó en dos pacientes (14.3 %) y cuatro (28.6 %) tuvieron hemorragia ocasional. La localización del tumor primario fue en paladar duro en nueve casos (64.3 %), tres (21.3 %) en encía superior, uno (7.2 %) en paladar blando con extensión al paladar duro y uno (7.2 %) en mucosa de labio superior. La media del tamaño de la lesión primaria fue de 4.5 cm, con rango de 2 a 7 cm. La mayoría de los pacientes, nueve (64.3 %), se presentó en forma inicial en etapa clínica I, cuatro pacientes en etapa clínica II (28.5 %) y sólo en una paciente (7.2 %) al momento de su evaluación inicial, los estudios de gabinete demostraron metástasis pulmonares bilaterales, por lo que se clasificó como etapa clínica III. La media de seguimiento fue de 41.3 meses, con intervalo de ocho a 168 meses.

La cirugía fue el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con etapa clínica I (7/9 casos). El reporte histológico confirmó límites quirúrgicos negativos en todos los casos, excepto en uno. El promedio de la profundidad de la invasión tumoral fue de 4 mm, con intervalo de 1 a 11 mm. Tres de los siete casos (42.8 %) presentaron infiltración ósea. El manejo electivo en cuello no fue realizado en forma sistemática, sólo se efectuó en dos casos; en ambos el análisis histológico descartó metástasis ganglionares. El manejo adyuvante con radioterapia se administró únicamente en dos pacientes. Dos pacientes rehusaron cirugía por lo que recibieron radioterapia, ambos fallecieron por progresión tumoral. En cuatro de los siete pacientes (57.1 %) con etapa clínica I sometidos a cirugía presentaron recurrencia local, tres en forma temprana a los seis, ocho y ocho meses posteriores a la cirugía inicial. Los tres con recurrencia regional y finalmente fallecieron por metástasis a distancia. El cuarto paciente tuvo recurrencia regional dos años después del manejo quirúrgico inicial, por lo que

Cuadro I. Pacientes con melanoma de cavidad oral en etapa clínica I

Paciente	Tratamiento tumor primario	Tratamiento regional	Recurrencia local	Recurrencia regional	Recurrencia a distancia	Supervivencia (meses)	Estado actual
1	RT	No	Progresión	No	No	30	MCAT
2	Palatectomía subtotal	No	Sí	Sí	No	168	VSAT
3	Palatectomía total	No	No	No	No	41	VSAT
4	Hemipalatectomía	No	Sí	Sí	Sí (P, Hu)	54	MCAT
5	Palatectomía total	No	Sí	Sí	Sí (P)	30	MCAT
6	Palatectomía total	No	No	No	No	125	VSAT
7	RT	No	Progresión	Sí	No	8	MCAT
8	Resección amplia	MLBGC	No	No	Sí (P)	36	MCAT
9	Palatectomía total	DSCB	Sí	No	Sí (P)	8	MCAT

RT = radioterapia, MLBGC = mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela, DSCB = disección selectiva de cuello bilateral, Hu = hueso, P = pulmón, MCAT = muerto con actividad tumoral, VSAT = vivo sin actividad tumoral.

fue sometido a disección radical de cuello y después de un periodo libre de enfermedad de 10 años presentó recurrencia local; se realizó palatectomía subtotal. Es el único paciente que después de recurrencia locorregional pudo ser sometido a cirugía de rescate y actualmente se encuentra libre de enfermedad después de 168 meses de vigilancia. Cuatro pacientes al momento de su fallecimiento presentaban metástasis a distancia. Sólo un caso presentó metástasis a distancia sin la presencia de enfermedad locorregional recurrente. El promedio de supervivencia después de la detección de metástasis a distancia es de ocho meses, con intervalo de dos a 13 meses. Dos pacientes fallecieron por enfermedad locorregional sin metástasis a distancia clínicamente aparentes. Únicamente dos pacientes (14.2 %) no presentaron recurrencia tumoral y se encuentran vivos y libres de enfermedad a 41 y 125 meses de vigilancia. La supervivencia a tres años para todos los pacientes en etapa clínica I fue de 33.3 % (cuadro I).

En los pacientes con etapa clínica II la cirugía fue el tratamiento inicial más frecuentemente. Tres de los cuatro pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica del tumor primario con disección radical de cuello, con aparente resección macroscópica completa. Todos recibieron radioterapia adyuvante. El análisis histológico confirmó límites quirúrgicos negativos en todos. El prome-

dio de la profundidad de la invasión tumoral fue de 5 mm, dos casos presentaron infiltración ósea. En los tres casos el reporte histológico confirmó metástasis ganglionares masivas con ruptura capsular e invasión a tejidos blandos periganglionares. La cuarta paciente presentó enfermedad ganglionar irreseccable por lo que recibió radioterapia al sitio primario y a cuello con respuesta parcial, posteriormente manifestó progresión tumoral con metástasis pulmonares.

Los resultados en los pacientes con etapa clínica II fueron desalentadores a pesar de la cirugía radical y la radioterapia adyuvante: los cuatro casos presentaron enfermedad recurrente a nivel local, regional y a distancia. Todos fallecieron por enfermedad a distancia múltiple. La supervivencia después del diagnóstico de metástasis a distancia es de 6.7 meses, con intervalo de dos a 10 meses. El promedio de supervivencia general para los pacientes con etapa clínica II fue de 17.2 meses, con intervalo de 16 a 20 meses (cuadro II).

La paciente con etapa clínica III, con metástasis pulmonares, en forma inicial rechazó someterse a algún tratamiento. Tan sólo seis meses después reingresó por datos de hipertensión endocraneana. Se documentó metástasis cerebrales múltiples, por lo que recibió radioterapia paliativa. Falleció 10 meses después.

Cuadro II. Pacientes con melanoma de cavidad oral en etapa clínica II

Paciente	Tratamiento tumor primario	Tratamiento regional	Tratamiento adyuvante	Recurrencia local	Recurrencia regional	Recurrencia a distancia	Supervivencia (meses)	Estado actual
1	Palatectomía subtotal	DRCC	RT	No	Sí	Sí (P, Hi, Hu)	16	MCAT
2	RT/QT	RT/QT		Progresión	Progresión	Sí (P)	17	MCAT
3	Palatectomía total	DRCC	RT	Sí	Sí	Sí (P, Hi)	16	MCAT
4	Palatectomía subtotal	DRCC	RT	Sí	Sí	Sí (P)	20	MCAT

RT = radioterapia, QT = quimioterapia, DRCC = disección radical clásica de cuello, P = pulmón, Hi = hígado, Hu = hueso, MCAT = muerto con actividad tumoral.

Discusión

El MMCO es una enfermedad poco común, representa de 0.2 a 8 % de todos los melanomas y sólo 0.5 % de todas las neoplasias malignas en cavidad oral.^{14,20} Es más común en Japón que en la población caucásica.^{5,10,11,21-24} Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, resulta útil contar con reportes de casos de la enfermedad. Aunque existen problemas con este enfoque, dado que la población y la recolección de datos puede variar ampliamente, dichas revisiones parecen ser la mejor fuente de información hasta este momento.¹⁴

Si bien se ha informado que ocurre ligeramente con más frecuencia en el varón (relación hombre:mujer de 2.8:1),^{14,22} en nuestra serie 64 % de los casos se registró en mujeres. En relación con el MMCO existen dos datos comunes reportados en la literatura.²²⁻³⁰ Primero, es una enfermedad de los adultos mayores. Sólo 0.6 % de los pacientes son menores de 20 años, mientras que 82 % es mayor de 40 años y 37 % mayor de 60 años.¹⁴ La edad media de presentación en nuestra serie fue de 65 años. Segundo, el sitio de predilección es la mucosa que recubre la encía superior y el paladar duro. El 93 % de los tumores primarios en esta serie se localizó en esta zona anatómica. Es posible que este hecho pueda explicarse por la embriología de la región. Se ha especulado que los MMCO pueden originarse tanto de las células productoras de pigmento como de las células de Schwann localizadas en la membrana mucosa.²⁶

La enfermedad puede seguir dos diferentes patrones de presentación. En el primero existe una rápida aparición y crecimiento de una lesión pigmentada, mientras que en el segundo, el tumor es precedido de un área pigmentada por un variable periodo de tiempo.²⁰ Dicha hiperpigmentación macular probablemente representa una fase de crecimiento radial del tumor, y puede persistir por



Figura 1. Paciente masculino con extenso melanoma primario de cavidad oral de tipo mixto pigmentado. Los MMCO de tipo mixto generalmente incluyen lesiones en tres fases: lesión nodular, en placa y macular.

varios años hasta que la invasión submucosa ocurra.¹⁴ En la presente serie, dos pacientes tuvieron melanosis preexistente al diagnóstico de melanoma. Debido a esta característica del MMCO, todas las lesiones pigmentadas de la cavidad oral deben ser cuidadosamente investigadas, y la biopsia debe ser realizada en cualquier caso ante duda de la causa de la lesión.²⁶ Es importante distinguir pigmentación debida a una fase de crecimiento radial de un tumor melanocítico, de la pigmentación en la boca debida a otras causas.¹⁴ En lesiones heterogéneas es importante seleccionar las áreas maculares, nodulares o ulceradas, cuando están presentes, para llevar a cabo biopsias múltiples. Si el índice de sospecha clínico permanece alto, las biopsias repetidas deben ser realizadas incluso si la biopsia inicial muestra características benignas.¹⁴

Todas las lesiones orales melanocíticas diagnosticadas como “atípicas” deben ser completamente resecaadas.¹⁸ La apariencia clínica del tumor es variable y puede ser dividida en los siguientes cinco tipos basados en las características clínicas: tipo nodular pigmentado, tipo nodular no pigmentado, tipo macular pigmentado, tipo mixto pigmentado y tipo mixto no pigmentado^{22,24} (figuras 1 y 2).

A pesar de que la mayoría de los pacientes se presenta con enfermedad confinada al sitio primario, el pronóstico es pobre. Diferentes factores pueden ser la causa, por ejemplo: la resección amplia de lesiones intraorales es compleja debido a la proximidad de estructuras esenciales; el abundante flujo sanguíneo de la cavidad oral puede permitir una invasión vascular y diseminación hematogéna rápidamente en el curso de la enfermedad; las lesiones multicéntricas pueden verse hasta en una tercera parte de los pacientes.¹¹ Estas formaciones satélites y la invasión intralinfática han sido relacionadas con la alta incidencia de recurrencia local;¹¹ los tumores en la mucosa pueden invadir estructuras profundas más fácilmente por su proximidad al hueso o al músculo. Sin embargo, la razón más importante del pobre pronóstico es el diagnóstico tardío. Nuestros pacientes con etapa clínica I tuvieron tumores primarios con tamaño promedio de 4.5 cm, nivel de invasión de 4 mm y 43 % tuvo invasión ósea. Prasad y colaboradores³¹ recientemente han propuesto la siguiente microestadificación pronóstica para pacientes con MMRCC:

- Los pacientes con nivel I (melanoma *in situ* puro sin evidencia de invasión o melanoma *in situ* con microinvación) tienen supervivencia a cinco años de 75 %.



Figura 2. Pacientes con melanoma primario de cavidad oral con lesiones de tipo mixto pigmentado. En ambos casos predomina la fase nodular y macular.

- En aquellos con nivel II (invasión hasta la lamina propia), la supervivencia a cinco años es de 52 %.
- Aquellos con nivel III (invasión a músculo, hueso o cartilago) tienen supervivencia a cinco años de sólo 23 %.

La cirugía ha sido el tratamiento de elección. Sin embargo, es obvio que la cirugía es ineficaz en muchos casos.¹⁴ La recurrencia local es alta, incluso a pesar de resecciones amplias.¹¹ El patrón de falla más frecuente es la recurrencia local seguida de metástasis sistémicas. La metástasis a los ganglios regionales después del tratamiento de la lesión primaria ocurre en 20 a 25 % de los casos, y cuando esto sucede la posibilidad de supervivencia es casi nula.¹¹ Sin embargo, a pesar de repetidas recurrencias locales e incluso de metástasis regionales, la supervivencia a largo plazo ha sido reportada.¹⁴

La disección ganglionar cervical es recomendada para los pacientes con ganglios linfáticos clínicamente palpables.²⁵ El tratamiento electivo al cuello no ha sido parte del tratamiento en MMCO. No obstante, Patel² ha reportado que la incidencia de metástasis al momento de la presentación inicial es de 25 % para pacientes con MMCO y de 6 % en pacientes con melanoma sinonasal. Además, 42 % de sus pacientes con MMCO desarrolló recurrencia regional. En nuestra serie, 28 % de los casos presentó recurrencia regional. Basados en estos datos, es importante considerar la posibilidad de tratar en forma electiva el cuello en este grupo de pacientes.

Se ha demostrado que puede conseguirse incremento significativo en la supervivencia cuando se logra el control local. Los recientes progresos en la comprensión de la radiobiología del melanoma pueden ser un factor para promover la radioterapia como una efectiva alternativa o como adyuvante a la cirugía.³² Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes eventualmente fallece por metástasis a distancia, la investigación de tratamientos sistémicos eficaces necesita ser ampliada.²⁷

Conclusiones

Los MMRCC, principalmente los localizados en la cavidad oral, continúan siendo un reto difícil, debido a que los resultados generales y la supervivencia a largo plazo continúan siendo pobres. El MMCO es una enfermedad con un comportamiento impredecible. Es probable que el único método para reducir la mortalidad por esta causa sea la detección temprana del melanoma intraoral y efectuar tratamiento oportuno. Aunque el control local y regional es posible, muchos pacientes sucumben por metástasis a distancia. Las terapias alternativas dirigidas a la enfermedad sistémica continúan siendo un importante objetivo para futuras investigaciones. Todos los pacientes con alto riesgo para desarrollar metástasis a distancia deben considerarse elegibles para recibir terapia sistémica adyuvante. De hecho, es posible inferir que un mayor incremento en los resultados después del tratamiento del melanoma primario de la cavidad oral no

podrá ser conseguido hasta que una terapia sistémica más efectiva esté disponible.

Referencias

1. Lucke A. Die Lehre von den Geschwulsten in anatomischer und klinischer Beziehung. In: Handbuch der allgemeinen und speciellen chirurgie. Erlangen 1869:244.
2. Patel S, Prasad M, Escrig M, Singh B, Shaha A, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:247-257.
3. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664-1678.
4. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000;36:152-169.
5. Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the cavity oral in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974; 34:358-370.
6. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997;80: 1373-1386.
7. Regezi JA, Hayward JR, Pickens TN. Superficial melanomas of oral mucous membranes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;45:730-745.
8. Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, Shaha AR, Khafif A, et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2003;83:116-122.
9. Chaudhry AP, Hampel A, Gorlin RJ. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 105 cases. *Cancer* 1958;11:923-928.
10. Umeda M, Shimada K. Primary malignant melanoma of the oral cavity —Its histological classification and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:39-47.
11. Shibuya H, Takeda M, Matsumoto S, Hoshina M, Suzuki S, et al. The efficacy of radiation therapy for a malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:35-39.
12. Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol* 1991;64:1147-1150.
13. Conley JJ. Melanomas of the mucous membrane of the head and neck. *Laryngoscope* 1989;99:1248-1254.
14. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO, et al. Primary malignant melanoma of the cavity oral. A review of 177 cases. *Cancer* 1985;55:1543-1551.
15. Liversedge RL. Oral malignant melanoma. *Br J Oral Surg* 1975;13:40-45.
16. Gallagher JC. Upper respiratory melanoma pathology and growth rate. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79:551-554.
17. Álvarez E, Camacho F, Sánchez M, López P. Melanoma of the oral mucosa with cerebral metastasis: a clinical case. *Oral Ocol* 2005;41:30-33.
18. Barker BF, Carpenter WM, Daniels TE, Kahn MA, et al. Oral mucosal melanomas: the WESTOP Banff workshop proceedings. Western Society of Teachers of Oral Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1997;83:672-679.
19. Garzino P, Fasolis M, La Terra GM, Pagano M, Berrone S. Oral mucosal melanoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32:251-257.
20. Gu GM, Epstein JB, Morton TH. Intraoral melanoma: long-term follow-up and implication for dental clinicians. A case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2003;96:4004-4013.
21. Umeda M, Mishima Y, Teranobu O, Nakanishi K, Shimada K. Heterogeneity of primary malignant melanomas in oral mucosa: an analysis of 43 cases in Japan. *Pathology* 1988;20:234-241.
22. Tanaka N, Mimura M, Ogi K, Amagasa T. Primary malignant melanoma of the oral cavity: assessment of outcome from the clinical records of 35 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:761-765.

23. Umeda M, Komatsubara H, Shibuya Y, Yokoo S, Komari T. Premalignant melanocytic dysplasia and malignant melanoma of the oral mucosa. *Oral Oncol* 2002;38:714-722.
24. Tanaka N, Mimura M, Kimijima Y, Amagasa T. Clinical investigation of amelanotic malignant melanoma in the oral region. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:933-937.
25. Rigel DS. Malignant melanoma: incidence issues and their effect on diagnosis and treatment in the 1990s. *Mayo Clin Proc* 1997;72:367-371.
26. McCaffrey TV, Neel HB, Gaffey TA. Malignant melanoma of the oral cavity: review of 10 cases. *Laryngoscope* 1980;90:1329-1334.
27. Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, Juillard G, Calcaterra TC. Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. *Laryngoscope* 1994;104:121-126.
28. Gorsky M, Epstein JB. Melanoma arising from the mucosal surfaces of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:715-719.
29. Prasad ML, Patel S, Hoshaw-Woodard S, et al. Prognostic factors for malignant melanoma of the squamous mucosa of the head and neck. *Am J Surg Pathol* 2002;26:883-889.
30. Rapidis AD, Apostolidis C, Vilos G, Valsamis S. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1132-1139.
31. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, Shah JP, Busam KJ. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized stage I (lymph node negative) tumors. *Cancer* 2004;100:1657-1664.
32. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman EW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005;28:626-630.