

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CURSO DE ODONTOLOGIA**

FAGNER SANTOS

**MELANOMA DE MUCOSA BUCAL: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE UM CASO COM
CARACTERIZAÇÃO IMUNOHISTOQUÍMICA**

ARACAJU – SE

2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CURSO DE ODONTOLOGIA**

FAGNER SANTOS

**MELANOMA DE MUCOSA BUCAL: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE UM CASO COM
CARACTERIZAÇÃO IMUNOHISTOQUÍMICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Odontologia, apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Profa Dra Sílvia Ferreira de Sousa

ARACAJU – SE

2018

RESUMO

O melanoma é uma neoplasia maligna de baixa prevalência em boca, porém, o melanoma de mucosa bucal (MMB) apresenta comportamento clínico descrito como mais agressivo do que os melanomas da pele, exibindo uma fase de crescimento vertical com rápido acometimento da submucosa. A maior parte dos tumores de MMB é detectada já em fase avançada, sem a detecção da fase superficial (radial) de crescimento. Isso decorre do retardo no diagnóstico nas fases mais precoces da doença. Em alguns raros casos, o diagnóstico do MMB ocorre pela presença de uma lesão pigmentada pré-existente pequena, de origem indeterminada, observada pelo dentista clínico e biopsiada como conduta de rotina. O conhecimento acerca das características clínicas e diagnósticas diferenciais do MMB é importante para sua detecção precoce, anterior à ocorrência de metástases, que possibilite cirurgias menos mutiladoras, com maior sobrevida e um melhor prognóstico para o paciente. O presente trabalho teve como objetivo revisar e apresentar as características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas e moleculares do MMB, bem como ilustrar um caso clínico de MMB com diagnóstico tardio. A revisão de literatura foi feita por meio da leitura de artigos indexados nas bases Pubmed/Medline, Scielo e Google Acadêmico, bem como de livros texto de patologia bucal. O caso clínico foi descrito em forma de relato, com base nos aspectos clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos da lesão.

Descritores: Melanoma; mucosa bucal; câncer de cabeça e pescoço.

ABSTRACT

Oral mucosal melanoma: literature review and a case-report with immunohistochemical characterization

The melanoma represents a malignant neoplasm with low prevalence in mouth, however, oral mucosal melanoma (OMM) presents a clinical behavior more aggressive than cutaneous melanoma, exhibiting a vertical growing phase affecting quickly the submucosa. The most tumors of OMM are identified in advanced stage, with no detection in the superficial (radial) growing phase. It results from a delayed in the diagnosis at initial stages. In rare circumstances, the diagnosis of OMM is based on the observation of a small pre-existing primary pigmented lesion, of unknown etiology, observed by the dentist and submitted to biopsy as a routine management. The knowledge about the clinical features and differential diagnoses of OMM is important for its early detection, previously to metastasis occurrence, allowing less mutilating surgeries, with a long overall survival and a better prognosis to patient. The present work aims to review and to describe the clinical, epidemiological, histopathological, immunohistochemicals and molecular characteristics of OMM, as well as to illustrate a clinical case of OMM with late diagnosis. The review of the literature is carried out through lecture of indexed articles in Pubmed/Medline, Scielo and Academic Google, as well as in text-books of oral pathology. The clinical case is presented in a case-report format, based on the clinical, histopathological and immunohistochemical features of the lesion.

Key-words: Melanoma; oral mucosa; head and neck cancer.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

| | |
|---|-----------|
| Figura 1: Ilustração da progressão histopatológica do melanoma <i>in situ</i> e invasivo. | 15 |
| Figura 2: Imagens do aspecto clínico da lesão por mucosas palatina e vestibular | 20 |
| Figura 3: Manejo do caso. | 21 |
| Figura 4: Achados microscópicos. | 22 |
| Figura 5: Exame imunohistoquímico para as proteínas S-100, Melan-A e HMB-45 nas células tumorais. | 23 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------|---|
| LCA | Antígeno Leucocitário Comum |
| MMB | Melanoma de Mucosa Bucal |
| M0 | Sem metástase à Distância |
| MRI | Imagem de Ressonância Magnética |
| N0 | Sem metástase Nodal |
| N1 M0 | Tumores com metástase em Linfonodo Regional e sem metástase à distância |
| PET | Tomografia por Emissão de Pósitrons |
| SUS | Sistema Único de Saúde |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| SUMÁRIO | |
| 1. INTRODUÇÃO | 8 |
| 2. OBJETIVOS | 9 |
| 2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO | 9 |
| 2.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO | 9 |
| 3. METODOLOGIA | 9 |
| 4. REVISÃO DE LITERATURA | 9 |
| 4.1 MUCOSA BUCAL E MELANÓCITOS | 9 |
| 4.2 MELANOMA DE MUCOSA BUCAL | 11 |
| 5. RELATO DE UM CASO CLÍNICO | 20 |
| 6. DISCUSSÃO | 24 |
| 7. CONCLUSÃO | 26 |
| REFERÊNCIAS | 27 |

1. INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia maligna de origem melanocítica potencialmente agressivo, sendo extremamente raro de se desenvolver em mucosa bucal. Sobre a sua identificação, pode-se notar que o melanoma de mucosa bucal (MMB) é muitas vezes confundido ou até mesmo precedido de um processo pigmentado clinicamente benigno de muitos meses ou até anos, até que ele seja diagnosticado (SPEIGHT, 2015), o que se reflete muitas vezes em diagnóstico tardio, já com a presença de metástases para linfonodos ou outros órgãos regionais e distantes (LENGYEL *et al.*, 2013; LOURENÇO, *et al.*, 2014). A complexidade anatômica e drenagem linfática da região ditam a necessidade de cirurgia agressiva e imediata. Com um prognóstico desanimador, o MMB possui uma taxa de sobrevivência 5 anos geralmente na faixa de 10-25%. A sobrevivência média é inferior a dois anos (HICKS, e FLAITSZ, 2000), o que reflete a necessidade do cirurgião-dentista em saber identificar as características desse tumor e de seus principais diagnósticos diferenciais e, evitar assim, diagnósticos tardios.

De etiologia ainda não bem conhecida, pouco se sabe a respeito da patogenia e os aspectos biológicos dos MMB, ao contrário dos diversos estudos para melanomas cutâneos. Acredita-se que o MMB tenha fatores etiológicos semelhantes ao melanoma cutâneo, incluindo a exposição solar, embora no palato e gengiva seja difícil de serem identificadas alterações displásicas nas células. Além disso, muitos melanomas bucais surgem de uma mucosa aparentemente normal, o que dificulta que essa etiologia seja verdadeira para o melanoma bucal (ANDRADE, 2013).

Lesões pigmentadas da mucosa bucal que se assemelham ao MMB incluem desde lesões benignas de etiologia diversa, à neoplasias benignas e malignas, até pigmentações associadas à síndromes ou de causas exógenas. Embora a transformação maligna em melanoma seja improvável para a maior parte dessas lesões, é importante o reconhecimento e conduta terapêutica adequada. Devido à raridade da ocorrência do melanoma em boca, mas da importância do reconhecimento desse tumor, devido a sua agressividade, morbidade e mortalidade, o presente estudo permite uma revisão da literatura sobre os fatores epidemiológicos, aspectos clínicos, histopatológicos, imunohistoquímicos e

moleculares do melanoma bucal, com exposição de um relato de caso-clínico, que possibilitem um maior conhecimento e ciência na detecção precoce do melanoma bucal.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Revisar e apresentar as características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas, imunohistoquímicas e moleculares do melanoma de mucosa bucal.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Apresentar um relato de caso clínico de melanoma de mucosa bucal.

3. METODOLOGIA

Foi feita revisão de literatura, bem como o relato de um caso sobre a patologia apresentada. Na revisão de literatura foram incluídos artigos em inglês e português localizados nas bases de busca PubMed, Scielo e Google Acadêmico, através do uso das palavras-chave: *oral melanoma*; *oral malignant melanoma*; *mucosal melanoma*; *oral pigmentation*; *head and neck melanoma*, bem como em livros-texto de patologia bucal. O relato de caso apresentado foi de um paciente atendido em 2017 no ambulatório de Diagnóstico Oral do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe.

4. REVISÃO DE LITERATURA:

4.1 MUCOSA BUCAL E MELANÓCITOS

A mucosa bucal é a membrana de revestimento da cavidade bucal, delimitada externamente pelos lábios, gengiva, alvéolo e bochechas, e internamente pela cavidade bucal propriamente dita (palato duro e mole, assoalho, língua, istmo das fauces e tonsilas) (KATCHBURIAN, 2012). A mucosa bucal guarda muitas semelhanças com a pele, com estruturas anatômicas semelhantes, entretanto, também apresentam diferenças (TOMMASI, 2013). Em geral, o epitélio da mucosa

bucal é muito mais espesso que o da pele (SOOK-BIN, 2013). Tanto a pele como a boca, são revestidas por um epitélio estratificado pavimentoso de origem ectodérmica, que na mucosa bucal varia quanto à presença ou ausência de queratinização, conforme a região. O epitélio da mucosa bucal, assim como o da pele, é composto principalmente por queratinócitos, células de Langerhans, células de Merkel, além de melanócitos (KATCHBURIAN, 2012).

Os melanócitos são considerados células de origem neuroendócrina e surgem já na fase embrionária, mais precisamente a partir de células conhecidas como crista neural, que migram do tubo neural até a superfície dorsolateral do embrião, se tornando células com potencial para se diferenciarem, por exemplo, em melanoblastos, as células precursoras dos melanócitos (LYN E FISHER, 2007; LIN, 2008), bem como com potencial para se diferenciarem em outras células (LIN E FISHER 2007; MUTO, 2007). O local definitivo de parte desses melanócitos é na camada basal da epiderme ou do epitélio oral, infundíbulo e região bulbar dos folículos pilosos e leptomeninges.

Os melanócitos são células epiteliais com prolongamentos em formas dendríticas, cujo núcleo se localiza na camada basal da epiderme ou do epitélio oral. São responsáveis pela produção de melanina, que por sua vez é responsável pela pigmentação da pele, olhos e cabelos, e por isso, possuem grande importância na proteção da pele, olhos e cabelos contra os raios do sol. O processo de biossíntese da melanina ocorre no melanossomo, uma organela intracelular (estruturalmente semelhante ao lisossomo) que se origina do retículo endoplasmático. Durante a biogênese no melanossomo, há compartimentalização da enzima tirosinase e proteínas relacionadas que participam da gênese da melanina (COOPER E HAUSMAN, 2009; TOMMASI, 2013).

A melanina produzida pelos melanócitos e armazenada nos melanossomos é transferida aos queratinócitos, as principais células componentes do epitélio oral. Nos queratinócitos da pele, a melanina tem ação fotoprotetora, se posicionando estrategicamente sob a região do núcleo exposta ao sol, de modo a formar estruturas protetoras absorvendo radiação e removendo os radicais livres da foto-oxidação; entretanto, nos melanócitos, o processo de melanogênese pode representar um risco devido à geração de ortoquinonas, espécie reativa que pode se

ligar covalentemente a proteínas e ácido nucléico, caso ocorra escape destas moléculas do compartimento melanosomal (RILEY, 2003).

4.2 MELANOMA DE MUCOSA BUCAL

O melanoma é uma neoplasia maligna que surge a partir da transformação maligna dos melanócitos da camada basal do epitélio de revestimento da mucosa bucal (SPEIGHT, 2015). A proliferação de melanócitos é dependente de seu descolamento da membrana basal e perda de adesão com queratinócitos, com posterior retração dos dendritos. Além disso, distúrbios no processo de melanogênese podem levar os melanócitos à produção de moléculas reativas que podem se ligar covalentemente em proteínas e ácido nucleico (RILEY, 2003).

O melanoma oral foi descrito pela primeira vez por Lincoln, em 1880, e se apresentou através de uma manifestação invasiva e descontrolada de melanócitos encontrados na camada basal do epitélio de revestimento oral. Entretanto, a primeira observação acerca de um caso de melanoma foi do médico cirurgião John Hunter, em Londres, no ano de 1787, com a descrição de uma massa recidivante no ângulo da mandíbula. Somente posteriormente, em 1968 confirmou-se por meio do exame histopatológico que esse caso era de um melanoma (LOURENÇO, et al., 2014). Entre as mucosas mais acometidas pelos melanomas estão a região de cabeça e pescoço (55%), região anal/retal (24%), trato genital feminino (18%) e urinário (3%), com a incidência do melanoma em boca em menos de 1,2 casos para cada 10 milhões de pessoas por ano (LOURENÇO, et al., 2014).

Apesar de ser o terceiro tipo de câncer mais comum em pele, é extremamente raro na cavidade oral, representando menos de 1% de todos os melanomas (BUCNHER *et al.*, 2014; NEVILLE *et al.*, 2016) e 0,5% de todas as neoplasias orais na Austrália, Estados Unidos e Europa (LOURENÇO, et al., 2014). Semelhante ao melanoma cutâneo, o melanoma da mucosa bucal é mais comum em brancos do que em negros e outros grupos. É mais frequente especialmente nos Japoneses. No Japão melanomas orais são responsáveis por 11 a 12,4% de todos os melanomas (RAPIDIS, 2013). Nos Estados Unidos, a ocorrência do MMB em afro-americanos e hispânicos é maior do que na população em geral (LOURENÇO, et al., 2014). E de acordo com o estudo de Lourenço *et al* (2009), numa revisão se casos da população latino-americana, a frequência na nossa população é maior em brancos.

Geralmente, na cavidade oral, ocorre mais entre a quarta e a sétima décadas de vida, sendo incomum em pessoas com menos de 30 anos. A predileção por sexo é contraditória entre os autores, sendo que alguns relatam ser mais incidente no sexo masculino (YIL, 2003). A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico é de 56 anos, sendo comumente diagnosticado nos homens entre 51-60 anos, e em mulheres com idade entre 61-70 anos (RAPIDIS, 2003). O local mais acometido é o palato, representando cerca de 40 % dos casos, seguido pela gengiva maxilar, que corresponde a um terço dos casos (LENGYEL *et al.*, 2013; MAUAD, 2000; MENDENHALI *et al.*, 2005). Outros locais também podem ser afetados como o soalho da boca, língua, gengiva mandibular e a mucosa bucal (SPEIGHT, 2015). Para autores como Miziara *et al.* (2001), a ocorrência em maxila chega a ser quatro vezes maior do que em mandíbula.

Inicialmente, o tumor se apresenta assintomático, o que contribui para um diagnóstico tardio (LOURENÇO, *et al.*, 2014). Os primeiros sinais e sintomas são, normalmente, aumento de volume assimétrico, de contorno irregular e pigmentado (ANDRADE, 2013). Essa pigmentação mostra-se uniforme com coloração marrom ou negra, ou de coloração variável, como preto, marrom, cinza, roxo e vermelho, além de áreas sem pigmentação, o que é normalmente raro (ANDRADE, 2013). Esses melanomas sem pigmentação, são amelanóticos uma vez que as suas células estão tão pobremente diferenciadas que se tornam incapazes de produzir melanina (VASCONCELOS *et al.*, 2014). Quando sintomático, os sintomas mais comuns são sangramento, dor local e amolecimento dentário; no entanto, um terço dos pacientes são assintomáticos (PATEL, 2002). A maioria dos pacientes exibe lesões solitárias, embora o envolvimento bilateral ou multifocal também seja possível (RAPIDIS, 2003).

Para o autor Tanaka *et al.* (2004a) e Tanaka (2004b), o aspecto clínico variável, pode ser dividido em 5 tipos, dependendo das características em: pigmentado nodular, não pigmentado nodular, pigmentado maculoso, pigmentado misto e não pigmentado misto.

As lesões pigmentadas da cavidade oral diagnósticos diferenciais do melanoma, representam uma variedade de entidades clínicas que incluem desde alterações locais, como a mácula melanótica e a tatuagem por amálgama, ou, sistêmicas, como a Doença de Addison, a alterações fisiológicas, como a

pigmentação racial, ou patológicas, como o nevo (VASCONCELOS *et al.*, 2014), ou o melanoacantoma (CALDEIRA *et al.*, 2009). Para o diagnóstico diferencial dessas lesões, a cor, localização, distribuição e duração são características essenciais, em associação com as histórias médica, odontológica e familiar, bem como o consumo de medicamentos. Métodos adicionais como biópsia e exames laboratoriais podem auxiliar também no diagnóstico.

A mácula melanótica apresenta-se assintomática, como uma mácula oval ou redonda, bem circunscrita, de cor amarelo-acastanhada ou marrom, podendo ocasionalmente, ser azul ou negra, geralmente únicas e que não ultrapassam 1cm de diâmetro (VASCONCELOS *et al.*, 2014). As lesões de tatuagem por amálgama apresentam-se como máculas de cor azul, cinza ou negra, com tamanho mínimo ou de até 2cm, localizadas principalmente no rebordo e gengiva e podem ser únicas ou múltiplas (NEVILLE *et al.*, 2016). A administração sistêmica e por períodos prolongados de determinadas drogas podem ser responsáveis pelo aparecimento de lesões maculares difusas e múltiplas, principalmente em gengiva inserida e mucosa jugal (NEVILLE *et al.*, 2016). O melanoacantoma oral atinge mais mulheres negras, entre a 3ª e 4ª décadas de vida, mostra-se como uma mácula plana ou ligeiramente elevada, assintomática, de cor marrom à preta, com crescimento rápido, acometendo mais mucosa jugal, lábios, palato e gengiva como lesões solitárias, ou de envolvimento bilateral e multifocal (CALDEIRA *et al.*, 2009). Os nevos melanocíticos bucais são raros, normalmente máculas ovais ou bem circunscritas, de tamanho 0,1 cm ou de até 3cm de cor marrom, azul, azul escuro ou negro solitários ou múltiplos, afetando mais palato duro, mucosa jugal e gengiva, sendo necessária a biópsia para diagnóstico (ANDRADE, 2013). Diferentemente do risco de transformação maligna descrita para o nevo cutâneo, não há risco de transformação maligna descrita para o nevo melanocítico oral (MELETI *et al.*, 2007) A etiologia do melanoma é essencialmente desconhecida. Considera-se que o melanoma bucal assim como o melanoma cutâneo, esteja associado à exposição solar, embora no palato e gengiva seja difícil de ser considerado a presença de displasia névica (ANDRADE, 2013). A maioria deles surgem *de novo*, a partir de mucosa aparentemente normal, e cerca de 30 % são precedidos por pigmentações bucais de muitos meses ou até anos (ANDRADE, 2013; RAPINI *et al.*, 1985; SORTINO-RACHOU *et al.*, 2009., SPEIGHT, 2015).

As pesquisas mostram evidências de que o MMB, assim como o melanoma cutâneo, tem correlação com eventos genéticos (ANDRADE, 2013; DE ANDRADE *et al.*, 2012; HSIEH *et al.*, 2017). Os eventos moleculares responsáveis pelo desenvolvimento do melanoma é a aquisição de mutações somáticas em genes reguladores do crescimento e senescência celular (DAHL E GULDBERG, 2007; LIN, 2008). Mutações recorrentes no gene *BRAF*, um gene que participa da via de sinalização MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), uma via que regula o crescimento celular, sobrevivência e migração desregulada em neoplasias humanas, têm sido identificadas em melanomas cutâneo, uveais e no MMB, bem como em lesões benignas, como o nevo melanocítico (HSIEH, 2017). Além das alterações em *BRAF*, o melanoma oral compartilha ainda com o melanoma cutâneo, de mutação no gene *BAP1* (SONG *et al.*, 2017), um gene supressor de tumor, que atua na regulação de eventos-chave na carcinogênese, como o ciclo celular, diferenciação celular, transcrição do DNA, remodelamento da cromatina, morte celular e resposta ao dano do DNA (ELETR E WILKINSON, 2011; ISMAIL *et al.*, 2014; MURALI *et al.*, 2013; VENTII *et al.*, 2008).

Histologicamente, observa-se uma proliferação de ilhas ou ninhos de melanócitos atípicos, dispostos em um padrão organoide, alveolar ou sólido. Os melanócitos atípicos apresentam diferentes graus de pleomorfismo, com morfologia incluindo aspectos fusiformes, plasmocitoides, de células claras e epitelioides (ANDRADE, 2013). A deposição de pigmento de melanina é encontrada em 90% das lesões (LOURENÇO, *et al.*, 2014). As células tumorais têm grandes núcleos, hiper cromáticos, muitas vezes com nucléolos proeminentes, e podem mostrar pseudoinclusões nucleares devido à irregularidades na membrana nuclear (MAUAD, 2000). O citoplasma tende a ser abundante, podendo ser eosinofílico podem ser uniformemente ou opticamente transparente (BILLINGS, 1995). Numerosas figuras de mitose são vistas também. Nas fases iniciais, de melanoma *in situ*, as células neoplásicas se expandem ao longo da camada basal, constituindo a fase de crescimento radial (Figura 1A). Com a invasão do tecido conjuntivo da lâmina própria, tem-se a fase de crescimento vertical (Figura 1B), com as células tumorais podendo ocupar até níveis mais profundos da submucosa, destruindo e invadindo os tecidos subjacentes (LOURENÇO *et al.*, 2014; SMOOLER, 2006; VASCONCELOS *et al.*, 2014).

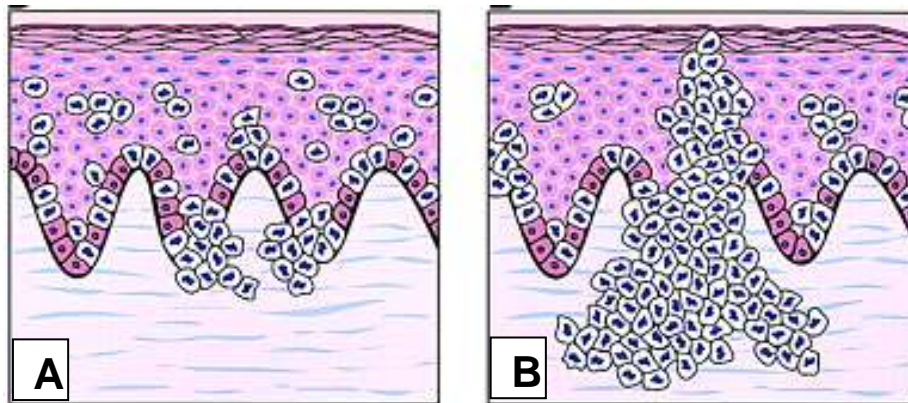


Figura 1: Ilustração da progressão histopatológica do melanoma *in situ* e invasivo. (A) Melanoma *in situ* em fase de crescimento radial. (B) Melanoma invasivo em fase de crescimento vertical. FONTE: Figura adaptada de CHIN *et al.*, 1998.

A classificação histológica do MMB primário em lesões de melanoma *in situ*, melanoma invasivo e melanomas combinados – *in situ* e invasivos, foi proposta em 1995 na reunião anual da “Western Society of Teachers of Oral Pathology” (BARKER *et al.*, 1997; LOURENÇO, *et al.*, 2014).

Frequentemente, o diagnóstico é obtido através de biópsia da lesão que, na maioria das vezes, ultrapassa 1cm de diâmetro (BILLINGS *et al.*, 1995). Embora o método de coloração pela hematoxilina-eosina seja o principal utilizado no diagnóstico do MMB, em casos de ausência de pigmento de melanina, ou para distinguir o melanoma de alguns dos seus diagnósticos histopatológicos diferenciais, como carcinoma de células escamosas pouco diferenciado ou linfoma de grandes células anaplásicas, a análise imunohistoquímica para a detecção de proteínas específicas dos melanócitos é importante na diferenciação.

Marcadores imunohistoquímicos são anticorpos específicos que reagem com o tecido analisado se os antígenos contra os quais foram produzidos estiverem presentes, estabelecendo uma ligação antígeno-anticorpo. O antígeno leucocitário comum (LCA ou CD45) é utilizado para identificar lesão de linfócitos. Os marcadores de citoqueratina, frequentemente citoqueratinas de peso molecular elevado e baixo, podem ser usadas para ajudar na identificação de malignidades epiteliais (JORDAN *et al.*, 2002).

As proteínas S-100 e HMB-45 são antígenos de positividade características embora não específica do melanoma. A proteína S-100 é frequentemente usada para realçar a aparência de melanócitos neurais e o HMB-45 é usado para identificar as células redondas. Além disso, os melanomas, ao contrário de lesões epiteliais, são identificados usando o marcador vimentina, um antígeno de células mesenquimais. Recentemente, a tirosinase, e o Melan-A foram usadas para destacar melanócitos (RAPINI, 1985). A inclusão destes marcadores em um painel de melanoma pode ser útil na diferenciação diagnóstica e caracterização das células tumorais (DE ANDRADE et al., 2012).

Os melanomas de cabeça e pescoço, incluindo o MMB, têm comportamento mais agressivo que os melanomas de pele, com maior tendência de metástases regionais e à distância, bem como maiores recidivas (LENGYEL *et al.*, 2003). Linfonodos, fígado e pulmões são os principais locais de ocorrência das metástases (GARZINO-DEMO *et al.*, 2004). No MMB, diferentemente dos melanomas cutâneos, ocorre uma fase de crescimento vertical agressiva com rápida invasão dos tecidos da submucosa. Os melanomas detectados precocemente e removidos antes do desenvolvimento de metástases estão associados a um melhor prognóstico e maior taxa de sobrevida quando comparados com melanomas que metastatizaram para os linfonodos locais (LENGYEL *et al.*, 2003). Possuem um prognóstico desanimador, pois possuem uma taxa de sobrevida de 5 anos geralmente na faixa de 10-25% e a sobrevida média é em torno de dois anos, dependendo se há envolvimento linfonodal (18 meses) ou não (46 meses) (RAPIDIS *et al.*, 2003; LOURENÇO, et al., 2014). Pouco se conhece sobre os fatores que possam vir a influenciar esse prognóstico. O fato mais significativo parece ser o estágio clínico, definido como tumores localizados (Estádio I, tumores de qualquer tamanho (T), sem metástase nodal (N0) ou sem metástase à distância (M0) e tumores com metástase em linfonodo regional (Estádio II, T qualquer, N1 M0), e tumores com metástases locais distantes (Estádio III, T qualquer, N qualquer, M1) (PRASAD *et al.*, 2004; LOURENÇO et al., 2014). Tumores com maior nível e mais espessos, com espessura superior a 5mm têm sido associados a um pior prognóstico (CHIDZONGA *et al.*, 2007; GARZINO-DEMO *et al.*, 2004; LOURENÇO, et al., 2014). Ao mesmo tempo que se caracteriza por apresentar uma alta taxa de mortalidade, com pequena taxa de sobrevida, o MMB possui baixa prevalência mundial. Com essas

características é sempre difícil a realização de estudos que englobem um grande número de pacientes (visto a raridade da lesão). Dessa forma, pouco se encontra na literatura sobre a observação da sobrevida dos pacientes ou ainda um acompanhamento padronizado que ajude a prever melhor o prognóstico. Por isso há a necessidade de se conhecer os diferentes fatores que influenciam o prognóstico deste câncer, para que com essas informações seja possível compreender melhor a taxa de sobrevida do paciente e a eficiência no tratamento desta doença.

O estadiamento é um parâmetro para caracterizar os tumores e propor a terapia mais adequada e, assim, estimar a sobrevida e prognóstico dos pacientes. No modelo de estadiamento dos melanomas de cabeça e pescoço proposto por Prasad *et al.* (2004) a classificação histológica pode ser um importante marcador prognóstico, em que a progressão dos níveis microscópicos de I para III associa-se à piora clínica do quadro e maior agressividade do melanoma. Nesse modelo de estadiamento, utiliza-se os seguintes critérios:

- Nível I: melanoma *in situ* – quando não há evidência de invasão ou com apenas microinvasão (definido como invasão individual ou pequenos ninhos com menos de 10 melanócitos atípicos próximos à junção epitélio/lâmina própria;
- Nível II: Invasão limitada à lâmina própria;
- Nível III: Invasão de planos profundos (músculo, osso, cartilagem, tecido adiposo).

No trabalho de Mücke *et al.* (2009), foram avaliados 10 pacientes, entre os anos de 1996 e 2002, se observou, por análise univariada, que as características morfohistológicas tais como tamanho e profundidade, estavam associados a um pior prognóstico. Também foi proposto pelo estudo de Song *et al.* (2015), dessa vez a partir da análise de 82 casos de MMB, que além do pior prognóstico encontrado no aumento da profundidade de invasão, bem como do próprio tumor, outros fatores auxiliam na predição do prognóstico, tais como o tipo celular (tendo sido classificado como fator independente para o prognóstico). Em adição a isso, ele mostrou que pacientes que apresentavam uma maior proporção celular no formato de células epitelióides apresentaram os piores prognósticos. Também foi observado que outros fatores, além do tipo celular, como linfócitos de infiltração tumoral e alta taxa de mitose estão associados com a presença de maior nível de metástase.

Proteínas de matriz estão diretamente ligadas ao desenvolvimento tumoral, essas proteínas influenciam na invasão e sobrevivência celular, fazendo com que haja uma capacidade de migração de um tecido primário para outros tecidos formando as metástases (COOPER E HAUSMAN, 2009). Um fato pouco observado na literatura, mas que também merece importância, é a grande expressão de Heparanase, que é descrita como sendo uma endoglicana mamífera capaz de clivar sulfato de heparano, que auxilia na degradação da matriz e no início da invasão celular. Billings *et al.* (1995) demonstraram que muitas vezes a presença de Heparanase (super expressada), indica geralmente um pior prognóstico, pois foi observado que essa super expressão estava aliada com uma maior presença de metástase a distância. Mas pouco se sabe sobre esses mecanismos e como estes influenciam no prognóstico. Outro forte fator também observado foi a relação da presença da metaloproteinase de matriz MMP2 em relação ao desfecho do paciente, onde os mesmos apresentavam uma maior sobrevida global quando apresentavam uma menor expressão dessa MMP, tanto que 42% dos pacientes que apresentavam níveis inferiores de MMP2, sobreviveram até o fim do estudo, em detrimento aos pacientes que apresentavam níveis superiores, onde nenhum deles sobreviveu. Fato similar também foi encontrado com a expressão da MMP14, pois os pacientes que não evidenciaram imunomarcagem positiva para esta MMP foi visto uma taxa de sobrevida de 38% (até o fim do estudo), diferente dos que apresentaram coloração positiva, onde nenhum sobreviveu. Outros autores também encontraram resultados que mostraram que uma maior expressão da MMP2 acarreta em um desfecho pior para os pacientes portadores de MMB, inclusive podendo influenciar na invasão e envolvimento de linfonodos primários (RAPINI, 1985).

Historicamente, o MMB tem sido relatado para progredir mais rapidamente em mulheres grávidas por razões desconhecidas. Isto tem sido refutada por Buchner *et al.* (2014), que reiterou que o único indicador prognóstico confiável é o estágio da doença no momento do diagnóstico e não a gravidez (PANDEY, 2002).

Estudos de imagiologia podem ser benéficos na determinação da extensão do tumor. A tomografia computadorizada (TC), quando utilizada com contraste, pode ser utilizada para determinar a extensão do melanoma e se metástases regionais, ou linfática locais estão presentes (BERTHELSEN *et al.*, 2014).

Estudos como cintilografia óssea com um agente e radiografia de tórax com base em gadolínio, também pode ser útil na avaliação de metástases. Ressonância magnética (MRI) é utilizada para o diagnóstico de melanoma nos tecidos moles. A intensidade atípica está correlacionada com a quantidade de melanina intracitoplasmática. Dessa forma, nas imagens ponderadas em T1, estes melanomas são hipointensos (OWENS, ROBERT E MYERS, 2003) e em imagens ponderadas em T2, estes melanomas são hiper e mostram aumento da produção de melanina (PANDEY, *et al.*, 2002).

A tomografia por emissão de positrons (PET) tem resultados insatisfatórios em distinguir melanoma de nevos. No entanto, a combinação PET-TC pode ter valor diagnóstico. A remoção cirúrgica linfonodal depende da identificação de nódulos positivos no exame clínico ou de imagem (YII, 2003).

A escolha do tratamento para o MMB depende do estágio clínico de cada paciente. A complexidade anatômica e drenagem linfática da região leva à necessidade de cirurgia agressiva e imediata. O tipo de tratamento mais empregado, universalmente, é a cirurgia com total remoção da lesão, com margens de segurança, com ou sem a utilização de terapia adjuvante, quimioterapia e radioterapia. Também se observa na literatura, ainda, a remoção dos linfonodos periféricos no intuito de diminuir o risco de metástase, um dos problemas mais recorrentes do MMB (PRASAD *et al.*, 2004). A cirurgia combinada à radioterapia é o procedimento de escolha para os indivíduos no estágio I; para o estágio II, acrescenta-se a ressecção dos linfonodos cervicais acometidos (RAPINI, 1985). A adição da radioterapia deve ser considerada, pois reduz o risco de recidiva local, embora não tenha relação com o aumento da sobrevida em virtude do alto risco de disseminação hematogênica da doença (BERTHELSEN, 1984). A quimioterapia isolada, a radioterapia no local primário da doença ou a cirurgia associada à radioterapia ou à quimioterapia podem ser utilizadas no tratamento paliativo de pacientes no estágio III (PATEL, 2002).

Em caso de pacientes grávidas, a cirurgia durante a gravidez é problemática devido aos requisitos de anestesia e analgésicos (OWENS, ROBERT E MYERS, 2003). Como a terapia médica e a radiação já são necessariamente reduzidas durante a gravidez, a decisão de interrupção da gravidez ou aborto terapêutico, deve

ser discutida com a paciente ginecologista-obstetra e cirurgião responsável pelo tratamento da neoplasia.

A dificuldade de se determinar uma terapêutica-padrão resulta da escassa casuística disponível na literatura. Pouco, se encontra da relação sobre técnicas de tratamento e níveis de sobrevida. Entretanto, sabe-se que o MMB é uma neoplasia maligna de alta mortalidade e que mesmo após o tratamento apenas um pequeno percentual consegue sobreviver por mais de 5 anos.

5. RELATO DE UM CASO CLÍNICO

Paciente MRO, homem, 67 anos, melanoderma, lavrador, foi encaminhado pelo dentista ao serviço de Diagnóstico Oral do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe com queixa de ferida na boca, com tempo de evolução indeterminado pelo paciente. Ao exame extraoral observou-se presença de linfonodo cervical no lado esquerdo endurecido e com aumento de volume. Ao exame intrabucal notou-se massa tumoral enegrecida elevada e com áreas maculares acastanhadas, assintomática, séssil, envolvendo gengiva vestibular e palatina, se estendendo para a região de palato na região dos dentes 27 e 28, medindo 5cm (Figura 2). Na anamnese o paciente negou alteração ou dor em qualquer outra região do corpo. O paciente ainda relatou não ingerir bebidas alcoólicas frequentemente e não ser tabagista.

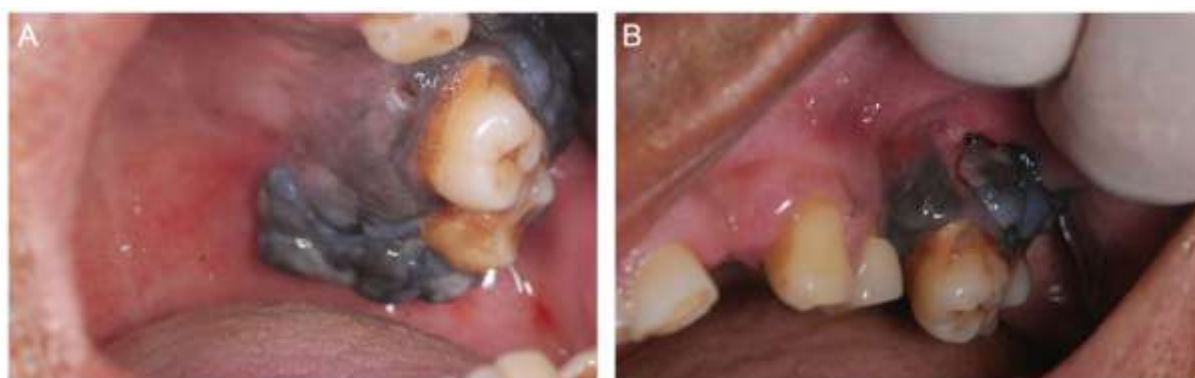


Figura 2: Imagens do aspecto clínico da lesão por mucosas palatina e vestibular. (A) Palato duro e gengiva palatina mostrando massa tumoral ora de aspecto elevado, ora macular, de coloração enegrecida e acastanhada, mal delimitada e de superfície irregular. (B) Gengiva vestibular na região dos dentes 27 e 28 mostrando massa tumoral elevada de superfície irregular e mal delimitada.

Após discussão do caso com os professores da Disciplina e com a hipótese diagnóstica de uma neoplasia maligna, como o melanoma bucal ou o sarcoma de Kaposi, realizou-se biópsia incisional. Após a anestesia dos nervos alveolar superior posterior e palatino maior com o uso de dois tubetes de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, foi delimitada a região da gengiva para ser feita a biópsia, removendo-se pequena porção do tumor com a margem de tecido aparentemente normal da gengiva. O fragmento foi fixado em formol tamponado a 10% e encaminhado para análise histopatológica.



Figura 3: Manejo do caso. (A) Imagem clínica mostrando anestesia do palato no nervo palatino maior. (B) Delimitação do local de realização da biópsia na gengiva vestibular. As setas realçam local da margem tumor/tecido aparentemente sadio removidos.

À análise macroscópica, observou-se 3 fragmentos fibro-elásticos, irregulares, acastanhados, medindo o maior 0,7 x 0,6 x 0,2cm. Ao exame histopatológico, os cortes corados em hematoxilina-eosina mostraram proliferação de células melanocíticas dispostas em padrão organoide, com produção abundante de melanina individualmente. As células neoplásicas apresentavam núcleos ovóides, citoplasma claro, contendo pigmento de melanina, grau variável de pleomorfismo com hiper cromasia. Relação núcleo-citoplasma alterada e numerosas figuras de mitose atípicas (Figura 4).

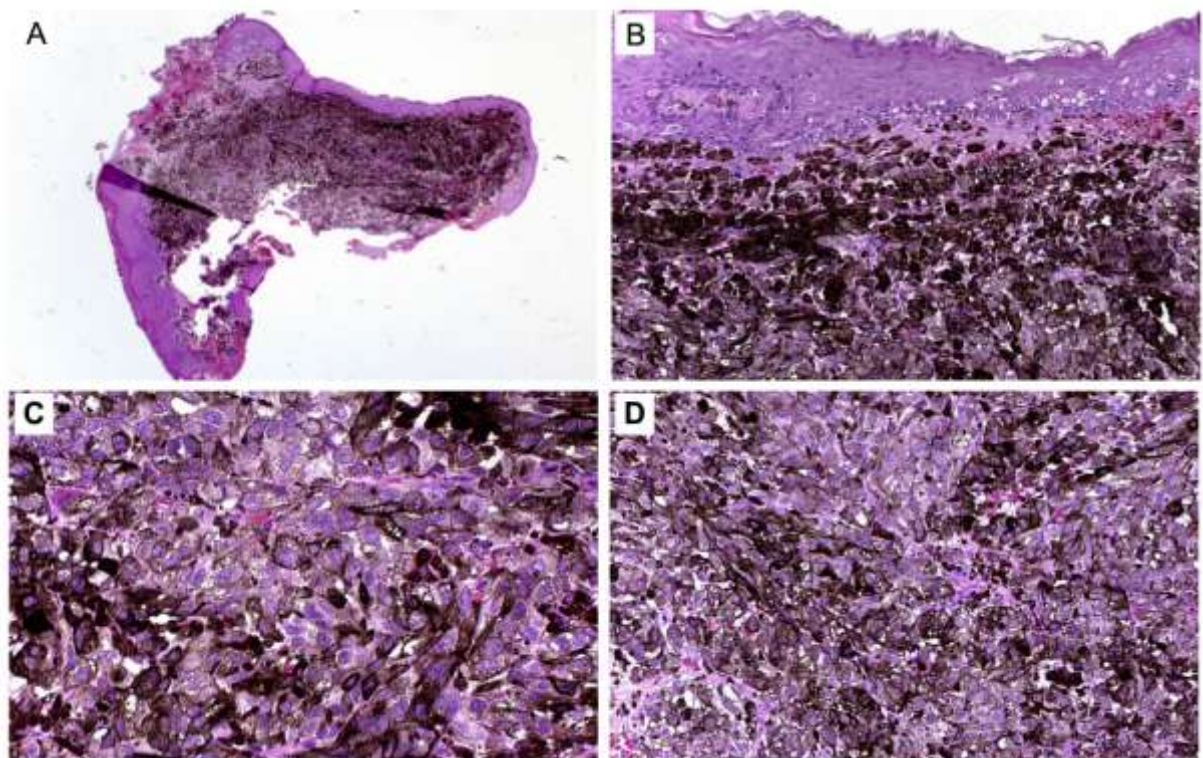


Figura 4: Achados microscópicos. (A) Fragmento de mucosa bucal mostrando invasão da lâmina própria por proliferação sólida produzindo grande quantidade de pigmento acastanhado. (B) Invasão da lâmina própria em maior detalhe, mostrando células contendo no citoplasma grande quantidade de grumos acastanhados. (C) (D) Células exibindo núcleos ovoides e hiper Cromáticos em morfologia epitelióide, contendo produção abundante de melanina, dispostos em padrão organóide.

Ao exame imunohistoquímico, as células neoplásicas mostraram positividade para as proteínas S-100, Melan-A e HMB-45 (Figura 5), confirmando o diagnóstico de Melanoma Bucal.

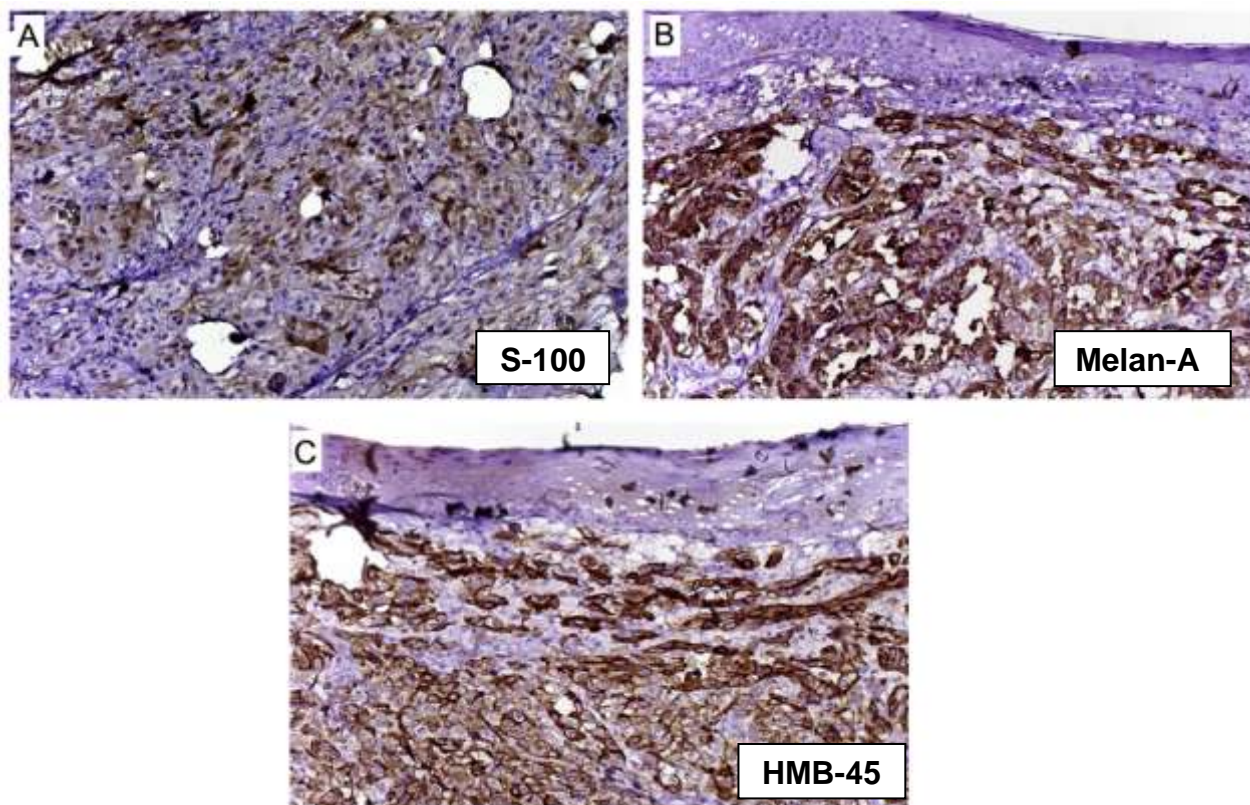


Figura 5: Exame imunohistoquímico para as proteínas S-100, Melan-A e HMB-45 nas células tumorais. (A) Marcação citoplasmática e nuclear positiva para S-100. (B) Marcação citoplasmática positiva para Melan-A. (C) Marcação citoplasmática positiva para HMB-45.

Após o laudo histopatológico de melanoma bucal, o paciente foi encaminhado para o setor de oncologia do Hospital de Urgência de Sergipe Governador João Alves Filho (HUSE). O paciente foi atendido pela oncologia, entretanto, segundo informações de familiares, a cirurgia foi considerada inviável pela equipe médica, em função de um estágio avançado da doença. Paciente foi medicado paliativamente com uso de analgésicos e encontra-se em casa, com quadro de dor, bastante debilitado, com alimentação restrita à líquidos, devido à dificuldade de deglutição. Desde a consulta inicial do paciente no ambulatório de Diagnóstico Oral até as informações fornecidas por familiares, já se passaram 12 meses.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo aborda dados atualizados sobre a incidência, e características do melanoma bucal na população, com a ilustração de um relato de caso.

A relação entre exposição solar e a ocorrência de melanoma bucal é ainda controversa (COOPER E HAUSMAN, 2009). Entretanto, o paciente apresentado corresponde a um agricultor, com relato de frequência exacerbada ao sol. O tumor do caso relatado atingia simultaneamente duas das principais localizações descritas na literatura de melanoma bucal, as regiões de palato e gengiva (PATEL, 2002), entretanto, a ausência de exposição à radiação ultravioleta da região interna de palato e gengiva, tornam a possibilidade de o tumor estar associado à essa exposição menos provável. Sugerindo que outros fatores intrínsecos possam estar associados à ocorrência de mutações genéticas nos melanócitos do epitélio oral. A idade do paciente corrobora também com dados que mostram uma maior frequência em homens, com média de 55 anos (HSIEH, 2017).

O caso apresentado é de um homem do estado de Sergipe. Sergipe possui, de acordo com dados atuais do Instituto Nacional do Câncer (INCA), uma taxa de neoplasia maligna de cavidade oral de 8,8 casos para cada 100.000 homens, o que representa uma taxa mais elevada que a de outros estados do Nordeste, como na Bahia, e igual a de estados da região Centro-Oeste. Essa taxa de tumores malignos de cavidade oral no Estado é bastante elevada, se comparada, por exemplo, ao câncer de melanoma em pele, com estimativa de 2,6 casos para 100.000 homens. Embora se saiba que mais de 90% dos tumores orais representem o carcinoma de células escamosas (CCE) (KEIKKILA et al., 2018; NIEMINEN et al., 2017), o melanoma bucal apresenta uma alta relevância por se tratar de um câncer agressivo e com baixas taxas de sobrevida e que, assim como o CCE, mostra um diagnóstico frequentemente tardio (ANDRADE, 2013). No caso apresentado temos um exemplo de como um diagnóstico tardio pode ter sérias consequências e impossibilitar o tratamento da doença.

O tratamento do melanoma bucal envolve principalmente cirurgia radical, com ampla margem de segurança (COOPER E HAUSMAN, 2009). No presente caso, após avaliação da equipe oncológica, segundo relatos dos familiares, a extensão do tumor e o comprometimento linfonodal, inviabilizaram a indicação cirúrgica. O caso

do paciente retratado, é um exemplo de tumor associado com dados da literatura de um pior prognóstico e com piores taxas de sobrevida (LENGYEL *et al.*, 2003), uma vez que foi descoberto, possivelmente, após o desenvolvimento de metástase. Não é possível saber se o paciente já apresentava metástases à distância, uma vez que não houve acesso ao prontuário do mesmo após o atendimento no HUSE. Entretanto, a avaliação clínica dos linfonodos cervicais no ambulatório de Diagnóstico Oral já sugeria a possibilidade de ocorrência de metástase nodal. O prognóstico do paciente descrito, assim como reportado nos artigos, é desanimador. É possível que no caso descrito, o paciente evolua para óbito em poucos meses, em função da debilidade relatada pelos familiares do mesmo e pela ausência de realização da cirurgia. Infelizmente, não é sabido se o paciente iniciou quimioterapia paliativa.

Na cidade de Aracaju, o único hospital de referência para tratamento oncológico ofertado na rede do Sistema Único de Saúde (SUS) é o HUSE, para onde o caso relatado foi encaminhado. A escassez de opção de acesso público ao tratamento, possivelmente limita também melhores taxas de sobrevida dos cânceres orais como o melanoma, pois a demora no atendimento e, conseqüentemente, na realização da cirurgia, diminui as chances de cura. As políticas públicas de diagnóstico precoce do câncer oral podem, nesse sentido, contribuir para evitar um diagnóstico tardio. Campanhas públicas de prevenção aos cânceres orais podem também auxiliar numa menor demanda do sistema público de saúde de pacientes oncológicos. Nesse contexto, o cirurgião dentista exerce papel essencial no reconhecimento precoce do câncer oral, ao possibilitar o reconhecimento de máculas ou placas em estágios iniciais. No caso descrito, o paciente foi encaminhado pelo cirurgião-dentista do posto de saúde da cidade onde reside, o que ilustra a importância do reconhecimento de uma patologia de mucosa oral pelo dentista. Estudos demonstram que a saúde periodontal, por exemplo, pode ter um importante papel na prevenção do câncer oral (KEIKKILA *et al.*, 2018; NIEMINEN *et al.*, 2017). Salienta-se assim, que o dentista pode contribuir para promover a saúde bucal dos pacientes e diminuir assim a incidência de casos de cânceres orais. e ampliar o conhecimento destes acerca dos mecanismos de prevenção.

Portanto, justifica-se investir tanto em educação comunitária como profissional para esse fim, por meio da organização de programas que prevejam de forma

sistemizada a realização de campanhas periódicas, e a instrumentalização de profissionais de saúde e educação para estimular essas mudanças de comportamento na rotina de canais comunitários específicos e assim na comunidade.. Dessa forma, o envolvimento de profissionais da área de educação, de profissionais de saúde da família, de agentes comunitários, organizações não-governamentais e outros podem ser uma excelente forma de ampliar a penetração desses estímulos na comunidade.

7. CONCLUSÃO

Neste trabalho revisou-se as características clínico-patológicas do melanoma bucal e relatou-se a ocorrência de um caso clínico de MMO no estado de Sergipe. O que se constatou na literatura do MMO foi a agressividade do tumor, exemplificada no relato de caso apresentado de um diagnóstico tardio. Apesar da raridade da ocorrência desse tipo de câncer em boca, medidas de prevenção, que capacitem os profissionais de saúde, especialmente os dentistas, devem ser tomadas para o diagnóstico precoce do MMO, bem como de outros cânceres orais oportunizando assim um melhor prognóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE, Bruno Augusto Benevenuto de, 1984- Análise imunoistoquímica da expressão de FASN e de proteínas associadas à proliferação e controle do ciclo celular em nevos melanocíticos e melanomas primários de boca / Bruno Augusto Benevenuto de Andrade. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2013.
2. BARKER *et al.* Oral mucosal melanomas. The WESTOP Beff Workshop proceedings. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod 1997;83(6):672-679.
3. BERTHELSEN A, Andersen AP, Jensen S, Hansen HS. Melanoma of the mucosa in the oral cavity and upper respiratory passage. Cancer. 1984;54:907-12.
4. BILLINGS KR, Wang MB, Sercarz JA, Fu YS. Clinical and pathologic distinction between primary and metastatic mucosal melanoma of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;112:700-706.
5. BUCHNER A, Merrell PW, Carpenter WM. Frequência relativa das lesões melanocíticas solitárias da mucosa oral. J Oral Pathol Med. 2014; 33: 550-7.
6. CALDEIRA PC, Sousa SF, Gomez RS, Silva TA. Diffuse pigmentation of the oral mucosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;110:550-553
7. CHIDZONGA L *et al.* Primary malignant melanoma of the oral mucosa. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:117-120.
8. COOPER GM e Hausman RE. The Cell: A Molecular Approach, 5ª ed., março, 2009
9. CHIN L, Merlino G, DePinho RA. Malignant melanoma: modern black plague and genetic black box. Genes Dev 1998;12:3467-81.
10. COOPER GM e Hausman RE. The Cell: A Molecular Approach, 5ª ed., março, 2009
11. DE ANDRADE BA, Toral-Rizo VH, León JE, Contreras E, Carlos R, Delgado Azañero W, Mosqueda-Taylor A, de-Almeida OP. Primary oral melanoma: a histopathological and immunohistochemical study of 22 cases of Latin America. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17(3):e383-8.

- 12.DAHL C, GULDBERG P. The genome and epigenome of malignant melanoma. *APMIS*. 2007;115(10):1161-76
- 13.ELETR ZM, WILKINSON KD. An emerging model for BAP1's role in regulating cell cycle progression. *Cell Biochem Biophys*. 2011;60(1-2):3-11.
- 14.LYN JY, FISHER DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 2007;445:843-50.
- 15.GARZINO-DEMO P, Fasolis M, Maggiore GM, Pagano M, Berrone S. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004;32(4):251-57.
- 16.HEIKKILA P, BUT A, SORSA T, HAUKKA J. Periodontitis and cancer mortality: register-bases cohort study of 68273 adults in 10 year- follow-up. *Int J Cancer*. 2018 Jun 1;142(11):2244-2253.
- 17.HICKS MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol*. 2000;36:152-69.
- 18.HSIEH R, Nico MM, Camillo CM, Oliveira KK, Sanguenza M, Lourenço SV. Mutational Status of NRAS and BRAF Genes and Protein Expression Analysis in a Series of Primary Oral Mucosal Melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(2):104-110.
- 19.JORDAN RCK et al. Advanced diagnostic methods in oral and maxillofacial pathology. Part II: immunohistochemical and immunofluorescent methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 2002;93(1):56-74.
- 20.ISMAIL IH, Davidson R, Gagné JP, Xu ZZ, Poirier GG, Hendzel MJ. Germline mutations in BAP1 impair its function in DNA double-strand break repair. *Cancer Res* 2014;74(16):4282-94.
- 21.KATCBURIAN, Eduardo. *Histologia e embriologia oral: texto, atlas, correlações clínicas*. 3. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- 22.LENGYEL E, Gilde K, Remenár E, Ésik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: a review. *Pathol Oncol Res*. 2003;9(1):7-12.
- 23.LIN J, Hocker TL, Singh M, Tsao H. Genetics of melanoma predisposition. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):286-91.

24. LOURENÇO SV, Fernandes JD, Hsieh R, Coutinho-Camillo CM, Bologna S, Sanguenza M, Nico MM. Head and neck mucosal melanoma: a review. *Am J Dermatopathol.* 2014 Jul;36(7):578-87.
25. LOURENÇO SV, A MS, Sotto MN, Bologna SB, Giacomo TB, Buim ME, Coutinho-Camillo CM, Silva SD, Landman G, Soares FA, Simonsen Nico MM. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(4):323-30.
26. MAUAD EC, Gomes UA, Gonçalves MA, Hidalgo GS, Almeida JRW, Boldrini D. Melanoma de mucosa oral, genital e anorretal. *Rev Bras Cancerol.* 2000;46(2):173-77.
27. MENDENHALI WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2005;28:626-30.
28. MELETI M, Mooi WJ, Casparie MK, van der Waal I. Melanocytic nevi of the oral mucosa- No evidence of increased risk for oral malignant melanoma: An analysis of 119 cases. *Oral Oncol.* 2007; 43:976-81.
29. MIZIARA et al. Melanoma maligno primário de palato: relato de caso. *Int Arch Otorhinolar* 2001;5(1):
30. MÜCKE, Thomas *et al.* Tumor Size and Depth in Primary Malignant Melanoma in the Oral Cavity Influences Survival. *American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons, Bochum, p.1409-1415, jan. 2009.*
31. MURALI R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology* 2013;45(2):116-26.
32. MUTO Hideko *Análise do perfil de expressão gênica de lesões melanocíticas / Nair Hideko Muto -- São Paulo, 2007.*
33. NIEMINEN MT, LISTYARIFAH D, HAGSTRÖM J, HAGLUND C, GRENIER D, NORDSTRÖM D, UITTO VJ, HERNANDEZ M, YUCEL-LINDBERG T, TERVAHARTIALA T, AINOLA M, SORSA T. *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. *Br J Cancer.* 2018 Feb 6;118(3):428-434.
34. OWENS JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:864-68.

35. PANDEY M, Mathew A, Iype EM, Sebastian P, Abraham EK, Nair KM. Primary malignant melanoma of the head and neck region: pooled analysis of 60 published cases from India and review of literature. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11:3-10.
36. PATEL SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DS, *et al.* Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck.* 2002;24(3):247-57.
37. PRASAD ML *et al.* Primary mucosal melanoma of the head and neck. A proposal for microstaging localized, stage I (lymph node negative) tumors. *Cancer* 2004;100:1657-1664.
38. RAPIDIS AD, Apostolidis C, Vilos G, Valsamis S. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(10):1132-139.
39. RAPINI RP, Golitz LE, Greer ROJ, Krerorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. *Cancer.* 1985;55:1543-551.
40. RILEY PA. Melanogenesis and melanoma. *Pigment Cell Res* 2003; 16:548-52.
41. SMOOLER BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol.* 2006;19:S34-S60.
42. SORTINO-RACHOU AM *et al.* Primary oral melanoma: population based incidence. *Oral Oncol.* 2009;45(3):254-258.
43. SPEIGHT PM. Mucosal malignant melanoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World health organization classification of tumours: Pathology & genetics of head and neck tumours.* Lyon: IARC Press; 2005:206-207.
44. SOOK-BINN, Woo. *Atlas de Patologia Oral.* 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 456p.
45. SONG, H *et al.* Prognostic factors of oral mucosal melanoma: histopathological analysis in a retrospective cohort of 82 cases. *John Wiley & Sons Ltd., Xangai, p.1-9, 21 mar. 2015.*
46. SONG H, *et al.* Loss of nuclear BAP1 expression is associated with poor prognosis in oral mucosal melanoma. *Oncotarget.* 2017;8(17):29080-29090.
47. TANAKA N *et al.* Clinical investigation of amelanotic malignant melanoma in the oral region. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004a;62:932-937.

48. TANAKA N *et al.* Primary malignant melanoma of the oral cavity: assessment of outcome from the clinical records of 35 patients, *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004b;33(8):761-765.
49. TOMMASI MH. *Diagnóstico em patologia bucal.* 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
50. VASCONCELOS *et al.*, 2014. As principais lesões enegrecidas da cavidade oral. *Rev Cubana Estomatol* 2014;51(2):1-14.
51. VENTII KH *et al.*, 2008. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. *Cancer Res* 2008;68(17):6953-62.
52. YII NW, Eisen T, Nicolson M, A'Hern R, Rhys-Evans P, Archer D, *et al.* Mucosal malignant melanoma of the head and neck: the Marsden experience over half a century. *Clin Oncol.* 2003;15:199-204.