

Особенности клинического течения меланомы слизистых оболочек головы и шеи. Обзор литературы

А.В. Игнатова¹, А.М. Мудунов², С.О. Подвязников¹

¹Кафедра онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов. Меланомы слизистых оболочек головы и шеи составляют 0,2–8,0 % всех меланом, 1 % всех новообразований головы и шеи, и более 50 % всех меланом слизистых оболочек. В отечественной и зарубежной литературе в основном встречаются описания лишь отдельных клинических случаев заболевания. Несмотря на единый гистогенез, меланомы слизистых оболочек головы и шеи имеют ряд особенностей в силу специфического анатомо-топографического расположения очага и характеризуются более неблагоприятным клиническим прогнозом по сравнению с кожными формами. При этом меланомы слизистых оболочек обладают высоким метастатическим потенциалом. Пятилетняя общая выживаемость не превышает 30 %. Понимание особенностей клинического течения меланомы слизистых оболочек головы и шеи необходимо для определения прогноза заболевания.

В данной статье выполнен анализ публикаций, посвященных описанию клинических проявлений заболевания и характерным особенностям клинического течения в зависимости от локализации опухоли.

Ключевые слова: меланома, голова и шея, меланома слизистой оболочки, прогноз, выживаемость, клинический исход, метастатический потенциал

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-5-4-48-52

Clinical features of the head and neck mucosal melanoma. A review

A.V. Ignatova¹, A.M. Mudunov², S.O. Podvyaznikov¹

¹Department of Oncology, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education at the Ministry of Health of Russia; 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow, 125993, Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Melanoma is an aggressive and rare neoplasm of melanocytic origin. Mucosal melanomas of the head and neck account for 1 % of neoplasms, 0,2–8,0 4 % of all melanomas and over 50 % of all mucosal melanomas. To date, in Russian and foreign literature only few retrospective series and case reports have been reported on mucosal melanoma. Despite melanoma's common histological origin, head and neck mucosal melanoma presentation has some specific features due to its anatomical localization and poor clinical outcomes compared with those of cutaneous melanomas. Mucosal melanoma has a high metastatic potential. Five-year overall survival does not exceed 30 %. Advances in understanding of the clinical presentation can be used for prediction of behaviour and prognosis of this disease. We considered and analysed articles devoted to clinical features of head and neck mucosal melanoma according to its localization.

Key words: melanoma, head and neck, mucosal melanoma, prognosis, survival, clinical outcome, metastatic potential

Введение

Первичные меланомы слизистых оболочек (МСО) были описаны в 1859 г. К.О. Вебером и с тех пор рассматриваются как редко встречающиеся опухоли [1, 2]. Они чаще всего локализуются в области верхних дыхательных и пищеварительных путей, а именно – в околоносовых пазухах и полости рта [3–5].

Первичные МСО головы и шеи (МСОГШ) составляют около 0,7–3,8 % всех меланом и локализуются (в убывающем порядке по частоте встречаемости) в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани

и верхней трети пищевода [2, 4–6]. МСОГШ ассоциируются с плохим клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 0 до 20 % [8–11].

Несмотря на единый гистогенез, МСОГШ имеют ряд особенностей в силу специфического анатомо-топографического расположения очага и клинического прогноза заболевания. Локализация на слизистой оболочке значительно затрудняет обнаружение образования самими пациентами, что приводит к несвоев-

ременной диагностике и, в конечном итоге, к большому проценту летальных исходов.

Этиопатогенез

По данным литературы, у человеческих эмбрионов меланоциты в слизистой оболочке полости рта определяются с 20-й недели гестационного периода и обнаруживаются даже в эпителии слюнных желез на 23-й неделе гестации (Lourenço, неопубликованные данные, 2013). Роль таких меланоцитов плохо изучена, однако имеются свидетельства их антимикробной и иммунологической активности, а именно антигенпрезентирования и продукции цитокинов [12, 13].

Этиопатогенез МСОГШ остается неизвестным, существует мнение, что они чаще возникают на фоне меланоза слизистых оболочек [14]. В отличие от кожных и глазных форм, МСОГШ не связаны с воздействием ультрафиолета [15]. С учетом близкого расположения анатомических областей (нижней носовой раковины, верхнечелюстных пазух, твердого неба, десен верхней челюсти), некоторые авторы полагают, что патогенез МСОГШ связан с нарушением эмбрионального развития [16]. Согласно последним исследованиям, основным патогенетическим механизмом образования меланом считаются генетические изменения во внутриклеточных сигнальных путях.

Эпидемиологические показатели

МСО составляют около 0,03 % всех онкологических заболеваний [18]. По данным Национальной онкологической базы данных США (The National Cancer Database), включающей 84836 случаев кожных и некожных форм меланом, МСО составляют 1,3 %, из которых 55 % локализируются в области головы и шеи [19]. Эти данные совпадают с результатами, опубликованными С.В. Wong и соавт. [20]: из 36 пациентов с МСО у 20 (55,5 %) опухоли располагались на слизистых оболочках головы и шеи. Меланомы придаточных пазух носа и верхних дыхательных и пищеварительных путей не являются дерматологической патологией. С учетом анатомо-топографических особенностей МСОГШ, анализ публикаций, посвященных описанию клинических проявлений заболевания в зависимости от локализации опухоли, может быть полезен для понимания особенностей их течения.

Пик заболеваемости МСОГШ приходится на 40–70 лет. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 60 лет, у пациентов моложе 30 лет данная патология встречается крайне редко [20].

Существуют значительные отличия в показателях заболеваемости в зависимости от расовой принадлежности. Так, у японцев частота встречаемости МСО намного выше (8 % всех меланом) по сравнению с показателями у пациентов европеоидной расы (1 %) [21–24]. Более того, 7,5 % всех меланом у японцев развиваются

в полости рта (1 % у пациентов европеоидной расы) [25, 26]. Уровень заболеваемости у мужчин и женщин, по данным большинства исследований, одинаковый [4, 5, 26–29], но согласно некоторым исследованиям среди мужчин этот показатель несколько выше [1, 30–33]. По S. Kanetaka и соавт., в Японии соотношение между мужчинами и женщинами составило 3:10 [25].

Патоморфология

В отличие от меланомы кожи, МСОГШ в большинстве случаев диагностируется на поздних стадиях, в единичных случаях описаны опухоли *in situ*. По некоторым данным, клиническое течение заболевания при локализованных и распространенных формах МСО не отличается от такового при меланомах кожи [5].

Для указанных редких форм меланомы в настоящее время не разработана единая классификация в связи с отсутствием точных критериев оценки опухолевого поражения. Классификации, используемые для кожных форм (по Clark (1967), Breslow (1970) [26, 27], TNM меланомы кожи), не могут быть использованы ввиду анатомо-топографических особенностей [19]. В 2004 г. M.L. Prasad и соавт. [34] предложили классификацию, основанную на уровне глубины инвазии, которая включает 3 степени: уровень 1 – *in situ*, уровень 2 – поверхностная инвазия, уровень 3 – глубокая инвазия. По их мнению, наиболее важным патоморфологическим предиктором низкой выживаемости является глубина инвазии опухоли, таким образом образования больших размеров (уровень 3) имеют наиболее неблагоприятный исход [34]. В литературе описаны различные фенотипы опухолевых клеток – веретенновидные, плазмочитарные и эпителиоидные [5, 34]. По данным исследования, включавшего 35 случаев МСО полости рта, опухоли, сочетающие в себе разные (смешанные) фенотипы клеток, обладают более агрессивным течением и ассоциированы с более высокой частотой сосудистой инвазии и метастазирования [5].

Опухолевые клетки с высоким содержанием пигмента меланина нетрудно идентифицировать при обычном гистологическом исследовании слизистой оболочки. Однако беспигментные МСО встречаются в 25–50 % случаев и могут иметь гистологическое сходство с низкодифференцированными карциномами, лимфомами и саркомами. В таких случаях для постановки правильного диагноза необходимо проведение иммуногистохимического исследования с использованием меланомоспецифических маркеров S-100, меланина-А, НМВ-45 [11, 34].

Согласно результатам анализа 21 научной работы (962 пациента), посвященной МСО, 5-летняя выживаемость составила 17,1 %, а 10-летняя – всего 4,8 % [4]. Больные МСО полости носа имели наиболее благоприятный клинический исход (5-летняя выживаемость

мость – 30,9 %) по сравнению с пациентами с МСО ротоглотки и полости рта (5-летняя выживаемость – 13,3 и 12,3 % соответственно). Все больные с МСО придаточных пазух носа погибли в течение 5 лет с момента постановки диагноза [15].

Меланома слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух

Злокачественные МСО полости носа и околоносовых пазух относятся к редкому типу МСО и составляют менее 1 % всех меланом и менее 5 % всех новообразований данной локализации [35, 36]. Большая часть таких опухолей располагается в полости носа [4, 9], чаще всего в области носовых раковин, боковых стенок носа и носовой перегородки [4, 9, 37]. Самой частой околоносовой локализацией является верхнечелюстная пазуха. Вдыхание канцерогенов, особенно табака и формальдегида, занимает важное место в патогенезе как МСО полости носа и околоносовых пазух, так и других злокачественных опухолей полости носа [3, 21]. При распространенных процессах часто бывает трудно определить изначальную локализацию опухоли [14].

При МСО полости носа и околоносовых пазух самыми частыми симптомами являются заложенность носа и носовые кровотечения [38]. Реже встречаются диплопия, экзофтальм, боли и деформация контуров лица.

Чаще всего на момент появления на слизистой оболочке меланома представляет собой полиповидную рыхлую опухоль черного цвета, которая внешне мало похожа на классические доброкачественные полипы слизистой оболочки. Опухоли, расположенные на слизистой оболочке полости носа или носовой перегородке, имеют более благоприятный прогноз по сравнению с меланомами околоносовых пазух [15]. Эти различия объясняются более легкой ранней диагностикой и, следовательно, выявлением на ранних стадиях. На момент постановки диагноза 70–80 % случаев представлены локализованными формами заболевания, в 10–20 % имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы и менее чем в 10 % – отдаленные метастазы. Однако в течение болезни у 20 % пациентов развиваются метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 40–50 % – в легкие, кости, печень, головной мозг [36]. Сосудистая и периневральная инвазия выявляется в 40 % случаев [39]. Также злокачественная МСО полости носа и околоносовых пазух характеризуется ранними и многократными местными рецидивами. При обследовании пациентов с данной патологией всегда необходимо проверять на наличие отдаленных метастазов.

Меланомы слизистой оболочки полости рта

Первичные МСО полости рта являются редкими опухолями, которые образуются вследствие злокачественной трансформации меланоцитов и составляют 0,2–8,0 % всех меланом [35, 41–43] и 0,5 % всех злока-

чественных новообразований полости рта [38, 41–43]. Показатели заболеваемости выше у азиатов, афроамериканцев, испанцев и индусов [41–46]. Заболевание развивается в возрасте от 9 лет до 91 года, пик приходится на 60 лет, распределение показателей между мужчинами и женщинами – 1:1 [5, 41, 43, 44].

МСО полости рта не связаны с избыточной инсоляцией, но такие факторы, как этническая принадлежность, семейный анамнез и предшествующие заболевания способствуют их развитию. По данным исследований, меланомы этой локализации имеют более агрессивное клиническое течение и ассоциируются с худшим прогнозом по сравнению с меланомой кожи [5, 42, 43].

На ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно и диагностируется на поздних стадиях, когда появляются такие симптомы, как боль, изъязвление и кровоточивость [42, 44, 46].

Первичный очаг может быть макулярным или узловым и иметь различную окраску: белую, коричневую, серую или черную, синюю, фиолетовую и даже красную [43, 45]. В области верхней челюсти, преимущественно на слизистой оболочке твердого неба, десны и альвеолярного отростка, локализуются 80 % указанных меланом. Данное расположение характеризуется ранней инвазией в подлежащие костные структуры, что является причиной неблагоприятного прогноза заболевания. Другие локализации включают слизистую оболочку щеки, губы, дна полости рта и язычка [5, 41–43, 45].

Гистологически МСО полости рта представлены различными фенотипами опухолевых клеток: веретеновидные, плазмочитарные, эпителиоидные, и располагаются на границе между эпителием и соединительной тканью с инвазией в последнюю. Пигмент меланин обнаруживается в 90 % случаев [45, 47].

Классификации, наиболее часто используемые для оценки прогноза меланомы кожи (по Clark, Breslow [26, 27]), не могут быть использованы ввиду анатомо-топографических и гистологических особенностей. В 1995 г. Западное общество специалистов по заболеваниям полости рта (Western Society of Teachers of Oral Pathology) определило, что МСО полости рта следует рассматривать отдельно от кожных форм [34, 41, 46].

Меланомы слизистых оболочек глотки и гортани

Первичные злокачественные МСО глотки и гортани также являются редкой патологией: в литературе описано около 60 таких случаев [48–54], 80,6 % пациентов – мужчины 35–86 лет (средний возраст 60,5 года). Согласно данным исследования V.E. Reuter и J.M. Woodruff, 66 % пациентов с МСОГШ были курильщиками, вследствие чего был сделан вывод, что курение предрасполагает к развитию данной патологии, так же как и плоскоклеточного рака гортани

[50]. Главным проявлением заболевания является осиплость голоса (66,6 %), остальные симптомы представлены першением, болью в горле и дисфагией [49, 53, 54]. В одном исследовании у 23 (62,2 %) пациентов первичный очаг располагался в преддверии гортани, у остальных 14 (37,8 %) опухоль локализовалась в области голосовых связок [49]. При локализации в глотке меланомы могут вызвать кровотечение, изменение голоса, нарушения слуха и глотания, затруднение дыхания. Эти симптомы развиваются на поздних стадиях заболевания. К тому же у пациентов с меланомой носоглотки часто бывает серозный отит.

Диагноз меланомы гортани ставится на основании патоморфологического исследования [53]. Дифференциальный диагноз проводится между плоскоклеточным раком, нейроэндокринным раком, неходжкинскими злокачественными лимфомами, плазмоцитомами, парагангиомами и саркомами [54]. Метастазы в лимфатические узлы шеи наблюдаются в 65,5 % случаев, отдаленные метастазы – в 59,3 %. Несмотря на новые терапевтические подходы в лечении МСО гортани, 5-летняя общая выживаемость остается крайне низкой (7,1 %) [49].

Заключение

МСОГШ встречаются достаточно редко, вследствие чего характерные особенности клинического течения и прогноза заболевания мало изучены. В оте-

чественной и зарубежной литературе в основном встречаются описания лишь отдельных случаев.

Злокачественная МСО характеризуется худшим прогнозом в сравнении с кожными формами. Несмотря на единый гистогенез, МСОГШ имеют ряд особенностей в силу специфического анатомического расположения очага и клинического прогноза заболевания. Согласно статистическим данным, пациенты с МСО полости носа имели наиболее благоприятный клинический исход (5-летняя выживаемость 30,9 %) в отличие от больных МСО ротоглотки и полости рта (5-летняя выживаемость составила 13,3 и 12,3 % соответственно). Все пациенты с МСО придаточных пазух носа погибли в течение 5 лет с момента постановки диагноза.

Локализация на слизистой оболочке значительно затрудняет обнаружение образования самими пациентами, что приводит к несвоевременной диагностике и, в конечном итоге, к большому проценту летальных исходов. Более того, беспигментные МСО встречаются в 25–50 % случаев и могут иметь гистологическое сходство с низкодифференцированными карциномами, лимфомами и саркомами.

Учитывая агрессивное клиническое течение заболевания и крайне низкие показатели выживаемости, МСОГШ требуют дальнейшего тщательного изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nandapalan V., Roland N.J., Helliwell T.R. et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23(2):107–16.
- Weber C.O. Surgical experience and research, in addition to interesting observations from the surgical clinic and the protestant hospital bonn. Berlin, 1859. Pp. 304–5.
- McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A. et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005;103(5):1000–7.
- Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997;80(8):1373–86.
- Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N. et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol* 2009;31(4):323–30.
- Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J Otolaryngol* 1992;21(3):180–5.
- Ross M.I., Henderson M.A. Mucosal melanoma. In: C.M. Balch, A.N. Houghton, A.J. Sober et al. (eds.). *Cutaneous melanoma*. St. Louis, 2009. Pp. 337–50.
- Thompson L.D., Wieneke J.A., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 2003;27(5):594–611.
- Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24(3):247–57.
- Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. 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(8):864–8.
- Barrett A.W., Raja A.M. The immunohistochemical identification of human oral mucosal melanocytes. *Arch Oral Biol* 1997;42(1):77–81.
- Mackintosh J.A. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J Theor Biol* 2001;211(2):101–13.
- Plonka P.M., Passeron T., Brenner M. et al. What are melanocytes really doing all day long...? *Exp Dermatol* 2009;18(9):799–819.
- Trapp T.K., Fu Y.S., Calcaterra T.C. Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113(10):1086–9.
- Papasprou G., Garbe C., Schadendorf D. et al. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res* 2011;21(6):475–82.
- Gorsky M., Epstein J.B. Melanoma arising from the mucosal surfaces of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86(6):715–9.
- Kaufman H.L., Kirkwood J.M., Hodi F.S. et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(10):588–98.
- Patrick R.J., Fenske N.A., Messina J.L. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):828–34.
- Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer* 1998;83(8):1664–78.
- Wong C.W., Fan Y.S., Chan T.L. et al. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J Clin Pathol* 2005;58(6):640–4.

21. Takagi M., Ishikawa G., Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974;34(2):358–70.
22. Cheng Y.F., Lai C.C., Ho C.Y. et al. Toward a better understanding of sinonasal mucosal melanoma: clinical review of 23 cases. *J Chin Med Assoc* 2007;70(1):24–9.
23. Batsakis J.G., Regezi J.A., Solomon A.R., Rice D.H. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13. *Head Neck Surg* 1982;4(5):404–18.
24. Liversedge R.L. Oral malignant melanoma. *Br J Oral Surg* 1975;13(1):40–55.
25. Kanetaka S., Tsukuda M., Takahashi M. et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Exp Ther Med* 2011;2(5):907–10.
26. Stern S.J., Guillamondegui O.M. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1991;13(1):22–7.
27. Gilligan D., Slevin N.J. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol* 1991;64(768):1147–50.
28. Shibuya H., Takeda M., Matsumoto 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* 1992;25(1):35–9.
29. Krenfli M., Masini L., Kaanders J.H. et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. *A Rare Cancer Network study. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):751–9.
30. Berthelsen A., Andersen A.P., Jensen S., Hansen H.S. Melanomas of the mucosa in the oral cavity and upper respiratory passages. *Cancer* 1984;54(5):907–12.
31. Guzzo M., Grandi C., Licitra L. et al. Mucosal malignant melanoma of head and neck: forty-eight cases treated at Istituto Nazionale Tumori di Milan. *Eur J Surg Oncol* 1993;19(4):316–9.
32. Nakashima J.P., Viegas C.M., Fassizoli A.L. et al. Postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of primary head and neck mucosal melanomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70(6):344–51.
33. Rapini R.P., Golitz L.E., Greer R.O. et al. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer* 1985;55(7):1543–51.
34. Prasad M.L., Patel S.G., Huvos A.G. et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004;100(8):1657–64.
35. Mendenhall W.M., Amdur R.J., Hinerman R.W. et al. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005;28(6):626–30.
36. Medhi P., Biswas M., Das D., Amed S. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature. *J Cytol* 2012;29(3):208–10.
37. Ravid J.M., Esteves J.A. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. *Arch Otolaryngol* 1960;72:431–44.
38. McLean N., Tighiouart M., Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol* 2008;44(11):1039–46.
39. Prasad M.L., Busam K.J., Patel S.G. et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):997–1002.
40. van Dijk M., Sprenger S., Rombout P. et al. Distinct chromosomal aberrations in sinonasal mucosal melanoma as detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36(2):151–8.
41. Aguas S.C., Quarracino M.C., Lence A.N., Lanfranchi-Tizeira H.E. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(6):E265–71.
42. Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C. et al. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008;37(7):383–8.
43. Sortino-Rachou A.M., Cancela Mde C., Voti L., Curado M.P. Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol* 2009;45(3):254–8.
44. Garzino-Demo P., Fasolis M., Maggiore G.M. et al. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32(4):251–7.
45. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000;36(2):152–69.
46. Moreira R.N., Santos C.R., Lima N.L. et al. Oral and cutaneous melanoma: similarities and differences. *J Clin Med Res* 2010;2(4):155–8.
47. Guevara-Canales J.O., Gutiérrez-Morales M.M., Sacsquispe-Contreras S.J. et al. Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the literature and experience in a Peruvian Population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(2):e206–11.
48. Arabi Mianroodi A., Mirshekari T., Taheri A. Malignant melanoma metastatic to the larynx: a case report. *Ear Nose Throat J* 2013;92(1):E8–9.
49. Terada T., Saeki N., Toh K. et al. Primary malignant melanoma of the larynx: a case report and literature review. *Auris Nasus Larynx* 2007;34(1):105–10.
50. Reuter V.E., Woodruff J.M. Melanoma of the larynx. *Laryngoscope* 1986;94(4):389–93.
51. Buchholz W. Melanoblastomas in the region of the upper respiratory & gastrointestinal tracts. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1958;37(9):549–54.
52. Moore E.S., Martin H. Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer* 1955;8(6):1167–76.
53. Kim H., Park C.I. Primary malignant laryngeal melanoma – report of a case with review of literature. *Yonsei Med J* 1982;23(2):118–22.
54. Wenig B.M. Laryngeal mucosal malignant melanoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of four patients and a review of the literature. *Cancer* 1995;75(7):1568–77.