

## Melanoma oral metastático: tratamento com radioterapia e nivolumabe

### *Metastatic oral melanoma: radiotherapy and nivolumab treatment*

João Carlos Simões<sup>1</sup>, Mateus Rocco<sup>2</sup>, Beatriz Sayuri Nakamura<sup>3</sup>

Simões JC, Rocco M, Nakamura, BS. Melanoma oral metastático: tratamento com radioterapia e nivolumabe / *Metastatic oral melanoma: radiotherapy and nivolumab treatment*. Rev Med (São Paulo). Rev Med (São Paulo). 2020 nov.-dez.;99(6):619-25.

**RESUMO:** INTRODUÇÃO: O Melanoma de Mucosa Oral (MMO) é uma neoplasia maligna rara, corresponde a cerca de 0,5% de todos os tumores orais. Este melanoma ocorre devido a proliferação atípica de melanócitos presentes no epitélio das mucosas do organismo. O tratamento é realizado por ressecção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia como tratamento adjuvante. Nos casos com linfonodos metastáticos pode-se usar o tratamento adjuvante com imunoterapia. RELATO DE CASO: Paciente 83 anos, sexo masculino, teve como queixa principal tumoração de cor escura em gengiva, palato duro e seio maxilar direito, com linfonodos metastáticos cervicais e mediastinais e metástases pulmonares. Em 2015, iniciou tratamento com DTIC com resposta parcial e após um ano, iniciou a terapêutica com Imatinibe com resposta parcial e depois progressão da doença. Em 2016, iniciou tratamento com Nivolumabe e radioterapia local com IMRT. Apresentou remissão completa local e parcial sistêmica. Também apresentou como efeitos colaterais imunomediados insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo, diabetes melitus e vitiligo em face e flanco esquerdo. Nosso relato tem como objetivo apresentar um caso de melanoma de mucosa oral na região da gengiva, palato e seio maxilar com metástases sistêmicas, tratado com Nivolumabe e radioterapia, e com isso comparar com outros relatos existentes na literatura e ressaltar as complicações da imunoterapia.

**Palavras-chave:** Melanoma; Imunoterapia; Nivolumabe; Radioterapia.

**ABSTRACT:** INTRODUCTION: Oral Mucosa Melanoma (MMO) is a rare malignant neoplasm that accounts for about 0.5% of all oral tumors. This melanoma is associated with atypical proliferation of melanocytes present in the mucosal epithelium. The treatment can be performed by surgical resection, with chemotherapy and radiotherapy as adjunct treatment. In cases with metastatic lymph nodes, adjuvant treatment with immunotherapy may be used. CASE REPORT: An 83-year-old male patient had as main complaint a dark tumor in the gingiva, hard palate and right maxillary sinus, with cervical and mediastinal lymph nodes and pulmonary metastases. In 2015, he started treatment with DTIC and obtained partial response. After one year, he started treatment with Imatinib, obtained partial response and then disease progression. In 2016, he started treatment with Nivolumab and local radiotherapy with IMRT. He had complete local remission and partial systemic remission. Moreover, the treatment had as immune-mediated side effects adrenal insufficiency, hypothyroidism, diabetes mellitus and vitiligo on face and left flank. Our report aims to present a case of oral mucosal melanoma in the gingiva, palate and maxillary sinus with systemic metastases, treated with Nivolumab and radiotherapy, compare it with other reports in the literature and highlight the complications of immunotherapy.

**Keywords:** Melanoma; Immunotherapy; Nivolumab; Radiotherapy.

Apresentado: VIII COMACAN - Congresso Médico Acadêmico de Cancerologia, Associação Médica do Paraná, Curitiba-PR, 10-11 set. 2019; 3º CANC - Congresso Acadêmico Nilo Cairo, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR, 8-12 out. 2019.

1- Professor titular de oncologia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR); titular do Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5126-9996>. E-mail: [drjcs@uol.com.br](mailto:drjcs@uol.com.br).

2- Discente da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6790-8011>. E-mail: [mateusrocco099@gmail.com](mailto:mateusrocco099@gmail.com).

3- Discente da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3939-0918>. E-mail: [beatriznaka@gmail.com](mailto:beatriznaka@gmail.com).

**Endereço para correspondência:** Rua Saldanha Marinho 2103, Centro, Curitiba, PR. CEP: 80730-180.

## INTRODUÇÃO

O Melanoma de Mucosa Oral (MMO) é uma neoplasia maligna rara, que é distinta de outros melanomas que aparecem na pele. Corresponde a cerca de 0,2% a 8% de todos os melanomas e 0,5% de todos os tumores orais<sup>1</sup>. Uma vez que os melanócitos são mais abundantes na pele, o melanoma acaba sendo encontrado em número pequeno na mucosa do sistema digestório, respiratório e genitourinário assim como no olho. O melanoma ocorre devido a proliferação atípica de melanócitos presentes na mucosa desses órgãos, a qual se caracteriza pelo crescimento vertical agressivo destas células.

Dos 87.110 casos de melanomas diagnosticados nos Estados Unidos em 2017/2018 menos de 2% estão na mucosa: sendo 31% a 55% na cabeça e pescoço, 17% a 24% na área anorretal e 18% a 40% na vulvovaginal. Enquanto o melanoma cutâneo é um pouco mais comum em homens que mulheres, a taxa de incidência do melanoma de mucosa é 87% maior em mulheres que homens<sup>2,3,4</sup>.

A epidemiologia do melanoma de mucosa é distinta do melanoma cutâneo. Os melanomas da cavidade oral perfazem quase 30% dos melanomas de mucosa da cabeça e do pescoço e usualmente envolvem o palato e gengiva da boca. O melanoma de mucosa é diagnosticado em estádios mais avançados e com péssima evolução e sobrevida. A taxa de sobrevida em 5 anos do melanoma de mucosa da cabeça e do pescoço varia de 17% a 35%. O prognóstico, entretanto, parece variar de acordo com o sítio, de modo que a doença na cavidade nasal tem um prognóstico melhor que a doença nos seios da face<sup>5,6</sup>.

A taxa de mutação em 93 pacientes com melanoma de mucosa, observou-se a mutação no c-KIT em 18,2%, no BRAF em 12% e no NRAS em 10% dos casos. O NFI está presente em 20% dos melanomas da mucosa anorretal, enquanto o BRAF está presente em 52% dos melanomas cutâneos<sup>7</sup>.

Na doença localizada o principal tratamento é feito por ressecção cirúrgica completa, sendo a radioterapia utilizada como tratamento adjuvante<sup>5,8</sup>. Após a ressecção cirúrgica a recomendação de tratamento adjuvante se baseia em estudo fase III conduzido na China. Nesse estudo 204 pacientes foram randomizados, após ressecção completa a receber interferon alfa ou quimioterapia com cisplatina e temozolomida por 6 ciclos. Com seguimento mediano de 23,7 meses, a sobrevida livre de doença foi de 16,80 meses versus 9,57 meses, nos pacientes que usaram a quimioterapia. No melanoma metastático, o tratamento com agentes alvo moleculares anti-BRAF (dabrafenibe e trametinibe) e com anticorpos anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) e anti-CTLA-4 (ipilimumabe) é

recomendado atualmente na adjuvância e no tratamento paliativo na dependência da ocorrência de mutações e de outros fatores<sup>9,10</sup>.

## RELATO DO CASO

Paciente de 83 anos de idade, masculino, branco, brasileiro, policial militar aposentado, atualmente em tratamento no Instituto Simões de Oncologia e Quimioterapia (ISOQ). Paciente apresentou em 2015 como queixa principal tumoração de cor escura em palato duro, gengiva e seio maxilar à direita e linfonodos metastáticos cervicais bilaterais nível II. Apresentava também linfonodos mediastinais metastáticos e metástases pulmonares nos exames de imagem e PET-TC. Uma biópsia do pulmão confirmou metástase pulmonar de melanoma. Tem como antecedentes pessoais: diabético usando metformina. Câncer de próstata biopsiado, Gleason 8 e 6, e tratado com agonista LHRH desde 2013, HAS e diabetes com PSA estável. Nega história familiar de melanoma.

Em março de 2015, o paciente foi diagnosticado com Melanoma de Mucosa do palato e gengiva com invasão do seio maxilar direito e iniciou o seu tratamento pelo SUS em outra instituição. O exame físico demonstrou: tumor exofítico escuro ulcerado em palato duro e gengiva, com infiltração de seio maxilar a direita e linfadenopatia metastático cervical nível II bilateral. Realizou uma biópsia aberta do pulmão que evidenciou metástase de melanoma (estadio IV b). Fez tratamento com DTIC (Dacarbazina), por seis ciclos, e obteve resposta parcial. No início do ano de 2016, iniciou tratamento na clínica ISOQ, por apresentar c-KIT Positivo e BRAF negativo e DHL normal, com Imatinibe (Glivec) por 6 ciclos de tratamento com resposta parcial.

Após progressão da doença local e sistêmica iniciou tratamento em agosto de 2016, com Nivolumabe 200 mg IV a cada quinze dias e, após 4 ciclos, radioterapia local com IMRT. Obteve resposta loco-regional completa nos meses subsequentes e resposta sistêmica importante confirmada por exames de imagem e PET-TC. RNM do encéfalo normal.

Após 6 meses houve ocorrência de efeitos imunológicos adversos, consistindo na presença de insuficiência suprarrenal com cortisol basal de 0,14 (vn 6,70 a 22,60), a qual foi manejada com Prednisona oral e mantido com 5 mg VO 12/12 h, e hipotireoidismo com TSH de 7,17 (vn - 4,6) tratado com Puran T4 50 ug/dia. Apresentou também vitiligo na face e flanco esquerdo. Em 2018, apresentou piora do diabetes melito e que necessitou tratamento com insulina que mantém até os dias atuais. Paciente permanece em resposta completa há mais de 3 anos sem progressão da doença, o que foi confirmado através de exames de PET-TC e Ressonância Magnética do encéfalo.



Fonte: o autor.

**Figura 1.** Paciente no dia da admissão em agosto de 2016 - Oroscofia – Melanoma em gengiva e palato duro com invasão do seio maxilar antes do tratamento com Nivolumabe e radioterapia



Fonte: o autor

**Figura 2.** Paciente em dezembro de 2016 com resposta completa após o início do tratamento com Nivolumabe e radioterapia



Fonte: O autor

**Figura 3.** Paciente em agosto de 2019 – Resposta completa mantida



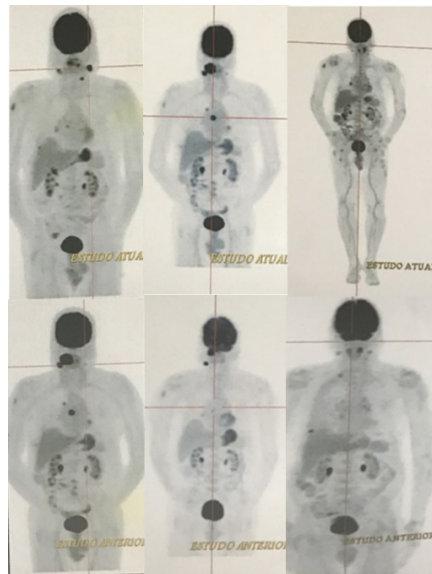
Fonte: O autor

**Figura 4.** Paciente em abril de 2017 – Vitiligo em face



Fonte: O autor

**Figura 5.** Paciente em março de 2018 – Aparecimento de vitiligo em flanco



Fonte: O autor

**Figura 6.** Exames de PET-CT na data de admissão em 2016, dois anos após o início do tratamento com Nivolumabe e radioterapia (2018), e em agosto de 2019 com resposta ao tratamento, da esquerda para direita, respectivamente



## DISCUSSÃO

O Melanoma de mucosa oral primário (MOP) é uma neoplasia formada a partir de mutações nos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina. Foi descrito pela primeira vez por Weber em 1859, representando 0,2% a 8% de todos os melanomas, e cerca de 0,5% de todas as neoplasias malignas da cavidade oral<sup>6,9</sup>. Possui maior incidência principalmente na China e acomete em geral indivíduos entre a quinta e sétima décadas de vida<sup>6,7</sup>. A literatura aponta uma predisposição entre as pessoas do sexo masculino, estando de acordo com o caso aqui relatado, como no estudo de Sortino-Rachou et al.<sup>11</sup>, que detectou uma prevalência de 54,54% do sexo masculino em uma amostra contendo 319 indivíduos. Acredita-se que o maior acometimento de homens se deve aos hábitos de tabagismo e consumo de álcool<sup>9</sup>. Porém, alguns estudos apontaram para predileção pelo sexo feminino, como é o caso de Umeda et al.<sup>12</sup> com prevalência feminina de 66,66%. De modo geral, sua etiologia não é específica, e atualmente acredita-se que o MOP ocorra por problemas com fatores intracelulares e genéticos.

O local mais acometido da doença é no palato, seguido da gengiva<sup>9</sup>. Segundo Singh et al.<sup>13</sup>, em um total de 1277 pacientes de 16 artigos incluídos em meta-análise, 34,29% apresentavam tumor no palato, enquanto em 8,88% dos casos a neoplasia se encontrava na gengiva. Alguns outros locais onde a lesão pode ocorrer incluem a mucosa bucal, língua, mandíbula, lábios, faringe e laringe, como apresentações mais raras do melanoma oral<sup>6,9</sup>. Neste relato de caso, o paciente apresentou tumoração na região da gengiva e palato duro com invasão do seio maxilar direito, corroborando com a epidemiologia citada na literatura.

O melanoma tem seu início assintomático por apresentar uma difícil visualização e poucos sinais clínicos<sup>(1)(9)(14)</sup>. O sintoma inicial do melanoma normalmente é a presença de mancha escura e edema, evoluindo para úlcera em palato duro<sup>7,15</sup>. A literatura sugere que os tumores se apresentam geralmente na forma de uma mácula de cor acastanhada ou negra, possuindo bordas assimétricas e irregulares<sup>6,9</sup>. Com o desenvolver da doença os sintomas podem incluir dor, tumoração, úlceras e sangramentos, sendo uma lesão passível de metástases, o que explica em parte o fato de a taxa de mortalidade ser alta e o diagnóstico tardio comum<sup>6,7,14,16</sup>.

Neste relato o paciente possuía a apresentação mais sugerida na literatura, com presença de massa tumoral negra e ulcerada, além de já apresentar ao diagnóstico linfadenopatia metastática cervical bilateral e metástase em linfonodos mediastinais e pulmão. Segundo López et al.<sup>17</sup>, cerca de 25% dos pacientes com melanoma oral possuem metástase em linfonodos, enquanto Umeda et al.<sup>18</sup> afirma que metástases distantes são comuns também. Na análise de 35 pacientes por Tanaka et al.<sup>19</sup>, metástases regionais e distantes ocorreram em 18 e 23 casos respectivamente,

sendo que das metástases distantes a grande maioria envolvia os pulmões, estando em concordância com os dados expostos neste relato. Os dados do paciente ainda reforçam o fato de termos altas taxas de mortalidade por diagnóstico tardio, uma vez que já se observava doença metastática ao diagnóstico do melanoma.

Histologicamente, o tumor possui grande variedade de elementos (provavelmente pelo fato da doença ser normalmente diagnosticada mais tardiamente). Na análise de 32 casos de melanoma oral primário por Smith et al.<sup>1</sup>, foi observado que os tipos celulares variaram muito entre os pacientes e que a maioria dos casos apresentava uma população de células polimórficas, com maior predomínio de células epitelióides e “spindle cells” (ambos presentes em 50% dos casos).

A patogenia do melanoma oral é complexa e envolve a interação entre vários fatores citogenéticos incluindo o ciclo celular, desregulação do sinal do c-KIT, apoptose, e a interação célula-célula<sup>6,7,9,20</sup>. Existem grandes evidências de que a alta atividade do receptor de tirosina quinase (RTQ) medeia o desenvolvimento e progressão do melanoma. Além disso há o gene c-KIT, que regula o funcionamento do fator de transcrição para a microftalmia, que é responsável pela transcrição do fator de leucina, essencial para a melanogênese e para o funcionamento do melanócito<sup>6</sup>. Portanto, acredita-se que alterações no gene c-KIT produzam fatores oncogênicos que desencadeiam o desenvolvimento do melanoma oral. Outros fatores de mutação podem ser encontrados em melanomas (contudo são menos frequentes), nos genes NRAS ou o BRAF, que são mais comuns em melanomas cutâneos<sup>7</sup>. No caso apresentado o paciente apresentou mutação para o c-KIT somente.

De modo geral, o prognóstico da doença é ruim, sendo pior do que as lesões cutâneas. Aparentemente, o tamanho do tumor e a presença de metástases são os principais fatores que determinam o prognóstico<sup>6,7,21</sup>. Em estudo conduzido por Lopez-Graniel et al.<sup>22</sup>, onde foram avaliados 15 pacientes com diagnóstico de melanoma oral primário durante um período de 15 anos, concluiu-se que a taxa de sobrevivência de 5 anos era de 6,6%, sendo que os únicos pacientes que sobreviveram por mais de 5 anos sem a doença foram aqueles que possuíam tumores pequenos e sem metástase em linfonodos.

O tratamento do melanoma da mucosa oral localizado é realizado pela ressecção cirúrgica quando possível e eventual reconstrução com uso de retalhos locais. Os linfonodos metastáticos no pescoço são tratados com linfadenectomia cervical radical ou seletiva<sup>12</sup>. Após a ressecção cirúrgica deve-se considerar o uso de quimioterapia adjuvante com cisplatina e temozolomida por 6 ciclos.

A radioterapia após a cirurgia melhora o controle local da doença, porém não há evidências de melhora da sobrevivência<sup>23</sup>. Em estudo retrospectivo contendo 160

pacientes com melanoma de mucosa de cabeça e pescoço não metastático tratados entre 1980 e 2008, Benlyazid et al.<sup>24</sup> avaliou o padrão de recorrência das lesões em indivíduos tratados somente com cirurgia e indivíduos que receberam radioterapia após a cirurgia. Ao final percebeu-se que a taxa de sobrevida foi igual em ambos os grupos, porém a taxa de recorrência local foi menor naqueles que receberam radioterapia<sup>24</sup>. Além disso, o tratamento com radioterapia na lesão primária do mucosa oral e outros locais pode levar a obtenção do efeito sistêmico abscopal. Esse efeito não é muito comum na área clínica, mas pode-se apresentar de forma sutil nos tratamentos com radioterapia e apresentar alguma resposta imunológica a distância<sup>25</sup>.

A indicação de tratamento sistêmico com anticorpos monoclonais anti-PD-1, inibidores dos “checkpoint” imunológicos anti-morte programada (nivolumabe e pembrolizumabe) está relacionada à adjuvância em pacientes com linfonodos metastáticos e na doença metastática à distância<sup>6,15,20</sup>, o que justifica a escolha do tratamento com imunoterapia neste relato de caso. Atualmente, a literatura sugere o uso associado de anticorpos monoclonais como o anti-PD-1 e eventualmente o anti-CTLA-4 (ipilimumabe) como tratamento alternativo para casos avançados<sup>20</sup>. Os anticorpos monoclonais agem bloqueando as células-T inibitórias de moléculas (CTLA-4) e as proteínas programadoras da morte celular 1 (PD-1). O PD-1 faz parte da família CD28, e a interação com seus dois ligantes (PD-L1 e PD-L2) ocorre predominantemente em tecidos periféricos, incluindo o ambiente tumoral, levando à apoptose e “downregulation” da função efetora das células T<sup>26</sup>. Já o CTLA-4 é um receptor expresso em células T que ao interagir com seus ligantes inibe a atividade destas células<sup>27</sup>.

Estes tratamentos, contudo, podem ter complicações imunomediadas tais como insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo, hepatotoxicidade, vitiligo, diabetes, dermatite, pneumonite, hipofisite, dentre outras. Dentre estes efeitos, o paciente deste relato apresentou insuficiência suprarrenal, hipotireoidismo, vitiligo e diabetes. A insuficiência suprarrenal ocorreu nos relatos de Sakagushi et al.<sup>20</sup> e Kokkali et al.<sup>28</sup> que utilizaram como tratamento hidrocorticoides. Houve também a presença de hipotireoidismo no caso relatado por Kokkali et al. que utilizou reposição hormonal como tratamento. Já nos relatos de Liu et al.<sup>29</sup>, Fukuchi et al.<sup>30</sup>, Alzenald et al.<sup>31</sup> e Maekawa, et al.<sup>32</sup> notou-se a presença de vitiligo e diabetes.

Devido a sua menor incidência, são poucos os resultados de estudos relacionados ao tratamento imunoterápico de melanomas de mucosa que são divulgados. Porém, sabe-se atualmente que a resposta à imunoterapia nos melanomas de mucosa é menor do que em melanomas de pele<sup>23</sup>. Em análise sistemática, D’Angelo et al.<sup>33</sup> analisou 86 pacientes com melanoma de mucosa metastático tratados somente com nivolumabe e outros 35 pacientes tratados com a associação entre nivolumabe

e ipilimumabe. O estudo confirmou que a imunoterapia traz benefícios aos pacientes no tratamento da doença, porém a taxa de resposta objetiva foi relativamente baixa (e menor do que as taxas obtidas em estudos envolvendo melanoma de pele de modo geral), de modo que na monoterapia com nivolumabe a taxa foi de 23,3% e na terapia combinada, 37,1%. Em outro estudo realizado por Shoushtari et al.<sup>34</sup>, foram analisados 35 pacientes com melanoma de mucosa tratados com monoterapia anti-PD-1 (nivolumabe ou pembrolizumabe), e somente 23% dos pacientes apresentaram resposta objetiva. Estes resultados não somente demonstram que a resposta imunoterápica no melanoma de mucosa é relativamente baixa, como também indicam maior eficácia do tratamento combinado na imunoterapia, especialmente na associação entre nivolumabe e ipilimumabe, com uma taxa de resposta superior em comparação à imunoterapia isolada<sup>23</sup>.

Segundo Tumei et al.<sup>35</sup>, a presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs na sigla em inglês) pode ser um importante fator preditor na resposta a agentes anti-PD-1, porém há poucos estudos que abordam a prevalência destes linfócitos em melanomas. Ainda, de acordo com Song et al.<sup>36</sup>, a presença de linfócitos infiltrantes de tumor aparentemente está associada a menor risco de metástase no melanoma de mucosa oral.

Ainda não se sabe o real motivo da resposta ser menor nos melanomas de mucosa, porém atualmente hipotetiza-se que a resposta à imunoterapia está diretamente relacionada às mutações de um tumor e à sua carga de antígenos. Como o melanoma de mucosa não é induzido por dano de raios solares como é o caso do melanoma de pele, pode-se dizer que no primeiro caso há menos mutações e, portanto, menor resposta imunoterápica<sup>23</sup>.

A literatura sugere que o tratamento de melanoma avançado com Nivolumabe pode trazer certos benefícios como um aumento da taxa de sobrevida<sup>37</sup>, mas ressalva seus efeitos colaterais e a necessidade de intervir com corticoides como tratamento necessários para diminuir ainda mais os danos imunomediados<sup>20</sup>. Como demonstrado neste relato, o tratamento com Nivolumabe trouxe resposta importante da doença metastática no paciente e obteve papel significativo no tratamento do melanoma, porém o surgimento de efeitos colaterais no paciente levou ao uso de corticóide (Prednisona oral) para o tratamento da insuficiência suprarrenal, levotiroxina para o tratamento do hipotireoidismo e insulina para o tratamento da diabetes (além da presença de vitiligo em face e flanco esquerdo).

## CONCLUSÃO

O melanoma oral da cabeça e do pescoço é um tumor raro, de diagnóstico tardio e mais agressivo que o melanoma cutâneo e com prognóstico pior, cujo tratamento atual com imunoterapia tem obtido bons resultados e aumenta a sobrevida mesmo em pacientes com doença

metastática. No caso apresentado o paciente está há mais de 3 anos com resposta completa loco-regional na boca, seio maxilar e linfonodos e sem evidência de progressão da

doença nos pulmões e linfonodos mediastinais (confirmado pelo PET-CT). Porém houve algumas complicações imunomediadas, as quais foram tratadas adequadamente.

**Participação dos autores:** *Simões JC*: Autor do trabalho, orientação, auxílio na elaboração do texto, realização da proposta deste relato e providência das imagens. *Rocco M*: Co-autor do trabalho, pesquisa e levantamento de dados na literatura e elaboração da introdução, discussão e conclusão do trabalho. *Nakamura BS*: Co-autora do trabalho, pesquisa e levantamento de dados na literatura e elaboração do resumo, relato e discussão do trabalho.

**REFERÊNCIAS**

1. Smith MH, Battacharyya I, Cohen DM, Islam NM, Fitzpatrick SG, Montague LJ, et al. Melanoma of the oral cavity: an analysis of 46 new cases with emphasis on clinical and histopathologic characteristics. *Head Neck Pathol.* 2016;10(3):298-305. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0693-x>.
2. 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(8):1664-78. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g)
3. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005;103(5):1000-7. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017.* *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21387>.
5. Malinoski H, Reddy R, Cohen DM, Battacharyya I, Islam NM, Bowers TL. Oral melanomas: a case series of a deadly neoplasm. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(9):1832-6. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.03.018>.
6. Lourenço SV, Fernandes JD, Hsieh R, Coutinho-Camilo CM, Bologna S, Sabgueza M, et al. Head and neck mucosal melanoma: a review. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(7):578-87. doi: <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000035>.
7. Feller L, Khammissa RAG, Lemmer J. A review of the aetiopathogenesis and clinical and histopathological features of oral mucosal melanoma. *Scient World J.* 2017;2017(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9189812>.
8. Chatzistefanou I, Kolokythas A, Vahtsevanos K, Antoniadis K. Primary mucosal melanoma of the oral cavity: current therapy and future directions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(1):17-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.01.005>.
9. Santos ILL, Araújo MAV, Araújo MD, Jardim JF. Melanoma oral primário: relato de caso. In: *Anais da Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica.* Transinformação. 2018;4(1):1-6 [citado 15 set. 2019]. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/joac/issue/view/64/showToc>.
10. Lian B, Cui C, Song X, Zhang X, Wu D, Si L, et al. Phase III randomized, multicenter trial comparing high-dose IFN-a2b with temozolomide plus cisplatin as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):9589. doi: [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9589](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9589).
11. Sortino-Rachou AM, Cancela MC, Voti L, Curado MP. Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol.* 2009;45(3):254-8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.04.015>.
12. Umeda M, Komatsubara H, Shigeta T, Olima Y, Minamikawa T, Shibuya Y, et al. Treatment and prognosis of malignant melanoma of the oral cavity: preoperative surgical procedure increases risk of distant metastasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(1):51-7. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.03.003>.
13. Singh D, Pandey P, Singh MK, Kudva S. Prevalence of malignant melanoma in anatomical sites of the oral cavity: A meta-analysis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(1):129-35. doi: [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_236\\_18](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_236_18).
14. Xavier Júnior JCC, Ocanha-Xavier JP. What does the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors (2017) bring new about mucosal melanomas? *An Bras Dermatol.* 2018;93(2):259-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187206>
15. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Di Spirito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:383-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00660.x>
16. Utsunomyia A, Oyama N, Shiro I, Baba N, Chino T, Utsunomyia N, et al. A case of erythema multiforme major developed after sequential use of two immune checkpoint inhibitors, nivolumab and ipilimumab, for advanced melanoma: possible implication of synergistic and/or complementary immunomodulatory effects. *Case Rep Dermatol.* 2018; 10:1-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000485910>.
17. López F, Rodrigo JP, Ferlito A, Cardesa A, Triantafyllou A, Devaney KO, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck.* 2016;38(1):147-55. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23872>.
18. Umeda M, Shimada K. Primary malignant melanoma of the oral cavity - its histological classification and treatment. *Brit J Oral Maxillofacial Surg.* 1994;32(1):39-47. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(94\)90172-4](https://doi.org/10.1016/0266-4356(94)90172-4).
19. 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(8):761-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijoms.2004.08.005>.

- org/10.1016/j.ijom.2004.01.008.
20. Sakaguchi C, Yano S, Ashida K, Wada N, Ohe K, Nagata H, Matsuda Y, et al. A Case of Acute Exacerbation of Chronic Adrenal Insufficiency Due to Ipilimumab Treatment for Advanced Melanoma. *Am J Case Rep.* 2019;20:106-10. <https://doi.org/10.12659/AJCR.913021>.
  21. Topić B, Mašić T, Radović S, Lincender I, Muhić E. Primary oral mucosal melanomas - two case reports and comprehensive literature review. *Acta Clin Croat.* 2017;56(2):323-30. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.02.17>.
  22. Lopez-Graniel CM, Ochoa-Carrillo FJ, Meneses-Garcia A. Malignant melanoma of the oral cavity: diagnosis and treatment: experience in a Mexican population. *Oral Oncology.* 1999;35(4):425-30. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(99\)00017-2](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(99)00017-2).
  23. Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag.* 2018;5(3):MMT11. <https://doi.org/10.2217/mmt-2018-0003>.
  24. Benlyazid A, Thariat J, Temam S, Malard O, Florescu C, Choussy O, et al. Postoperative Radiotherapy in Head and Neck Mucosal Melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(12):1219-25. <https://doi.org/10.1001/archoto.2010.217>.
  25. Simões JC. Câncer: estadiamento e tratamento. 2nd ed. Curitiba: Lemar; 2018.
  26. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>.
  27. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood.* 2018;131(1):58-67. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-741033>.
  28. Kokkali S, Ntokou A, Drizou M, Perdikari K, Makaronis A, Katsarou E, et al. Nivolumab in patients with rare head and neck carcinomas: A single center's experience. *Oral Oncol.* 2019;94:1-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.07.002>.
  29. Liu RC, Consuegra G, Chou S, Peñas PF. Vitiligo-like depigmentation in oncology patients treated with. *Clin Exper Dermatol.* 2019;44(6):1-4. <https://doi.org/10.1111/ced.13867>.
  30. Fukuchi K, Hikawa M, Sano Y, Kasuya A, Aoshima M, Tatsuno K, et al. Sarcoid-like reaction and vitiligo occurring after nivolumab therapy in a patient with metastatic melanoma. *J Dermatol.* 2019;46(10):1-2. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14887>.
  31. Alzenaldi AA, Dendy J, Rejjal L. Autoimmune diabetes presented with diabetic ketoacidosis induced by immunotherapy in an adult with melanoma. *J La State Med Societic.* 2017;169(2):49.
  32. Maekawa T, Okada K, Okada H, Kado S, Kamiya K, Komine M, et al. Case of acute-onset type 1 diabetes induced by long-term immunotherapy with nivolumab in a patient with mucosal. *J Dermatol.* 2019;1-2. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15061>.
  33. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J. Clin Oncol.* 2017;35(2):226-35. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9258>.
  34. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, Ott PA, Jonhson DB, Tsai KK, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer.* 2016; 122(21): 3354-62. <https://doi.org/10.1002/cncr.30259>.
  35. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014; 515(7528):568-71. <https://doi.org/10.1038/nature13954>.
  36. Song H, Wu Y, Ren G, Guo W, Wang L. Prognostic factors of oral mucosal melanoma: histopathological analysis in a retrospective cohort of 82 cases. *Histopathology.* 2015;67(4):548-56. <https://doi.org/10.1111/his.12692>.
  37. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014; 32(10):1020-1030. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0105>.

Recebido: 21.11.2019

Aceito: 07.12.2020