

گزارش یک مورد ملانومای بدخیم دهان در خلف مندیبل

آناهیتا قربانی^۱، مائده صالحی^۱، علیرضا قنادان^۱، طاهره ملانیا^{۱*}^۱استادیار بیماری های دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران^۲استادیار پاتولوژی انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ ارائه مقاله: ۹۶/۸/۵ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۱

Oral Malignant Melanoma in the Posterior Mandible: A Case Report

Anahita Ghorbani¹, Maedeh Salehi¹, Alireza Ghanadan², Tahereh Molania^{1*}¹Assistant Professor, Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran²Associate professor of pathology, Department of Pathology, Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 27 October 2017; Accepted: 21 January 2018

Introduction: Oral malignant melanoma is a rare malignancy with a higher tendency to metastasize and locally invade tissues compared to the other malignant tumors of the oral cavity. Malignant melanoma of the oral cavity accounts for 0.2-8% of all the reported melanomas. The malignancy is approximately four times more frequent in the oral mucosa of the maxilla and normally occurs on the palate or alveolar gingiva. Malignant melanomas are often asymptomatic in the early stages and present as a pigmented patch or mass, delaying the diagnosis until the manifestation of symptoms such as swelling, ulceration, bleeding or the loosening of the teeth. The prognosis of the tumors is extremely poor, especially in the advanced stages.

Case Report: A 35-year-old female patient presented with chief complaint of a lesion on the posterior region of the right mandible for four months. Intraoral examination revealed a gray-black sessile exophytic buccolingual mass. Incisional biopsy of the lesion confirmed the histopathological diagnosis of an oral malignant melanoma.

Conclusion: Obtaining an accurate medical history and performing a thorough examination of the oral cavity are considered essential to the diagnosis of pigmented lesions. Meticulous assessment of the pigmented lesions in the oral cavity result in the early diagnosis, prompt treatment, and better prognosis of the possible malignancies.

Keywords: Oral Malignant Melanoma, Pigmented Lesions, Oral Mucosa.

*Corresponding Author: T_molania117@yahoo.com

J Mash Dent Sch 2018; 42(1): 87-94.

چکیده

مقدمه: ملانومای مخاط دهان، بدخیمی نادر با تمایل به متاستاز و تهاجم موضعی بافتی با سرعت بالاتری نسبت به سایر تومورهای بدخیم حفره دهان می باشد. ملانومای بدخیم حفره دهان، ۰.۲-۸٪ از همه موارد ملانوماهای گزارش شده را شامل می شود. تومور تقریباً در مخاط دهانی ماکزیلا ۴ برابر شایعتر بوده و محل درگیری معمولاً در کام یا لثه آلویولار می باشد. توده در مراحل اولیه بدون علامت بوده و با تأخیر در تشخیص، علائمی همچون تورم، زخم، خونریزی و یا لقی دندان مشاهده می شود. پروگنوز تومور در مراحل پیشرفته بسیار ضعیف می باشد.

گزارش مورد: بیمار خانم ۳۵ ساله با شکایت از ضایعه در قسمت خلف سمت راست مندیبل از ۴ ماه قبل مراجعه کرده بود. در معاینه داخل دهانی یک توده اگزوفیتیک باکولینگوالی بدون پایه به رنگ سیاه تا خاکستری دیده می شد. در بیوپسی انسیزنال از ضایعه تشخیص هیستوپاتولوژی، ملانومای بدخیم دهانی بود.

نتیجه گیری: اغلب ملانوماهای دهانی بدون علامت و بزرگ بوده و تشخیص تا تظاهر علائم به تأخیر می افتد. با توجه به موارد ذکر شده در تشخیص افتراقی ملانومای بدخیم دهانی، در ضایعات مشکوک تاریخچه دقیق و معاینه بالینی کامل و پیگیری ضایعه از سوی دندانپزشک ضرورت می یابد. تشخیص زودهنگام شامل معاینه داخل دهانی دقیق، بیوپسی زود هنگام از توده های پیگمانته و غیرپیگمانته مشکوک می باشد تکنیکهای پیشرفته جراحی و مداخلات کموتراپی، رادیوتراپی، ایمونوتراپی و درمان ترکیبی می تواند در کمک به بیماران مبتلا به ملانوم دهانی مفید واقع گردد.

کلمات کلیدی: ملانومای دهانی بدخیم، ضایعات پیگمانته، مخاط دهان.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۷ / دوره ۴۲ / شماره ۱: ۹۴-۸۷.

مقدمه

ملانوما بدخیم دهانی (Oral Malignant Melanoma) توموری بسیار نادر ناشی از رشد کنترل نشده ملانوسیت‌های لایه بازال غشای مخاطی دهان می باشد. وقوع واقعی آن در جمعیت ناشناخته است اما ۸-۲۰٪ از کل موارد ملانوماها و ۱/۳٪ از مجموع سرطانها را شامل می شود.^(۱) این نوع ملانوم ابتدا توسط weber در سال ۱۸۹۵ گزارش شد.^(۲) ملانوما بدخیم مخاطی درگیرکننده سینوس نازال، دهان، فارنکس، لارنکس و مری فوقانی بسیار نادر بوده و تنها ۰/۵٪ از کل نئوپلاسمهای دهانی را شامل می شود. ۸۰٪ از ملانوماهای دهانی در فک بالا، بخصوص در لثه کراتینیزه کام و لثه آلوئولار ایجاد می شوند. سایر نواحی درگیری شامل مندیبل، مخاط باکال، زبان و کف دهان می باشد. وقوع ملانوما در مردان بالاتر بوده (M/F3.5:1) و دامنه سنی درگیری ۸۳-۲۰ سال با میانگین سنی ۵۶ سال گزارش شده است.^(۳) تظاهرات بالینی تومور بسیار متغیر بوده و به ۵ نوع تقسیم می شود: ندولار پیگمانته، ماکولار پیگمانته، میکس پیگمانته، ندولار غیرپیگمانته و میکس غیرپیگمانته.^(۳،۴)

نوع غیرپیگمانته اغلب از لحاظ بالینی نمی تواند از سایر تومورهای خوش خیم و بدخیم حفره دهان افتراق داده شود و تشخیص تنها از طریق بیوپسی مسجل می شود. اما در اغلب ضایعات پیگمانته با شکل و بوردر نامنظم تشخیص به آسانی صورت می گیرد.^(۵) تومور اغلب بدون علامت بوده و تنها هنگامی که منجر به زخم و هموراژی در اپی تلیوم پوشاننده شوند، یافت می شوند. تشخیص دیر هنگام منجر به پروگنوز ضعیف با میزان بقای ۵ ساله، ۱۰ تا ۲۵٪ می شود.^(۱،۶) با توجه به شیوع ۴ برابری ملانوما دهانی در ماگزینا نسبت به مندیبل و همچنین وقوع بالای ملانوما بدخیم دهان در مردان

نسبت به زنان، در این گزارش مورد یک نمونه از ملانوما بدخیم دهانی در قسمت خلفی مندیبل در یک خانم ۳۵ ساله گزارش شده است.

گزارش مورد

یک خانم ۳۵ ساله ایرانی با شکایت از وجود یک ضایعه پیگمانته در سمت راست مندیبل از ۴ ماه پیش به دپارتمان بیماریهای دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی بابل مراجعه نمود. به گفته بیمار ضایعه به تدریج گسترش یافته و از ۲ هفته قبل منجر به تورم و آسیمتری گردید. بیمار تاریخچه ای از بیماری سیستمیک و یا تروما به سر و گردن را ذکر ننمود. معاینه پزشکی بیمار حاوی نکته قابل توجهی نبود و نشانه های حیاتی بیمار در محدوده نرمال بود.

در معاینات خارج دهانی، کمی آسیمتری در سمت راست صورت مشهود بود. (شکل ۱) یک لثف نود قابل لمس به اندازه تقریبی ۲×۲ سانتیمتر، با قوام سفت، دردناک و متحرک در سمت راست مثلث قدامی گردن وجود داشت.

در معاینه بالینی داخل دهانی، یک توده آگزوفیتیک باکولینگوالی بدون پایه، به رنگ غیرهموزن (سیاه تا خاکستری) با سطح لوبوله در سمت راست مندیبل از ناحیه رترومولرید تا مزیال دندان ۷ در همان سمت و از لثه مارجینال تا عمق وستیبول باکال و لینگوال مشاهده گردید. ضایعه در لمس قوام سفت و دردناک داشت. (شکل ۲) دندانها در ناحیه مذکور فاقد لقی بودند. در رادیوگرافی پانورامیک بعمل آمده از بیمار هیچگونه یافته غیرنرمالی دیده نشد. (شکل ۳)

تشخیص احتمالی ضایعه ملانوم بدخیم بود که در تشخیص افتراقی با ملانواکانتوما و سارکوم کاپوزی قرار گرفت. بیمار به دلیل شدت بالای درد و ناتوانی و جهت

سانتیمتر و به عرض ۴ سانتیمتر و ۱ سانتیمتر از ناحیه رترومولرپد برداشته شد. همچنین لنف نود گردنی و مارجین عضله تریگوئید تحت بررسی هیستوپاتولوژی قرار گرفت؛ در بررسی میکروسکوپی مارجینهای اطراف ضایعه عاری از تومور بوده و تشخیص قطعی، ملانومای بدخیم دهانی از نوع ندولار بود. (تصویر ۵) پس از جراحی، بیمار یک جلسه تحت درمان رادیوتراپی قرار گرفت. متأسفانه بیمار به دلیل مشکلات روحی ناشی از اختلال در تکلم و عملکرد دهانی و عدم تمایل او به ادامه درمان رادیوتراپی طی ۱۰ ماه بعد از تشخیص اولیه ملانوم بدخیم دهانی فوت کرد.

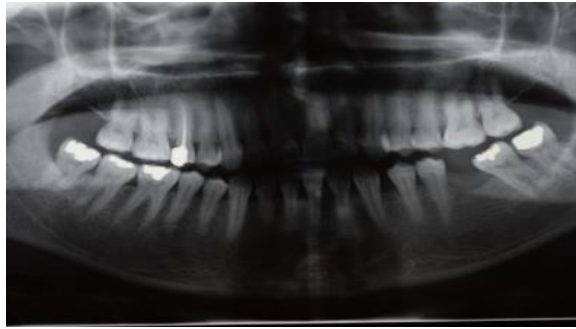
بررسیهای بیشتر به انستیتو کانسر تهران ارجاع داده شد. در بیوپسی انسیتوزال بعمل آمده آشیانه‌هایی از سلولهای ملانومایی با پیگمانتاسیون شدید شامل سلولهای پلئومورفیک با هسته‌های بزرگ و سیتوپلاسم انوزینوفیلیک مملو از پیگمان دیده شده و ارتشاح لنفوسیتی نیز در اطراف تومور مشهود بود. بر اساس یافته‌های حاصل از بررسی هیستوپاتولوژی از ضایعه تشخیص ملانومای بدخیم دهانی مسجل بود و بعد از تهیه CT اسکن و MRI، بیمار جهت برداشت وسیع از ضایعه و نواحی اطراف آن تحت بیهوشی عمومی قرار گرفت. ضایعه همراه با استخوان مندیبل به طول ۵



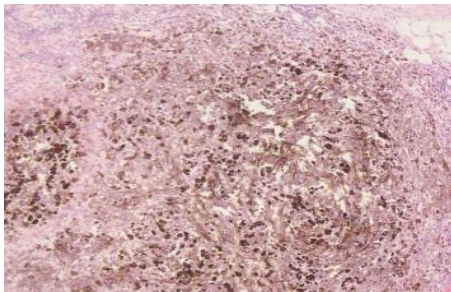
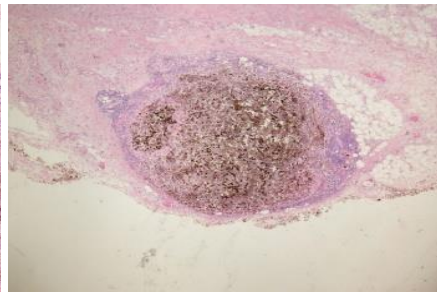
تصویر ۱. نمای خارج دهانی از بیمار



تصویر ۲. نمای داخل دهانی ضایعه



تصویر ۳. نمای پانورامیک از بیمار

تصویر ۵. نمای میکروسکوپی از ضایعه $\times 20$ (H&E)تصویر ۴. نمای میکروسکوپی از ضایعه $\times 4$ (H&E)

بحث

نور خورشید در ایجاد ملانومای پوستی دخیل می‌باشد؛ اما اتیولوژی ملانوم دهانی ناشناخته می‌باشد. محققین بر این باور هستند که ملانوماها از خال، مناطق پیگمانته موجود قبلی، لنتیگوی پیش بدخیم هوجینسون و در ۳۰٪ موارد بطور اولیه بوجود می‌آیند. برخی از ملانوماهای دهانی مرتبط با بیان آنتی ژنهایی می‌باشند که در پروسه انتقال از یک خال ملانوسیتیک خوش خیم به ملانومای بدخیم تبدیل می‌شوند. فقدان هتروزیگوتی در ۱۳p۱۲ و بیان پروتئین p۲۷KIP۱ مرتبط با پیشرفت ملانوما می‌باشد. تناوب در ژن P۵۳ نیز در دو سوم موارد ملانوماها شناسایی شده است. بررسی ژن ۱ اختصاصی ملانوسیت و آنالیز سیتوژنتیک در فهم پاتوژنز

ملانوسیت‌های پوست نقش حفاظتی را در برابر اثرات مضر نور خورشید دارند. در مخاط دهان ملانوسیتها در رأس و اطراف رت پگها حضور دارند. ملانوسیتها از سلولهای ستیغ عصبی جنینی مشتق شده و به لایه بازال اپیدرم مهاجرت می‌کنند. ملانوسیت‌های تغییر شکل داده شده به سمت تغییرات بدخیمی رفته تا سلولهای ملانوما را به صورت سلولهای دوکی یا گرد با هسته های هایپرکروم تشکیل دهند. این سلولهای بدخیم از زوائد دندریتیک مشتق شده و توانایی تهاجم به لایه های سطحی از اپیتلیوم و بافت همبند زیرین را دارند.^(۷)

ملانومای دهانی در لته مندیل می باشد. همچنین در اکثر موارد گزارش شده ملانومای بدخیم دهانی در لته مندیل، بیماران مرد بوده و درگیری در زنان گزارش نشده است.^(۷,۱۳,۱۴,۱۵) بیمار ما از این حیث نیز از جمله موارد نادر درگیری بود.

ملانومای اولیه دهانی در مراحل ابتدایی، بدون علامت بوده که همین امر منجر به تأخیر در تشخیص می گردد. اغلب ضایعات از مخاط به ظاهر سالم ایجاد می شوند؛ درحالیکه ۵۰-۳۰٪ از موارد می تواند از پیگمانتاسیونهای دهانی ایجاد گردد که در این موارد درد، زخم و خونریزی نیز ممکن است دیده شود. گاهی ضایعات قهوه ای یا سیاه رنگ می باشند و گاهی تنوعی از رنگهای مختلف همانند سیاه، قهوه ای، خاکستری، بنفش و قرمز دیده می شود. در ۱۰٪ موارد نیز ضایعات فاقد پیگمانتاسیون می باشد.^(۱)

برخی مقالات، سه فاز رشدی برای ملانوم بدخیم دهانی گزارش کرده اند. فاز اول، فاز ماکولار است که شامل تکثیر ملانوسیت های دندرتیک بدون آتی پی واضح می باشد. فاز دوم، فاز پلاک پیگمانته است که شامل آشیانه‌هایی از سلولهای توموری قبل از تهاجم و هایپرپیگمانتاسیون در لایه سلولی بازال و incontinence در لایه ایتلیوم زیرین می باشد. فاز سوم، فاز ندولار است که شامل سلولهای تومورال اپیتلیوئید و یا دوکی شکل در زیر مخاط می باشد.^(۴,۱۷)

معیارهای ABCDE در تشخیص بالینی ملانومای پوستی، می تواند در ملانوم بدخیم دهانی نیز مورد استفاده قرار گیرد. این معیارهای تشخیصی شامل Asymmetry (عدم تقارن در شکل ضایعه)، Border irregularities (بوردرهای نامنظم)، Color variation (تنوع رنگ)، Diameter > 6 mm (قطر بیشتر از ۶ میلی‌متر)

ملانوماهای بدخیم دهانی کمک کننده می باشد.^(۷) ملانومای دهانی نادر بوده و میزان وقوع آن موجود نمی باشد اما در حدود ۲-۰/۱٪ از بدخیمیهای دهانی و ۰/۲ تا ۸٪ از همه موارد ملانوماها را شامل می شود.^(۸) ملانومای دهانی به عنوان یک بدخیمی در دوران بلوغ در نظر گرفته می شود اما می تواند در هر سنی قبل از ۳۰ سالگی نیز رخ دهد. وقوع بالاتری از آن در دهه پنجم زندگی و سنین ۴۰ تا ۷۰ سالگی دیده شده و در مردان (۳/۵ برابر) نسبت به زنان شایعتر می باشد. ۸۰٪ از ملانوماهای دهانی در فک بالا بخصوص در لته کراتینیزه کام و لته آلئولار ایجاد می شوند. سایر نواحی درگیری شامل مندیل، مخاط باکال زبان و کف دهان می باشد.^(۹) در یک مقاله case series از بین ۱۰ بیمار با ملانومای بدخیم دهانی، ۶ مورد (۶۰٪) مرد و ۴ مورد (۴۰٪) زن بودند که محدوده سنی درگیری ۳۵ تا ۸۰ سال با میانگین سنی ۶۴/۳ سال را شامل می شد و تمام بیماران به جز یک مورد بالای ۵۰ سال سن داشتند. محلهای درگیری نیز به ترتیب کام سخت و لته ماگزایلا در ۳ مورد، لته ماگزایلا به تنهایی در ۲ مورد، لته مندیل ۲ مورد، زبان ۲ مورد و درگیری کام سخت و نرم همراه با مخاط باکال در یک مورد گزارش شد.^(۱۰) با وجودی که ملانوم بدخیم دهانی می تواند در هر سنی رخ دهد اما درگیری زیر ۳۰ سال بسیار نادر می باشد. در یک مطالعه گذشته نگر، ملانوم بدخیم دهانی از ۳۵ مورد ملانوم بدخیم دهانی اولیه هیچ بیماری زیر ۳۰ سال گزارش نشد و میانگین سنی در زمان تشخیص ۵۵ سال بود.^(۱۱) در مطالعه ما بیمار مبتلا به ملانومای بدخیم دهانی ۳۵ سال سن داشت. در یک مطالعه دیگر، از ۱۴ بیمار مبتلا به ملانومای بدخیم دهانی در هیچکدام درگیری لته مندیل گزارش نشد.^(۱۲) بیمار ما یکی از موارد نادر درگیری

به عنوان روشهای درمانی کمکی آن می باشد. ملانوم بدخیم دهانی بر خلاف ملانوما پوستی، در صورتی که ضایعه محدود و لوکالیزه باشد می تواند با رادیوتراپی کنترل گردد. شیمی درمانی و ایمونوتراپی می تواند در پیشگیری از متاستازهای دوردست نقش داشته باشد. Dacarbazine (DTIC) و اینترفرون آلفا-۲b به عنوان درمان ایمونوتراپی و کموتراپی می باشند. خط اول درمان با داروی DTIC به تنهایی و یا در ترکیب با nimustine hydrochloride و vincristine می باشد.^(۷،۲۱،۲۲)

اغلب ملانوماهای بدخیم دهانی در هنگام تشخیص بزرگ بوده و پروگنوز ضعیفتری نسبت به ملانوما پوستی دارند. میزان بقای ۵ ساله گزارش شده از ملانوم بدخیم دهانی، ۴/۵ تا ۲۹٪ با میانگین بقای ۱۸/۵ ماه بعد از تشخیص اولیه می باشد. در مجموع میزان بقا ضعیف بوده که این میزان در ملانوماهای دارای متاستاز بدتر نیز می گردد.^(۱۹) پیشگیری و غربالگری ملانوم بدخیم دهانی شامل ارزیابی سالانه^(۱۶) ضایعات پیگمانته مخاط دهان می باشد.

نتیجه گیری

اغلب ملانوماهای دهانی بدون علامت و بزرگ بوده و تشخیص تا تظاهر علائم به تأخیر می افتد. با توجه به موارد ذکر شده در تشخیص افتراقی ملانوما بدخیم دهانی، در ضایعات مشکوک تاریخچه دقیق و معاینه بالینی کامل و پیگیری ضایعه از سوی دندانپزشک ضرورت می یابد. تشخیص زودهنگام شامل معاینه داخل دهانی دقیق، بیوپسی زودهنگام از توده های پیگمانته و غیرپیگمانته مشکوک می باشد. تکنیکهای پیشرفته جراحی و مداخلات کموتراپی، رادیوتراپی، ایمونوتراپی و درمان ترکیبی می تواند در کمک به بیماران مبتلا به ملانوم دهانی مفید واقع گردد.

و Evolving change (برجستگی و برآمدگی ضایعه در طی زمان) می باشند.^(۱۸)

از لحاظ رادیوگرافی درگیری استخوان فک ناشی از ملانوما نادر می باشد اما در صورت درگیری استخوان، از سایر تومورهای بدخیم لیتیک استخوانی یا استئومیلیت غیرقابل افتراق می باشد. تقریباً ۲۰-۱۳٪ از بیماران در هنگام مراجعه به دلیل وجود ضایعه مخاطی، متاستاز به لنف نودها را دارند. بنابراین CT اسکن و MRI به منظور گسترش دقیق ضایعه و متاستاز ناحیه ای به لنف نودهای تحت فکی و گردنی بایستی مشخص گردد.^(۹) از لحاظ هیستوپاتولوژی وجود تراکم بالایی از ملانوسیت های آتی پیک (که معمولاً نسبت به ملانوسیت های نرمال بزرگتر بوده و درجات متفاوتی از پلئومورفیسم و هیپرکروماتیسیم هسته ای دارند) در مرز بین اپی تلیوم و بافت همبندی در بیوپسی بعمل آمده از ضایعه ملانوتیک مخاط دهان شک به سمت ملانوم بدخیم دهانی را بالا می برد.^(۱۸) بیش از ۹۵٪ از ضایعات برای آنتی ژن S-۱۰۰ مثبت بوده و مارکر اختصاصیتر شامل Melan-A، HMB۴۵ و آنتی تیروزیناز می باشد. تشخیص افتراقی ملانوم بدخیم دهانی شامل ماکول ملانوتیک دهانی، ملانوزیس ناشی از سیگار، ملانوزیس ناشی از دارو (داروهای ضد مالاریا و مینوسیکلین)، ملانوپلاکیا، سندرم کوشینگ، پیگمانتاسیون بعد از التهاب، ملانواکانتوما، نوس ملانوتیک مخاط دهان، خال آبی، بیماری آدیسون، سندرم پوتزجرگز، آمالگام تاتو، سارکوم کاپوزی، پیگمانتاسیون فیزیولوژیک و سایر وضعیتهایی است که می تواند مشخصات ماکروسکوپیک مشابهی را ایجاد کند.^(۱۷،۱۹،۲۰)

برداشت وسیع جراحی با مارجین کافی و عاری از تومور با یا بدون dissection جراحی درمان انتخابی ملانوما بدخیم می باشد و رادیوتراپی و شیمی درمانی

تشکر و قدردانی

کانسر بیمارستان امام خمینی تهران کمال تشکر و
قدردانی را داریم.

از همکاری صمیمانه بخش بیماری های دهان
دانشکده دندانپزشکی بابل و بخش پاتولوژی انستیتو

منابع

1. Bhullar RP, Bhullar A, Vanaki SS, Puranik RS, Sudhakara M, Kamat MS. Primary melanoma of oral mucosa: A case report and review of literature. *Dent Res J (Isfahan)* 2012; 9(3): 353-6.
2. Ullah H, Vahiker S, Singeh M, Baig M. Primary malignant mucosal melanoma of the oral cavity: A case report. *Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci* 2010; 11(3): 48-50.
3. Tanaka N, Mimura M, Ichinose S, Odajima T. Malignant melanoma in the oral region: Ultrastructural and immunohistochemical studies. *Med Electron Micros* 2001; 34(3): 198-205.
4. Cockerell CJ. The pathology of melanoma. *Dermatol Clin* 2012; 30(3): 445-68.
5. Magliocca KR, Rand MK, Su LD, Helman JI. Melanoma-in-situ of the oral cavity. *Oral Oncol Extra* 2006; 42(1): 46-8.
6. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Di Spirito F, Cirollo N. Oral malignant melanoma: A review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(7): 383-8.
7. Sheethal H S, Kavita Rao, Priya N S, Smitha T. Malignant melanoma of mandibular gingiva: A case report with literature review. *Int J Contemp Dent Med Rev* 2015; 2015.
8. 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): 251-7.
9. Meleti M, Leemans CR, Moor WJ, Vescovi P, Van der waal I. Oral malignant melanoma: A review of the literature. *Oral Oncol* 2007; 43(2): 116-21.
10. 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): 251-7.
11. Chidzonga MM, Mahomva L, Marimo C. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(6): 1117-20.
12. Marco M, Rene CL, Wolter JM. Oral malignant melanoma: The Amsterdam experience. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 6(11): 2181-6.
13. Ravindra S, Vaibhav L R, Krishna S, Rama Krishna KV. Oral malignant melanoma of the mandibular gingiva – An unusual case report. *Am J Med Case Report* 2016; 4(7): 224-7.
14. Fauzdar S, Rao DD, Arthanari KK, Krishnan G, Naikmasur VG, Revanappa MM. Malignant melanoma of the mandibular gingiva. *Rare Tumors* 2010; 2 (2): 25.
15. Rathore RS, Phulari RG, Vasavada DG, Patel DK. A rare and extensive case of oral malignant melanoma involving mandibular gingiva. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(2): ZD11-2.
16. Munde A, Vivekjuvekar M. Malignant melanoma of the oral cavity: report of two cases. *Contemp Clin Dent* 2014; 5(2): 227-30.
17. Rapidis AD, Golitz LE, Greer R O, Jr, Krekorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer* 1985; 55: 1543-5.
18. Bancroft JD, Gamble M. (Theory and Practice of Histological Techniques) 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008; p.725.
19. Manigandan T, Vikramsagar G, Amudhan A, Hemalatha VT, Aravinda Babul N. Oral malignant melanoma: A case report with review of literature. *Contemp Clin Dent* 2014; 5(3): 415-8.
20. Nobuyuki T, Teruo A, Hiroshi I, Shigetoshi S, Masamune K, et al. Oral malignant melanoma in Japan. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1994; 78(1): 81-90.
21. Adam SA, Sheaves JK, Wright NH, Mosser G, Harris RW, Vessey MP. A case-control study of the possible association between oral contraceptives and malignant melanoma. *Br J Cancer* 1981; 44(1): 45-50.

22. Amos B, Hansen LS. Pigmented nevi of the oral mucosa: A clinicopathologic study of 36 new cases and review of 155 cases from the literature: Part II: Analysis of 191 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63(6): 676-82.