

Melanoma primario de mucosa nasosinusal y bucal: Revisión narrativa

Primary oral and sinonasal mucosal melanoma: Narrative review

Manolo Orellana-Higueros ^{1,2*}, Elisa Hernández ²

¹Facultad de Odontología, Universidad de San Carlos de Guatemala, ² Doctorado en Ciencias Biomédicas, Escuela de Estudios de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: bmanoloh@gmail.com

Recibido: 15 de noviembre 2024 / Revisión: 06 de marzo 2025 / Aceptado: 10 de junio 2025

Resumen

Los melanomas primarios de mucosa nasosinusal y bucal (MPMNSB) son tumores agresivos e infrecuentes; muestran un comportamiento biológico diferente al de su contraparte cutánea. Comprenden el 4% de cánceres de cabeza y cuello, y menos del 0.5% de todos los melanomas. Frecuentemente, los MPMNSB son diagnosticados en etapas avanzadas por la dificultad del paciente en reconocer signos y síntomas tempranos. Estudios recientes vinculan su tumorigénesis a alteraciones en diversos genes supresores de tumores y oncogenes que afectan vías de señalización como *NRAS*, *KIT*, *BRAF*, *PTEN* y *MITF*, influyendo en la proliferación, supervivencia y apoptosis celular. La identificación de estas alteraciones permite desarrollar terapias dirigidas, como inhibidores de *BRAF* y *KIT* (vemurafenib y sunitinib), aplicados actualmente en el melanoma cutáneo metastásico; sin embargo, la respuesta general no ha sido satisfactoria en melanomas de mucosa de cabeza y cuello, cuya sobrevida a cinco años varía entre el 15 y el 30%. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo proporcionar un recorrido integral sobre los aspectos clínicos, patológicos, moleculares y terapéuticos de los MPMNSB. Para ello, se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura publicada a nivel mundial utilizando las bases de datos PubMed y Google Académico. Se incluyeron artículos relevantes publicados entre 1990 y 2024, seleccionados con base en su pertinencia para evaluar aspectos clínicos, patológicos, moleculares y terapéuticos del MPMNSB. Para la estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: melanoma mucoso, melanoma oral, melanoma nasosinusal, inmunohistoquímica y terapias dirigidas.

Palabras clave: Melanoma, melanoma mucoso, melanoma oral, melanoma nasosinusal

Abstract

Primary sinonasal and oral mucosal melanomas (PSOMM) are aggressive and infrequent tumors that exhibit a biological behavior distinct from their cutaneous counterparts. They account for approximately 4% of all head and neck cancers and represent less than 0.5% of all melanomas. PSOMM are frequently diagnosed at advanced stages due to the difficulty patients have in recognizing early signs and symptoms. Recent studies have linked melanoma tumorigenesis to alterations in various tumor suppressor genes and oncogenes that affect key signaling pathways such as *NRAS*, *KIT*, *BRAF*, *PTEN*, and *MITF*, influencing cell proliferation, survival, and apoptosis. The identification of these alterations has enabled the development of targeted therapies, such as *BRAF* and *KIT* inhibitors (vemurafenib and sunitinib), currently applied in metastatic cutaneous melanoma; however, the overall response has been limited in mucosal melanomas of the head and neck, with five-year survival rates ranging between 15 and 30%. This narrative review aims to provide a comprehensive survey on the clinical, pathological, molecular, and therapeutic aspects of PSOMM. To achieve this, a narrative literature review was conducted using the PubMed and Google Scholar databases. Relevant articles published between 1990 and 2024 were included, selected based on their relevance to the clinical, pathological, molecular, and therapeutic aspects of PSOMM. The review consisted of a compilation of scientific information published worldwide. The following keywords were used in the search strategy: “mucosal melanoma,” “oral melanoma,” “sinonasal melanoma,” “immunohistochemistry,” and “targeted therapies.”

Keywords: Melanoma, mucosal melanoma, oral melanoma, sinonasal melanoma



Introducción

De acuerdo con Shain y Bastian (2016), los melanocitos son células que se derivan de la cresta neural, encargadas de producir melanina; se encuentran en áreas de la piel, mucosas, leptomeninges, corazón y oído interno. Aquellos localizados en la piel tienen como función transferir melanosomas (paquetes de melanina) a los queratinocitos adyacentes, con el objetivo de brindar color y protección contra la radiación ultravioleta; de esa forma, se neutralizan los radicales libres generados que pueden dañar el ADN (poseen, entonces, una propiedad antioxidativa) (Feller et al., 2014; Schadendorf et al., 2015). En contraste a lo anterior, su función en la mucosa no está del todo clara; se cree que contribuyen a fortalecer la inmunidad a través de acciones antibacterianas, tales como la presentación de antígenos y la producción de citocinas (Feller et al., 2014). Asimismo, brindan color (pigmentación fisiológica) y actúan como células neuroendocrinas mediante la secreción de melanocortina, opioides, catecolaminas y acetilcolina (Feller et al., 2017).

El microambiente en el que se ubican los melanocitos varía de acuerdo con su localización, lo que influye en las vías moleculares involucradas en el desarrollo de melanomas. Mientras que el melanoma cutáneo está bien caracterizado, los melanomas primarios de mucosa nasosinusal y bucal (MPMNSB) son tumores poco comunes y agresivos, que representan una proporción muy baja del total de melanomas, entre el 0.7 y el 3.8% (Carvajal et al., 2015; Chang et al., 1998), y aproximadamente el 4% de los cánceres de cabeza y cuello (Maldonado-Mendoza et al., 2023). A diferencia del melanoma cutáneo, cuyo origen se asocia principalmente con la exposición a la luz ultravioleta, la etiología del MPMNSB sigue siendo poco conocida; no obstante, se han identificado ciertos factores de riesgo, como la exposición a sustancias tóxicas y lesiones pigmentadas previas (Mellouli et al., 2019; Nenclares et al., 2020).

El pronóstico de los pacientes con MPMNSB es desfavorable, ya que presentan una tasa de supervivencia a cinco años que varía entre el 15 y 30% (Chae et al., 2020). Esta prognosis negativa se debe en parte a que dichos tumores suelen diagnosticarse en etapas avanzadas, a causa de la dificultad que conlleva detectar sus signos iniciales. Además, las alteraciones genéticas y moleculares en vías de señalización clave, como las

proteínas cinasas activadoras de mitosis (MAPK) y la vía PI3K-AKT, desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de esta clase de melanomas (Wang et al., 2022).

El tratamiento de los melanomas primarios de mucosa nasosinusal y bucal (MPMNSB) sigue siendo un desafío debido a su comportamiento agresivo y la baja respuesta a las terapias convencionales. Para la mayoría de estos casos, la cirugía es el tratamiento de elección, mediante la cual se procura la extirpación total del tumor con márgenes quirúrgicos negativos. No obstante, a raíz de su localización anatómica compleja y la tendencia de estos tumores a invadir estructuras vecinas, las recurrencias locales son comunes (Pontes et al., 2020; Thuairé et al., 2022). A su vez, la radioterapia se utiliza como terapia adyuvante en casos no resecables o con márgenes positivos, aunque su eficacia en mejorar la supervivencia a largo plazo es limitada (Bansal et al., 2021; Jung & Johnson, 2022).

En los años recientes, se han formulado terapias dirigidas con base en inhibidores de la vía MAPK, como vemurafenib (inhibidor de *BRAF*) y cobimetinib (inhibidor de MEK), las cuales han evidenciado cierta eficacia en melanomas con mutaciones en estos genes. Sin embargo, en el contexto de los melanomas mucosos, estas terapias han registrado respuestas más limitadas en comparación con los melanomas cutáneos (Ascierto et al., 2017; D'Angelo et al., 2016; Elder et al., 2020; Maldonado-Mendoza et al., 2023). En los últimos años, ciertos estudios han explorado la aplicación de inmunoterapia sola o combinada con terapias dirigidas; tal es el caso del ensayo clínico de Lian et al. (2024), que evaluó el uso de toripalimab más axitinib en pacientes con melanoma mucoso resecable, con una tasa de respuesta patológica del 33.3%. Asimismo, una revisión sistemática de Wehbe et al. (2022) confirmó que, si bien la inmunoterapia puede mejorar resultados a corto plazo en el tratamiento de melanomas mucosos de cabeza y cuello, la supervivencia global a cinco años permanece baja, por debajo del 25%.

La presente revisión narrativa tiene como objetivo facilitar el conocimiento sobre los melanomas primarios de mucosa nasosinusal y bucal, mediante el abordaje de aspectos relacionados con su epidemiología, etiología, patogénesis, características clínicas y opciones terapéuticas, con el fin de destacar la necesidad de desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas que puedan mejorar la prognosis de estos tumores poco frecuentes.

Materiales y métodos

En seguimiento al objetivo trazado, se hizo una revisión narrativa de los artículos relevantes publicados a nivel mundial entre 1990 y 2024, consultando las bases de datos PubMed y Google Académico. Para la búsqueda estratégica, se incluyeron las siguientes palabras clave: «melanoma mucoso», «melanoma oral», «melanoma nasosinusal», «inmunohistoquímica» y «terapias dirigidas».

Este proceso metodológico abarcó artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de cohorte que abordaran aspectos clínicos, patológicos, moleculares o terapéuticos del MPMNSB, tanto en población humana como en modelos experimentales relevantes. Los criterios de inclusión fueron: publicaciones disponibles en texto completo, en inglés o español, con información actualizada, que tuvieran un enfoque temático pertinente y mostraran claridad metodológica.

Como criterio de exclusión, no se tomaron en cuenta estudios duplicados, reportes de caso aislados que no incluyeron un análisis molecular, artículos sin acceso completo y aquellos textos que abordaran exclusivamente melanomas de otras mucosas de cabeza y cuello (conjuntival, faríngea o laríngea), sin brindar datos específicos sobre los melanomas de mucosa nasosinusal y bucal.

Luego de aplicar dichos criterios, se evaluaron los artículos seleccionados con base en su calidad metodológica y su aporte al entendimiento integral de los MPMNSB. Así, esta revisión sintetiza la actual evidencia científica internacional disponible sobre esta entidad clínica poco frecuente y de comportamiento agresivo, para contribuir a su mejor diagnóstico y tratamiento.

Contenido

Epidemiología

Los melanomas primarios de la mucosa nasosinusal y bucal (MPMNSB) son tumores agresivos y poco comunes que surgen a partir de la transformación maligna y la proliferación descontrolada de células pigmentarias (Elder et al., 2020). Representan una proporción muy baja del total de melanomas, estimándose entre el 0.7 y el 3.8% según series clínicas internacionales (Carvajal et al., 2015; Chang et al., 1998; Lourenço et al., 2014).

Las personas diagnosticadas con esta neoplasia presentan una supervivencia estimada a cinco años del 15 al 30% (Ascierto et al., 2017; Thuairé et al., 2022).

El melanoma de mucosa nasosinusal (MMNS) representa el 3.5% de todas las neoplasias malignas nasosinusales, el 6.7% de los melanomas en la región de cabeza y cuello, así como el 1 al 2% de todos los melanomas; posee una incidencia anual del 0.5 por millón (Dréno et al., 2017). Por otro lado, el melanoma de mucosa bucal (MMB) comprende el 0.5% de todas las neoplasias malignas bucales y representa apenas el 0.2 al 8% de todos los melanomas diagnosticados; cuenta con una incidencia mundial del 0.2 por millón al año (Rodrigues et al., 2021).

Cabe destacar que, en Estados Unidos, la incidencia de melanoma mucoso de cabeza y cuello aumentó de forma gradual de 1987 al 2009, con un cambio porcentual anual del 2.4% (Marcus et al., 2012). De manera similar, un estudio australiano reportó un aumento constante en las tasas de incidencia estandarizadas por edad de MMNS (29.4%) y MMB (24.8%) a lo largo de un período de veinticinco años (Youssef et al., 2017). En contraste, en Brasil, un registro hospitalario de cáncer reveló una disminución en la cantidad de casos diagnosticados de MMB (del 37.3 al 15.1%) y de MMNS (del 31 al 22.5%) entre 2011 y 2016 (Cohen Goldemberg et al., 2020).

En cuanto a su incidencia segregada por grupos étnicos, se ha reportado una mayor frecuencia de MPMNSB entre individuos asiáticos (8%) en comparación con la población caucásica, hispana y africana (1%) (Schadendorf et al., 2015; Shain & Bastian, 2016).

Etiología y factores de predisposición

Contrario del melanoma cutáneo (originado, en la mayoría de los casos, en relación con la exposición a luz ultravioleta), las causas de los melanomas mucosos no están tan definidas. Se ha propuesto que los MPMNSB se originan *de novo* en el 30% de los casos (Lourenço et al., 2013; Warszawik-Hendzel et al., 2014). En años más recientes, Mellouli et al. (2019) reportaron que un tercio del total registrado de melanomas mucosos presentó antecedentes de lesiones pigmentadas benignas durante meses e incluso años previo a la evolución maligna; sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto de dicha transformación. Entre los posibles factores de riesgo, se sospecha que la exposición a sustancias tóxicas (en particular, formaldehído) podría propiciar su desarrollo

en MMNS (Ballester et al., 2015; Mihajlovic et al., 2012; Turri-Zanoni et al., 2013). Ahora bien, en el caso del MMB, se mencionan como factores de riesgo la presencia de un área pigmentada ya existente, de traumas locales (por ejemplo, prótesis mal ajustadas) y tabaquismo; no obstante, estas hipótesis no están respaldadas por evidencia científica (Feller et al., 2017; Mohan et al., 2013; Tacastacas et al., 2014).

Patogénesis

En los años recientes, múltiples estudios han profundizado en los mecanismos moleculares que subyacen al desarrollo del melanoma mucoso, con lo que se halló evidencia de que este subtipo presenta una biología distinta a la del melanoma cutáneo. Investigaciones como las de Elder et al. (2020), Newell et al. (2019) y Wang et al. (2024) describen una baja carga de mutaciones puntuales, alta inestabilidad estructural del genoma y alteraciones recurrentes en genes como *KIT*, *NRAS*, *CDK4* y *TERT*; lo anterior sugiere una vía patogénica independiente de la exposición a radiación ultravioleta. Dichos hallazgos, obtenidos a partir del estudio de melanomas mucosos en distintas localizaciones, establecen un marco general para comprender la complejidad molecular de los melanomas de mucosas.

En ese contexto, la patogénesis de los melanomas primarios de mucosa nasosinusal y bucal (MPMNSB) es el resultado de un cúmulo de alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan diversas vías de señalización intracelular. Entre ellas, destaca la vía de las proteínas cinasas activadoras de mitosis (MAPK), encargada de regular procesos fundamentales como el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular (Davis et al., 2018; Mikkelsen et al., 2016). Adicional a ello, la vía de PI3K-AKT y fosfatasa y tensina homóloga (*PTEN*) queda inactiva, por lo que se suspende la división, migración, diseminación y apoptosis celular (Lourenço et al., 2014; Shain & Bastian, 2016). Finalmente, la ruta de señalización *C-KIT*, la cual vela por la actividad regulada del factor de transcripción de microftalmia (*MITF*), juega un rol crucial en la proliferación, diferenciación y supervivencia de los melanocitos, lo que aumenta la actividad de BCL-2 (López et al., 2016; Naffouje et al., 2015). De esta manera, la presencia de mutaciones en *BRAF*, *NRAS* y *KIT*, así como la amplificación de *CDKN2A* y *CDK4* provocan cambios que silencian la expresión de E-cadherina y de genes supresores tumorales (como p27, p16-Rb y NF-kB); lo anterior propicia la inactivación de p53, importante

regulador del ciclo celular (Ascierto et al., 2017; Davis et al., 2018).

La proliferación cada vez mayor de ciclina D1 y la diferenciación melanocítica (*MITF*), sumadas a la inactivación de p53, son circunstancias que disparan la metástasis a partir de la expresión de proteínas migratorias, como las metaloproteinasas (MMP-2, 7, 9, 14) y la integrina B3, así como la introducción de angiogénesis por la expresión de VEGF (Ascierto et al., 2017; Bandarchi et al., 2013; Davis et al., 2018; Shain & Bastian, 2016; Shtivelman et al., 2014).

Con base en algunos reportes, se contempla el vínculo entre la expresión de las proteínas *MITF*, *C-KIT* y *PTEN* y las etapas iniciales de la progresión tumoral (Kawakami & Fisher, 2017), mientras que las mutaciones en los diferentes genes se relacionan con neoplasias metastásicas (Aguissa-Touré & Li, 2012; Koludrovic & Davidson, 2013). Por otro lado, un estudio sobre estos tumores aplicado a la población mexicana señala entre sus hallazgos que, pese a la alta inmunoexpresión de *C-KIT* (CD117) en MPMNSB, no existe una asociación con la presencia de mutaciones en *KIT*, *NRAS*, *BRAF*, *MITF* y *PTEN*; por ende, las reducidas tasas de mutaciones subrayan la naturaleza diferenciada de estas neoplasias en comparación con otros subtipos de melanomas (Maldonado-Mendoza et al., 2019).

Características clínicas

Los MPMNSB se consideran lesiones propias de la población en edad adulta, que suelen presentarse después de los sesenta años (Feller et al., 2017; López et al., 2016; Lourenço et al., 2014), sin que exista una propensión particular entre géneros (Warszawik-Hendzel et al., 2014). Sin embargo, se han reportado algunos casos atípicos en individuos menores de treinta años (Guevera-Canales et al., 2012; Lazos et al., 2001; Lourenço et al., 2014). Algunos autores señalan un ligero predominio en el sexo masculino (2:1) de melanomas bucales (Feller et al., 2017; Hsieh et al., 2017; Warszawik-Hendzel et al., 2014), frente a una tendencia de MMNS hacia el sexo femenino (2:1) (do Nascimento et al., 2016; Dréno et al., 2017; López et al., 2016).

Resulta relevante considerar que un mismo tipo de cáncer puede presentar diferencias genéticas según el sexo del paciente, lo cual se ha asociado, en parte, a la variación en el número y expresión funcional de los cromosomas sexuales. En un análisis comparativo de múltiples tumores sólidos, Dunford

et al. (2017) demostraron que los hombres presentan con mayor frecuencia mutaciones de pérdida de función en genes supresores tumorales localizados en el cromosoma X, particularmente en regiones fuera de la zona pseudoautosómica (PAR), donde las mujeres podrían mantener cierta protección debido a la duplicación génica y a mecanismos de escape de la inactivación del cromosoma X. En este contexto, la mayor incidencia del melanoma mucoso en hombres podría estar parcialmente explicada por alteraciones en este tipo de genes, como *ATR*X, cuya mutación ha sido reportada con mayor frecuencia en varones con melanoma mucoso (Wang et al., 2022).

Los MMNS se presentan clínicamente como crecimientos expansivos, polipoides, ulcerados y con necrosis que afectan principalmente los cornetes y el *septum* (Dréno et al., 2017; Narasimham et al., 2009; Sarra et al., 2013). Pueden invadir senos paranasales, la órbita y la fosa craneal, y los síntomas consisten en obstrucción nasal, epistaxis, rinorrea y dolor facial (Ascierto et al., 2017). En etapas avanzadas, puede aparecer proptosis, diplopía y pérdida de visión (Bhartiya, 2015). Por otro lado, los MMB suelen manifestarse como máculas, placas o tumores asimétricos con límites irregulares; pueden presentar pigmentación variable o ser amelanóticos, lo que dificulta el diagnóstico temprano (Feller et al., 2017; Tlholoe et al., 2015; Wu et al., 2014). Comúnmente, afectan la cresta alveolar maxilar, el paladar duro y otros tejidos bucales. Estos melanomas tienden a ser asintomáticos durante las etapas iniciales, pero en fases avanzadas pueden causar dolor, parestesia, sangrado, movilidad dental y pérdida ósea (Maldonado-Mendoza et al., 2023).

Etapificación clínica de los melanomas mucosos

Históricamente, la estadificación del melanoma mucoso se basó en el sistema propuesto por Ballantyne en 1970, el cual clasificaba la enfermedad en tres etapas clínicas: enfermedad localizada (etapa I), compromiso ganglionar regional (etapa II) y metástasis a distancia (etapa III). Sin embargo, dada la naturaleza agresiva y el patrón de diseminación temprana de estos tumores, la 8.ª edición de la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) introdujo un sistema de estadificación específico para melanomas mucosos de cabeza y cuello, basado en la clasificación TNM. A diferencia de lo que ocurre en el melanoma cutáneo, la etapificación del melanoma mucoso inicia directamente

en estadio III, reflejando su mal pronóstico intrínseco desde el diagnóstico (Keung & Gershenwald, 2018; Koivunen et al., 2012; Luna-Ortiz et al., 2016) (ver tabla 1). Esta modificación ha sido respaldada por las guías de manejo publicadas por el *College of American Pathologists (CAP)* (2024) y por la Organización Mundial de la Salud (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2024), que recomiendan el uso del sistema TNM adaptado para esta localización.

Características histopatológicas

Los MPMNSB pueden presentar, en la misma medida que su homólogo cutáneo, un patrón de crecimiento bifásico, que exhibe, por un lado, una fase radial con diseminación horizontal y superficial, y, por otro lado, una fase vertical con crecimiento infiltrativo al tejido conectivo subyacente (Dréno et al., 2017; Mohan et al., 2013). Los melanocitos están dispuestos en diferentes patrones: sólido, organoide, alveolar, sarcomatoide y periteliomatoso, en el caso del MMNS (Lourenço et al., 2014; Prasad et al., 2004). Adicional a ello, de acuerdo con su morfología celular, se pueden clasificar como polimórficos si presentan células heterogéneas con características epitelioides, plasmocitoides, fusiformes o células claras con tamaños variables, así como células gigantes multinucleadas neoplásicas y células pequeñas redondas y basófilas, en los MMNS; o pueden tipificarse como monomórficos, los cuales suelen formarse por poblaciones celulares cuyo tamaño y forma se aprecian más regulares (Bansal et al., 2021). Dichas células se caracterizan por una pérdida de contacto, abundante citoplasma, núcleos grandes e hiper cromáticos, nucléolo eosinófilo prominente, así como presentan una actividad mitótica considerable y necrosis tumoral sujeta a variaciones (Lima et al., 2018; Pontes et al., 2020).

Los tumores con fenotipos de células mixtas (polimórficos) tienen la tendencia a ser más agresivos, exhibiendo una mayor invasión vascular y un aumento en la probabilidad de metástasis (Ascierto et al., 2017; Rodrigues et al., 2021). Un estudio llevado a cabo en China también identificó a las células epitelioides como un predictor independiente de mal pronóstico, con alto riesgo de metástasis a distancia y menor supervivencia global (Song et al., 2015). Además, una alta actividad mitótica (de 7 a 10 mitosis por campo de alto aumento) se relaciona con una baja tasa de supervivencia general y libre de enfermedad (Shuman et al., 2011). Los hallazgos descritos reflejan la naturaleza infiltrativa y el acelerado crecimiento de estos tumores, favorecidos por una elevada densidad capilar en su localización

Tabla 1

Clasificación TNM y estadificación clínica del melanoma mucoso de cabeza y cuello según el American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumor primario (T):			
T3: enfermedad mucosa			
T4a: enfermedad moderada avanzada; tumor que afecta a tejidos blandos profundos, cartílago, hueso o piel subyacente			
T4b: enfermedad muy avanzada; tumor que afecta al cerebro, duramadre, pares craneales bajos (IX, X, XI, XII), espacio masticador, arteria carótida, espacio prevertebral o estructuras mediastinales			
Ganglios regionales (N):			
NX: ganglios linfáticos no evaluables			
N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales			
N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales			
Metástasis a distancia (M):			
M0: sin metástasis a distancia			
M1: metástasis a distancia			
Estadificación clínica:			
Estadio	T	N	M
III	T3	N0	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T3- T4a	N1	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nota. T: tumor primario; N: ganglios linfáticos regionales; M: metástasis a distancia. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual (8.^a ed., pp. 163–169), American Joint Committee on Cancer, 2017, Springer. Copyright © 2017 Springer.

anatómica, lo que los convierte en predictores significativos de recurrencia y metástasis (Ascierto et al., 2017). Cabe mencionar que, aunque gran parte de las células contienen melanina, en el 10% a 30% de los casos los tumores pueden ser amelanóticos (Soares et al., 2020).

Etapificación histológica de los melanomas mucosos

En 1976, Ballantyne propuso una clasificación clínica en tres etapas: enfermedad localizada (etapa I),

compromiso ganglionar regional (etapa II) y metástasis a distancia (etapa III); dicha categorización fue empleada en numerosas ocasiones previo a establecerse un sistema TNM específico para melanomas mucosos (Ballantyne, 1976). Posteriormente, Prasad et al. (2004) clasificaron los melanomas mucosos de acuerdo con tres patrones de crecimiento: *in situ*, invasivo y mixto, este último con valor pronóstico. Más adelante, Thompson et al. (2003) ampliaron esta perspectiva al integrar criterios morfológicos y moleculares que permitieran mayor precisión en el diagnóstico. Finalmente, la Organización Mundial de la Salud,

a través de sus clasificaciones de tumores de cabeza y cuello (4.^a edición en 2017 y 5.^a edición en 2022), consolidó al melanoma mucoso como una entidad distinta, reconociendo sus variantes histológicas; recomienda, así, su etapificación conforme al sistema TNM adaptado para esta localización (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2017, 2022).

Características inmunohistoquímicas

Para el panel de diagnóstico del melanoma, los inmunomarcadores más útiles son S-100, vimentina, HMB-45, tirosinasa y MITF, ya que manifiestan un rango del 88 y 95% de sensibilidad y especificidad, respectivamente (de-Andrade, Toral-Rizo et al., 2012; Yu et al., 2005). En los años recientes, se demostró que el antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME) se asocia con un estado de diferenciación primitivo en los melanocitos (Hovander et al., 2021), lo que permite identificar con mayor precisión esta entidad altamente agresiva y reduce el riesgo de diagnósticos incorrectos por errores histopatológicos (Glutsch et al., 2022). Adicional a ello, su comportamiento biológico se delimita a partir de otros marcadores, tales como Ki-67, p53, p75, p16, MCM-2 y geminina (de-Andrade, León et al., 2012, 2013). Con relación a lo anterior, se han reportado alteraciones en moléculas de adhesión, como integrina β -3 y CD166, vinculadas a la invasión vascular y la necrosis, respectivamente (Bologna et al., 2013), así como la expresión de BCL-2 con una correlación significativa de supervivencia más prolongada (Prasad et al., 2012). Además de estos marcadores, se ha realizado la evaluación del potencial diagnóstico de otras moléculas en los MPMNSB, como FASN (sintetasa de ácidos grasos), p21, p27, Rb y ciclina D1 (de-Andrade, León et al., 2011, 2012).

Mutaciones en melanomas de mucosas nasosinusal y bucal

La vía MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK), central para la regulación del crecimiento y diferenciación celular, constantemente se encuentra alterada en los MPMNSB. Se han reportado mutaciones en *NRAS* y *BRAF* con una frecuencia variable, entre el 5 y 15% para *NRAS* y entre el 11 y 50% para *BRAF*, según la población estudiada (Curtin et al., 2006; Davis et al., 2018; Garrido & Bastian, 2010; Long

et al., 2011). De forma similar, se ha documentado la mutación o amplificación del gen *KIT* en hasta el 39% de los casos (Restrepo & Velásquez, 2012), aunque su expresión proteica (CD117) no siempre correlaciona con el estado mutacional (Rivera et al., 2008; Santi et al., 2014; Tsiambas et al., 2018). En poblaciones latinoamericanas, la inmunoexpresión de componentes de esta vía se ha confirmado en más del 80% de los casos (Maldonado-Mendoza et al., 2023), con predominancia de *BRAF* y *ERK2*, a pesar de la baja frecuencia de mutaciones descrita en otras series de melanomas mucosos (Buery et al., 2011; Germano et al., 2019; Lyu et al., 2016; Öztürk Sari et al., 2017).

Con base en la frecuencia de mutaciones en los genes de la vía MAPK, es posible apreciar una variabilidad considerable entre distintas poblaciones. Por ejemplo, un estudio realizado en Turquía reportó una prevalencia del 38.4% para *BRAF*^{V600E}, 34.6% para *KIT* y 26.9% para *NRAS* en MMB, cifras significativamente más altas que las observadas en poblaciones chinas, donde se reportaron frecuencias del 7% para *KIT* y 3.5% para *BRAF* (Lyu et al., 2016; Öztürk Sari et al., 2017). Estos hallazgos resaltan las diferencias étnico-genéticas, así como también el posible impacto de los factores ambientales y los métodos de detección empleados. A pesar de estas diferencias mutacionales, varios estudios coinciden en que la inmunoexpresión de proteínas como *BRAF*, *ERK2* y *RAS* está presente en un elevado porcentaje de los casos, lo que sugiere la presencia de mecanismos de activación alternativos no dependientes, exclusivamente del estado mutacional (Buery et al., 2011; Germano et al., 2019).

En los MPMNSB también se han identificado alteraciones relevantes en genes que regulan el ciclo celular, como *CDKN2A*, *CDK4*, *TP53* y *RBI*. La pérdida de función de *CDKN2A*, descrita en hasta el 10-15% de los tumores esporádicos (Takata et al., 2010) y en un 2% de los casos con antecedentes familiares de melanoma cutáneo (De Giorgi et al., 2015; Palmieri et al., 2015), favorece la pérdida del control del punto de restricción G1/S, permitiendo una proliferación celular incontrolada. Esta alteración se relaciona directamente con una reducción en la expresión de p16 y p27, y con la activación de *CDK4*, cuya sobreexpresión promueve la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb), inactivando su función represora del ciclo celular (Hayward et al., 2017; Hsieh et al., 2013). Estudios inmunohistoquímicos han mostrado una expresión aumentada de pRb, p53 y p16 en tumores bucales, en

comparación con lesiones benignas (de-Andrade, León et al., 2012; Vikey & Vikey, 2012). Además, Prasad et al. (2012) reportaron que la pérdida de expresión de p16 y p53 se asocia con estadios avanzados y con tumores con pobre diferenciación celular, lo que respalda su utilidad como marcadores pronósticos en los MPMNSB.

Otra vía frecuentemente alterada en los MPMNSB es la vía PI3K-AKT, cuya activación favorece la supervivencia celular y la evasión de la apoptosis. Esta vía puede activarse a través de mutaciones o deleciones del gen supresor tumoral *PTEN*, encargado de contrarregular la señalización de PI3K. Se ha reportado que *PTEN* está ausente o inactivo en hasta un 25 a 50% de los melanomas primarios mucosos no familiares (Bis & Tsao, 2013) y su disfunción se ha vinculado a mutaciones o amplificaciones concomitantes del gen *KIT* en más del 40% de los casos (Bandarchi et al., 2013). Además, se ha observado que la activación de la vía PI3K puede inducir senescencia celular en presencia de mutaciones en *BRAF*, lo que indica una interacción cruzada entre ambas rutas (Roh et al., 2015). La desregulación de esta vía constituye un mecanismo clave para el escape de los melanocitos transformados frente a la inhibición proliferativa, facilitando la progresión tumoral en un microambiente hostil.

El mantenimiento de la integridad telomérica constituye otro mecanismo crítico en la progresión de los MPMNSB. El gen *TERT* codifica la subunidad catalítica de la telomerasa, encargada de preservar la longitud de los telómeros durante la replicación celular. En aproximadamente el 50% de los casos de melanomas cutáneos, se han identificado mutaciones en la región promotora de *TERT* (Merkel & Gerami, 2017), aunque su frecuencia en melanomas mucosos sigue siendo baja y poco caracterizada (Jangard et al.,

2015; Miao et al., 2015). En este contexto, la activación de *TERT* se ha asociado con la inmortalización celular, la resistencia a la apoptosis y la acumulación de daño genómico. Su papel en los MPMNSB se ha comenzado a explorar, pero es probable que actúe en conjunto con mutaciones en *ATRX*, otro gen implicado en el mantenimiento telomérico y más comúnmente alterado en pacientes masculinos con melanoma mucoso (Newell et al., 2019; Wang et al., 2022). Estos hallazgos sugieren que, aunque menos frecuente, la disrupción de la homeostasis telomérica podría ser un evento colaborador en la evolución tumoral de estas neoplasias.

Además de las mutaciones somáticas, se ha propuesto que diversos mecanismos epigenéticos contribuyen a la tumorigénesis de los MPMNSB. Entre ellos, destacan la hipometilación genómica global, la hipermetilación de regiones promotoras (como las del gen *CDKN2A*) y la desregulación de microARN (miRNA). Se ha descrito que la hipermetilación del promotor de *CDKN2A* puede conducir a la inactivación de p16, facilitando la progresión del ciclo celular mediante la activación de *CDK4/6* y la vía PI3K (Chen et al., 2017). Asimismo, la desregulación de factores como *ZEB1*, *THRB* y diversos miRNA se vincula con fenómenos de migración, invasión y metástasis. En particular, se ha observado una sobreexpresión de miR-182 en melanomas con metástasis a nódulos linfáticos y pulmón, mientras que miR-338 y miR-565 también han sido implicados en la progresión tumoral (Liu et al., 2017; Poenitzsch et al., 2014). Otros estudios indican que las mutaciones en *BRAF* y *NRAS* pueden interactuar funcionalmente con estas alteraciones epigenéticas, lo que sugiere un modelo de tumorigénesis multifactorial, en el cual se superponen eventos genéticos y epigenéticos (Mione & Bosserhoff, 2015; Mueller et al., 2009; Venza et al., 2016).

Tabla 2

Series que muestran las características moleculares de melanomas de mucosa bucal y nasosinusal

Autor	Países	Casos	Sitio	Gen /proteína	Método	Perfil mutacional
Rivera et al. (2008)	Japón	18	MMB	<i>KIT</i>	INH, SD	89% <i>KIT</i> positivos; mutaciones en <i>K642E</i> , <i>P585P</i> , <i>V569G</i> , <i>W557R</i>
de-Andrade et al. (2011)	Multicéntrico ^a	13	MMB	<i>FASN</i>	INH	80% <i>FASN</i>
Buery et al. (2011)	Japón	18	MMB	<i>NRAS</i> , <i>BRAF</i>	INH, SD	89% <i>NRAS</i> positivos; 7% <i>NRAS</i> mutado; 6.6% <i>BRAF</i> mutado (<i>V600L</i>)
Turri-Zanoni et al. (2012)	Italia	32	MMNS	<i>BRAF NRAS KIT RREB1 MYB PTEN</i> p16/INK4 pAkt pERk	FISH, SD, INH	Amplificación <i>RREB1</i> ; <i>KIT</i> 96.9%; <i>NRAS/BRAF</i> mutaciones bajas
de-Andrade, León et al. (2012)	Brasil	12	MMNS	S-100, HMB-45, Melan-A, CD63, CD-68, <i>FASN</i> , Ki-67	INH	Alta expresión en <i>FASN</i> , HMB-45, Melan-A; 51%-80% CD63+; Ki-67 11.45%-28.5%
de-Andrade, Toral-Rizo et al. (2012)	Multicéntrico ^a	22	MMB	S-100, HMB-45, Melan-A, Ki-67	INH	S-100: 22/22 (> 50%) expresión HMB-45: 22/22 (95.45%) expresión Melan-A: 19/22 (90%) expresión Ki-67: 22/22 (15.51%-63%)
de-Andrade, Toral-Rizo et al. (2012)	Multicéntrico ^a	13	MMB	p16, p21, p27, cyclin D1	INH	36% P16; 100% P21/P27; 10-40% Cyclin D1
Turri-Zanoni et al. (2013)	Italia	32	MMNS	<i>RREB1</i> , <i>KIT</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i>	NGS, FISH, PCR	Amplificación de <i>RREB1</i> ; expresión elevada de <i>KIT</i> ; mutaciones bajas en <i>NRAS/BRAF</i>
Zebary et al. (2013)	Suecia	56	MMNS	<i>KIT</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i>	SD	<i>KIT</i> 4%; <i>BRAF</i> 4% (<i>V600E/V600K</i>); <i>NRAS</i> 14% (<i>G12</i> , <i>Q61</i>)
Colombino et al. (2013)	Italia	11	MMNS	<i>BRAF</i> , <i>KIT</i> C- <i>KIT</i>	FISH, SD, INH	36% <i>BRAF</i> mutado; <i>KIT</i> sin mutaciones, pero amplificado
Bologna et al. (2013)	Brasil y Bolivia	35	MMB	Claudinas, CD54, CD166, integrinas	INH	Integrina β -3 y CD166 = invasión vascular extensa Baja expresión de CD54 = necrosis CD66 35/35 (0%) expresión

Tabla 2 (Continuación)
Series que muestran las características moleculares de melanomas de mucosa bucal y nasosinusal

Autor	Países	Casos	Sitio	Gen /proteína	Método	Perfil mutacional
Hsieh et al. (2013)	Brasil y Bolivia	35	MMB	p16, cyclin D1, <i>CDK4</i> , <i>PRB</i> , <i>RAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MEK1</i> , <i>MEK2</i> , <i>ERK1</i> , <i>ERK2</i>	INH	<i>NRAS</i> 28.5%; <i>BRAF</i> 82.%; <i>ERK2</i> 74.2 %; <i>MEK</i> 48.5%; <i>PRB</i> 70.5% negativo
de-Andrade et al. (2013)	Multicéntrico ^a	11	MMB	Mcm-2, Ki-67, geminin	INH	42.5% MCM2+; KI-67 31.7%; geminin
de-Andrade et al. (2013)	Multicéntrico ^a	11	MMB	Skp2	INH	(11/11): 17.5% (rango: 8.7% a 36.5%) expresión
Miao et al. (2015)	China	35	MMB	<i>TERT</i>	SD	Ninguno
Jangard et al. (2015)	Suecia	49	MMNS	<i>TERT</i>	SD	4/49 (8%)
do Nascimento et al. (2016)	Multicéntrico ^a	13	MMB	COX-2	INH	(13/13): > 50% expresión
Lyu et al. (2016)	China	57	MMB	<i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>KIT</i> , <i>GNAQ</i> , <i>GNAII</i>	HRM, SD	Mutaciones en <i>BRAF</i> (3.5%), <i>KIT</i> (7%), sin mutaciones en <i>NRAS</i> , <i>GNAQ</i> y <i>GNAII</i>
Öztürk-Sari et al. (2017)	Turquía	42	MMNS	<i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>KIT</i> , <i>TERT</i> , <i>GNAQ</i> , <i>GNAII</i>	PCR	Mutaciones poco frecuentes en <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> y <i>KIT</i> (menores al 10%); presencia de mutación en <i>TERT</i> (7.5%); sin alteraciones en <i>GNAQ</i> ni <i>GNAII</i>
Amit et al. (2017)	EE. UU.	66	MMNS	<i>BRAF</i> , <i>KIT</i> , <i>TP53</i> , <i>NOTCHP3KRI</i> , <i>ERBB2</i>	SD	Frecuentes alteraciones estructurales; mutaciones recurrentes en <i>NFI</i> , <i>KIT</i> , <i>SF3B1</i> , <i>KRAS</i> y <i>NRAS</i> ; baja frecuencia de mutaciones en <i>BRAF</i> , <i>TP53</i> y <i>ERBB2</i>
Hsieh et al. (2017)	Brasil y Bolivia	14	MMB	<i>NRAS</i> , <i>BRAF</i>	PS, INH	<i>NRAS</i> 2/14 (14.2%); codón 61 <i>BRAF</i> 3/14 (21.4%): V600E

Tabla 2 (Continuación)

Series que muestran las características moleculares de melanomas de mucosa bucal y nasosinusal

Autor	Países	Casos	Sitio	Gen /proteína	Método	Perfil mutacional
Soares et al. (2018)	Brasil y Guatemala	65	MMNSB	Phospho-Akt1	INH	MMB: la tasa mitótica, la invasión vascular y la expresión de p-Akt1 son factores pronósticos clave MMNS: la peor supervivencia se asocia con la invasión vascular, la morfología celular fusiforme y la expresión de pAkt1
Toscano de Mendonça et al. (2018)	Brasil	28	MMNSB	<i>KIT</i>	PCR, PC	<i>KIT</i> (7/28): 3 en el exón 9, 3 en el exón 11 y 1 en el exón 13
Maldonado-Mendoza et al. (2019)	México	62	MMNSB	<i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>CKIT</i> , <i>PTEN</i> , <i>MITF</i> , <i>CD117</i>	qPCR, INH	<i>CD117</i> : 74% expresión <i>NRAS</i> Q61R: 16.1% <i>BRAF</i> V600E: 6.6% <i>KIT</i> K624E: 3.2% <i>MITF</i> y <i>PTEN</i> : ninguno
Soares, de Lima Morais, Mariano et al. (2019)	Brasil y Guatemala	30	MMB	<i>AMT</i> , <i>DRP1</i> , <i>FIS1</i> , <i>MFN1</i> , <i>MFN2</i>	INH	<i>AMT</i> , <i>DRP1</i> : 65%-90% expresión <i>FIS1</i> , <i>MFN1</i> , <i>MFN2</i> : expresión débil y variable
Soares, de Lima Morais, Carlos et al. (2019)	Brasil	56	MMNSB	<i>AMT</i> , <i>FIS1</i> , <i>MFN2</i>	INH	<i>AMT</i> : factor pronóstico independiente para la supervivencia general <i>FIS1</i> : menor supervivencia
Soares et al. (2020)	Multicéntrico ^a	29	MMB	<i>Ki-67</i> , <i>COX-2</i>	INH	<i>Ki-67</i> : 64% <i>COX-2</i> : < 85%
Campos de Resende et al. (2021)	Brasil, México y Perú	7	MMB	<i>BRAF</i>	AS-qPCR	(3:7) 42.8% positivos
Zhou et al. (2019)	China, EE. UU., Europa	112 (67 WGS + 45 WES) ¹	MMB/ MMNS	<i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>NF1</i> , <i>KIT</i> , <i>SF3B1</i> , <i>TP53</i> , <i>ATRX</i> , <i>CDK4</i> , <i>MDM2</i> , <i>TERT</i>	WGS, WES	Alteraciones múltiples en genes de regulación celular y replicación

Tabla 2 (Continuación)
Series que muestran las características moleculares de melanomas de mucosa bucal y nasosinusal

Autor	Países	Casos	Sitio	Gen /proteína	Método	Perfil mutacional
Wang et al. (2022)	EE. UU.	75	MMB/ MMNS	<i>NF1, NR4S, KIT, TP53, BRAF</i>	Panel dirigido – NGS	Variantes somáticas frecuentes en <i>NF1</i> y <i>KIT</i> ; <i>BRAF</i> y <i>NR4S</i> menos frecuentes
Tsushima et al. (2024)	Japón	NE	MMNS	<i>NF1, R4S, KIT</i>	NGS, PCR	Mutaciones de <i>NF1</i> y <i>KIT</i> ; baja frecuencia de <i>R4S</i>
Molina-García et al. (2024)	España	37	MMNS	Vías del ciclo celular, HLA, PD-L1	RNA-seq	Activación de vías del ciclo celular y evasión inmune tumoral

La tabla 2 enlista los estudios realizados a nivel mundial en torno a los MPMNSB con las mutaciones estudiadas con mayor frecuencia (Amit et al., 2017; Bologna et al., 2013; Buery et al., 2011; Colombino et al., 2013; de-Andrade, León et al., 2012; de-Andrade et al., 2013; do Nascimento et al., 2016; Hsieh et al., 2013, 2017; Jangard et al., 2015; Lyu et al., 2016; Maldonado-Mendoza et al., 2019; Miao et al., 2015; Öztürk-Sari et al., 2017; Campos de Resende et al., 2021; Rivera et al., 2008; Soares et al., 2018, 2020; Soares, de Lima Morais, Carlos et al., 2019; Soares, de Lima Morais, Mariano et al., 2019; Toscano de Mendonça et al., 2018; Turri-Zanoni et al., 2012; Zebary et al., 2013).

Tratamiento

El abordaje terapéutico para los pacientes diagnosticados con MPMNSB está estrechamente vinculado a la estadificación tumoral, la cual guarda una correlación directa con el pronóstico y la supervivencia (Feller et al., 2017). A grandes rasgos, el tratamiento estándar abarca una combinación de cirugía oncológica y radioterapia, cuyo objetivo es lograr un control local de la enfermedad. Si bien la resección quirúrgica con márgenes negativos continúa siendo el pilar del manejo inicial, su aplicabilidad suele verse limitada debido a la complejidad anatómica de la región y la invasión constante a estructuras adyacentes. En casos donde no es posible una resección completa o se identifican márgenes positivos, se recurre a la radioterapia adyuvante, para así reducir el riesgo de recurrencia (Maldonado-Mendoza et al., 2023). No obstante, lo anterior, el impacto de estas estrategias sobre la supervivencia global sigue siendo limitado.

En los últimos años, diversos ensayos clínicos y estudios prospectivos se han centrado en proponer nuevas estrategias terapéuticas para los MPMNSB, más allá del tratamiento quirúrgico y radioterápico convencional.

Por ejemplo, Lian et al. (2024) evaluaron un enfoque neoadyuvante combinando toripalimab (un anticuerpo anti-PD-1) con axitinib (un inhibidor de tirosina quinasa), con lo que se alcanzó una respuesta patológica en el 33% de los casos y una mediana de supervivencia libre de eventos (*event-free survival*, EFS) de 11.1 meses. Por otra parte, Wehbe et al. (2022) realizaron una revisión sistemática con la que confirmaron que la inmunoterapia puede mejorar la sobrevida a corto plazo en este tipo de melanomas, aunque la tasa de supervivencia global a cinco años sigue siendo menor al 25%.

Por su parte, Baruch et al. (2021) exploraron la aplicación de una estrategia innovadora en pacientes con melanoma avanzado refractario, combinando el trasplante de microbiota fecal con terapia anti-PD-1. En dicho estudio, 3 de cada 10 pacientes mostraron una respuesta clínica positiva.

En Japón, Ohshima et al. (2022) reportaron una tasa de respuesta objetiva del 50% y una supervivencia a cinco años del 34.3% en pacientes con melanomas de cabeza y cuello tratados con inhibidores de puntos de control inmunológico (*immune checkpoint inhibitors* o ICI), resultados superiores a los obtenidos en pacientes sin inmunoterapia.

Finalmente, Clavero-Rovira et al. (2024) analizaron una cohorte tratada principalmente con ICI y documentaron una sobrevida a dos años inferior al 50%. En su análisis, los autores concluyeron que el uso de terapias dirigidas debe reservarse para pacientes con mutaciones específicas en *BRAF* o *KIT*.

Si bien estos estudios representan un avance importante en el tratamiento sistémico de los MPMNSB, los beneficios clínicos aún son limitados y no han logrado igualar los resultados obtenidos en otros subtipos de melanoma. Por ello, sigue siendo prioritario el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas, basadas en el perfil molecular y la inmunorreactividad de cada tumor.

Pronóstico y sobrevida

El pronóstico de los pacientes afectados por MPMNSB es reservada, debido a la elevada tasa de recurrencia de estos tumores, independientemente de la radicalidad quirúrgica, la radioterapia o el uso de modalidades sistémicas –aun si se consideran los avances recientes en agentes biológicos (Tyrrell & Payne, 2018).

A nivel global, actualmente, los MPMNSB muestran un desenlace menos favorable en comparación con otros subtipos de melanoma, ya que presentan tasas de sobrevida global a cinco años que oscilan entre el 15 y el 35%. Esta variabilidad está sujeta principalmente a la localización anatómica, el estadio clínico del paciente al momento de la prognosis y el acceso (o no) a tratamiento especializado.

En cuanto a su abordaje por regiones, en el territorio de Latinoamérica se ha reportado una mediana de sobrevida de 28.6 meses, escenario que resulta menos favorable en pacientes con márgenes positivos, que presentan invasión vascular o que

carecen de acceso a inmunoterapia (Maldonado-Mendoza et al., 2023). En poblaciones asiáticas, como la japonesa, se han documentado tasas de sobrevida a cinco años superiores al 34% en cohortes tratadas con inhibidores de puntos de control inmunológico (Ohshima et al., 2022). Por su parte, los estudios multicéntricos en Europa han destacado el impacto positivo en los índices de supervivencia que conlleva la detección temprana, el acceso a terapias dirigidas y la disponibilidad de tratamientos combinados (Wehbe et al., 2022; Clavero-Rovira et al., 2024).

Las diferencias señaladas entre regiones pueden atribuirse a diversos factores, como las desigualdades en el acceso a un diagnóstico molecular y tratamientos de alto costo, la variabilidad en la prevalencia de mutaciones específicas (como *KIT* o *BRAF*) según el perfil étnico-genético, así como las barreras socioeconómicas que pueden condicionar el diagnóstico oportuno. Asimismo, el desconocimiento de los síntomas iniciales, la falta de una cobertura oncológica integral y la limitada infraestructura especializada son retos que hoy en día agravan este pronóstico en regiones con pocos recursos. A partir de lo anterior, destaca la evidente necesidad de abordar los MPMNSB desde un enfoque multidimensional, lo cual implica contemplar tanto los aspectos biológicos del tumor como las condiciones clínicas, sociales y económicas de cada paciente.

Una vez expuesto el panorama clínico y terapéutico en torno a los MPMNSB, se considera pertinente reflexionar sobre las fortalezas y limitaciones de la presente revisión. Una de sus principales fortalezas es la integración crítica y actualizada de la literatura científica sobre los MPMNSB, un subtipo de tumores que, si bien es infrecuente, resulta clínicamente desafiante. Para llevar a cabo lo anterior, se consultaron estudios relevantes a nivel mundial, estableciendo como criterio que hayan sido publicados en las últimas tres décadas, con especial énfasis en los hallazgos clínicos, moleculares y terapéuticos más recientes. Asimismo, se incluyó información comparativa entre distintas regiones geográficas (Latinoamérica, Asia y Europa), lo que permitió identificar ciertos patrones diferenciales en cuanto a pronóstico y acceso terapéutico.

No obstante, es importante señalar en este punto que, al tratarse de una revisión narrativa, no se aplicaron criterios sistemáticos de inclusión ni

análisis cuantitativo, lo que representa una limitación metodológica. Sumado a lo anterior, la escasez de estudios controlados y la naturaleza heterogénea de los enfoques diagnósticos y terapéuticos circunscriben el poder generalizar ciertos hallazgos. A pesar de ello, esta revisión ofrece una base sólida para orientar futuras investigaciones clínicas y traslacionales que versen sobre los MPMNSB.

Conclusiones

Los MPMNSB son neoplasias infrecuentes, pero agresivas, con un pronóstico desfavorable y tratamientos limitados. Si bien la etiopatogenia de estos tumores aún es incierta, es esencial implementar campañas enfocadas en su detección temprana. Además, se justifica la realización de ensayos clínicos a largo plazo en pacientes para contribuir a la caracterización de esta neoplasia maligna, con el objetivo de comprender los mecanismos implicados en su patogénesis y analizar la eficacia de la inmunoterapia dirigida para el melanoma mucoso metastásico.

Agradecimientos

Se extiende un agradecimiento a la Junta Directiva de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC) por su apoyo incondicional y a la Dirección General de Docencia (Dged) de la misma institución académica por el respaldo financiero otorgado para cursar el Doctorado en Ciencias Biomédicas en la Facultad de Ciencias Médicas, USAC.

Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: MOH

Diseño de la recolección de datos o del trabajo en campo: MOH, EH

Recolección o contribución de datos o realización del trabajo de campo: MOH, EH

Limpieza, sistematización, análisis o visualización de datos: MOH, EH

Participación en análisis de datos, estructura y en la escritura del documento: MOH, EH

Referencias

- Aguissa-Touré, A.-H., & Li, G. (2012). Genetic alterations of *PTEN* in human melanoma. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(9), 1475-1491. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0878-0>
- American Joint Committee on Cancer. (2017). *AJCC cancer staging manual* (8.^a ed.). Springer.
- Amit, M., Tam, S., Abdelmeguid, A. S., Kupferman, M. E., Su, S. Y., Raza, S. M., DeMonte, F., & Hanna, E. Y. (2017). Role of adjuvant treatment in sinonasal mucosal melanoma. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, 78(6), 512-518. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604350>
- Ascierto, P. A., Accorona, R., Botti, G., Farina, D., Fossati, P., Gatta, G., Gogas, H., Lombardi, D., Maroldi, R., Nicolai, P., Ravanelli, M., & Vanella, V. (2017). Mucosal melanoma of the head and neck. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 112, 136-152. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.019>
- Ballantyne, A. J. (1970). Malignant melanoma of the skin of the head and neck. *American Journal of Surgery*, 120(4), 425-431. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(70\)80001-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(70)80001-0)
- Ballantyne, A. J. (1976). Analysis of survival and disease control in Stage I melanoma of the head and neck. *American Journal of Surgery*, 132(4), 484-491. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(76\)90325-1](https://doi.org/10.1016/0002-9610(76)90325-1)
- Ballester Sánchez, R., de Unamuno Bustos, B., Navarro Mira, M., & Botella Estrada, R. (2015). Actualización en melanoma mucoso. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 106(2), 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2014.04.012>
- Bandarchi, B., Jabbari, C. A., Vedadi, A., & Navab, R. (2013). Molecular biology of normal melanocytes and melanoma cells. *Journal of Clinical Pathology*, 66(8), 644-648. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201471>
- Bansal, S. P., Dhanawade, S. S., Arvandekar, A. S., Mehta, V., & Desai, R. S. (2021). Oral amelanotic melanoma: A systematic review of case reports and case series. *Head and Neck Pathology*, 16(2), 513-524. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01366-w>
- Baruch, E. N., Youngster, I., Ben-Betzalel, G., Ortenberg, R., Lahat, A., Katz, L., Adler, K., Dick-Necula, D., Waldman, A., Smith, Y., Bar-Sagi, D., Zeira, E., Tirosh, I., Aung, K., Gofrit, O., Hanuka-Tal, R., Steinberg-Silman, Y., Horn, L. C., Shapira-Frommer, R., ... Boursi, B. (2021). Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*, 371(6529), 602-609. <https://doi.org/10.1126/science.abb5920>
- Bhartiya, R. (2015). Malignant melanoma of nasal cavity – A case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(12), ED21-ED22. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/17009.6995>
- Bis, S., & Tsao, H. (2013). Melanoma genetics: The other side. *Clinics in Dermatology*, 31(2), 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2012.08.003>
- Bologna, S. B., Nico, M. M. S., Hsieh, R., Coutinho-Camillo, C. M., Buim, M. E., Fernandes, J. D., Sanguenza, M., Soares, F. A., & Lourenço, S. V. (2013). Adhesion molecules in primary oral mucosal melanoma: Study of claudins, integrins and immunoglobulins in a series of 35 cases. *American Journal of Dermatopathology*, 35(5), 541-554. <https://doi.org/10.1097/dad.0b013e318276cab3>
- Buery, R. R., Siar, C. H., Katase, N., Ganduz, M., Lefeuvre, M., Fujii, M., Inoue, M., Setu, K., & Nagatsuka, H. (2011). *NRAS* and *BRAF* mutation frequency in primary oral mucosal melanoma. *Oncology Reports*, 26(4), 763-787. <https://doi.org/10.3892/or.2011.1385>
- Campos de Resende, T., Benevenuto de Andrade, B. A., Bernardes, V. F., Pizziolo Coura, B., Delgado-Azañero, W., Mosqueda-Taylor, A., Paes de Almeida, O., Gomes, C. C., & Gomez, R. S. (2021). *BRAF*V600E mutation in oral melanocytic nevus and oral mucosal melanoma. *Oral Oncology*, 114, 105053. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105053>
- Carvajal, R. D., Lawrence, D. P., Weber, J. S., Gajewski, T. F., Gonzalez, R., Lutzky, J., O'Day, S. J., Hamid, O., Wolchok, J. D., Chapman, P. B., Sullivan, R. J., Teitcher, J. B., Ramaiya, N., Giobbie-Hurder, A., Antonescu, C. R., Heinrich, M. C., Bastian, B. C., Corless, C. L., Fletcher, J.

- A., & Hodi, F. S. (2015). Phase II study of nilotinib in melanoma harboring *KIT* alterations following progression to prior *KIT* inhibition. *Clinical Cancer Research*, 21(10), 2289-2296. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-1630>
- Chae, Y.-S., Lee, J.-Y., Lee, J.-W., Park, J.-Y., Kim, S. M., & Lee, J.-H. (2020). Survival of oral mucosal melanoma according to treatment, tumour resection margin, and metastases. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 58(9), 1097-1102. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.05.028>
- Chang, A. E., Karnell, L. H., & Menck, H. R. (1998). The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer*, 83(8), 1664-1678. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::AID-CNCR23>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981015)83:8<1664::AID-CNCR23>3.0.CO;2-G)
- Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., Hogg, D., Lorigan, P., Lebbe, C., Jouary, T., Schadendorf, D., Ribas, A., O'Day, S. J., Sosman, J. A., Kirkwood, J. M., ... McArthur, G. A. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with *BRAF* V600E mutation. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2507-2516. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103782>
- Chen, Y.-C., Gotea, V., Margolin, G., & Elnitski, L. (2017). Significant associations between driver gene mutations and DNA methylation alterations across many cancer types. *PLoS Computational Biology*, 13(11), Artículo e1005840. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005840>
- Clavero-Rovira, L., Gómez-Tomás, Á., Bassas-Freixas, P., Bodet, D., Ferrer, B., Hernández-Losa, J., Muñoz-Couselo, E., Pérez-Benavente, A., García-Patos, V., & Ferrándiz-Pulido, C. (2024). Mucosal melanoma clinical management and prognostic implications: A retrospective cohort study. *Cancers*, 16(1), Artículo 227. <https://doi.org/10.3390/cancers16010227>
- Colombino, M., Lissia, A., Franco, R., Botti, G., Ascierto, P. A., Manca, A., Sini, M. C., Pisano, M., Paliogiannis, P., Tanda, F., Palmieri, G., & Cossu, A. (2013). Unexpected distribution of *c-KIT* and *BRAF* mutations among southern Italian patients with sinonasal melanoma. *Dermatology*, 226(3), 279-284. <https://doi.org/10.1159/000350683>
- Cohen Goldemberg, D., de Melo, A. C., de Melo Pino, L. C., & Thuler, L. C. S. (2020). Epidemiological profile of mucosal melanoma in Brazil. *Scientific Reports*, 10(1), Artículo 505. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57253-6>
- College of American Pathologists. (2023). Protocol for the examination of specimens from patients with cancers of the oral cavity (Version 4.2.0.0) [Cancer protocol template]. https://documents.cap.org/protocols/HN.Oral_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf
- Curtin, J. A., Busam, K., Pinkel, D., & Bastian, B. C. (2006). Somatic activation of *KIT* in distinct subtypes of melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 24(26), 4340-4346. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.2984>
- D'Angelo, S. P., Larkin, J., Sosman, J. A., Lebbé, C., Brady, B., Neyns, B., Schmidt, H., Hassel, J. C., Hodi, F. S., Lorigan, P., Savage, K. J., Miller, W. H., Jr., Mohr, P., Marquez-Rodas, I., Charles, J., Kaatz, M., Sznol, M., Weber, J. S., Shoushtari, A. N., ... Wolchok, J. D. (2016). Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: A pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 35(2), 226-235. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9258>
- Davis, E. J., Johnson, D. B., Sosman, J. A., & Chandra, S. (2018). Melanoma: What do all the mutations mean? *Cancer*, 124(17), 3490-3499. <https://doi.org/10.1002/cncr.31345>
- de-Andrade, B. A. B., León, J. E., Carlos, R., Delgado-Azañero, W., Mosqueda-Taylor, A., Graner, E., & de Almeida, O. P. (2011). Expression of fatty acid synthase (FASN) in oral nevi and melanoma. *Oral Diseases*, 17(8), 808-812. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01841.x>
- de-Andrade, B. A. B., León, J. E., Carlos, R., Delgado-Azañero, W., Mosqueda-Taylor, A., & de Almeida, O. P. (2012). Immunohistochemical expression of p16, p21, p27 and cyclin D1 in oral nevi and melanoma. *Head and Neck Pathology*, 6(3), 297-304. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0334-y>
- de-Andrade, B. A. B., León, J. E., Carlos, R., Delgado-Azañero, W., Mosqueda-Taylor, A., Graner,

- E., & de Almeida, O. P. (2012). Primary nasal mucosal melanoma in Brazil: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 patients. *Annals of Diagnostic Pathology*, 16(5), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2012.02.001>
- de-Andrade, B. A. B., Toral-Rizo, V. H., Leon, J. E., Contreras, E., Carlos, R., Delgado-Azanero, W., Mosqueda-Taylor, A., & de-Almeida, O. P. (2012). Primary oral melanoma: A histopathological and immunohistochemical study of 22 cases of Latin America. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 17(3), e383-e388. <https://doi.org/10.4317/medoral.17588>
- de-Andrade, B. A. B., León, J. E., Carlos, R., Delgado-Azañero, W., Mosqueda-Taylor, A., & de Almeida, O. P. (2013). Expression of minichromosome maintenance 2, Ki-67, and geminin in oral nevi and melanoma. *Annals of Diagnostic Pathology*, 17(1), 32-36. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2012.05.001>
- De Giorgi, V., Savarese, I., D'Errico, A., Gori, A., Papi, F., Colombino, M., Sini, M. C., Grazzini, M., Stanganelli, I., Rossari, S., Covarelli, P., Massi, D., & Palmieri, G. (2015). Epidemiological features and prognostic parameters of multiple primary melanomas in *CDKN2A*-mutations patients. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 28(6), 747-751. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12403>
- do Nascimento, J., Carlos, R., Delgado-Azañero, W., Mosqueda Taylor, A., de Almeida, O. P., Románach, M. J., & de-Andrade, B. A. B. (2016). Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in oral nevi and melanoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(6), 440-443. <https://doi.org/10.1111/jop.12385>
- Dréno, M., Georges, M., Espitalier, F., Ferron, C., Charnolé, A., Dréno, B., & Malard, O. (2017). Sinonasal mucosal melanoma: A 44-case study and literature analysis. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 134(4), 237-242. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.02.003>
- Dunford, A., Weinstock, D. M., Savova, V., Schumacher, S. E., Cleary, J. P., Yoda, A., Sullivan, T. J., Hess, J. M., Gimelbrant, A. A., Beroukhi, R., Lawrence, M. S., Getz, G., & Lane, A. A. (2017). Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nature Genetics*, 49(1), 10-16. <https://doi.org/10.1038/ng.3726>
- Elder, D. E., Bastian, B. C., Cree, I. A., Massi, D., & Scolyer, R. A. (2020). The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 144(4), 500-522. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-R>
- Feller, L., Khammissa, R. A. G., & Lemmer, J. (2017). A review of the aetiopathogenesis and clinical and histopathological features of oral mucosal melanoma. *The Scientific World Journal*, Artículo 9189812. <https://doi.org/10.1155/2017/9189812>
- Feller, L., Masilana, A., Khammissa, R. A. G., Altini, M., Jadwat, Y., & Lemmer, J. (2014). Melanin: The biophysiology of oral melanocytes and physiological oral pigmentation. *Head & Face Medicine*, 10(1), Artículo 8. <https://doi.org/10.1186/1746-160x-10-8>
- Garrido, M. C., & Bastian, B. C. (2010). *KIT* as a therapeutic target in melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(1), 20-27. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.334>
- Germano, A., Cardili, L., Carapeto, F. C. L., & Landman, G. (2019). *BRAFV600E* and *KIT* immunoexpression in early-stage melanoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 94(4), 458-460. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198349>
- Glutsch, V., Wobser, M., Schilling, B., Gesierich, A., Goebeler, M., & Kneitz, H. (2022). PRAME expression as helpful immunohistochemical marker in rhabdoid melanoma. *Dermatopathology*, 9(2), 148-157. <https://doi.org/10.3390/dermatopathology9020019>
- Guevara-Canales, J.-O., Gutierrez-Morales, M.-M., Sacsquispe-Contreras, S.-J., Sanchez-Lihon, J., & Morales-Vadillo, R. (2012). Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the literature and experience in a Peruvian

- population. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 17(2), e206-e211. <https://doi.org/10.4317/medoral.17477>
- Haluska, F. G., Tsao, H., Wu, H., Haluska, F. S., Lazar, A., & Goel, V. (2006). Genetic alterations in signaling pathways in melanoma. *Clinical Cancer Research*, 12(7), 2301s-2307s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-2518>
- Hayward, N. K., Wilmott, J. S., Waddell, N., Johansson, P. A., Field, M. A., Nones, K., Patch, A.-M., Kakavand, H., Alexandrov, L. B., Burke, H., Jakrot, V., Kazakoff, S., Holmes, O., Leonard, C., Sabarinathan, R., Mularoni, L., Wood, S., Xu, Q., Waddell, N., ... Mann, G. J. (2017). Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*, 545(7653), 175-180. <https://doi.org/10.1038/nature22071>
- Hovander, D., Allen, J., Oda, D., & Moshiri, A. S. (2021). PRAME immunohistochemistry is useful in the diagnosis of oral malignant melanoma. *Oral Oncology*, 124, Artículo 105500. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105500>
- Hsieh, R., Nico, M. M. S., Camillo, C. M. C., Oliveira, K. K., Sanguenza, M., & Lourenço, S. V. (2017). Mutational status of *NRAS* and *BRAF* genes and protein expression analysis in a series of primary oral mucosal melanoma. *American Journal of Dermatopathology*, 39(2), 104-110. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000605>
- Hsieh, R., Nico, M. M. S., Coutinho-Camillo, C. M., Buim, M. E., Sanguenza, M., & Lourenço, S. V. (2013). The *CDKN2A* and MAP kinase pathways: Molecular roads to primary oral mucosal melanoma. *American Journal of Dermatopathology*, 35(2), 167-175. <https://doi.org/10.1097/dad.0b013e31825falf6>
- Jangard, M., Zebary, A., Ragnarsson-Olding, B., & Hansson, J. (2015). *TERT* promoter mutations in sinonasal malignant melanoma: A study of 49 cases. *Melanoma Research*, 25(3), 185-188. <https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000148>
- Jung, S., & Johnson, D. B. (2022). Management of acral and mucosal melanoma: Medical oncology perspective. *Oncologist*, 27(8), 703-710. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac091>
- Kawakami, A., & Fisher, D. E. (2017). The master role of microphthalmia-associated transcription factor in melanocyte and melanoma biology. *Journal of Technical Methods and Pathology*, 97(6), 649-656. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.9>
- Keung, E. Z., & Gershenwald, J. E. (2018). The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: Implications for melanoma treatment and care. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(8), 775-784. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1489246>
- Koivunen, P., Bäck, L., Pukkila, M., Laranne, J., Kinnunen, I., Grénman, R., & Mäkitie, A. A. (2012). Accuracy of the current TNM classification in predicting survival in patients with sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope*, 122(8), 1734-1738. <https://doi.org/10.1002/lary.23343>
- Koludrovic, D., & Davidson, I. (2013). MITF, the Janus transcription factor of melanoma. *Future Oncology*, 9(2), 235-244. <https://doi.org/10.2217/fon.12.177>
- Lazos, M., Suárez, N., & López, L. (2001). Melanoma extracutáneo de cabeza y cuello. Estudio clínico-patológico de 19 casos. *Revista Médica del Hospital General de México*, 64(3), 131-136.
- Lerner, B. A., Stewart, L. A., Horowitz, D. P., & Carvajal, R. D. (2017). Mucosal melanoma: New insights and therapeutic options for a unique and aggressive disease. *Oncology*, 31(11), e23-e32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179253/>
- Lian, B., Si, L., Cui, C., Song, X., Mao, L., Chi, Z., Kong, Y., Sheng, X., Wang, X., Han, M., & Guo, J. (2024). Phase II clinical trial of neoadjuvant anti-PD-1 (toripalimab) plus axitinib in resectable mucosal melanoma. *Annals of Oncology*, 35(2), 211-220. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>
- Lima, R. K. de, Francisco, A. L. N., Furlan, M. V., Lourenço, S. V., Pinto, C. A. L., Kowalski, L. P., & Ikeda, M. K. (2018). Oral Mucosal Melanoma: Clinico-pathological analysis of 30 cases in a single center. *Archives of Head and Neck Surgery*, 47(1). <https://doi.org/10.4322/ahns.2018.0862>
- Liu, S., Gao, G., Yan, D., Chen, X., Yao, X., Guo, S., Li, G., & Zhao, Y. (2017). Retracted: Effects of miR-145-5p through *NRAS* on the cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion in melanoma by inhibiting MAPK and PI3K/

- AKT pathways. *Cancer Medicine*, 6(4), 819-833. <https://doi.org/10.1002/cam4.1030>
- Long, G. V., Menzies, A. M., Nagrial, A. M., Haydu, L. E., Hamilton, A. L., Mann, G. J., Hughes, T. M., Thompson, J. F., Scolyer, R. A., & Kefford, R. F. (2011). Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic *BRAF* in metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 29(10), 1239-1246. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.4327>
- López, F., Rodrigo, J. P., Cardesa, A., Triantafyllou, A., Devaney, K. O., Mendenhall, W. M., Haigentz, M., Jr., Stojan, P., Pellitteri, P. K., Bradford, C. R., Shaha, A. R., Hunt, J. L., de Bree, R., Takes, R. P., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2016). Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head & Neck*, 38(1), 147-155. <https://doi.org/10.1002/hed.23872>
- Lourenço, S. V., Bologna, S. B., Hsieh, R., Sanguenza, M., Fernandes, J. D., & Nico, M. M. S. (2013). Establishment and characterization of an oral mucosal melanoma cell line (MEMO) derived from a longstanding primary oral melanoma. *American Journal of Dermatopathology*, 35(2), 248-251. <https://doi.org/10.1097/dad.0b013e31826a9905>
- Lourenço, S. V., Fernandes, J. D., Hsieh, R., Coutinho-Camillo, C. M., Bologna, S., Sanguenza, M., & Nico, M. M. S. (2014). Head and neck mucosal melanoma: A review. *American Journal of Dermatopathology*, 36(7), 578-587. <https://doi.org/10.1097/dad.0000000000000035>
- Luna-Ortiz, K., Aguilar-Romero, M., Villavicencio-Valencia, V., Zepeda-Castilla, E., Vidrio-Morgado, H., Peteuil, N., & Mosqueda-Taylor, A. (2016). Comparative study between two different staging systems (AJCC TNM VS BALLANTYNE'S) for mucosal melanomas of the Head & Neck. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(4), e425-e430. <https://doi.org/10.4317/medoral.21132>
- Lyu, J., Wu, Y., Li, C., Wang, R., Song, H., Ren, G., & Guo, W. (2016). Mutation scanning of *BRAF*, *NRAS*, *KIT*, and *GNAQ/GNAI1* in oral mucosal melanoma: A study of 57 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(4), 295-301. <https://doi.org/10.1111/jop.12358>
- Maldonado-Mendoza, J., Ramírez-Amador, V., & Anaya-Saavedra, G. (2023). Primary oral and sinonasal mucosal melanomas in Latin America: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 53(6), 449-460. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2023.11.002>
- Maldonado-Mendoza, J., Ramírez-Amador, V., Anaya-Saavedra, G., Ruíz-García, E., Maldonado-Martínez, H., Fernández Figueroa, E., & Meneses-García, A. (2019). CD117 immunoeexpression in oral and sinonasal mucosal melanoma does not correlate with somatic driver mutations in the MAPK pathway. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 48(5), 382-388. <https://doi.org/10.1111/jop.12849>
- Marcus, D. M., Marcus, R. P., Prabhu, R. S., Owonikoko, T. K., Lawson, D. H., Switchenko, J., & Beitler, J. J. (2012). Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *Journal of Skin Cancer*, Artículo 231693. <https://doi.org/10.1155/2012/231693>
- Mellouli, N., Sioud, S., Garma, M., Chokri, A., Hamdi, H., & Selmi, J. (2019). Oral malignant melanoma: History of malignant degeneration of a pigmented lesion. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*, 25(2), Artículo 19. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2019003>
- Merkel, E. A., & Gerami, P. (2017). Malignant melanoma of sun-protected sites: A review of clinical, histological, and molecular features. *Journal of Technical Methods and Pathology*, 97(6), 630-635. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.147>
- Miao, Y., Wang, R., Ju, H., Ren, G., Guo, W., & Lyu, J. (2015). *TERT* promoter mutation is absent in oral mucosal melanoma. *Oral Oncology*, 51(8), e65-e66. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.05.009>
- Mihajlovic, M., Vlajkovic, S., Jovanovic, P., & Stefanovic, V. (2012). Primary mucosal melanomas: A comprehensive review. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 5(8), 739-753. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071856/>
- Mikkelsen, L. H., Larsen, A.-C., von Buchwald, C., Drzewiecki, K. T., Prause, J. U., & Heegaard, S. (2016). Mucosal malignant melanoma - a clinical, oncological, pathological and genetic

- survey. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 124(6), 475-486. <https://doi.org/10.1111/apm.12529>
- Mione, M., & Bosserhoff, A. (2015). MicroRNAs in melanocyte and melanoma biology. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 28(3), 340-354. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12346>
- Mohan, M., Sukhadia, V. Y., Pai, D., & Bhat, S. (2013). Oral malignant melanoma: Systematic review of literature and report of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(4), e247-e254. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.11.034>
- Molina-García, M., Rojas-Lechuga, M. J., Torres Moral, T., Bagué, J., Mateu, J., Langdon, C., Lop, J., Gonçalves de Souza, V., Alós, L., López-Chacón, M., Podlipnik, S., Carrera, C., Malveyh, J., Alobid, I., da Silva-Júnior, R. M. P., & Puig, S. (2024). Distinct transcriptomic and tumor microenvironment profiles in sinonasal mucosal melanoma and aggressive cutaneous melanomas. *Cancers*, 16(24), Artículo 4172. <https://doi.org/10.3390/cancers16244172>
- Mueller, D. W., Rehli, M., & Bosserhoff, A. K. (2009). MiRNA expression profiling in melanocytes and melanoma cell lines reveals miRNAs associated with formation and progression of malignant melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(7), 1740-1751. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.452>
- Naffouje, S., Naffouje, R., Bhagwandin, S., & Salti, G. I. (2015). Microphthalmia transcription factor in malignant melanoma predicts occult sentinel lymph node metastases and survival. *Melanoma Research*, 25(6), 496-502. <https://doi.org/10.1097/cmr.0000000000000195>
- Narasimhan, K., Kucuk, O., Lin, H.-S., Heilbrun, L., Carron, M., Venkatramanamoorthy, R., & Mathog, R. (2009). Sinonasal mucosal melanoma: A 13-year experience at a single institution. *Skull Base*, 19(4), 255-262. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1115321>
- Nenclares, P., Ap Dafydd, D., Bagwan, I., Begg, D., Kerawala, C., King, E., Lingley, K., Paleri, V., Paterson, G., Payne, M., Silva, P., Steven, N., Turnbull, N., Yip, K., & Harrington, K. J. (2020). Head and neck mucosal melanoma: The United Kingdom national guidelines. *European Journal of Cancer*, 138, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.017>
- Newell, F., Kong, Y., Wilmott, J. S., Johansson, P. A., Ferguson, P. M., Cui, C., Li, Z., Kazakoff, S. H., Burke, H., Dodds, T. J., Patch, A.-M., Nones, K., Tembe, V., Shang, P., van der Weyden, L., Wong, K., Holmes, O., Lo, S., Leonard, C., ... Scolyer, R. A. (2019). Whole-genome landscape of mucosal melanoma reveals diverse drivers and therapeutic targets. *Nature Communications*, 10(1), Artículo 3163. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11107-x>
- Ohshima, S., Ueki, Y., Yokoyama, Y., Takahashi, T., Shodo, R., Yamazaki, K., Okabe, R., Matsuyama, H., Togashi, T., Takatsuka, S., Takenouchi, T., & Horii, A. (2022). Treatment outcomes of mucosal melanoma of head and neck: Efficacy of immune checkpoint inhibitors for advanced disease. *Frontiers in Surgery*, 9, Artículo 1032626. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1032626>
- Öztürk Sari, Ş., Yilmaz, İ., Taşkin, O. Ç., Narli, G., Şen, F., Çomoğlu, Ş., Firat, P., Bılgıç, B., Yilmazbayhan, D., Özlük, Y., & Büyükbabanı, N. (2017). *BRAF*, *NRAS*, *KIT*, *TERT*, *GNAQ*/*GNA11* mutation profile analysis of head and neck mucosal melanomas: A study of 42 cases. *Pathology*, 49(1), 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.09.065>
- Palmieri, G., Ombra, M., Colombino, M., Casula, M., Sini, M., Manca, A., Paliogiannis, P., Ascierto, P. A., & Cossu, A. (2015). Multiple molecular pathways in melanomagenesis: Characterization of therapeutic targets. *Frontiers in Oncology*, 5, Artículo 183. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00183>
- Poenitzsch Strong, A. M., Setaluri, V., & Spiegelman, V. S. (2014). microRNA-340 as a modulator of RAS-RAF-MAPK signaling in melanoma. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 563, 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.07.012>
- Pontes, F. S. C., de Souza, L. L., de Abreu, M. C., Fernandes, L. A., Rodrigues, A. L. M., do Nascimento, D. M., Vasconcelos, V. C. S., Soares, C. D., Corrêa, D. L., Fonseca, F. P., de Andrade, B. A. B., & Pontes, H. A. R. (2020). Sinonasal melanoma: A systematic review of the

- prognostic factors. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(5), 549-557. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.11.001>
- Prasad, M. L., Patel, S. G., Huvos, A. G., Shah, J. P., & Busam, K. J. (2004). Primary mucosal melanoma of the head and neck: A proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer*, 100(8), 1657-1664. <https://doi.org/10.1002/cncr.20201>
- Prasad, M. L., Patel, S. G., Shah, J. P., Hoshaw-Woodard, S., & Busam, K. J. (2012). Prognostic significance of regulators of cell cycle and apoptosis, p16INK4a, p53, and bcl-2 in primary mucosal melanomas of the head and neck. *Head and Neck Pathology*, 6(2), 184-190. <https://doi.org/10.1007/s12105-011-0319-2>
- Restrepo, C., & Velásquez, M. M. (2012). Mecanismos de patogénesis del melanoma maligno. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, 20(2), 161-172. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-652136>
- Rivera, R. S., Nagatsuka, H., Gunduz, M., Cengiz, B., Gunduz, E., Siar, C. H., Tsujigiwa, H., Tamamura, R., Han, K. N., & Nagai, N. (2008). C-kit protein expression correlated with activating mutations in *KIT* gene in oral mucosal melanoma. *International Journal of Pathology*, 452(1), 27-32. <https://doi.org/10.1007/s00428-007-0524-2>
- Rodrigues, B.-T., Cunha, J.-L., Albuquerque, D.-M., Chagas, W.-P., Freire, N.-D., Agostini, M., Canedo, N.-H., Albuquerque Júnior, R.-L., de Sousa, S.-F., Abrahão, A.-C., Romañach, M.-J., & Almeida, O.-P. (2021). Primary melanoma of the oral cavity: A multi-institutional retrospective analysis in Brazil. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 26(3), e379-e386. <https://doi.org/10.4317/medoral.24240>
- Roh, M. R., Eliades, P., Gupta, S., & Tsao, H. (2015). Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 28(6), 661-672. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12412>
- Santi, R., Simi, L., Fucci, R., Paglierani, M., Pepi, M., Pinzani, P., Merelli, B., Santucci, M., Botti, G., Urso, C., & Massi, D. (2014). *KIT* genetic alterations in anorectal melanomas. *Journal of Clinical Pathology*, 68(2), 130-134. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202572>
- Sarra, L., Rodríguez, J. C., García-Valea, M., Arédez-Ferrer, A., VINO, A., & Guassardo, B. (2013). Melanoma mucoso de tabique nasal. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 35(4), 167-169. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2011.12.002>
- Schadendorf, D., Fisher, D. E., Garbe, C., Gershenwald, J. E., Grob, J.-J., Halpern, A., Herlyn, M., Marchetti, M. A., McArthur, G., Ribas, A., Roesch, A., & Hauschild, A. (2015). Melanoma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1(1), Artículo 15003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.3>
- Shain, A. H., & Bastian, B. C. (2016). From melanocytes to melanomas. *Nature Reviews. Cancer*, 16(6), 345-358. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.37>
- Shtivelman, E., Davies, M. A., Hwu, P., Yang, J., Lotem, M., Oren, M., Flaherty, K. T., & Fisher, D. E. (2014). Pathways and therapeutic targets in melanoma. *Oncotarget*, 5(7), 1701-1752. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1892>
- Shuman, A. G., Light, E., Olsen, S. H., Pynnonen, M. A., Taylor, J. M. G., Johnson, T. M., & Bradford, C. R. (2011). Mucosal melanoma of the head and neck: Predictors of prognosis. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 137(4), 331. <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.46>
- Soares, C., de Lima Morais, T. M., Carlos, R., Mariano, F. V., Altemani, A., Freire de Carvalho, M. G., Corrêa, M. B., Dias dos Reis, R. R., Amorim, L. S., Paes de Almeida, O., & Jorge, J. (2018). Phosphorylated Akt1 expression is associated with poor prognosis in cutaneous, oral and sinonasal melanomas. *Oncotarget*, 9(99), 37291-37304. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26458>
- Soares, C. D., de Lima Morais, T. M., Carlos, R., de Almeida, O. P., Mariano, F. V., Altemani, A., de Carvalho, M. G. F., Corrêa, M. B., dos Reis, R. R., Amorim, L. S., & Jorge, J. (2019). Prognostic importance of mitochondrial markers in mucosal and cutaneous head and neck melanomas. *Human Pathology*, 85, 279-289. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.11.009>
- Soares, C. D., de Lima Morais, T. M., Mariano, F. V., Altemani, A., Corrêa, M. B., Dias dos Reis, R. R., Amorim, L. S., Ferreira, S. M. S., de

- Almeida, O. P., Carlos, R., & Jorge, J. (2019). Expression of mitochondrial dynamics markers during melanoma progression: Comparative study of head and neck cutaneous and mucosal melanomas. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 48(5), 373-381. <https://doi.org/10.1111/jop.12855>
- Soares, C. D., Carlos, R., Benevenuto de Andrade, B. A., Cunha, J. L. S., Agostini, M., Romañach, M. J., Hernandez-Guerrero, J. C., Mosqueda-Taylor, A., de Almeida, O. P., & Jorge, J. (2020). Oral amelanotic melanomas: Clinicopathologic features of 8 cases and review of the literature. *International Journal of Surgical Pathology*, 29(3), 263-272. <https://doi.org/10.1177/1066896920946435>
- Song, H., Wu, Y., Ren, G., Guo, W., & Wang, L. (2015). Prognostic factors of oral mucosal melanoma: Histopathological analysis in a retrospective cohort of 82 cases. *Histopathology*, 67(4), 548-556. <https://doi.org/10.1111/his.12692>
- Tacastacas, J. D., Bray, J., Cohen, Y. K., Arbesman, J., Kim, J., Koon, H. B., Honda, K., Cooper, K. D., & Gerstenblith, M. R. (2014). Update on primary mucosal melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(2), 366-375. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.031>
- Takata, M., Murata, H., & Saida, T. (2010). Molecular pathogenesis of malignant melanoma: A different perspective from the studies of melanocytic nevus and acral melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 23(1), 64-71. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148x.2009.00645.x>
- Thompson, L. D. R., Wieneke, J. A., & Miettinen, M. (2003). Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: A clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *The American Journal of Surgical Pathology*, 27(5), 594-611. <https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00006>
- Thuaire, A., Nicot, R., Boileau, M., Raoul, G., Descarpentries, C., Mouawad, F., Germain, N., Mortier, L., & Schlund, M. (2022). Oral mucosal melanoma - A systematic review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 123(5), e425-e432. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.02.002>
- Tlholoe, M. M., Khammissa, R. A. G., Bouckaert, M., Altini, M., Lemmer, J., & Feller, L. (2015). Oral mucosal melanoma: Some pathobiological considerations and an illustrative report of a case. *Head and Neck Pathology*, 9(1), 127-134. <https://doi.org/10.1007/s12105-014-0526-8>
- Toscano de Mendonça, U. B., Cernea, C. R., Matos, L. L., & Monteiro de Araujo Lima, R. R. (2018). Analysis of *KIT* gene mutations in patients with melanoma of the head and neck mucosa: a retrospective clinical report. *Oncotarget*, 9(33), 22886-22894. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25094>
- Tsiambas, E., Mastronikolis, N. S., Ragos, V., & Fotiades, P. P. (2018). C kit in oral mucosal melanoma. *Journal of BUON*, 23(6), 1927-1928.
- Tsushima, N., Kano, S., Hatanaka, K. C., Suzuki, T., Hamada, S., Idogawa, H., Nakamaru, Y., Suzuki, M., Hatanaka, Y., & Homma, A. (2024). Targeted next-generation sequencing of Japanese patients with sinonasal mucosal melanomas identifies frequent *NRAS* and *CTNNB1* mutations. *Auris Nasus Larynx*, 51(2), 313-319. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2023.10.002>
- Turri-Zanoni, M., Medicina, D., Lombardi, D., Ungari, M., Balzarini, P., Rossini, C., Pellegrini, W., Battaglia, P., Capella, C., Castelnuovo, P., Palmedo, G., Facchetti, F., Kutzner, H., Nicolai, P., & Vermi, W. (2012). Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head & Neck*, 35(8), 1066-1077. <https://doi.org/10.1002/hed.23079>
- Turri-Zanoni, M., Medicina, D., Lombardi, D., Ungari, M., Balzarini, P., Rossini, C., Pellegrini, W., Battaglia, P., Capella, C., & Castelnuovo, P. (2013). Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head & Neck*, 35(8), 1066-1077. <https://doi.org/10.1002/hed.23079>
- Tyrrell, H., & Payne, M. (2018). Combatting mucosal melanoma: Recent advances and future perspectives. *Melanoma Management*, 5(3), Artículo MMT11. <https://doi.org/10.2217/mmt-2018-0003>
- Venza, M., Visalli, M., Beninati, C., Biondo, C., Teti, D., & Venza, I. (2016). Role of genetics and

- epigenetics in mucosal, uveal, and cutaneous melanomagenesis. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(5), 528-538. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150803124139>
- Vikey, A. K., & Vikey, D. (2012). Primary malignant melanoma, of head and neck: A comprehensive review of literature. *Oral Oncology*, 48(5), 399-403. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.12.014>
- Wang, M., Banik, I., Shain, A. H., Yeh, I., & Bastian, B. C. (2022). Integrated genomic analyses of acral and mucosal melanomas nominate novel driver genes. *Genome Medicine*, 14(1), Artículo 65. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01068-0>
- Wang, Y., Sun, L., He, Y., Liang, X., Pan, Z., Wang, Y., Liu, M., Zhou, X., & Kong, Y. (2024). The genetic evolution of acral melanoma. *Nature Communications*, 15(1), 6146. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44685-6>
- Warszawik-Hendzel, O., Słowińska, M., Olszewska, M., & Rudnicka, L. (2014). Melanoma of the oral cavity: Pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management. *Journal of Dermatological Case Reports*, 8(3), 60-66. <https://doi.org/10.3315/jdcr.2014.1175>
- Wehbe, L., Wehbe, T., Jaber, J., & Gross, N. D. (2022). Immunotherapy as a treatment modality for mucosal melanoma of the head and neck: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 101(31), Artículo e29979. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029979>
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2017). *WHO classification of head and neck tumours* (4.^a ed., vol. 9). International Agency for Research on Cancer.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2022). *WHO classification of tumours: Head and neck tumours* (5.^a ed., vol. 9). International Agency for Research on Cancer.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2024). *WHO classification of tumours: Head and neck tumours* (5.^a ed., vol. 9). International Agency for Research on Cancer.
- Wu, Y., Zhong, Y., Li, C., Song, H., Guo, W., & Ren, G. (2014). Neck dissection for oral mucosal melanoma: Caution of nodular lesion. *Oral Oncology*, 50(4), 319-324. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.01.008>
- Youssef, D., Vasani, S., Marquess, J., & Cervin, A. (2017). Rising incidence of head and neck mucosal melanoma in Australia. *Journal of Laryngology and Otology*, 131(S2), S25-S28. <https://doi.org/10.1017/s0022215116009385>
- Yu, C.-H., Chen, H.-H., Liu, C.-M., Jeng, Y.-M., Wang, J.-T., Wang, Y.-P., Liu, B.-Y., Sun, A., & Chiang, C.-P. (2005). HMB-45 may be a more sensitive maker than S-100 or Melan-A for immunohistochemical diagnosis of primary oral and nasal mucosal melanomas. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 34(9), 540-545. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2005.00340.x>
- Zebary, A., Jangard, M., Omholt, K., Ragnarsson-Olding, B., & Hansson, J. (2013). *KIT*, *NRAS* and *BRAF* mutations in sinonasal mucosal melanoma: A study of 56 cases. *British Journal of Cancer*, 109(3), 559-564. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.373>
- Zhou, R., Shi, C., Tao, W., Li, J., Wu, J., Han, Y., Yang, G., Gu, Z., Xu, S., Wang, Y., Wang, L., Wang, Y., Zhou, G., Zhang, C., Zhang, Z., & Sun, S. (2019). Analysis of mucosal melanoma whole-genome landscapes reveals clinically relevant genomic aberrations. *Clinical Cancer Research*, 25(12), 3548-3560. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3442>