

HET MALIGNE MELANOOM VAN HET MONDSLIMVLIES

I. VAN DER WAAL E. C. M. OOMS
 E. P. VAN DER ESCH W. A. M. VAN DER KWAST
 G. B. SNOW A. B. M. F. KARIM
 N. VAN DER WAL J. B. VERMORKEN

Uit het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit
 en het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
 te Amsterdam.

Trefwoorden: Mondziekten en kaakchirurgie – Pathologie – Maligne melanoom

1. Inleiding

Het maligne melanoom is een kwaadaardige tumor, bestaande uit melanocyten. Als synoniemen werden in het verleden de termen melanoblastoom, melanosaroom en melanocarcinoom gebruikt. Het maligne melanoom komt voornamelijk voor op de huid. In 10-20% betreft het de huid van het hoofd-halsgebied.¹⁻³ Behalve op de huid kan een maligne melanoom ook ontstaan in het oog en in slijmvliezen van de mond, de bovenste luchtwegen en de geslachtsorganen. Een enkele maal blijkt een maligne melanoom in de mond een metastase te zijn van een elders in het lichaam gelegen melanoom. Dit betreft meestal de weke delen, in het bijzonder de tong⁴ en de gingiva,^{5,6} maar er zijn ook metastasen van een maligne melanoom in het kaakbot beschreven.^{7,8}

2. Epidemiologie

De frequentie van voorkomen van melanomen van de huid is voor verschillende delen in de wereld sterk uiteenlopend. In de Verenigde Staten blijken per jaar per 100.000 inwoners ongeveer vijf nieuwe gevallen van een maligne melanoom, merendeels van de huid, te worden gediagnostiseerd.⁹ Het maligne melanoom blijkt daarbij ongeveer zes maal zo vaak bij blanken als bij niet-blanken voor te komen. In Japan daarentegen is het melanoom van de huid veel zeldzamer en worden in verhouding vaker melanomen van de slijmvliezen gediagnostiseerd.¹⁰

De situatie in Nederland komt waarschijnlijk overeen met die in Denemarken, waar ongeveer zeven nieuwe gevallen per jaar per 100.000 mensen voorkomen. Voor de Nederlandse bevolking van ongeveer 14 miljoen komt dat ongeveer overeen met 1000 melanomen per jaar. Aangezien in het algemeen wordt aangenomen, dat ongeveer 1% van alle maligne melanomen primair in de mond ontstaat, zou dit betekenen dat er jaarlijks in Nederland ongeveer tien nieuwe gevallen van een maligne melanoom van het mondslijmvlies worden gediagnostiseerd. In Nederland ontbreekt een georganiseerde kankerregistratie, waardoor deze veronderstelling niet kan worden geverifieerd.

Het voorkomen bij mannen en vrouwen varieert in de verschillende geografische gebieden. In een literatuuroverzicht uit 1958, waarin patiëntengegevens voor alle delen van de wereld zijn verzameld, bleek het maligne melanoom van het mondslijmvlies tweemaal zo vaak bij vrouwen als bij mannen voor te komen.¹¹

De voorkeursleeftijd voor een maligne melanoom van de mond ligt tussen het 50e en 70e jaar. Deze leeftijdsgroep ligt ongeveer tien jaar boven die waarop een maligne melanoom van de huid voorkomt.³

3. Etiologie

Voor wat betreft het ontstaan van een maligne melanoom van de huid wordt een belangrijke rol toegekend aan de invloed van zonlicht. Mogelijk berust het voorkomen van een maligne melanoom mede op erfelijke factoren, gezien het in sommige gevallen familiale voorkomen.^{12,13} Volgens de huidige opvattingen^{14,15} ontstaat een maligne melanoom betrekkelijk zelden uit een naevus naevocellularis, zoals dat in de literatuur van oudere datum vaak wordt vermeld.¹⁶ Voor het ontstaan van een maligne melanoom in het mondslijmvlies is de invloed van het UV-licht niet van belang, maar lijkt het te gaan om tumor-gastheer (endogene) factoren.

4. Classificatie en stadium-indeling

Over het algemeen worden op grond van de groeiwijze drie vormen van het maligne melanoom onderscheiden:

1. Het 'lentigo' maligne melanoom vormt ongeveer 15% van alle maligne melanomen. Voor de premaligne voorstadia van deze vorm worden onder andere gebruikt de termen 'Hutchinson's melanotic freckle', 'melanosis circumscripta preblastomatosa van Dubreuilh' en atypische melanocyttaire hyperplasie.¹⁷ In de literatuur zijn enkele ziektegeschiedenissen van dit type melanoom, voorkomend in de mondholte, beschreven.¹⁸⁻²¹

2. Het 'superficial spreading' maligne melanoom maakt ongeveer 70% van alle maligne melanomen uit. Het kan moeilijk zijn, zowel klinisch als histologisch, onderscheid te maken tussen een 'lentigo' maligne melanoom en een 'superficial spread-

Samenvatting:

Aan de hand van bevindingen uit de literatuur en eigen ervaring met patiënten worden de diverse klinische en histologische aspecten van het maligne melanoom van het mondslijmvlies besproken. Het is een in de mond weinig voorkomende tumor, die helaas zelden in een vroege fase wordt gediagnostiseerd. Mede daardoor is de kans op volledige genezing betrekkelijk gering.

ing' maligne melanoom. In beide typen is er eerst horizontale uitbreiding in de epidermis, soms ook wel aangeduid met de term 'melanoma in situ', en treedt pas in een latere fase verticale groei in de diepte op.

3. Het 'nodulaire' maligne melanoom maakt ongeveer 15% van alle maligne melanomen uit. Bij deze vorm is er een rangschikking van de tumorcellen in nestjes of in meer compacte velden.

Sommigen voegen nog een vierde vorm toe, het zogenaamde 'acral lentiginous melanoma',²² waarbij anderen ook het maligne melanoom van de slijmvliezen voegen. Men spreekt dan van een 'palmar-plantar-subungual-mucosal' melanoom.²³

Voor het maligne melanoom van de huid worden op grond van de verticale uitbreiding in de diverse anatomische lagen van de huid vijf niveaus onderscheiden. Bij niveau I blijven de tumorcellen beperkt tot de epidermis, terwijl bij niveau V er sprake is van uitgroei tot in het onderhuids vetweefsel.²⁴ De classificatie volgens Clark is voor het maligne melanoom van het mondslijmvlies niet goed toepasbaar.

Door Breslow c.s. is bij melanomen van de huid zo nauwkeurig mogelijk de dikte van de infiltrerende tumor vastgesteld, gemeten vanaf het stratum granulosum.²⁵ Deze diktemeting bleek een veel betere index voor de prognose te zijn dan het vaststellen van de mate van infiltratie volgens de classificatie van Clark. Vermoedelijk geldt ook voor maligne melanomen van het mondslijmvlies, dat de prognose vooral wordt bepaald door het volume van de tumor, hetgeen veelal overeenkomt met de dikte.

5. Klinische aspecten

a. Lokalisatie

De verdeling van het maligne melanoom in de mond is weergegeven in tabel I.²⁶ Het slijmvlies van het palatum en de bovenkaak, met inbegrip van de gingiva,²⁷ blijkt een duidelijke voorkeurslokalisatie te zijn. In de tong, de mondbodem en de onderlip blijkt een maligne melanoom slechts zelden voor te komen. In een klein aantal

Tabel I. Lokalisatie van het maligne melanoom van het mondslijmvlies.²⁶

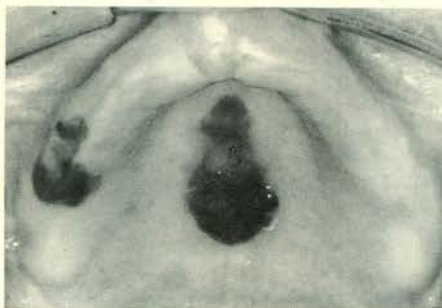
Lokalisatie	Aantal	Percentage
palatum	130	57%
gingiva of mucosa edentate		
kaak (boven)	47	20%
lip (boven)	7	3%
wangmucosa	16	7%
gingiva of mucosa edentate		
kaak (onder)	15	7%
tong	9	4%
lip (onder)	2	1%
mondbodem	2	1%
	228	100%

gevallen is sprake van multipele primaire maligne melanomen van de huid.¹⁶ Bij maligne melanomen van de mond is dit voor zover ons bekend nooit beschreven.

b. Symptomen

Een maligne melanoom van de mondholte gaat meestal met klachten gepaard. Deze kunnen bestaan uit pijn, spontane bloedingen of uit het losstaan van één of meer gebitselementen. Slechts zelden zal een patiënt bij zichzelf een pigmentatie van het mondslijmvlies constateren.

De ontstaansduur kan variëren van enkele maanden tot verscheidene jaren. In een bespreking van 18 patiënten met een primair maligne melanoom van de mond was de gemiddelde bekende bestaansduur 30 dagen,²⁸ terwijl bij een groep van 23 patiënten uit Zweden een pre-operatieve periode van één jaar werd vermeld.²



Afb. 2. Een 60-jarige vrouw die bij zichzelf enkele weken geleden pigmentaties in de mond had opgemerkt. Er waren geen klachten. Op het palatum bleek sprake van een enkele mm's diep infiltrerend maligne melanoom. De pigmentatie op de processus alveolaris toonde (nog?) geen tekenen van kwaadaardigheid.

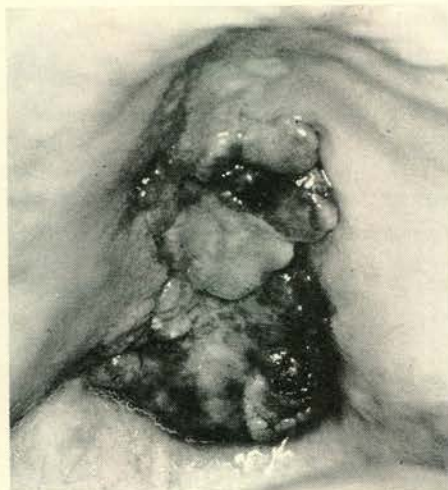


Afb. 3. Een 72-jarige man met een onregelmatig begrensde blauwe pigmentatie van het palatum-slijmvlies. Het bleek te gaan om een melanoma-in-situ. Let op de diffuse pigmentatie beiderzijds in het palatum molle.

c. Klinisch beeld

Het klinische beeld van een maligne melanoom kan sterk variëren. Er kan sprake zijn van een al of niet ulcererende bruinzwarte of blauwzwarte gepigmenteerde zwelling, die snel in omvang toeneemt. De tumor kan vele centimeters groot worden (afb. 1, 2, 3). Er kan erosie of destructie van het onderliggende bot optreden. Een ogenschijnlijk kleine tumor van het palatum-slijmvlies kan zich al ver tot in de neus of de sinus maxillaris blijken te hebben uitgebreid. In veel gevallen is er voorafgaande aan de tumorgroei maanden- en soms jarenlang een vlakke, gepigmenteerde slijmvliesverandering aanwezig geweest.²⁹⁻³³ Deze pigmentatie wordt wel aangeduid met de term melanoplakie of melanosis.

Uit de serie van 135 melanocytair afwijkingen van het mondslijmvlies³⁴ en ook uit casuïstische mededelingen met klinische foto's blijkt wel hoe uiteenlopend en soms onschuldig het klinische beeld van een maligne melanoom kan zijn.³⁵⁻³⁷ Ongeveer éénderde of mogelijk zelfs meer van de maligne melanomen toont klinisch geen duidelijke pigmentatie, waardoor in eerste instantie in het geheel niet aan de mogelijkheid van een maligne melanoom wordt ge-



Afb. 1. Een vermoedelijk reeds enkele jaren bestaande zwelling van het palatum bij een 55-jarige vrouw.

dacht.³⁸ Een niet-gepigmenteerd maligne melanoom wordt ook wel aangeduid met de term amelanotisch melanoom.

d. Differentiële diagnose

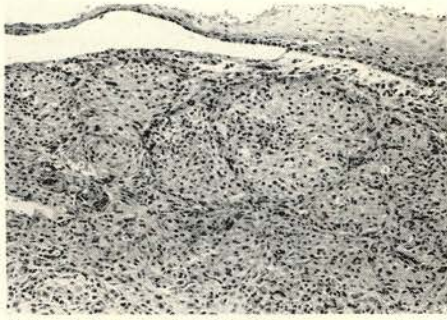
In de meeste gevallen zijn andere vormen van pigmentatie, zoals amalgaampigmentatie,³⁹ pigmentatie ten gevolge van overmatig roken,⁴⁰ raciale pigmentatie,⁴¹ een 'blue nevus',⁴² pigmentatie bij de ziekte van Addison, bij hemochromatose,⁴³ bij het gebruik van geneesmiddelen^{44 45} en bij het syndroom van Peutz-Jeghers op grond van klinische aspecten of op grond van de anamnese te onderscheiden van pigmentatie bij een maligne melanoom.⁴⁶⁻⁴⁸ Een enkele maal wordt een hemangioom op grond van het klinische beeld beoordeeld als een gepigmenteerde afwijking. Klinisch kan er ook enige gelijkheid zijn met een perifeer reuscelgranuloom.⁴⁹

e. Metastasering

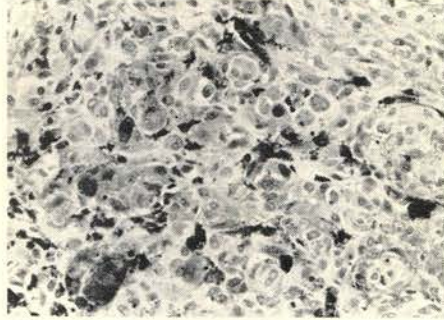
Het metastaseringsgedrag van een maligne melanoom is erg wisselend. Metastasering kan plaatsvinden via de lymfbanen en via de bloedbaan. In de genoemde serie uit Engeland³¹ waren er bij 24 van de 65 patiënten regionale lymfkliermetastasen aanwezig bij het eerste onderzoek, terwijl bij vijf van hen tevens metastasen op afstand konden worden aangetoond. Dergelijke metastasen kunnen voorkomen in longen, hersenen, bijnieren, lever en skelet. De metastasen komen soms pas jaren na behandeling van de primaire tumor tot uiting. Ongeveer de helft van de metastasen, die bij obductie worden aangetroffen, blijken niet bekend te zijn geweest tijdens het leven.⁵⁰

6. Proefexcisie

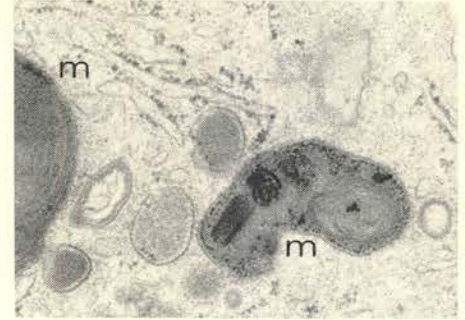
Voor het maligne melanoom van de huid is er discussie of een proefexcisie de prognose in ongunstige zin beïnvloedt. Het verdient de voorkeur om bij verdenking op een maligne melanoom van de huid direct een excisie-biopsie te doen. Het direct uitvoeren van een ruime excisie van een gepigmenteerd gebied in de mond bij verdenking op een maligne melanoom kan resulteren in een mutilatie, die achteraf weleens niet noodzakelijk zou kunnen blijken te zijn. Toch bevelen sommigen aan om bij verdenking op een maligne melanoom van het mondslijmvlies geen voorafgaande proefexcisie uit te voeren, maar direct een excisie te doen met een marge van 1,5-2 cm.^{48 51} Een andere mogelijkheid is om voorbereid te zijn op een radicale resectie, maar de definitieve beslissing daartoe pas te nemen op grond van een vriescoupe. De aspiratie- of punctiecytologie is voor het maligne melanoom een betrekkelijk nieuw diagnostisch hulpmiddel. Er is nog weinig



Afb. 4. Histologisch beeld van een nodulair groeiend maligne melanoom. De ruimte tussen het epitheel en de tumorcellen berust op een artefact (HE-kleuring; oorspr.vergr. $\times 200$).



Afb. 5. Detail van afbeelding 4. De tumorcellen tonen een geringe cel- en kernpolymorfie. Het zwarte, grofkorrelige pigment is melanine (Schmorl-kleuring; oorspr.vergr. $\times 500$).



Afb. 6. Elektronenmicroscopisch beeld van melanosomen (m) (oorspr.vergr. $\times 90.000$).

ervaring mee opgedaan, doch waarschijnlijk zal deze methode in de toekomst een belangrijke plaats gaan innemen bij het stellen van de diagnose.⁵²

7. Histopathologie

Het histologische beeld van een maligne melanoom kan sterk variëren. De tumorcellen kunnen zich presenteren als grote epitheloïde en soms ook sarcoomachtige cellen met een eosinofiel cytoplasma (afb. 4 en 5). Anderzijds kan ook sprake zijn van spoelvormige cellen en soms ook van kleine ronde, in buisjes gerangschikte cellen. Een enkele maal kan er ook een fibrosarcoomachtig beeld ontstaan door een sterke bindweefselreactie. Men spreekt dan van een desmoplastisch maligne melanoom.⁵³ Melanine, intra- en extracellulair gelegen, kan in ruime mate aanwezig zijn, maar kan ook spaarzaam en soms zelfs bij de gewone weefselonderzoeken in het geheel niet aantoonbaar zijn. Veelal zullen met de peroxidase-reactie met monoclonale antilichamen de tumorcellen dan toch kunnen worden getypeerd. Het kan echter weleens voorkomen, dat de diagnose maligne melanoom pas met zekerheid wordt gesteld op grond van het histologische beeld van een metastase.⁵⁵

Wanneer de tumorcellen op lichtmicroscopisch niveau geen of nauwelijks melanine bevatten, kan, zoals reeds gezegd, de diagnose moeilijk zijn. De melanine synthese in de melanocyt vindt plaats in een gespecialiseerd celorganel, het melanosoom. De melanosomen bevatten het enzym tyrosinase. Dit enzym is betrokken bij de oxydatie van het kleurloze aminozuur tyrosine tot gepigmenteerde polymeren van de melaninen. DOPA (di-oxy-phenyl-aniline) is een stof, die wordt gevormd bij de eerste stap van die oxydatieve reactie. De DOPA-reactie kan als een diagnostisch hulpmiddel worden gebruikt. Deze reactie berust op het gegeven dat bij het aanbieden van DOPA aan tyrosinase-bevattende cellen deze een verhoogde pigmentatie zullen tonen. De reactie toont dus geen melanine aan, maar het enzym tyrosinase dat be-

trokken is bij de produktie van melanine. Melanosomen bezitten een karakteristieke ultrastructurele morfologie (afb. 6). De vorm van de melanosomen is mogelijk afwijkend bij maligne melanocyttaire laesies. Voor het diagnostisch onderzoek is dit ultrastructurele verschil tussen goëd- en kwaadaardigheid echter niet bruikbaar.⁵⁶

8. Behandeling

Bij de behandeling van het 'superficial spreading' en het nodulaire maligne melanoom van de mond neemt chirurgische verwijdering tot op heden de belangrijkste plaats in. De marge van de resectieranden bleek bij melanomen van de huid met een maximale infiltratiediepte van 0.76 mm niet van belang te zijn, aangezien er in die groep geen recidieven voorkwamen.⁵⁷ Of dit ook geldt voor de prognose van een maligne melanoom van de mond is niet bekend.

Bij de behandeling van een maligne melanoom dient aandacht te worden besteed aan de regionale lymfklieren. Het kan geïndiceerd zijn een halsklierdissectie uit te voeren. Zoals reeds vermeld, kan metastasering echter niet alleen via de lymfbanen, maar ook via de bloedbaan, hematogeen, plaatsvinden.

Bestraling – behoudens bij het lentigo maligne melanoom – en ook chemotherapie hebben tot op heden slechts geringe resultaten opgeleverd.⁵⁸ Recent zijn echter goede resultaten vermeld van bestraling bij gebruikmaking van hoog gedoseerde fracties.⁶⁰

Gedurende de laatste decennia is veel aandacht besteed aan immunotherapie, waarbij niet-specifieke immunostimulantia zoals BCG (bacil van Calmette-Guérin),⁶¹ *Corynebacterium parvum* en DNCB zijn gebruikt. Eén en ander verkeert nog in een min of meer experimenteel stadium en wordt in internationale samenwerking in klinische onderzoeken bestudeerd.

9. Prognose

Het vijf-jaars overlevingspercentage van

patiënten met een maligne melanoom van het mondslimvlies varieert van 15-35%.⁶² Als belangrijke oorzaak voor het lage percentage moet vooral worden gedacht aan het lange tijdverlies dat optreedt voordat een patiënt zich tot zijn huisarts of tandarts wendt.

In de literatuur wordt erop gewezen, dat maligne melanomen die ontstaan zijn uit langbestaande gepigmenteerde laesies een iets betere prognose hebben dan de 'de novo' ontstane maligne melanomen. In sommige onderzoeken blijkt een duidelijke relatie te bestaan tussen tumorvolume en overleving.⁶³ Niet-gepigmenteerde maligne melanomen lijken een agressiever beloop te hebben dan gepigmenteerde. Bij de aanwezigheid van een lymfocytair infiltraat zou de prognose beter zijn dan bij de afwezigheid van een dergelijk infiltraat.

Een belangrijk probleem bij de behandeling van het maligne melanoom van de mond is het lokale recidief.⁶⁴ In een serie van 26 patiënten werd bij een kwart van hen een lokaal recidief gezien, ondanks een zeer ruime en door ervaren operateurs uitgevoerde excisie.⁶⁵ Het optreden van halskliermetastasen maakt de prognose aanzienlijk ongunstiger.⁶⁶ Van 29 patiënten, bij wie aanvankelijk geen halskliermetastasen waren aangetroffen, waren er na vijf jaar nog negen in leven; van de 19 patiënten die bij het eerste bezoek al lymfkliermetastasen hadden, was er na vijf jaar nog slecht één in leven.³¹ Bovendien lijkt het vijf-jaars overlevingspercentage te zijn gecorreleerd met het aantal lymfkliermetastasen.⁶⁷

Er zijn enkele gevallen beschreven van spontane regressie en zelfs genezing van een maligne melanoom.⁶⁹ Anderzijds kunnen zich jaren later, soms zelfs na 10 of 20 jaar elders in het lichaam metastasen openbaren van een aanvankelijk als genezen beschouwd maligne melanoom. Er is ook een patiënt met een maligne melanoom van het mondslimvlies beschreven, bij wie gelijktijdig een goedaardige gepigmenteerde afwijking van het slijmvlies werd aangetroffen.⁷¹ De auteurs van laatst-

genoemde publikatie beschouwden die bevinding als ondersteuning van de gedachte, dat een maligne melanoom de uiting kan zijn van een gegeneraliseerde aandoening.

Summary:

Title: Malignant melanoma of the oral mucosa.

Keywords: Oral surgery – Oral pathology – Malignant melanoma

Based on a review of the literature and personal experience the main clinical and histological aspects of malignant melanoma of the oral mucosa are discussed. The malignant melanoma is a rather rare tumor in the oral cavity and, unfortunately, is seldom seen in its early stage making the prognosis rather unfavourable.

Literatuur:

- Selle G, Mahrle G. Zur operativen Behandlung von Melanomen im Kopf- und Halsbereich. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 1978; 2: 15-9.
- Eneroth C-M. Malignant melanoma of the oral cavity. Int J Oral Surg 1975; 4: 191-7.
- Van der Esch EP. Cutaneous melanoma; studies based on registry data. Academisch proefschrift, rijksuniversiteit te Utrecht, 1981.
- Miller AS, Pullon PA. Metastatic malignant melanoma of the tongue. Arch Dermatol 1971; 103: 201-5.
- Mosby EL, Sugg WE, Hiatt WR. Gingival and pharyngeal metastasis from a malignant melanoma. Oral Surg 1973; 36: 6-10.
- Pliskin ME, Mastrangelo MJ, Brown AM, Custer RPh. Metastatic melanoma of the maxilla presenting as a gingival swelling. Oral Surg 1976; 41: 101-4.
- Samit AL, Falk HJ, Ohanian M, Leban SG, Mashberg A. Malignant melanoma metastatic to the mandible. J Oral Surg 1978; 36: 816-21.
- Myall RWT, Morton ThH, Worthington Ph. Melanoma metastatic to the mandible. Report of a case. Int J Oral Surg 1983; 12: 56-9.
- Scotto J, Fraumeni JF, Leen JAH. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. JNCI 1976; 56: 489-91.
- Ohsumi T, Seji M. Statistical study on malignant melanoma in Japan (1970-1976). Tohoku J Exp Med 1977; 121: 355-64.
- Chaudry AP, Hampel A, Gorlin RJ. Primary malignant melanoma of the oral cavity; a review of 105 cases. Cancer 1958; 18: 923-8.
- Martijn H, Oldhoff J, Oosterhuis JW, Schraffordt Koops H, Vermey A. Familiäre maligne melanomen. Ned Tijdschr Geneesk 1981; 125: 1194-1200.
- Wescott WB, Correll RW. Palpable, elevated pigmented nodule in the palate. J Am Dent Assoc 1982; 105: 248-50.
- Bras G, Jansen LH, Van der Esch EP. De tijdige herkenning van maligne melanomen van de huid. Ned Tijdschr Geneesk 1976; 120: 1491-5.
- Hansen LS, Buchner A. Changing concepts of the junctional nevus and melanoma: review of the literature and report of case. J Oral Surg 1981; 39: 961-5.
- Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma. Cancer 1953; 6: 1-45.
- Sagebiel RW. Histopathology of borderline and early malignant melanomas. Am J Surg Pathol 1979; 3: 543-52.
- Grinspan D, Abulafia J, Diaz J, Berdichesky R. Melanoma of the oral mucosa; a case of infiltrating melanoma originating in Hutchinson's malignant lentigo or precancerous melanosis of Dubreuilh. Oral Surg 1969; 28: 1-6.
- Robinson L, Hukill PB. Hutchinson's melanotic freckle in oral mucous membrane. Cancer 1970; 26: 297-302.
- Bennet AJ, Solomon MP, Jarrett W. Superficial spreading melanoma of the buccal mucosa: report of case. J Oral Surg 1976; 34: 1109-11.
- Regezi JA, Hayward JR, Pickens TN. Superficial melanomas of oral mucous membranes. Oral Surg 1978; 45: 730-40.
- Arrington JH, Reed RJ, Ichinose H et al. Acral lentiginous melanoma: A distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. Am J Surg Pathol 1977; 1: 131-43.
- Clark WH, Bernardino EA, Reed RJ, Kopf AW. Acral lentiginous melanomas including melanomas of mucous membranes. In: Clark WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ, eds. Human malignant melanoma. New York, San Francisco, London: Grune & Stratton, 1979: 109-24.
- Clark WHJ, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behaviour of primary human melanomas of the skin. Cancer Res 1969; 29: 705-27.
- Breslow A, Cascinelli N, Van der Esch EP, Morabito A. Stage I melanoma of the limbs: Assessment of prognosis by levels of invasion and maximum thickness. Tumori 1978; 64: 273-84.
- Pliskin ME. Malignant melanoma of the oral cavity. In Human malignant melanoma. Clinical Oncology Monographs. New York: Grune & Stratton, 1979: 125-37.
- Tagawa T, Yatani R, Nishioka H, Murata M. Primary malignant melanoma of the oral cavity. Case report and establishment of melanoma cell line. Int J Oral Surg 1981; suppl 1: 16-20.
- Bina S. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Iranians: review of 18 cases. J Oral Med 1979; 34: 51-2.
- Soman CS, Sirsat MV. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Indians. Oral Surg 1974; 38: 426-34.
- Tagaki M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. Cancer 1974; 34: 358-70.
- Liversedge RL. Oral malignant melanoma. Br J Oral Surg 1975; 13: 40-55.
- Snow GB, Van der Esch EP, Van Slooten EA. Mucosal melanomas of the head and neck. Head Neck Surg 1978; 1: 24-30.
- Brocheriou C, Szpirglas H, De Roquantcourt A, Bertrand JC. Mélanome malin développe sur mélanose circonscrite pré-cancéreuse intrabuccale (mélanose de Dubreuilh: étude de deux cas). Acta Stomatol Belg 1980; 77: 115-28.
- Trodahl JN, Sprague WG. Benign and malignant melanocytic lesions of the oral mucosa. An analysis of 135 cases. Cancer 1970; 25: 812-23.
- Robertson GR, DeFiebre BK, Firtell DN. Primary malignant melanoma of the mouth. J Oral Surg 1979; 37: 349-52.
- Timmel R, Stiebitz R. Zur Diagnose und Therapie maligner Melanome der Mundschleimhaut. Oesterr Z Stomatol 1980; 77: 416-21.
- Gorguet B, Laporte H, Pradère M, Fabié M, Fabré J. Mélanome malin intraoral de type histologique particulier. Rev Méd Toulouse 1981; 17: 639-42.
- Yaacob HB. Malignant amelanotic melanoma – a rare tumor. J Oral Med 1982; 37: 49-51.
- Buchner A, Hansen LS. Amalgam pigmentation of the oral mucosa. Oral Surg 1980; 49: 139-47.
- Hedin CA. Smoker's melanosis; occurrence and localization in the attached gingiva. Arch Dermatol 1977; 113: 1533-8.
- Fry L, Almeida JR. The incidence of buccal pigmentation in caucasoids and negroids in Britain. Br J Dermatol 1968; 80: 244-7.
- Bertheux CA, Baart JA, Van der Kwast WAM, Van der Waal I. De 'blue nevus' van het mondlijmvlies. Ned Tijdschr Tandheelkd 1982; 89: 55-7.
- Frantz ThG, Sheridan PhJ, Reeves ChM, Young LL. Oral manifestations of hemochromatosis. Report of a case. Oral Surg 1972; 33: 186-90.
- Giansanti JS, Tillery DE, Olansky S. Oral mucosal pigmentation resulting from antimalarial therapy. Oral Surg 1971; 31: 66-9.
- Watson IB, MacDonald DG. Amoquidine induced oral pigmentation; a light and electronmicroscopic study. J Oral Pathol 1974; 3: 16-21.
- Gray RLM. Pigmented lesions of the oral cavity. J Oral Surg 1978; 36: 950-5.
- Hedin CA, Larsson A. Physiology and pathology of melanin pigmentation with special reference to the oral mucosa. Swed Dent J 1978; 2: 113-29.
- Powell JP, Cummings ChW. Melanoma and the differential diagnosis of oral pigmented lesions. The Laryngoscope 1978; 88: 1252-65.
- Esguep AS. Possible primary amelanotic melanoma of the oral cavity. J Oral Med 1981; 36: 82-4.
- MacDonald EJ. The epidemiology of melanoma. Ann New York Acad Sc 1963; 100: 4-15.
- Chimenti S, Calvieri S, Ribuffo M. Malignant melanoma of the oral cavity. J Dermatol Surg Oncol 1981; 7: 220-4.
- Woyke S, Domagala W, Czerniak B, Strokowska M. Fine needle aspiration cytology of malignant melanoma of the skin. Acta Cytologica 1980; 24: 529-38.
- Valensi QJ. Desmoplastic malignant melanoma. A light and electron microscopic study of 2 cases. Cancer 1979; 43: 1148-55.
- Batsakis JG, Bauer R, Regezi JA, Campbell Th. Desmoplastic melanoma of the maxillary alveolus. J Oral Surg 1979; 37: 107-9.
- Jackson D, Simpson HE. Primary malignant melanoma of the oral cavity. Oral Surg 1975; 39: 553-9.
- Curran RC, McCann BG. The ultrastructure of benign pigmented nevi and melanocarcinomas in man. J Oral Pathol 1976; 119: 135-46.
- Breslow A, Macht SD. Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. Surg Gynecol Obstet 1977; 145: 691-2.
- Curran JB, Whittaker JS. Primary malignant melanoma of the oral cavity. Oral Surg 1973; 36: 701-6.
- Nastić Z, Canji V, Svetić I. Malignes Melanom der Zunge. Radiobiol Radiother 1977; 3: 307-9.
- Harwood AR, Cummings BJ. Radiotherapy for mucosal melanomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 1121-6.
- Eilber FR, Morton DL, Holmes EC, Ramming KP. Adjuvant immunotherapy with BCG in treatment of regional lymph node metastases from malignant melanoma. N Engl J Med 1976; 23: 237-40.
- Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas; part 13. Head Neck Surg 1982; 4: 404-18.
- McCaffrey ThV, Neel HB, Gaffey ThA. Malignant melanoma of the oral cavity: review of 10 cases. The Laryngoscope 1980; 90: 1329-35.
- Shah JP, Huvos AG, Strong EW. Mucosal melanomas of the head and neck. Am J Surg 1977; 134: 531-5.
- Conley J, Pack GT. Melanoma of the mucous membranes of the head and neck. Arch Otolaryng 1974; 99: 315-9.
- Iversen K, Robins RE. Mucosal malignant melanomas. Am J Surg 1980; 139: 660-4.
- Storm FK, Eilber FR, Morton DL, Clark WH. Malignant melanoma of the head and neck. Head Neck Surg 1978; 1: 123-8.
- Karakousis CP, Seddig MK, Moore R. Prognostic value of lymph node dissection in malignant melanoma. Arch Surg 1980; 115: 719-22.
- Baker HW. Spontaneous regression of malignant melanoma. Am Surgeon 1964; 30: 825-9.
- Anneroth G, Carlson GO, Eneroth C-M, Moberger G. Primary melanoma in the oral mucous membrane. Swed Dent J 1973; 66: 27-37.
- Travis LW, Sutherland C. Coexisting lentigo of the larynx and melanoma of the oral cavity; report of a case. Otolaryng Head Neck Surg 1980; 88: 218-20.

Oktober 1983.

Adres: Prof. Dr. I. van der Waal,
De Boelelaan 1117,
1007 MB Amsterdam.