

Czerniaki śluzówki terenu głowy i szyi (część I) – epidemiologia, obraz kliniczny, immunohistochemia, biologia molekularna, diagnostyka

Tomasz Walasek¹ (BDE), Elżbieta Pluta¹ (BE), Anna Patla¹ (BF), Agnieszka Szadurska¹ (BF), Marian Reinfuss¹ (AE), Mariusz Wszolek² (F), Beata Sas-Korczyńska² (AE)

¹ Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

² Klinika Onkologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Czerniaki śluzówek terenu głowy i szyi (head and neck mucosal melanoma – HNMM) stanowią zaledwie 0,03% wszystkich nowotworów złośliwych i 0,7%-1% wszystkich czerniaków. Rzadkość występowania powoduje, że wiele kwestii dotyczących tych nowotworów jest przedmiotem kontrowersji. W oparciu o dane piśmiennictwa, w I części prezentowanej pracy, omówiono epidemiologię HNMM, ze szczególnym uwzględnieniem ich lokalizacji w terenie jamy ustnej oraz jamy nosa i zatok przynosowych. Zwrócono uwagę na populacyjne różnice zachorowalności na HNMM, wskazujące na wysoką zachorowalność w populacji azjatyckiej. Wykazano, że patogenezą HNMM jest zasadniczo nieznaną, a jedynym podejrzanym czynnikiem zwiększonego ryzyka rozwoju tego nowotworu jest ekspozycja na formaldehyd. Następnie przedstawiono cechy populacyjne HNMM a więc zbliżoną częstość występowania u kobiet i mężczyzn oraz medianę wieku – 60-65 lat. Omówiono najczęstsze objawy kliniczne: u chorych z HNMM jamy nosa i zatok przynosowych - niedrożność i wodnisty lub ropny wyciek z nosa, ciągłe i progresywne krwawienia, bóle twarzy, łzawienie oka, zaburzenia widzenia itp., a w grupie chorych na HNMM zlokalizowane w terenie jamy ustnej, płaskie zmiany barwnikowe lub zmiany guzkowe, często egzofityczne i owrzodzone. Przedstawiono, wynikające z danych piśmiennictwa, ryzyko rozwoju przerzutów HNMM do regionalnych węzłów chłonnych, określając je na 10-20% i przerzutów odległych na 5-10%, w momencie rozpoznania. Wykazano, że rozpoznanie czerniaka śluzówki opiera się głównie na wyniku badania mikroskopowego oraz na stwierdzeniu obecności w guzie trzech markerów: proteiny S100, HMB-45 i Mela-A. Stwierdzono, że najczęstsze anomalie molekularne charakterystyczne dla HNMM to mutacje NRAS i c-KIT. Przedstawiono również aktualną klasyfikację zaawansowania HNMM (UICC 2010 rok) oraz zasady diagnostyki tych nowotworów. **Słowa kluczowe:** czerniak śluzówki terenu głowy i szyi, obraz kliniczny czerniaka, diagnostyka czerniaka

Adres do korespondencji:

Prof. nadzw. dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska
Klinika Onkologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
Tel. 12 63 46 363, e-mail: zskorczy@cyf-kr.edu.pl

Liczba słów: 1670 Tabele: 1 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 62

Received: 01.09.2017

Accepted: 06.10.2017

Published: 29.12.2017

EPIDEMIOLOGIA

Czerniak śluzówek terenu głowy i szyi (head and neck mucosal melanoma – HNMM) został opisany po raz pierwszy w Niemczech przez Webera w 1856 roku [1], a następnie przez Lucka [2] w 1869 roku i we Francji przez Viennois w 1872 roku [3]. Nowotwór ten stanowi zaledwie 0,03% wszystkich nowotworów złośliwych, 0,7%-1% wszystkich czerniaków i 8-10% wszystkich czerniaków terenu głowy i szyi [4-19]. HNMM stanowią 55% wszystkich czerniaków śluzówek, wyprzedzając czerniaki śluzówek odbytu i odbytnicy (24%), żeńskiego narządu rodowego (18%) i układu moczowego (3%) [4, 6, 13, 20]. Najczęstsze lokalizacje HNMM to jama nosa i zatoki przynosowe (50-60%), jama ustna (30-40%) oraz bardzo rzadko: gardło, krtań, tchawica, górny przełyk [1, 4, 8, 10-12, 16, 18, 21]. HNMM zlokalizowane w jamie nosa i zatokach przynosowych stanowią ok. 4% wszystkich nowotworów złośliwych tego terenu, natomiast HNMM zlokalizowane w jamie ustnej stanowią 0,26% wszystkich nowotworów złośliwych terenu jamy ustnej [8]. W ostatnich latach pojedynczy autorzy sugerują, że zachorowalność na HNMM zlokalizowane w jamie nosa i zatokach przynosowych, szczególnie u kobiet, wolno ale systematycznie wzrasta [4, 14, 15].

Zachorowalność na HNMM jest wyższa w populacjach, w których notuje się niższą zachorowalność na czerniaki skóry np. u osób rasy czarnej czy w populacjach azjatyckich np. u Japończyków, gdzie sięga ona 8% wszystkich czerniaków, wobec 1% u osób rasy białej [4, 8, 10, 11, 17, 22, 23]. Według Chi i wsp. HNMM jest prawdopodobnie drugą najczęstszą lokalizacją czerniaka w populacji azjatyckiej [24].

CZYNNIKI RYZYKA

Patogeneza HNMM jest zasadniczo nieznaną [8, 10, 16, 24-29]. W przeciwieństwie do czerniaków skóry, ekspozycja na słońce nie ma znaczenia [4, 8, 10, 16]. Potencjalnym, choć nie przez wszystkich badaczy uznawanym, czynnikiem ryzyka rozwoju HNMM, szczególnie u chorych na HNMM terenu jamy nosowej i zatok przynosowych, ma być ekspozycja na formaldehyd [4, 7, 10, 13, 16]. Sugerowane jest również, głównie u chorych na HNMM jamy ustnej, zwiększone ryzyko wystąpienia tego nowotworu u nałogowych palaczy, u których szczególnie często dochodzi do rozwoju zmian barwnikowych [4, 7, 10, 13, 16, 25-27]. Palacze tytoniu stanowią np. 2/3 chorych na HNMM zlokalizowane w gardle i krtani [10]. Niewątpliwie w patogenezie HNMM odgrywać mogą rolę nieznane jeszcze dokładnie czynniki rasowe, dziedziczne lub środowiskowe [8, 16, 29].

OBRAZ KLINICZNY

Większość danych piśmiennictwa wskazuje, że HNMM występują ze zbliżoną częstością u mężczyzn i u kobiet [5, 6, 8, 10], jakkolwiek pojedynczy autorzy wykazują wyższy wskaźnik zachorowalności u mężczyzn [17, 28, 32] lub u kobiet [13]; tak czy inaczej różnice nie są znaczące [29, 30, 33, 34].

Wiek chorych na HNMM waha się najczęściej pomiędzy 50-tym, a 80-tym rokiem życia, z medianą 60-65 lat. HNMM rzadko występują u chorych przed 30-tym rokiem życia, choć oczywiście mogą wystąpić w każdym wieku [8, 10, 21, 23, 28, 29, 31]. W 2007 roku Patrick i wsp. zaprezentowali przypadek HNMM jamy nosa i zatok przynosowych u 8-mio miesięcznej dziewczynki, Afroamerykanki [30], a w 2009 roku Lourenco i wsp. przypadek HNMM, zlokalizowanego w jamie ustnej, u 9-letniego chłopca [35].

W grupie chorych na HNMM terenu jamy nosa i zatok przynosowych najczęstszymi objawami procesu nowotworowego są: niedrożność i krwawienie z nosa, a z innych objawów, wyciek z nosa, wodnisty lub ropny w przypadku infekcji, bóle twarzy, łzawienie oka. Objawy te są wyraźnie jednostronne. Niedrożność nosa jest ciągła i progresywna, natomiast krwawienia mogą mieć początkowo charakter okresowy i nieznaczne nasilenie, które w miarę postępu choroby zmienia się w krwawienia obfite i coraz częstsze [8, 11, 16, 21, 36].

W przypadkach HNMM zlokalizowanych w zatokach przynosowych, wszystkie te objawy mogą być dyskretniejsze aniżeli u chorych z HNMM zlokalizowanych w jamie nosa, co często opóźnia rozpoznanie procesu nowotworowego [37]. W bardziej zaawansowanych przypadkach pojawić się może wytrzeszcz oka, zaburzenia widzenia np. diplopia, obrzmienie wyrostka jarzmowego, deformacje nosa i różnorodne zaburzenia neurologiczne związane z uszkodzeniem nerwów czaszkowych np. zaburzenia motoryki oka lub czucia na twarzy [10, 11, 16].

Guz pierwotny jamy nosa i zatok przynosowych prezentuje się jako zmiana polipowata, guzkowa, szypułowata lub ziarnista i może mieć różne barwy: czerwoną, purpurową, brązową, czarną; część zmian pierwotnych jest wielobarwna. Guzy amelotyczne, w terenie jamy nosa i zatok przynosowych są rzadkie. Guzy mogą być owrzodzone i nierzadko towarzyszyć im mogą satelitarne ogniska HNMM nawet w odległości do 1cm [8, 13, 21, 38]. HNMM, jamy nosa lokalizują się głównie na bocznej ścianie (prawie połowa chorych), na środkowej i dolnej małżowinie oraz na przegrodzie nosa [4, 10, 11, 13, 16, 36], natomiast HNMM zatok obocznych nosa głównie na śluzówce zatoki szczękowej i sitowej, bardzo rzadko zatoki czołowej i klinowej [10, 11, 13, 17, 30].

HNMM jamy ustnej, we wczesnym okresie rozwoju, są często bezobjawowe lub stwierdzone objawy są niecharakterystyczne np. stan zapalny i niewielkie ubytki śluzówki, zmiany sugerujące źle dopasowaną protezę, drobne zmiany barwnikowe. W późniejszym okresie nowotwór prezentuje się najczęściej jako zmiana barwnikowa, owrzodzona, krwawiąca, z nasilonymi bólami, parestezjami, obłuzowaniem zębów itp. [4, 10]. Zmiany nowotworowe lokalizują się najczęściej na podniebieniu twardym i dziąsłach; rzadko na śluzówkach policzka, języka i dna jamy ustnej [4, 8, 13].

Guz pierwotny w terenie jamy ustnej prezentuje się jako zmiana barwnikowa w różnym kolorze od czarnego do brązowego, szarego, czerwonego lub białego; w 10-30% przypadków stwierdza się zmianę amelanotyczną [10, 40]. Guz może mieć charakter guzkowy lub plamkowaty; ten ostatni może być płaski i w 2/3 przypadków mieć związek z długo istniejącą zmianą barwnikową [29, 41]; natomiast zmiana guzkowa jest egzofityczna, owrzodzona. Podobnie jak w HNMM zlokalizowanych w terenie nosa i zatok, również w HNMM jamy ustnej, zmianie pierwotnej towarzyszyć mogą satelitarne ogniska nowotworu [41, 42].

Ryzyko stwierdzenia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych u chorych na HNMM waha się, w momencie rozpoznania, od 10% do 20% [8, 16, 20, 33, 39, 43]. Ryzyko to jest znacząco większe u chorych z HNMM zlokalizowanym w jamie ustnej, aniżeli w jamie nosa i zatok przynosowych 25-43% vs. 10% [13, 16, 17, 33, 44]. Natomiast ryzyko stwierdzenia obecności przerzutów odległych, w momencie rozpoznania procesu nowotworowego, jest podobne we wszystkich lokalizacjach i waha się od 5-10% [13, 16, 33]; są to z reguły przerzuty do płuc, mózgu, kości lub wątroby; u ponad 1/3 z tych chorych więcej niż jedno-narządowe [33]. W trakcie choroby i obserwacji po leczeniu, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych stwierdza się u kolejnych 20% chorych, a przerzuty odległe u kolejnych 40-50% chorych [45].

IMMUNOHISTOCHEMIA I BIOLOGIA MOLEKULARNA

Rozpoznanie czerniaka śluzówki opiera się głównie na obecności panelu trzech markerów: proteiny S100 i markerów melanocytów: MART-1/Melan-A i HMB-45. Najwyższą czułość wykazuje proteina S100, wysoką specyficzność pozostałe dwa markery. Obecne są często również inne markery melanocytów: tyrozynaza (klon T311) i MITF (factor transkrypcji mikrooftalmicznej) [4, 10, 11, 16, 30, 31, 46-48]. Zasadniczo brak jest markerów nabłonkowych, endokrynych, limfoidalnych, mięśniowych [4, 31].

Anomalie molekularne w czerniakach śluzówek różnią się znacząco od tych obserwowanych w czerniakach skóry [4, 5, 11, 18, 31, 41, 44, 49-55]. Mutacje BRAF, w szczególności BRA V600E, są bardzo rzadkie w czerniakach śluzówek (0-6% przypadków), podczas gdy w czerniakach skóry częstość tych mutacji wynosi 50-60% [4, 5, 11, 50-55]. Mutacje c-KIT stwierdza się u 10 do nawet 40% chorych na czerniaki śluzówek i <5% czerniaki skóry [4, 11, 18, 50, 51, 53]. Jednak wśród chorych na HNMM mutacje te stwierdza się jedynie u kilku procent chorych [13, 50-52]. Mutacje NRAS są częste i występują u 10-22% chorych na czerniaki śluzówek [13, 50, 51, 53].

KLASYFIKACJA ZAAWANSOWANIA HNMM

W 1970 roku Ballantyne zaproponował pierwszą klasyfikację zaawansowania chorych na HNMM,

w której wyróżnił 3 stopnie: I° – nowotwór ograniczony do zmiany pierwotnej, II° – obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, III° – obecność przerzutów odległych [56]. Niewątpliwą zaletą tej klasyfikacji była jej prostota; miała ona jednak dwie poważne wady: po pierwsze przytłaczająca większość chorych, szczególnie na HNMM zlokalizowanego w jamie nosa i zatok przynosowych kwalifikowała się do I° zaawansowania, pomimo często odmiennego rokowania, po drugie przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych są stosunkowo rzadkie.

Prasad i wsp. w 2004 roku opublikowali propozycję nowej definicji I stopnia zaawansowania HNMM wg Ballantyna, dzieląc ten stopień na trzy sub-kategorie w zależności od głębokości naciekania nowotworu: poziom 1 – choroba *in situ*, poziom 2 – naciekanie ograniczony do *lamina propria* (powierzchnowe naciekanie), poziom 3 – naciekanie mięśni, chrząstki i/lub kości (głębokie naciekanie) [57]. Wadą tego systemu klasyfikacji jest fakt, iż może być ona stosowana wyłącznie u chorych operowanych.

W 2003 roku Thompson i wsp. zaproponowali klasyfikację TNM HNMM zlokalizowanych w terenie jamy nosa i zatok przynosowych oraz nosogardzieli. Podstawową zmianą w stosunku do klasyfikacji Ballantyna było wyodrębnienie kategorii guza T1 ograniczonego do jednej okolicy anatomicznej i T2 obejmującego dwie lub więcej okolic [13, 58].

HNMM mogą być również klasyfikowane za pomocą systemu opracowanego przez American Joint Committee on Cancer (AJCC) – AJCC TNM w 2002 roku jak również opublikowanego przez AJCC TNM w 2009 roku [10, 11, 13, 36, 59-61].

W 2010 roku UICC (International Union Against Cancer) zarekomendowała klasyfikację TNM czerniaków błony śluzowej rejonu głowy i szyi, to znaczy górnego odcinka przewodu pokarmowego i górnego odcinka dróg oddechowych [62]. Szczegóły tej klasyfikacji przedstawia tabela 1.

DIAGNOSTYKA HNMM

Wczesna diagnostyka HNMM nie jest niestety łatwa. Wynika to po części z charakteru początkowych objawów choroby, często niecharakterystycznych, w części z lokalizacji zmiany pierwotnej w okolicach trudno dostępnych badaniu fizykalnemu np. w jamie nosa czy zatok przynosowych. Opóźnienie rozpoznania wiązać się

może również z faktem, iż w niektórych przypadkach mamy do czynienia ze wzrostem wielogniskowym lub zmianami amelotycznymi [50]. Zgodnie z rekomendacją National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2012 version 1) oraz powszechnie przyjętymi zasadami, podstawową metodą rozpoznania HNMM jest wykonanie biopsji podejrzanej zmiany i przeprowadzenie badania mikroskopowego oraz badań histochemicznych, z poszukiwaniem markerów HMB-45, S100 i Melan-A [4, 31]. Uzyskanie informacji, iż badana zmiana ma charakter czerniaka śluzówki wymaga badania skóry całego ciała pacjenta, celem wykluczenia istnienia pierwotnego ogniska czerniaka skóry [18, 30]. Kolejnym działaniem jest określenie

miejsowego zaawansowania guza pierwotnego, poprzez badanie laryngologiczne, fiberoskopię oraz wykonanie badań obrazowych: tomografii komputerowej (TK) z kontrastem, magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI) i w razie konieczności emisyjnej tomografii komputerowej (PET). Zazwyczaj wykonuje się również ultrasonografię (USG). Dla wykluczenia istnienia przerzutów odległych bada się poziom LDH (dehydrogenazy mleczanowej), wykonuje zdjęcia klatki piersiowej oraz ew. KT + PET klatki piersiowej, brzucha i miednicy; należy pamiętać, iż wykrycie przerzutów odległych HNMM, uzasadnia odstępnie od szczególnie destrukcyjnych form radykalnego leczenia chirurgicznego (np. egzenteracji oczodołu) [16].

Tab. 1. UICC 2010. Klasyfikacja zaawansowania HNMM

Klasyfikacja kliniczna TNM			
T	Guz pierwotny		
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony		
T0	Brak cech guza pierwotnego		
T3	Guz ograniczony do nabłonka i/lub błony podśluzowej (choroba śluzówkowa)		
T4a	Guz nacieka głębokie tkanki miękkie, chrząstkę, kość lub pokrywającą skórę		
T4b	Guz nacieka którąkolwiek z następujących struktur: mózg, oponę twardą, podstawę czaszki, dolne nerwy czaszkowe (IX, X, XI, XII), przestrzeń żwaczy, tętnicę szyjną, przestrzeń przedkręgową, struktury śródpiersia		
Uwaga: Czerniaki błony śluzowej są nowotworami agresywnymi. Z tego powodu kategorie T1 i T2 zostały pominięte, podobnie jak stopnie zaawansowania I i II.			
N	Regionalne węzły chłonne		
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione		
N0	Brak przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych		
N1	Przerzut w regionalnych węzłach chłonnych		
M	Przerzut odległy		
M0	Przerzut odległy nieobecny		
M1	Przerzut odległy obecny		
Klasyfikacja patologiczna pTNM			
Kategorie pT i pN odpowiadają kategoriom T i N			
pN0	Zwykle podczas badania histologicznego preparatu chirurgicznego po regionalnej limfadenektomii ocenie poddaje się 6 lub więcej węzłów chłonnych. Jeżeli w poddanych badaniu węzłach chłonnych nie stwierdza się przerzutów, ale liczba zbadanych węzłów jest mniejsza niż zwykle, ich stan klasyfikuje się jako pN0		
Stopnie zaawansowania klinicznego			
Stopień III	T3	N0	M0
Stopień IVA	T4a	N0	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stopień IVB	T4b	Każde N	M0
Stopień IVC	Każde T	Każde N	M1
Regionalnymi węzłami chłonnymi są węzły właściwe dla anatomicznego położenia guza pierwotnego.			

1. Weber CO.: Chirurgische Erfahrungen und Untersuchungen, nebst zahlreichen Beobachtungen aus der chirurgischen Klinik und dem evangelischen Krankenhaus zu Bonn. Berlin: G. Reimer 1859; 304-305.
2. Lucke A.: Die Lehre von den Geschwulsten in anatomischer und Klinischer Beziehung. Germany: Enke; In: Handbuch der allgemeinen und speziellen chirurgie. Erlangen, Germany: Enke 1869; 244.
3. Viennois A.: Osteotomie du nez (Obs.II – Polepy melanique du nez – melanosome – ayant detruit la paroi interne de l' orbite et refoulant le globe de l' oeil en avant: Oblaissement du nez comme operation preliminaire; ablation du polip, pychemie; most huit jours aprev. Lyon Med 1872; 11: 8-12.
4. Troussier I, Baglin AC, Marcy PY i wsp.: Mélanomes muqueux de la tête et du cou : état actuel des pratiques et controverses. Bull Cancer 2015; 102: 559-567.
5. Lazarev S, Gupta V, Hu K i wsp.: Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 90: 1108-1118.
6. Chang AE, Karnell LH, Menck HR.: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 1998; 83: 1664-1678.
7. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A i wsp.: Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer 2005; 103: 1000-1007.
8. Breik O, Sim F, Wong T i wsp.: Survival Outcomes of mucosal melanoma in the head and neck: case series and review of current treatment guidelines. J Oral. Maxillofac. Surg. 2016, 74, 1859-1871.
9. Parkin DM., Bray F, Ferlay J, Pisani P.: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
10. López F, Rodrigo JP, Cardesa A i wsp.: Update on primary head and neck mucosal melanoma. Head Neck 2016; 38: 147-155.
11. Green B, Elhamshary A, Gomez R i wsp.: An update on the current management of head and neck mucosal melanoma. J Oral. Pathol Med 2016 doi: 10.1111/jop.12526.
12. Mallone S, De Vries E, Guzzo M i wsp.: Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. Eur J Cancer 2012; 48: 1167-1175.
13. Ascierto PA, Accorona R, Botki G i wsp.: Mucosal melanoma of the head and neck. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2017; 112: 136-152.
14. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS i wsp.: Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. J Skin Cancer 2012; 2012: 231693.
15. Jangard M, Hansson J, Ragnarsson-Olding B.: Primary sinonasal malignant melanoma: a nationwide study of the Swedish population, 1960-2000. Rhinology 2013; 51: 22-30.
16. Gilain L, Houette A, Montalban A i wsp.: Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis 2014; 131: 365-369.
17. Moreno MA, Hanna EY.: Management of mucosal melanomas of the head and neck: did we make any progress? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 18: 101-106.
18. Rawal YB, Dodson TB, Bal HS.: Oral melanoma: Relevance to the dental team members. J Am Dent Assoc 2017; 148: 113-119.
19. Andersen LJ, Berthelsen A, Hansen HS.: Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. J Otolaryngol 1992; 21: 180-185.
20. Liétin B, Montalban A, Louvrier C i wsp.: Sinonasal mucosal melanomas. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2010; 127: 70-76.
21. Thariat J, Poissonnet G, Marcy PY i wsp.: Effect of surgical modality and hypofractionated split-course radiotherapy on local control and survival from sinonasal mucosal melanoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011; 23: 579-586.
22. Cormier JN, Xing Y, Ding M i wsp.: Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. Arch Intern Med. 2006; 166: 1907-1914.
23. Takagi M, Ishikawa G, Mori W.; Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. Cancer 1974; 34: 358-370.
24. Chi Z, Li S, Sheng X i wsp.: Clinical presentation, histology, and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases. BMC Cancer 2011; 11: 85.
25. Postow MA, Hamid O, Carvajal RD.: Mucosal melanoma: pathogenesis, clinical behavior, and management. Curr Oncol Rep 2012; 14: 441-448.
26. Samstein RM, Carvajal RD, Postow MA i wsp.: Localized sinonasal mucosal melanoma: Outcomes and associations with stage, radiotherapy, and positron emission tomography response. Head Neck 2016; 38: 1310-1317.
27. Holmstrom M, Lund VJ.: Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. Br J Ind Med 1991; 48: 9-11.
28. Francisco AL, Furlan MV, Peresi PM i wsp.: Head and neck mucosal melanoma: clinicopathological analysis of 51 cases treated in a single cancer centre and review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg 2016; 45: 135-140.
29. Warszawik-Hendzel O, Słowińska M, Olszewska M, Rudnicka L.: Melanoma of the oral cavity: pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management. J Dermatol Case Rep 2014; 8: 60-66.
30. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL.: Primary mucosal melanoma. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 828-834.
31. Letievant JC, Poupart M, Ambrun A i wsp.: Single-center retrospective series of fourteen patients with mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2016; 133: 387-391.
32. Wagner M, Morris CG, Werning JW, Mendenhall WM.: Mucosal melanoma of the head and neck. Am J Clin Oncol 2008; 31: 43-48.
33. Patel SG, Prasad ML, Escrig M i wsp.: Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. Head Neck 2002; 24: 247-257.
34. Manolidis S, Donald PJ.: Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. Cancer 1997; 80: 1373-1386.
35. Lourenço SV, Sangüeza AM, Sotto MN i wsp.: Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. Am J Dermatopathol 2009; 31: 323-330.
36. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME i wsp.: Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. Cancer 2010; 116: 2215-2223.
37. Roth TN, Gengler C, Huber GF, Holzmann D.: Outcome of sinonasal melanoma: clinical experience and review of the literature. Head Neck 2010; 32: 1385-1392.
38. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V.: Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. Int J Clin Exp Pathol 2012; 5: 739-753.
39. Chan RC, Chan JY, Wei WI.: Mucosal melanoma of the head and neck: 32-year experience in a tertiary referral hospital. Laryngoscope 2012; 122: 2749-2753.
40. Sun CZ, Chen YF, Jiang YE i wsp.: Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma. Oral Oncol. 2012; 48: 647-652.
41. Lyu J, Wu Y, Li C i wsp.: Mutation scanning of BRAF, NRAS, KIT, and GNAQ/GNA11 in oral mucosal melanoma: a study of 57 cases. J Oral Pathol. Med 2016; 45: 295-301.
42. Hicks MJ, Flaitz CM.: Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. Oral Oncol 2000; 36: 152-169.
43. McLean N, Tighiouart M, Muller S.: Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. Oral Oncol 2008; 44: 1039-1046.

44. Schoenewolf NL, Bull C, Belloni B i wsp.: Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1842-1852.
45. Medhi P, Biswas M, Das D, Amed S.: Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature. *J Cytol* 2012; 29: 208-210.
46. Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K i wsp.: Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 782-787.
47. Barrett AW, Raja AM.: The immunohistochemical identification of human oral mucosal melanocytes. *Arch Oral Biol* 1997; 42: 77-81.
48. Casiraghi O, Lefèvre M.: Tumeurs malignes indifférenciées à cellules rondes des cavités naso-sinusiennes et du nasopharynx. *Ann Pathol* 2009; 29: 296-312.
49. Schaefer T, Satzger I, Gutzmer R.: Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: A retrospective analysis of 75 patients. *Medicine* 2017; 96: e5753.
50. Ballester Sánchez R, de Unamuno Bustos B, Navarro Mira M, Botella Estrada R.: Mucosal melanoma: an update. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 96-103.
51. Zebary A, Jangard M, Omholt K i wsp.: KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. *Br J Cancer* 2013; 109: 559-564.
52. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi F.S i wsp.: KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin. Cancer Res* 2008; 14: 6821-6828.
53. Turri-Zanoni M, Medicina D, Lombardi D i wsp.: Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head Neck* 2013; 35: 1066-1077.
54. Chraybi M, Abd Alsamad I, Copie-Bergman C i wsp.: Oncogene abnormalities in a series of primary melanomas of the sinonasal tract: NRAS mutations and cyclin D1 amplification are more frequent than KIT or BRAF mutations. *Hum Pathol* 2013; 44: 1902-1911.
55. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK i wsp.: Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 366-375.
56. Ballantyne AJ.: Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg* 1970; 120: 425-431.
57. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG i wsp.: Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for micro-staging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004; 100: 1657-1664.
58. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M.: Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 594-611.
59. Greene FL, Page DL, Fleming ID i wsp.: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
60. Sen S, Chandra A, Mukhopadhyay S, Ghosh P.: Sinonasal Tumors: Computed Tomography and MR Imaging Features. *Neuroimaging Clin N Am* 2015; 25: 595-618.
61. Edge S, Byrd DR, Compton CC i wsp.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer, New York 2009.
62. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittkind C.: TNM. *Klasyfikacja nowotworów złośliwych*. Via Medica, Gdańsk 2010.