

# Czerniaki śluzówki terenu głowy i szyi (część II) – leczenie chirurgiczne i systemowe, wyniki leczenia, czynniki prognostyczne

Jerzy Władysław Mitus<sup>1</sup> (BDE), Marek Jasiówka<sup>2</sup> (BDE), Tomasz Walasek<sup>3</sup> (BF), Elżbieta Pluta<sup>3</sup> (BF), Anna Patla<sup>3</sup> (BF), Agnieszka Szadurska<sup>3</sup> (F), Marian Reinfuss<sup>3</sup> (AE), Beata Sas-Korczyńska<sup>4</sup> (AE)

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>3</sup> Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>4</sup> 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

Pierwotnym postępowaniem z wyboru w grupie chorych na zlokalizowanego czerniaka śluzówek terenu głowy i szyi (*head and neck mucosal melanoma* – HNMM) jest leczenie chirurgiczne, z próbą usunięcia nowotworu w granicach zdrowych tkanek. Pomimo radykalnego leczenia operacyjnego, u znacznej części chorych nowotwór nawraca miejscowo, daje przerzuty regionalne oraz przerzuty odległe. W grupie chorych na HNMM zlokalizowanym w obrębie jamy nosa i zatok przynosowych stosowany jest klasyczny, radykalny zabieg chirurgiczny; alternatywą chirurgii klasycznej jest chirurgia endoskopowa, oczywiście w określonych sytuacjach klinicznych i przy spełnieniu odpowiednich warunków. W grupie chorych na HNMM zlokalizowanego w jamie ustnej, podstawową metodą leczenia jest chirurgia ablacyjna, o różnym zasięgu, w zależności od lokalizacji i zaawansowania procesu nowotworowego. Obecność przerzutów HNMM do regionalnych węzłów chłonnych jest wskazaniem do ich usunięcia. Zalecenia National Comprehensive Cancer Network, podkreślają rolę profilaktycznej limfadenektomii u chorych na HNMM jamy ustnej, równocześnie jednak nie widzą potrzeby jej stosowania u chorych na HNMM jamy i zatok obocznych nosa. Chorzy na HNMM nie byli i często nadal nie są, włączani do badań klinicznych, jakie prowadzone są u chorych na czerniaka skóry. Zastosowanie adjuwantowego leczenia systemowego, chorych operowanych z powodu HNMM, wywołuje wiele wątpliwości. Chorzy na HNMM w stadium uogólnionym i/lub nieoperacyjnym zaawansowanym miejscowo, często otrzymują leczenie systemowe, podobne jakie stosowane jest w przypadku czerniaka skóry; jednak odmienny obraz kliniczny, cechy histopatologiczne i istotne różnice molekularne, wskazują na konieczność innego rodzaju leczenia systemowego; jak dotąd żadne leczenie systemowe, w tej grupie chorych, nie zostało uznane za efektywne. Nadzieję na poprawę skuteczności leczenia chorych na uogólnionego i/lub nieoperacyjnego HNMM, budzi zastosowanie nowych leków w zakresie terapii celowanej (*vemurafenib*, *dabrafenib*, *imatynib*) oraz immunoterapii (*ipilimumab*, *pembrolizumab*, *niwolumab*). Wyniki leczenia chorych na HNMM są złe i w porównaniu z wynikami leczenia w przypadku czerniaka skóry, są zdecydowanie gorsze; 5-letnie przeżycie całkowite waha się zazwyczaj od 20% do 40%. **Słowa kluczowe:** czerniak błony śluzowej, leczenie czerniaka błony śluzowej, immunoterapia czerniaka, czynniki prognostyczne 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: z5korczy@cyf-kr.edu.pl

Liczba słów: 3258 Tabele: 1 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 106

Received: 27.10.2017

Accepted: 18.12.2017

Published: 31.03.2018

## METODY LECZENIA

### 1. Chirurgia

Powszechnie przyjmuje się, że pierwotnym postępowaniem z wyboru w grupie chorych na zlokalizowanego czerniaka śluzówek terenu głowy i szyi (*head and neck mucosal melanoma* – HNMM) jest leczenie chirurgiczne, z próbą usunięcia nowotworu w granicach zdrowych tkanek [1-52]. Oznacza to usunięcie guza nowotworowego z makroskopowym marginesem 1,5 cm – 2 cm, mikroskopowym powyżej 5 mm [1, 8, 12, 21, 23]. Nie ulega wątpliwości, że uzyskanie takich marginesów operacyjnych, wolnych od nacieku nowotworowego często jest trudne, a nawet niemożliwe, szczególnie u chorych na HNMM zlokalizowane w jamie nosa i zatokach przynosowych (*sinonasal HNMM*) z wielu powodów: znacznego zazwyczaj zaawansowania miejscowego nowotworu, wieloogniskowości zmian (stosunkowo często w HNMM), konieczności oszczędzenia istotnych życiowo struktur anatomicznych (m.in. nerwów czaszkowych, splotów żylnych, dużych naczyń krwionośnych), konieczności zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań oraz ograniczenia negatywnego wpływu leczenia chirurgicznego

na jakość życia chorego (skutki estetyczne – deformacje morfologiczne i funkcjonalne) [8-10, 13, 17, 18, 21, 23, 25, 35, 36, 40, 43].

Planując leczenie operacyjne, szczególnie o rozległym zasięgu, należy precyzyjnie określić zaawansowanie procesu nowotworowego (m.in. wykluczenie obecności przerzutów odległych), jego lokalizację, stan sprawności chorego, możliwość rekonstrukcji ubytków i poprawy funkcjonalności [8, 14, 15, 24]. Należy tutaj pamiętać, że pomimo radykalnego leczenia operacyjnego, u znacznej części chorych dochodzi do miejscowego nawrotu nowotworu, rozwoju przerzutów regionalnych i odległych [12, 14, 15, 36, 47]. Suboptymalny wskaźnik wyleczeń miejscowych (wynoszący poniżej 50%), często okupiony jest ciężkimi powikłaniami oraz zaburzeniami estetycznymi i funkcjonalnymi, powoduje, że często powstaje pytanie o uzasadnienie podjęcia rozległej resekcji chirurgicznej [43, 52]. Niestety agresywne postępowanie chirurgiczne nie przekłada się bezpośrednio na istotną poprawę wyników leczenia w odniesieniu do odsetek przeżyć odległych [36, 47]; pomimo miejscowego wyleczenia, u ponad 70% chorych na HNMM dochodzi do rozwoju przerzutów odległych [20].

Z drugiej strony stan marginesów operacyjnych jest jednym z głównych czynników prognostycznych w grupie chorych na HNMM; u chorych z dodatnim marginesem występuje 21 razy większe ryzyko zgonu [39]. Operacja miejscowo nieradykalna związana jest z znacznym wzrostem ryzyka rozwoju przerzutów odległych (z 14% do 71%) i istotnym zmniejszeniem odsetek przeżycia całkowitego [20, 30, 31, 40].

W grupie chorych na HNMM jamy nosa i zatok przynosowych stosowany jest klasyczny, radykalny zabieg chirurgiczny [1, 3, 8, 11, 35, 47]. Za nieresekcyjne uznaje się zmiany głównie o zaawansowaniu T4b, z naciekaniami przez nowotwór takich struktur anatomicznych, jak: mięśnie skrzydłowe, podstawa czaszki, mózg, tętnica szyjna wspólna lub wewnętrzna, kręgosłup, skrzyżowanie nerwów wzrokowych [1, 6, 35]. Powikłania występujące po klasycznym zabiegu chirurgicznym są dosyć znaczące; Ganly i wsp. w grupie 1193 chorych poddanych resekcji twarzowo-czaszkowej stwierdzili 16,3% poważnych powikłań neurologicznych i 5% zgonów okołoperacyjnych [4]. Dochodzą do tego ubytki estetyczne wymagające zabiegów rekonstrukcyjnych i konieczność reedukacji chorych w zakresie funkcjonalnym.

Alternatywą metodą chirurgii klasycznej jest chirurgia endoskopowa [41, 46]. Jej niewąt-

pliwą zaletą jest potencjalna redukcja ryzyka ciężkich powikłań i odległych negatywnych skutków obserwowanych po klasycznym zabiegu chirurgicznym, jednocześnie przy zachowaniu podobnej skuteczności leczenia, oczywiście w określonych sytuacjach klinicznych i przy zachowaniu odpowiednich wskazań [3, 5-7 26, 41]. W ostatnich latach obserwowano znaczący wzrost liczby chorych na HNMM jamy nosa i zatok przynosowych, leczonych z wykorzystaniem metod endoskopowych, co wynikało z wyników analiz przeżyć chorych, które wskazywały, iż okaleczające procedury chirurgii klasycznej, niekoniecznie związane są z poprawą rokowania [5, 7, 11, 24, 35, 47, 49, 50, 51]. W materiale 58 chorych na HNMM jamy nosa i zatok przynosowych, zaprezentowanych przez Lombardi i wsp., gdzie 2/3 chorych leczono z użyciem technik endoskopowych; powikłania stwierdzono zaledwie u 5,2% chorych [35]. Niewątpliwym argumentem przemawiającym za stosowaniem chirurgii endoskopowej, poza jej skutkami estetycznymi, jest fakt, iż mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych na HNMM jamy nosa i zatok przynosowych jest krótka ok. 24 miesiące, a najczęstsza przyczyna zgonu są przerzuty odległe [7].

Nie oznacza to oczywiście, że wszyscy chory kwalifikują się do leczenia endoskopowego. W zasadzie wymaga się by zabieg endoskopowy umożliwił resekcję guza w granicach zdrowych tkanek; jednak ocena marginesów operacyjnych u tak leczonych chorych jest trudna [8, 11, 12, 26]; stąd konieczna jest dokładna przedoperacyjna ocena lokalizacji i wielkości guza oraz doświadczenie zespołu operującego, by w konkretnym przypadku prawidłowo zakwalifikować i zoperować chorego.

Jeśli chodzi o postępowanie z HNMM zlokalizowanymi w zatoce szczękowej, to postępowaniem z wyboru są różne rodzaje wycięcia szczęki: subtotalne, totalne lub radykalne, w zależności od zaawansowania nowotworu. Chirurgia endoskopowa może być rozważana w przypadku zmiany zlokalizowanej wyłącznie na przyśrodkowej ścianie zatoki, bez objawów naciekania podniebienia, oczodołu i/lub dołu skrzydłowo-podniebiennego [47].

W grupie chorych na HNMM zlokalizowanej w jamie ustnej podstawową metodą leczenia jest chirurgia ablacyjna o różnym zasięgu w zależności od lokalizacji i zaawansowania procesu nowotworowego. Chory, który może wymagać rozległej i zniekształcającej chirurgii musi zatem zostać poinformowany o nieprzewidy-

walnych skutkach klinicznych po leczeniu HNMM w tej lokalizacji [36, 47]

U chorych z miejscową wznową HNMM, przy braku przerzutów odległych, może być rozważana próba powtórnego leczenia chirurgicznego [20]; należy jednak pamiętać o fakcie, iż jest ono rzadko radykalne ze względu na często naciekający i wieloogniskowy wzrost wznowy miejscowej [36]. Trzeba też wziąć pod uwagę duże ryzyko wystąpienia przerzutów odległych oraz skutki uboczne powtórnej chirurgii, które mogą znacznie pogorszyć jakość życia chorego [33, 34].

Obecność przerzutów HNMM do regionalnych węzłów chłonnych jest oczywistym wskazaniem do ich usunięcia. Limfadenektomia jest w tych przypadkach zazwyczaj częścią radykalnego postępowania chirurgicznego, a jej zakres zależy głównie od liczby przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych i ich lokalizacji [21, 31, 35, 37, 43, 47]. Problemem budzącym kontrowersje jest tutaj elektywne wycięcie klinicznie niezmiennych (cN0) węzłów chłonnych [2, 9, 13, 18-21, 23-29, 31, 33, 36-38, 42, 43, 47].

Część autorów jest przeciwna wykonywaniu elektywnej limfadenektomii u chorych z HNMM następująco argumentując swoje stanowisko: (i) niskim odsetkiem obecności przerzutów w węzłach chłonnych (pN+) w tej grupie chorych, w momencie rozpoznania procesu nowotworowego, (ii) niewielkim ryzykiem rozwoju procesu nowotworowego w węzłach chłonnych klinicznie niepodjęrzanych (cN0), (iii) małym ryzykiem rozwoju niepowodzenia jakim jest wystąpienie przerzutów HNMM w regionalnych węzłach chłonnych oraz (iv) brakiem statystycznie istotnego wpływu przeprowadzenia profilaktycznej limfadenektomii na wyniki przeżycia, co może być skutkiem stosunkowo wysokiego wskaźnika rozwoju przerzutów odległych u chorych na HNMM [2, 9, 13, 24-26, 28, 31, 36, 38, 40-46]. Autorzy ci proponują przyjęcie postawy „wait-and-see” u chorych z cechą cN0.

Z drugiej strony w ostatnich latach obserwowany jest wzrost liczby zwolenników wykonywania profilaktycznej limfadenektomii u chorych na HNMM zlokalizowane w jamie ustnej. Powodem tego jest, iż przerzuty w węzłach chłonnych u tych chorych występują znacznie częściej aniżeli u chorych z HNMM jamy nosa i zatok przynosowych [2, 21, 23, 24, 27, 36-38, 46, 47, 52]. Postawa taka jest zgodna z zaleceniami NCCN (National Comprehensive Cancer Network) version 1.2015, które podkreślają rolę profilaktycznej limfadenektomii u chorych na HNMM jamy ustnej, równocze-

śnie nie widząc potrzeby jej stosowania u chorych na HNMM jamy i zatok obocznych nosa [29]. Rola SLNB (sentinel lymph node biopsy), a więc wycięcia węzła/ów wartownika u chorych z HNMM jest kontrowersyjna i dyskutowana w piśmiennictwie, niestety bez żadnych wyraźnych zaleceń w tym zakresie [1, 14, 19, 21, 31, 36, 38, 47].

## 2. Radioterapia

Rola radioterapii w leczeniu chorych na HNMM omówiona została w publikacji Sas-Korczyńskiej i wsp. pt.: „Rola radioterapii u chorych na czerniaka błony śluzowej terenu głowy i szyi – przegląd piśmiennictwa” [Oncol Radiot 2017; 40: 45-53].

## 3. Leczenie systemowe

Leczenie systemowe chorych na HNMM jest przedmiotem wielu badań i kontrowersji, które mają swoje źródło w rzadkości występowania tego nowotworu, utrudniającej prezentowanie znaczących liczbowo grup chorych, nie mówiąc już o przeprowadzeniu prospektywnych, kontrolowanych, badań klinicznych. Problem pogłębia fakt, że biologia HNMM jest odmienna od biologii czerniaków skóry, co powoduje, że chorzy z tym rozpoznaniem nie byli i często nadal nie są, włączani do badań klinicznych prowadzonych u chorych na czerniaka skóry [18, 53-70].

### 3.1. Systemowe leczenie adjuwantowe

Zastosowanie adjuwantowego leczenia systemowego chorych operowanych z powodu HNMM budzi wiele wątpliwości [13, 18, 21, 24, 28, 31, 33, 47, 53, 54]. W 2010 roku Ahn i wsp. przedstawili małe, retrospektywne badanie, w którym u 16 chorych przeprowadzono pooperacyjną chemioterapię z zastosowaniem: daktarbazyny w skojarzeniu z winkrystyną (13 chorych), cisplatyny z tamoksifenem (3 chorych). W grupie tej uzyskano dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą chorych wyłącznie operowanych, choć różnica była statystycznie nieznamienista [54]. W 2013 roku Lian i wsp. przedstawili wyniki jednoośrodkowego, kontrolowanego badania klinicznego fazy II, w którym porównali trzy grupy chorych: (1) poddanych adjuwantowej chemioterapii wg schematu cisplatyna i temozolomid, (2) leczonych wysokimi dawkami interferonu – alfa-2b i (3) wyłącznie obserwowanych po leczeniu operacyjnym. Wśród pacjentów tego badania było 57 chorych na HNMM. U chorych, którzy otrzymywali

adjuwantowe leczenie według schematu cisplaty na i temozolomid obserwowano dłuższy okres przeżycia bez wznowy procesu nowotworowego i dłuższy czas przeżycia całkowitego [53]. W 2015 roku Wang i wsp. wykazali, że interferon alfa-2b, stosowany w pooperacyjnym leczeniu uzupełniającym u chorych na HNMM zlokalizowane w jamie ustnej wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu nowotworu [33].

Wielu autorów, m.in. Patel i wsp. (2000 rok), Patrick i wsp. (2007 rok), Troussier i wsp. (2015 rok), Ascierto i wsp. (2017 rok), Green i wsp. (2017 rok), uważają, że brak jest wskazań do rutynowego stosowania adjuwantowej chemioterapii u chorych na HNMM [1, 13, 24, 31, 47]. Nadzieje budzi wprowadzenie do leczenia chorych na HNMM leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych – m.in. ipilimumabu (anty-CTLA-4), niwolumabu, pembrolizumabu (anty-PD-1), inhibitorów c-KIT. Jednak skuteczność leczenia uzupełniającego u tych chorych wymaga oceny w prospektywnych, kontrolowanych badaniach klinicznych, których w chwili obecnej brak [1].

### 3.2. Systemowe leczenie chorych na HNMM nieoperacyjnych i/lub w uogólnionym stadium choroby

U chorych na zaawansowane HNMM nieoperacyjne i/lub w stadium uogólnionym często stosowane jest leczenie systemowe takie jak w przypadku czerniaka skóry; jednak odmienny obraz kliniczny, cechy histopatologiczne i istotne różnice molekularne, wskazują na konieczność stosowania innego rodzaju leczenia systemowego. Jak dotąd żadne leczenie systemowe w tej grupie chorych, nie zostało jednoznacznie uznane za efektywne. Stosując samodzielnie lub w różnych skojarzeniach: cisplatinę, winkrystynę, dakarbazynę, tamoxifen, lomustynę, temozolomid, interleukinę-2, interferon alfa-2b, uzyskiwano zazwyczaj wskaźnik odpowiedzi poniżej 20%, a nawet jeśli był wyższy, to zazwyczaj kosztem wysokiej toksyczności; równocześnie nie uzyskiwano żadnej poprawy w zakresie przeżycia całkowitego chorych [1, 18, 21, 24, 36, 43, 47, 65, 68]. Pewne nadzieje na poprawę skuteczności leczenia chorych na uogólnionego i/lub nieoperacyjnego HNMM związane są z zastosowaniem nowych preparatów terapii celowanej (vemurafenib, dabrafenib, imatynib) oraz immunoterapii (ipilimumab, pembrolizumab, niwolumab) [1, 18, 21, 31, 36, 47, 55-66, 68-70].

#### 3.2.1. Immunoterapia

Ipilimumab, monoklonalne p/ciało dla CTLA-4, był pierwszym lekiem, który przedłużał czas całkowitego przeżycia u chorych na zaawansowanego czerniaka skóry, co potwierdzały wyniki badań III fazy, ale badania oceniające jego rolę w leczeniu czerniaka śluzówki są stosunkowo nieliczne, głównie retrospektywne, a ich wyniki kontrowersyjne [1, 18, 31, 57, 58, 63]. W 2012 roku Lawrence i wsp. opublikowali wyniki amerykańskiego badania EAP (Extender Access Program); spośród 2155 chorych na czerniaka włączonych do leczenia ipilimumabem, u 131 czerniak zlokalizowany był na śluzówkach i w tej grupie 12-miesięczne przeżycie uzyskano u 32% chorych, w porównaniu do 38% obserwowanych u pozostałych chorych; częstość powikłań w stopniu 3 i 4 była w obu grupach podobna [64].

W 2013 roku w retrospektywnym badaniu grupy 33 chorych na nieoperacyjnego lub uogólnionego czerniaka śluzówki, leczonych ipilimumabem, Postow i wsp. uzyskali całkowitą remisję (CR) u 1 chorego, częściową regresję (PR) u 1 chorego, stabilizację procesu nowotworowego u 6 chorych, a u 22 chorych stwierdzono progresję [58].

W 2014 roku Del Vecchio i wsp. opublikowali wyniki włoskiego badania EAP, w którym spośród 855 chorych na czerniaka leczonych ipilimumabem, u 71 rozpoznano czerniaka śluzówek i w tej właśnie grupie uzyskano 12,5% obiektywnych odpowiedzi, a u 36% stabilizację choroby [57].

Wyniki licznych badań wskazują na skuteczność, choć ograniczoną, inhibitorów PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) w leczeniu chorych na czerniaki śluzówki [47, 59, 60-63]. W 2014 roku Min i wsp. przedstawili doniesienie prezentujące długotrwałe regresje, nawet całkowite, u chorych leczonych przy użyciu tych inhibitorów [59].

W 2015 roku Larkin i wsp. porównali w kontrolowanym badaniu klinicznym, skuteczność niwolumabu w monoterapii (86 chorych), niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem (35 chorych) oraz ipilimumabu w monoterapii (36 chorych); przeżycie bez progresji nowotworu wyniosło, odpowiednio 2,96 miesiąca, 5,85 miesiąca oraz 2,69 miesiąca, a wskaźnik odpowiedzi, odpowiednio 23,2%, 37,2%, 8,3% [63].

#### 3.2.2. Terapia celowana

Badania wykazują, że inhibitory kinaz tyrozynowych (imatynib, sorafenib, dasatinib, sunitynib)

mogą być skuteczne w leczeniu czerniaków prezentujących mutacje lub amplifikacje c-KIT [18, 31, 36, 47, 55, 56, 60, 66, 68, 70]. W 2011 roku Guo i wsp. opublikowali wyniki badania fazy II przeprowadzonego w grupie 43 chorych (w tym 11 chorych z czerniakiem śluzówek), leczonych imatinibem, a prezentujących mutacje lub amplifikacje c-KIT; uzyskano 23% pozytywnych odpowiedzi; w okresie 12 miesięcy od leczenia, regresję guza uzyskano u 42% chorych, a przeżycie 12-miesięczne wynosiło 51% [31, 36, 70].

W 2012 roku Carvajal i wsp. w grupie 25 chorych z obecnością mutacji lub amplifikacji KIT, którzy otrzymywali imatinib uzyskali 16% odpowiedzi utrzymujące się powyżej 12 miesięcy; w tym CR u 2 chorych (94 i 95 tygodni), PR u 2 chorych (53 i 89 tygodni) i przejściowe odpowiedzi u 2 chorych (12 i 18 tygodni) [56]. W publikacji Schaeffera i wsp. spośród 3 chorych z czerniakiem śluzówki i mutacją KIT w eksonie 11 i 13, leczonych imatinibem u 1 uzyskano krótkotrwałą PR i u 1 również krótkotrwałą stabilizację procesu nowotworowego [60].

Wyniki prezentowane w piśmiennictwie wskazują na możliwość uzyskania obiektywnych odpowiedzi u 16-30% chorych leczonych imatinibem, z medianą czasu przeżycia wolnego od

wznowy wynoszącą ok. 3 miesięcy u chorych z mutacją KIT w eksonie 11 i 13 [55, 56, 70].

U nielicznych chorych na czerniaka śluzówki, z obecnością mutacji BRAF, skuteczne może być leczenie wemurafenibem [1, 18, 60].

## WYNIKI LECZENIA I CZYNNIKI PROGNOZYSTYCZNE

### 1. Wyniki leczenia

Wyniki leczenia chorych na HNMM są złe i gorsze aniżeli chorych leczonych z powodu czerniaka skóry; wznowy miejscowe występują u 20-50% chorych, wznowy węzłowe u 10-30%, a przerzuty odległe rozwijają się u 70-80% chorych. Odsetek 5-letniego przeżycia (OS- overall survival) waha się zazwyczaj od 20% do 40% [1, 2, 7, 8, 10-13, 18, 20, 23-28, 32, 35, 36, 38, 40, 41, 43-45, 54, 65-69, 71-106].

W tabeli 1 zestawiono wyniki leczenia chorych na HNMM opublikowane pochodzące z ostatnich 15 lat, które dotyczą publikacji prezentujących grupy liczące powyżej 20 chorych.

Jak wynika z danych zestawionych w tabeli 1, 5-letnie przeżycie bez objawów nowotworu wahało się od 14% do 48%, 5-letnie przeżycie całkowite od 16% do 43%, a średnie przeżycie

Tab. 1. Wyniki leczenia chorych na HNMM

Autorzy, pozycja piśmiennictwa, rok publikacji	Liczba chorych leczonych	5-letnie przeżycie bezobjawowe (%)	5-letnie przeżycie całkowite (%)	Przeżycie średnie (miesiące)
Patel i wsp. [24], 2002	59	-	35	-
Yii i wsp. [86], 2003	89	-	23	-
Thompson i wsp. [89], 2003	46	-	35	28
Prasad i wsp. [84], 2004	61	43	31	36
Bridger i wsp. [82], 2005	27	14	43	52
Temam i wsp. [85], 2005	69	-	20	-
Peng i wsp. [99], 2006	44	-	25	24
Krengli i wsp. [38], 2006	74	-	28	23
Cheng i wsp. [83], 2007	23	-	16	20
Dauer i wsp. [71], 2008	61	-	22	19
Meletti i wsp. [87], 2008	42	22	17	-
Bachar i wsp. [25], 2008	61	-	29	28
Kim i wsp. [89], 2008	27	-	34	-
Moreno i wsp. [41], 2010	58	18	39	-
Benlyazid i wsp. [2], 2010	160	-	38	-
Wu i wsp. [100], 2010	27	-	33	-
Shuman i wsp. [78], 2011	52	22	38	-
Gal i wsp. [72], 2011	304	-	24	-
Jethanamest i wsp. [32], 2011	815	32	25	-
Thariat i wsp. [26], 2011	25	20	38	42
Koivunen i wsp. [77], 2012	50	48	27	-
Lund i wsp. [7], 2012	115	24	28	-
Jangard i wsp. [81], 2013	156	-	20	-
Samstein i wsp. [75], 2016	78	-	31	32
Lombardi i wsp. [35], 2016	58	-	29	-
Dreno i wsp. [93], 2017	44	-	33	-
Schaeffer i wsp. [60], 2017	32	-	22	29

od 19 miesięcy do 42 miesięcy; natomiast w publikacjach prezentujących powyżej 100 chorych, odpowiednie odsetki wynosiły: od 24%-32% (5-letnie –bezobjawowe) i 20%-38% (5-letnie całkowite) [2, 7, 32, 72, 81].

W grupie chorych na niezaawansowanego, operacyjnego HNMM, leczonych wyłącznie chirurgicznie, 5-letnie przeżycie całkowite waha się od 25% do 46% [2, 3, 11, 43-45]; w grupie chorych leczonych chirurgicznie z pooperacyjną teleradioterapią, wskaźnik ten waha się od 25% do 29% [2, 11, 43-45], a leczonych wyłącznie napromienianiem, od 13% do 18% [38, 43]; oczywiście grupy te są nieporównywalne z punktu widzenia zaawansowania procesu nowotworowego.

## 2. Populacyjno-kliniczne (przedterapeutyczne) czynniki prognostyczne

Przedterapeutyczne (populacyjno – kliniczne) czynniki prognostyczne stanowią nadal w piśmiennictwie problem dyskusyjny, budzący wiele kontrowersji [9, 10, 12-14, 21, 24-28, 32, 35, 36, 38-41, 43-47, 59, 61, 67, 71-73, 75, 78-81, 83-89, 92-95, 97, 102-106].

### 2.1. czynniki populacyjne

Niektórzy autorzy zwracają uwagę, że wiek chorych poniżej 50 lat jest korzystnym czynnikiem prognostycznym [10, 40, 79, 94, 95]; większość uważa to za prawdopodobne, pomimo braku jednoznacznych dowodów [25, 26, 43, 72, 95, 105, 106], natomiast inni stwierdzili w swoich badaniach gorsze rokowanie u chorych poniżej tego wieku [12, 41]. Z kolei Chan i wsp. oraz Mihajlovic i wsp. sugerują, że niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest wiek powyżej 60 lat [9, 10], a Jethanamest i wsp., Wermker i wsp., Bhartiya i Prasad oraz Dréno i wsp., – że takim czynnikiem jest wiek powyżej 70 lat [32, 88, 92, 93].

W piśmiennictwie przeważa opinia, że nie ma związku pomiędzy płcią, a rokowaniem u chorych na HNMM [24, 25, 38, 43, 45, 72, 79, 85, 87, 95, 105]; jednak niektórzy autorzy sugerują lepsze rokowanie u kobiet [24, 32, 35, 39, 47, 78, 81]. Aktualnie brak jest jednoznacznych dowodów wskazujących, że czynniki populacyjne (wiek, płeć) są niezależnymi czynnikami prognostycznymi u chorych na HNMM.

### 2.2. Czynniki kliniczne

Bez względu na system klasyfikacji użyty przy ocenie zaawansowania nowotworu, zaawansowany proces nowotworowy jest niekorzystnym

czynnikiem prognostycznym [24, 32, 36, 41, 47, 78], a niezaawansowany stwarza szanse całkowitego wyleczenia [9, 40, 79, 89, 94]. Przykładem może tu być materiał 61 chorych na HNMM zlokalizowanego w jamie ustnej, przedstawiony przez Wanga i wsp., gdzie 2-letnie przeżycie chorych wyniosło 67% w III° zaawansowania, 59,9% w IVa° zaawansowania i 0% w IVb i IVc° [28]. W grupach chorych zaprezentowanych przez Mendenhall'a i wsp. w 2005 roku, Liétina i wsp. w 2010 roku, Khademi i wsp. w 2011 roku oraz Michela i wsp. w 2011 roku, zaawansowanie kliniczne nowotworu było jedynym czynnikiem prognostycznym [12, 79, 80, 103]. Należy jednak zaznaczyć, że w wielu analizach wieloczynnikowych nie stwierdzono by zaawansowanie kliniczne HNMM, oceniane przy użyciu różnych klasyfikacji, było niezależnym czynnikiem prognostycznym [12, 36, 47, 88, 92, 93, 103].

Natomiast pojawia się w piśmiennictwie, jako czynnik prognostyczny, miejscowe zaawansowanie procesu nowotworowego, w postaci czy to wielkości guza pierwotnego, czy też grubości guza i głębokości jego naciekania [12, 24, 28, 32, 36, 47, 84, 92, 104]. Jeśli chodzi o wielkość guza, to gorsze rokowanie stwierdzono u chorych z guzami powyżej 2 cm (Wang i wsp.), powyżej 3 cm (Bhertiy i Prasad), czy powyżej 3-4 cm, jak w materiale Casiraghi i Lefevre'a oraz Jethanamesta i wsp. [28, 32, 92, 104]. Gorsze rokowanie stwierdzano u chorych, u których grubość guza przekraczała 5 mm i stwierdzono głębokie jego naciekanie [12, 24, 36, 47, 84]. Niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest również obecność owrzodzenia guza pierwotnego [12, 14, 41, 59].

Wyniki większości badań nie wykazują statystycznie istotnego wpływu na przeżycie chorych, lokalizacji czerniaka na błonie śluzowej terenu głowy i szyi [21, 25, 27, 38, 44, 84-86, 106]. Według niektórych autorów, chorzy na HNMM zlokalizowane w terenie jamy nosa i zatok przynosowych, mają nieco lepsze rokowanie, aniżeli chorzy na HNMM zlokalizowane w terenie jamy ustnej [12, 13, 24, 41, 46, 83]. To lepsze rokowanie dotyczy jednak głównie chorych na HNMM jamy nosa, którzy zazwyczaj mają lepsze rokowanie aniżeli chorzy na HNMM zatok obocznych nosa [71, 75, 92, 93]. W grupie 78 chorych zaprezentowanych przez Samsteina i wsp. 5-letnie przeżycie całkowite wyniosło 40% i 9% odpowiednio w grupie chorych na HNMM jamy nosa i HNMM zatok przynosowych [75]. W grupie zaprezentowanej przez Nakaya i wsp. 5-letnie przeżycie

całkowite wyniosło 30,9% w guzach zlokalizowanych w jamie nosa i 0% w zatokach przynosowych [97], a w materiale Thariata i wsp. odpowiednio 48% i 22% [26].

W publikacji Kima i wsp. w grupie 23 chorych na HNMM jamy nosa, 5 lat przeżyło 25,1%, a w grupie 11 chorych na HNMM jamy ustnej – 39,8%; mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 23,4 miesiąca i 38,9 miesiąca [95].

W grupie 61 chorych na HNMM jamy ustnej, Wang i wsp. uzyskali 37% przeżyć 5-letnich całkowitych, gdy zmiana pierwotna była zlokalizowana na podniebieniu (34 chorych), 22% - na dziąsłach (22 chorych) i 20% w innych częściach jamy ustnej (5 chorych) [28].

### 2.3. Czynniki histopatologiczne

Najczęściej cytowane, potencjalnie niekorzystne czynniki prognostyczne to inwazja naczyń [12, 24, 32, 39, 47, 78, 81, 89, 92], wysoki indeks mitotyczny [12, 36, 84, 89, 92, 102-104], obecność ognisk martwicy [12, 89],

amelotyczny charakter zmiany pierwotnej [36, 43] (gdyż zmiany umiarkowanie pigmentowane mają nieco lepsze rokowanie [2, 6, 67, 106], wreszcie wysoki poziom Ki67 [32, 78, 88, 89]

Tak czy inaczej należy stwierdzić, że problem czynników prognostycznych u chorych na HNMM jest nadal daleki od ostatecznych i jednoznacznych rozstrzygnięć, na co niewątpliwie ma wpływ m. innymi rzadkość występowania tych nowotworów jak i różnorodność liczebności i składu klinicznego prezentowanych w piśmiennictwie grup chorych.

Podsumowując, pierwotnym postępowaniem z wyboru w grupie chorych na HNMM jest leczenie operacyjne z wykorzystaniem metod chirurgii klasycznej albo chirurgii endoskopowej. Leczenie systemowe u chorych na HNMM wykazuje małą skuteczność; pewne nadzieje związane są z zastosowaniem immunoterapii i terapii celowanej. Jak dotąd brak jest jednoznacznych, niezależnych czynników prognostycznych.

1. 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.
2. Benlyazid A, Thariat J, Temam S i wsp.: Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 1219-1225.
3. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P i wsp.: European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010; 22: 1-143.
4. Ganly I, Patel SG, Singh B i wsp.: Craniofacial resection for malignant melanoma of the skull base: report of an international collaborative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 73-78.
5. Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S i wsp.: Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1219-1224.
6. Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, Bolzoni Villaret A, Delù G, Khrais T, Lombardi D, Castelnuovo P. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol*. 2008; 22: 308-16.
7. Lund VJ, Chisholm EJ, Howard DJ, Wei WI.: Sinonasal malignant melanoma: an analysis of 115 cases assessing outcomes of surgery, postoperative radiotherapy and endoscopic resection. *Rhinology* 2012; 50: 203-210.
8. 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.
9. 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.
10. Mihajlovic M, Vljakovic S, Jovanovic P, Stefanovic V.: Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 739-753.
11. Clifton N, Harrison L, Bradley PJ, Jones NS.: Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review. *J Laryngol Otol* 2011; 125: 479-485.
12. Liétin B, Montalban A, Louvrier C i wsp.: Sinonasal mucosal melanomas. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010; 127: 70-76.
13. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL.: Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 828-834.
14. 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.
15. Marques Faria JC, Rodrigues ML, Scopel GP i wsp. The versatility of the free lateral arm flap in head and neck soft tissue reconstruction: clinical experience of 210 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008; 61: 172-179.
16. 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.
17. Kerr EH, Hameed O, Lewis JS Jr i wsp. Head and neck mucosal malignant melanoma: clinicopathologic correlation with contemporary review of prognostic indicators. *Int J Surg Pathol*. 2012; 20: 37-46.
18. Ballester Sánchez R, de Unamuno Bustos B, Navarro Mira M, Botella Estrada R. Mucosal melanoma: an update. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106: 96-103.
19. Stárek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma Res*. 2006; 16: 423-427.
20. 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.
21. Breik O, Sim F, Wong T, Nastro A, Iseli TA, Wiesenfeld D. 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.
22. 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.

23. Sun CZ, Chen YF, Jiang YE i wsp. Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma. *Oral Oncol.* 2012; 48: 647-652.
24. Patel SG, Prasad ML, Escrig M i wsp. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck.* 2002; 24: 247-257.
25. Bachar G, Loh KS, O'Sullivan B i wsp. Mucosal melanomas of the head and neck: experience of the Princess Margaret Hospital. *Head Neck.* 2008; 30: 1325-1331.
26. 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.
27. 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.
28. Wang X, Wu HM, Ren GX i wsp. Primary oral mucosal melanoma: advocate a wait-and-see policy in the clinically N0 patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70: 1192-1198.
29. American Joint Committee on Cancer. NCCN Guidelines Version 1.2015 Staging: Head and Neck cancer. Fort Washington, PA, National Comprehensive Cancer Network, 2015.
30. Lee G, Baek CH, Choi NY, Chung MK. The prognostic role of the surgical approach and adjuvant therapy in operable mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017; 10: 97-103.
31. Green B, Elhamshary A, Gomez R i wsp. An update on the current management of head and neck mucosal melanoma. *J Oral Pathol Med.* 2017;46:475-479.
32. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LG. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 2748-27456.
33. Wang R, Jing G, Lv J i wsp. Interferon- $\alpha$ -2b as an adjuvant therapy prolongs survival of patients with previously resected oral mucosal melanoma. *Genet Mol Res.* 2015; 14: 11944-11954.
34. Castelnovo P, Turri-Zanoni M, Battaglia P i wsp. Sinonasal malignancies of anterior skull base: histology-driven treatment strategies. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016; 49: 183-200.
35. Lombardi D, Bottazzoli M, Turri-Zanoni M i wsp. Sinonasal mucosal melanoma: a 12-year experience of 58 cases. *Head Neck.* 2016; 38: E1737-1745.
36. López F, Rodrigo JP, Cardesa A i wsp. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck.* 2016;38:147-155.
37. Wu Y, Zhong Y, Li C i wsp. Neck dissection for oral mucosal melanoma: caution of nodular lesion. *Oral Oncol.* 2014; 50: 319-324.
38. Krengli M, Masini L, Kaanders JH i wsp. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65: 751-759.
39. Penel N, Mallet Y, Mirabel X i wsp. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope.* 2006; 116: 993-995.
40. Lee SP, Shimizu KT, Tran LM i wsp. Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. *Laryngoscope.* 1994; 104: 121-126.
41. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, Rosenthal DS, Hanna EY. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer.* 2010;116:2215-22123.
42. Baptista P, Garcia Velloso MJ, Salvinelli F, Casale M. Radioguided surgical strategy in mucosal melanoma of the nasal cavity. *Clin Nucl Med.* 2008; 33: 14-18.
43. Lazarev S, Gupta V, Hu K, Harrison LB, Bakst R. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:1108-1118.
44. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129: 864-868.
45. Nakashima JP, Viégas CM, Fassizoli AL i wsp. Postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of primary head and neck mucosal melanomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008; 70: 344-351.
46. Vandenhende C, Leroy X, Chevalier D, Mortuaire G. Sinonasal mucosal melanoma: retrospective survival study of 25 patients. *J Laryngol Otol.* 2012; 126: 147-151.
47. Ascierto PA, Accorona R, Botti G i wsp. Mucosal melanoma of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 112: 136-152.
48. Sun CZ, Li QL, Hu ZD i wsp. Treatment and prognosis in sinonasal mucosal melanoma: A retrospective analysis of 65 patients from a single cancer center. *Head Neck.* 2014; 36: 675-681.
49. Papasprou G, Garbe C, Schadendorf D i wsp. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res.* 2011; 21: 475-482.
50. Swegal W, Koyfman S, Scharpf J i wsp. Endoscopic and open surgical approaches to locally advanced sinonasal melanoma: comparing the therapeutic benefits. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140: 840-845.
51. Ledderose GJ, Leunig A. Surgical management of recurrent sinonasal mucosal melanoma: endoscopic or transfacial resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 272: 351-356.
52. Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK i wsp. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2003; 83: 116-122.
53. Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, Li S, Kong Y, Tang B, Guo J. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- $\alpha$ 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 4488-4498.
54. Ahn HJ, Na II, Park YH i wsp. Role of adjuvant chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2010; 46: 607-611.
55. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A i wsp. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3182-3190.
56. Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:345-56.
57. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA i wsp. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer.* 2014; 50: 121-127.
58. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ i wsp. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist.* 2013; 18: 726-732.
59. Min L, Hodi FS. Anti-PD1 following ipilimumab for mucosal melanoma: durable tumor response associated with severe hypothyroidism and rhabdomyolysis. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2: 15-18.
60. 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.
61. Hamid O, Robert C, Daud A i wsp. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 134-144.
62. Ohtsuka M, Miura T, Mori T, Ishikawa M, Yamamoto T. Occurrence of psoriasiform eruption during nivolumab therapy for primary oral mucosal melanoma. *JAMA Dermatol.* 2015;151:797-799.
63. Larkin, S D'Angelo, JA Sosman i wsp. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in the treatment of advanced mucosal melanoma, society for melanoma research 2015 congress, abstract. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015, 28, 789.



64. Lawrence D, McDermott D, Hamid O i wsp. Ipilimumab (IPI) Expanded Access Program (EAP) for patients (pts) with stage III/IV melanoma: safety data by subgroups. *Ann Oncol* 2012, 23 suppl. 9: abstr. 11298.
65. Letievant JC, Poupard 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.
66. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD i wsp. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA.* 2011; 305: 2327-2334.
67. Shiga K, Ogawa T, Kobayashi T i wsp. Malignant melanoma of the head and neck: a multi-institutional retrospective analysis of cases in northern Japan. *Head Neck.* 2012; 34: 1537-1541.
68. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE i wsp. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head Neck.* 2008; 30: 1592-1598.
69. Narasimhan K, Kucuk O, Lin HS i wsp. Sinonasal mucosal melanoma: a 13-year experience at a single institution. *Skull Base.* 2009; 19: 255-262.
70. Guo J, Si L, Kong Y i wsp. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 2904-2909.
71. Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL i wsp. Sinonasal melanoma: a clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138: 347-352.
72. Gal TJ, Silver N, Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope.* 2011; 121: 2026-2033.
73. Song H, Wu Y, Ren G i wsp. Prognostic factors of oral mucosal melanoma: histopathological analysis in a retrospective cohort of 82 cases. *Histopathology.* 2015; 67: 548-556.
74. Gavriel H, McArthur G, Sizeland A, Henderson M. Review: mucosal melanoma of the head and neck. *Melanoma Res.* 2011; 21: 257-266.
75. 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.
76. Edge SB, Byrd DR, Compton CC i wsp. *AJCC Cancer staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010.
77. Koivunen P, Bäck L, Pukkila M i wsp. Accuracy of the current TNM classification in predicting survival in patients with sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope.* 2012; 122: 1734-1738.
78. Shuman AG, Light E, Olsen SH i wsp. Mucosal melanoma of the head and neck: predictors of prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 137: 331-337.
79. Khademi B, Bahrani-fard H, Nasrollahi H, Mohammadian-panah M. Primary mucosal melanoma of the sinonasal tract: report of 18 patients and analysis of 1077 patients in the literature. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011; 77: 58-64.
80. Michel J, Perret-Court A, Fakhry N i wsp. Sinonasal mucosal melanomas: the prognostic value of tumor classifications. *Head Neck.* 2014; 36: 311-316.
81. 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.
82. Bridger AG, Smee D, Baldwin MA, Kwok B, Bridger GP. Experience with mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses. *ANZ J Surg.* 2005; 75: 192-197.
83. Cheng YF, Lai CC, Ho CY i wsp. Toward a better understanding of sinonasal mucosal melanoma: clinical review of 23 cases. *J Chin Med Assoc.* 2007; 70: 24-29.
84. 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.
85. Temam S, Mamelme G, Marandas P i wsp. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer.* 2005; 103: 313-319.
86. Yii NW, Eisen T, Nicolson M i wsp. Mucosal malignant melanoma of the head and neck: the Marsden experience over half a century. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003; 15: 199-204.
87. Meleti M, Leemans CR, de Bree R i wsp. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck.* 2008; 30: 1543-1551.
88. Wermker K, Brauckmann T, Klein M i wsp. Prognostic value of S100/CD31 and S100/podoplanin double immunostaining in mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck.* 2015; 37: 1368-1374.
89. Kim DK, Kim DW, Kim SW i wsp. Ki67 antigen as a predictive factor for prognosis of sinonasal mucosal melanoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008; 1: 206-210.
90. Sen S, Chandra A, Mukhopadhyay S, Ghosh P. Sinonasal tumors: Computed tomography and MR imaging features. *Neuroimaging Clin N Am.* 2015; 25: 595-618.
91. 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.
92. Bhartiya R, Prasad KM. Malignant melanoma of nasal cavity- a case report. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: ED21-ED22.
93. Dréno M, Georges M, Espitalier F, Ferron C, Charnolé A, Dréno B, Malard O. Sinonasal mucosal melanoma: a 44-case study and literature analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017; 134: 237-242.
94. Stern SJ, Guillaumondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck.* 1991; 13: 22-27.
95. Kim HS, Kim EK, Jun HJ i wsp. Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *BMC Cancer* 2010; 10: 167.
96. Díaz Molina JP, Rodrigo Tapia JP, Llorente Pendas JL, Suárez Nieto C. Sinonasal mucosal melanomas. Review of 17 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2008; 59: 489-493.
97. Nakaya M, Mochiki M, Takeuchi S i wsp. Malignant melanoma of nasal cavity: report of 16 Japanese patients. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31: 233-237.
98. 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.
99. Peng RQ, Wu GH, Chen WK, Ding Y, Ma J, Zhang NH, Su YS, Zhang XS. Clinical characteristics and prognosis of primary nasal mucosal melanoma - a report of 44 cases. *Ai Zheng* 2006; 25: 1284-1286.
100. Wu AJ, Gomez J, Zhung JE i wsp. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33: 281-285.
101. 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.
102. Saint-Blancard P, Kossowski M. Mélanomes des muqueuses nasosinusiennes. *Presse Med.* 2006; 35: 1664-1667.
103. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2005; 28: 626-630.
104. Casiraghi O, Lefèvre M. Tumeurs malignes indifférenciées à cellules rondes des cavités naso-sinusiennes et du nasopharynx. *Ann Pathol.* 2009; 29: 296-312.
105. Douglas CM, Malik T, Swindell R i wsp. Mucosal melanoma of the head and neck: radiotherapy or surgery? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 39: 385-392.
106. Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR i wsp. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998; 23: 107-116.