

## Rola radioterapii u chorych na czerniaka błony śluzowej terenu głowy i szyi – przegląd piśmiennictwa

Beata Sas-Korczyńska<sup>1</sup> (ABDEF), Tomasz Walasek<sup>2</sup> (BDF), Anna Patla<sup>2</sup> (BF), Elżbieta Pluta<sup>2</sup> (BF), Agnieszka Szadurska<sup>2</sup> (F), Agnieszka Chrostowska<sup>1</sup> (F), Marian Reinfuss<sup>2</sup> (AEF)

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

<sup>2</sup> Zakład Radioterapii, 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

Postępowaniem z wyboru w grupie chorych na czerniaka śluzówek terenu głowy i szyi (head and neck mucosal melanoma – HNMM) jest pierwotne leczenie chirurgiczne, z próbą usunięcia nowotworu w granicach zdrowych tkanek. Niestety, uzyskanie radykalności zabiegu operacyjnego jest trudne, głównie z powodu warunków anatomicznych w terenie operowanym, związanych z bliskim sąsiedztwem wielu ważnych funkcjonalnie i krytycznych życiowo, struktur. Należy podkreślić, że HNMM cechuje się szczególnie częstym rozwojem wznów miejscowych. Analiza piśmiennictwa pokazuje, że znacząca większość badaczy dosyć jednoznacznie dowodzi, iż w porównaniu z samodzielnym leczeniem chirurgicznym, zastosowanie pooperacyjnej radioterapii (PRT) obniża częstość wznów lokalnych HNMM. Niestety, PRT nie wpływa na poprawę wyników w zakresie odległych przeżyć chorych, co wiąże się głównie z tendencją HNMM do szczególnie wczesnego i masowego rozsiewu nowotworu. Powszechnie przyjętymi wskazaniami do zastosowania PRT jest makro- lub mikroskopowa nieradykalność zabiegu operacyjnego; szersze wskazania, sugerowane przez niektórych badaczy, obejmują również chorych zoperowanych radykalnie z mikroskopowo niewielkim marginesem. Preferowana obecnie całkowita dawka promieniowania to 60-70Gy, podanych w czasie 6-7 tygodni według schematu klasycznego frakcjonowania tj. 1,8-2,0 Gy podawanych jeden raz dziennie. Natomiast do samodzielnej radioterapii (SRT) kwalifikowani są głównie chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym, albo chorzy nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego z powodu złego stanu sprawności; są w tej grupie również pacjenci, którzy nie wyrazili zgody na leczenie operacyjne. SRT stwarza szansę nie tylko dobrego efektu paliatywnego, ale i u części chorych, całkowitego wyleczenia miejscowego. Warunkiem jest zastosowanie np. IMRT (Intensity-modulated radiotherapy - Radioterapia o modulowanej intensywności wiązki) oraz podanie odpowiednio wysokiej dawki biologicznej promieniowania, najczęściej przy zastosowaniu schematu hypofrakcjonowania dawki. Niewątpliwie nadzieję na wyraźną poprawę wyleczalności miejscowej w tej grupie chorych stwarza zastosowanie radioterapii z użyciem wiązki protonowej lub jonów węgla.

**Słowa kluczowe:** czerniak śluzówek terenu głowy i szyi, radioterapia pooperacyjna, radioterapia samodzielna

### Adres do korespondencji:

Prof. COI 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./fax. 12 63 48 363; Email: z5korczy@cyf-kr.edu.pl

Liczba słów: 3766 Tabele: 0 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 89

Received: 11.04.2017

Accepted: 10.05.2017

Published: 30.06.2017

### WSTĘP

Czerniak śluzówek terenu głowy i szyi (*head and neck mucosal melanoma* – HNMM) jest rzadko występującym nowotworem, stanowiącym ok. 0,03% wszystkich nowotworów złośliwych, 1% wszystkich czerniaków i 10% czerniaków rozwijających się w terenie głowy i szyi [1-6]. Zachorowalność na HNMM oceniana jest na 0,2-1 przypadek na milion osób [7-10] i lokalizacja tego nowotworu w obrębie terenu głowy i szyi stanowi 55% wszystkich czerniaków śluzówek (*mucosal melanoma* - MM), wyprzedzając MM odbytu i odbytnicy (24%), żeńskich narządów płciowych (18%) i dróg moczowych (3%) [5, 11-13]. HNMM w 55% rozwijają się w terenie jamy nosowej i zatok obocznych nosa (*sinonasal mucosal melanoma* - SMM), w 40% w terenie jamy ustnej (*oral mucosal melanoma* – OMM) i bardzo rzadko w gardle środkowym i dolnym, krtani, tchawicy i górnej części przełyku [2, 7, 14-16].

Rokowanie w grupie chorych na HNMM jest w zasadzie złe; 5-letnie przeżycie całkowite uzyskuje się u 8-45%, najczęściej, u poniżej 30% chorych [1, 2, 12-26]. HNMM cechuje się stosunkowo częstym rozwojem wznów miejscowych (26-85%) i przerzutów odległych (18-68%) [1, 4, 11, 12, 16, 21, 26]. Postępowaniem z wyboru w tej grupie chorych jest leczenie chirurgiczne z próbą usunięcia nowotworu w granicach zdrowych tkanek [1, 2, 4, 11, 12, 17, 23, 26]. Niestety, uzyskanie radykalności zabiegu operacyjnego jest trudne z powodu: rozlanego sposobu szerzenia się HNMM, częstej wieloogniskowości tego nowotworu i skomplikowanych warunków anatomicznych w terenie operowanym, związanych z bliską obecnością wielu krytycznych życiowo struktur anatomicznych. W przypadku makro- lub mikroskopowej nieradykalności zabiegu powszechnie przyjęte jest zastosowanie pooperacyjnej radioterapii [1, 2, 4, 7, 11, 12, 16-18, 23, 26-31]. W grupie chorych nie kwalifikujących się do pierwotnego

go leczenia chirurgicznego, podejmowane są próby samodzielnej radioterapii jako leczenia radykalnego lub paliatywnego [1, 2, 4, 7, 8, 25, 26, 28, 29, 31-38], a w grupie chorych z uogólnionym procesem nowotworowym, próby leczenia systemowego (chemioterapia, immunoterapia, terapia ukierunkowana molekularnie), z ograniczoną jak dotąd skutecznością [1, 2, 8, 26, 28, 29, 34]. Powszechnie przyjęta obecnie klasyfikacja zaawansowania HNMM, została zaproponowana przez Edge i wsp. (AJCC) i Sobina i wsp. (UICC) [39, 40].

## RADIOTERAPIA POOPERACYJNA

Pooperacyjna radioterapia (PRT) jest dosyć powszechnie stosowana u chorych operowanych z powodu HNMM, pomimo, że zarówno wskazania jak i jej rzeczywista skuteczność, pozostają ciągle przedmiotem kontrowersji [1, 2, 6, 11, 17-19, 25, 29, 31, 41-58]. Znacząca większość autorów przyjmuje, że w porównaniu z samodzielnym leczeniem chirurgicznym, zastosowanie pooperacyjnej radioterapii zmniejsza częstość wznów loko-regionalnych HNMM [2, 6, 8, 17-19, 24, 27, 31, 48, 52, 53], ale nie poprawia odległych przeżyć chorych [2, 6, 17, 18, 23, 27, 31, 41, 48-53, 58, 59].

W 2003 roku Owens i wsp. wykazali poprawę wyleczalności miejscowej z 55% w grupie chorych wyłącznie operowanych, do 83% w grupie chorych pooperacyjnie napromienianych [6].

W 2005 roku podobne zjawisko stwierdzili, w badanej przez siebie grupie 69 chorych na HNMM, Temam i wsp.; miejscowe wyleczenie procesu nowotworowego uzyskano u 26% chorych wyłącznie operowanych i 62% pooperacyjnie napromienianych, pomimo, że w tej drugiej grupie było statystycznie znamienne więcej chorych z guzami o zaawansowaniu T3 i T4. Mediana przeżycia bez wznowy miejscowej wyniosła odpowiednio 9 i 33 miesiące, jednak mediana przeżycia całkowitego, w grupie wyłącznie operowanej, była większa (30 vs. 17 miesięcy); różnica ta nie była jednak znamienna statystycznie [17].

W 2006 roku Krengli i wsp. przedstawili szczegółową analizę grupy 74 chorych na HNMM; u 85,1% chorych stwierdzono lokalne zaawansowanie procesu nowotworowego, u 6,8% obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i u 8,1% obecność przerzutów odległych do płuc, wątroby lub mózgu. Sześciomiesięczne przeżycie bezobjawowe uzyskano u 90,5% (38/42) chorych napromienia-

nych pooperacyjnie, 58,8% (10/17) wyłącznie operowanych, 27,3% (3/11) wyłącznie napromienianych i 0% (0/4) poddanych chemioimmunoterapii. Prawdopodobieństwo 3-letniego wyleczenia miejscowego wyniosło 57% w grupie chorych operowanych i 74% adjuwantowo napromienianych; 3- i 10-letnie przeżycia całkowite, nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy oboma grupami chorych [31].

W materiale zaprezentowanym przez Nakashima i wsp. w 2008 roku prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego wyniosło 83,5% w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną i 75% w grupie chorych wyłącznie operowanych; 5-letnie przeżycie całkowite było identyczne w obu grupach i wyniosło 25% [53]. W tym samym roku Meleti i wsp. stwierdzili wystąpienie wznowy miejscowej u 26% chorych pooperacyjnie napromienianych i 58% wyłącznie operowanych [50], a Bachar i wsp., w badanej przez siebie grupie chorych, wykazali 5-letnie przeżycie bez objawów nowotworu u 30% chorych leczonych adjuwantowo i 17% chorych wyłącznie operowanych; wyleczalność miejscowa uległa poprawie po PRT, z 17% do 30% w ciągu 5 lat [24].

W 2010 roku opublikowano wyniki badań grupy GETTEC (Grupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou) obejmujących 160 chorych na zlokalizowaną postać HNMM, leczonych w 13 francuskich ośrodkach onkologicznych, w latach 1980-2008; 82 chorych leczono wyłącznie chirurgicznie, 78 napromieniano pooperacyjnie. Prawdopodobieństwo wznowy loko-regionalnej było znamienne statystycznie wyższe w grupie leczonej wyłącznie chirurgicznie, w porównaniu z grupą chorych leczonych PRT i wyniosło odpowiednio 55,6% vs. 29,9%. PRT nie poprawiała 5-letnich przeżyć całkowitych, które uzyskano u 46,5% chorych wyłącznie operowanych i 27,5% adjuwantowo napromienianych [18].

W tym samym 2010 roku Moreno i wsp., w oparciu o analizę 58 chorych na HNMM, leczonych w latach 1993-2004, wykazali, że PRT, w dawce 54 Gy, podanej z zastosowaniem konwencjonalnego frakcjonowania dawki, znamienne statystycznie poprawiała miejscową wyleczalność z 22% do 61% [48].

W oparciu o analizę 38 chorych Benlyazid i wsp. wykazali w 2010 roku, że zastosowanie PRT zmniejszyło wskaźnik miejscowych niepowodzeń leczenia po operacji z 57,9% do 26,3%; równocześnie stwierdzili jednak znamienne gorsze, 5-letnie przeżycie całkowite, w grupie chorych napromienianych. Według autorów

było to skutkiem zancznego odsetka chorych zoperowanych nieradykalnie makroskopowo, a następnie poddanych radioterapii [18].

W 2012 roku Chan i wsp. przedstawili analizę grupy 35 chorych leczonych w latach 1978-2009 w Hongkongu; chorzy napromieniowani pooperacyjnie mieli dłuższe przeżycie bez wznowy (55 miesięcy vs. 10 miesięcy); różnica była jednak statystycznie nieistotna [20].

W 2016 roku Samstein i wsp. opublikowali wyniki analizy grupy 78 chorych, na miejscowo zaawansowanego HNMM; 14 chorych leczono wyłącznie chirurgicznie, u 64 zastosowano pooperacyjną radioterapię, z tego u 53 była ona elementem zaplanowanego leczenia skojarzonego, natomiast u 11, leczenia radykalnego związanego z makroskopowo nieradykalnym zabiegiem operacyjnym. Zastosowano technikę IMRT u 70% chorych i radioterapię 3D konformalną u pozostałych 30% chorych. 5-lat bez wznowy procesu nowotworowego przeżyło 35% chorych wyłącznie operowanych i 59% napromieniowanych pooperacyjnie. Nie stwierdzono różnic w przeżyciach całkowitych chorych [60].

Jak zaznaczono powyżej, większość badaczy wykazuje, że pooperacyjna radioterapia nie wpływa na poprawę przeżyć całkowitych u chorych na HNMM. Już w 1999 roku wykazali to Lund i wsp. w oparciu o analizę 58 chorych i potwierdzili w 2012 roku, badając grupę 115 chorych, leczonych w latach 1963-2010; autorzy nie wykazali również poprawy w zakresie wyleczenia miejscowego po zastosowaniu pooperacyjnej radioterapii [41, 42]. W 2004 roku Prasad i wsp., w badanej przez siebie grupie chorych, stwierdzili 56,9% 3-letnich przeżyć całkowitych w grupie poddanej wyłącznie leczeniu chirurgicznemu i 43,6% leczonych metodą skojarzoną [49]; podobne zjawisko stwierdzili w 2011 roku Clifton i wsp. uzyskując odpowiednio 37,5% i 25% 5-letnich przeżyć całkowitych [58]. W 2016 roku Konuthulan i wsp. po analizie grupy 695 chorych na HNMM, stwierdzili identyczny odsetek odległych przeżyć całkowitych wynoszący 25,1% w obu porównywanych grupach chorych [59].

Nie ulega wątpliwości, że brak korzyści z zastosowania pooperacyjnej radioterapii u chorych na HNMM w zakresie odległych przeżyć bezobjawowych lub całkowitych wynika z trzech podstawowych faktów [1, 2, 4, 11, 12, 17, 18, 23, 28, 29, 44, 45, 55-57, 60-64]: 1. HNMM jest nowotworem o dużym stopniu agresywności; przerzuty odległe, będące główną przyczyną niepowodzenia leczenia

chorych na ten nowotwór, występują nawet u chorych z miejscowo niezaawansowanym procesem nowotworowym lub chorych, u których uzyskano miejscowe wyleczenie;

2. do pooperacyjnej radioterapii kwalifikowani są głównie chorzy z makro- lub mikroskopową nieradykalnością zabiegu operacyjnego lub obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Ta nieradykalność wynika oczywiście z trudności operacyjnych, związanych z anatomią terenu głowy i szyi, gdzie w bliskim sąsiedztwie znajdują się szczególnie ważne życiowo struktury; jednak istotnym, szczególnie negatywnym czynnikiem, jest tu zazwyczaj znaczne loko-regionalne zaawansowanie procesu nowotworowego, które zwiększa ryzyko niewyleczenia miejscowego;
3. z założenia chorzy kwalifikowani do pooperacyjnej radioterapii są pierwotnie w większym stopniu zaawansowania loko-regionalnego, aniżeli chorzy, u których poprzestano na radykalnym zabiegu operacyjnym.

Niezależnie od metody leczenia, względne ryzyko wystąpienia przerzutów odległych i zgonu, w badaniu GETTEC, było 3 razy większe u chorych ze wznową lokalną i/lub regionalną HNMM. Według autorów raportu, fakt ten wskazuje na znaczenie uzyskania miejscowego wyleczenia chorego na HNMM, a więc i rolę pooperacyjnej radioterapii [18].

Część autorów sugeruje stosowanie pooperacyjnej radioterapii u zdecydowanej większości chorych na HNMM, nawet zoperowanych mikroskopowo radykalnie, ale z wąskim marginesem, podkreślając, między innymi, częste występowanie wieloogniskowości HNMM [1, 7, 16, 27, 36, 48, 60]; dotyczy to w szczególności chorych na czerniaka śluzówek zatok obocznych nosa, w mniejszym stopniu czerniaka śluzówek jamy ustnej, u których znacznie większa jest możliwość radykalnego leczenia chirurgicznego. Niektórzy autorzy wątpią w skuteczność stosowania tak szerokich wskazań do adjuwantowej radioterapii [11, 27, 61].

Optymalna dawka całkowita i system frakcjonacji pooperacyjnej radioterapii chorych na HNMM nie są dotychczas definitywnie ustalone. W większości badań retrospektywnych dawka całkowita wynosiła powyżej 54 Gy podawanych w schemacie klasycznego frakcjonowania [4, 6, 11, 17, 18, 31, 45, 48, 53, 54, 61]. Obecnie powszechnie stosowana jest dawka 60-70 Gy, podawana w czasie 6-7 tygodni, z użyciem dawek frakcyjnych 1,8-2 Gy podawanych jeden raz dziennie z wykorzystaniem technik

radioterapii konformalnej, IMRT, ewentualnie z zastosowaniem wiązki protonowej lub jonów węgla [1, 48, 57]. W grupie chorych napromieniowanych pooperacyjnie, hypofrakcjonowanie dawki nie wydaje się uzasadnione [1, 7, 57]. Jak dotąd, nie udało się wykazać wyraźnego związku pomiędzy stopniem odpowiedzi, a całkowitą dawką promieniowania [31, 32, 65].

Obszar tarczowy powinien obejmować łożę po usuniętym guzie pierwotnym z marginesem zdrowych tkanek, stosownym do objęcia mikroskopowych ognisk nowotworu [7]; szczegółowe określenie obszaru tarczowego winno być uzgodnione w wielodyscyplinarnym zespole (chirurg, radiolog, patolog i radioterapeuta), w oparciu o: (i) wykonane przed zabiegiem badania kliniczne i obrazowe, (ii) dane z zabiegu operacyjnego oraz (iii) pooperacyjne badanie mikroskopowe. Margines operacyjny wolny od nacieku nowotworu powinien wynosić przynajmniej 0,5-1 cm w grupie chorych na czerniaka błony śluzowej jamy ustnej i sięgać nawet do 2-3 cm w przypadku czerniaka błony śluzowej zatok obocznych nosa [1].

Niektórzy autorzy donoszą o elektrywnym napromienianiu terenu regionalnych węzłów chłonnych (pN0 lub N0), po leczeniu chirurgicznym lokalnie zaawansowanego HNMM [17, 31, 32, 48, 54, 61, 64]. Obecnie uważa się, że nie ma podstaw do elektrywnego napromieniania węzłów chłonnych N0 u chorych z czerniakiem błony śluzowej zatok obocznych nosa; elektrywne napromienianie można rozważać u chorych na czerniaka błony śluzowej jamy ustnej, gardła czy krtani [4].

W przypadku obecności przerzutów nowotworu do regionalnych węzłów chłonnych, teren tych węzłów winien być pooperacyjnie napromieniany, dawką ok. 60 Gy. Natomiast, w przypadku gdy wymiar przerzutowo zmienionych węzłów przekracza 3cm lub stwierdza się przejście nacieku nowotworowego poza torebkę węzła, dawka pooperacyjnego napromieniania powinna wynosić ok. 66Gy [1].

Niewątpliwie agresywne leczenie chirurgiczne, skojarzone z agresywną pooperacyjną radioterapią obarczone jest ryzykiem rozwoju powikłań i poważnymi zaburzeniami czynnościowymi; z drugiej strony u chorych na zlokalizowanego HNMM podstawowym celem jest uzyskanie miejscowego wyleczenia nowotworu, gdyż zmniejsza to ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. Tak więc konieczna jest próba zrównoważenia i optymalizacji postępowania, co oczywiście jest trudne. W leczeniu chorych na HNMM coraz częściej stosowane są np. mody-

fikacje leczenia chirurgicznego, w szczególności chirurgia endoskopowa, co ma niewątpliwą wpływ na sposób stosowania radioterapii pooperacyjnej. Kojarzenie radioterapii pooperacyjnej z mało inwazyjną chirurgią, skutkuje koniecznością powiększenia objętości tarczowej i/lub podwyższenia dawki promieniowania; co dzieje się np. przy braku możliwości dokładnego określenia stanu marginesów operacyjnych [1].

## SAMODZIELNA RADIOTERAPIA

Zdecydowaną większość chorych na HNMM, poddanych samodzielnej radioterapii (SRT), stanowią chorzy z zaawansowanym, nieoperacyjnym, procesem nowotworowym, albo chorzy nie kwalifikujący się do leczenia chirurgicznego np. z powodu złego stanu sprawności czy współistniejących schorzeń, ale w tej grupie są również chorzy, którzy nie wyrazili zgody na leczenie operacyjne [1, 2, 4-6, 11, 17-19, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 35, 36, 45, 47, 55, 61, 64, 66-79]. SRT może być stosowana zarówno jako leczenie radykalne jak i paliatywne [2, 4, 7, 17, 28, 31, 35, 45, 53-55, 61, 66, 72]; udowodniono, że stosując SRT można uzyskać całkowite lub częściowe regresje nawet u chorych z miejscowo zaawansowanym HNMM [43, 44, 46, 61, 67-71, 75-79].

W 1982 roku Harwood i wsp. zaprezentowali grupę 25 chorych na HNMM poddanych SRT, z zastosowaniem hypofrakcjonowania dawki promieniowania (24 Gy w 3 frakcjach podanych w czasie 21 dni); całkowitą regresję zmian nowotworowych uzyskali u 11 (44%) chorych. Znamiennej części całkowitą regresję stwierdzano u chorych napromienianych dawką frakcyjną  $\geq 4$  Gy, w porównaniu z chorymi napromienianymi dawką  $< 4$  Gy [79].

W 1990 roku Gaze i wsp. opublikowali wyniki SRT, z klasycznym frakcjonowaniem dawki, 13 chorych z HNMM; u 8 z nich uzyskano całkowitą regresję guza pierwotnego [76].

W 1991 roku Giligan i Slevin przedstawili wyniki SRT 28 chorych na HNMM, z zastosowaniem hypofrakcjonowania dawki (50-55Gy podanych w dawkach frakcyjnych wynoszących 3-3,5 Gy); 3-letnie wyleczenie miejscowe uzyskali u 49% chorych, a 5-letnie OS u 18% chorych [67].

W 1993 roku Trotti i wsp. wykazali, że SRT jest skuteczną metodą leczenia chorych na HNMM i zarekomendowali stosowanie radioterapii według schematu hypofrakcjonowania dawki [46]. W tym samym roku Shibuya i wsp.

wykazali, że SRT dawką 70-80Gy podaną w 7-8 frakcjach, wraz z wewnątrzstym napromienianiem wiązką elektronów, jest skuteczną metodą miejscowego leczenia czerniaka śluzówki zatoki szczękowej [69].

W 1994 roku Lee i wsp. przedstawili grupę 6 chorych napromienianych radykalnie dawką 57-72 Gy klasycznie frakcjonowaną (dawka frakcyjna 1,8-2,0Gy); u żadnego chorego nie uzyskali wyleczenia miejscowego, choć stwierdzali częściowe regresje guza pierwotnego [45].

W 2002 roku Horie i wsp. przedstawili chorego na czerniaka śluzówki zatok przynosowych, napromienianego jednorazową dawką 15Gy przy pomocy Gamma Knife; leczenie miało charakter paliatywny i uzyskano częściową regresję zmian nowotworowych trwającą 7 miesięcy [72].

W 2004 roku Wada i wsp. podsumowali analizę grupy 31 chorych na HNMM; u 20 z nich zastosowano SRT, u 11 uzasadnieniem dla napromieniania była rozległa makroskopowa nieradykalność zabiegu operacyjnego. U 7 chorych zastosowano telegammaterapię kobaltem 60, a u 24 promieniowanie fotonowe o energii 10MeV. Całkowita dawka promieniowania wahała się od 32 do 64Gy (mediana, 50Gy), dawka frakcyjna od 1,5-13,8Gy; u 17 chorych dawka frakcyjna wynosiła  $\geq 3$ Gy, u pozostałych 14 chorych – 1,5-2,5Gy. Całkowitą remisję uzyskano u 9 (29%) chorych, częściową – u 18 (58%) chorych; 3-letnie przeżycie całkowite wyniosło – 33%. Nawrót miejscowy nowotworu stwierdzono u 13 (41,9%) chorych, przerzuty odległe wystąpiły u 11 (35,5%) chorych. W grupie 10 chorych napromienianych z powodu rozległej nieradykalności zabiegu nie uzyskano, w żadnym przypadku, wyleczenia miejscowego. Statystycznie znamienne większy odsetek miejscowych regresji procesu nowotworowego uzyskano u chorych napromienianych dawką frakcyjną  $\geq 3$ Gy; w tej grupie stwierdzono późne powikłania w stopniu 3 lub 4 manifestujące się martwicą śluzówki i przewlekłych krwawień [32].

W 2006 roku Krengli i wsp. wykazali, że stosując SRT według klasycznego frakcjonowania 1,8-2,0Gy, w grupie 11 chorych na HNMM u 3 (27,3%) uzyskali całkowitą remisję procesu nowotworowego w 6 miesięcy ponapromienianiu; 5-letnie OS wyniosło 13% [31].

W 2007 roku Combs i wsp. przedstawili analizę grupy 8 chorych z HNMM poddanych SRT, napromienianych techniką IMRT, dawką 66Gy konwencjonalnie frakcjonowaną (dawka frakcyjna: 1,8-2,2 Gy); 3-letnie przeżycie całko-

wite wyniosło 75%, a 3-letnie przeżycie bez wznowy miejscowej – 57,1% [73].

W 2008 Wagner i wsp. przedstawili 4 chorych napromienianych dawką całkowitą 69,2Gy, podaną według schematu frakcjonowania dawki 2 x dziennie po 1,2Gy, z przerwą 6-godzinną; wyleczenie miejscowe uzyskano u 1 (25%) chorego [61].

Christopherson i wsp. stosując dawkę 45-70Gy, przy klasycznej frakcjonacji, uzyskali wyleczenie miejscowe, przy zastosowaniu SRT, u 2 spośród 5 leczonych chorych (40%) [66].

W 2013 roku Ozyigit i wsp. przedstawili grupę 4 chorych z HNMM leczonych w latach 2007-2009 przy pomocy Cyber Knife; stosowane dawki wyniosły 30Gy podanych w 3 frakcjach lub 35Gy podanych w 5 frakcjach. U 3 chorych uzyskano całkowitą regresję guza w okresie do 26 miesięcy; u 1 – regresję częściową; 2 chorych przeżyło 2 lata bez objawów nowotworu. U jednego z nich doszło do powikłania w postaci perforacji podniebienia twardego, która wymagała zaopatrzenia operacyjnego. U 1 chorego zmarłego z powodu rozsiewu procesu nowotworowego, miał stwierdzoną martwicę części płata skroniowego mózgu [36].

W 2015 roku Bourgeois i Singh przedstawili 2 przypadki chorych na HNMM napromienianych w Roswell Park, jednorazową dawką 15Gy, przy użyciu techniki IMRT; byli to chorzy z nieoperacyjnymi wznowami po leczeniu chirurgicznym, a leczenie miało charakter paliatywny. Jeden chory przeżył 7 lat bez objawów nowotworu, drugi po uzyskaniu regresji miał wznowę miejscową procesu nowotworowego i zmarł z powodu tej wznowy oraz przerzutów odległych HNMM [35].

Nie ulega wątpliwości, że stosując SRT u chorych na HNMM, należy posługiwać się przynajmniej techniką IMRT [1, 22, 35, 36, 71, 73]. W ostatnich latach w piśmiennictwie pojawiły się liczne doniesienia dotyczące napromieniania chorych na HNMM przy użyciu protonów lub jonów węgla [22, 33, 71, 74, 80-84].

## RADIOTERAPIA PROTONOWA I Z UŻYCIEM JONÓW WĘGLA CHORYCH NA HNMM

W 2009 roku Yanagi i wsp. zaprezentowali grupę 72 chorych na HNMM, leczonych jonami węgla, w latach 1994-2004. Zastosowano schemat hypofrakcjonowania dawki promieniowania, podając 52,8-64Gy w 16 frakcjach w czasie 4 tygodni. Odsetki 5-letnich wyników

wynosiły: 84,1% (wyleczenia miejscowe), 27% (przeżycia całkowite), 39,6% (przeżycia specyficzne dla choroby). Toksyczność leczenia była na akceptowalnym poziomie, a powikłania późne wystąpiły wyłącznie w 1 lub 2 stopniu nasilenia [71].

W 2011 roku Zenda i wsp. przedstawili grupę 14 chorych na HNMM (lokalizacja nowotworu: 11 – jama nosa, 3 – zatoki przynosowe) poddanych hypofrakcjonowanej radioterapii protonowej. Zaawansowanie procesu nowotworowego: u 7 chorych T3N0M0, u 7 chorych – T4N0M0; stan sprawności oceniony wg ECOG wynosił 2 lub mniej. Zastosowano dawkę 60Gy w 15 frakcjach podawana 3 razy w tygodniu. Mediana przeżycia bez progresji wyniosła 25,1 miesiąca, 2-letnie przeżycie bez progresji – 43,7%, natomiast 3-letnie przeżycie całkowite – 58%. Objawy uboczne ocenione wg skali CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events- skala oceny toksyczności leczenia) vs. 3.0. przedstawiały się następująco: u 21% (3/14) chorych stwierdzono zapalenie śluzówek w stopniu 3, a u 14% (2/14) neuropatia w stopniu 3 pozostałe objawy były w stopniu 1-2. Z późnych powikłań, u 2 chorych stwierdzono pogorszenie ostrości wzroku [22].

W 2014 roku Fuji i wsp. opublikowali wyniki analizy grupy 20 chorych na zaawansowanego miejscowo HNMM (N0, M0), napromienianych wiązką protonową w latach 2006-2010; 8 chorych było nieoperacyjnych, a 12 odmówiło leczenia chirurgicznego. Całkowita dawka promieniowania wynosiła 70GyE, podanych w 20 frakcjach, po 3,5GyE na frakcję. 3- i 5-letnie przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 68% i 54%; mediana przeżycia – 39 miesięcy; 5-letnie przeżycie bez objawów procesu nowotworowego, uzyskano u 38% chorych. Miejscowe wyleczenie nowotworu, odpowiednio 3- i 5-letnie, stwierdzono u 70% i 62% chorych. U 4 chorych doszło do rozwoju wznowy miejscowej, w tym u 2 w terenie napromienianym i u 2 poza nim; przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i przerzuty odległe wystąpiły u 7 chorych. Ostry odczyn popromienny na śluzówkach w 3 stopniu nasilenia wg skali CTCAE vs. 3.0 stwierdzono u 3 chorych, a podobny odczyn na skórze u 1 chorego. Późne uszkodzenia nerwu wzrokowego w 4 stopniu nasilenia wg skali EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), wystąpiły u 3 chorych, u których nowotwór naciskał ten nerw, a całkowita dawka promieniowania przekroczyła 50 GyE. Nasilenie pozostałych odczynów popromiennych (zapalenie

śluzówek, zapalenie skóry, zapalenie rogówki, zaburzenia funkcji powieki) oraz późnych powikłań (zatykanie i krwawienie z nosa, watering eyes, martwica kości, przewlekłe zapalenie ucha środkowego) nie przekraczało 2 stopnia [33].

W 2014 roku Demizu i wsp., z Hyogo Ion Beam Medical Center, przedstawili wyniki analizy grupy 62 chorych na HNMM (N0, M0), w stanie sprawności wg skali WHO  $\leq 2$ , napromienianych wiązką protonową (33 chorych) lub jonami węgla (29 chorych). U 45 (72,6%) nowotwór zlokalizowany był w jamie nosowej, u 11 (17,7%) w zatokach przynosowych i u 6 (9,7%) w jamie ustnej. U 37% (59,7%) chorych, całkowita dawka promieniowania wyniosła 65 GyE w 26 frakcjach, u pozostałych 25 (40,3%) – 70,2 GyE w 28 frakcjach; stosując 5 frakcji w tygodniu Średni czas obserwacji wyniósł 18 miesięcy (5,2-82,7), a 2-letnie wyleczenie miejscowe uzyskano u 78% chorych, przeżycie wolne od progresji u 31%, przeżycie całkowite u 61%. Nie wykazano żadnych znaczących różnic w wynikach leczenia chorych napromienianych wiązką protonową i wiązką jonów węgla. U 8 chorych doszło do wznowy miejscowej, a u 29 wystąpiły przerzuty odległe. Ostry odczyn popromienny na śluzówkach (stopień 3) stwierdzono u 29% chorych, na skórze u 11%. Późne powikłania w stopniu 3 lub 4 stwierdzono u 8% chorych; u 3 chorych – katarakta i ciężkie zapalenie śluzówek jamy ustnej (stopień 3), retinopatia (stopień 4) u 1 chorego i obfite krwotoki z jamy nosa też u 1 chorego [74].

W 2016 roku Zenda i wsp. przedstawili wyniki analizy grupy 32 chorych napromienianych wiązką protonową o energii 150-190MeV, w latach 2008-2012. U 28 (87,5%) HNMM był zlokalizowany w jamie nosowej, u 4 (12,5%) w zatokach przynosowych; zaawansowanie nowotworu oceniono na T3N0M0 u 11 (34,4%) chorych i T4N0M0 u 21 (65,6%). Dawka całkowita wynosiła 60GyE, podanych w 15 frakcjach, 3 razy w tygodniu. Wyleczenie miejscowe, do 1 roku, uzyskano u 75,8% chorych; 3-letnie przeżycie całkowite u 46,1%, a 3-letnie przeżycie bez progresji – 36,4%. Główną przyczyną zgonów był rozwój przerzutów odległych HNMM. Ostry odczyn popromienny (nasilony w 3 stopniu) na śluzówkach wystąpił u 1 chorego, na skórze, u 4 chorych (wg CTCAE v. 4.0) [82].

W tym samym roku Musha i wsp. zaprezentowali przypadek chorego na czerniaka błony śluzowej jamy ustnej (OMM), o zaawansowaniu T4aN0M0, leczonego SRT przy pomocy jonów węgla oraz równoczesną chemioterapią

(dakarbazyna, reimustyna, winkrystyna). Chory otrzymał dawkę 57,6GyRBE (Relative Biological Effectiveness-Współczynnik Skuteczności Biologicznej) w 16 frakcjach w czasie 4 tygodni; chory żył w momencie publikacji, 35 miesięcy bez wznowy procesu nowotworowego; nie zaobserwowano późnych uszkodzeń popromiennych [85].

Również w 2016 roku Naganawa i wsp. opublikowali wyniki analizy grupy 19 chorych na OMM leczonych SRT z użyciem jonów węgla. U 14 chorych zaawansowanie procesu nowotworowego oceniono na T3N0M0, u 3 T4aN0M0 i 2 T4N1M0. Najczęstszą lokalizacją guza pierwotnego było podniebienie twarde. Chorzy otrzymali dawkę 57,6Gy (RBE) w 16 frakcjach. 5-letnie wyleczenie miejscowe uzyskano u 89,5% chorych, przeżycie całkowite u 57,4% i przeżycie bez progresji 51,6%. Martwicę kości w 3 stopniu nasilenia stwierdzono u 3 chorych, a w 3 – u 4 chorych; znaczącym czynnikiem ryzyka rozwoju tej martwicy była obecność zębów w terenie napromienianym [86].

Podsumowując, dane piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, iż niewyleczenie miejscowe HNMM zwiększa ryzyko rozwoju przerzutów odległych. Pooperacyjna radioterapia niewątpli-

wie wpływa na poprawę odsetek wyleczeń miejscowych, ale pozostaje bez wpływu na całkowite przeżycie chorych. Z jednej strony jest to wynikiem znacznej agresywności HNMM, a drugiej efektem tego, iż do skojarzonego leczenia kwalifikowani są chorzy w większym stopniu zaawansowania aniżeli leczeni wyłącznie chirurgicznie. Piśmiennictwo wskazuje również, że u chorych pierwotnie nieoperacyjnych lub nieoperowanych, samodzielnie stosowana radioterapia stwarza szanse nie tylko dobrego efektu paliatywnego, ale i, u części chorych, całkowitego wyleczenia. Warunkiem jest zastosowanie zaawansowanych konformalnych technik radioterapii (np. IMRT) oraz odpowiednio wysokiej dawki biologicznej (np. zastosowanie schematu hypofrakcjonowania dawki). Niewątpliwie nadzieję na wyraźną poprawę wyleczalności miejscowej u chorych na HNMM stwarza zastosowanie radioterapia z użyciem wiązki protonów lub jonów węgla. Wydaje się oczywiste, że radioterapia może być stosowana również w paliatywnym postępowaniu u chorych z wznowami loko-regionalnymi lub przerzutami odległymi HNMM, brak jest jednak jakichkolwiek znaczących danych piśmiennictwa na ten temat [1, 2, 4, 84, 87-89].

1. Troussier I., Baglin A.C., Marcy P.Y. i wsp. Mélanomes muqueux de la tête et du cou : état actuel des pratiques et controverses. *Bull. Cancer* 2015; 102: 559-67.
2. 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: 1859-71.
3. Dominiak N.R., Wick M.R., Smith M.T. Mucosal melanomas: site-specific information, comparisons with cutaneous tumors, and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2016; 33: 191-7.
4. 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: 1108-18.
5. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. 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: 1664-78.
6. Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. 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: 864-8.
7. Thariat J., Poissonnet G., Marcy P.Y. i wsp. Effect of surgical modality and hypofractionated split-course radiotherapy on local control and survival from sinonasal mucosal melanoma. *Clin Oncol* 2011; 23: 579-86.
8. Letievant J.C., 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.
9. Marcus D.M., Marcus R.P., Prabhu R.S. i wsp. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *J Skin Cancer* 2012; 23: 16-93.
10. 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.
11. Keller D.S., Thomay A.A., Gaughan J. i wsp. Outcomes in patients with mucosal melanomas. *J Surg Oncol* 2013; 108: 516-20.
12. Zhu H., Dong D., Li F. i wsp. Clinicopathologic features and prognostic factors in patients with non-cutaneous malignant melanoma: a single-center retrospective study of 71 cases. *Int J Dermatol* 2015; 54: 1390-5.
13. Sen S., Chandra A., Mukhopadhyay S., Ghosh P. Sinonasal Tumors: Computed Tomography and MR Imaging Features. *Neuroimaging Clin N Am* 2015; 25: 595-618.
14. Patrick R.J., Fenske N.A., Messina J.L. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 828-34.
15. Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997; 80: 1373-86.
16. Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M. i wsp. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24: 247-57.
17. Temam S., Mamelle G., Marandas P. i wsp. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005; 103: 313-9.
18. 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: 1219-25.

19. Gal T.J., Silver N., Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope* 2011; 121: 2026-33.
20. Chan R.C., Chan J.Y., Wei W.I. Mucosal melanoma of the head and neck: 32-year experience in a tertiary referral hospital. *Laryngoscope* 2012; 122: 2749-53.
21. Huang S.F., Liao C.T., Kan C.R., Chen I.H. Primary mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: 12 years of experience. *J Otolaryngol* 2007; 36: 124-9.
22. Zenda S., Kawashima M., Nishio T. i wsp. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 135-9.
23. Francisco A.L., Furlan M.V., Peresi P.M. 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: 135-40.
24. Bachar G., Loh K.S., O'Sullivan B. i wsp. Mucosal melanomas of the head and neck: experience of the Princess Margaret Hospital. *Head Neck* 2008; 30: 1325-31.
25. Oxenberg J., Kane J.M. 3rd. The role of radiation therapy in melanoma. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 1031-47.
26. Sánchez R.B., Bustos B.U., Mira M.N., Estrada R.B. Mucosal melanoma: an update. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 96-103.
27. Postow M.A., Hamid O., Carvajal R.D. Mucosal melanoma: pathogenesis, clinical behavior, and management. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 441-8.
28. Rawal Y.B., Dodson T.B., Bal H.S. Oral melanoma: Relevance to the dental team members. *J Am Dent Assoc* 2017; 148: 113-119.
29. Khalil D.N., Carvajal R.D. Treatments for noncutaneous melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014; 28: 507-21.
30. 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: 548-56.
31. Krengli M., Masini L., Kaanders J.H. 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: 751-9.
32. Wada H., Nemoto K., Ogawa Y. i wsp. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 495-500.
33. Fuji H., Yoshikawa S., Kasami M. i wsp. High-dose proton beam therapy for sinonasal mucosal malignant melanoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 162.
34. 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: 1066-77.
35. Bourgeois D.J. 3rd, Singh A.K. Single-fraction stereotactic body radiation therapy for sinonasal malignant melanoma. *Head Neck* 2015; 37: E34-7.
36. Ozyigit G., Cengiz M., Yazici G. i wsp. Robotic stereotactic body radiotherapy in the treatment of sinonasal mucosal melanoma: report of four cases. *Head Neck* 2013; 35: E69-73.
37. American Joint Committee on Cancer. NCCN Guidelines Version 1.2015 Staging: Head and Neck cancer. Fort Washington, PA, National Comprehensive Cancer Network, 2015.
38. Stárek I., Koranda P., Benes P. Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma Res* 2006; 16: 423-7.
39. Edge S.B., Compton C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-4.
40. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittkind C. TNM. *Klasyfikacja nowotworów złośliwych. UICC International Union Against Cancer. Via Medica* 2010: 41-42.
41. Lund V.J., Howard D.J., Harding L., Wei W.I. Management options and survival in malignant melanoma of the sinonasal mucosa. *Laryngoscope* 1999; 109: 208-11.
42. Lund V.J., Chisholm E.J., Howard D.J., Wei W.I. Sinonasal malignant melanoma: an analysis of 115 cases assessing outcomes of surgery, postoperative radiotherapy and endoscopic resection. *Rhinology* 2012; 50: 203-10.
43. Andersen L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J Otolaryngol* 1992; 21: 180-5.
44. Stern S.J., Guillaumondegui O.M. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1991; 13: 22-7.
45. Lee S.P., Shimizu K.T., Tran L.M. i wsp. Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. *Laryngoscope* 1994, 104, 121-6.
46. Trotti A., Peters L.J. Role of radiotherapy in the primary management of mucosal melanoma of the head and neck. *Semin. Surg. Oncol.* 1993; 9: 246-50.
47. Yii N.W., 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.
48. Moreno M.A., Roberts D.B., Kupferman M.E. i wsp. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 2010; 116: 2215-23.
49. Prasad M.L., Patel S.G., Huvos A.G. i wsp. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004; 100: 1657-64.
50. Meleti M., Leemans C.R., 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: 1543-51.
51. Wushou A., Hou J., Zhao Y.J., Miao X.C. Postoperative adjuvant radiotherapy improves loco-regional recurrence of head and neck mucosal melanoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43: 553-8.
52. Krengli M., Jereczek-Fossa B.A., Kaanders J.H. i wsp. What is the role of radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the head and neck? *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 121-8.
53. Nakashima J.P., Viégas C.M., Fassizoli A.L. i wsp. Postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of primary head and neck mucosal melanomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008; 70: 344-51.
54. Saigal K., Weed D.T., Reis I.M. i wsp. Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy. *ISRN Oncol* 2012; 2012: 785-131.
55. 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: 1039-46.
56. Medina J.E., Ferlito A., Pellitteri P.K. i wsp. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2003; 83: 116-22.
57. Wu A.J., Gomez J., Zhung J.E. i wsp. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 281-5.
58. Clifton N., Harrison L., Bradley P.J., Jones N.S. Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review. *J Laryngol Otol* 2011; 125: 479-85.
59. Konuthula N., Khan M.N., Parasher A. i wsp. The presentation and outcomes of mucosal melanoma in 695 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017; 7: 99-105.
60. Samstein R.M., Carvajal R.D., Postow M.A. i wsp. Localized sinonasal mucosal melanoma: outcomes and associations with stage, radiotherapy, and positron emission tomography response. *Head Neck* 2016; 38: 1310-7.
61. Wagner M., Morris C.G., Werning J.W., Mendenhall W.M. Mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 43-8.



62. Tomicic J., Wanebo H.J. Mucosal melanomas. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 237-52.
63. Moreno M.A., Hanna E.Y. Management of mucosal melanomas of the head and neck: did we make any progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 18: 101-6.
64. Nandapalan V., Roland N.J., Helliwell T.R. i wsp. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998; 23: 107-16.
65. Martin J.M., Porceddu S., Weih L. i wsp. Outcomes in sinonasal mucosal melanoma. *ANZ J Surg* 2004; 74: 838-42.
66. Christopherson K., Malyapa R.S., Werning J.W. i wsp. Radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 87-9.
67. Gilligan D., Slevin N.J. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol* 1991; 64: 1147-50.
68. Douglas C.M., Malik T., Swindell R. i wsp. Mucosal melanoma of the head and neck: radiotherapy or surgery? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39: 385-92.
69. Shibuya H., Takeda M., Matsumoto S. i wsp. The efficacy of radiation therapy for a malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 35-9.
70. Blake P.R., Catterall M., Errington R.D. Treatment of malignant melanoma by fast neutrons. *Br J Surg* 1985; 72: 517-9.
71. Yanagi T., Mizoe J.E., Hasegawa A. i wsp. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 15-20.
72. Horie N., Takahashi N., Furuichi S. i wsp. Gamma knife radiosurgery for malignant melanoma in the paranasal sinuses: case report. *No Shinkei Geka* 2002; 30: 753-7.
73. Combs S.E., Konkel S., Thilmann C. i wsp. Local high-dose radiotherapy and sparing of normal tissue using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 63-8.
74. Demizu Y., Fujii O., Terashima K. i wsp. Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 186-91.
75. Guzzo M., Grandi C., Licitra L. i wsp. Mucosal malignant melanoma of head and neck: forty-eight cases treated at Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 316-9.
76. Gaze M.N., Kerr G.R., Smyth J.F. Mucosal melanomas of the head and neck: The Scottish experience. The Scottish Melanoma Group. *Clin. Oncol (R Coll Radiol)* 1990; 2: 277-83.
77. De Meerleer G.O., Vermeersch H., van Eijkeren M. i wsp. Primary sinonasal mucosal melanoma: three different therapeutic approaches to inoperable local disease or recurrence and a review of the literature. *Melanoma Res* 1998; 8: 449-57.
78. Kingdom T.T., Kaplan M.J. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 1995; 17: 184-9.
79. Harwood A.R., Cummings B.J. Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1121-6.
80. Espenel S., Trone J.C., Vallard A. i wsp. Cancers rares et nouvelles techniques de radiothérapie. *Bull Cancer* 2015; 102: 105-12.
81. Mizoe J.E., Hasegawa A., Jingu K. i wsp. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2012; 103: 32-7.
82. Zenda S., Akimoto T., Mizumoto M. i wsp. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiother Oncol* 2016; 118: 267-71.
83. Loree T.R., Mullins A.P., Spellman J. i wsp. Head and neck mucosal melanoma: a 32-year review. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 372-5.
84. Ascierto P.A., Accorona R., Botti G. i wsp. Mucosal melanoma of the head and neck. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017; 112: 136-152.
85. Musha A., Saitoh J.I., Shirai K. i wsp. Oral mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 284.
86. Naganawa K., Koto M., Takagi R. i wsp. Long-term outcomes after carbon-ion radiotherapy for oral mucosal malignant melanoma. *J Radiat Res* 2016; doi: 10.1093/jrr/rrw117.
87. Li W., Yu Y., Wang H. i wsp. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 758.
88. Pittaka M., Kardamakis D., Spyropoulou D. Comparison of International Guidelines on Mucosal Melanoma of the head and neck: a comprehensive review of the role of radiation therapy. *In Vivo* 2016; 30: 165-70.
89. López F., Rodrigo J.P., Cardesa A. i wsp. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck* 2016; 38: 147-55.