

Mandibular gingivanın mukozal melanomu

M. Güven GÜVENÇ *, Gül ÖZBİLEN ACAR **, Hüseyin İŞILDAK ***, Şahin ÖĞREDEN ****, İrfan DEVRANOĞLU ***, Cüyan DEMİRKESEN *****

ÖZET

Mukozal malign melanom (MMM) baş boyun bölgesinde ender görülen bir tümördür. MMM'ler deri malign melanomlarına (MM) göre çok daha agresiftirler. Diğer taraftan baş boyun bölgesinin kompleks bir anatomiye sahip olması tümörün cerrahi olarak tam eksizyonunu güçleştirir. Bu yüzden erken tanı ve erken tedavi ayrı bir önem kazanır. Oral kavite MMM'leri tüm oral malignitelerin % 0.5'ini oluştururlar. Mandibular gingivanın MMM'si de oldukça enderdir. Deri MM'lerinin değişik formları açık bir şekilde tanımlanmış olmasına karşın, MMM'lerle ilgili geniş seriler bulunmaması nedeniyle bu konudaki bilgi birikimi sınırlıdır.

Bu makalede, mandibular gingivada yerleşen MMM nedeniyle daha önce opere olmuş ve lokorejyonel nüks ile kliniğimize refere edilen 29 yaşındaki bir kadın hasta sunulmuş ve MMM'lerin klinik, histopatolojik özellikleri ile tedavi modaliteleri tartışılarak literatürle birlikte gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Mukozal malign melanom, gingiva, mandibula

SUMMARY

Mucosal melanoma of the mandibular gingiva

Mucosal malignant melanoma (MMM) is an uncommon tumour of the head and neck region. MMMs are much more aggressive than cutaneous malignant melanomas (MM). Complete surgical excision of the tumour is difficult due to complex anatomy of the head and neck region. Therefore early diagnosis and early treatment deserve a special significance. Oral cavity MMMs account for 0.5 % of the oral malignancies. MMM of the mandibular gingiva is also very rare. Although various types of cutaneous MMs have been clearly described, data on MMMs is quite limited due to the lack of large series.

In this article, we report a 29 year-old female patient who was previously operated for MMM of the mandibular gingiva. She was referred to our institution with locoregional recurrent disease. We discuss clinical and histopathological features of MMMs and therapeutic modalities in line with the literature.

Key words: Mucosal melanoma, gingiva, mandible

Malign melanom (MM) kötü prognozlu tümörlerden biridir. Oral mukozal malign melanom (MMM) baş boyunda ender görülen bir tümördür. MMM'ler deri MM'lerine göre % 10 ile % 38 arasında değişen bir 5 yıllık sürviyle daha agresiftirler⁽¹⁾. Diğer taraftan baş boyun bölgesinin kompleks bir anatomiye sahip olması tümörün cerrahi olarak tam eksizyonunu güçleştirir. Bu yüzden erken tanı ve erken tedavi ayrı bir önem kazanır. Baş boyun MM'leri arasında oral kavite MM'leri oldukça enderdir ve oral malignitelerin % 0,5'ini oluştururlar. Oronazal bölgede MMM'lerin yaklaşık yarısı

sı (% 48) oral kavitede meydana gelirken, nazal kavite MMM'leri % 44 ve sinüs MMM'leri % 8 oranında görülmektedir⁽²⁾. Oral MMM'lerin yaklaşık dörtte üçü palatal mukozada ya da üst alveolde görülür⁽³⁾. Mandibular gingivanın MMM'si ise oldukça enderdir.

Bu makalede mandibular gingivada ve submental bölgede nüks MMM nedeni ile opere edilen 29 yaşında bir kadın hasta sunulmuş ve MMM'lerin klinik, histopatolojik özellikleri ile birlikte MMM'ye güncel tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Geliş tarihi: 27.02.2013

Kabul tarihi: 13.08.2013

* İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

** T.C.S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği

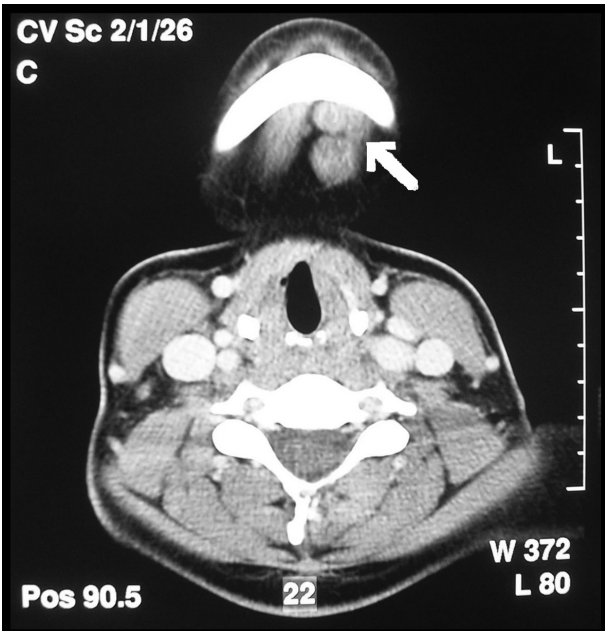
*** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

**** S.B. Büyükdere Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

***** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı



Resim 1. Gingivada morumsu renkli mukozal malign melanom kitlesi görülüyor.



Resim 2. Preoperatif aksiyal BT'de submental lenfadenopati görülüyor.

OLGU

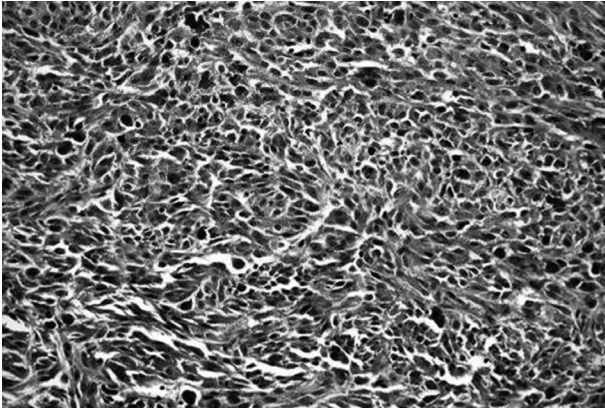
Yirmi dokuz yaşındaki kadın hasta bir dış merkezden mandibula gingivasında MM tanısıyla İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalına refere edildi. Hasta 4 yıl önce alt kesici dişlere komşu gingivada kitle nedeniyle başka bir Kulak Burun Boğaz Kliniğine başvurmuş. Kitle genel anestezi altında total olarak eksize edilmiş. Piyesin histopatolojik inceleme sonucu gingival MM olarak gelmiş. Hasta operasyon sonrasında kemoterapi (KT) ya da radyoterapi (RT) almamış. Kliniğimize başvurusundan altı ay önce



Resim 3. Segmenter mandibulektomi uygulanarak gingivada yer alan tümörün submental kitle ile birlikte en bloc rezeke edildiği görülmekte.

alt çene dişetinde (eski operasyon bölgesinde) ve çene altında kitleler ortaya çıkmış ve kitleler zamanla büyümüş.

Hastanın yapılan KBB muayenesinde alt kesici dişlere komşu gingivada 1x1 cm çapında mor renkli, frajil bir kitle ve submental bölgede yaklaşık 2x1 cm boyutlarında, fiks, sert ve düzgün sınırlı kitle tespit edildi (Resim 1). Bunun dışında boyunda palpabl kitle yoktu ve rutin KBB muayenesinde başka bir patolojik bulgu yoktu. Boyun aksiyal bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde submental 2x1 cm boyutunda lenfadenomegaliyle uyumlu kitle ayrıca boyunda multipl mikrolenfadenopatiler saptandı (Resim 2). Nüks MMM tanısıyla hastaya radyolojik olarak uzak metastaz taraması yapıldı, herhangi



Resim 4. Malign melanom; pigment yüklü iğsi hücreler (HEX200).

bir metastaz tespit edilmedi. Ardından hasta opere edildi. Segmenter mandibulektomi yapılarak gingivadaki tümöral kitle submental lenf nodu ile birlikte en bloc olarak eksize edildi ve bilateral I.-V. seviyeleri içeren boyun diseksiyonu yapıldı (Resim 3). İliak krest kemik greft alınarak mini plak-vida ile mandibula rekonstruksiyonu sağlandı.

Eksize edilen mandibular gingiva dokusunun histopatolojik incelemesinde MM ve submental lenfadenopatinin incelemesinde de perinodal yayılımı olan MM metastazı tespit edildi (Resim 4). Boyun diseksiyonu materyalinde ise metastaz tespit edilmedi. Hasta Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi Bölümü ile konsülte edildi ve hastaya radyoterapi uygulanmasına karar verildi. Ancak hasta radyoterapi almayı reddetti.

Ameliyat tarihinden 2 ay sonra sağ mandibular bölgede şişlik nedeniyle kliniğimize yine başvuran hasta ön planda nüks düşünülerek interne edildi. Genel anestezi altında operasyona alınan hastada iliak krest greftin nekroza gittiği ve plağın ekspoze olduğu görüldü, ayrıca etraf yumuşak doku ve kemik dokuda yoğun inflamasyon izlendi. Bu nedenle yeni bir rekonstrüksiyon cerrahisi yapılmadı. Eski greft titanyum plak ile beraber çıkarıldı. Hastaya parenteral antibiyotik içeren medikal tedavi verildi. Rekonstrüksiyon amacıyla ileriki bir tarihte başka bir operasyon planlanarak hasta taburcu edildi.

Hastanın daha sonraki 3 aylık takibinde Pozitron

Emisyon Tomografisi (PET) ile aksiyal ve koronal kraniyal BT ve toraks BT görüntülemeleri yapıldı. Bu tetkiklerde akciğer metastazı ve intrakraniyal metastaz tespit edildi. Hastaya intrakraniyal metastazı için 10 kür 3000 rad radyoterapi uygulandı. Daha sonra 4 kür KT verildi. Dördüncü kürden sonra KT'ye devam etmeyen ve başka bir şehirde oturan hastanın telefonla yapılan takibinde hastanın operasyondan 11 ay sonra kaybedildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

MM'lerin yaklaşık % 1'i mukozal yüzeylerden kaynaklanır ^(2,3). Ancak coğrafi farklılıklar söz konusu olabilmektedir. Baş boyun MMM'lerinin Batı ülkelerinde tüm MM olgularının % 1.7'sini, Japonya'da ise % 23.3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir ^(4,5). Baş boyun MMM'lerinin tüm MMM'ler içindeki oranı ise % 55'tir ⁽²⁾. En sık rastlanılan baş boyun bölgesi MMM'leri oral kavite, nazal kavite, paranasal sinüs MMM'leri, bunları takiben de farenks ve larenks MMM'leridir ^(2,6). Oral MMM'lerin en yüksek insidansının 41-60 yaş arasında olduğu ve erkek/kadın oranının 2:1 olduğu bildirilmiştir ^(7,8). Oral kavitedeki MMM'ler daha çok sert damakta ve maksiler gingivada görülmektedir ^(3,9). Diğer tutulan bölgeler arasında labial ve bukkal mukoza ile dil sayılabilir. MMM'ler ektoderm kökenli mukozada yer alan nöroektoderm kaynaklı melanositlerden köken alır ⁽¹⁰⁾. Nazofarenks ve larenks endoderm kaynaklı mukoza içerdüğinden melanom gelişme riski çok azdır ^(11,12).

Deri MM'leri için risk faktörleri arasında güneş ışığı (Özellikle UVB), genetik yatkınlık (% 10 ailesel), sporadik ve sendromik displastik nevüs (% 100 melanoma dönüşüm), kseroderma pigmentozum, dev konjenital nevüs, immünsüpresyon ve bazı karsinogenler (EBV, tütün, formaldehit) sayılabilir. Söz konusu bu faktörlerden mümkün olduğunca korunmak önemlidir. Ancak MMM'ler için deri MM'lerindeki risk faktörlerinin mevcut olduğu gösterilememiştir.

Üst aerodijestif traktus melanomlarının % 84'ünün boyunda lenfadenopati ile ortaya çıktığı bildirilmiştir ⁽¹³⁾. Oral MMM'li hastaların yaklaşık 1/3'i tanı

sırasında asemptomatiktir; en sık semptom ise kanamadır ⁽¹⁴⁾. Oral MMM'lerin diğer semptomları arasında kitle, lenfadenopati, ülser ve pigmentasyon sayılabilir. Oral melanomlar çoğunlukla pigmente maküller ya da nodüller olarak ortaya çıkarlar. Yüzde 5 ile % 20 arasında değişen oranlarda ise lezyonlar amelanositik ya da pembe olabilirler ^(15,16). Olguların yaklaşık 1/3'ünde siyah pigmente lezyon öyküsünün birkaç ay ya da yıl olduğu bildirilmiştir ⁽⁸⁾. Hastamızın öyküsü 4 yıllık.

Mukozal ve deri MM'lerinin histolojisi benzerdir. MMM'de melanin pigmenti % 50-70 olguda ortaya koyulabilir ⁽¹⁷⁾. Melanin pigmentinin ortaya koyulmadığı durumlarda lentiginöz atipik melanositler veya mukozal junctional yuvalar aranır. Eğer bu bulgular da yoksa, özellikle insizyonel biopsilerde ayırıcı tanı kolay değildir. Histopatolojik tanı lenfoma, kötü diferansiye karsinom, sarkom, anjiyosarkom, primitif nöroektodermal tümör (PNET) ve rabdomyosarkomlar ile karışabilir. Tümörün melanositik olduğunun ortaya koyulması için S-100, HMB-45 (anti human melanoma antijeni), Melan-A gibi immünohistokimyasal belirteçler kullanılır ^(18,19). Son yıllarda oral ve sinonazal melanom olgularının tanısında güvenle tek başına kullanılabilen tirozinaz antikoru T311 geliştirilmiştir ⁽²⁰⁾.

Deri MM'leri için uygulanan standart evreleme sistemi, mukozada derideki papiller ve retiküler dermis gibi histolojik nirengi noktalarının olmaması nedeniyle MMM'ler için uygulanamaz ^(21,23). Günümüzde klinikte üç evreli bir sistem kullanılmaktadır: lokal sınırlı lezyonlar evre I, lenf nodu metastazı varsa evre II, uzak metastaz varsa evre III olarak değerlendirilmektedir ⁽²⁴⁾. İnvazyon derinliği 0.5 mm'yi aşınca oral MMM'lerin prognozunda belirgin bir kötüleşme olduğu ortaya koyulmuştur ⁽²⁴⁾. MMM'lerin 5 yıllık sürvilerinin %10-20 arasında değiştiği bildirilmiştir ^(21,25,26). Oral MMM'lerin prognozu deri MM'lerine göre daha kötüdür, çünkü bu tümörlerin metastaz yapma ve çevre dokuya lokal invazyon yapma eğilimleri daha fazladır. Kötü prognozun diğer nedenleri arasında özellikle damak ve alveoler krestte yeterli genişlikte rezeksiyon yap-

ma güçlüğü ve hastaların yaşı öne sürülmüştür ⁽¹¹⁾. En sık metastaz lenf nodlarına, karaciğere ve akciğere olmaktadır. Prognoz açısından en önemli bulgu uzak metastaz varlığıdır, ancak uzak metastazın yanı sıra rejyonel lenf nodu tutulumu da önemlidir. Yü ve ark. sürvinin belirlenmesinde tek bağımsız belirleyici faktörün hastalığın tanı anındaki evresi olduğunu bildirmişlerdir ⁽²⁷⁾. Pandey ve ark. ⁽¹³⁾ semptomlarının süresi 3 aydan az olan hastaların sürvilerinin daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bir çalışmada, 203 olguya dayanan 5 serinin gözden geçirilen verilerine göre 5 yıl yaşama oranları nazal melanom için % 31, sinüzal melanom için % 0, oral melanom için % 12, farengeal melanom için % 13 olarak bildirilmiştir ⁽¹¹⁾.

Genel olarak MMM tedavisi standardize edilememiştir. Bu hastalar % 90 oranında lokal nüks ve uzak metastaz ile kaybedilmektedir. Daha çok kabul gören tedavi cerrahi olarak rezeksiyon ve ardından adjuvan radyoterapidir (RT). Cerrahide en önemli nokta, cerrahi sınırların negatif olmasıdır. Kanetaka ve ark.'nın baş-boyun MMM'leri üzerine yaptıkları bir çalışmada 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı cerrahi sınırı pozitif olan olgularda % 0 iken, söz konusu oranın cerrahi sınırı negatif olan olgularda % 50'ye çıktığı ortaya koyulmuştur ⁽²⁸⁾. Postoperatif adjuvan RT çok sayıda boyun metastazı veya kapsül invazyonu olan olgularda lokal nüks riskini düşürmek amacıyla uygulanmaktadır. Erken evre postoperatif RT uygulanan tümörlerde hastalıksız sağkalımın ileri evre postoperatif RT almayan olgulara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir ⁽²⁹⁾. Ang ve ark. 1.5 mm'den daha büyük veya metastatik lenf bezi olan baş-boyun yerleşimli MMM olgularına preoperatif veya postoperatif dönemde 4-5 fraksiyonda 24-30 Gy RT uygulamış ve lokal bölgesel kontrol oranlarının yükseldiğini bildirmişlerdir ⁽³⁰⁾. Değişken yoğunluklu radyoterapi (DYRT) yöntemi ile tedaviye ilişkin toksisite azaltılıp lokal kontrolün artırılabilceği ortaya koyulmuştur ⁽³¹⁾. Ancak RT uzak metastazı önleyememektedir ^(29,32). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda yüksek doz fraksiyone RT ile lokal kontrol açısından küratif cerrahiyle neredeyse benzer sonuçlar elde edile-

bildiği ortaya koyulmuştur^(33,34). Wada ve ark.⁽³⁵⁾ yüksek doz fraksiyone RT'nin lokal kontrol ve sağkalım açısından daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmiştir. Günümüzde adjuvan KT uygulamaları hâlen tatmin edici sonuçlar verememektedir. Yapılan iki büyük çalışmada dakarbazin, dakarbazin ve immünoterapi, dakarbazin ve siklofosfamid kombinasyonları ile adjuvan KT'nin hastalıksız sağkalım ya da tüm sağkalım üzerine herhangi bir katkısı gösterilememiştir^(36,37). Ayrıca biyolojik tedaviler (IFN Alfa-2b, IL-2, GMSF, IL-12, IL-15), biyokemoterapi (Sisplatin+IL-2, Sisplatin+IFN alfa-2b), aşı ve monoklonal antikorlar, gen tedavisi (HLA) ile diğer tedaviler (anjyogenez inhibitörleri, sinyal transduksiyon inhibitörleri, epotilon bazlı kemoterapiler) üzerinde çalışılmaktadır. Baş boyun MMM'lerinde adjuvan lymphokine-activated killer (LAK) hücre tedavisi olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranının % 67 olduğu, söz konusu tedaviyi almayanlarda ise % 33'te kaldığı ortaya koyulmuş ve LAK hücre tedavisinin prognozu iyileştirmede rol oynayabileceği ileri sürülmüştür⁽²⁸⁾.

Sonuç olarak, baş boyun bölgesinin oldukça ender tümörleri arasında olan MMM'ler uygulanan tüm tedavilere karşın sunduğumuz bu olguda görüldüğü gibi çoğu zaman agresif bir seyir göstermekte ve yüksek mortalitelerini korumaktadırlar.

KAYNAKLAR

1. Blatchford SJ, Koopmann CF, Coulthard SW. Mucosal melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1986; 96:929-934.
<http://dx.doi.org/10.1288/00005537-198609000-00001>
2. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664-1678.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::AID-CNCR23>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981015)83:8<1664::AID-CNCR23>3.0.CO;2-G)
3. Pliskin ME. Malignant melanoma of the oral cavity. In: Clark WH Jr, Golman LI, Mastrangelo MJ, editors. Human malignant melanoma. New York, Grune&Stratton, 1979; pp. 125-137.
4. Seliger B, Ritz U, Abele R, Bock M, et al. Immune escape of melanoma: first evidence of structural alterations in two distinct components of the MHC class I antigen processing pathway. *Cancer Res* 2001;61:8647-8650.
5. Wong JH, Cagle LA, Storm FK, et al. Natural history of surgically treated mucosal melanoma. *Am J Surg* 1987;154:54-57.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610\(87\)90289-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610(87)90289-3)
6. Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, et al. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13. *Head Neck Surg* 1982;4:404-418.
<http://dx.doi.org/10.1002/hed.2890040509>
7. Berthelsen A, Andersen AP, Jensen TS, et al. Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages. *Cancer* 1984;54:907-912.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19840901\)54:5<907::AID-CNCR2820540526>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19840901)54:5<907::AID-CNCR2820540526>3.0.CO;2-Z)
8. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO, et al. Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer* 1985;55:1543-1551.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850401\)55:7<1543::AID-CNCR2820550722>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850401)55:7<1543::AID-CNCR2820550722>3.0.CO;2-F)
9. Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974;4:358-370.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197408\)34:2<358::AID-CNCR2820340221>3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197408)34:2<358::AID-CNCR2820340221>3.0.CO;2-D)
10. Zak FG, Lawson W. The presence of melanocytes in the nasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974;83:515-519.
11. 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.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971015\)80:8<1373::AID-CNCR3>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19971015)80:8<1373::AID-CNCR3>3.0.CO;2-G)
12. Andersen LJ, Berthelsen A, Hansen HS. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J Otolaryngol* 1992;21:180-185.
13. Pandey M, Mathew A, Abraham EK, et al. Primary malignant melanoma of the mucous membranes. *European J of Surg Oncol* 1998;24:303-307.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0748-7983\(98\)80011-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0748-7983(98)80011-5)
14. Lopez-Graniel CM, Ochoa-Carrillo FJ, et al. Malignant melanoma of the oral cavity: diagnosis and treatment experience in a Mexican population. *Oral Oncol* 1999;35:425-30,1999.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375\(99\)00017-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375(99)00017-2)
15. Barker BF, Carpenter WM, Daniels TE, et al. Oral mucosal melanomas: the WESTOP Banff workshop proceedings. Western Society of Teachers of Oral Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:672-679.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104\(97\)90318-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104(97)90318-8)
16. Trodahl JN, Sprague WG. Benign and malignant melanocytic lesions of the oral mucosa. An analysis of 135 cases. *Cancer* 1970;25:812-825.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197004\)25:4<812::AID-CNCR2820250410>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197004)25:4<812::AID-CNCR2820250410>3.0.CO;2-G)
17. Chaudhry AP, Hampel A, Gorlin RJ. Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 105 cases. *Cancer* 1985;11:923-928.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(195809/10\)11:5<923::AID-CNCR2820110507>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(195809/10)11:5<923::AID-CNCR2820110507>3.0.CO;2-1)
18. Snyder ML, Paulino AF. Melan-A as a useful diagnostic immunohistochemical stain for the diagnosis of primary sinonasal melanomas. *Head Neck* 2002;24:52-55.
<http://dx.doi.org/10.1002/hed.10007>
19. Orosz Z. Melan-A/Mart-1: expression in various melanocytic lesions and in non-melanocytic soft tissue tumours. *Histopathology* 1999;34:517-525.

- <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2559.1999.00679.x>
20. Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol* 2001;25:782-787.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200106000-00010>
21. Shah JP, Huvos AG, Strong EW. Mucosal melanomas of the head and neck. *Am J Surg* 1977;134:531-535.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610\(77\)90393-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610(77)90393-2)
22. Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, et al. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13. *Head Neck Surg* 1982;4:404-418.
<http://dx.doi.org/10.1002/hed.2890040509>
23. Snow GB, van der Esch EP, van Slooten EA. Mucosal melanomas of the head and neck. *Head Neck Surg* 1978;1:24-30.
<http://dx.doi.org/10.1002/hed.2890010104>
24. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:247-257.
<http://dx.doi.org/10.1002/hed.10019>
25. Freedman HM, DeSanto LW, Devine KD, et al. Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* 1973;97:322-325.
<http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1973.00780010332008>
26. Kingdom TT, Kaplan MJ. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 1995;17:184-189.
<http://dx.doi.org/10.1002/hed.2880170303>
27. Yii NW, Eisen T, Nicolson M, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck: the Marsden experience over half a century. *Clin Oncol* 2003;15:199-204.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0936-6555\(03\)00068-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0936-6555(03)00068-2)
28. Kanetaka S, Tsukuda M, Takahashi M, Komatsu M, Niho T, Horiuchi C, Matsuda H. Mucosal melanoma of the head and neck. *Exp Ther Med* 2011;2:907-910.
29. Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005;103:313-319.
<http://dx.doi.org/10.1002/encr.20775>
30. Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:795-798.
[http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90351-4](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(94)90351-4)
31. Combs SE, Konkel S, Thilmann C, et al. 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;183:63-68.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00066-007-1616-2>
32. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 2010;116:2215-2223.
33. Douglas CM, Malik T, Swindell R, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: radiotherapy or surgery? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:385-392.
34. Mizoe JE, Tsujii H, Kamada T, et al. Organizing Committee for the Working Group for Head-And-Neck Cancer. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:358-364.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.067>
35. Wada H, Nemoto K, Ogawa Y. 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.11.013>
36. Veronesi U, Adamus J, Aubert C, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1982;307:913-916.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198210073071503>
37. Hill GJ, Moss SE, Golomb FM, et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer* 1981;47:2556-2562.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19810601\)47:11<2556::AID-CNCR2820471107>3.0.CO;2-J](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19810601)47:11<2556::AID-CNCR2820471107>3.0.CO;2-J)