



Melanoma de la mucosa nasal

Melanoma of the nasal mucosa.

Jorge Alberto Romo-Magdaleno,¹ José Pablo Bustos-Ruano,² Laura María Reyes-Ortega³

Resumen

ANTECEDENTES: El melanoma mucoso de cabeza y cuello es una enfermedad infrecuente, con alta tasa de mortalidad. La complejidad de las áreas anatómicas, el crecimiento silente y su alta capacidad de metástasis justifican un peor pronóstico. Asimismo, la falta de conocimiento, protocolos de tratamiento y series de casos clínicos hacen que el abordaje sea controvertido y sujeto a diversas decisiones terapéuticas, por lo que, a pesar de investigaciones realizadas previamente, no se ha logrado aumentar la supervivencia.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 89 años con una tumoración nasal de un año de evolución que ocasionaba obstrucción nasal, rinorrea purulenta, hiposmia, epistaxis y epífora. El reporte histopatológico documentó un melanoma primario de la mucosa nasal. Debido a su estadificación y en conjunto con el departamento de radio-oncología y oncología médica se decidió realizar tratamiento quirúrgico.

CONCLUSIONES: El melanoma mucoso nasal suele tener peor pronóstico que los que surgen de los sitios cutáneos y la mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad recurrente y diseminada.

PALABRAS CLAVE: Melanoma mucoso; tumor de cavidad nasal; mucosa nasal.

Abstract

BACKGROUND: Mucosal melanoma of the head and neck is an infrequent disease, with a high mortality rate. Its poor prognosis can be explained by the complexity of the anatomy on these areas, its silent growth and their high capability for metastasis. The lack of knowledge, treatment protocols and series of clinical cases make the approach of patients controversial and subject to diverse therapeutic approaches. Therefore, despite previous research, it has not been possible to increase the survival rate for these patients.

CLINICAL CASE: An 89-year-old male patient with a one-year evolution nasal tumor causing nasal obstruction, purulent rhinorrhea, hyposmia, epistaxis and epiphora. A histopathological report of primary melanoma of the nasal mucosa was documented. Due to its statistics and in conjunction with the department of radio-oncology and medical oncology, surgical treatment was performed.

CONCLUSIONS: Nasal mucosal melanoma usually has a worse prognosis than those emerging from the cutaneous sites and most patients develop recurrent and disseminated disease.

KEYWORDS: Mucosal melanoma; Nasal cavity tumor; Nasal mucosa.

¹ Otorrinolaringólogo y cirujano de cabeza y cuello, médico adscrito.

² Médico cirujano, residente de cuarto año de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

³ Médico cirujano, residente de primer año de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Central Militar de México, SEDENA, Ciudad de México.

Recibido: 28 de mayo 2020

Aceptado: 28 de septiembre 2020

Correspondencia

Jorge Alberto Romo Magdaleno
magdalenomd.jar@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Romo-Magdaleno JA, Bustos-Ruano JP, Reyes-Ortega LM. Melanoma de la mucosa nasal. An Orl Mex. 2020; 65 (4): 191-198.

ANTECEDENTES

El melanoma es un padecimiento proveniente de los melanocitos de las mucosas. La función del melanocito en las mucosas no es plenamente entendida, pero se ha reportado que intervienen mecanismos inmunológicos y antibacterianos importantes como presentadores de antígenos, fagocitosis y liberadores de citocinas.¹ Excepcionalmente puede surgir del epitelio de la mucosa que recubre las vías respiratorias. El melanoma mucoso nasal es una enfermedad de baja prevalencia, siendo el sitio afectado con más frecuencia del melanoma primario; sin embargo, corresponde a menos de 1% de todos los melanomas y menos de 5% de todas las neoplasias del tracto nasosinusal.² Tiene peor pronóstico que los que surgen de los sitios cutáneos.¹ El crecimiento en sitios anatómicos no visibles, las limitaciones diagnósticas, su biología única y el mal pronóstico hacen que nuestra comprensión y conocimiento sobre este tipo de cáncer, así como su manejo óptimo permanezcan limitados. En este trabajo se comunica un caso clínico, la ruta diagnóstica y terapéutica de un paciente con melanoma de la mucosa nasal, así como una revisión de la bibliografía reciente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 89 años de edad, sin antecedentes neoplásicos familiares, con hipertensión arterial sistémica controlada. Fue referido a nuestro servicio por iniciar un año previo a su valoración con obstrucción nasal unilateral, izquierda y progresiva acompañada de rinorrea purulenta, epistaxis intermitente y de alivio espontáneo e hiposmia ipsilateral. Asimismo, refirió epífora moderada en el ojo izquierdo. En la exploración física se observó una tumoración violácea en la fossa nasal izquierda con obstrucción total de la misma, de consistencia blanda, no dolorosa, de aproximadamente 4 cm acompañada de rinorrea purulenta izquierda

(Figura 1). La tomografía simple y contrastada de nariz y senos paranasales en cortes axiales (Figura 2) y coronales (Figura 3) mostró una lesión ocupativa del seno maxilar izquierdo con extensión al pasaje nasal ipsilateral y erosión ósea. Se decidió complementar abordaje con resonancia magnética simple y contrastada con hallazgo de lesión intranasal izquierda infiltrante con epicentro en el meato medio, sin evidencia de invasión orbitaria ni de invasión en la fosa infratemporal (Figura 4). Al descartar lesión vascular, se decidió realizar una biopsia incisional en consultorio bajo anestesia local con reporte histopatológico de melanoma mucoso con patrón epitelioide, extensamente ulcerado y con focos de necrosis. Se estableció el diagnóstico de melanoma mucoso de la cavidad nasal con extensión al tabique, el seno maxilar izquierdo y las celdillas etmoidales T4aN0M0, etapa clínica IVa (según la clasificación de TNM de la AJCC) y estadio I (según la clasificación de Ballantyne). Debido a la etapa clínica se realizó resección del tumor nasal, con técnica de Weber-Ferguson,

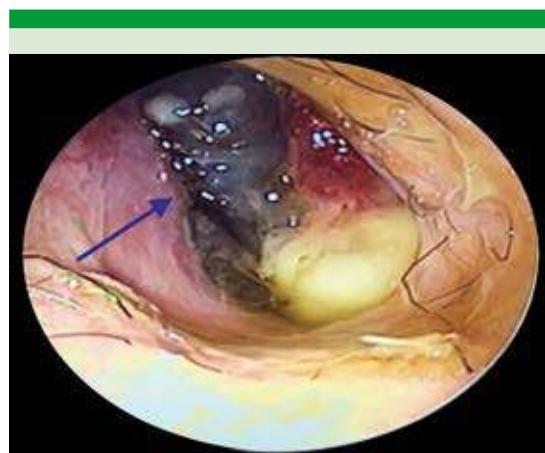


Figura 1. Endoscopia nasal anterior de la cavidad nasal izquierda que muestra ocupación por una tumoración asimétrica, de bordes irregulares, de coloración violácea, de aproximadamente 4 cm y rinorrea purulenta. Desviación septal a la derecha.

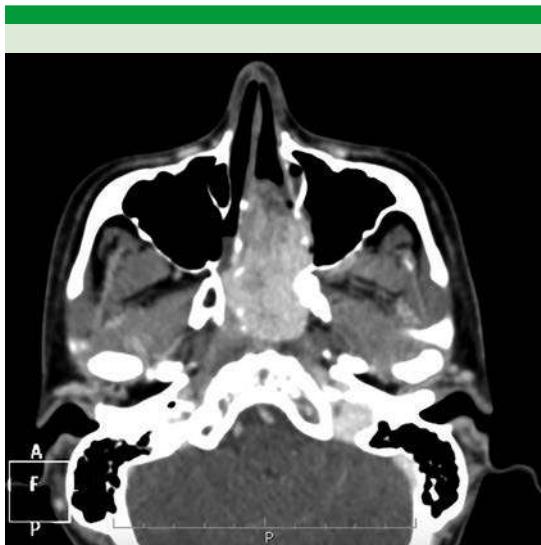


Figura 2. Tomografía computada en corte axial preoperatoria con contraste. Se observa imagen heterogénea en el tercio medio de la cara que afecta la fosa nasal izquierda, con erosión de la pared medial y antrum maxilar izquierdo, lámina perpendicular del etmoides y vómer, con desviación septal hacia la derecha.

realizando rinotomía lateral, maxilectomía medial, septectomía y etmoidectomía (**Figura 5**). El estudio transoperatorio se reportó con bordes negativos. El caso se presentó a sesión conjunta con el equipo de Radio-oncología en donde se indicó tratamiento coadyuvante con radioterapia; se indicó una dosis total de 50 Gy. En la valoración de seguimiento, cuatro años después, el paciente refirió alivio de los síntomas, con adecuada cicatrización y sin datos clínicos de recidiva tumoral (**Figura 6**).

DISCUSIÓN

El melanoma mucoso corresponde a 1% de todos los melanomas. Se manifiesta principalmente en la cabeza y el cuello en 55% de los casos, seguidos de la afectación anorrectal y vulvovaginal.³ En los melanomas de cabeza y cuello, 10% son mucosos con el siguiente orden de frecuencia:



Figura 3. Tomografía computada en corte coronal preoperatoria. Se observa imagen con realce heterogéneo en el tercio medio de la cara que afecta la fosa nasal izquierda, sobrepasa la línea media con ocupación del meato medio e inferior y desviación del tabique hacia la derecha con erosión de la lámina perpendicular del etmoides.

cavidad nasal (55%), cavidad oral (25%) y senos paranasales (15%). Los melanomas de esófago, faringe y laringe son mucho menos frecuentes.^{4,5}

La frecuencia aumenta con la edad, la edad media de diagnóstico es de 70 años, a excepción del melanoma de orofaringe que afecta a pacientes más jóvenes.^{6,7} Únicamente se ha sugerido como factor de riesgo de melanomas mucosos nasosinusales la exposición ocupacional al formaldehído.⁸ Es más frecuente en mujeres que en hombres.⁶ Al igual que los melanomas

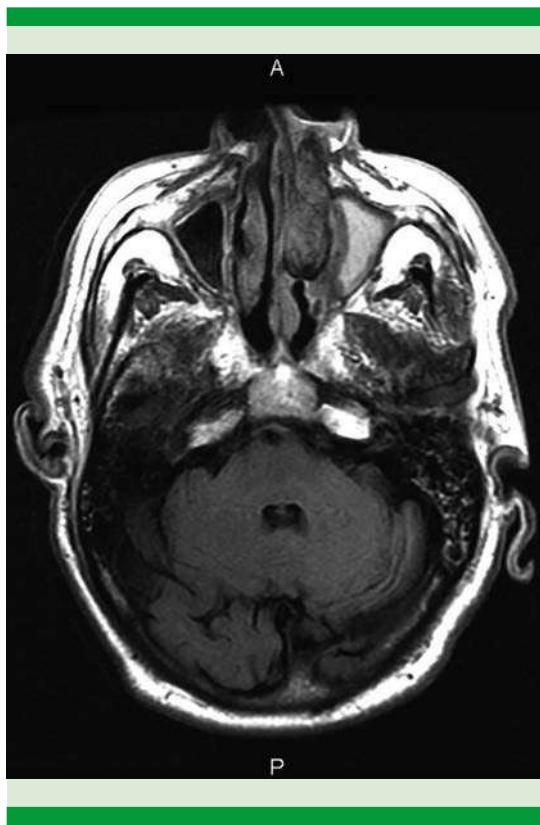


Figura 4. Resonancia magnética con imagen heterogénea hipointensa que afecta la fosa nasal izquierda, el antro maxilar izquierdo y las celdillas etmoidales, aparentemente sin reforzamiento del tumor al medio de contraste.

cutáneos, el melanoma mucoso es más común en caucásicos que en raza negra; sin embargo, de todos los melanomas de los pacientes de raza negra 9% son mucosos, mientras que en caucásicos únicamente 2%.⁹ Alrededor de 20% de los melanomas mucosos son multifocales, en comparación con 5% de los cutáneos.¹⁰ Asimismo, 40% son amelanóticos.¹¹ La supervivencia a 5 años es de 25% a pesar del tratamiento óptimo en comparación con el melanoma cutáneo en el que la supervivencia es de 80%.³ El caso comunicado se trata de un melanoma de mucosa nasal en un paciente masculino de edad avanzada y caucásico, lo que concuerda con lo descrito en la bibliografía.



Figura 5. Imagen transoperatoria que muestra exposición de la cavidad nasal a través de incisión de Weber-Ferguson.

Puede manifestarse de diversas formas clínicas según el sitio de crecimiento. El paciente puede cursar asintomático o con síntomas de obstrucción nasal, que fue el primer síntoma de nuestro paciente, así como dolor, sinusitis, anosmia, epífora o epistaxis intermitente por la masa tumoral.^{12,13} Suelen diagnosticarse en fases tardías y, por tanto, tienen peor pronóstico. Los melanomas de cavidad oral y orofaringe generalmente se diagnostican de forma incidental durante la exploración física de rutina.¹⁴ El comportamiento clínico del melanoma es impredecible, a menudo existe infiltración al tejido óseo en el momento del diagnóstico, así como metástasis.¹⁵

El diagnóstico se establece principalmente mediante dermatoscopia con los mismos identificadores de malignidad que en los melanomas cutáneos (**Cuadro 1**).¹⁶ En caso de encontrarse en sitios anatómicos de difícil acceso se utiliza visión endoscópica. El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia de la lesión, como se le realizó al paciente, por el sitio anatómico que daba origen al tumor.¹⁶



Figura 6. Imagen facial cuatro años después de la intervención quirúrgica.

En el diagnóstico diferencial es importante considerar la melanosis; es más frecuente en personas de raza negra y generalmente es simétrico, para diferenciarlo debe realizarse una biopsia.¹⁷ Otros diagnósticos diferenciales de importancia incluyen: linfoma, carcinoma indiferenciado, el fibrosarcoma, los tumores malignos de la vaina del nervio periférico pigmentados, el neuroblastoma olfatorio y el carcinoma sinonasal.^{15,18}

Debe realizarse tomografía axial computada y resonancia magnética para valorar la invasión a estructuras adyacentes y metástasis ganglionar a distancia. La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) también se utiliza para valorar metástasis a distancia.³

Cursa con un crecimiento lentiginoso, debido a esto y a la complejidad de la anatomía de la mucosa de la cabeza y el cuello, su resección completa con márgenes negativos es limitada; sin embargo, como en el caso comunicado, los márgenes negativos pueden lograrse con un adecuado abordaje y según la diseminación local. La mayoría de los pacientes generan metástasis a pesar de su resección completa.¹⁹

Cuadro 1. Criterios dermatoscópicos de malignidad

Criterios dermatoscópicos	Definición
Patrón multicomponente	Combinación de tres o más estructuras dermatoscópicas distintivas (retículo pigmentado, glóbulos, proyecciones, macnas)
Patrón inespecífico	Lesión pigmentada sin criterios suficientes para catalogar su patrón como reticulado, globular, homogéneo o en estallido de estrella por definición
Retículo pigmentado atípico	Retículo pigmentado negro, marrón o gris, con orificios irregulares y líneas gruesas
Puntos/glóbulos irregulares	Estructuras redondas u ovales de diversos tamaños y distribución irregular, coloración marrón o negra
Líneas irregulares (pseudópodos y proyecciones radiales)	Líneas y proyecciones irregulares de aspecto bulboso o digitiforme, de color marrón o negro, situadas en el borde de la lesión, derivan de estructuras reticuladas o del cuerpo del tumor
Velo azul-blancuecino	Área irregular, desestructurada, de pigmentación azul, confluente con un manto o velo blancuecino de aspecto de vidrio esmerilado. La pigmentación no abarca la totalidad de la lesión y en general corresponde a un área clínicamente elevada de la lesión
Estructura de regresión	Despigmentación blanquecina de aspecto pseudocatártico, gránulos azul-grisáceo (en pimienta) o ambos. Suele corresponder, clínicamente, a un área aplanaada de la región
Estructuras vasculares	Vasos sanguíneos de distribución irregular, de apariencia lineal, puntiforme o en horquilla, o eritema dentro de las estructuras de regresión

Afortunadamente en el caso de nuestro paciente se descartó metástasis a distancia por tomografía toraco-abdomino-pélvica simple y contrastada.

Existe una forma simplificada (estratificación de Ballantyne) de clasificación con tres estadios:²⁰

- Estadio I: enfermedad clínicamente localizada.
- Estadio II: metástasis ganglionar.
- Estadio III: metástasis a distancia.

En las lesiones de cabeza y cuello se utiliza la estratificación de acuerdo con el TNM de la AJCC (**Cuadro 2**), que inicia en estadio III como la forma más limitada de la enfermedad, esto demuestra el pronóstico adverso de este padecimiento.^{14,18}

Cuadro 2. Clasificación TNM de la AJCC

Tumor primario	Descripción		
T3	Tumor limitado a la mucosa y a los tejidos blandos subyacentes, sin importar la dimensión		
T4	Moderadamente avanzado o muy avanzado		
T4a	Moderadamente avanzado; tumor que invade tejido blando profundo, cartílago, hueso o piel		
T4b	Muy avanzado; tumor que invade cerebro, duramadre de cráneo, pares craneales bajos (IX, X, XI, XII), espacio mastigotorio, arteria carótida, espacio prevertebral o estructuras mediastinales		
Nódulos linfáticos regionales	Descripción		
Nx	No pueden documentarse nódulos linfáticos		
N0	Sin nódulos linfáticos metastásicos regionales		
N1	Nódulos linfáticos metastásicos regionales presentes		
Metástasis a distancia	Descripción		
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Metástasis distante presente		
Estadio	T	N	M
III	T3	N0	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T3. T4a	N1	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Las opciones de tratamiento dependen de varios factores, como la diferenciación de la lesión y el grado de extensión, el tratamiento quirúrgico es de primera elección, con la resección con amplios márgenes quirúrgicos.^{2,15} La cirugía se reserva para los estadios III y IVA, en caso de que la lesión pueda ser resecada con márgenes negativos o si se requiere control local de la enfermedad. El procedimiento puede realizarse por vía endoscópica o abierta. Se ha demostrado la misma tasa de resección con márgenes negativos, así como la misma supervivencia y morbilidad.²¹ En este caso se efectuó una extirpación en bloque amplio de la lesión a través de una técnica de Weber-Ferguson.

La existencia de nódulos ganglionares varía por localización; en los senos paranasales es de 10% y en la cavidad oral de 25%, por lo que algunos



autores recomiendan la disección de cuello electiva. A pesar de realizar disección de cuello, la supervivencia a cinco años continúa siendo la misma, por lo que debe tomarse en cuenta solo para control local de la enfermedad y de forma paliativa o sintomática.²²

El papel de la radioterapia coadyuvante permanece controvertido. La recurrencia local ocurre en 29 a 79% de los casos a pesar de tratamiento quirúrgico agresivo.^{5,7,22} Es más común su prescripción en lesiones sinonasales por la dificultad inherente de obtener una adecuada escisión en estos tumores.¹⁴ Se ha reportado que puede mejorar el control local en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, pero no está comprobado el efecto en la supervivencia.^{7,22} Asimismo, es muy poco probable que haya suficientes pacientes para distribuir al azar, estratificar y examinar prospectivamente a fin de tener una evaluación concluyente del papel de la radioterapia posquirúrgica.^{14,21} Si todos estos factores se combinan con el hecho de que los esquemas de dosis alta por fracción prescritos actualmente se asocian con efectos secundarios mínimos, parece haber poca indicación de retener el tratamiento con radioterapia coadyuvante cuando los márgenes quirúrgicos son casi siempre subóptimos en virtud de la anatomía del régimen.¹⁴ La radioterapia primaria se considera en pacientes con lesiones irseccables o cuando una resección de márgenes no es posible.^{14,22} En nuestro paciente, a pesar de tener márgenes quirúrgicos negativos, se decidió la administración de radioterapia coadyuvante por el alto índice de recurrencia que tienen estos pacientes y tratar de mejorar el pronóstico.

Existen pocos estudios de la efectividad de la terapia sistémica, se sabe que la inmunoterapia coadyuvante con interferón alfa o ipilimumab es efectiva en los melanomas cutáneos; sin embargo, no existen pruebas en melanomas mucosos.²³

En todos los pacientes deben analizarse mutaciones en V600 en el gen BRAF. En caso de no tener mutaciones en el gen BRAF (10% de los melanomas mucosos lo tienen) debe buscarse la mutación en el gen KIT (25% de los melanomas mucosos).^{23,24} Esto con el fin de ofrecer una terapia dirigida como mesilato de imatinib, una molécula inhibidora de KIT, aunque aún se encuentra en fase de estudio. El tratamiento con vermurafenib o dabrafenib, inhibidores de BRAF, asociado con cobimetinib o trametinib, inhibidores de MEK, deberá considerarse en pacientes con enfermedad avanzada y mutaciones en el gen BRAF.^{23,24}

La administración de otros agentes, como anti-CTLA4 (ipilimumab) o anti-PD-1-(nivolumab y pembrolizumab) han demostrado eficacia en la enfermedad avanzada del melanoma cutáneo; sin embargo, aún no se cuenta con los datos suficientes para valorar su papel en el melanoma mucoso.^{25,26} Existen estudios que documentan que la respuesta del melanoma mucoso al cisplatino combinado con interferón alfa es similar a la del melanoma cutáneo.^{26,27}

CONCLUSIONES

El melanoma mucoso nasal es una neoplasia de baja frecuencia, por lo que no existe un abordaje estandarizado. Suele tener peor pronóstico que los que surgen de los sitios cutáneos y la mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad recurrente y diseminada. El diagnóstico temprano es de vital importancia ante la relevancia pronóstica. Deberá tomarse en cuenta la localización y la existencia de enfermedad metastásica para su tratamiento. Se comunicó un caso de melanoma de la mucosa nasosinusal en el que el tratamiento quirúrgico radical y la radioterapia coadyuvante lograron la adecuada eliminación del tumor, sin que hubiera recidiva local tumoral y otorgando al paciente una buena calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Ballester R, Unamuno B, Navarro M, Botella R. Actualización en melanoma mucoso. *Actas Dermosifiliográficas* 2015; 106 (2): 96-103. DOI: 10.1016/j.ad.2014.04.012
2. Reynoso-Othon J, García-Iracheta F. Melanoma maligno de la mucosa nasal. *An Orl Mex* 2011; 56 (3): 149-152.
3. Change 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. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cncr23>3.0.co;2-g
4. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997; 80 (8): 1373-86. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cncr3>3.0.co;2-g
5. Bachar G, Loh KS, O'Sullivan B, et al. Mucosal melanoma of the head and neck: experience of the Princess Margaret Hospital. *Head Neck* 2008; 30 (10): 1325-31. doi: 10.1002/hed.20878
6. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO Jr, et al. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer* 1985; 55 (7): 1543-51. doi: 10.1002/1097-0142(19850401)55:7<1543::aid-cncr2820550722>3.0.co;2-f
7. Meleti M, Leemans CR, de Bree R, et al. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck* 2008; 30 (12): 1543-51. doi: 10.1002/hed.20901
8. Holmstrom M, Lund VJ. Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *Br J Ind Med* 1991; 48 (1): 9-11. doi: 10.1136/oem.48.1.9
9. Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of California cancer registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control* 1997; 8 (2): 246-52. doi: 10.1023/a:1018432632528
10. Lotem M, Anteby S, Peretz T, et al. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol* 2003; 88 (1): 45-50. https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6848
11. Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Neetw* 2012; 10 (3): 345-56. doi: 10.6004/jnccn.2012.0034
12. Stern SJ, Guillamondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck*. 1991; 13 (1): 22-27. https://doi.org/10.1002/hed.2880130104
13. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 2010; 116: 2215. doi: 10.1002/cncr.24976
14. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24 (3): 247-257. doi: 10.1002/hed.10019
15. Moctezuma-Bravo G, Díaz de León-Medina R, Rodríguez-Quilantán F, Salgado-Nevárez M, Moctezuma-Dávila M. Melanoma nasomaxilar: revisión de la literatura y reporte de un caso. *Gac Mex Oncol* 2016; 15 (3): 181-186. DOI: 10.1016/j.gamo.2016.04.001
16. Roldán-Marín R, Carlos-Ortega B. Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico de lesión melanocítica y melanoma cutáneo. *Dermatología CMQ* 2014; 12 (2): 142-148.
17. Sebaratnam DF, Venugopal SS, Frew JW, et al. Diffuse melanosis cutis: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (3): 482-488. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.018
18. 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 (5): 594-611. doi: 10.1097/00000478-200305000-00004
19. Ganly I, Patel SG, Singh B, et al. Craniofacial resection for malignant melanoma of the skull base: report of an international collaborative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132 (1): 73-78. doi:10.1001/archotol.132.1.73
20. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg* 1970; 120 (4): 425-431. https://doi.org/10.1016/S0002-9610(70)80001-0
21. Swegal W, Koyfman Sh, Scharpf J, Sindwani R, Greskovich J, et al. Endoscopic and open surgical approaches to locally advanced sinonasal melanoma: Comparing the therapeutic benefits. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140 (9): 840-845. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1321
22. Krengli M, Masini L, Kaanders JH, et al. 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 (3): 751-759. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.016
23. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as the therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011; 305 (22): 2327-2334. doi: 10.1001/jama.2011.746
24. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (26): 4340-6. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2984
25. Shoushtari AN, Munhoz RR, Kuk D, et al. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer* 2016; 122 (21): 3354-3362. doi: 10.1002/cncr.30259
26. Kim KB, Sanguino AM, Hodges C, et al. Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. *Cancer* 2004; 100: 1478-1483. doi: 10.1002/cncr.20113
27. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE, et al. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head Neck* 2008; 30: 1592-8. doi: 10.1002/hed.20910