

# Nazofarenks'in primer mukozal melanomu: İki olgu sunumu

## Primary mucosal malignant melanoma of the nasopharynx: two case reports

Ahmet KARADENİZ,<sup>1</sup> Şimay GÜROCAK,<sup>1</sup> Necdet BİLİCİLER,<sup>2</sup> Mert BAŞARAN,<sup>3</sup> Faruk TAŞ<sup>3</sup>

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı;

<sup>3</sup>İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Mukozalardan kaynaklanan malign melanomlar baş-boyun bölgesinde nadir görülür. Mukozal melanomlar genellikle sessiz ve gizli bir şekilde gelişerek, yeterli bir şekilde hastalık ve bulgu oluşturmadıklarından erken dönemde tanınmaları zordur. Nazofarenks yerleşimli iki malign melanomlu olguda klinik bulgular özetlendi ve tedaviye yanıt bildirildi.

**Anahtar sözcükler:** Mukozal malign melanom; nazofarenks; primer.

Primary mucosal malignant melanoma of the nasopharynx is rarely seen. This tumor grows and extends silently and its early recognition is difficult. Herein, the clinical presentations of two cases of primary mucosal malignant melanomas are reported together with the treatment results.

**Key words:** Mucosal malignant melanoma; nasopharynx; primary.

Üst solunum, sindirim sistemi, ürogenital sistem ve göz kapaklarını örten mukozalarda melanositler bulunduğundan,<sup>[1-5]</sup> bu bölgelerde de ciltte olduğu gibi melanoblastlardan malign melanomlar gelişmektedir.<sup>[5-8]</sup> Mukozal melanomlar, melanoblastların nöral krestten cilde sinir yolları boyunca tamamlanamamış göçü sonucu oluşur.<sup>[6,9]</sup> Bu teoriyi bazı sinir uçlarında melanin ürünlerinin bulunması destekler.<sup>[10]</sup>

Tüm malign melanomların %0.5-2'si baş-boyun mukozalarından gelişmektedir.<sup>[11-20]</sup> İlk mukozal melanom vakası 1859 yılında Almanya'dan Weber tanımlamıştır.<sup>[21]</sup> O günden bugüne kadar literatürde yaklaşık 1000 baş-boyun mukozal malign melanom olgusu sunulmuştur.<sup>[22,23]</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde baş-boyun bölgesi mukozalarından gelişen malign melanom görülme sıklığı yılda 0.4/100.000.000'dir.<sup>[24]</sup> Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü raporlarına göre 84.000 melanomlu va-

kanın yalnızca %1.3'ü mukozal yüzeylerden kaynaklanmakta, bunun %55'i baş-boyun bölgesi mukozalarından gelişmektedir.<sup>[25]</sup>

Baş-boyun bölgesi mukozal melanomları en sık 50-70 yaş aralığında<sup>[8,10,14,26]</sup> ve erkeklerde biraz daha sık oranda görülmektedir.<sup>[5,7,8,27,28]</sup> İlk iki de-katta rastlanması oldukça nadirdir.<sup>[7,8,10,29-32]</sup>

Üst solunum yolu mukozalarından gelişen malign melanomlar en sık nazal kavite, daha sonra paranasal sinüsler ve en az sıklıkla larenkste görülmekte,<sup>[15,17,20,33-36]</sup> oral kavitede ise en sık damak ve alveol-gingiva mukozalarından gelişmektedir.<sup>[34,35,37-40]</sup>

Baş-boyun bölgesinin mukozalardan gelişmiş malign melanomlarında tanıda yaklaşık %10-20 oranında boyunda lenf bezi metastazı ve %10-20 civarında uzak organ metastazı saptanmaktadır.<sup>[5,14,22,33,41,42]</sup>

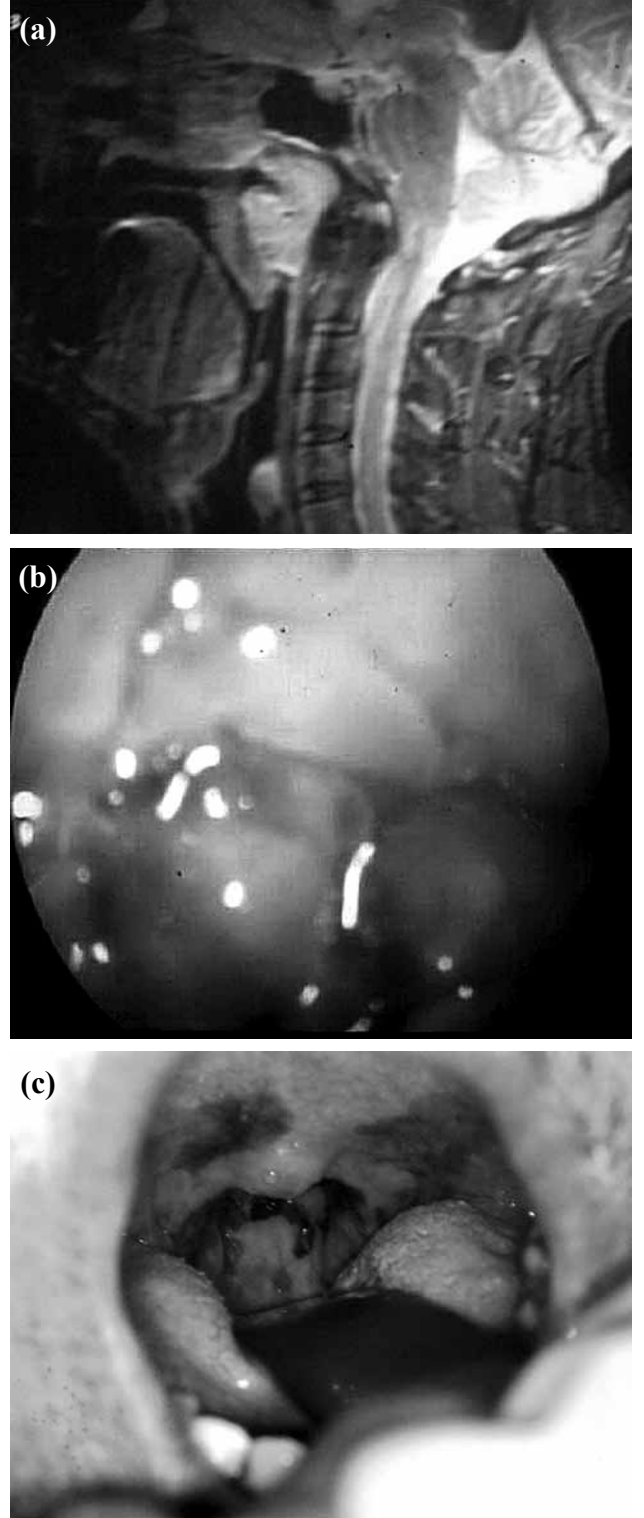
## OLGU SUNUMU

**Olgu 1-** Elli sekiz yaşındaki erkek hasta, üç yıldır burun arka kısmında dolgunluk, üç aydır sol kulağında çınlama ve işitme azlığı şikayetiyle başvurdu. Hastanın çekilen bilgisayarlı tomografisinde (BT) nazofarenks hava sütununu belirgin olarak daraltan, özellikle sol Rosenmüller fossayı oblitere eden ve orofarenks boyunca hipofarenks düzeyine kadar kaudal uzanım gösteren, düzensiz ve lobüle konturlu, minimal kontrast tutan 5x4x4 cm boyutlarındaki kitle saptandı (Şekil 1a). Hasta kliniğimize sevk edildi.

Baş-boyun bölgesi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kitlenin damar invazyonu ve intrakraniyal uzanımı olmadığı belirlendi; boyunda bilateral aksesuar zincirde en büyüğü 1.5 cm olan lenfadenopatileri olduğu rapor edildi. Yapılan muayenesinde sol kulakta seröz otit ve nazofarenksin içini dolduran (Şekil 1b) ve orofarenkse inen (Şekil 1c) pigmente kitle saptandı; nazofarenks'teki kitleden alınan biyopsi örneği malign melanom olarak geldi. Tarama amaçlı yapılan toraks BT, batin ultrasonografisi, tüm vücut kemik sintigrafisi ve kraniyal tomografisinde uzak organ metastazına rastlanmadı.

Hastaya radyoterapi planlandı; hasta başka bir merkezde yüz ve boyun bölgesine iki yan paralel karşılıklı alanlar kullanılarak, primer tümör bölgesine 5600 cGy/28fr/5.5 haftada ışın verilmiştir. Tedavi bitiminden bir ay sonra çekilen nazofarenks ve boyun tomografisinde nazofarenksteki kitlenin regrese olduğu, toraks ve batin BT'sinde metastaza rastlanılmadığı rapor edildi. Radyoterapiden 12 ay sonra tümör nazofarenks bölgesinden nüks etti ve temazolamid (200 mg/m<sup>2</sup>) ve sisplatin'den (75 mg/m<sup>2</sup>) oluşan kemoterapi rejimi 4 kür uygulandı. Başlangıçta kemoterapiye yanıt alındığı halde, daha sonra tümör progrese oldu ve hasta ilk tedavinin başlamasından 26 ay sonra tümör progresyonu sonucu hayatını kaybetti.

**Olgu 2-** Kırk beş yaşındaki erkek hastanın özgeçmişinde, iki yıl önce tiroid karsinomu nedeniyle geçirilmiş bir ameliyat hikayesi vardı. Ağzından 6 aydır kan gelmesi şikayeti ile başvuran hastaya çekilen nazofarenks-boyun BT'sinde nazofarenks-



**Şekil 1.** Olgu 1'in (a) baş-boyun bilgisayarlı tomografisi; nazofarenksi dolduran ve kontrast tutan kitle. (b) Nazofarenks içini dolduran mukozal malign melanomun görünümü. (c) Nazofarenks kaynaklı mukozal malign melanomunun orofarenks yayılımı görüyor.

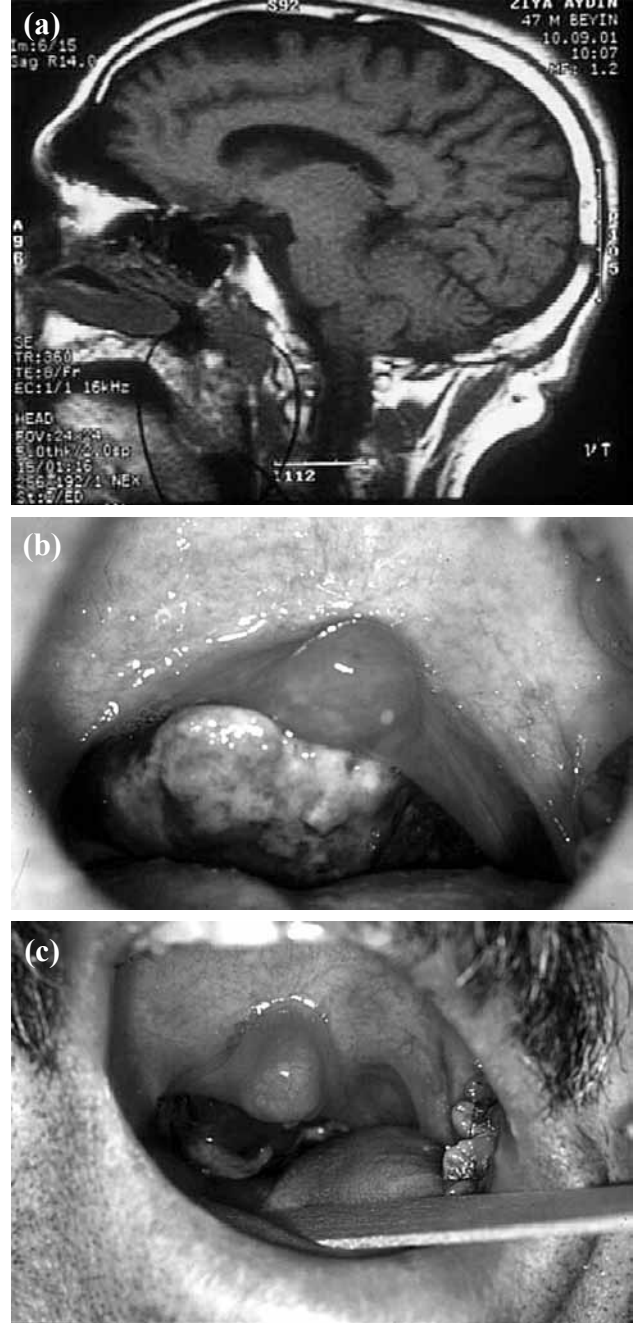
sin sağ tarafından başlayan orofarenkse uzanan 4x2.5x1.5 cm boyutunda saplı bir polip şeklinde kitle (Şekil 2a, b) ve iki taraflı sternokleidomastoid kas medialinde en büyüğü yaklaşık 1 cm çapta olan belirgin lenfadenopatiler saptandı. Nazofarenksdeki kitleden alınan biyopsi malign melanom tanısı aldı. Beyin, toraks ve abdomen MRG'de uzak organ metastazına rastlanılmaması üzerine, KBB tümör kurulu tarafından kombine tedavi (ameliyat öncesi radyoterapi ve cerrahi) modalitesi ile tedavisi planlandı. Hasta Co-60 tedavi ünitesiyle 3000 cGy/10fr/2 haftada, ameliyat öncesi radyoterapi aldıktan sonra belirgin regresyon gösterdi (Şekil 2c); regrese mukozal melanom tümörün, saplı bir polip şeklinde olması nedeni ile cerrahi operasyonla lokal eksize edildi.

Bu tedaviden yedi ay sonra, hastanın şikayetlerinin tekrarlaması üzerine, baş-boyun MRG'si çekildi. Tümörün nüks ettiği anlaşıldı. Kitlelerden biyopsi alındı ve nüks tümör verifiye edildi. Nüks nedeniyle yeniden palyatif amaçla opere olan hastaya interferon tedavisi başlandı; ancak tümörün progrese olması ve hastada semptomlar oluşturması nedeniyle burun bölgesine palyatif radyoterapi (3000 cGy/10fr/2 haftada) ve 6 kür DTIC rejimi uygulandı. Kemoterapi tamamlanmasından iki ay sonra yapılan muayenesinde ve MRG grafisinde nüks tümörün yeniden progrese olduğu ve akciğer ve karaciğerde metastazlar geliştiği anlaşıldığı üzerine TEM ve CDDP'den oluşan tedavi protokoluna geçildi. İki kür kemoterapi sonrası değerlendirme BT'lerinde progresyon saptanması neticesi tedavi kesildi, dört ay sonra (hastalığın başlangıcından 28 ay sonra) hasta hayatını kaybetti.

### TARTIŞMA

Oral mukozal malign melanomların çoğu de novo şeklinde normal görümlü mukozalardan kaynaklanmakta ise de, %30 oranında bir yıl veya daha uzun sürede pigmente bir öncü lezyondan da geliştiği bildirilmiştir.<sup>[7,8,43]</sup> Tagaki ve arkadaşları Japon hastaların yaklaşık 2/3'ünde mukozal melanoma komşu melanozis alanı bulunduğu gözlemlemişlerdir.<sup>[37]</sup> Kabarıklık oluşturmayan maküler pigmentli lezyon, histolojik olarak önceden var olan melanositik hiperplaziyi temsil edebilir veya melanomun *in situ* komponenti şeklinde uzantısı ola-

bilir. Özellikle oral kavitede pigmente lezyonlar (amalgam tatu, nevüs, kronik bağırsak hastalıkları, Peuts-Jeghers sendromu, Addison hastalığı ve metastatik melanom) arasında ayırıcı tanım yapılmaz.



Şekil 2. Olgu 2'nin (a) baş-boyun MRG'si; nazofarenks kaynaklı orofarenkse uzanan polipoid tipde ve saplı malign mukozal melanom. (b) Radyoterapi öncesi görünüm. (c) Ameliyattan önce, radyoterapi sonrası belirgin regresyon gösteren malign mukozal melanom.

lıdır. Pigmente lezyonlardan olan nevüslerin %55'i intramukozal, %36'sı mavi nevüs, %3'ü junctional tiptedir.<sup>[22]</sup> Bazı araştırmacılara göre intramukozal ve junctional nevüslerin malignite potansiyeli vardır.<sup>[37,44]</sup> Mavi nevüsler benign olmasına rağmen,<sup>[22]</sup> diğerleriyle ayırıcı tanısı güç olduğundan tüm nevüslerin profilaktik eksizyonu önerilmektedir.<sup>[7,8,27,37,43,44]</sup>

Tanı koymada eksizyonel biyopsi esastır.<sup>[10]</sup> Çünkü cilt malign melanomlarındaki tecrübeler insizyonel biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi veya eksfoliatif sitolojik tetkikin kontraendike olduğu yönündedir.<sup>[45,46]</sup>

Mukozal malign melanom ve kutanöz malign melanomların klinik gidiş ve prognozları farklı olduğundan, evrelendirilmeleri de farklıdır. Mukozal malign melanomlar ciltteki gibi bir Clark veya Breslow evreleme sistemleri ile evrelenmezler. Çünkü mukozalarda ciltte olan papiller ve retiküler dermis yapıları ya da analog yapılar ve sınırlar yoktur.<sup>[6,45,47-49]</sup> En basit olarak lokalize hastalık (klinik evre-I), bölgesel hastalık (klinik evre-II) ve uzak organ metastazlı hastalık (klinik evre-III) şeklinde evrelenirler (TNM Melanoma Staging System of the American Joint Committee on Cancer-2002).<sup>[45,50]</sup> Bu evreleme sisteminin prognostik değeri olduğu gösterilmiş olup,<sup>[23,47,51,52]</sup> klinik evre-I'inde 3 alt gruba ayrılması daha uygun bulunmuştur.<sup>[47]</sup>

Lokal-bölgesel hastalığın tedavisinde cerrahi tedavi (radikal rezeksiyon) mevcut tedavilerin içinde en etkili tedavidir.<sup>[22,23,51,53,54]</sup> Birçok seride cerrahi tedavi primer tedavi olarak kullanılmaktadır.<sup>[15,17,23,35,36,55]</sup> Ancak, bu tedavi de sınırlı bir oranda kür sağlamaktadır. Çoğu hasta cerrahi tedavi ile tedavi edildiği halde hastalığın prognozunun kötü olması bu tedavinin de pek etkili olmadığını göstermektedir.<sup>[5,7]</sup> Malignant melanomlar radyosensitif tümörler değildir.<sup>[56]</sup> Ancak, radyoterapi ameliyat sonrası radyoterapi (rezidüel tümör, lenf bezi metastazları, ekstrakapsüller yayılım) şeklinde<sup>[45,57]</sup> veya primer radyoterapi şeklinde inopere ve medikal inop olgularda uygulanmaktadır.<sup>[7,45,57-61]</sup>

Ameliyat öncesi radyoterapi deneyimi zaten çok nadir görülen baş-boyun mukozal melanom-

larda denenmemiştir. Bir olgumuzda ameliyat öncesi radyoterapi uygulama amacımız; tümörün nazofarenks gibi cerrahi operasyona elverişli olmayan bir bölgede gelişmesi, ameliyat sırasında manüplasyon sonucu kana karışacak tümör hücrelerinin uzak organlarda metastaz yapma olasılığının azaltılması, tümör boyutunun küçültülmesi ve lokal-bölgesel nüksün azaltılması amacına yöneliktir. Nitekim hastamızda ameliyat öncesi radyoterapi sonrası tümör kitlesinde regresyon gelişmiş ve operasyonda ciddi bir komplikasyon gelişmemiştir. Baş-boyun bölgesinin mukozal melanomlarında elektif boyun diseksiyonunun yapıp yapılmaması konusu tartışmalıdır. Tanıda bölgesel lenf bezi metastazı olmayanların %30-60'ında takipde lenf bezi metastazları geliştiği rapor edilmektedir (Bizim olgumuzda elektif lenf bezi diseksiyonu KBB birimi tarafından yapılmamıştır).

Baş-boyun bölgesi mukozalarından kaynaklanan malignant melanomların prognozu multidisipliner agresif tedavilere rağmen oldukça kötüdür.<sup>[5,7,8,14,17,22,24,26,31,45,62,63]</sup> Radikal cerrahi veya kombine tedaviler sonrası beş-yıllık sağkalım %5-40 arasındadır.<sup>[5,8,14,17,22-24,26,31,43,45,63-68]</sup> Tedavi başarısızlığının en büyük nedeni uzak organ metastazları ve daha az oranda lokal-bölgesel nükslerdir.<sup>[23,55,63,68]</sup> Uzak organ metastazları en sık akciğer, beyin, karaciğer ve kemiklerde görülmektedir.<sup>[8,64]</sup>

Tanı sırasında klinik evre en önemli prognostik faktör olup,<sup>[68]</sup> tümör invazyonunun 0.5 mm'den fazla olması,<sup>[23]</sup> vasküler invazyon varlığı,<sup>[23]</sup> lenf bezi metastazı<sup>[24]</sup> ve uzak organ metastaz varlığı kötü prognostik faktörlerdir.<sup>[23,27]</sup> Trapp ve arkadaşları,<sup>[31]</sup> 7 mm'den fazla invazyonu kötü prognoz olarak değerlendirmektedir.

Nazofarenks mukozal melanomları şeklinde tedavi sonuçları ve tedavi sonuçlarını karşılaştıracak prospektif çalışmalar hastalığın çok nadir görülmesi sonucu bildirilmemiştir.<sup>[20]</sup> Literatürde olgu sunumları şeklinde ya da bir seride birkaç hasta şeklinde bildirimler vardır.<sup>[5,20,26,55,65-68]</sup> Nazofarenks melanomlarında prognoz daha da kötüdür. Tümör tanı sırasında ileri evrede olması, nazofarenksin lenfatik yollardan çok zengin olması, radikal cerrahinin anatomik özellikler nedeni ile mümkün olmaması ve en önemlisi mukozal malign me-

lanomların biyolojik davranışlarının agresif olmasındandır.<sup>[7,38,69]</sup>

### KAYNAKLAR

1. Goldman JL, Lawson W, Zak FG, Roffman JD. The presence of melanocytes in the human larynx. *Laryngoscope* 1972;82(5):824-35.
2. Zak FG, Lawson W. The presence of melanocytes in the nasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974;83(4):515-9.
3. Becker SW. Melanin pigmentation: A systematic study of the pigment of the human skin and upper mucous membranes, with special consideration of pigmented dendritic cells. *Arch Dermatol Syphilol* 1927;16:259-90.
4. Laidlaw GF, Cahn LR. Melanoblasts in the gum. *J Dent Res* 1932;12:534-7. [Abstract]
5. Iversen K, Robins RE. Mucosal malignant melanomas. *Am J Surg* 1980;139(5):660-4.
6. Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm CM Jr, Reed RJ. The developmental biology of primary human malignant melanomas. *Semin Oncol* 1975;2(2):83-103.
7. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO Jr, Krekorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer* 1985;55(7):1543-51.
8. Chaudhry AP, Hampel A, Gorlin RJ. Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 105 cases. *Cancer* 1958;11(5):923-8.
9. Cramer SF. The histogenesis of acquired melanocytic nevi. Based on a new concept of melanocytic differentiation. *Am J Dermatopathol* 1984;6 Suppl:289-98.
10. Perez CA, Clifford Chao KS. Unusual nonepithelial tumors of the head and neck. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. 3rd ed. Chapter 43. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1128-3.
11. Harwood AR. Melanoma of the head and neck. In: Million RR, Cassisi NJ, editors. *Management of head and neck cancer*. J.B. Lippincott Co: 1984. p. 513-28.
12. Affleck DH. Melanomas. *Am J Cancer* 1936;27:120-38.
13. Pliskin ME. Malignant melanoma of the oral cavity. In: Clark WH Jr, Golman LI, Mastrangelo MJ, editors. *Human malignant melanoma*. New York: Grune and Stratton; 1979. p. 125-37.
14. Berthelsen A, Andersen AP, Jensen TS, Hansen HS. Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages. *Cancer* 1984;54(5):907-12.
15. Holdcraft J, Gallagher JC. Malignant melanomas of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969;78(1):5-20.
16. Hormia M, Vuori EE. Mucosal melanomas of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1969;83(4):349-59.
17. Moore ES, Martin H. Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer* 1955;8(6):1167-76.
18. Pack GT, Gerber DM, Scharnagel IM. End results in the treatment of malignant melanoma; a report of 1190 cases. *Ann Surg* 1952;136(6):905-11.
19. Andersen LJ, Berthelsen A, Hansen HS. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J Otolaryngol* 1992;21(3):180-5.
20. Slavíček A, Astl J, Válková D, Betka J, Petruzelka L. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. [Article in Czech] *Sb Lek* 2000;101(4):315-23. [Abstract]
21. Weber CO. Chirurgische Erfahrungen und untersuchungen, nebst zahlreichen beobachtungen aus der chirurgischen klinik und dem evangelischen Krankenhaus zu Bonn. Berlin, Germany. G. Reimer 1859. p. 304.
22. 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.
23. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DH, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24(3):247-57.
24. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000;36(2):152-69.
25. 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(8):1664-78.
26. Blatchford SJ, Koopmann CF Jr, Coulthard SW. Mucosal melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1986;96(9 Pt 1):929-34.
27. Batsakis JG, Regezi JA, Solomon AR, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: mucosal melanomas, part 13. *Head Neck Surg* 1982;4(5):404-18.
28. Barker BF, Carpenter WM, Daniels TE, Kahn MA, Leider AS, Lozada-Nur F, 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(6):672-9.
29. Gadeberg CC, Hjelm-Hansen M, Søgaaard H, Elbrønd O. Malignant tumours of the paranasal sinuses and nasal cavity. A series of 180 patients. *Acta Radiol Oncol* 1984;23(2-3):181-7.

30. Hanchard B, Salmon B. Primary malignant melanoma of the maxillary gingiva in a 4-year-old girl. *West Indian Med J* 1985;34(4):278-81.
31. Trapp TK, Fu YS, Calcaterra TC. Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113(10):1086-9.
32. Umeda M, Mishima Y, Teranobu O, Nakanishi K, Shimada K. Heterogeneity of primary malignant melanomas in oral mucosa: an analysis of 43 cases in Japan. *Pathology* 1988;20(3):234-41.
33. Conley J, Pack GT. Melanoma of the mucous membranes of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1974;99(5):315-9.
34. Shah JP, Huvos AG, Strong EW. Mucosal melanomas of the head and neck. *Am J Surg* 1977;134(4):531-5.
35. Snow GB, van der Esch EP, van Slooten EA. Mucosal melanomas of the head and neck. *Head Neck Surg* 1978;1(1):24-30.
36. Freedman HM, DeSanto LW, Devine KD, Weiland LH. Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* 1973;97(4):322-5.
37. Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974;34(2):358-70.
38. Eneroth CM. Malignant melanoma of the oral cavity. *Int J Oral Surg* 1975;4(5):191-7.
39. Trodahl JN, Sprague WG. Benign and malignant melanocytic lesions of the oral mucosa. An analysis of 135 cases. *Cancer* 1970;25(4):812-23.
40. Soman CS, Sirsat MV. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Indians. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;38(3):426-34.
41. Shah JP, Huvos AG, Strong EW. Mucosal melanomas of the head and neck. *Am J Surg* 1977;134(4):531-5.
42. Eneroth CM, Lundberg C. Mucosal malignant melanomas of the head and neck with special reference to cases having a prolonged clinical course. *Acta Otolaryngol* 1975;80(5-6):452-8.
43. Liversedge RL. Oral malignant melanoma. *Br J Oral Surg* 1975;13(1):40-55.
44. Buchner A, Hansen LS. Pigmented nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 32 new cases and review of 75 cases from the literature. Part I. A clinicopathologic study of 32 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979;48(2):131-42.
45. Meleti M, Leemans CR, Mooi WJ, Vescovi P, van der Waal I. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *Oral Oncol* 2007;43(2):116-21.
46. Rampen FH, van der Esch EP. Biopsy and survival of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1985;12(2 Pt 1):385-8.
47. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, Shah JP, Busam KJ. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004;100(8):1657-64.
48. Prasad ML, Busam KJ, Patel SG, Hoshaw-Woodard S, Shah JP, Huvos AG. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):997-1002.
49. Prasad ML, Patel S, Hoshaw-Woodard S, Escrig M, Shah JP, Huvos AG, et al. Prognostic factors for malignant melanoma of the squamous mucosa of the head and neck. *Am J Surg Pathol* 2002;26(7):883-92.
50. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol* 2003;21(1):43-52.
51. Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, Shaha AR, Khafif A, Devaney KO, et al. Current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2003;83(2):116-22.
52. Peckitt NS, Wood GA. Malignant melanoma of the oral cavity. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70(2):161-4.
53. Barker BF, Carpenter WM, Daniels TE, Kahn MA, Leider AS, Lozada-Nur F, 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(6):672-9.
54. Lengyel E, Gilde K, Remenár E, Esik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Pathol Oncol Res* 2003;9(1):7-12.
55. Albertsson M, Tennvall J, Andersson T, Biörklund A, Elner A, Johansson L. Malignant melanoma of the nasal cavity and nasopharynx treated with cisplatin and accelerated hyperfractionated radiation. *Melanoma Res* 1992;2(2):101-4.
56. Catlin D. Mucosal melanomas of the head and neck. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1967;99(4):809-16.
57. Wada H, Nemoto K, Ogawa Y, Hareyama M, Yoshida H, Takamura A, et al. 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(2):495-500.
58. Pearman K. Malignant melanoma of the nasal mucous membrane. *J Laryngol Otol* 1979;93(10):1003-9.
59. Ghamrawi KA, Glennie JM. The value of radiotherapy in the management of malignant melanoma of the nasal cavity. *J Laryngol Otol* 1974;88(1):71-5.
60. Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28

- cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol* 1991;64(768):1147-50.
61. Harwood AR, Cummings BJ. Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(7):1121-6.
  62. Kato T, Takematsu H, Tomita Y, Takahashi M, Abe R. Malignant melanoma of mucous membranes. A clinicopathologic study of 13 cases in Japanese patients. *Arch Dermatol* 1987;123(2):216-20.
  63. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of post-operative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(8):864-8.
  64. Calabrese V, Cifola M, Pareschi R, Parma A, Sonzogni A. Primary malignant melanoma of the oral cavity. *J Laryngol Otol* 1989;103(9):887-9.
  65. Oktay MF, Askar I, Kilinc N, Topcu I. Mucosal malignant melanoma in upper aerodigestive tract: report of two cases. *Acta Chir Plast* 2004;46(1):16-8.
  66. de la Rica Rodas R, Rodríguez Lozano N, Pérez-Esteban L, Gómez Campderá I, Hinojar Arzadun A. A case of primary malignant melanoma of the nasopharynx. [Article in Spanish] *Acta Otorrinolaringol Esp* 1989;40(2):153-5. [Abstract]
  67. Esteban Sánchez T, Díaz Caparrós F, Castaño Zapatero I, Piles Galdón A, Calero del Castillo JB. Nasopharyngeal melanoma: a case report. [Article in Spanish] *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1996;23(3):285-91. [Abstract]
  68. Peng RQ, Wu GH, Chen WK, Ding Y, Ma J, Zhang NH, et al. Clinical characteristics and prognosis of primary nasal mucosal melanoma-a report of 44 cases. [Article in Chinese] *Ai Zheng* 2006;25(10):1284-6. [Abstract]
  69. Barton RT. Mucosal melanomas of the head and neck. *Laryngoscope* 1975;85(1):93-9.