

Marcin J. Napierała¹, Anna M. Czarnecka^{1, 2}
¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

Czerniak błon śluzowych — obraz kliniczny i leczenie na podstawie analizy serii przypadków

Mucosal melanoma — clinical presentation and treatment based on a case series

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Napierała MJ, Czarnecka AM. Mucosal melanoma — clinical presentation and treatment based on a case series. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 223–230. DOI: 10.5603/OCP.2019.0001.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Lek. Marcin J. Napierała
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
 Tel.: +48 22 546 21 84
 Faks: +48 22 643 93 75
 e-mail: Marcin.Napierała@coi.pl

STRESZCZENIE

Czerniak jest nowotworem złośliwym rozwijającym się z melanocytów, które są komórkami barwnikowymi występującymi głównie w skórze i stanowią swoistą ochronę skóry przed promieniowaniem ultrafioletowym (UV). Melanocyty występują również poza skórą — między innymi w gałce ocznej, w błonie śluzowej przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu, jamy nosowej i zatok obocznych nosa oraz w drogach moczowo-płciowych. Znane są liczne przypadki, w których czerniak rozwija się w wymienionych lokalizacjach.

Głównym czynnikiem odpowiadającym za rozwój czerniaka skóry jest promieniowanie UV. W przypadkach czerniaków błon śluzowych czynniki etiologiczne nadal nie zostały poznane. Czerniak błon śluzowych rozwija się najczęściej skrycie — w miejscach ukrytych i niedostępnych standardowemu badaniu — a zatem mija dłuższy czas, zanim zostaje postawione prawidłowe rozpoznanie (zwykle dzieje się to w chwili stadium uogólnienia, gdy nie ma możliwości zastosowania skutecznego leczenia miejscowego). To, w połączeniu z bardziej agresywnym przebiegiem niż w wypadku czerniaków w innej lokalizacji (skóra, gałka oczna) oraz inną wrażliwością na leczenie systemowe (zwykle brak mutacji w genie *BRAF*) i brakiem odrębnych standardów postępowania, jest przyczyną gorszych wyników leczenia i złego rokowania. Czerniak błon śluzowych występuje bardzo rzadko (ok. 1,5% wszystkich czerniaków), jednakże świadomość, że czerniak rozwija się również w lokalizacjach, które nierzadko są pomijane w czasie rutynowego badania lekarskiego (odbyt, jama ustna, okolica urogenitalna), może zwiększyć szanse wczesnego rozpoznania i uzyskania lepszych wyników leczenia.

W niniejszej pracy opisano kilka przypadków chorych leczonych z powodu czerniaka błon śluzowych oraz przedstawiono krótką charakterystykę, najczęstsze lokalizacje, objawy, możliwości diagnostyczne oraz dostępne leczenie (w tym immunoterapię) w tej jednostce chorobowej.

Słowa kluczowe: czerniak błon śluzowych, leczenie czerniaka błon śluzowych, niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab

ABSTRACT

Melanoma is a malignant tumor that develops from melanocytes, which are pigment cells found mainly in the skin and are a specific protection of the skin against ultraviolet (UV) radiation. Melanocytes also occur outside of the skin — inter alia in the eyeball, in the mucosa of the gastrointestinal tract from the mouth to the anus, nasal cavity and paranasal sinuses, and in the genitourinary tract. There are numerous cases in which melanoma develops at these locations.

The main factor responsible for the development of cutaneous melanoma is UV radiation. In cases of mucosal melanoma, etiological factors have still not been recognized. Mucosal melanoma develops most often secretly — in places hidden and inaccessible to standard clinical examination — and therefore a long time passes before the correct diagnosis is made (usually this happens at the metastatic stage when it is not possible to apply

effective local treatment). The combination of the more aggressive course than in the case of melanomas in a different location (skin, eyeball) and other sensitivity to systemic treatment (usually lack of mutations in the *BRAF* gene) and the lack of specific standards of conduct is the cause of worse treatment results and poor prognosis. Melanoma is very rare (about 1.5% of all melanomas), however, the awareness that melanoma develops also in locations that are often overlooked during routine medical examination (anus, oral cavity, urogenital area), may increase the chances of early diagnosis and better treatment results.

This paper describes several cases of patients treated for mucosal melanoma and presents a short description, the most common locations, symptoms, diagnostic possibilities and available treatment (including immunotherapy) in this disease entity.

Key words: mucosal melanoma, treatment of mucosal melanoma, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 272-279

Wstęp

Melanocyty — komórki wytwarzające melaninę — występują w warstwie właściwej naskórka, błonie naczyniowej oka, oponach pajęczej i miękkiej, a także są znajdowane w błonach śluzowych wyściełających drogi oddechowe, przewód pokarmowy i drogi moczowo-płciowe. W związku z obecnością melanocytów we wszystkich wymienionych wyżej lokalizacjach może rozwijać się w nich czerniak błon śluzowych (*mucosal melanoma*). Występuje on bardzo rzadko — stanowi tylko 0,03% wszystkich nowotworów i około 1,5% wszystkich przypadków czerniaka [1-3]. Podczas gdy czerniak może rozwinąć się na powierzchni wszystkich błon śluzowych, ogromna większość powstaje w śluzówce głowy i szyi (31-55%), odbytu i odbytnicy (17-24%) oraz sromu i pochwy (18-40%); rzadszymi miejscami rozwoju są błony śluzowe gardła, krtani, dróg moczowych, szyjki macicy, przełyku i pęcherzyka żółciowego [3, 4]. Wskazuje się jednak, że pewien odsetek chorych na czerniaka błon śluzowych mogą stanowić chorzy, u których nie udało się zidentyfikować ogniska pierwotnego, oraz osoby z czerniakami skóry, u których zmiana pierwotna uległa regresji.

Zachorowalność na czerniaki skóry wzrosła w ostatnim dwudziestolecu, także w Polsce, ale w przypadku czerniaka błon śluzowych jest stabilna [5, 6]. Ryzyko zachorowania na czerniaki błon śluzowych rośnie z wiekiem, a większość chorych ma ukończony 60. rok życia (mediana wieku przy rozpoznaniu — 70 lat). Tylko dwukrotnie więcej przypadków zachorowań na czerniaka błon śluzowych odnotowuje się u osób rasy białej niż u mulatów i Afroamerykanów, podczas gdy dla czerniaka skóry relacja ta wynosi 16 : 1 [7]. Czerniaki skóry występują nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet, a częstość ich występowania jest o 87% wyższa u kobiet niż u mężczyzn, co ma związek z większymi odsetkami czerniaków w obrębie narządów płciowych u kobiet [3].

Czerniaki błon śluzowych wyróżnia bardziej agresywny przebieg, a chorzy mają gorsze rokowanie

w porównaniu z pozostałymi typami czerniaków (skóry i gałki ocznej). Ogólny wskaźnik przeżycia 5-letniego dla czerniaków skóry wynosi 80%, a dla umiejscowionych w błonach śluzowych — zaledwie 25%. Gorsze wyniki leczenia i krótsze przeżycie mogą być związane z ogólnie bardziej zaawansowaną chorobą w chwili rozpoznania, czynnikami anatomicznymi utrudniającymi całkowitą resekcję, bogatym spływem limfatycznym z powierzchni błon śluzowych i innymi czynnikami biologicznymi lub genetycznymi. Brak wczesnych objawów i skryty rozwój w lokalizacjach zwykle niedostępnych badaniu sprawiają, że czerniaki błon śluzowych są rozpoznawane zwykle późno, gdy choroba jest już w stopniu zaawansowanym. Postacie amelanotyczne, które nie są rzadkie w wypadku czerniaków błon śluzowych, dodatkowo utrudniają rozpoznanie. Co ciekawe, oprócz gorszego przeżycia od rozpoznania, chorzy na czerniaki błon śluzowych mają krótsze przeżycie niezależnie od stadium zaawansowania, co dotyczy zwłaszcza osób z przerzutami (cecha M1) [3].

U chorych na czerniaki błon śluzowych przerzuty obserwuje się najczęściej w płucach (54%), wątrobie (35%) i kośćcu (25%) — rozkład umiejscowień jest odmienny niż w przypadku postaci skórnej, gdzie przerzuty są rozpoznawane w skórze (13-38%), płucach (18-36%) i węzłach chłonnych (5-34%) [8].

Nie są obecnie znane czynniki ryzyka rozwoju czerniaków błon śluzowych. Nie udowodniono zależności od promieniowania ultrafioletowego (UV, *ultraviolet*), wykluczono również etiologię wirusową (w tym związek z wirusami SMV, EBV, HPV, HSV) [9-11]. Odnotowano jednak zwiększony odsetek zachorowania na czerniaki błon śluzowych u osób narażonych na ekspozycję na formaldehyd (głównie czerniaki zatok obocznych nosa) oraz palących tytoń (czerniaki jamy ustnej), co może wskazywać na mutagenny wpływ tych czynników na błony śluzowe i rozwój choroby [3, 7, 12, 13].

Różny jest rodzaj zaburzeń molekularnych odpowiedzialny za rozwój czerniaków skóry i błon śluzowych. W przypadku skórnej postaci czerniaków mutacje w genie *BRAF* występują u około połowy chorych, podczas

gdy w czerniakach błon śluzowych zidentyfikowano je jedynie u niewielkiej liczby chorych (3–11% czerniaków śluzówki ma mutacje *BRAF*, a kolejne 5–14% — mutacje *NRAS*). Zwiększony jest natomiast odsetek występowania mutacji w genie kodującym receptor kinazy tyrozynowej (*KIT*); mutacje takie zidentyfikowano u około 39% chorych na czerniaki błon śluzowych, a 20% czerniaków odbytnicy ma dezaktywujące mutacje w genie *NF1* [14–16]. Czerniaki błon śluzowych mają średnio 8193 zmian nukleotydowych na guz, czyli ponad 10 razy mniej mutacji niż czerniak skóry (86,495 zmiany). Podczas gdy amplifikacje genów występują w czerniakach skóry rzadko, są one obecne w około 85% czerniaków błon śluzowych. Ponadto czerniak śluzówkowy ma średnio 3,7 razy więcej wariantów strukturalnych niż czerniak skóry, a przyczyna zwiększonej niestabilności chromosomowej nie została jeszcze wyjaśniona [3].

Z powodu rzadkiego występowania etiopatogeneza i przebieg kliniczny czerniaka błon śluzowych są słabo poznane i brakuje oddzielnych specyficznych zaleceń dotyczących leczenia, aczkolwiek wytyczne ESMO (*European Society of Medical Oncology*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) zwracają uwagę na istotną rolę radioterapii w tej grupie chorych [17].

W procesie rozpoznawania czerniaków błon śluzowych konieczne jest wykluczenie choroby przerzutowej z innej lokalizacji (ognisko pierwotne w skórze lub w gałce ocznej), co nakazuje dokładne badanie całej skóry i błon śluzowych, łącznie z badaniem stomatologicznym, okulistycznym, *per rectum* i ginekologicznym u kobiet.

Podstawową metodą leczenia chorych na czerniaki błon śluzowych jest postępowanie chirurgiczne. Niestety z uwagi na skryty rozwój i późne rozpoznanie — zwykle w zaawansowanym stadium — wyniki leczenia chirurgicznego nie są satysfakcjonujące. Dodatkowo ograniczeniem doszczętności resekcji jest lokalizacja, która w sposób istotny warunkuje uzyskiwany zakres marginesów chirurgicznych (zatoka szczękowa, kanał odbytu). W leczeniu chorych na czerniaki błon śluzowych stosowano szeroki zakres resekcji (np. brzuszno-kroczone odjęcie odbytnicy w przypadku czerniaka odbytu), jednak wyniki wieloletnich analiz pokazują, że wyniki odległe nie są lepsze w porównaniu z szerokim miejscowym wycięciem, a jakość życia chorych jest nieporównanie gorsza. W związku z tym obecnie rekomenduje się szerokie miejscowe wycięcie ogniska pierwotnego niezależnie od lokalizacji zamiast operacji bardziej rozległej i okaleczającej. Radioterapia poprawia kontrolę miejscową, ale nie wpływa na poprawę przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Brak obecnie skutecznego leczenia systemowego dla tej grupy chorych, a wyniki leczenia systemowego czerniaka błon śluzowych w porównaniu z czerniakiem skóry są wyraźnie gorsze [18], co uzasadnia szukanie nowych metod.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Kobieta w wieku 56 lat zgłosiła się do regionalnego ośrodka w maju 2017 roku z powodu obrzęku prawej strony twarzy. Chora w sierpniu 2017 roku była hospitalizowana na oddziale otolaryngologii szpitala wojewódzkiego w celu diagnostyki guza prawej jamy nosa — pobrano od niej wycinki z zatoki szczękowej prawej i dokonano częściowej resekcji zmiany (R1), a następnie uzyskano wynik badania patomorfologicznego z rozpoznaniem czerniaka. W czasie kolejnej hospitalizacji w rejonowym oddziale otolaryngologii wykonano tomografię komputerową (TK) zatok i stwierdzono patologiczne masy wypełniające w całości zatokę szczękową i czołową po stronie prawej, sitowie prawe, prawą komorę zatoki klinowej z niedrożnością kompleksów ujściowo-przewodowych. Masy wypełniały jamę nosową po stronie prawej z naciekaniami mięśnia dźwigacza wargi górnej oraz częściową destrukcją jej ściany przysrodkowej i ścian kostnych sitowia. Po kilku tygodniach chora odbyła pierwszą konsultację w Centrum Onkologii — Instytucie (COI) w Warszawie, a w toku diagnostyki nie wykryto mutacji w kodonie V600 genu *BRAF*.

W grudniu 2017 roku chora rozpoczęła immunoterapię w programie lekowym (niwolumab). W ramach kontynuacji leczenia miejscowego z powodu utrzymującego się krwawienia z nowotworu podwiązano prawą tętnicę szyjną zewnętrzną i wykonano maksylektomię totalną z egzenteracją oczodołu (resekcja R1 — luty 2018 r.). Po zabiegu chorą poddano radioterapii uzupełniającej (maj 2018 r.) na obszar łoża pooperacyjnej dawki całkowitej 5500 cGy/t. Chora kontynuowała immunoterapię. W kontrolnym badaniu TK we wrześniu 2018 roku opisano podejrzaną zmianę w okolicy pooperacyjnej i ogniska w oskrzelach. Guzek w okolicy kości jarzmowej w obrębie zmian pooperacyjnych miał około 11 mm (poprzednio 19 × 14 mm) i nie ulegał wysyceniu środkiem kontrastowym. Chora miała wykonaną trzykrotnie biopsję cienkoigłową podejrzanego zgrubienia w okolicy kości jarzmowej — nie stwierdzono komórek nowotworowych. Pojawiły się także zmiana ogniskowa w tchawicy po stronie prawej, wielkości 15 × 9 mm, oraz zmiana w początkowym odcinku oskrzela lewego o średnicy 6 mm i w oskrzeli do płata dolnego prawego — 11 mm.

W marcu 2018 roku chora miała wykonane badanie bronchoskopowe z pobraniem wycinków do badania patomorfologicznego — w materiale stwierdzono komórki czerniaka. Pacjentka została skierowana do radioterapeuty w celu kwalifikacji do brachyterapii. Obecnie pozostaje w stanie ogólnym dość dobrym. Z uwagi na przebyty rozległy zabieg operacyjny w obrębie twarzoczaszki ma problemy z mową. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się istotnych nieprawidłowości.

dłowości poza niedokrwistością normocytarną. Chora kontynuuje immunoterapię bez istotnych toksyczności i bez dalszej progresji choroby.

Przypadek 2

Mężczyzna w wieku 66 lat z uwagi na zaburzenia rytmu wypróżnień zgłosił się do ośrodka regionalnego. W badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) miednicy wykonanym w październiku 2017 roku została opisana kalafiorowata masa guzowata w miednicy małej — o wielkości 85 × 100 mm — naciekająca tkankę podskórną okolicy guzicznej. Wykonano biopsję gruboigłową guza odbytu i rozpoznano czerniaka (*melanoma malignum* Melan A+, S-100 -/+). W toku diagnostyki w COI w badaniach obrazowych nie opisano przerzutów odległych oraz potwierdzono nieobecność mutacji *BRAF V600* i rozpoczęto immunoterapię w programie lekowym (pembrolizumab). W lutym 2018 roku chory był poddany po radioterapii na obszar odbytnicy i węzłów chłonnych do dawki całkowitej 2500 cGy. W ostatnim kontrolnym badaniu TK (marzec 2018 r.) uwidoczniło guzowatą zmianę obejmującą odbyt i prostatę o stabilnym wymiarze z utrzymującym się poprzecznym naciekiem o wymiarach 61 × 43 mm oraz stabilnymi pod względem wielkości węzłami chłonnymi (węzeł chłonny przy naczyniach biodrowych zewnętrznych prawych — 12 mm; przy naczyniach biodrowych wewnętrznych prawych — 14 mm; przy naczyniach biodrowych zewnętrznych lewych — 10 mm w osi krótkiej). Nadal nie opisano zmian przerzutowych. Stan ogólny chorego pozostaje dobry, a dolegliwości bólowe są dobrze kontrolowane lekami przeciwbólowymi. Od roku utrzymuje się stabilizacja choroby, a immunoterapii towarzyszą dolegliwości bólowe stawów i świąd skóry w stopniu 1.

Przypadek 3

Kobieta w wieku 65 lat zgłosiła się z powodu krwawień z pochwy do rejonowej poradni ginekologicznej. W wywiadzie wykazano ponadto nadciśnienie tętnicze, astmę oskrzelową, nikotynizm (20 paczkolet). W lipcu 2018 roku wykonano biopsję guzka pochwy w szpitalu wojewódzkim na oddziale ginekologiczno-położniczym i postawiono rozpoznanie wstępne polipa pochwy. Jednak w wyniku badania patomorfologicznego opisany został bezbarwnikowy czerniak błony śluzowej [CK(-), S100(+), HMB45(+)]. W wykonanym we wrześniu 2018 roku badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy nie opisano zmian przerzutowych (w tym w obrębie miednicy mniejszej). We wrześniu 2018 roku chora odbyła pierwszą konsultację w COI — w badaniu ginekologicznym stwierdzono nieprawidłową zmianę o średnicy około 2 cm na ścianie pochwy w okolicy ujścia

cewki moczowej i podejrzenie naciekania jej dystalnego odcinka. Trzon macicy był gładki, ruchomy, w przodogięciu, w rzucie przydatków bez oporów patologicznych. Ponadto stwierdzono klinicznie powiększone węzły chłonne pachwinowe po stronie prawej.

Następnie w październiku 2018 roku pacjentka miała wykonany zabieg wycięcia miejscowego egzofitycznej zmiany okolicy cewki moczowej z dystalnym fragmentem cewki moczowej (ok. 1 cm). Wynik badania patomorfologicznego ujawnił naciekanie czerniaka na błonę śluzową i mięśniową cewki moczowej. Czerniak ulegał martwicy w około 20%, a największy wymiar wynosił około 1,4 cm. Naciek zajmował błonę śluzową i mięśniową owrzodziałej ściany cewki moczowej. Obecna była inwazja nowotworowa naczyń. Inwazji nowotworowej włókien nerwowych nie stwierdzono. Naciek nowotworowy zajmował margines przedni (R1), a pozostałe marginesy były wolne. Chora została skierowana do kwalifikacji do immunoterapii inhibitorem punktów kontrolnych układu immunologicznego — obecnie jest kwalifikowana do badania klinicznego.

Dyskusja

Immunoterapia czerniaka błon śluzowych

Dotychczasowe dane dotyczące skuteczności leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych są ograniczone w wypadku chorych na czerniaki błon śluzowych. Kilka ośrodków opublikowało analizy chorych z rozpoznaniem czerniaków błon śluzowych, którzy byli poddawani immunoterapii. Odsetek obiektywnych odpowiedzi był jednak niski i wynosił 11,8%, ale zaobserwowano trwałe odpowiedzi (w tym całkowitą odpowiedź na ipilimumab podany w pierwszej linii i pembrolizumab w drugiej linii leczenia). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 10,1 miesiąca mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wynosiła 3,1 miesiąca, a OS — 8,8 miesiąca. Niemniej jednak wśród nielicznych chorych, którzy uzyskali obiektywne odpowiedzi, zaobserwowano przeżycie przekraczające 56 miesięcy [19]. W analizie porównującej leczenie anty-PD-1 i anty-CTLA-4 wykazano wyższą skuteczność leków anty-PD-1. W analizie francuskiej uwzględniono łącznie 110 chorych. Mediana PFS była nieco lepsza w grupie otrzymujących leki anty-PD1 niż w grupie anty-CTLA4 (3,9 mies. vs. 2,9 mies., $p = 0,025$) [20]. Pojedyncze serie przypadków z innych ośrodków wskazywały na całkowity brak obiektywnych odpowiedzi na leczenie anty-PD-1 [21], choć w innych doniesieniach wskaźnik obiektywnych odpowiedzi wynosił 23% u chorych na czerniaki błon śluzowych (mediana PFS — 3,9 mies.) [22].

Wyniki immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w monoterapii

pii u chorych na czerniaki błon śluzowych wydają się nie-
stety tylko nieznacznie lepsze do wyników historycznych
chemioterapii. W największej analizie, obejmującej 95
chorych poddawanych chemioterapii z powodu czerniaków
błon śluzowych, mediana OS wynosiła 12,1 miesiąca,
a wskaźnik odpowiedzi — 26,3%. Wyniki tej analizy były
porównywalne z historycznymi seriami przypadków i nie
wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odpo-
wiedzi między czerniakami skóry a błon śluzowych (30%
i 20%, $p = 0,206$) ani różnicy u pacjentów rasy czarnej
i kaukaskiej (20% i 36%), a mediana PFS w kolejnych
seriach chorych wynosiła od 3 do 10 miesięcy [23].

Najwcześniej dostępne były wyniki leczenia ipilimumabem (lek anty-CTLA-4). Retrospektywna analiza 33 chorych, z których większość była wcześniej leczona przynajmniej raz, wykazała całkowitą odpowiedź u 1 chorego i częściową — również u 1 chorego, a ponadto 6 osób miało stabilną chorobę według kryteriów odpowiedzi immunologicznej iRECIST. Mediana OS od czasu podania pierwszej dawki ipilimumabu wynosiła 6,4 miesiąca (zakres: 1,8–26,7 mies.) [24].

Kolejna analiza 71 chorych z przerzutowymi czerniakami błon śluzowych leczonych ipilimumabem w programie rozszerzonego dostępu we Włoszech wykazała wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na poziomie 12% i wskaźnik kontroli choroby wynoszący 36% przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 21,8 miesięcy. Średni PFS wyniósł w tej grupie chorych 4,3 miesiąca, a mediana OS przeżycia osiągnęła 6,4 miesiąca [25].

W kolejnym badaniu, do którego włączano chorych na czerniaki błon śluzowych, oceniono 7 osób, z których tylko 4 ukończyły fazę indukcji 4 cyklami ipilimumabu. Wskaźnik OS po roku w tym badaniu wyniósł 14%, a wszyscy chorzy na czerniaki błon śluzowych zmarli w ciągu 24 miesięcy od zastosowania pierwszej dawki ipilimumabu. Spośród ocenianych chorych jeden uzyskał częściową odpowiedź, a u dwóch stwierdzono stabilizację choroby [26]. Mediana OS wynosząca 10,1 miesiąca i 11,2 miesiąca osiągnięta przez pacjentów w badaniach rejestracyjnych ipilimumabu wydaje się dłuższa w porównaniu z medianą OS stwierdzoną w mniejszych badaniach (odpowiednio: 6,4, 6,7 i 5,8 mies.) [24, 25, 27]. Leczenie ipilimumabem, w połączeniu z radioterapią wykorzystywano także w postępowaniu neoadiuwantowym w *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. Po zastosowaniu takiego leczenia udało się uzyskać resekcje R0 oraz pojedynczą całkowitą odpowiedź patologiczną [28].

Wykazano, że przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na PD-1 lub PD-L1 są bardziej skuteczne w porównaniu z ipilimumabem w leczeniu chorych na czerniaki, co sugerowało wyższą skuteczność w czerniakach błon śluzowych. Skuteczność przeciwciał anty-PD1 u chorych na czerniaki błon śluzowych została dotychczas względnie dobrze opisana. Efektywność leczenia pembrolizumabem została oceniona na podstawie

danych z badań rejestracyjnych. Spośród chorych leczonych w badaniach KEYNOTE-001 (NCT01295827), -002 (NCT01704287), -006 (NCT01866319), 84 (5%) było leczonych z powodu rozpoznania czerniaków błon śluzowych; 51 z 84 chorych nie otrzymywało wcześniej immunoterapii ipilimumabem. U chorych z rozpoznaniem czerniaków błon śluzowych wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wyniósł 19%, a mediana czasu trwania odpowiedzi — 27,6 miesiąca. Odpowiedzi uzyskano u 22% nieleczonych ipilimumabem i 15% otrzymujących ten lek w pierwszej linii. Średni PFS wyniósł 2,8 miesiąca, a mediana OS osiągnęła 11,3 miesiąca [29].

Pierwszy interesujący przypadek odpowiedzi na leczenie immunoterapią niwolumabem chorego na czerniaka błon śluzowych opisano w badaniu CheckMate 066. Przedstawiono przypadek chorego z wcześniej nieleczonym, przerzutowym czerniakiem błon śluzowych i wyjściowo wysoką aktywnością LDH (7-krotnie wyższą od górnej granicy normy). Chory został zakwalifikowany do badania klinicznego i uzyskał częściową odpowiedź, a następnie trwałą odpowiedź całkowitą. Aktywność LDH spadła istotnie w ciągu 2 miesięcy od początku leczenia, gdy chory uzyskał odpowiedź częściową i utrzymywał się na niskim poziomie przez cały czas obserwacji. Chory doświadczył jedynie łagodnych działań niepożądanych (stopień 1.–2. — bielactwo i wysypka skórna).

Zespół badaczy zasugerował, że u chorych na czerniaki błon śluzowych z wysoką aktywnością LDH można rozważyć leczenie niwolumabem [30]. W celu oceny skuteczności niwolumabu u chorych z rozpoznaniem czerniaków błon śluzowych dokonano analizy danych z badań trzeciej fazy. U 86 chorych na czerniaki błony śluzowej leczonych w badaniach klinicznych odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 23,3% dla niwolumabu w monoterapii i 37,1% w grupie osób leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Średni PFS wyniósł 3,0 miesiąca u leczonych niwolumabem w monoterapii i 5,9 miesiąca u otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, co sugeruje, że niwolumab w połączeniu z ipilimumabem ma większą skuteczność niż którykolwiek z tych leków podany w monoterapii [31]. Co ciekawe, ekspresja PD-L1 różniła się między chorymi na czerniaki błon śluzowych i skóry, przy czym mniej chorych na czerniaki błon śluzowych było PD-L1-dodatnich (17,4% i 28,6% z 5% ekspresją PD-L1 odpowiednio w grupie monoterapii niwolumabem i grupie otrzymujących kombinację). U chorych na czerniaki skóry ten odsetek wyniósł 34,3% i 36,8% przy 5% ekspresji PD-L1 w monoterapii i leczeniu skojarzonym. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie były wyższe w grupie chorych na czerniaki błon śluzowych z ekspresją większą lub równą 5% PD-L1, chociaż odpowiedzi nadal obserwowano w grupie poniżej 5% PD-L1, i to u otrzymujących zarówno monoterapię, jak i niwolumab z ipilimumabem [31].

Leczenie sekwencyjne chorych na czerniaki błon śluzowych oceniono w ośrodkach japońskich. Spośród 60 chorych tylko 38% ukończyło leczenie z udziałem 4 dawek ipilimumabu. Obiektywne odpowiedzi uzyskano w drugiej linii immunoterapii u 3,6%. Działania niepożądane związane z immunoterapią wystąpiły u 78% chorych, a 70% z nich było w stopniach 3. lub 4., przy czym u 31% chorych wystąpiły 2 lub więcej przypadłości. Okres krótszy niż 28 dni między pierwszą a drugą linią leczenia korelował z rozwojem immunologicznych powikłań [32].

Nowe metody leczenia chorych na czerniaki błon śluzowych obejmują kombinacje immunoterapii lub immunoterapii i terapii miejscowych. Opisano pojedyncze przypadki skuteczności leczenia iniekcji okołoguzowych interferonem beta (IFN- β) i interleukiną 2 (IL-2) w połączeniu z niwolumabem [33, 34]. Leczenie celowane, w tym inhibitorami BRAF/MEK lub KIT (imatinib), można rozważyć u chorych nosicieli odpowiednich mutacji [35].

Czerniak błony śluzowej jamy ustnej

Kryteria rozpoznania pierwotnego czerniaka błony śluzowej jamy ustnej obejmują pojawienie się klinicznego i mikroskopowego obrazu nowotworu w błonie śluzowej jamy ustnej, obecność proliferacji gniazd melanocytów w błonie śluzowej jamy ustnej oraz niemożność wykazania innej pierwotnej lokalizacji [36, 37]. Biorąc pod uwagę, że 1/3 przypadków czerniaków błony śluzowej jamy ustnej rozwija się z istniejących ognisk melanocytowych, warto zwracać uwagę na wszelkie nieprawidłowości w tej okolicy, a w przypadkach wątpliwych rozważyć biopsję wycinającą. Podstawową metodą leczenia nadal pozostaje wycięcie, którą łączy się z adiuwantową radio- i immunochemioterapią. Czerniaki te charakteryzują się kilkoma cechami:

- najczęściej rozwija się *de novo*, jednak w około 1/3 przypadków powstaje z istniejącego wcześniej ogniska melanocytowego [38, 39];
- początkowo guz jest najczęściej bezobjawowy i ma wygląd płaskiej plamki lub lekko wyniesionej, nieregularnej zmiany melanocytowej [40, 41];
- w późniejszym stadium choroby pojawiają się: obrzęk, owrzodzenie, podkrwawianie, ból, może pojawić się ruchomość zębów, a ognisko pierwotne staje się uniesione/guzowate;
- wokół ogniska pierwotnego mogą występować zmiany satelitarne [42];
- amelanotyczne postacie czerniaka w jamie ustnej nie są rzadkie, zwykle opóźniają rozpoznanie i leczenie, a w konsekwencji pogarszają rokowanie [43];
- u około 25% chorych występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych w momencie rozpoznania [40, 41];

- 5-letnie przeżycia są złe i wynoszą 12,3–16,6%, a mediana przeżycia to 2 lata [38, 44].

Czerniak błon śluzowych jelita grubego i odbytu

Czerniak okolicy anorektalnej nierzadko jest początkowo błędnie rozpoznawany jako choroba hemoroidalna, co znacznie opóźnia właściwe rozpoznanie i pogarsza rokowanie chorych. Większość czerniaków tej okolicy jest zlokalizowana w zasięgu palca badającego, co w większości przypadków umożliwia wychwycenie nieprawidłowości. Niestety nawet 1/3 czerniaków okolicy anorektalnej jest amelanotyczna, a kluczowa dla rozpoznania jest biopsja podejrzanego miejsca. Operacja sposobem Milesa (brzuszo-kroczone wycięcie odbytnicy) przez długi czas było uważane za standard w leczeniu czerniaka w tej lokalizacji. Obecnie wydaje się, że jej miejsce zajmie szerokie lokalne wycięcie ogniska pierwotnego — jako leczenie mniej obciążające, dające podobne wyniki odległe. Szerokie miejscowe wycięcie daje wprawdzie więcej miejscowych nawrotów, nie wpływa jednak na przeżycie całkowite, a radioterapia adiuwantowa poprawia kontrolę miejscową, choć nie wpływa na przeżycie [45–48]. Przeżycia 5-letnie wynoszą dla choroby zaawansowanej miejscowo 26,7% oraz 9,8% w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych limfatycznych z medianą przeżycia na poziomie odpowiednio 24 i 17 miesięcy. U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych zaleca się wykonanie selektywnej limfadenektomii [49]. Ponadto:

- czerniak tej okolicy jest najczęstszą postacią pierwotnego czerniaka błon śluzowych przewodu pokarmowego [50];
- błony śluzowe jelita grubego i odbytu to trzecia najczęstsza lokalizacja — po skórze i gałce ocznej [50];
- na czerniaka okolicy anorektalnej najczęściej chorują osoby w wieku 65–70 lat, dominują kobiety [45, 49];
- ognisko pierwotne może występować w kanale odbytu, w odbytnicy lub w obu tych okolicach;
- w większości przypadków występuje w obrębie 6 cm od brzołu odbytu [51];
- do najczęstszych objawów należą: krwawienie z odbytu, ból i dyskomfort w okolicy odbytu, jak również wypadanie masy guza przez odbył [2];
- guzy amelanotyczne stanowią około 30% przypadków [2];
- niespecyficzne objawy, polimorfizm ogniska pierwotnego wpływają często na błędne pierwotne rozpoznania — dotyczy to około 2/3 pacjentów (najczęściej rozpoznaje się hemoroidy, gruczolakorak, polipy, rak odbytnicy) [46, 51];
- w chwili rozpoznania 30% chorych ma już przerzuty (regionalne lub odległe) [45, 52];
- przeżycie całkowite dla chorych pozostaje złe (20% po 5 latach z medianą przeżycia 14–20 mies.) [18, 51, 53].

Czerniak układu moczowo-płciowego

Czerniaki układu moczowo-płciowego występują rzadko; mogą rozwinąć się z błony śluzowej dowolnej części dróg moczowo-płciowych (srom, pochwa, szyjka macicy, cewka moczowa, pęcherz moczowy), a częściej chorują kobiety. Cechują się tym, że:

- czerniak rozwijający się z kobiecych dróg płciowych stanowi 18% spośród wszystkich przypadków czerniaka błon śluzowych, a najczęściej dotyczy sromu (76,7%) i pochwy (19,8%) [2, 39];
- czerniak sromu zwykle dotyczy kobiet w wieku około 68 lat, głównie rasy białej (90%), i rozwija się w okolicy łechtaczki oraz warg sromowych większych [54];
- do głównych objawów czerniaka sromu należą: krwawienie, grudkowe zmiany lub zgrubienie sromu, świąd, ból, stan zapalny, ból przy mikcji, upływ [55, 56];
- podstawową metodą leczenia czerniaka sromu jest chirurgia; podobnie jak w przypadku wcześniej opisanych typów czerniaka błon śluzowych, tu również rekomenduje się chirurgię bardziej oszczędzającą z uwagi na brak różnic w przeżyciach [57].

Czerniak dróg oddechowych

Czerniak błon śluzowych dróg oddechowych najczęściej lokalizuje się w jamie nosowej i w zatokach przynosowych, a guz również może być amelanotyczny. Do najczęstszych objawów należą: jednostronna niedrożność jamy nosowej, patologiczna masa tkankowa i krwawienie z nosa [58]; w bardziej zaawansowanym stadium występują: ból, zniekształcenie twarzy, rzadko wytrzeszcz i podwójne widzenie. Makroskopowo guz ma wygląd różnokształtnej masy w kolorze czarnym lub brązowym, często owrzodziałej. Pięcioletnie przeżycie dla czerniaka jamy nosowej wynosi około 31%, natomiast dla czerniaka zatoki szczękowej — 0% [44].

Podsumowanie

Świadomość możliwości występowania czerniaka w lokalizacjach dostępnych badaniu (np. jama ustna, okolica urogenitalna, kanał odbytu) pozwala potencjalnie na wykrycie choroby we wczesnym etapie rozwoju, co daje szansę na uzyskanie lepszych wyników leczenia. Rozpoznanie choroby w stadium uogólnienia, w którym niestety najczęściej rozpoznaje się czerniaka błon śluzowych, nadal jest bardzo niekorzystne rokowniczo, a wyniki leczenia systemowego są złe. Przedstawione przypadki wskazują, że immunoterapia może być skuteczną metodą leczenia chorych z przerzutowym czerniakiem śluzówek, chociaż na ogół czerniaki błon śluzowych w porównaniu z czerniakami skóry mają mniej korzystne rokowanie

(PFS, OS) w przypadku leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w monoterapii. Niektórzy chorzy mogą odnieść znaczne korzyści z immunoterapii, zwłaszcza przy skojarzeniu leków anty-PD-1 z anty-CTLA-4, ale obecnie nie mamy wiarygodnych biomarkerów predykcyjnych do dobierania chorych. Mimo wielu skutecznych opcji leczenia czerniaka skóry dane dotyczące leczenia czerniaków innych lokalizacji są ograniczone, a decyzje kliniczne często opierają się na danych retrospektywnych i doniesieniach z innych ośrodków, w tym na analizach serii przypadków.

Piśmiennictwo

1. Topić B, Mašić T, Radović S, et al. Primary Oral Mucosal Melanomas — Two Case Reports and Comprehensive Literature Review. *Acta Clin Croat.* 2017; 56(2): 323–330, doi: [0.20471/acc.2017.56.02.17](https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.02.17), indexed in Pubmed: [29485801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29485801/).
2. Mišajlović M, Vlačković S, Jovanović P, et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012; 5(8): 739–753, indexed in Pubmed: [23071856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071856/).
3. Lerner BA, Stewart LA, Horowitz DP, et al. Mucosal Melanoma: New Insights and Therapeutic Options for a Unique and Aggressive Disease. *Oncology (Williston Park).* 2017; 31(11): e23–e32, indexed in Pubmed: [29179253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179253/).
4. Werdlin C, Limas C, Knodell R. Primary malignant melanoma of the rectum. Evidence for origination from rectal mucosal melanocytes. *Cancer.* 1988; 61(7): 1364–1370, doi: [10.1002/1097-0142\(19880401\)61:7<1364::aid-cnrcr2820610715>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880401)61:7<1364::aid-cnrcr2820610715>3.0.co;2-b).
5. Taneja SS. Re: Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *J Urol.* 2012; 188(4): 1120–1121, doi: [10.1016/j.juro.2012.06.090](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.090), indexed in Pubmed: [22971362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22971362/).
6. Simard EP, Ward EM, Siegel R, et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(2): 118–128, doi: [10.3322/caac.20141](https://doi.org/10.3322/caac.20141), indexed in Pubmed: [22281605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281605/).
7. Yde SS, Sjoegren P, Heje M, et al. Mucosal Melanoma: a Literature Review. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(3): 28, doi: [10.1007/s11912-018-0675-0](https://doi.org/10.1007/s11912-018-0675-0), indexed in Pubmed: [29569184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569184/).
8. DeMatos P, Tyler DS, Seigler HF. Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases. *Ann Surg Oncol.* 1998; 5(8): 733–742, indexed in Pubmed: [9869521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9869521/).
9. Dahlgren L, Schedvins K, Kanter-Lewensohn L, et al. Human papilloma virus (HPV) is rarely detected in malignant melanomas of sun sheltered mucosal membranes. *Acta Oncol.* 2005; 44(7): 694–699, doi: [10.1080/02841860500247461](https://doi.org/10.1080/02841860500247461), indexed in Pubmed: [16227159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16227159/).
10. Lundberg R, et al. Human herpes virus DNA is rarely detected in non-UV light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *Anticancer Res.* 2006; 26(5B): 3627–3631.
11. Giraud G, Ramqvist T, Ragnarsson-Olding B, et al. DNA from BK virus and JC virus and from KI, WU, and MC polyomaviruses as well as from simian virus 40 is not detected in non-UV-light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(11): 3595–3598, doi: [10.1128/JCM.01635-08](https://doi.org/10.1128/JCM.01635-08), indexed in Pubmed: [18768658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18768658/).
12. Holmstrom M, Lund VJ. Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *Occupational and Environmental Medicine.* 1991; 48(1): 9–11, doi: [10.1136/oem.48.1.9](https://doi.org/10.1136/oem.48.1.9).
13. AXEIX T, HEDIN C. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *European Journal of Oral Sciences.* 1982; 90(6): 434–442, doi: [10.1111/j.1600-0722.1982.tb00760.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1982.tb00760.x).
14. Purdue MP. Re: Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(5): 401–2; author reply 402, doi: [10.1093/jnci/dji074](https://doi.org/10.1093/jnci/dji074), indexed in Pubmed: [15741578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15741578/).
15. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(24): 1878–1890, indexed in Pubmed: [14679157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679157/).
16. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(26): 4340–4346, doi: [10.1200/JCO.2006.06.2984](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2984), indexed in Pubmed: [16908931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908931/).

17. Pittaka M, Kardamakias 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(3): 165–170.
18. Chang A, Karnell L, Menck H. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer*. 1998; 83(8): 1664–1678, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g).
19. Kuo JC. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced mucosal melanoma. *Melanoma Manag*. 2017; 4(3): 161–167, doi: [10.2217/mmt-2017-0014](https://doi.org/10.2217/mmt-2017-0014), indexed in Pubmed: [30190921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190921/).
20. Taquin H, Fontas E, Massol O, et al. Efficacy and safety data for checkpoint inhibitors in advanced melanoma under real-life conditions: A monocentric study conducted in Nice from 2010 to 2016. *Ann Dermatol Venerol*. 2018; 145(11): 649–658, doi: [10.1016/j.jaad.2018.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.008), indexed in Pubmed: [30098818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098818/).
21. Thierauf J, Veit JA, Hess J, et al. Checkpoint inhibition for advanced mucosal melanoma. *Eur J Dermatol*. 2017; 27(2): 160–165, doi: [10.1684/ejd.2016.2949](https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2949), indexed in Pubmed: [28174141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28174141/).
22. 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](https://doi.org/10.1002/cncr.30259), indexed in Pubmed: [27533633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533633/).
23. Cui C, Tang B, Guo J. Chemotherapy, biochemotherapy and anti-VEGF therapy in metastatic mucosal melanoma. *Chin Clin Oncol*. 2014; 3(3): 36, doi: [10.3978/j.issn.2304-3865.2014.07.02](https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2014.07.02), indexed in Pubmed: [25841462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841462/).
24. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist*. 2013; 18(6): 726–732, doi: [10.1634/theoncologist.2012-0464](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0464), indexed in Pubmed: [23716015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716015/).
25. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer*. 2014; 50(1): 121–127, doi: [10.1016/j.ejca.2013.09.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.007), indexed in Pubmed: [24100024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100024/).
26. Zimmer L, Eigentler TK, Kiecker F, et al. Open-label, multicenter, single-arm phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with different subtypes of metastatic melanoma. *J Transl Med*. 2015; 13: 351, doi: [10.1186/s12967-015-0716-5](https://doi.org/10.1186/s12967-015-0716-5), indexed in Pubmed: [26541511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541511/).
27. Alexander M, Mellor JD, McArthur G, et al. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. *Med J Aust*. 2014; 201(1): 49–53, indexed in Pubmed: [24999899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999899/).
28. Schiavone MB, Broach V, Shoushtari AN, et al. Combined immunotherapy and radiation for treatment of mucosal melanomas of the lower genital tract. *Gynecol Oncol Rep*. 2016; 16: 42–46, doi: [10.1016/j.gore.2016.04.001](https://doi.org/10.1016/j.gore.2016.04.001), indexed in Pubmed: [27331137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27331137/).
29. Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*. 2018; 119(6): 670–674, doi: [10.1038/s41416-018-0207-6](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0207-6), indexed in Pubmed: [30202085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202085/).
30. Ascierto PA, Vanella V, Grimaldi AM, et al. Complete response to nivolumab monotherapy in a treatment-naive, BRAF wild-type patient with advanced mucosal melanoma and elevated lactate dehydrogenase: a case report from a phase III trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2016; 65(11): 1395–1400, doi: [10.1007/s00262-016-1898-2](https://doi.org/10.1007/s00262-016-1898-2), indexed in Pubmed: [27604993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604993/).
31. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017; 35(2): 226–235, doi: [10.1200/JCO.2016.67.9258](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9258), indexed in Pubmed: [28056206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056206/).
32. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al. Retrospective study of advanced melanoma patients treated with ipilimumab after nivolumab: Analysis of 60 Japanese patients. *J Dermatol Sci*. 2018; 89(1): 60–66, doi: [10.1016/j.jdermsci.2017.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.10.009), indexed in Pubmed: [29079332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079332/).
33. Fusumae T, Kamiya K, Chiang B, et al. Synergistic effects of interferon- β and nivolumab in oral mucosal melanoma. *J Dermatol*. 2018; 45(1): 87–90, doi: [10.1111/1346-8138.14041](https://doi.org/10.1111/1346-8138.14041), indexed in Pubmed: [28944501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944501/).
34. Hepppt MV, Goldscheider I, Tietze JK, et al. Intralesional interleukin-2 for unresectable mucosal melanoma refractory to nivolumab. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66(10): 1377–1378, doi: [10.1007/s00262-017-2012-0](https://doi.org/10.1007/s00262-017-2012-0), indexed in Pubmed: [28497158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497158/).
35. Malaguarnera G, Madeddu R, Catania VE, et al. Anorectal mucosal melanoma. *Oncotarget*. 2018; 9(9): 8785–8800, doi: [10.18632/oncotarget.23835](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23835), indexed in Pubmed: [29492238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492238/).
36. Chidzonga MM, Mahomva L, Marimo C, et al. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65(6): 1117–1120, doi: [10.1016/j.joms.2006.11.045](https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.11.045), indexed in Pubmed: [17517294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517294/).
37. Greene GW, Haynes JW, Dozier M, et al. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1953; 6(12): 1435–1443, indexed in Pubmed: [13120118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13120118/).
38. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol*. 2000; 36(2): 152–169, indexed in Pubmed: [10745167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10745167/).
39. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(5): 828–834, doi: [10.1016/j.jaad.2006.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.06.017), indexed in Pubmed: [17349716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17349716/).
40. Borst A, Schwipper V. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Facial Plast Surg*. 2011; 27(3): 237–242, doi: [10.1055/s-0031-1275772](https://doi.org/10.1055/s-0031-1275772), indexed in Pubmed: [21567342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21567342/).
41. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck*. 2002; 24(3): 247–257, indexed in Pubmed: [11891956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11891956/).
42. Devi P, Bhovi T, Jayaram RR, et al. Malignant melanoma of the oral cavity showing satellitism. *J Oral Sci*. 2011; 53(2): 239–244, indexed in Pubmed: [21712630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21712630/).
43. Notani K, Shindoh M, Yamazaki Y, et al. Amelanotic malignant melanomas of the oral mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 40(3): 195–200, doi: [10.1054/bjom.2001.0713](https://doi.org/10.1054/bjom.2001.0713), indexed in Pubmed: [12054708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12054708/).
44. Manolidis S, Donald P. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 1997; 80(8): 1373–1386, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8<1373::aid-cnrcr3>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cnrcr3>3.0.co;2-g).
45. Iddings DM, Fleisig AJ, Chen SL, et al. Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients? *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(1): 40–44, doi: [10.1245/s10434-009-0705-0](https://doi.org/10.1245/s10434-009-0705-0), indexed in Pubmed: [19774417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19774417/).
46. Zhou, H.T., , Wide local excision could be considered as the initial treatment of primary anorectal malignant melanoma. *Chin Med J (Engl)*. 2010. 123(5): p. : 585–8.
47. Yap LB, Neary P. A comparison of wide local excision with abdominoperineal resection in anorectal melanoma. *Melanoma Res*. 2004; 14(2): 147–150, indexed in Pubmed: [15057046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15057046/).
48. Kelly P, Guadagnolo A, Cormier JN, et al. Sphincter-sparing Local Excision and Hypofractionated Radiation Therapy for Anal-rectal Melanoma: A 20 Year Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2010; 78(3): S611–S612, doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.07.1423](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.07.1423).
49. Coté TR, Sobin LH. Primary melanomas of the esophagus and anorectum: epidemiologic comparison with melanoma of the skin. *Melanoma Res*. 2009; 19(1): 58–60, doi: [10.1097/CMR.0b013e32831ef262](https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32831ef262), indexed in Pubmed: [19430407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19430407/).
50. Cheung MC, Perez EA, Molina MA, et al. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(4): 731–738, doi: [10.1007/s11605-007-0417-3](https://doi.org/10.1007/s11605-007-0417-3), indexed in Pubmed: [18058185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18058185/).
51. Zhang S, Gao F, Wan D. Effect of misdiagnosis on the prognosis of anorectal malignant melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136(9): 1401–1405, doi: [10.1007/s00432-010-0793-z](https://doi.org/10.1007/s00432-010-0793-z), indexed in Pubmed: [20130908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20130908/).
52. Weyandt GH, Eggert AO, Houf M, et al. Anorectal melanoma: surgical management guidelines according to tumour thickness. *British Journal of Cancer*. 2003; 89(11): 2019–2022, doi: [10.1038/sj.bjc.6601409](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601409).
53. Liu G, Wang Y, Fei F, et al. Clinical characteristics and preliminary morphological observation of 47 cases of primary anorectal malignant melanomas. *Melanoma Res*. 2018; 28(6): 592–599, doi: [10.1097/CMR.0000000000000491](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000491), indexed in Pubmed: [30080746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30080746/).
54. Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, et al. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol*. 2007; 110(2 Pt 1): 296–301, doi: [10.1097/01.AOG.0000271209.67461.91](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000271209.67461.91), indexed in Pubmed: [17666603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666603/).
55. Ragnarsson-Olding B, Nilsson B, Kanter-Lewensohn L, et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females. *Cancer*. 1999; 86(7): 1285–1293, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19991001\)86:7<1285::aid-cnrcr25>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19991001)86:7<1285::aid-cnrcr25>3.0.co;2-p).
56. Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakrapongkul W, et al. Vulvar melanoma at the M. D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *Int J Gynecol Cancer*. 2001; 11(5): 359–364, indexed in Pubmed: [11737466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11737466/).
57. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol*. 2008; 9(10): 973–981, doi: [10.1016/S1470-2045\(08\)70254-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70254-7), indexed in Pubmed: [19071254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19071254/).
58. Thompson L, Wieneke J, Miettinen M. Sinonasal Tract and Nasopharyngeal Melanomas: A Clinicopathologic Study of 115 Cases With a Proposed Staging System. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2003; 27(5): 594–611, doi: [10.1097/0000478-200305000-00004](https://doi.org/10.1097/0000478-200305000-00004).