

Anno VII, N.1 - marzo 2016 / Year VII, N.1 - march 2016

Frontiera ORL

Periodico di Otorinolaringologia, Patologia Cervico Facciale, Audiologia e Foniatria
Periodic of otolaryngology, cervico-facial pathology, audiology and speech therapy

www.frontieraorl.it



numero speciale / special number
**LA GESTIONE DELLA
METASTASI LINFONODALE:
APPROCCI INNOVATIVI
INTEGRATI**
CONGRESSO / CONGRESS

ISSN 2038-4793

Melanoma maligno della mucosa nasosinusale: caso clinico e revisione critica della letteratura

Sinonasal malignant mucosal melanoma: case report and critical review of the literature

E. Cantone¹, F. Giurazza², E. Piro¹, M. Cavaliere¹, F. Ricciardiello¹, A. M. Di Lullo¹

¹Dipartimento Testa Collo, UOC Otorinolaringoiatria, AOU Policlinico Federico II, Napoli

²UOC Neuroradiologia, AORN Cardarelli, Napoli

Abstract

Il melanoma maligno della mucosa nasosinusale (MMMS) è uno dei tumori del distretto Testa-Collo più aggressivi con un alto rischio di recidiva locale e a distanza e con una classificazione TNM non generalmente accettata.

A causa della rarità della malattia e della scarsa conoscenza, dei suoi fattori di rischio e della patogenesi, non ci sono protocolli ben consolidati per gli approcci terapeutici e, finora, il ruolo della chirurgia, della radioterapia e della chemioterapia rimane poco chiaro.

Questa revisione mira a riassumere le caratteristiche cliniche più comuni e lo stato dell'arte sulla ricerca per facilitare la diagnosi e la gestione del MMMS. Presentiamo, inoltre, un caso emblematico che riflette i risultati degli studi precedenti.

Introduzione

Le neoplasie nasosinusali rappresentano il 3-5% dei tumori maligni delle vie aerodigestive superiori, e <1% di tutti i tumori maligni^{1,2}.

I MMMS sono rari tumori aggressivi che originano dai melanociti delle mucose che rivestono le vie respiratorie, gastrointestinali e il tratto urogenitale e derivano dalla cresta neurale^{3,4}. I MMMS, rappresentano circa 0,8-4% di tutti i melanomi^{2,5,7}, possono originare da qualsiasi superficie mucosa, ma i principali siti di origine sono la regione testa-collo (55%), il tratto genitale femminile (18%), la regione

Abstract

Sinonasal mucosal malignant melanoma (SMMM) is one of the most aggressive tumors of the head and neck (HN) region with a very high risk of local and distant failure and with no generally accepted TNM classification.

Because of the rarity of the disease and the poor knowledge about its pathogenesis and risk factors, there are not well established protocols for therapeutic approaches and, so far, the role of surgery, radiation, and chemotherapy remains unclear.

This review aims at summarizing the most common clinical characteristics and the results of the previous research in order to facilitate the diagnosis and management of SMMM and to clarify some crucial aspects of this rare and aggressive disease. Furthermore we present an emblematic case-report that reflects the results of the previous studies, and by the example of the our patient, we described clinical and histopathological features of this rare neoplasm.

Introduction

Sinonasal neoplasms represent the 3-5% of upper aero-digestive tract malignancies, and <1% of all malignant tumors^{1,2}.

MMMS are rare aggressive tumors arising from melanin-producing cells (melanocytes) located in mucosal membranes lining respiratory, gastrointestinal and urogenital tract and deriving from neural crest tissue^{3,4}. MMMS, counting for approximately 0.8-4% of all melanomas^{2,5,7}, can arise

■ Indirizzo per corrispondenza / Address for correspondence: E. Cantone - Dipartimento Testa Collo, UOC Otorinolaringoiatria, AOU Policlinico Federico II, Napoli - E-mail: elenacantone@libero.it



ano-rettale (24%), e le vie urinarie (3%)^{2,58}. Il MMM ha un rischio molto elevato di recidiva locale e a distanza ed una sopravvivenza globale a 5 anni (OS) <35%^{2,16}. Nella cavità nasale il MMM comunemente coinvolge la porzione anteriore del setto nasale (33%) e la parete laterale nasale (28%)¹¹. La rarità del MMMS (M:F 1:1; età media 64,3 anni), la sua eterogeneità di crescita (diffusione superficiale vs infiltrazione in profondità), ed i vari siti di origine (regione sinusale, cavità orale e faringea) rendono difficile identificare specifici fattori prognostici⁵⁹. La revisione mira a riassumere le caratteristiche cliniche più comuni e lo stato dell'arte della ricerca, al fine di facilitare la diagnosi e la gestione del MMMS e chiarire alcuni aspetti fondamentali di questa malattia rara ed aggressiva. Presentiamo, inoltre, un caso clinico emblematico di cui descriviamo le caratteristiche cliniche ed istopatologiche.

Materiali e metodi

Caso clinico

Una donna di 63 anni (GM) è giunta presso il Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Otorinolaringoiatria dell'Università "Federico II" di Napoli, lamentando ostruzione nasale monolaterale e epistassi. La paziente nega tabagismo, uso di alcool e storia tumorale familiare. L'esame clinico ha rivelato una massa di 3,5×1,7 cm (dati endoscopici e di imaging) che occupava la fossa nasale destra. La massa si presentava grigio-nerastra con superficie emorragica. La tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (TC) eseguita per indagare l'entità della lesione ed escludere il coinvolgimento linfatico locale e regionale, ha rivelato la presenza di una massa occupante la cavità nasale destra, il seno mascellare omolaterale ed i seni etmoidali anteriori senza coinvolgere le pareti ossee del mascellare (con l'esclusione di quella mediale), palato duro, contenuto orbitario od invasione della base cranica anteriore.

La risonanza magnetica (RM) ha confermato la presenza e l'estensione della lesione che appariva iperintensa in T1WI e ipointensa in T2WI (Fig. 1).

from any mucosal surface, but the major sites of distribution are HN (55%), female genital tract (18%), anorectal (24%), and urinary tract sites (3%)⁵⁴. HNNMMM has a very high risk of local and distant failure and a 5-year overall survival (OS) of <35% (9-16). In the nasal cavity the HN-MMMM commonly involves the anterior portion of the nasal septum (33%) and the lateral nasal wall (28%)¹. The rarity of SMMM (M-F 1:1; mean age 64.3 years), its heterogeneous growth pattern (superficial spreading vs deep infiltration), and the different sites of origin (sinonasal tract, oral cavity, and pharynx) makes difficult the identification of specific prognostic factors⁵⁹.

This review aims at summarizing the most common clinical characteristics and the results of the previous research in order to facilitate the diagnosis and management of SMMM and to clarify some crucial aspects of this rare and aggressive disease. Furthermore we present an emblematic case-report that reflects the results of the previous studies, and by the example of the our patient, we described clinical and histopathological features of this rare neoplasm.

Materials and methods

A 63 (GM) years old female presented to the ENT section of the Department of Neuroscience at "Federico" II University of Naples, complaining unilateral nasal obstruction and bleeding. The patient had neither habit of smoking or drinking nor familial cancer background. The clinical examination revealed a large mass of 3,5×1,7 cm (endoscopic and imaging data) occupying the right nasal cavity. The growth was blackish gray with hemorrhagic surface. The contrast-enhanced computed tomography (CT) scan performed to find out the extent of the lesion and to rule out local and regional lymphatic involvement, revealed the presence of a mass occupying the right nasal cavity and ipsilateral maxillary, and anterior ethmoid sinuses without involvement of maxillary bony walls (with the exclusion of the medial one), hard palate, orbital content, or anterior skull base invasion.

The magnetic resonance (MR) confirmed the presence and extend of the lesions that appeared hyperintense on T1WI and hypointense on T2WI



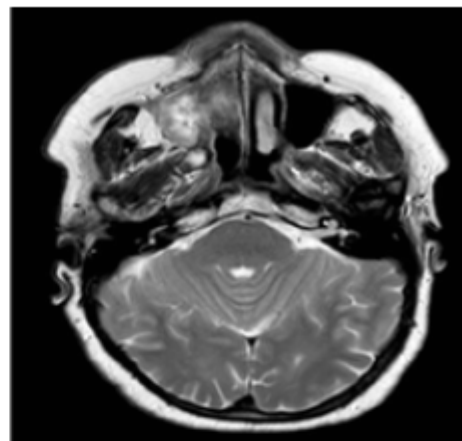


Fig. 1.

L'esame PET-TC di collo, torace, addome, scintigrafia ossea ed ecografia epato-renale hanno escluso la presenza di metastasi a distanza.

In base all'obiettività e all'imaging, è stata fatta diagnosi clinica presuntiva di MMMS. Secondo il car TNM [Commissione Americana sui Tumori (AJCC) 7° edizione] il tumore è stato classificato come T3N0M0. La diagnosi è stata confermata dalla biopsia effettuata in endoscopica nasale ed il tessuto è stato inviato per l'analisi istopatologica. Le caratteristiche istologiche erano positive per HMB45, S100, e corrispondevano alla diagnosi clinica. È stata eseguita la resezione endoscopica senza escissione durale. Lo svuotamento del collo elettivo non è stata eseguito in considerazione del basso rischio di coinvolgimento linfatico regionale al momento della diagnosi.

Il campione chirurgico era positivo per HMB45, S100, Melan-A, MIFT, e/o MART. Margini chirurgici erano negativi.

La paziente è stata seguita senza evidenza di recidiva o di metastasi sia clinicamente che radiograficamente per un anno e mezzo, quando ha presentato una recidiva locale ed è stata sottoposta a radioterapia. Sette mesi dopo la radioterapia la paziente è deceduta per la malattia.

(Fig. 1)

The PET-CT examination of neck, chest, abdomen, and bone scanning and ultrasounds of liver and kidney excluded any diagnosis of distant metastasis.

On presentation, presumptive clinical diagnosis of SMMS was made. According to the car TNM (7th edition) the tumor was classified T3N0M0. The diagnosis was confirmed by nasal endoscopic biopsy and the tissue was sent for histopathological analysis. The histologic features were positive for HMB45, S100, and were consistent with clinical diagnosis. Endoscopic resection without dural excision was performed. Elective neck dissection was not performed in view of the low risk of regional lymphatic involvement at presentation.

The surgical specimen was positive for HMB45, S100, Melan-A, MIFT, and/or MART. Surgical margins were not involved.

The patient was followed-up with no evidence of recurrence or metastasis either clinically or radiographically for one and half year, when she presented with a local recurrence and underwent radiotherapy. Seven months after radiotherapy the patient died of disease.



Revisione della letteratura

Il MMMS è una rara neoplasia maligna difficile da diagnosticare e gestire e senza fattori di rischio noti. Anche se la sua eziologia non è chiara, sembra che radiazioni ultraviolette, implicate nello sviluppo del melanoma cutaneo, non abbiano alcun ruolo chiaro nello sviluppo del melanoma della mucosa⁸, mentre la polvere di legno duro, la formalina, il fumo di tabacco, l'inquinamento atmosferico e le tossine da raffinazione del nichel e del cuoio, oltre che la produzione tessile siano considerati fattori di rischio⁹, così come preesistente melanosì ed esposizione a formaldeide^{4,5,17}.

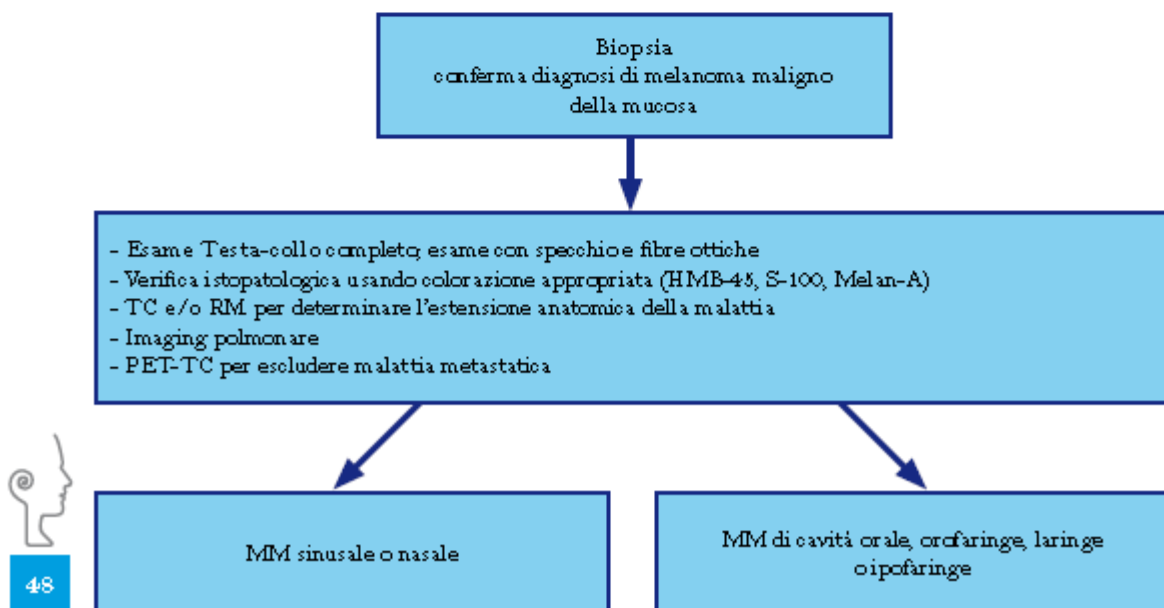
In generale, il MMMS non è associato a sintomi precoci e, comunemente, si presenta in stadio avanzato con dolore, proptosi, coinvolgimento dei nervi cranici, estensione in tra-orbitaria e diplopia^{4,18} con il coinvolgimento di diverse regioni contigue^{2,7,11}. I sintomi più comuni, come nel caso riportato, sono ostruzione respiratoria nasale, sanguinamento, cefalea e presenza di secrezioni retro-nasali¹⁸, ma la mancanza di sintomi specifici, è spesso responsabile di una diagnosi tardiva.

L'endoscopia nasale può aiutare a determinare l'estensione tumorale ed ottenere biopsie mirate (Fig. 2).

SMMMS is a rare malignancy difficult to diagnose and manage, and with no known predisposing factors. Although its etiology is unclear, it seems that ultraviolet radiations, implicated in the development of cutaneous melanoma, have no clear role in the development of mucosal melanoma⁸, whereas hardwood dust, formalin, tobacco smoke, air pollution and toxins from nickel refining and leather, and textile production are considered risk factors⁹ as well as pre-existing melanosis and formaldehyde exposure^{4,5,17}.

In general, SMMMS is not associated with early symptoms and, commonly, presents in an advanced stage when pain, facial distortion, proptosis, involvement of cranial nerves, intraorbital extension and diplopia^{4,18} with involvement of several contiguous regions^{2,7,11}. The most common symptoms, like in the case reported, are nasal obstruction and bleeding, headache and posterior nasal drip¹⁸, but the lack of specific symptoms, is often responsible for a tardive diagnosis.

Nasal endoscopy can help in determining the tumor extensions, and selective biopsies can be obtained (Fig. 2). The SMMMS usually appears endoscopically as sessile polypoid masses and, in some cases, as a friable or partially necrotic hemorrhagic lesions; the majority of tumors are brown or black pigmented masses, often ulcerated^{6,18} but



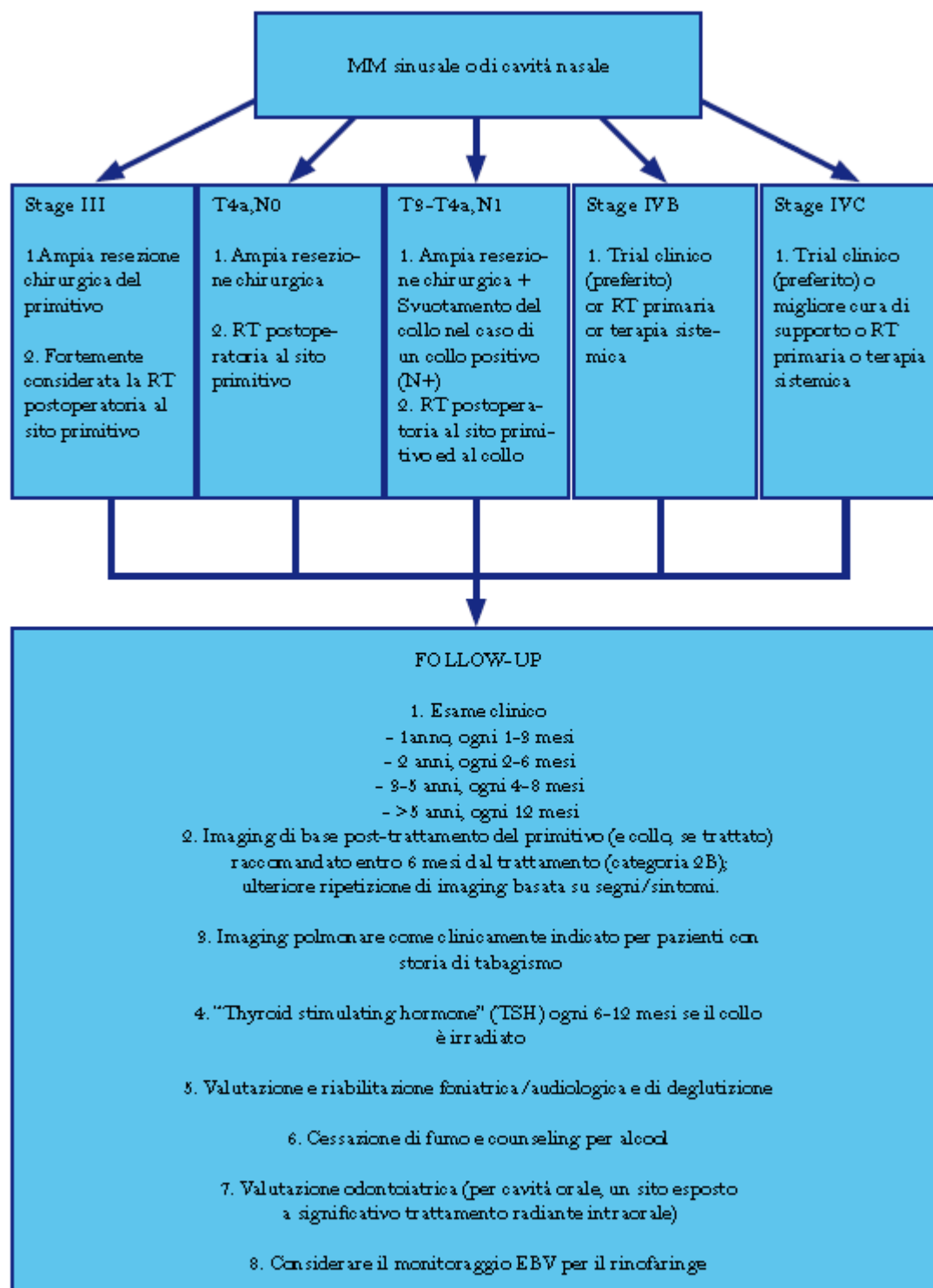


Fig.2. FLOW-CHART (modificata dalle Linee guida NCCN Versione 2.2015 Melanoma Mucosale- MM)



Il MMMS solitamente appare endoscopicamente come una massa polipoide sessile e, in alcuni casi, come una lesione emorragica friabile o parzialmente necrotica; la maggior parte dei tumori si presenta come una massa pigmentata marrone o nera, spesso ulcerata^{4,18}, ma tale massa può essere anche amelanotica, mimando altri tumori più comuni^{4,5}.

Alla presentazione clinica il 70-80% dei casi sono localizzati, il 10-20% hanno linfonodi regionali, e <10% hanno metastasi a distanza. Tuttavia, durante il corso della malattia, un ulteriore 20% può sviluppare metastasi linfonodali e il 40-50% può sviluppare metastasi a distanza ai polmoni (70-87%), al cervello, ossa, fegato (54-77%), e cute (50-75%). Invasione vascolare e neurale è presente nel 40% dei casi^{19,20}.

Le tecniche di imaging standard per il MMM testa-collo sono la TC e soprattutto la RM²¹. La comparsa di MMM alla RM dipende dalla quantità di melanina presente. Infatti il melanoma nasale contiene la proprietà paramagnetica del pigmento melanina che appare con iperintensità caratteristica in T1WI ed ipointensità su T2WI, come nel nostro caso. Tuttavia, a causa di emorragia, in alcuni casi, il melanoma nasale può essere indistinguibile da altre neoplasie naso sinusali, in particolare quando si presenta senza il caratteristico segnale della melanina alla risonanza magnetica (melanoma amelanotico)^{9,19,22}.

La tomografia ad emissione di positroni con 18-Fluorodesossiglucosio (PET/TC 18F-FDG) è uno strumento usato per la stadiazione iniziale ed il follow-up di melanomi cutanei; benché priva di informazioni anatomiche, essa è più sensibile e specifica della TC per la identificazione di metastasi. La coregistrazione PET/TC 18F-FDG o RM può fornire una serie di dati anatomico-metabolici, anche in un unico esame, ed è superiore sia alla TC/RM e PET da soli nella stadiazione e follow-up, in particolare, nei casi di recidiva. Un limite noto delle immagini PET/18F-FDG è l'identificazione di metastasi cerebrali²¹.

La presenza di melanina, nel 50%-70% dei melanomi nasali, può essere facilmente osservata in preparazioni di routine con ematossi-

it can also be amelanotic, mimicking other more common tumors⁴⁶.

At presentation, 70-80% of cases are localized, 10-20% have regional lymph node, and <10% have distant metastasis. However, during the course of disease, an additional 20% may develop nodal metastasis and 40-50% may develop distant metastasis to lungs (70-87%), brain, bone, liver (54-77%), and skin (50-75%). Vascular and neural invasion is seen in 40% cases^{19,20}.

The standard imaging techniques for HN-MMM are CT and primarily MR²¹. The appearance of MMM at MRI depends on how much melanin is present. Indeed nasal melanoma contains the paramagnetic property of melanin pigment that appears with characteristic hyperintensity on T1WI and hypointensity on T2WI, like in our case. However, due to hemorrhage, in some cases, the nasal melanoma may be indistinguishable from other sinonasal neoplasms. In particular when it presents without characteristic melanin signal on MRI (amelanotic melanoma)^{9,19,22}.

Positron emission tomography with 18Fluorodeoxyglucose (18F-FDG-PET) is an established tool for initial staging and follow-up of cutaneous melanomas; although lacking anatomical information, it is more sensitive and specific than CT for the detection of metastasis. Coregistered 18F-FDG-PET/CT or MR may provide anatomic-metabolic datasets, even in a single examination, and it is superior to both CT/MR and PET alone in staging and follow-up, particularly, in recurrent tumors. A known limitation of 18F-FDG-PET imaging is the identification of brain metastases²¹.

The presence of melanin, in 50% and 70% of nasal melanomas, can be easily observed in routine hematoxylin and eosin preparations¹¹. For instance, Dauer et al in 60 cases SMMM found 17 amelanotic melanomas (28%). Since melanomas have a wide spectrum of histologic features, mimicking epithelial, hematologic, mesenchymal, and neural tumors, the immunohistochemistry is the primary tool to establish the diagnosis²².

Melanocytic markers including S100, human melanoma black-45 (HMB-45), Melan-A, microphthalmia transcription factor (MITF) are currently the 3 most useful immunomarkers to



lina-eosina¹¹. Per esempio, Dauer e coll. in 60 casi di MMMS hanno trovato 17 melanomi amelanocitici (28%). Poiché i melanomi hanno un ampio spettro di caratteristiche istologiche, mimando tumori epiteliali, ematologici, mesenchimali e neurali, l'immunoistochimica è lo strumento principale per stabilire la diagnosi²⁰.

I marcatori melanocitici che comprendono S100, l'HMB-45, Melan-A ed il fattore di trascrizione MITF sono attualmente i 3 immuno-marcatori più utili per identificare i melanociti e caratterizzare i melanomi, inoltre tirosinasi, PNL-2, e Mart-1 possono essere utili per confermare la diagnosi^{15,17}.

Altri marcatori riportati in letteratura sono: CD-68 che potrebbe essere correlato alla progressione del tumore in cellule melanocitiche; la sintasi degli acidi grassi (FASN) che sembra essere rilevante per la trasformazione maligna dei melanociti della mucosa nasale; Ki 67; regolatore di fase G1/S p16; Bcl2; p53; Sox 10 e c-kit (CD117)^{10,11}.

Sox 10 è un marcatore melanocitico recentemente scoperto con un ruolo nella trascrizione del gruppo Sox E e nel normale sviluppo della cresta neurale. Sox 10 coopera con altri fattori di trascrizione per dirigere lo sviluppo e la differenziazione dei melanociti ed è essenziale per il ruolo delle cellule della cresta neurale nei lignaggi dei melanociti. Quando la sua espressione è inibita, il percorso conduce ad una differenziazione alternativa verso altre linee cellulari. Queste caratteristiche lo rendono un marcatore idoneo per la identificazione di neoplasie melanocitiche. Diversi autori hanno riportato che Sox10 ha una maggiore sensibilità e specificità per il melanoma maligno cutaneo e per il melanoma metastatico nei linfonodi sentinella più di altri marcatori immunoistochimici¹⁵.

C-kit (CD117), un recettore transmembrana tirosin-chinasi regola la proliferazione cellulare, l'apoptosi e la chemiotassi¹⁵. In particolare Liu e coll. hanno dimostrato che l'espressione di c-kit sul melanoma della mucosa nasosinuziale era presente nell'85,7% dei casi, così la "terapia bersaglio" per il gene c-kit può rappresentare un approccio terapeutico nuovo e

identificare melanociti e caratterizzare melanomi, e Tyrosinase, PNL-2, and Mart-1 may be helpful in confirmation of the diagnosis^{15,17}.

Other markers reported in the literature are: CD-68 that might be related to tumor progression in melanocytic cells; fatty acid synthase (FASN) that seems to be relevant for malignant transformation of nasal mucosa melanocytes; Ki 67; G1/S phase regulator p16; Bcl2; p53; Sox 10 and c-kit (CD117)^{10,11}.

Sox 10 is a newly discovered melanocytic marker with a role in the transcription of the Sox group E and in the normal development of neural crest. Sox 10 cooperates with other transcription factors to direct the development and differentiation of melanocytes and is essential for the commitment of neural crest cells into melanocytic lineages. When its expression is inhibited, the pathway leads toward alternative differentiation to other cell lineages. These characteristics make it a desirable marker for the detection of melanocytic neoplasms. Several authors reported that Sox10 has a higher sensitivity and specificity for cutaneous malignant melanoma as well as for metastatic melanoma in sentinel lymph nodes than other immunohistochemical¹⁵.

c-kit (CD117), a transmembrane receptor tyrosine kinase regulates cell proliferation, apoptosis and chemotaxis¹⁵. In particular Liu et al showed that the expression of c-kit on sinonasal mucosal melanoma was present in 85.7% of cases, so c-kit gene targeting therapy may represent a new promising therapeutic approach (Imatinib)¹⁵.

There is no generally accepted TNM classification for SMNMM^{2,4,2}. The 2002 TNM classification of the Union of International Cancer Control (UICC) defines two different T stages for tumors of the nasal cavity/maxillary sinuses and the ethmoid sinuses, but no specific TNM classification exists for the frontal and sphenoid sinuses². However, the 7th of The American Committee on Cancer (AJCC) staging manual (carTNM,2002) is increasingly used to characterize the extension of mucosal melanomas, despite poor effectiveness in terms of prognostic value². Michel et al showed that carTNM is superior for the prognosis of SMNMM in terms of overall and disease-free survival²², as well as Moreno et al that also highlighted the good cor-



promettente (Imatinib)¹⁵.

Non vi è alcuna classificazione TNM generalmente accettata per il MMMS^{4,10}. La classificazione TNM dell'Unione di controllo internazionale dei tumori (UICC) nel 2002 ha definito due differenti stadi T per i tumori della cavità nasale/seni mascellari e dei seni etmoidali, ma non esiste una classificazione TNM specifica per i seni frontali e sfenoidali². Tuttavia, il 7° Manuale di staging della Commissione Americana sui Tumori (AJCC) (carTNM; 2002) è sempre più utilizzato per caratterizzare l'estensione dei melanomi delle mucose, nonostante la scarsa efficacia in termini di valore prognostico¹². Michel e coll hanno dimostrato che il "carTNM" è superiore per la prognosi dei MMMS in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia (18), così come Moreno e coll che hanno evidenziato la buona correlazione tra l'uso della classificazione carTNM e la sopravvivenza del paziente²⁴. Diversamente, la classificazione e la stadiazione dei melanomi cutanei (Breslow e Clark), non può essere applicata al MMMS a causa delle differenze strutturali e morfologiche tra la pelle e la mucosa delle vie respiratorie^{11,12}.

L'uso della biopsia del linfonodo sentinella nella gestione del MM, sia cutaneo che delle mucose, è una modalità diagnostica in evoluzione. Lo stato del linfonodo sentinella sembra essere correlata ai tumori più spessi ed ulcerati ed è un predittore di sopravvivenza libera da malattia⁸.

A causa della rarità e della scarsa conoscenza dei fattori di rischio e della patogenesi, non ci sono protocolli ben stabiliti per la gestione del MMMS^{4,25} ed il ruolo della chirurgia, della radioterapia e della chemioterapia nel trattamento di queste neoplasie rimane poco chiaro¹.

La terapia chirurgica continua ad essere un pilastro per il trattamento curativo, che varia dalle tecniche puramente endoscopiche alla chirurgia aperta (rinotomia laterale, resezione cranio-facciale, maxillectomia radicale, ed "degloving" mediofacciale), con o senza ricostruzione dei tessuti molli¹².

La resezione con margine negativo è obbligatoria per un buon controllo locale ed una

relation between use of the carTNM classification and patient survival²⁴. Differently, the classification and staging of cutaneous melanomas (Breslow and Clark) cannot be applied to SMIMM due to structural and morphologic differences between the skin and respiratory mucosa^{11,12}.

The use of sentinel node biopsy in the management of MIMM, arising from both skin and mucosa, is an evolving diagnostic modality. The sentinel node status seems to be correlated to thicker and ulcerated tumors and is a predictor of disease-free survival⁸.

Because of the rarity and poor knowledge of the pathogenesis and risk factors, there are not well established protocols for the management of SMIMM^{4,25} and the role of surgery, radiation, and chemotherapy in the treatment of these neoplasms remains unclear¹.

Surgical therapy continues to be a mainstay for curative treatment, varying from purely endoscopic techniques to open surgery (lateral rhinotomy, craniofacial resection, radical maxillectomy, and midfacial degloving) with or without soft tissue reconstruction¹².

Resection with a clear margin is mandatory for good local control and better prognosis⁶. However, radical surgery is not always possible and surgical options are guided by tumor size and site^{26,17}. In addition, despite surgical treatments, residual disease or positive margins have been reported in up to 60% of the operated patients²⁶. Major surgical complications include dura injury with CSF-leak and pneumocephalon, vision impairment, sinonasal complications (frontal sinus mucocele, endonasal adhesions, acute sinusitis, maxillary pain and septal defect with anosmia), postoperative cardiovascular events, haematoma/bleeding, dysphagia and nasolacrimal duct stenosis⁹.

Neck dissection should be reserved for neck lymph node metastases and the choice of the neck dissection modality should be guided by the extent and the level of the nodes²⁶. Even if the surgical treatment has been the primary therapeutic modality, adjuvant RT has recommend in patients with positive surgical margins, but its role after excision with negative margins or in lieu of surgical resection remains unclear⁴.

Although postoperative radiotherapy has not



prognosi migliore⁵. Tuttavia, la chirurgia radicale non è sempre possibile e le opzioni chirurgiche sono guidate dalle dimensioni del tumore e dalla sede^{4,7,17}. Inoltre, nonostante i trattamenti chirurgici, la malattia residua o i margini positivi sono stati riportati fino al 60% dei pazienti operati²⁶. Le principali complicanze chirurgiche includono danno durale con fistola rinoliquorale (CSF-leak) e pneumoencefalocoele, danni visivi, complicanze rinosinusal (mucocele del seno frontale, sinechie endonasali, sinusite acuta, dolore mascellare e difetto settale con anosmia), eventi cardiovascolari post-operatori, ematoma/sanguinamento, disfagia e stenosi del dotto naso-lacrimale⁹.

Lo svuotamento laterocervicale dovrebbe essere riservato alla sola presenza di metastasi linfonodali del collo e la scelta della modalità di svuotamento del collo dovrebbe essere guidata dalla estensione e dal livello dei linfonodi²⁶. Anche se il trattamento chirurgico è stato la modalità terapeutica primaria, la RT adiuvante è raccomandata in pazienti con margini chirurgici positivi, ma il suo ruolo dopo l'escissione con margini negativi o in alternativa alla resezione chirurgica, non è chiaro⁴.

Anche se la radioterapia postoperatoria non ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale, essa può fornire un migliore controllo locale^{4,5,7,17}. I pazienti con lesioni inoperabili o pazienti che rifiutano la chirurgia dovrebbero essere considerati per la RT come gestione definitiva²⁷. Finora, la dose totale ed il frazionamento non sono stati stabiliti per la vicinanza di strutture critiche radiosensibili che limitano la quantità di radioterapia erogabile⁸.

Poiché vi è una ricca rete vascolare e linfatica delle mucose, la tendenza alla recidiva locale, regionale e a distanza, così come metastasi regionali e a distanza, sono molto comuni.

La recidiva locale colpisce circa la metà dei pazienti, e, in generale, è un predittore di metastasi a distanza^{4,5}.

L'alto tasso di metastasi a distanza suggerisce anche che è necessario un trattamento sistemico²⁸ e la chemioterapia, l'immunoterapia, o la biochemioterapia (definita come somministrazione sistemica di un agente

shown improvement in overall survival, it can provide better local control^{4,5,7,17}. Patients with unresectable lesions or patients who refuse surgery should be considered for RT as a definitive management²⁷. So far, the total dose and the fractionation have not been established because the proximity of critical radiosensitive structures limits the amount of radiotherapy that can be delivered⁸.

Since there is a rich vascular and lymphatic supply of mucosal sites, the indination of local, regional, and distal recurrence, as well as regional and distant metastases, is very common.

Local recurrence affects about half of patients, and generally, is a predictor of distant metastases^{4,5}.

The high rate of distant metastasis also suggests that a systemic treatment is required²⁸ and chemotherapy, immunotherapy, or biochemotherapy (defined as systemic administration of a chemotherapeutic agent and at least 1 biologic agent, as interferon- α or interleukin-2) or a combination of systemic therapies have been used for the treatment of unresectable or metastatic lesions⁹.

The recent discovery of KIT-activating mutations in MMIM has provided a perspective that KIT-inhibitors, such as imatinib and sunitinib, could be effective therapeutic agents against this aggressive disease²⁹.

The severity of the disease and the lack of reliable therapeutic strategies impose a very close follow-up. For instance, Lund et al propose a scheme of follow-up (Fig. 2) that includes regular outpatient attendance with endoscopic examination of the sinonasal cavity and MR every 3–4 months for the first 2 years, followed by 6 monthly up to five years and 9–12 monthly thereafter⁶.

Conclusions

SMIMM remains a disease that has eluded breakthrough point in the treatment. Survival is low and recurrence rate is still high. Early diagnosis, radical surgical management with the use of adjuvant therapy (radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy) and regular clinical follow-up with nasal endoscopy appear to offer the best opportunity management of this disease. Therefore, it will be necessary further research to improve the outcomes of patients with sinonasal mucosal melanoma.



chemioterapico e almeno 1 farmaco biologico, come l'interferone-alfa o l'interleuchina-2) o una combinazione di terapie sistemiche sono state utilizzate per il trattamento di lesioni metastatiche oppure inoperabili⁹.

La recente scoperta di mutazioni attivanti KIT nel MMM ha fornito la prospettiva che inibitori di KIT, come Imatinib e Sunitinib, potrebbero essere agenti terapeutici efficaci contro questa malattia aggressiva^{4,8}.

La gravità della malattia e la mancanza di strategie terapeutiche affidabili impongono uno stretto follow-up. Ad esempio, Lund e coll. propongono uno schema di follow-up (Fig. 2), che comprende il controllo ambulatoriale regolare con esame endoscopico delle cavità nasosinusal e RM ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni, successi-

vamente ogni 6 mesi fino a cinque anni e dopo ogni 9-12 mesi⁸.

Conclusioni

Il MMMS rimane una malattia che ha eluso un punto di svolta nel trattamento. La sopravvivenza è bassa e il tasso di recidiva è ancora alto. La diagnosi precoce, il trattamento chirurgico radicale con l'uso della terapia adiuvante (radioterapia, chemioterapia, immunoterapia) e il follow-up clinico regolare con l'endoscopia nasale sembra offrire la migliore opportunità di gestione di questa malattia. Pertanto, saranno necessarie ulteriori ricerche per migliorare i risultati dei pazienti con melanoma della mucosa nasosinusale.

Bibliografia - References

1. Turner JH, Rehd DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head & Neck* 2012; 34:877-885.
2. Haerle SK, Gullane PJ, Witterick IJ, et al. Sinonasal Carcinomas: Epidemiology, Pathology, and Management. *Neurosurg Clin N Am* 2013; 24:39-49.
3. Arnold A, Zigelis P, Ochs K, et al. Therapy options and long-term results of sinonasal malignancies. *Oral Oncology* 2012; 48:1031-1037.
4. Mihajlovic M, Vlakovic S, Jovanovic P, et al. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5:739-753.
5. Lund VJ, Chisholm EJ, Howard DJ, et al. Sinonasal malignant melanoma: an analysis of 115 cases assessing outcomes of surgery, postoperative radiotherapy and endoscopic resection. *Rhinology* 2012; 50: 203-210.
6. Temam S, Mamelle G, Marandas P et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005; 103:313-319.
7. Thariat J, Poissonnet G, Marcy PY, et al. Effect of Surgical Modality and Hypofractionated Split-course Radiotherapy on Local Control and Survival from Sinonasal Mucosal Melanoma. *Clinical Oncology* 2011; 23:579-586.
8. Keller DS, Thomay AA, Gaughan J, et al. Outcomes in Patients With Mucosal Melanoma. *Journal of Surgical Oncology* 2013; 108:516-520.
9. Lombardi D, Bottazzoli M, Turri-Zanoni M, et al. Sinonasal mucosal melanoma: A 12-year experience of 58 cases. *Head Neck*. 2015 Epub ahead of print.
10. Wagner M, Morris CG, Werning JW, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:43-8.
11. Benvenuto de Andrade BA, Rumayor Pina A, Leon JE, et al. Primary nasal mucosal melanoma in Brazil: clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 patients. *Annals of diagnostic Pathology* 2012; 16:344-349.
12. Prasad ML, Patel SG, Shah JP, et al. Prognostic significance of regulators of cell cycle and apoptosis, p16INK4a, p53, and bcl-2 in primary mucosal melanomas of the head and neck. *Head and Neck Pathol* 2012; 6:184-190.
13. Michel J, Perret-Court A, Fakhry N, et al. Sinonasal mucosal melanomas: the prognostic value of tumor classifications. *Head & Neck* 2014; 36:311-316.



14. Mun SJ, Jung HY, Frolova A, et al. Malignant mucosal melanoma in the olfactory cleft of a 10 year old child. *Auris Nasus Larynx* 2013; 40: 235-238.
15. Liu HG, Kong MX, Yao Q, et al. Expression of Sox10 and c-kit in sinonasal mucosal melanomas arising in the Chinese population. *Head and neck Pathol.* 2012; 6:401-408.
16. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, et al. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:2748-2756.
17. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, et al. Rising Incidence of Mucosal Melanoma of the Head and Neck in the United States. *J Skin Cancer* 2012; 231693.
18. Noro S, Ansai S, Nakamizo M, et al. Malignant melanoma of the nasal vestibule. *J Dermatol.* 2011;38(8):808-10.
19. Medhi P, Biswas M, Das D, Amed S, et al. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity. A case report with review of literature. *J Cytol* 2012; 29:208-210.
20. Furumoto K, Miyazuchi Y, Ito D, et al. Solitary metastatic gallbladder malignant melanoma originated from the nasal cavity. A case report. *Int J Surg Case Report* 2013; 4:965-968.
21. Haerle SK, Soyka MB, Fischer DR, et al. The value of 18F-FDG-PET/ CT imaging for sinonasal malignant melanoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:127-133.
22. Qing-gang XU, Li-ping FU, Zhen-chang W, et al. Characteristic findings of malignant melanoma in the sinonasal cavity on magnetic resonance imaging. *Chinese Medical Journal* 2012;125:3687-3691.
23. Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL, et al. Sinonasal melanoma: a clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2008; 138:347-52.
24. 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; 116:2215-2223.
25. Moore A. The role of radiotherapy in the management of sinonasal melanoma and its impact on patients and healthcare professionals. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Dec 24. [Epub ahead of print].
26. González-García R, Ruiz-Laza L, Román-Romero L. Lateral rhinotomy combined with anterior transantral approach for the treatment of large malignant melanoma of the nasal cavity involving the nasopharynx. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2012;40: 266-270.
27. Shojaku H, Takakura H, Tachino H, et al. Response to intra-arterial cisplatin and concurrent radiotherapy in a patient with primary mucosal malignant melanoma of the nasal cavity. *Head Neck* 2013 ;35:131-7.
28. Kanetaka S, Tsukuda M, Takahashi M, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Experimental and therapeutic medicine* 2011;2:907-910.

