

Melanoma nasossinusal: Um estudo retrospectivo

Sinonasal melanoma: A retrospective study

Ana Campos • Gustavo Almeida • João Órfão • Sara Custódio • Cristina Carocha • Ricardo Pacheco • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

RESUMO

Objetivo: Descrever o curso clínico, tratamento e prognóstico de doentes identificados com melanoma nasossinusal num hospital oncológico de referência.

Desenho do Estudo: Estudo retrospectivo.

Material e Métodos: Revisão dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico histopatológico de melanoma nasossinusal (MNS) tratados entre 01.01.2005 e 31.12.2016 no serviço de otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG).

Resultados e Conclusões: Foram incluídos 19 doentes, 12 mulheres e 7 homens. A idade média foi de 73 anos e os sintomas iniciais mais frequentes foram a obstrução nasal e epistaxis. Ao diagnóstico, todos os doentes apresentavam lesão nas fossas nasais e 53% tinham lesões sinusais concomitantes, sendo o seio maxilar o mais frequentemente atingido (36%). A maioria dos doentes apresentava estadios T4a (53%) e foram tratados com cirurgia (83%). Dos 64% de doentes que apresentaram recidiva, 32% foram locais e 32% metastáticas, sendo os locais mais frequentes o pulmão e o

figado. A sobrevida mediana após a recidiva foi de 5 meses e a sobrevida mediana livre de doença foi de 24 meses. A sobrevida mediana global foi de 34 meses, sendo a taxa de sobrevida aos 3 anos de 47%. A taxa de sobrevida aos 3 anos diminuiu significativamente em estadios T mais avançados ($P=0,01$).

Palavras-chave: melanoma nasossinusal, clínica, tratamento, sobrevida

ABSTRACT

Objective: To describe the natural history, treatment and prognosis of patients with the diagnosis of sinonasal melanoma in a Portuguese oncological referral center.

Study design: Retrospective database review.

Material & methods: The clinical records of patients with the diagnosis of sinonasal mucosal melanoma who underwent treatment between 2005 and 2016 in Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil were reviewed.

Results: A total of 19 patients were included, 12 female and 7 male. Mean age was 73 years and the more frequent initial symptoms were nasal obstruction and nasal bleeding. All patients had involvement of the nasal fossae and 53% had simultaneous sinus involvement. The maxillary sinus was the most affected (53%). Most patients had T4a (53%) and were treated with surgery (83%). A total of 64% patients had recurrence, 32% local and 32% metastatic, most frequently in lung and liver. Overall survival after recurrence was 5 months and disease free survival was 24 months. The median overall survival was 34 months and the 3 year overall survival was 47%. The overall survival at 3 years was significantly diminished in advanced T stages ($P=0.01$).

Keywords: sinonasal melanoma, natural history, treatment, survival

Ana Campos

Interno de Formação Específica de Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital CUF Infante Santo, Portugal

Gustavo Almeida

Interno de Formação Específica de Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Egas Moniz, Portugal

João Órfão

Interno de Formação Específica de Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Portugal

Sara Custódio

Interno de Formação Específica de Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Egas Moniz, Portugal

Cristina Carocha

Especialista em Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital CUF Infante Santo, Portugal

Ricardo Pacheco

Assistente Hospitalar Graduado de Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

Pedro Montalvão

Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Otorrinolaringologia, Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

Miguel Magalhães

Director de Serviço Hospitalar, Serviço de Otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Portugal

Correspondência

Ana Helena Travessa de Campos
Telemóvel: 938457347
ana.t.campos@jmellosaude.pt

Artigo recebido a 15 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 11 de Novembro de 2020.

INTRODUÇÃO

O melanoma das mucosas é uma variante raríssima do melanoma cutâneo, representando cerca de 0,03% de todos os diagnósticos de cancro. A sua etiologia e patogénese ainda não estão esclarecidas, não tendo sido identificados fatores de risco inequívocos^{1,2}. Os melanócitos são considerados células cuja função primária é proteger a pele e o olho da radiação ultravioleta, no entanto estão presentes em virtualmente todas as superfícies mucosas³, com uma densidade mais elevada na mucosa nasossinusal⁴. O seu papel nessa localização não está esclarecido, mas pensa-se estar relacionado com funções imunológicas e anti-microbianas^{2,3}.

A região da cabeça e pescoço apresenta 55% dos melanomas das mucosas e destes, 55% encontram-se na região nasossinusal. O melanoma nasossinusal (MNS) representa cerca de 1% de todos os melanomas e 4-8% dos tumores malignos nasossinusais^{4,5} e a sua incidência parece estar a aumentar⁶. O sistema de classificação TNM proposto pela oitava edição do manual de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)⁷ para classificação do MNS encontra-se apresentado na Tabela 1.

Pela sua raridade, a literatura existente sobre o melanoma nasossinusal é escassa, encontrando-se pobremente descrito. Assim, o objetivo deste trabalho é descrever o curso clínico, tratamento e prognóstico de doentes identificados com melanoma nasossinusal num hospital oncológico de referência.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico histopatológico de melanoma nasossinusal tratados entre 01.01.2005 e 31.12.2016 no serviço de otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG). Os dados recolhidos compreenderam idade, género, localização primária, sintomatologia à data do diagnóstico, aspecto inicial da lesão, estadiamento e tratamento primário realizado. A ocorrência de recidiva e o seu estadiamento e tratamento foram também analisados. Foram calculadas a sobrevida global, sobrevida livre de doença, sobrevida após a recidiva, sobrevida por género e sobrevida em função do estadio T.

A classificação dos doentes à data do diagnóstico e da recidiva foi realizada retrospectivamente, de acordo com as definições da oitava edição da AJCC⁷, de acordo com a informação obtida a partir do processo clínico e dos meios auxiliares de diagnóstico. A ressecção cirúrgica foi

classificada, de acordo com o relatório de histopatologia em: 1) R0 - margem negativa; 2) R1- margem positiva; 3) Rx- margem não avaliável. A sobrevida global foi calculada desde a data de diagnóstico até à data de morte por qualquer causa. A sobrevida livre de doença foi calculada desde o fim do tratamento inicial até à data do diagnóstico da recidiva, da morte ou da última consulta. A sobrevida após a recidiva foi calculada desde a data da primeira recidiva até à data de morte ou da última consulta. Por se tratar de uma amostra pequena, foram utilizados os valores da mediana. Na análise estatística utilizou-se o *IBM SPSS Statistics 25 software*, com recurso ao teste de Mann-Whitney. A análise da sobrevida foi calculada usando o método de Kaplan-Meier. Foi considerado o valor $p < 0,05$ para a significância estatística.

RESULTADOS

No período estudado, 19 doentes com melanoma nasossinusal receberam tratamento no serviço de otorrinolaringologia do IPOLFG, dos quais 12 (63%) eram do género feminino e 7 (37%) do género masculino, sendo a idade média de 73 anos. A sobrevida média foi de 1331 dias (43 meses), variando entre 115 e 5361 dias. A tabela 2 apresenta os dados demográficos e clínicos relativamente à doença primária.

Os sintomas iniciais mais frequentes foram obstrução nasal (90%), epistaxis (73%) e queixas oculares (15%). Todos os doentes apresentavam lesão nas fossas nasais à data do diagnóstico. Em 9 doentes (47%), a lesão era única e 10 (53%) tinham lesões concomitantes – 8 (42%) no seio maxilar, 7 (36%) no seio etmoidal, 1 (5%) no seio frontal e 1 (5%) no seio esfenoidal. Quatro (21%) doentes apresentaram envolvimento da órbita e 1 (5%) apresentou envolvimento da fossa craniana anterior. O aspeto inicial da lesão era plano em 10 (56%) doentes, polipoide ou volumosa em 8 (44%) doentes

TABELA 1

Definições TNM da oitava edição da AJCC⁷

Definição do tumor primário (T)	
T3	Doença restrita à mucosa
T4a	Doença moderadamente avançada Tumor envolve tecidos moles, cartilagem, osso ou pele sobrejacente
T4b	Doença muito avançada Tumor envolve cérebro, dura, base do crânio, nervo craniano (IX, X, XI, XII), espaço mastigador, artéria carótida, espaço pré-vertebral ou estruturas mediastínicas
Definição de nódulo linfático regional (N)	
Nx	Nódulos regionais não documentados
N0	Sem metástases nodais regionais
N1	Com metástases nodais regionais
Definição de metastização à distância (M)	
M0	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância

TABELA 2

Dados demográficos e clínicos da doença primária

DADOS	N (total =19)	%
Género (M/F)	7/12	37/63
Idade ao diagnóstico (anos), média (min.-máx.)	73,42 (49-95)	
Idade de morte, média (min.-máx.)	75,58 (52-96) (N=12)	
Sobrevida (dias), média (min.-máx.)	1331,74 (115-5361)	
Sintomas iniciais		
Obstrução nasal	17	90
Epistaxis	14	74
Sintomatologia ocular (diplopia, proptose, epífora, edema)	4	21
Localização da lesão		
Lesão única na fossa nasal (FN)	9	43
Envolvimento da FN e de um ou mais seios perinasais	10	57
Seio maxilar	8	42
Seio etmoidal	7	36
Seio frontal	1	5
Seio esfenoidal	1	5
Envolvimento da órbita	4	21
Aspecto da lesão		
Desconhecido	1	5
Plana	10	56
Polipoide/ volumosa	8	44
Pigmentada	9	50
Eritematosa/friável	5	28
Classificação T		
T3	3	15
T4a	10	53
T4b	6	32
Classificação N		
N0	17	90
N1	2	10
Classificação M		
M0	19	100
M1	0	

TABELA 3

Tratamento inicial realizado

TRATAMENTO	N (total =19)	%
Cirurgia R0	1	5
Cirurgia R1	2	10
Cirurgia Rx + RT	6	32
Cirurgia R1 + RT	5	26
RT isolada	3	16
Cirurgia Rx/R1 + RT + EGC lateral	2	10

RT – radioterapia; EGC – esvaziamento ganglionar cervical

e desconhecido em 1 (5%) doente; 9 (50%) doentes tinham lesões pigmentadas e 5 (28%) eritematosas/friáveis. Relativamente ao tumor primário, a maioria dos doentes (53%) apresentou-se num estadio T4a, 32 % T4b e 15% T3. Nenhum doente apresentou doença metastática ao diagnóstico e 2 doentes apresentaram doença ganglionar regional.

A tabela 3 apresenta os dados relativos ao tratamento inicial. Dezanove (84%) doentes foram tratados com cirurgia, dos quais 1 (6%) foi R0 e 15 (94%) R1 ou RX. Todos os doentes R1 e Rx tiveram indicação de tratamento com radioterapia adjuvante, mas só 13 a realizaram – 1 doente recusou (apresentando recidiva local 13 meses após) e outro recidivou antes de ser

TABELA 4

Tratamento cirúrgico inicial

	Tipo de Abordagem	Descrição sumária dos procedimentos cirúrgicos realizados localmente
1	Combinada: CENS e paralateronasal	Ressecção submucosa de lesão na fossa nasal
2	CENS	Ressecção submucosa de lesão na fossa nasal
3	CENS	Turbinectomia inferior, etmoidectomia, esfenoidotomia
4	Paralateronasal	Maxilectomia mediana
5	Rouge Denker com controlo endoscópico	Maxilectomia mediana
6	Rinotomia lateral	Maxilectomia mediana, etmoidectomia, esfenoidotomia
7	Paralateronasal alargada a Lynch	Maxilectomia mediana, etmoidectomia total, limpeza de seios frontal e esfenoidal, encerramento de fistula de liquor
8	Mid-facial degloving	Maxilectomia mediana
9	CENS	Ressecção submucosa de lesão na fossa nasal
10	Sublabial	Maxilectomia mediana parcial, septoplastia posterior, esfenoidotomia
11	Paralateronasal	Maxilectomia mediana, turbinectomia inferior e média
12	Sublabial	Maxilectomia mediana
13	Paralateronasal	Maxilectomia mediana, etmoidectomia
14	Paralateronasal	Maxilectomia parcial, etmoidectomia
15	Paralateronasal	Septectomia
16	CENS	Maxilectomia, etmoidectomia, esfenoidotomia

CENS – Cirurgia Endoscópica Nasossinusal

TABELA 5

Dados da Recidiva

DADOS	N (=19)	%
Recidiva	12	64
Tempo até recidiva (dias), média (min.-máx.)	400 (28 - 1369)	
Tipo de recidiva		
Local	6	32
Metastização à distância	6	32
Localização das metástases		
Pulmão	4	66
Fígado	4	66
Osso	2	33
Gânglios linfáticos	2	33
Tratamento primário da recidiva		
Cirurgia	3	25
Cirurgia + RT	1	8
Cirurgia + QT	2	17
QT + RT	1	8
RT	1	8
Palição	4	33

QT – quimioterapia; RT - radioterapia

possível iniciar o tratamento. Neste caso, o doente foi orientado para palição. Três (16%) doentes foram tratados apenas com radioterapia (1 doente recusou cirurgia e 2 foram considerados inoperáveis). Os 2 (10%) doentes com metástases ganglionares cervicais (N1) realizaram esvaziamento ganglionar cervical lateral.

A tabela 4 apresenta a descrição sumária dos procedimentos cirúrgicos e do tipo de abordagem realizados aos 16 doentes tratados primariamente com cirurgia. Relativamente à progressão da doença, 12 (64%) doentes apresentaram recidiva. A tabela 5 resume os dados da recidiva.

O tempo médio até à recidiva foram 400 dias (13 meses), variando entre os 28 e os 1369 dias. Das 12 recidivas, 6 (32%) foram locais e 6(32%) apresentaram-se com doença metastática. Os locais de metastização mais frequentes foram pulmão (n=4), fígado (n=4), osso (n=2), e gânglios linfáticos (n=2). Destes, 3 foram tratados com diversas abordagens de intuito paliativo, 1 doente com recidiva metastática e mutação do gene KIT foi tratado com terapia dirigida (Imatinib - inibidor do KIT) - em segunda linha e sobreviveu 1 ano. Um doente com recidiva local foi tratado com imunoterapia (Penbrolizumab – anticorpo anti PD1), após duas cirurgias e desenvolvimento de doença metastática, tendo sobrevivido 9 meses. Um doente com metastização ganglionar bilateral foi tratado com radioterapia e posterior cirurgia local, encontrando-se vivo aos 3 anos.

Os doentes com recidiva local foram tratados com

cirurgia (n=4) ou orientados para palição (n=2).

Dos doentes que sofreram recidiva da doença, apenas 2 doentes se encontravam vivos aos 3 anos.

A sobrevida mediana global foi de 34 meses (1020 dias – IC 95% entre 50-2191), sendo a taxa de sobrevida aos 3 anos de 47% (figura 1).

A sobrevida mediana livre de doença foi de 24 meses (736 dias – IC 95% entre 55-1416) (figura 2).

A sobrevida mediana após a recidiva foi de 5 meses (167 dias – IC 95% entre 16-318) (figura 3).

A taxa de sobrevida aos 3 anos, de acordo com o estadio T foi de 100% para o estadio T3, 60% para o T4a e 0% para T4b (figura 4), verificando-se diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos ($p=0,01$). Não obtivemos diferenças estatisticamente significativas no cálculo da sobrevida por género ($p=0,829$).

FIGURA 1

Curva de sobrevida global de Kaplan-Meier

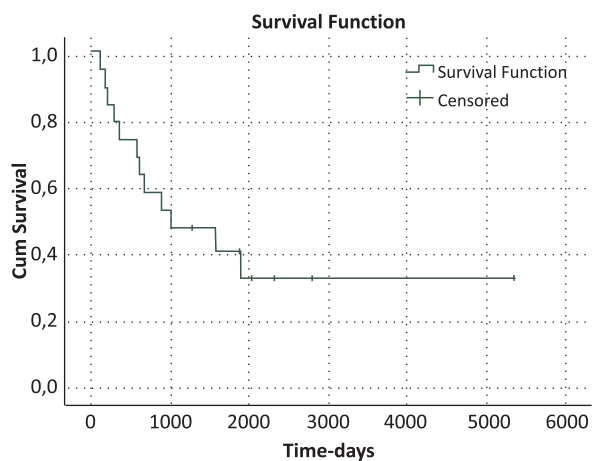


FIGURA 3

Curva de sobrevida após a recidiva de Kaplan-Meier

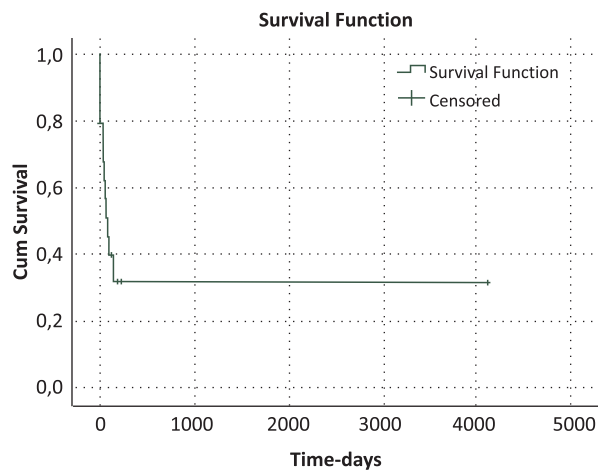


FIGURA 2

Curva de sobrevida livre de doença de Kaplan-Meier

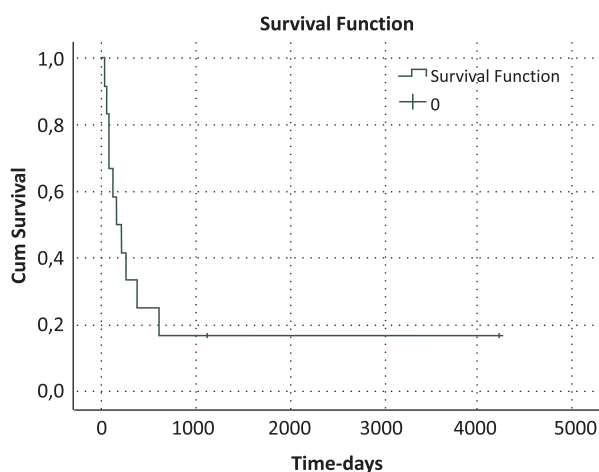
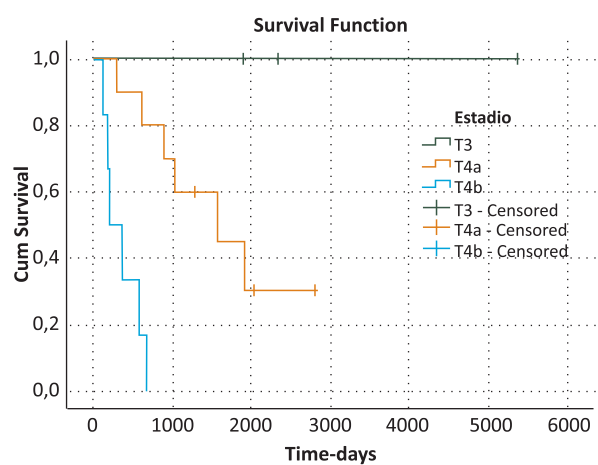


FIGURA 4

Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com o estadio T



DISCUSSÃO

O MNS é uma doença agressiva e com prognóstico reservado, cuja idade média de apresentação é tipicamente entre os 65 e os 70 anos, afetando igualmente ambos os géneros^{8,9}. No nosso estudo a idade foi ligeiramente superior, predominando o género feminino, refletindo possivelmente as características da população portuguesa.

Relativamente aos sintomas iniciais, observamos que a obstrução nasal e epistaxis foram os mais prevalentes, estando estes resultados concordantes com a literatura. Os locais de aparecimento mais frequentes foram a fossa nasal e o seio maxilar, resultados também de acordo com a literatura^{5,10,11}. A sintomatologia inespecífica e a localização nos seios perinasais (onde terão espaço para crescer assintomaticamente) são frequentemente apontadas como razões para o diagnóstico tardio e em estádios avançados, a par da natureza agressiva do melanoma, refletida na classificação da AJCC que se inicia em T3^{7,12}.

Este facto é provavelmente refletido na nossa amostra, em que 84% dos doentes se apresentaram com estadio T4 (doença avançada), 10% apresentaram-se com doença ganglionar cervical e nenhum apresentou doença metastática ao diagnóstico, também em consonância com a literatura que descreve 10-20% de metastização ganglionar regional e reduzida metastização hematogénea (6%)⁵ na apresentação. Quanto ao aspecto do tumor, frequentemente é descrito como uma lesão volumosa e pigmentada, embora 1/3 sejam acrómicos⁴. No nosso estudo apenas metade eram pigmentadas e 56% eram planas, sugerindo que bastantes MNS encontrados na prática clínica não terão o aspecto tipicamente descrito.

O tratamento de eleição do MNS proposto pela *National Comprehensive Cancer Network*¹³ é a ressecção cirúrgica completa para a doença T3-T4a, com disseção cervical se existir doença regional cervical (N1)^{13,14}. No nosso estudo, 84% doentes foram tratados com cirurgia, dos quais 94% foi R1 ou RX, refletindo a dificuldade em assegurar margens seguras, possivelmente pela proximidade de estruturas nobres. A cirurgia não é recomendada para os tumores T4b, exceto para controlo sintomático. Os doentes deste estudo foram alvo de uma diversidade grande de vias de abordagem e de procedimentos cirúrgicos. De facto, a literatura defende que a escolha da abordagem cirúrgica depende da localização e da extensão tumoral, sendo a cirurgia endoscópica cada vez mais utilizada, uma vez que diminui o impacto estético sem alteração na mortalidade^{15,16} - no nosso estudo, quatro doentes foram abordados por esta via. A possibilidade de obtenção de margens negativas deve também ser tida em conta, dado que melhora significativamente o prognóstico¹⁷.

Todos os doentes com margens R1 ou Rx tiveram indicação para realizar radioterapia adjuvante, de acordo com as guidelines da NCCN¹³. Esta é recomendada para

os tumores T3 e preconizada para os T4a. Os estudos apontam para a melhoria do controlo local com esta modalidade de tratamento, mas a sua utilização não parece conferir um aumento da sobrevida^{18,19}.

Existem poucos estudos referentes à doença recidivante no MNS, estimando-se que cerca de 50% dos tumores recidivam localmente e 25% desenvolvem metástases regionais (gânglios cervicais) e/ou à distância^{4,5}. Os locais mais comuns são coincidentes com o nosso estudo - pulmão, osso, cérebro e fígado. No nosso estudo a taxa de recidiva foi menor que o esperado (64%), sobretudo a nível local (32%), o que parece reforçar o papel da radioterapia adjuvante no controlo local.

A taxa de sobrevida a 3 anos foi de 47%, encontrando-se dentro do expectável^{15,22}, sendo a sobrevida global de 34 meses superior à que é frequentemente referida (17-28 meses)⁵.

A sobrevida mediana após a recidiva foi de 5 meses (167 dias - IC 95% entre 55-1416), traduzindo as escassas possibilidades terapêuticas para estes doentes. De salientar que os doentes tratados com terapêutica dirigida (imatinib) e com imunoterapia (Pembrolizumab) sobreviveram mais tempo - 12 e 9 meses, respectivamente. Estudos recentes concluíram que a utilização de terapias dirigidas/ imunoterapia melhorou significativamente a sobrevida dos doentes com doença metastática¹⁹.

Vários autores defendem que o estadio T ao diagnóstico pode ser um importante factor de prognóstico, a par da idade, género e localização do tumor (nasal vs sinusal)^{23,24}. No nosso estudo não obtivemos diferenças estatisticamente significativas relativamente à variável género ($p=0,829$), mas verificou-se que a taxa de sobrevida a 3 anos diminuiu de forma significativa ($p=0,01$) para estádios T mais avançados, de 100%, 60% e 0% para estádios T3, T4a e T4b respetivamente.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o seu carácter retrospectivo e o reduzido tamanho da amostra.

CONCLUSÕES

Este estudo comprova que o MNS é uma doença rara com quadro clínico inespecífico, de natureza invasiva e elevadas taxas de recidiva. A sobrevida mediana após a recidiva é de 5 meses e a sobrevida mediana livre de doença é de 24 meses. Um estadio T mais avançado ao diagnóstico reduz significativamente a taxa de sobrevida. O tratamento preferencial é cirúrgico, o que é dificultado pela proximidade de estruturas nobres. A radioterapia adjuvante favorece o controlo local. As terapias dirigidas e a imunoterapia estão no centro da investigação actual, apontando resultados promissores. A sobrevida mediana global é de 34 meses e taxa de sobrevida a 3 anos é de 47%.

Agradecimentos

A todos os profissionais do serviço de ORL do IPOLFG e do HCIS pelos conhecimentos compartilhados.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

- Spencer KR, Mehert JM. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Biology and Treatment. *Cancer Treat Res*. 2016;167:295-320. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_13.
- Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Mar;10(3):345-56. doi: 10.6004/jnccn.2012.0034.
- Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic S. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(8):739-53.
- Ascierto PA, Accorona R, Botti G, Farina D. Mucosal melanoma of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Apr;112:136-152. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.019.
- Gilain L, Houette A, Montalban A, Mom T, Saroul N. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014Dec;131(6):365-369. doi: 10.1016/j.anorl.2013.11.004.
- Marcus D, Marcus R, Prabhu R, Owonikoko TK, et al. Rising Incidence of Mucosal Melanoma of the Head and Neck in the United States. *J Skin Cancer*. 2012;2012:231693. doi: 10.1155/2012/231693.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, et al. editors. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. Springer International Publishing; 2017. Available from: <http://springer.com/10.1007/978-3-319-40618-3>.
- Keller DS, Thomay AA, Gaughan J, Olszanski A, et al. Outcomes in patients with mucosal melanomas. *J Surg Oncol*. 2013 Dec;108(8):516-20. doi: 10.1002/jso.23445.
- Gal TJ, Silver N, Huang B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope*. 2011 Sep;121(9):2026-33. doi: 10.1002/lary.21925.
- Konuthula N, Khan MN, Parasher A, Del Signore AG, et al. The presentation and outcomes of mucosal melanoma in 695 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Jan;7(1):99-105. doi: 10.1002/alf.21831.
- Tajudeen BA, Vorasubin N, Sanaiha Y, Palma-Diaz MF, et al. Sinonasal mucosal melanoma: 20-year experience at a tertiary referral center. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Jul;4(7):592-7. doi: 10.1002/alf.21324.
- Gore MR, Zanation AM. Survival in sinonasal melanomas: a meta-analysis. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2012 Jun;73(3):157-62. doi: 10.1055/s-0032-1301400.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and neck cancers, version 1.2020 – February 12, 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

14.Amit M, Tam S, Abdelmeguid AS, Roberts DB, et al. Approaches to regional lymph node metastasis in patients with head and neck mucosal melanoma. *Cancer*. 2018 Feb 1;124(3):514-520. doi: 10.1002/cncr.31083.

15.Lund VJ, Chisholm EJ, Howard DJ, Wei WI. Sinonasal malignant melanoma: an analysis of 115 cases assessing outcomes of surgery, postoperative radiotherapy and endoscopic resection. *Rhinology*. 2012 Jun;50(2):203-10. doi: 10.4193/Rhino11.267.

16.Swegal W, Koyfman S, Scharpf J, Sindwani R, et al. Endoscopic and open surgical approaches to locally advanced sinonasal melanoma: comparing the therapeutic benefits. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Sep;140(9):840-5. doi:10.1001/jamaoto.2014.1321.

17.Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Van JT, Lefebvre JL. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *Laryngoscope*. 2006 Jun;116(6):993-5. doi: 10.1097/01.mlg.0000217236.06585.a9.

18.Li W, Yu Y, Wang H, Yan A, Jiang X. Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015 Oct 21;15:758. doi: 10.1186/s12885-015-1750-7.

19.Ganti A, Raman A, Shay A, Kuhar HN, et al. Treatment Modalities in Sinonasal Mucosal Melanoma: A National Cancer Database Analysis. *Laryngoscope*. 2020 Feb;130(2):275-282. doi: 10.1002/lary.27995.

20.Dumaz N, Jouenne F, Delyon J, Mourah S, et al. Atypical BRAF and NRAS Mutations in Mucosal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 8;11(8):1133. doi: 10.3390/cancers11081133.

21.Amit M, Tam S, Abdelmeguid AS, Roberts DB, et al. Mutation status among patients with sinonasal mucosal melanoma and its impact on survival. *Br J Cancer*. 2017 Jun 6;116(12):1564-1571. doi: 10.1038/bjc.2017.125

22.Kashat L, Le CH, Chui AG. The role of targeted therapy in the management of sinonasal malignancies. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017 Apr;50(2):443-455. doi: 10.1016/j.otc.2016.12.016.

23.Dréno M, Georges M, Espitalier F, Ferron C, et al. Sinonasal mucosal melanoma: A 44-case study and literature analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 Sep;134(4):237-242. doi: 10.1016/j.anorl.2017.02.003.

24.Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LG. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol*. 2011 Oct;18(10):2748-56. doi: 10.1245/s10434-011-1685-4.