

Três casos de Melanoma Mucoso - Uma revisão

A Revision of Mucosal Melanoma: Report of 3 clinical cases

Tiago Caneira • João Subtil • Pedro Montalvão • José Saraiva

RESUMO

Objetivos: Apresentar três casos de melanoma mucoso da cabeça e pescoço. Tendo em conta as particularidades e raridade deste tipo de tumor, realizar uma revisão sobre as suas características, estadiamento e tratamento em Portugal.

Material e Métodos: Foi feita uma avaliação retrospectiva dos melanomas mucosos que recorreram ao nosso hospital nos últimos dois anos, tal como uma revisão bibliográfica sobre este tumor.

Resultados: Durante este período, três doentes recorreram ao nosso hospital com o diagnóstico de melanoma mucoso. Pelo estadio precoce (III) foram submetidos a recessão cirúrgica. O mais antigo tem um seguimento superior a 2 anos, com necessidade de reintervenção por recidiva local; o mais recente tem 10 meses de evolução após tratamento.

Conclusão: Considerando a alta probabilidade de recidiva deste tipo de tumor, mesmo após tratamento cirúrgico endoscópico agressivo, são necessários mais estudos para estabelecer novas opções terapêuticas de forma a melhorar o prognóstico destes doentes.

Palavras-chave: melanoma mucoso; cabeça e pescoço; caso clínico, revisão

ABSTRACT

Objectives: To present three cases of mucosal melanoma of the head and neck. Considering the particularities and rarity of this type of tumor, to conduct a review on its characteristics, staging and treatment in Portugal.

Material and Methods: A retrospective evaluation of patients with mucosal melanomas that have been admitted in our hospital in the last two years, as well as a review of the literature.

Results: We present three patients with the diagnosis of mucosal melanoma. All (stage III patients) were submitted to primary surgical recession of the tumor. The oldest has a follow-up of >2 years, requiring surgical reintervention due to local recurrence; the most recent has 10 months of follow-up.

Conclusion: Considering the high probability of recurrence of this type of tumor, even after aggressive endoscopic surgical treatment, further studies are needed to establish new therapeutic options in order to improve the prognosis of these patients.

Keywords: mucosal melanoma; head and neck; case report; revision

INTRODUÇÃO

Os melanomas têm origem em melanócitos que, para além da pele, também estão presentes no epitélio mucoso do trato respiratório, gastrointestinal e geniturinário.

Os melanomas mucosos são neoplasias raras, correspondendo a cerca de 1% do número total de melanomas diagnosticados^{1,2}, com uma patogénese, epidemiologia e características clínicas próprias. Mais de 50% dos melanomas mucosos malignos da cabeça e pescoço apresentam-se na cavidade nasal². Comparativamente aos melanomas cutâneos, apresentam um prognóstico bastante mais reservado³, beneficiando inclusivamente de um sistema de estadiamento próprio segundo a *American Joint Commission on Cancer (AJCC)*.

A maioria dos doentes com esta neoplasia irá desenvolver doença metastática independente da ressecção cirúrgica⁴, que é o tratamento preferencial nos estadios iniciais. No entanto, existem poucos dados publicados na literatura e não existem orientações terapêuticas bem definidas.

Este trabalho tem como objetivos apresentar três casos de melanoma mucoso da cabeça e pescoço e, tendo

Tiago Caneira
Hospital CUF Descobertas, Portugal

João Subtil
Hospital CUF Descobertas, Portugal

Pedro Montalvão
Hospital CUF Descobertas, Portugal

José Saraiva
Hospital CUF Descobertas, Portugal

Correspondência
Tiago Caneira
caneira.tiago@gmail.com

Artigo recebido a 20 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 8 de Setembro de 2020.

em conta as particularidades e raridade deste tipo de tumor, realizar uma revisão sobre as suas características, estadiamento e tratamento em Portugal.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

Apresentamos três casos clínicos de doentes que recorreram ao Hospital CUF Descobertas (Lisboa, Portugal) nos últimos dois anos, em que foi feito o diagnóstico de melanoma mucoso da cabeça e pescoço.

Caso 1 – Mulher de 61 anos, sem antecedentes pessoais relevantes, apresentou-se com epistaxis recorrente unilateral direita, tendo sido diagnosticado melanoma mucoso após biópsia endoscópica de lesão da fossa nasal correspondente. Foi submetida a maxilectomia medial direita por via endoscópica, com estadiamento definitivo de pT3 cN0 cM0 – estadio III, com margens livres. Foi feito tratamento complementar com radioterapia local (dose total de 66Gy). Realizou PET/TC 3 meses após ressecção cirúrgica sem evidência de doença sistémica. Realizou TC de controlo 6 meses após intervenção cirúrgica, sem evidência de recidiva local. Um ano após intervenção cirúrgica, inicia novamente quadro de epistaxis recorrente ipsilateral, sem obstrução nasal. Realiza endoscopia nasal com visualização de ostium esfenoidal direito preenchido por massa pulsátil. A TC e RMN realizadas revelaram preenchimento nodular do seio esfenoidal de provável natureza inflamatória, sem cadeias ganglionares com características de suspeição ou captações anómalas no leito cirúrgico (figura 1). Foi submetida novamente a cirurgia endoscópica tendo sido realizada esfenoideotomia direita com excisão de lesão

e limpeza da cavidade. A anatomia patológica revelou novamente melanoma mucoso com margens livres, não tendo sido submetida a tratamento complementar por já ter realizado radioterapia prévia. Um mês após reintervenção cirúrgica, realizou PET/TC sem evidência de doença maligna metabolicamente ativa, pelo que se encontra, neste momento, sob vigilância, após discussão em reunião multidisciplinar (>2 anos seguimento).

Caso 2 – Mulher de 66 anos, sem antecedentes pessoais relevantes, apresentou-se com queixas de epistaxis recorrente de início recente. A endoscopia nasal revelou formação polipoide hemorrágica da fossa nasal esquerda pediculada na cabeça do corneto inferior, sugestiva de granuloma piogénico. Realizou TC com evidência de neoformação sem erosão óssea ou invasão local (figura 2). Realizou biópsia excisional da lesão por via endonasal endoscópica, com base larga por não se excluir outras etiologias. A peça foi enviada para anatomia patológica que revelou melanoma maligno da mucosa nasal. Foi então submetida a maxilectomia medial via *mid facial degloving* (por ter implantação muito anterior na fossa nasal) para alargamento da margem (figura 3), sendo que a histologia das peças não identificou tumor residual. Realizou posteriormente PET/TC sem evidência de lesões locais ou à distância, com estadiamento definitivo pT3 cN0 cM0 – estadio III. Fez tratamento complementar com radioterapia local (dose total de 66 Gy), sem evidência de recidiva local ou sistémica até ao momento (1 ano e 6 meses após ressecção cirúrgica – figura 4).

FIGURA 1

Caso 1: RMN com contraste que revela imagem nodular no seio esfenoidal direito, sem característica imagiológicas suspeitas de malignidade, sugestivo de bola fúngica (A – Corte axial com hipossinal em T2, sem realce após administração de gadolínio e sem restrição à difusão; B – Corte axial com sinal intermédio em T1), que se veio revelar ser recidiva/persistência/metastização do tumor inicial.

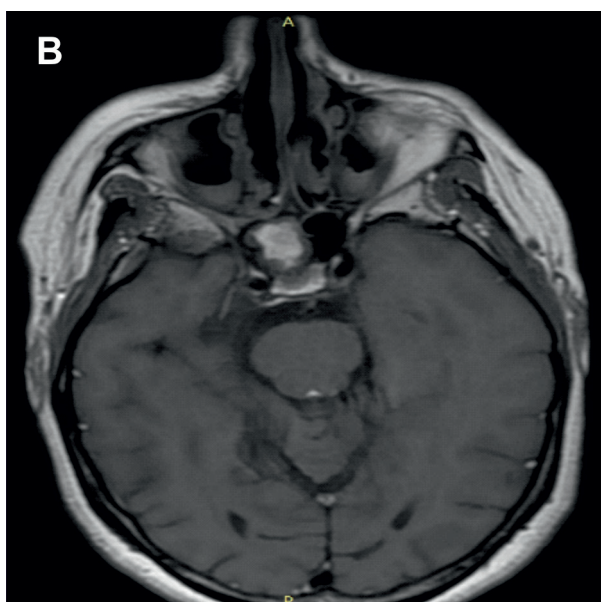
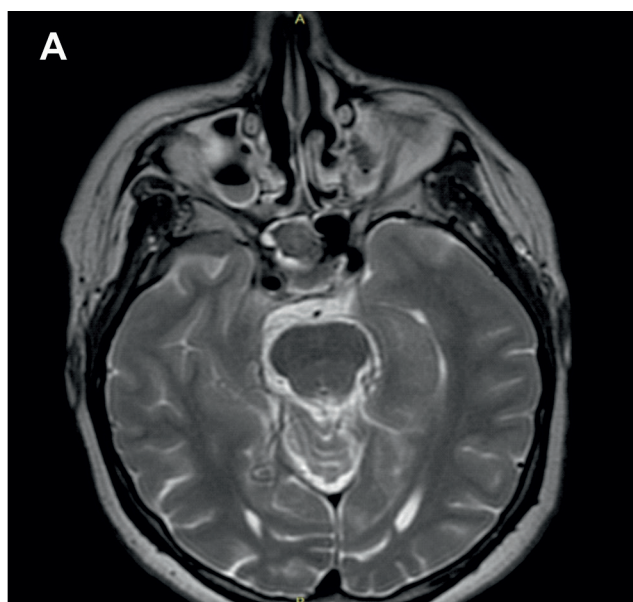
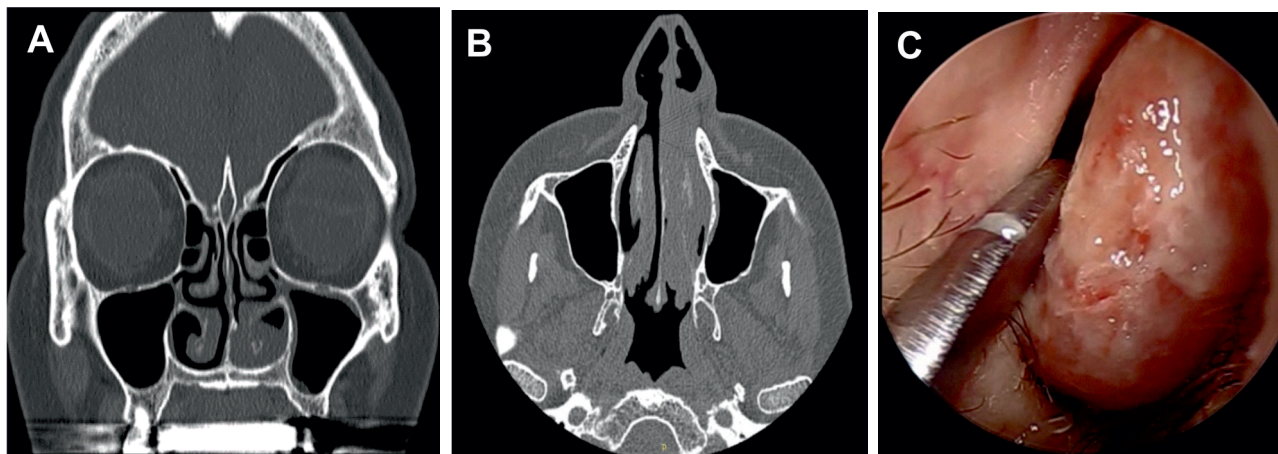
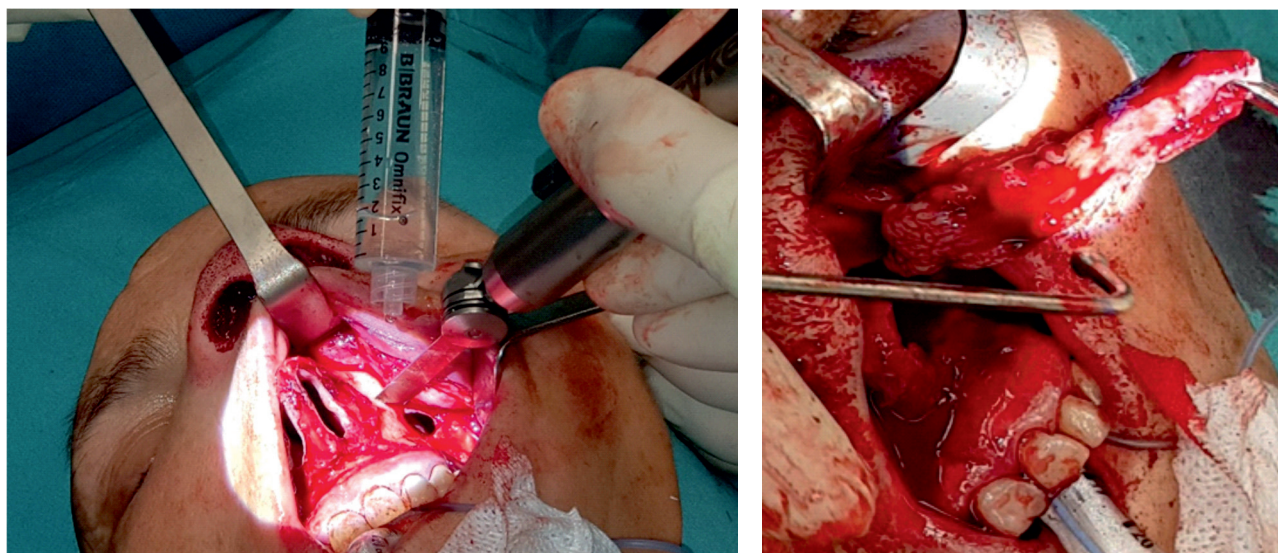


FIGURA 2

Caso 2: Neoformação no corneto inferior da fossa nasal esquerda, sem erosão óssea ou invasão local (TC seios perinasais: A – corte coronal; B – corte axial; C – endoscopia nasal)

**FIGURA 3**

Caso 2: *Mid* facial *degloving* e maxilectomia na cirurgia de alargamento de margens

**FIGURA 4**

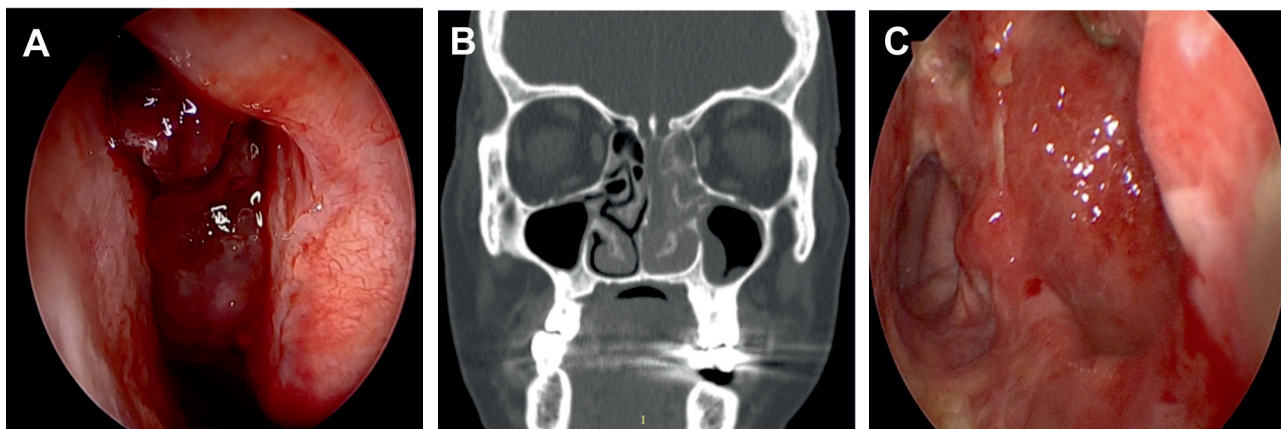
Caso 2: Fossa nasal esquerda 1 ano pós cirurgia e pós radioterapia



Caso 3 – Mulher de 63 anos, sem antecedentes pessoais relevantes, apresentou-se com queixas de cacosmia há um ano e obstrução nasal persistente unilateral há 3 meses. A endoscopia nasal revelou tumor necrosado da fossa nasal esquerda (figura 5 - A), cuja biópsia revelou melanoma mucoso maligno da mucosa nasal. Realizou TC e RMN com doença aparentemente confinada à fossa nasal esquerda, sem metastatização evidente (figura 5 - B). Foi submetida a maxilectomia medial por via endoscópica, com estadiamento definitivo pT3 cN0 cM0 – estadio III. Destaca-se presença de tumor em biópsias de etmoide anterior e seio esfenoidal, mas ausência em biópsias de etmoide posterior. Após recuperação cirúrgica foi submetida a radioterapia local (dose total de 66 Gy). Foi realizada biópsia de ponto captante (em PET/TC) no pavimento da órbita, com resultado negativo e, portanto, sem evidência de recidiva até ao momento (10 meses após resseção cirúrgica).

FIGURA 5

Caso 3: A – Endoscopia nasal que revela tumor necrosado da fossa nasal esquerda; B – Corte coronal de TC dos seios perinasais que revela lesão confinada à mucosa nasal esquerda; C – Fossa nasal esquerda pós cirurgia e pós radioterapia



DISCUSSÃO

Os melanomas mucosos da cabeça e pescoço são mais comuns na cavidade nasal (55%), cavidade oral (25%) e seios paranasais (15%), sendo a localização na faringe, laringe e esôfago bastante mais rara². A apresentação clínica depende da sua localização. Assim, na localização sinonasal, o doente apresenta-se habitualmente com queixas de obstrução nasal, epistáxis e/ou alterações do olfato^{5,6}, tal como descrito nos casos apresentados. Na cavidade oral tipicamente apresentam-se como massas ulceradas indolores e/ou áreas ulceradas, descolorações da mucosa ou a condicionar má adaptação de próteses dentárias⁷.

O melanoma mucoso, comparativamente com o melanoma cutâneo, não está associado a fatores de risco identificáveis, é mais comum no sexo feminino e manifesta-se mais tardiamente (idade média de 70 anos), com exceção do melanoma da cavidade oral que se manifesta em idades mais jovens⁸.

Apresenta ainda um prognóstico muito reservado, com uma taxa de sobrevivência média a 5 anos de 25% (85% no melanoma cutâneo)⁴, estimando-se que a doença é multifocal em 20% dos casos (5% no melanoma cutâneo)⁹. No caso 3, verifica-se a presença de lesão tumoral em biópsias de etmoide anterior e seio esfenoidal, mas a sua ausência no etmoide posterior. Tal poderia ser explicado por contaminação da amostra, mas é na nossa convicção ilustrativa da multifocalidade característica deste tipo de melanoma, à semelhança do descrito no caso 1, com recorrência de lesão no seio esfenoidal. No que diz respeito ao estadiamento, tendo em conta que a maioria dos doentes irá desenvolver doença metastática independente da ressecção cirúrgica¹⁰, deve ser realizada uma TC e/ou RM com contraste para avaliação do tumor primário, TC toraco-abdomino-pélvica e RMN CE ou PET/TC para avaliar o envolvimento linfático e eventuais metástases. Os doentes com doença paranasal devem realizar também avaliação endoscópica.

O envolvimento linfático regional está presente em apenas 6% dos casos nasossinusais, pelo que a dissecação linfática eletiva não é recomendada por rotina⁷. Nos melanomas mucosos da cavidade oral, o envolvimento linfático regional está presente em 25% e, apesar de ser recomendada a dissecação linfática eletiva, o seu papel é controverso, já que parece não haver diferença significativa na taxa de sobrevivência nos doentes com ou sem recorrência linfática ao fim de 5 anos¹¹. A biópsia do gânglio sentinela não tem um papel estabelecido nos doentes com melanoma mucoso da cabeça e pescoço¹². O estadiamento da AJCC para o melanoma mucoso da cabeça e pescoço reflete o mau prognóstico da doença (tabela 1), iniciando-se no estadio III (forma mais limitada da doença) e inclui três subcategorias no estadio IV (IV A, IV B e IV C) consoante o envolvimento local, envolvimento regional e presença de metástases (tabela 2)¹³.

Em relação ao tratamento cirúrgico, segundo a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* é recomendado a remoção cirúrgica completa como tratamento primário no estadio III e IV A da AJCC, seguido de radioterapia local adjuvante¹⁴. As ressecções endoscópicas de tumores nasossinusais são cada vez mais comuns, permitindo uma menor morbilidade e um controlo aparentemente equivalente a nível local¹⁵, pelo que é a nossa via de abordagem preferencial.

Apesar de ser recomendada pela NCCN, não foi demonstrado que a radioterapia adjuvante tenha benefício na sobrevivência a longo-prazo, apesar de diminuir a incidência de recidiva local em doentes selecionados¹⁶.

Como já referido, apesar de um controlo cirúrgico agressivo, as recidivas locais são muito comuns e habitualmente indicadoras de doença disseminada⁵, sendo que o tempo médio de recorrência varia entre 6-12 meses¹¹, como descrito no Caso 1. Como tal, apesar de uma ressecção cirúrgica local alargada oferecer a melhor hipótese de sobrevivência a longo prazo, tendo

TABELA 1

Classificação TMN da AJCC (2017) para o melanoma mucoso da cabeça e pescoço

Tumor primário	
T3	Tumor limitado à mucosa ou tecidos moles imediatamente inferiores (independente espessura ou tamanho)
T4a	Doença moderadamente avançada: Tumor envolve tecidos moles profundos, cartilagem, osso ou pele
T4b	Doença muito avançada: Tumor envolve cérebro dura-máter, base do crânio, pares cranianos inferiores (IX, X, XI, XII), espaço mastigador, artéria carótida, espaço pré-vertebral ou estruturas mediastínicas
Gânglios linfáticos regionais	
Nx	Gânglios regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais
N1	Metástases nos gânglios linfáticos regionais
Metástase à distância	
cM0	Sem metástases à distância
cM1	Com metástases à distância
pM1	Com metástases à distância, confirmadas microscopicamente

TABELA 2

Classificação anatómica/grupos prognóstico

Estádio	T	N	M
III	T3	N0	M0
IV A	T4a	N0	M0
	T3-T4a	N1	M0
IV B	T4b	Qualquer N	M0
IV C	Qualquer T	Qualquer N	M1

em conta a história natural da doença e o provável desenvolvimento de metástases independentemente do controlo local inicial, devem ser consideradas as preferências do doente e critérios de qualidade de vida na decisão da extensão cirúrgica.

Nos restantes estadios (IV B e IV C) não é recomendada a excisão cirúrgica do tumor como tratamento primário, exceto para controlo local. Nestes estadios, a NCCN recomenda a participação em ensaios clínicos. Em alternativa, propõe radioterapia primária e/ou terapêutica sistémica.

Em Portugal, os centros mais frequentes para este tipo de tumores, tendo em conta a sua raridade, são o IPO do Porto e Lisboa, não existindo ensaios clínicos a nível nacional. Na figura 6 apresentamos o protocolo do nosso serviço relativamente a estes tumores, tendo em conta o contexto nacional.

Relativamente à aplicação de terapêutica sistémica dirigida, sabe-se que aproximadamente 10% dos melanomas mucosos apresentam mutações ativadoras do gene BRAF (comparativamente a 50% no melanoma cutâneo) e outros 25% apresentam mutações ou amplificações do gene KIT (comparativamente a 10% no melanoma cutâneo)^{17,18}. Todos os doentes devem, portanto, ser testados para a presença de mutações *driver* (que causam crescimento tumoral) V600 do BRAF

e, se negativos, testados para a presença de mutações/amplificações do KIT¹⁹.

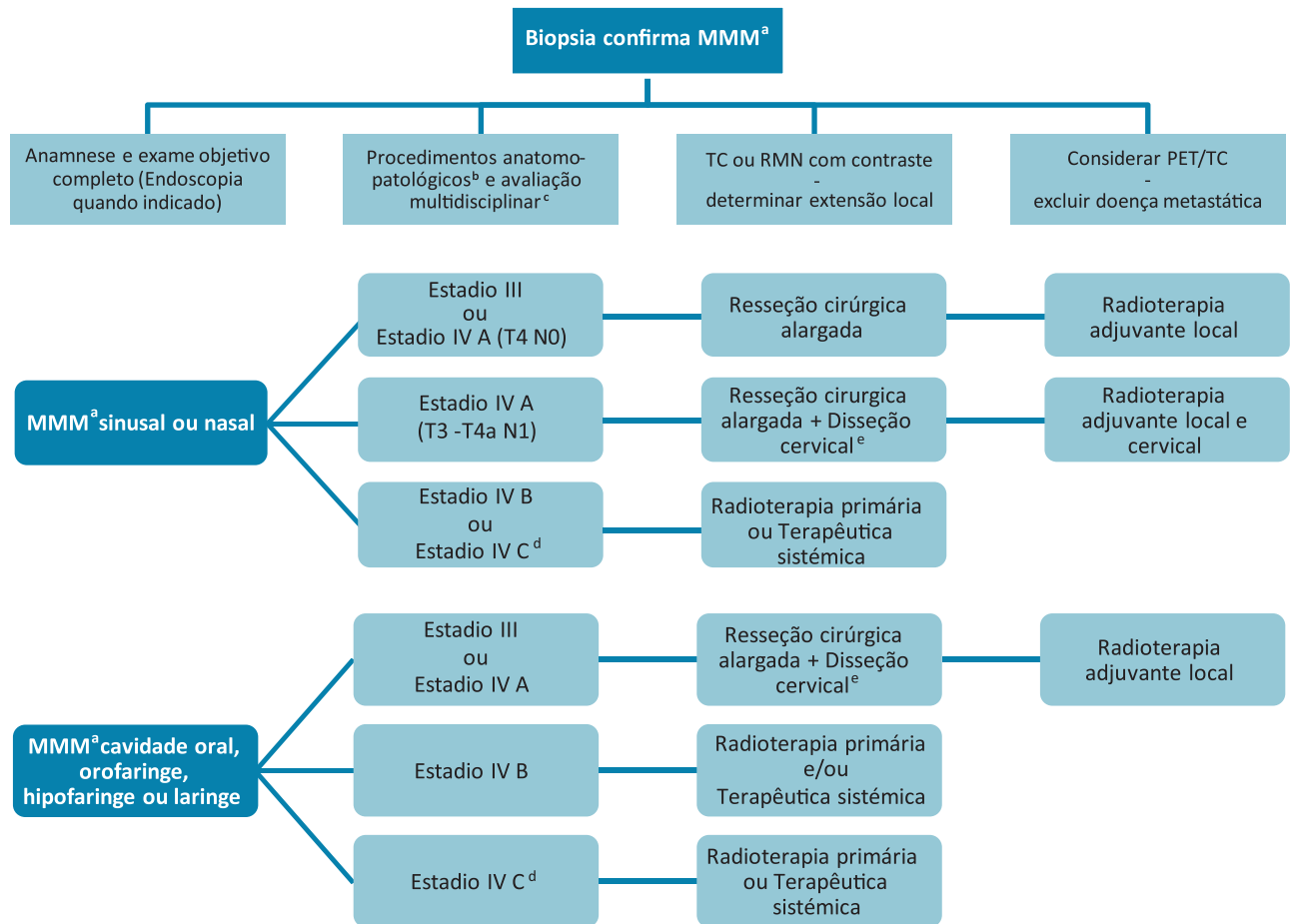
Para doentes com mutações no BRAF, deve-se considerar a combinação de um inibidor da proteína BRAF (vemurafenib, dabrafenib) com um inibidor da quinase MEK (cobimetinib, trametinib), atuando assim em vários mecanismos da cascata da MAPK (*mitogen activated protein kinases*), podendo reduzir as resistências ao tratamento¹⁹.

Para doentes com mutações no gene KIT, há uma resposta favorável, principalmente se a mutação se encontrar no exão 11 ou 13, com vários estudos de fase II a descreverem respostas rápidas e duráveis ao imatinib²⁰ e respostas também satisfatórias a outros inibidores da TK (nilotinib²¹, sorafenib²²).

Ainda referente à terapêutica sistémica, destaca-se a imunoterapia inibidora de *checkpoint* (terapêutica tendo como alvo proteínas-chave no controlo da resposta imunológica), atualmente utilizada como terapêutica primária no melanoma cutâneo metastático e que poderá ser usado no melanoma mucoso. São utilizados principalmente dois grupos de anticorpos monoclonais, os anti-CTLA4 (ipilimumab) e os anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab). O primeiro grupo engloba anticorpos que atuam no antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTL-4), recetor proteico com a capacidade

FIGURA 6

Fluxograma com esboço de protocolo do serviço para melanoma mucoso maligno da cabeça e pescoço (baseado nas recomendações da NCCN - 2020)



Legenda:

- a) melanoma mucoso maligno
- b) fora do âmbito deste artigo (consultar NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology – Head and Neck Cancers* 2020)
- c) fora do âmbito deste artigo (consultar NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology – Head and Neck Cancers* 2020)
- d) considerar terapêutica paliativa/suporte
- e) para a disseção cervical aplicam-se os mesmos princípios que os utilizados para os carcinomas pavimento-celulares da região¹⁹

de regular negativamente a resposta imunológica. A sua inibição permite evitar a tolerância imune contra células tumorais, que expressam este tipo de recetores²⁴. O segundo grupo engloba anticorpos que atuam no recetor de morte programada 1 (PD-1), presente nos linfócitos T ativados. Ao impedirem a ligação ao seu ligando (PD-L1) presente nas células tumorais, evita-se a apoptose destes linfócitos, permitindo uma resposta imunológica mais eficaz²⁴. Apesar de não existirem ensaios clínicos randomizados no melanoma mucoso metastático, ambos aumentam significativamente a sobrevida, com resultados aparentemente semelhantes nos vários subtipos de melanoma mucoso²³. No entanto, os anti-PD-1 parecem ter um risco-benefício superior em monoterapia²³. A combinação de um anti-PD-1 com um anti-CTLA-4 parece ter resultados mais favoráveis²⁵. Relativamente ao seguimento dos doentes, tendo em

conta a raridade e ausência de estudos específicos para melanoma mucoso, é feito a partir de uma extrapolação das recomendações para os doentes com melanoma cutâneo¹⁵. No nosso serviço fazemos o seguimento (incluindo endoscopia) mensal nos primeiros 6 meses e depois trimestral e realizamos PET/TC de 6/6 meses. No caso de recidiva, as opções terapêuticas incluem a resseção tumoral, a radioterapia local e terapêutica sistémica.

CONCLUSÃO

Considerando a alta probabilidade de recidiva deste tipo de tumor e o mau prognóstico associado, mesmo após tratamento cirúrgico agressivo, são necessários mais estudos para estabelecer novas opções terapêuticas de forma a melhorar o prognóstico, devendo ser consideradas as preferências do doente e critérios

de qualidade de vida aquando decisão da extensão cirúrgica. A abordagem cirúrgica endoscópica é a nossa via de abordagem preferencial, já que permite obter um controlo local aparentemente semelhante, com menor morbilidade associada.

Atualmente, a imunoterapia inibidora de *checkpoint*, estabelecida como primeira linha para o melanoma cutâneo metastático, parece ser a terapêutica sistémica primária com o papel mais promissor.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Ana Raimundo (Departamento Oncologia Médica, Hospital CUF Infante Santo) pela partilha da sua experiência no tratamento deste tipo de neoplasia.

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.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

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

- 1- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005 Mar 1;103(5):1000-7. doi: 10.1002/cncr.20866.
- 2 - Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007 May;56(5):828-34. doi: 10.1016/j.jaad.2006.06.017.
- 3 - Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA, Panageas KS. et al (2016) Prognosis of mucosal, uveal, acral, nonacral cutaneous, and unknown primary melanoma from the time of first metastasis. *Oncologist*. 2016 Jul;21(7):848-54. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0522.
- 4 - Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998 Oct 15;83(8):1664-78. doi: 10.1002/(sici)1097-

0142(19981015)83:8<1664::aid-cncr23>3.0.co;2-g.

5 - Stern SJ, Guillaumondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck*. Jan-Feb 1991;13(1):22-7. doi: 10.1002/hed.2880130104.

6 - Lee SP, Shimizu KT, Tran LM, Juillard G, Calcaterra TC. Mucosal melanoma of the head and neck: the impact of local control on survival. *Laryngoscope*. 1994 Feb;104(2):121-6. doi: 10.1288/00005537-199402000-00001.

7 - Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck*. 2002 Mar;24(3):247-57. doi: 10.1002/hed.10019.

8 - Meleti M, Leemans CR, de Bree R, Vescovi P. et al. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck*. 2008 Dec;30(12):1543-51. doi: 10.1002/hed.20901.

9 - Lotem M, Anteby S, Peretz T, Ingber A. et al. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder. *Gynecol Oncol*. 2003 Jan;88(1):45-50. doi: 10.1006/gyno.2002.6848.

10 - Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag*. 2018 Oct 8;5(3):MMT11. doi: 10.2217/mmt-2018-0003.

11 - Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer*. 1997 Oct 15;80(8):1373-86. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cncr3>3.0.co;2-g.

12 - Stárek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma?. *Melanoma Res*. 2006 Oct;16(5):423-7. doi: 10.1097/01.cmr.0000222603.57932.b6.

13 - Lydiatt WM, Brandwein-Gensler M, Kraus DH, Mukherji SK. Mucosal Melanoma of the Head and Neck. In: Amin MB editor. *AJCC Cancer Staging Manual 8th*, New York; Springer; 2017. p. 163-169.

14 - NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology – Head and Neck Cancers. Version 1.2020. Feb 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

15 - Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S, Roberts D. et al. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Dec;135(12):1219-24. doi: 10.1001/archoto.2009.173.

16 - Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P. et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005 Jan 15;103(2):313-9. doi: 10.1002/cncr.20775.

17 - Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB. et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2327-34. doi: 10.1001/jama.2011.746.

18 - Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4340-6. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2984.

19 - Carvajal RD, Hamid, Ariyan C. Mucosal Melanoma. *Uptodate* 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/mucosal-melanoma>.

20 - Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT. et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2904-9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9275.J

21 - Guo J, Carvajal RD, Dummer R, Hauschild A, et al. Efficacy and Safety of Nilotinib in Patients With KIT-Mutated Metastatic or Inoperable Melanoma: Final Results From the Global, Single-Arm, Phase II TEAM Trial. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1380-1387. doi: 10.1093/annonc/mdx079.

22 - Quintás-Cardama A, Lazar AJ, Woodman SE, Kim K. et al. Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Dec;5(12):737-40. doi: 10.1038/nncponc1251.

23 - Moya-Plana A, Gómez RGH, Rossoni C, Derclé L, et al. Evaluation of the efficacy of immunotherapy for non-resectable mucosal melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 Jul;68(7):1171-1178. doi: 10.1007/s00262-019-02351-7.

24 - Sosman JA. Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibition. *Uptodate* 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/immunotherapy-of-advanced-melanoma-with-immune-checkpoint-inhibition>

25 - D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C. 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 Jan 10;35(2):226-235. doi: 10.1200/JCO.2016.67.9258.