

MELANOMA MALIGNA PADA MUKOSA HIDUNG: Pentingnya diagnosis dini dan penatalaksanaan yang tepat

Adisti Mega Rinindra

ABSTRAK

Melanoma maligna dari mukosa hidung dan sinus paranasal adalah tumor langka dengan etiologi yang belum pasti, perilaku biologis tumor yang tak terduga dan prognosis buruk. Tidak seperti melanoma kulit, tidak ada faktor risiko khusus dan penyakit ini sering ditemukan pada pasien yang lebih tua, dengan keluhan klinis yang tidak spesifik. Gejala yang sering timbul berupa obstruksi hidung, rhinorrhea dan epistaksis. Penyakit ini sering terdiagnosis pada stadium yang telah lanjut sehingga menyebabkan kesulitan untuk operasi. Tumor ini bersifat agresif dengan prognosis buruk karena kekambuhan lokal dan seringnya metastasis jauh. Dilaporkan satu kasus mukosa melanoma ganas pada wanita berusia 55 tahun yang pada awalnya didiagnosis sebagai “neuroblastoma olfactorius” tingkat 3 yang telah dilakukan maksilektomi medial, namun tumor tidak sepenuhnya bersih. Perawatan lebih lanjut, pasien menjalani kemoradiasi dan debulking tumor dengan pendekatan endoskopi. Pasien didiagnosis melanoma maligna setelah hasil pemeriksaan imunohistokimia keluar. Tumor cepat membesar mengenai orbita kontralateral. Dilakukan kemoterapi dan meninggal 2 bulan kemudian.

Kata kunci: Melanoma maligna mukosa hidung, pemeriksaan histopatologi, pembedahan, radioterapi, kemoterapi

ABSTRACT

Malignant melanoma of nasal mucosa and paranasal sinus is a rare tumor of uncertain aetiology, unpredictable biologic behavior and bad prognosis. Unlike skin melanomas, there are no risk factors and the disease is frequently manifested in older patients, whose clinical otorhinolaryngology complaints are normally non-specific and ranges from nasal obstruction, rhinorrhea and epistaxis. Unfortunately, this disease is diagnosed basically in advanced stages which cause difficulty for surgery. This tends to be an aggressive tumor with poor prognosis because of distant metastasis and loco-regional recurrence. One case of mucosal malignant melanoma in a 55 years old female, at first diagnosed with olfactory neuroblastoma grade 3 has been done medial maxillectomy, and the tumor was not resected completely. The patient was then diagnosed with melanoma maligna after the histologic examination result came out. The patient was submitted to chemotherapy and died 2 months later.

Keywords: Mucosal malignant melanoma, histopathologic examination, surgical excision, radiotherapy, chemotherapy,

PENDAHULUAN

Melanoma maligna adalah tumor yang berasal dari transformasi melanosit pada lapisan basal mukosa. Melanoma maligna memiliki dua

tipe, tipe melanoma kulit dan melanoma mukosa. Melanoma mukosa pada kulit memiliki beberapa subtipe, seperti Superficial Spreading Melanoma (SSM), Nodular

Melanoma, Lentigo Maligna, Acral Lentiginous Maligna, Subungual Melanoma, dan Desmoplastic Melanoma.^{1,2}

Kasus pertama tumor melanoma maligna sinonasal dilaporkan oleh Lucke pada tahun 1869 dan telah dilaporkan terjadi sekitar 2-8% dari tumor sinonasal. Kecepatan tumor melanoma maligna di kepala dan leher terdapat lebih dari 90% pada kulit, 5% di mata, 2,2% lesi primer belum diketahui dan hanya 1,3% yang terjadi di mukosa. Melanoma maligna mukosa (MMM) hidung dan sinus paranasal sangat jarang terjadi, hanya sekitar 0.5-3% dari seluruh melanoma maligna. MMM pada saluran pernapasan atas lebih sering terjadi pada pria dibandingkan pada wanita. Melanoma pada mukosa jauh lebih agresif daripada melanoma di kulit dengan prognosis jauh lebih buruk, sulit diprediksi, dan sering menyebabkan kematian.²

Tiga dekade terakhir terlihat peningkatan kejadian melanoma kulit dan telah teridentifikasi beberapa faktor risiko melanoma kulit seperti paparan sinar matahari yang tinggi, jumlah dan jenis nevus melanositik dan riwayat keluarga yang menderita melanoma. Pada melanoma mukosa, tidak ada faktor risiko yang terbukti menjadi predisposisi penyakit maupun meningkatkan insiden akibat faktor-faktor risiko tersebut. Melanoma mukosa dapat terjadi pada berbagai macam ras dan dari lokasi geografis yang beragam, menunjukkan bahwa kerentanan kulit dan paparan cahaya matahari bukan merupakan faktor risiko untuk jenis melanoma pada mukosa.³

Gejala tumor melanoma maligna pada mukosa tidak spesifik, tergantung lokasi dari tumor, sehingga seringkali diagnosis tumor menjadi terlambat.⁴ Salah satu karakteristik yang paling penting dari melanoma maligna pada mukosa adalah perjalanan klinis yang tak terduga. Tumor ini invasif dalam beberapa kasus, cepat menyebar secara regional dan sistemik. Pada beberapa kasus lain didapatkan kekambuhan yang fatal setelah 5 tahun dari diagnosis awal atau bahkan setelah 10 tahun.³

Diagnosis dini dikonfirmasi oleh imunohistokimia dan pembedahan radikal menawarkan harapan terbaik untuk menyembuhkan penyakit. Melanoma maligna bisa salah didiagnosis sebagai polip atau *papiloma inverted*. Laporan histopatologi dapat menyerupai tumor lainnya seperti tumor limfoma, sarkoma, dan tumor berdiferensiasi buruk. Pemeriksaan imunohistokimia memberikan diagnosis yang akurat.^{2,4}

Terdapat beberapa perbedaan pendapat mengenai modalitas terapi tumor melanoma maligna karena kelangkaan tumor ini. Pembedahan eksisi lokal luas merupakan pilihan terapi saat ini. Rinotomi lateral, maksilektomi, rinotomi total, atau reseksi kraniofasial dilakukan tergantung luasnya tumor.²

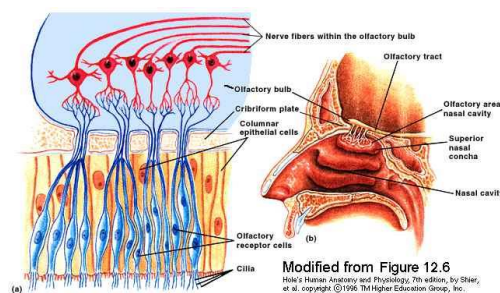
Peran radioterapi pasca operasi masih kontroversial. Tidak ada perbedaan pada angka ketahanan hidup pasien yang diberikan radioterapi pasca operasi dengan yang tidak diberikan radioterapi. Peran kemoterapi juga terbatas dan umumnya untuk terapi paliatif.⁴

ANATOMI

Hidung luar dibentuk oleh kerangka tulang dan tulang rawan yang dilapisi oleh kulit, jaringan ikat dan beberapa otot kecil yang berfungsi untuk melebarkan atau menyempitkan rongga hidung. Rongga hidung atau kavum nasi berbentuk terowongan dari depan ke belakang, dipisahkan oleh septum nasi di bagian tengah.⁵

Septum nasi dibentuk oleh tulang dan tulang rawan. Bagian tulang dibentuk oleh lamina perpendikularis os ethmoid, os vomer, krista nasalis os maksila, dan krista nasalis os palatina. Bagian tulang rawan adalah kartilago septum dan kolumela.⁵

Dinding superior atau atap hidung sangat sempit dan dibentuk oleh lamina kribiformis, yang memisahkan rongga tengkorak dari rongga hidung. Lamina kribiformis merupakan lempeng tulang berasal dari os etmoid. Tulang ini berlubang-lubang tempat masuknya serabut-serabut saraf olfaktorius. Di bagian posterior, atap rongga hidung dibentuk oleh os sphenoid.⁵



Gambar 1. Lamina kribiformis dan serabut saraf olfaktorius⁶

Pada permukaan superior lamina kribiformis pada garis tengah merupakan Krista Galli yang pada bagian superior terdapat tonjolan tulang yang memisahkan bulbus olfaktorius kiri dan kanan. Lamina

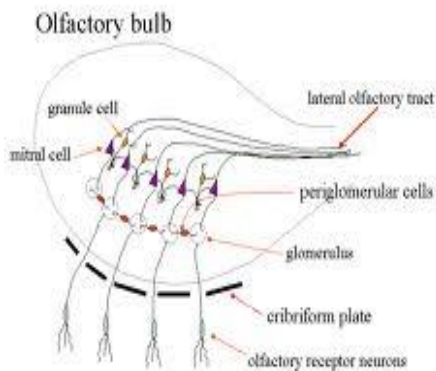
kribiformis berlubang-lubang, kira-kira 10-12 lubang pada masing-masing sisi tempat saraf olfaktorius menuju rongga tengkorak. Permukaan bawah daerah ini diliputi oleh lapisan epitel sensoris olfaktorius yang meluas ke sekitar mukosa septum dan konka superior. Ketebalan lamina kribiformis hanya 1-2 mm tetapi pada daerah perlekatan dengan atap sinus ethmoid yaitu pada tepi lateral kribiformis dindingnya sangat tipis sekali sehingga merupakan daerah yang mudah tertembus ke durameter selama pembedahan sinus etmoid.⁷

Regio mukosa hidung, terdiri dari regio respiratorius (mukosa pernapasan) dan regio olfaktorius (mukosa penghidu). Mukosa pernapasan terdapat pada sebagian besar rongga hidung dan permukaan dilapisi oleh epitel torak berlapis semu yang mempunyai silia dan diantaranya terdapat sel-sel goblet. Regio olfaktorius terletak didaerah kribiformis dan dapat meluas ke bagian atas septum nasi dan konka superior adalah area yang kecil berukuran kira-kira 2,5 cm² serta merupakan satu-satunya daerah tubuh dimana suatu lanjutan sistem saraf pusat dapat kontak langsung dengan area ini. Mukosa dilapisi oleh epitel torak berlapis semu tidak bersilia. Mengandung secara total kira-kira 50 juta sel reseptor sensoris primer. Terdapat tiga jenis sel utama yaitu, sel basal, sel penyokong dan sel reseptor olfaktorius.^{5,7}

Bagian atas rongga hidung mendapat perdarahan dari arteri etmoid anterior dan posterior yang merupakan cabang dari arteri oftalmika dari arteri karotis interna. Arteri etmoidalis anterior memberi

perdarahan pada sepertiga bagian depan dinding lateral rongga hidung serta septum nasi dan arteri etmoidalis posterior memperdarahi konka superior dan sebagian kecil septum nasi.^{5, 7}

Bagian depan dan atas rongga hidung mendapat persarafan sensoris dari nervus etmoidalis anterior, yang merupakan cabang dari nervus etmoidalis anterior, yang merupakan cabang dari nervus nasosiliaris, yang berasal dari nervus oftalmikus. Ganglion sfenopalatina, selain memberikan persarafan sensoris, juga memberikan persarafan vasomotor atau otonom untuk mukosa hidung. Ganglion ini menerima serabut saraf sensoris dari nervus maksila, serabut parasimpatis dari nervus petrosus superfisialis mayor, dan serabut saraf simpatis dari nervus petrosus profundus.



Gambar 2. Jarak penciuman⁸

Fungsi penghidu berasal dari nervus olfaktorius. Saraf ini turun melalui lamina kribosa dari permukaan bawah bulbus olfaktorius dan kemudian berakhir pada sel-sel reseptor penghidu pada mukosa olfaktorius di daerah sepertiga atas hidung.⁵

KEKERAPAN

Melanoma maligna adalah keganasan kulit yang sering terjadi, dengan insiden sekitar 15% hingga 33% tumor ini terjadi di daerah kepala dan leher. Melanoma maligna mukosa traktus sinonasal jarang terjadi, berkisar antara 0,3%-2% dari seluruh melanoma maligna dan sekitar 4% dari melanoma di kelapa dan leher. Lokasi primer melanoma maligna mukosa adalah di kavum nasi, sinus paranasal, nasofaring (traktus sinonasal), dan rongga mulut.⁹

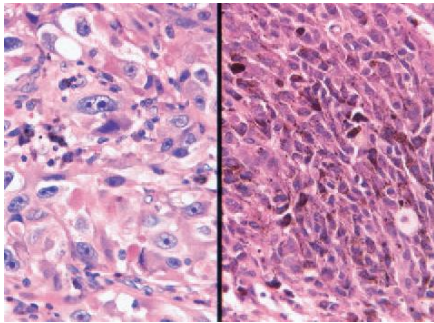
Melanoma maligna dapat menyerang semua umur dengan insiden paling banyak pada usia di atas 40 tahun, dengan predileksi sedikit lebih banyak pada laki-laki. Usia rata-rata pasien tumor melanoma maligna mukosa adalah sekitar usia 60 tahun, dengan rentang usia 20 tahun hingga 90 tahun.^{10, 11}

HISTOPATOLOGIS

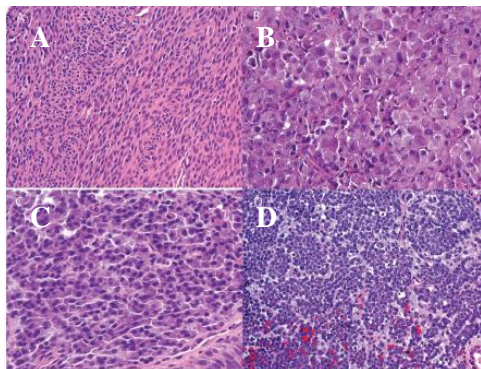
Melanoma maligna pada mukosa hidung secara makroskopik merupakan tumor dengan massa yang besar, tebal, rapuh dan mudah berdarah bila dimanipulasi. Penampilan klinis dari tumor ini sulit dibedakan dari poliposis jinak, terutama pada tumor amelanotik. Warnanya biasanya putih, coklat atau hitam. Konsistensi padat, rapuh atau lunak seperti agar-agar.^{2, 4}

Penampakan histopatologis melanoma pada mukosa kepala dan leher bervariasi. Sel-sel tumor dapat berupa plasmasitoid, sarkomatoid (sel spindel), atau epitelioid. Tumor ini tumbuh dalam bentuk lembaran atau sarang-sarang sel poligonal dengan ukuran bervariasi, memiliki inti vesikuler dan nukleolus

menonjol. Sel spindle mendominasi pada beberapa kasus. Kandungan pigmen melanin bervariasi mulai dari tumor yang penuh dengan pigmen hingga tumor yang amelanotik. Melanoma desmoplastik, pertama kali dijelaskan oleh Conley pada tahun 1971, jarang timbul di mukosa kepala dan leher. Tumor ini terdiri dari sel amelanotik, fasikula yang tidak berbatas tegas dan kumpulan sel spindle dengan inti hiperkromatik inti dengan stroma fibrosa padat, dapat menyerupai neoplasma lainnya, seperti fibrosarkoma, *malignant peripheral nerve sheath tumors*, dan sarkoma sel spindle.^{10, 12}



Gambar 3. Pigmen melanin fokal pada mukosa epitel melanoma maligna (kiri). Pigmen melanin hampir sepenuhnya mengaburkan fitur sitologi sel spindle melanoma maligna (kanan)⁹



Gambar 4. Subtipe histologis tumor melanoma maligna (A) spindle, (B) epiteloid, (C) plasmatisoid, (D) sel biru bulat kecil¹¹

DIAGNOSIS

Diagnosis melanoma maligna ditegakkan berdasarkan anamnesis, gambaran klinis atau pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan radiologi dan histopatologi. Diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi.¹³

Gejala Klinis

Melanoma maligna pada mukosa tidak berhubungan dengan iritasi kronis, infeksi, atau alergi. Melanoma maligna pada mukosa hidung dapat berasal dari septum nasi (41%), konka media (29%), konka inferior (23%), dinding lateral rongga hidung (7%), dan jarang pada atap atau bagian dasar rongga hidung (1%). Melanoma maligna yang timbul pada sinus paranasal adalah karena perluasan tumor.¹⁴

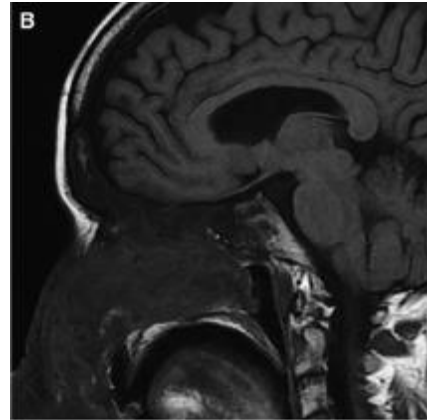
Melanoma mukosa sinonasal memiliki gejala khas epistaksis yang paling sering terjadi, selain itu juga dapat terjadi sumbatan hidung, deformitas wajah, nyeri wajah, rinore, dan proptosis dengan diplopia. Diagnosa seringkali terlambat karena gejalanya yang kurang spesifik.^{14, 15}

Sinus paranasal letaknya berdekatan dengan orbita, sehingga lesi pada sinus paranasal dapat memberikan gejala pada mata. Pada kasus gangguan penglihatan karena terdapat sinus mukokel pada sinus paranasal, visus dapat membaik bila mendapat terapi yang tepat. Pada sinus sfenoid, letak berdekatan dengan sinus kaverosus, sehingga lesi ganas disini dapat merusak dasar tengkorak dan memberikan kerusakan lebih lanjut.¹⁶

Pemeriksaan Penunjang

Tomografi komputer (TK) digunakan untuk mengevaluasi tumor primer dan kelenjar getah bening leher. Pencitraan resonansi magnetik berguna untuk mengevaluasi perluasan tumor sinonasal, terutama bagi yang mungkin melibatkan penyebaran ke dasar tengkorak atau menunjukkan adanya penyebaran intrakranial. Foto toraks digunakan untuk mendeteksi metastasis paru. Pemeriksaan tambahan dapat diindikasikan untuk mendeteksi metastasis jauh termasuk resonansi magnetik otak, tomografi komputer daerah dada, *bone scan*, atau *position emission tomography scan (PET-Scan)*,¹⁰

Penampakan melanoma pada tomografi komputer (TK) tidak spesifik (berupa massa yang berwarna pekat secara homogen), sehingga beberapa penulis menyarankan penggunaan pencitraan resonansi magnetik untuk mendiagnosis melanoma maligna. Melanin memiliki sifat paramagnetik yang dapat mempengaruhi sinyal dan menghasilkan pola intensitas karakteristik pada MRI. Kadar melanin yang berlebih pada melanoma maligna mukosa dapat terdeteksi menggunakan resonansi magnetik dimana akan tampak gambaran khas hiperintensitas pada *T1-weighted* dan hipointensitas pada *T2-weighted*. Hal ini diduga terkait dengan ion logam *chelated* atau radikal bebas yang diketahui ada dalam melanin. Meski pola intensitas pada MRI spesifik untuk melanoma mukosa, namun gambaran ini tidak ditemukan pada melanoma yang amelanotik.^{15, 17, 18}



Gambar 5. Potongan sagittal resonansi magnetik tanpa kontras T1-weighted menunjukkan massa menjadi isointens¹⁹



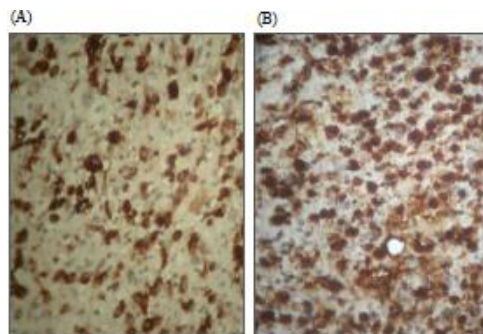
Gambar 6, Resonansi magnetik potongan axial tanpa kontras T2-weighted menunjukkan massa sedikit hiperintens¹⁹

Secara mikroskopis, terdapat dua pola histopatologis yang dapat digambarkan, yang pertama, sebuah pola *insitu* di mana neoplasma terbatas pada epitel dan jaringan epitel-ikat, dan yang kedua pola invasif di mana neoplasma ditemukan dalam jaringan ikat penyangga. Sel-sel tumor dapat berupa plasmasitoid, sarkomatoid (sel spindle), atau epiteloid²⁰

Variasi histomorfologi dari melanoma seringkali menyulitkan dalam membuat diagnosis melanoma terutama karena beberapa spesimen melanoma memiliki kadar melanin

yang rendah. Oleh sebab itu diperlukan analisis imunohistokimia untuk menyingkirkan keganasan sel epiteloid atau sel spindle.²¹

Diagnosis pasti ditegakkan hanya dengan imunohistokimia dari spesimen bedah dengan hasil pewarnaan positif pada S-100, HMB 45, tirosinase, melan A, dan vimentin, dan hasil negatif untuk cytokeratin dan antigen membran epitel. Melanoma bereaksi keras dengan subunit alpha dari S-100, yang merupakan protein pengikatan kalsium ditemukan dalam jaringan saraf. Namun protein ini juga terdapat pada berbagai sel normal dan sel neoplastik. Frekuensi imunoreaktivitas S-100 dalam melanoma mukosa bervariasi antara 86-100%.^{20, 2, 10}



Gambar 7. (A) Pemeriksaan IHK menunjukkan hasil positif untuk HMB 45, (B) IHK positif untuk S100⁴

DIAGNOSIS BANDING

Neoplasma sel bulat kecil dari saluran sinusal sering menghasilkan kesulitan diagnostik yang cukup besar. Diferensial diagnosis tumor sel bulat biru kecil pada saluran sinusal termasuk neuroblastoma olfaktorius, karsinoma neuroendokrin sinusal tidak berdiferensiasi, sarkoma Ewing atau tumor neuroectodermal perifer dan rdbomiosarkoma.¹²

STADIUM

Sistem staging untuk melanoma kulit seperti yang ditetapkan oleh klasifikasi Clark tidak dapat diterapkan untuk staging melanoma pada mukosa karena tidak adanya landmark histopatologis yang analog dengan dermis papiler dan retikuler dermis sebagai nilai prognostik berbagai tingkat invasi. Berikut ini adalah sistem yang sudah cukup untuk menentukan staging melanoma mukosa:^{10, 20}

1. Stadium I : tumor terlokalisir
2. Stadium II: metastasis ke daerah limfatik
3. Stadium III: metastasis jauh

Kedalaman invasi dalam tumor stadium I mungkin berguna untuk memprediksi hasil. *The Memorial Sloan Kettering Cancer Center* mengusulkan sistem mikro staging untuk melanoma mukosa stadium I berdasarkan anatomi arsitektur mukosa, sebagai berikut:

1. Tingkat I : Melanoma mukosa in situ tanpa invasi atau dengan mikroinvasi
2. Tingkat II : Invasi ke lamina propria
3. Tingkat III : Invasi mendalam ke tulang, tulang rawan, atau otot rangka

Thompson et al⁹ pada penelitiannya mencoba membuat sistem staging berdasarkan sistem TNM sebagai upaya untuk menghasilkan informasi statistik yang signifikan dengan menggabungkan penilaian staging dari ukuran tumor (tingkat mikro staging menurut Clark dan ketebalan tumor menurut Breslow dikutip oleh Thompson et al⁹), keterlibatan anatomi lokal (kategori T menurut Kadish et al²² dan Freedman yang dikutip oleh

Thompson et al⁹), dan pentingnya metastasis jauh (Ballantyne dan Chang et al¹⁵) menjadi sistem staging yang mudah diterapkan, menyerupai konsep TNM.⁹

Nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx histopathology staging	
Primary tumor	
T1	Single anatomic site
T2	Two or more anatomic sites
Regional lymph node	
N1	Any lymph node metastasis
Distant metastasis	
M1	Distant metastasis
Stage grouping	
Stage I	T1, NO M0
Stage II	T2, NO M0
Stage III	Any T, any N, M1
Stage IV	Any T, any N, M1

Tabel 1. Sistem staging yang diusulkan untuk Melanoma Maligna Mukosa pada traktus sinonasal dan nasofaring⁹

PENATALAKSANAAN

Terapi utama pasien dengan melanoma mukosa kepala dan leher adalah operasi, yang memerlukan reseksi lengkap dari tumor primer dan setiap kelenjar getah bening leher yang positif. Radioterapi pasca operasi harus dipertimbangkan untuk mengurangi kemungkinan kekambuhan lokal-regional.¹⁰ Prosedur bedah yang dapat dilakukan seperti rinotomi lateral, maksilektomi, rinektomi total atau reseksi kraniofasial dapat dilakukan tergantung perluasan tumor.²

Pembedahan dapat diikuti dengan radiasi atau kemoterapi sistemik dengan atau tanpa imunoterapi. Radioterapi atau kemoterapi dengan atau tanpa imunoterapi dapat meningkatkan angka ketahanan hidup 5 tahun sebesar 48%.²³

Kemoterapi / imunoterapi biasanya digunakan dengan maksud sebagai adjuvan atau paliatif. Kemoterapi yang paling sering digunakan adalah dacarbazine, analog platinum, nitrosoureas, dan toksin

mikrotubular. Imunoterapi saat ini efektif hanya dalam persentase kecil dari pasien dengan melanoma ganas. Peningkatan tingkat respons diamati ketika interleukin 2 (IL-2) dan interferon-alfa (IFN-a) digunakan dengan cisplatin.²⁰

PROGNOSIS

Melanoma maligna pada mukosa merupakan tumor yang agresif dan secara keseluruhan prognosis dan tingkat kelangsungan hidup berkisar antara 10-40% dengan rata-rata kelangsungan hidup 21-24 bulan. Faktor prognosis yang buruk dapat dilihat dari adanya metastasis lokal dan jauh, kekambuhan lokal, invasi vaskular, sel yang bermitosis, ulserasi, dan lesi primer kedua. Prediktor paling kuat adalah tidak adanya kelenjar getah bening regional. Faktor lain yang berperan memperburuk prognosis adalah keterlambatan dalam mendeteksi dan diagnosis histopatologis yang kurang akurat akibat kelangkaan tumor ini.^{2, 11}

Kerr dkk¹¹ melaporkan dalam penelitiannya bahwa mayoritas pasien (82%) mengalami kekambuhan lokal. 71% dari pasien mengalami metastasis regional atau metastasis jauh. Pasien dengan metastasis (91%) meninggal karena penyakit pada periode tindak lanjut.¹¹

FOLLOW UP

Tatalaksana follow up melanoma maligna mukosa berdasarkan NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) tahun 2012²⁴, perlu dilakukan pemeriksaan setiap 1-3 bulan di tahun pertama, setiap 2-6 bulan di tahun kedua, setiap 4-8 bulan pada tahun ke-3 hingga tahun

ke-5, dan setiap 12 bulan sekali setelah tahun ke-5.²⁴

LAPORAN KASUS

Pasien perempuan berusia 55 tahun datang ke poliklinik THT RSCM sub bagian Onkologi bulan Oktober 2013 dengan surat rujukan dari RS Sardjito pro radioterapi. Keluhan awal berupa rasa baal di jidat dan nyeri pada mata kanan. Pertama kali pasien ke dokter Mata dan dikatakan normal. Tidak ada pandangan double, nyeri kepala, mual muntah, gangguan pendengaran ataupun gangguan penghidu. Pasien kemudian dirujuk ke dokter THT dan dilakukan Tomografi Komputer, dikatakan ada tumor. Pasien lalu dirujuk ke RS Sardjito, dilakukan biopsi dan operasi maksilektomi medial pada bulan September 2013. Pasca operasi pasien merasa tebal di dahi serta kelopak mata kanan berubah dan pasien tidak bisa mencium apapun. Dari hasil patologi anatomi (PA) tanggal 9 September 2013 didapatkan hasil Neuroblastoma Olfaktorius grade III.

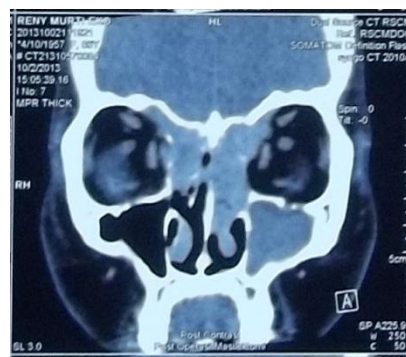
Hasil pemeriksaan Tomografi Komputer (TK) sinus paranasal potongan aksial, koronal, dan sagital pada tanggal 01 Juli 2013 di RS Panti Rapih dengan kesimpulan massa di sinus ethmoidalis dextra yang meluas ke sinistra dan ke sinus frontalis yang mendestruksi dinding sinus ethmoidalis dextra dan dinding sinus frontalis. Hasil pemeriksaan imunohistokimia (IHK) tanggal 24 Juli 2013 di UGM didapatkan hasil S100 dan NSE terpusat positif kuat, menyokong diagnosis neuroblastoma olfaktorius.



Gambar 8. Foto TK SPN di RS Panti Rapih

Pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dalam batas normal. Pada pemeriksaan telinga dan tenggorok tidak didapatkan kelainan. Pada pemeriksaan rinoskopi serat lentur didapatkan kavum nasi kanan dan kiri lapang, konka inferior eutrofi, konka media tampak massa torus tubarius menonjol, fossa rosenmuller cekung dan tidak tampak massa di nasofaring.

Pemeriksaan TK sinus paranasal di RSCM tanggal 2 Oktober 2013 didapatkan kesimpulan masih tampak massa jaringan lunak di sinus frontalis kiri, sinus ethmoid kanan dan kiri, serta kavum nasi kiri dengan erosi dinding posterior sinus frontalis kiri, serta destruksi dinding medial orbita kiri. Sinusitis maksilaris kiri, sfenoidalis bilateral, dan etmoidalis kanan. Defek os frontal sisi kanan (post op).



Gambar 9. CT scan SPN bulan Oktober 2013

Berdasarkan hasil *tumor meeting* tanggal 4 Oktober 2013, pasien direncanakan konsul IPD Hematologi-Onkologi Medik (HOM) untuk rencana kemoterapi untuk mengecilkan massa tumor, kemudian akan dievaluasi kembali apakah akan dilanjutkan operasi atau radiasi. Serta konsul Mata untuk evaluasi kelainan di bidang Mata.

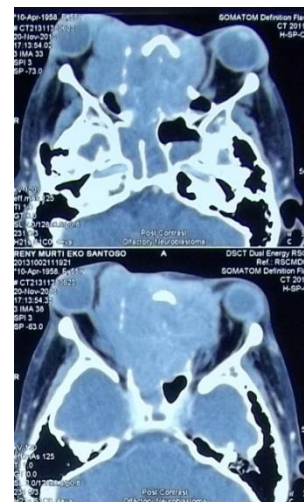
Hasil konsultasi ke Mata tanggal 8 Oktober 2013 didapatkan hasil neuroblastoma olfaktorius dengan perluasan ke orbita. Saat ini tidak ada tindakan khusus di bidang Mata. Terapi sesuai THT.

Hasil konsultasi ke IPD HOM pada tanggal 16 Oktober 2013, pasien direncanakan untuk kemoterapi 3 siklus dilanjutkan dengan kemoradiasi. Tiap siklus ada jeda 3 hingga 4 minggu. Pasien kemudian menjalani kemoterapi siklus pertama sejak tanggal 18 Oktober 2013 hingga 20 Oktober 2013. Kemoterapi yang diberikan berupa Cisplatin 120 mg dan Etoposide 160 mg. Pasca kemoterapi siklus pertama tidak didapatkan keluhan mual muntah, demam, atau diare.

Pada tanggal 12 November 2013 pasien kembali dirawat oleh IPD HOM untuk kemoterapi siklus kedua. Satu minggu sebelum dirawat, sempat ada keluhan mimisan dari kedua hidung, menjadi tersumbat pada kedua hidung disertai gangguan penciuman. Mata kanan tampak semakin menonjol. Pasien kemudian direncanakan review ulang patologi anatomi (PA) serta dikonsulkan ke Mata, THT, dan Radioterapi. Hasil konsul ke THT Onkologi, dari pemeriksaan fisik ditemukan kedua kavum nasi sempit, serta tampak

kavum nasi tertutup massa tumor mulai dari konka media, struktur lain tidak dapat dinilai. Pasien diberikan terapi Fluticasone furoate nasal spray 2 x 2 semprot serta rencana untuk review tomografi komputer (TK) terbaru. Hasil konsul Mata, didapatkanлагоftalmus, retinopati hipertensi grade I. Disarankan untuk dilakukan TK orbita dengan kontras, serta diberikan tetes mata kemicetin dan lid tapping. Hasil konsul Radioterapi, berdasarkan hasil tumor meeting tanggal 19 November 2013, pasien direncanakan untuk radioterapi mulai tanggal 19 November 2013. Rencana kemoterapi ditunda karena tidak respon, diganti dengan radiasi. Setelah mendapat radiasi 4x, pada tanggal 22 November 2013 pasien boleh rawat jalan.

Hasil tomografi komputer orbita, orofaring, nasofaring tanggal 20 November 2013, dibandingkan dengan TK tanggal 2 Oktober 2013, didapatkan kesimpulan ukuran massa membesar, tampak perluasan ke intrakranial lobus frontalis bilateral, dan intraorbita bilateral terutama kanan.



Gambar 10. TK bulan November 2013 menunjukkan massa tumor yang meluas.

sejak 4 hari sebelum masuk rumah sakit, terdapat nyeri kepala hebat disertai muntah. Pada pemeriksaan fisik didapatkan benjolan di dahi kanan, meluas ke mata kanan, kiri, dan hidung dengan batas tegas, ireguler, terfiksir, dan nyeri tekan. Dari pemeriksaan fisik hidung tampak kavum nasi sempit dengan massa memenuhi kavum nasi bilateral, perdarahan aktif tidak ada. Regio frontal terdapat massa berukuran 10x8x2 cm, keras, terfiksir, hiperemis, ada nyeri tekan. Hasil laboratorium terdapat leukositosis 25.700 UL dan hiponatremi 12,3 mEq. Hasil X-Ray thorax tanggal 23 Januari 2014 terdapat infiltrat di perihiler kanan kiri dan parakardial kanan, suspek pneumonia.

Pasien dirawat untuk perbaikan keadaan umum dan persiapan untuk kemoterapi siklus ke tiga. Hasil pencitraan resonansi magnetik serebral tanpa kontras tanggal 24 Februari 2014 didapatkan massa sinonasal yang prominen dengan komponen padat dan kistik disertai destruksi tulang-tulang sinonasal, destruksi lamina kribiformis dan sebagian os frontal dengan perluasan dan infiltrasi sebagian inferior lobus frontalis. Dibandingkan sebelumnya, massa terlihat lebih luas.

Keadaan umum pasien semakin memburuk. Terdapat tanda-tanda sepsis seperti nadi 140x per menit, suhu 39,4 derajat Celcius, dan leukositosis (25.700 UL). Tanggal 28 Februari 2014 pasien dinyatakan meninggal karena gagal napas akibat pneumonia aspirasi dan syok sepsis.

DISKUSI

Melanoma berkembang dari

melanosit yang berasal dari *neural crest* dan didistribusikan ke seluruh kulit, mata, dan permukaan mukosa. Melanoma maligna pada kulit mencakup 3% dari seluruh keganasan dan memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Melanoma pada mukosa hidung dan sinus paranasal sangat jarang terjadi, hanya sekitar 0,7 dari 100.000 orang.²⁵ Telah dilaporkan satu kasus melanoma maligna sinonasal pada perempuan berusia 55 tahun. Pada kepustakaan telah disebutkan bahwa insiden melanoma maligna paling banyak pada usia di atas 40 tahun, Thompson et al⁹ dan Kerr et al¹¹ melaporkan kasus melanoma maligna paling banyak terjadi pada usia di atas 60 tahun dengan predileksi laki-laki dengan perempuan berbanding tipis..^{2, 9, 10, 25}

Pada kasus ini terdapat keluhan nyeri pada mata kanan, disertai benjolan pada mata kanan yang semakin membesar, ada nyeri kepala, hidung tersumbat dan mimisan yang sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa gejala klinis yang timbul tergantung dari lokasi timbulnya tumor. Thompson et al melaporkan melanoma maligna paling banyak terjadi di kavum nasi dan sinus (39%), dapat juga terjadi pada septum (20%), konka (10%), dan nasofaring (3%).⁹ Melanoma maligna pada mukosa hidung sering memberi gejala epistaksis, hidung tersumbat, dan dapat terjadi proptosis. Pasien juga mengalami proptosis dan gangguan penglihatan, ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa bila terjadi lesi di sinus sphenoid, dapat memberikan gejala pada orbita.¹⁴⁻¹⁶

Pemeriksaan fisik juga didapatkan

adanya massa yang memenuhi rongga hidung sebelah kanan dan kiri. Ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa melanoma maligna sinonasal paling sering timbul pada kavum nasi.¹¹

Tomografi komputer dan pencitraan resonansi magnetik dapat mengidentifikasi asal tumor, luas dan batas tumor. Destruksi tulang juga dapat dilihat dengan tomografi komputer. Pencitraan resonansi magnetik berguna untuk mengevaluasi perluasan tumor sinonasal, terutama kemungkinan melibatkan penyebaran ke dasar tengkorak atau menunjukkan penyebaran intrakranial. Hasil tomografi komputer menunjukkan massa jaringan lunak di sinus frontal kiri, sinus ethmoid kanan dan kiri, serta kavum nasi kiri dengan erosi dinding posterior sinus frontalis kiri, serta destruksi dinding medial orbita kiri. Kemudian dari hasil CT scan terakhir didapatkan ukuran massa membesar, tampak perluasan ke intrakranial lobus frontalis bilateral, dan intraorbita bilateral terutama kanan. Hal ini menunjukkan bahwa tumor melanoma maligna bersifat sangat agresif karena sudah terjadi perluasan ke intrakranial.¹¹

Diagnosis pada kasus ini berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Sedangkan untuk diagnosis pasti melanoma maligna ditegakkan berdasarkan hasil histopatologis. Pada kasus ini diagnosis awal pasien berupa Neuroblastoma Olfaktorius karena terdapat hasil pemeriksaan histologis dari jaringan yang diperiksa saat pasien di RS Sardjito. Hasil PA semula menyatakan hasil PA adalah neuroblastoma olfaktorius grade 3.

Hasil PA ini telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan imunohistokimia dimana hasil pewarnaan pada S100 dan NSE terpulas positif kuat, menyokong diagnosis neuroblastoma olfaktorius. Ini sesuai dengan literatur yang menyatakan neuroblastoma olfaktorius memang ditegakkan dari pemeriksaan histopatologis dan akan bereaksi positif terhadap kromogranin, sinaptofisin, CD56, protein S-100, dan *neurone-specific enolase*.^{11, 13}

Diagnosis banding neuroblastoma olfaktorius adalah tumor-tumor sel bulat kecil warna biru lainnya yang dapat timbul di traktus sinonasal seperti karsinoma sel skuamosa, hemangioma, *papilloma inverted*, karsinoma sinonasal tak berdiferensiasi, limfoma ektranodal NK/sel T, Ewing sarkoma, plasmasitoma, melanoma, karsinoma anaplastik, rabdomiosarkoma, karsinoma sel transisional., neuroblastoma ganglion simpatis, dan retinoblastoma.^{17, 26}

Pada pasien ini telah terjadi perluasan tumor hingga ke sinus paranasal serta telah mendestruksi dinding orbita. Pasien direncanakan kemoterapi untuk mengecilkan massa tumor. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan kemoterapi dapat digunakan pada tumor stadium lanjut atau pada tumor yang rekuren.²⁷ Namun setelah dilakukan kemoterapi, gejala klinis dan ukuran tumor bertambah berat, sehingga kemudian diputuskan pemberian radioterapi untuk mengecilkan massa tumor. Menurut literatur neuroblastoma olfaktorius, radioterapi dapat digunakan pada kasus tumor yang tidak dapat

direseksi secara komplit, terdapat kekambuhan, atau pada tumor tahap lanjut (Kadish B hingga D) meskipun telah dilakukan reseksi komplit, untuk meningkatkan kontrol lokal.²²

Modalitas terapi yang optimal untuk neuroblastoma olfaktorius masih menjadi bahan perdebatan karena masih terbatasnya jumlah penelitian Kohort yang telah dilakukan sebelumnya serta penanganan tumor ini masih inkonsisten. Terapi neuroblastoma olfaktorius masih banyak dilakukan dengan pendekatan multidisiplin dan multimodalitas. Reseksi bedah masih menjadi terapi pilihan, namun teknik operasi pengangkatan tumor tergantung dari perluasan tumor dan kemungkinan dapat tidaknya dilakukan reseksi. Kemoterapi, umumnya dilakukan pada pasien yang memiliki stadium lanjut, metastasis, atau kekambuhan. Radioterapi dapat digunakan terutama pada pasien dengan reseksi bedah yang inkomplit atau terdapat rekurensi. Beberapa literatur menyebutkan radioterapi pada neuroblastoma olfaktorius digunakan pada kasus tumor tahap lanjut (Kadish B hingga D) meskipun telah dilakukan reseksi komplit, untuk meningkatkan kontrol lokal.^{17, 22, 28}

Pasien kemudian dilakukan debulking tumor dengan pendekatan per nasoendoskopi. Stamberger dkk yang dikutip oleh Monteiro dkk²² telah menangani berbagai keganasan hidung menggunakan teknik endoskopi, termasuk tumor neuroblastoma olfaktorius. Keuntungan yang didapat dari teknik ini yaitu komplikasi pasca operasi yang lebih minimal, jaringan penunjang bisa dipertahankan semaksimal mungkin, daerah yang

sulit tervisualisasi dapat terlihat, serta fungsi estetika dan fungsional dapat dipertahankan.²²

Dari hasil review PA terakhir, hasil PA debulking tumor perendoskopi didapatkan kesimpulan tumor ganas sangat mencurigakan Melanoma Malignum. Disarankan pulasan imunohistokimia. Menurut kepustakaan, melanoma maligna juga dapat timbul dari bagian superior kavum nasi. Untuk membedakan melanoma maligna, limfoma, atau neuroblastoma olfaktorius harus dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk mengkonfirmasi jenis sel tumor. Setelah dilakukan pemeriksaan IHC, hasil menyatakan tumor adalah melanoma maligna. Pemeriksaan IHC ini sesuai dengan literatur yang menyatakan melanoma maligna akan memberikan hasil positif pada S-100, HMB 45, Tirosinase, Melan A, dan Vimentin, dan hasil negatif untuk Cytokeratin dan antigen membran epitel.^{11, 26}

Thompson et al⁹ pada penelitiannya mengajukan sistem staging yang menyerupai sistem TNM. Pada kasus melanoma maligna yang dilaporkan, massa yang terdapat pada kavum nasi memiliki perluasan tumor hingga mendestruksi tulang-tulang sinonasal, lamina kribiformis, sebagian os frontal, hingga infiltrasi sebagian ke lobus frontalis bilateral. Hal ini menunjukkan tumor telah melibatkan lebih dari satu lokasi anatomis. Namun tidak terdapat pembesaran pada kelenjar getah bening dan tidak terdapat metastasis pada organ lain. Dapat disimpulkan kasus yang dilaporkan bila menurut sistem staging Thompson et al, telah masuk stadium II, dengan T2N0M0.⁹ Bila menurut *American Joint*

Committee on Cancer (AJCC) yang diterbitkan pada NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2012, tumor ini sudah masuk ke stadium IVB dengan T4bN0M0 karena sudah perluasan ke intrakranial.²⁴

Terapi utama pasien dengan melanoma mukosa kepala dan leher adalah operasi pembedahan, yang memerlukan reseksi lengkap dari tumor primer dan setiap kelenjar getah bening leher yang positif. Namun bila tumor sudah mencapai stadium IVB atau IVC, pembedahan tidak disarankan.^{10, 24}

Radioterapi adjuvan cukup efektif untuk meningkatkan kontrol lokal dan tingkat kelangsungan hidup. Radioterapi lebih disarankan pada melanoma maligna stadium lanjut (IVB dan IVC) daripada terapi pembedahan. Radioterapi pasca operasi harus dipertimbangkan untuk mengurangi kemungkinan kekambuhan lokal-regional.^{10, 24}

Kemoterapi pada melanoma maligna digunakan dengan maksud sebagai adjuvan atau paliatif. Kemoterapi paliatif digunakan pada melanoma maligna stadium lanjut dengan dacarbazine sebagai agen kemoterapi.² Terapi sistemik lainnya berupa imunoterapi juga disarankan pada terapi melanoma maligna, seperti pemberian interferon dan interleukin.²⁴

Pasien direncanakan pemberian kemoterapi dacarbazine siklus ketiga sebagai terapi paliatif namun karena tumor melanoma maligna ini bersifat sangat progresif, pasien mengalami perburukan dan meninggal 7 bulan setelah mulai timbul tumor ini. Ini

sesuai dengan literatur yang menyatakan prognosis melanoma maligna buruk karena seringkali terdiagnosa saat sudah stadium lanjut, pemeriksaan histopatologi yang kurang khas sehingga harus dikonfirmasi ulang dengan imunohistokimia, bersifat agresif, sering terjadi kekambuhan lokal, dan dapat terjadi metastasis jauh.^{2, 4}

Melanoma merupakan tumor yang agresif dengan prognosis yang rendah. Kekambuhan lokal merupakan faktor utama kegagalan terapi tumor ini. Reseksi inkomplit, tumor yang multifokal, penyebaran ke kelenjar getah bening submukosa, implantasi lokal saat pembedahan, perubahan melanosit pada tepi insisi tumor menjadi melanoma, dapat berkontribusi meningkatkan kekambuhan lokal.⁹

Menurut sebuah studi yang dilakukan di Memorial Sloan-Kettering Cancer Center yang dikutip oleh Neeraj et al²⁰, stadium klinis, ketebalan tumor lebih besar dari 5mm, invasi vaskular pada pemeriksaan histopatologis, dan perluasan tumor adalah prediktor independen dari melanoma mukosa dari kepala dan leher. Prediktor histopatologis terdapatnya sel sarkomatoid, gambaran pseudopapiler dan sel tidak berdiferensiasi juga terkait menurunkan angka ketahanan hidup pasien.²⁰

Penelitian yang dilakukan Thompson et al⁹, tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara berbagai pola histopatologis tumor dengan prognosis pasien. Prognosis memburuk dengan semakin besarnya ukuran tumor, terlambat mendiagnosis karena gejala yang

tidak spesifik, kesulitan memvisualisasi tumor saat pemeriksaan fisik, dan kesulitan akses ke tumor primer. Prognosis paling buruk terjadi pada pasien yang berusia diatas 60 tahun, tumor rekuren, tumor yang berukuran lebih dari 3cm. Angka kelangsungan hidup rendah, sekitar 42,6% untuk 5 tahun, dan 24,3% untuk 10 tahun.^{9,11}

Target terbaru saat ini yaitu meneliti jalur transduksi sinyal, onkogen, faktor pertumbuhan, dan reseptor faktor pertumbuhan tumor. Hal ini dapat memprediksi perkembangan penyakit, hasil pengobatan, dan prognosis. Tingkat ekspresi c-Kit pada pasien melanoma mukosa, termasuk dari kepala dan leher sangat tinggi. Ekspresi c-Kit ini juga terkait dengan prevalensi mutasi sel tumor. Maurer et al seperti yang dikutip oleh Kerr et al¹¹, menemukan panel baru sebagai marker yang berhubungan dengan jalur signaling melanoma, yaitu pada jalur sinyal MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), Notch, dan Wnt.¹¹

DAFTAR PUSTAKA

1. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand, Evidence Based Practice Guidelines. Australia: Australia Cancer Network; 2008. Available from: www.cancer.org.au/skincancerguides.
2. Ghate G, Thomas J, Shah P, Deogaonkar, Chavan P. Mucosal Malignant Melanoma of Nasal Cavity. JOURNAL OF CASE REPORTS. 2013;3(2):295-8.
3. Person OC, Nishimoto ES, Okada ÉF, Hamasaki SF, Nardi JC, Dell'Aringa AR. Primary Malignant Melanoma of Nasal Mucosa. 2005; 9(19 June 2014). Available from: http://www.internationalarchivesent.org/conteudo/acervo_eng.asp?id=304.
4. Gore CR, Pagaro PM, Panicker NK, Singh S, Chandanwale SS, Bamanikar S. Sinonasal melanoma: Clinical features and diagnostic dilemma. Int J Pharm Biomed. 2013;2(1):21-3.
5. Soetjipto D, Mangunkusumo E, Wardani RS. Hidung. In: Soepardi EA, Iskandar N, Bashiruddin J, Restuti RD, editors. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher. Jakarta: Fakultas Kedokteran Indonesia; 2007. p. 118-22.
6. Olfaction. [12 Juni 2014]; Available from: <http://faculty.stcc.edu/AandP/AP/AP2pages/Units14to17/unit16/olfactio.htm>.
7. Boies LR. Applied Anatomy and Physiology of the Nose. In: Boies's Fundamental of Otolaryngology 5th ed. Philadelphia. 1978. p. 283-324.
8. Smell. [12 Juni 2014]; Available from: <http://www.cf.ac.uk/biosi/staffinfo/jacob/teaching/sensory/olfact1.html>.
9. Thompson LDR, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal Tract and Nasopharyngeal Melanomas. The American Journal of Surgical Pathology. 2003;27(5):594-611.
10. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and Neck Mucosal

- Melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2005;28:626-30.
11. Kerr EH, Hameed O, James S, Lewis J, Bartolucci AA, Wang D, Said-Al-Naief N. Head and Neck Mucosal Malignant Melanoma: Clinicopathologic Correlation With Contemporary Review of Prognostic Indicators. *INT J SURG PATHOL*. 2012;20:37.
 12. Bothale KA, Maimoon S, Patrikar A, Mahore S. Mucosal malignant melanoma of the nasal cavity. *Indian Journal of Cancer*. 2009;46(1):67-70.
 13. Thompson LDR. Olfactory Neuroblastoma. *Head and Neck Pathology*. 2009;3:252–9.
 14. Lo R-H, Chang K-P, Chu S-T. Malignant Mucosal Melanoma in the Nasal Cavity: An Uncommon Cause of Epistaxis. *J Chin Med Assoc*. 2010;73(9):496-8.
 15. Venkatesan N, Hessel A. Case Presentation: Mucosal Melanoma. Department of Otolaryngology – Head & Neck Surgery. The University of Texas Medical Branch, 2013.
 16. Tsukahara K, Nakamura K, Motohashi R, Endo M, Sato H. Case Report: A Case Report of Malignant Melanoma of the Sphenoid Sinus. *Hindawi*. 2013:1-3.
 17. Ansari S, Ahmad K, Dhungel K, Gupta MK, Amanullah MF. Case report: Esthesioneuroblastoma: one of the causes of proptosis. *Head & Face Medicine*. 2013;9(19):1-4.
 18. Dion-Cloutier P, Gologan O, Melanc D, Tampieri D. Case of the Month #179: Nasal Mucosal Melanotic Melanoma. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2012;63:341-3.
 19. Dion-Cloutier P, Gologan O, Melancon D, Tampieri D. Case of the Month #179: Nasal Mucosal Melanotic Melanoma. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2012;63:341-3.
 20. Mathur NN, Poznanovic SA, Wax MK, Talavera F, Sadeghi N, Meyers AD. Head and Neck Mucosal Melanomas. 2013. 19 Juni 2014. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/853662-overview#aw2aab6c11>.
 21. Rinaggio J, Hameed M, Baredes S. Melanoma with cartilaginous differentiation originating within the mucosa of the nasal cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:861-5.
 22. Monteiro EMR, Lopes MG, Santos ER, Diniz CV, Albuquerque AS, Monteiro APAF, et al. Endoscopic treatment of esthesioneuroblastoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77:171-7.
 23. Muna SJ, Jung HY, Frolova A, Park KD, Rhee C-S. Malignant mucosal melanoma in the olfactory cleft of a 10-year-old child. *Auris Nasus Larynx*. 2013;40:235-23.
 24. Spencer S, III AT, Weber RS, Wolf G, Worden F, Samant S, et al. Mucosal Melanoma of the Head and Neck. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:320-38.
 25. Tas F, Keskin S. Mucosal Melanoma in the Head and Neck Region: Different Clinical Features and Same Outcome to

- Cutaneous Melanoma. ISRN Dermatology. 2013:1-5.
26. Faragalla H, Weinreb I. Olfactory Neuroblastoma, A Review and Update. *Adv Anatomic Pathology*. 2009;16(5):322-31.
 27. Yoh K, Tahara M, Kawada K, Mukai H, Nakata M, Itoh K, et al. Chemotherapy in the treatment of advanced or recurrent olfactory neuroblastoma. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2006;2(180-184).
 28. Kim J-W, Kong IG, Lee CH, Kim DY, Rhee C-S, Min Y-G, et al. Expression of Bcl-2 in olfactory neuroblastoma and its association with chemotherapy and survival. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008;139:708-12.