

## Πρωτοπαθές κακόηθες μελάνωμα της στοματικής κοιλότητας: Αναφορά σπάνιας περίπτωσης με ιδιαίτερους ιστοπαθολογικούς και ανοσοϊστοχημικούς χαρακτήρες

Χατζηστάμου Ι.<sup>1</sup>, Αργύρης Π.<sup>2</sup>, Τόσιος Κ.<sup>2</sup>, Χρυσομάλη Ε.<sup>2</sup>,  
Παπαδογιωργάκης Ν.<sup>3</sup>, Σκλαβούνου Α.<sup>2</sup>

### *Primary malignant melanoma of the oral cavity: Report of a case with uncommon histological and immunohistochemical characteristics*

Chatzistamou I.<sup>1</sup>, Argyris P.<sup>2</sup>, Tosios K.<sup>2</sup>, Chrysomali E.<sup>2</sup>,  
Papadogiorgakis N.<sup>3</sup>, Sklavounou A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Basic Sciences, <sup>2</sup>Department of Oral Medicine and Pathology,

<sup>3</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens

Primary oral melanoma is a rare and aggressive neoplasm derived from the malignant transformation of melanocytes of the mucosa. Among melanomas only 2% develop in the mucosa, and 55% occur in the head and neck region. The prognosis for oral melanomas is poor, with an overall 5-year survival rate of 15%. In the present study, we report a case of a primary oral melanoma with uncommon histological and immunohistochemical characteristics in an 82-years old woman. The patient presented to her dentist with a gingival ulcerated, lobulated, exophytic lesion of the mandible. A partial incisional biopsy of the lesion revealed an intramucosal tumor composed of variably sized nests and collections of moderately pleomorphic tumor cells with prominent nucleoli and abundant cytoplasm. Immunohistochemically, the above described cells were positive for HMB-45, Melan-A, S-100, EMA and noteworthy GFAP, confirming the diagnosis of melanoma. Oral melanomas represent amelanotic lesions and are diagnosed usually in late stage with subsequent poor prognosis. Therefore, melanomas should remain under consideration for the lesions of the oral cavity and thus, the performance of biopsy is imperative for the accurate and timely diagnosis of the disease.

**Key-words:** Melanoma, oral cavity, melanotic lesions, immunohistochemistry

<sup>1</sup>Εργαστήριο Βασικών Ιατροβιολογικών Επιστημών, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, <sup>2</sup>Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, <sup>3</sup>Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Υποβλήθηκε: 24/1/2011  
Εγκρίθηκε: 14/9/2011

Το πρωτοπαθές μελάνωμα του στοματικού βλεννογόνου αποτελεί ένα εξαιρετικά σπάνιο, αλλά επιθετικό νεόπλασμα, το οποίο εξορμάται *de novo* από τα μελανοκύτταρα της βασικής στιβάδας του πλακώδους επιθηλίου. Τα μελανώματα των βλεννογόνων, γενικότερα, αφορούν μόλις στο 2% του συνόλου των μελανωμάτων παγκοσμίως, ενώ το 55% εντοπίζεται στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Η πρόγνωση του πρωτοπαθούς μελανώματος της στοματικής κοιλότητας είναι φτωχή με την 5-ετή επιβίωση να ανέρχεται μόλις στο 15%. Σκοπό της παρούσας εργασίας αποτελεί η περιγραφή μίας σπάνιας περίπτωσης πρωτοπαθούς κακοήθους μελανώματος της στοματικής κοιλότητας με ιδιαίτερα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα, η περίπτωση αφορούσε σε γυναίκα 82 ετών με ελκωτική, λοβωτή, εξωφυτική βλάβη των προσπεφυκτών ούλων της κάτω γνάθου, αριστερά. Η μερική βιοψία της βλάβης έδειξε την παρουσία κακοήθους νεοπλάσματος εντός του χορίου που αποτελείται από ποικίλου μεγέθους φωλεές και αθροίσεις πλειόμορφων νεοπλασματικών κυττάρων, με έκκεντρο κατά το πλείστον πυρήνα, ευκρινές πυρήνιο και άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Ανοσοϊστοχημικά, τα αναφερόμενα κύτταρα ήταν θετικά στους δείκτες: Βιμεντίνη, HMB-45, Melan-A, S-100, EMA, καθώς και GFAP. Σε μεγάλο ποσοστό τα μελανώματα της στοματικής κοιλότητας αφορούν σε αμελανωτικές βλάβες και η διάγνωση τους γίνεται σε προχωρημένη φάση με αποτέλεσμα την φτωχή τους πρόγνωση. Ως εκ τούτου είναι απαραίτητη αφ' ενός η εγρήγορη του κλινικού και αφετέρου η λήψη βιοψίας για την ακριβή διάγνωση.

**Λέξεις-κλειδιά:** Μελάνωμα, στοματική κοιλότητα, μελαγχρωματικές βλάβες, ανοσοϊστοχημεία

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μελανώματα των βλεννογόνων, αφορούν μόλις στο 1% του συνόλου των μελανωμάτων και το 6% των μελανωμάτων της κεφαλής και του τραχήλου στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής<sup>1</sup>. Η περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου αποτελεί τη συνηθέστερη θέση εντόπισης των μελανωμάτων των βλεννογόνων με ποσοστό 55%<sup>1,2</sup>. Το πρωτοπαθές μελάνωμα της στοματικής κοιλότητας είναι ένα ιδιαίτερα σπάνιο, επιθετικό κακόηθες νεόπλασμα, το οποίο αποτελεί το 0,4% έως 1,4% όλων των μελανωμάτων<sup>3</sup>. Παρουσιάζει παρόμοια ηλικιακή κατανομή με το μελάνωμα του δέρματος προσβάλλοντας κυρίως ασθενείς μεταξύ 4<sup>ου</sup> και 6<sup>ου</sup> δεκαετίας ζωής, αν και η εμφάνιση του στην 3<sup>η</sup> δεκαετία δεν είναι σπάνια<sup>3,4</sup>. Ενδοστοματικά, οι κυριότερες θέσεις εντόπισης είναι η υπερώα, αποτελώντας το 40% των περιπτώσεων και τα προσπεφυκτά ούλα της άνω γνάθου<sup>2,4</sup>. Η κάτω γνάθος, ο παρεϊακός βλεννογόνος, η γλώσσα, το έδαφος του στόματος και το χείλος αφορούν περίπου το 20% έως 30% των περιπτώσεων<sup>3,4</sup>.

Το πρωτοπαθές κακόηθες μελάνωμα του

στόματος ιστογενετικά προέρχεται από τα μελανοκύτταρα της βασικής στιβάδας του πλακώδους επιθηλίου, που ανευρίσκονται εκεί σε αναλογία ένα προς δέκα<sup>5</sup>. Τα μελανοκύτταρα είναι νευροεξωδερμικής προέλευσης κύτταρα προερχόμενα από την αρχέγονη νευρική ακρολοφία. Οι πρόγονοι των μελανοκυττάρων (μελανοβλάστες), μεταναστεύουν κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής από τις νευρικές ακρολοφίες και αποικίζουν κυρίως εξωδερμικά πολύστιβα επιθήλια από κερατινοκύτταρα (π.χ. επιδερμίδα, στοματικό επιθήλιο). Στις επιθηλιακές αυτές μονάδες τα μελανοκύτταρα διατάσσονται ως ανεξάρτητες μονάδες<sup>5</sup>, παραμένοντας στη φάση G<sub>0</sub> του κυτταρικού κύκλου<sup>6</sup>, διατηρώντας όμως τη δυνατότητα μιτωτικής ενεργοποίησης υπό την επίδραση του κατάλληλου ερεθιστικού παράγοντα<sup>7</sup>. Οι μέχρι σήμερα μελέτες των μελανωμάτων των βλεννογόνων έδειξαν πως σπάνια ανιχνεύονται σε αυτά μεταλλάξεις στο γονίδιο *BRAF*, σε αντίθεση με τα μελανώματα του δέρματος, ενώ οι μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *KIT* παρατηρούνται στο 39% των περιπτώσεων και σχετίζονται με ενίσχυση (amplification)

του γονιδίου<sup>8,9</sup>.

Στους αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες των μελανωμάτων των βλεννογόνων δεν περιλαμβάνεται όπως γίνεται αντιληπτό, η τοπική δράση της ηλιακής ακτινοβολίας, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τα επιδημιολογικά τους στοιχεία<sup>8</sup>. Εξαιρέση αποτελούν μόνο τα μελανώματα των χειλέων, με κύρια θέση εντόπισης το κάτω χείλος, σε ασθενείς με μακροχρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και τα οποία θεωρούνται ότι επάγονται με την δράση της ακτινοβολίας, σε έδαφος κακοήθους φακίδας<sup>8</sup>.

Οι μελέτες για την ανεύρεση των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων που συμμετέχουν στην ανάπτυξη του ενδοστοματικού μελανώματος είναι περιορισμένες και ένας από τους λόγους είναι και η σπανιότητα της κακοήθειας αυτής. Μελέτες έχουν δείξει πως δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση των διαφόρων χημικών, θερμικών ή φυσικών παραγόντων (πχ. κάπνισμα, λήψη αλκοόλ, φτωχή στοματική υγιεινή, ερεθισμός από δόντια, οδοντοστοιχίες κλπ) με την εμφάνιση μελανώματος της στοματικής κοιλότητας.

Σε κλινικό επίπεδο, το πρωτοπαθές κακόηθες μελάνωμα της στοματικής κοιλότητας μπορεί να εμφανιστεί είτε *de novo* είτε επί εδάφους προϋπάρχουσας μελανοκυτταρικής δυσπλαστικής ή υπερπλαστικής αλλοίωσης. Οι μελανοκυτταρικές αλλοιώσεις αντιπροσωπεύονται από τους επίκτητους κυρίως μελανοκυτταρικούς σπίλους, τον σύνθετο, τον ενδοχοριακό, τον κυανό και τέλος, τον μικτό<sup>10</sup>. Από τους προαναφερθέντες ο σύνθετος και ο κυτταροβριθής τύπος του κυανού σπίλου εμφανίζουν τις περισσότερες πιθανότητες κακοήθους εξαλλαγής<sup>11</sup>. Ταχεία αύξηση των διαστάσεων, ασάφεια των ορίων, αλλαγή του χρώματος, κνησμός, αιμορραγία ή ορορροή είναι κάποιοι από τους παράγοντες υψηλής υποψίας για ανάπτυξη μελανώματος επί εδάφους προϋπάρχοντος μελανοκυτταρικού σπίλου. Από ιστολογικής άποψης έχουν περιγραφεί τέσσερις τύποι κακοήθους μελανώματος στη στοματική κοιλότητα: α) Επιφανειακά εξαπλούμενο μελάνωμα, β) Οζώδες μελάνωμα, γ) Μελάνωμα σε έδαφος κακοήθους φακίδας και τέλος το δ) Εφηλιδοειδές βλεννογονικό μελάνωμα, το οποίο θεωρείται αντίστοιχο με το εφηλιδοειδές μελάνωμα των άκρων του δέρματος<sup>12</sup>. Κάθε ιστολογικός υπότυπος εμφανίζει διαφορετικά κυτταρολογικά χαρακτηριστικά, καθώς και πρόγνωση. Πολλαπλοί διαφορετικοί κυτταρι-

κοί τύποι απαντώνται στο μελάνωμα του στόματος, ατρακτόμορφα, πλασματοκυτταροειδή και επιθηλιοειδή νεοπλασματικά κύτταρα που σχηματίζουν χορδές ή νησίδια με οργανοειδές πρότυπο ανάπτυξης<sup>13</sup>. Ενίοτε παρατηρείται νευροτροπισμός και δεσμοπλασία του στρώματος, ενώ η παρουσία μελανίνης ανέρχεται στο 90% των περιπτώσεων<sup>14</sup>. Ωστόσο, η απουσία μελανίνης (αμελανωτικό μελάνωμα) μπορεί να προκαλέσει σοβαρά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα. Σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο, το 95% των μελανωμάτων εμφανίζει θετικότητα προς το δείκτη S-100 και αρνητικότητα προς τις κυτοκερατίνες. Περισσότερο ειδικοί δείκτες για τη διάγνωση περιλαμβάνουν τους HMB-45, Melan-A και αντιτυροσινάση, οι οποίοι εκφράζονται στο 75% των περιπτώσεων<sup>15</sup>.

Σκοπό της παρούσας εργασίας αποτελεί η περιγραφή μίας σπάνιας περίπτωσης πρωτοπαθούς κακοήθους μελανώματος της στοματικής κοιλότητας με ιδιαιτερότητα που αφορούν στα ιστολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης βλάβης.

#### **Περιγραφή περίπτωσης**

Γυναίκα ασθενής 82 ετών, προσήλθε για αξιολόγηση ογκόμορφης, σαφώς περιγεγραμμένης βλάβης, ερυθροκύανου χρώματος, καλυπτόμενης από εξελκωμένο στοματικό βλεννογόνο, εντοπιζόμενης στην περιοχή των ούλων της κάτω γνάθου, με την πιθανή κλινική διάγνωση του πυογόνου κοκκιώματος. Στο ιατρικό ιστορικό της ασθενούς αναφέρεται χειρουργηθέν από 20-ετίας καρκίνωμα μαστού. Πραγματοποιήθηκε μερική βιοψία της βλάβης και ιστοπαθολογική εξέταση του αφαιρεθέντος ιστοτεμαχίου.

#### **Μακροσκοπικά ευρήματα**

Μακροσκοπικά το τεμάχιο του βλεννογόνου έφερε επηρμένη λοβωτή καστανόφαιης χροιάς αλλοίωση με εξέλκωση της επιφανείας και ελαστική σύσταση.

#### **Ιστολογικά ευρήματα**

Σε μικροσκοπικό επίπεδο αυτό αφορούσε σε τεμάχιο βλεννογόνου καλυπτόμενο από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο κατά το πλείστον εξελκωμένο και το οποίο καταλαμβάνονταν σχεδόν εξ' όλοκλήρου από χαμηλής διαφοροποίησης νεόπλασμα με οργανοειδές, μικροοζώδες ή/και δοκιδώδες πρότυπο ανάπτυξης και το οποίο κατά θέσεις φαίνεται να προέρχεται

από το καλυπτικό επιθήλιο (Εικόνα 1α). Τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν επιθηλιοειδή με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και μέσου μεγέθους πυρήνες, κατά θέσεις αραιοχρωματικούς με αδρά κοκκία χρωματίνης ή/και παρουσία ευκρινών πυρηνίων. Αρκετά από τα κύτταρα είχαν έκκεντρο πυρήνα και πλασματοκυτταροειδή μορφολογία (Εικόνα 1β). Παρατηρήθηκαν δε, άφθονες μιτωτικές διαιρέσεις (κατά μέσο όρο 4-5/mm<sup>2</sup>).

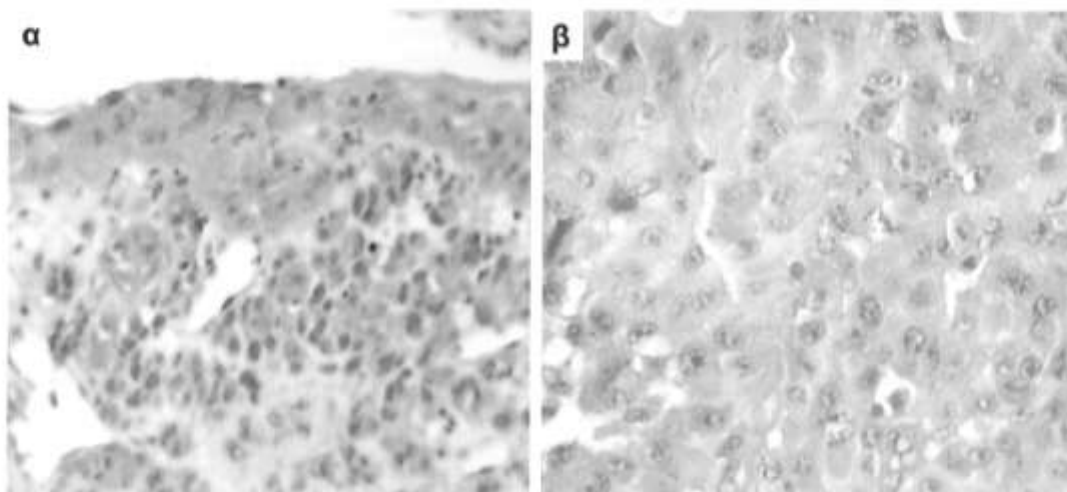
#### Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα

Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση του ανοσοϊστοχημικού φαινοτύπου της βλάβης, η οποία έδειξε πως τα περιγραφέντα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν HMB-45(+), GFAP-Γλοιακή Ινδιακή Ώξινη Πρωτεΐνη (+), βιμεντίνη (+), Melan-A(+), (Εικόνα 2α, β, γ, δ, αντίστοιχα), S-100 (ασθενώς +), EMA-Επιθηλιακό Μεμβρανικό Αντιγόνο (ασθενώς+), CD14 (ασθενώς +), χρωμογρανίνη (-), συναπτοφυσίνη (-), poly CEA-Καρκινικό Εμβρυϊκό Αντιγόνο (-), καλπονίνη (-), SMA-Ακτίνη Λείων Μυϊκών Ινών (-), GCDFP-15 (-), TTF-1-θυρεοειδικός μεταγραφικός παράγοντας (-), CD57 (-), CD99 (-).

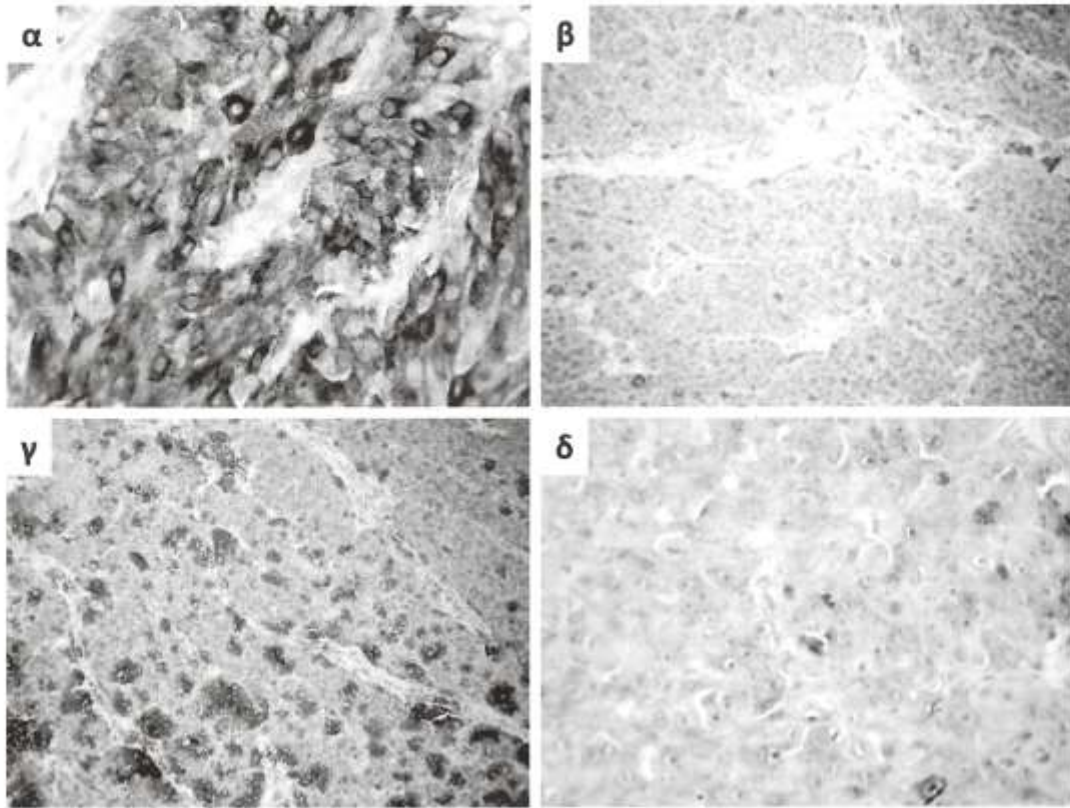
#### Ιστολογική διαφορική διάγνωση – Τελική διάγνωση

Η ιστολογική εικόνα του νεοπλάσματος

αφορούσε σε ένα χαμηλής διαφοροποίησης επιθηλιόμορφο νεόπλασμα στην ιστολογική διαφορική διάγνωση του οποίου περιλαμβάνεται το κακώθες μελάνωμα του στόματος, πρωτοπαθές ή μεταστατικό, καθώς και το μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα από ελάσσονες σιαλογόνους αδένες της περιοχής των ούλων. Η πιθανότητα ανάπτυξης μυοεπιθηλιακού καρκινώματος αποκλείστηκε λόγω της αρνητικής έκφρασης των περισσότερων εκ των μυοεπιθηλιακών δεικτών όπως η ακτίνη των λείων μυϊκών ινών και η καλπονίνη. Σχετικά δε, με την θετική έκφραση του GFAP που επίσης θεωρείται δείκτης και μυοεπιθηλιακής διαφοροποίησης, αναφέρεται πως η έκφρασή του μπορεί να είναι θετική και σε ένα μικρό ποσοστό (2%) των μελανωμάτων. Η τελική διάγνωση που τέθηκε κατόπιν συνεκτίμησης των μορφολογικών και ανοσοϊστοχημικών χαρακτηριστικών της βλάβης, αλλά και των στοιχείων εκ του κλινικού ιστορικού του ασθενούς ήταν πως πρόκειται για πρωτοπαθές μελάνωμα της στοματικής κοιλότητας. Αξίζει να σημειωθεί πως η ασθενής δεν ανέφερε ιστορικό μελανώματος του δέρματος, ενώ γενικευμένος κλινικοεργαστηριακός έλεγχος που συμπεριλάμβανε ενδελεχή κλινική εξέταση της ασθενούς για τον αποκλεισμό παρουσίας ύποπτης μελανωτικής δερματικής αλλοίωσης



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Ιστολογικές τομές (χρώση H&E) της αλλοίωσης. (α) χαμηλής διαφοροποίησης νεόπλασμα το οποίο φαίνεται να εξορμάται από το καλυπτικό επιθήλιο, (β) πλειόμορφα επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και πλασματοκυτταροειδή κατά θέσεις μορφολογία. (μεγεθύνσεις  $\times 20$  και  $\times 40$ , αντίστοιχα).



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις. Διακρίνεται η κυτταροπλασματική εντόπιση των αντιγόνων (α) HMB-45, (β) GFAP, (γ) βιμεντίνη, και (δ) Melan-A (χρωμογόνο διαμινο-βενζιδίνη, αρχική μεγέθυνση  $\times 20$ ).

καθώς και αξονική τομογραφία κεφαλής τραχήλου, θώρακα και άνω-κάτω κοιλίας απέτυχε να αποκαλύψει κάποια άλλη πρωτοπαθή εστία βλεννογονικού ή δερματικού μελανώματος.

#### Συζήτηση - Σχόλια

Τα κακοήγη μελανώματα των βλεννογόνων αποτελούν το 2% των μελανωμάτων παγκοσμίως και το 3-4 % των μελανωμάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής<sup>14,15</sup>. Η περιοχή τη σκεφαλής και του τραχήλου είναι από τις πιο συχνές θέσεις εντοπίσης των μελανωμάτων των βλεννογόνων, με το βλεννογόνο των ρινικών κοιλοτήτων να κατέχει την πρώτη θέση εντόπισης (31.9%), ακολουθούμενη από το βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας (23.9%), τον οισοφάγο (6.3%) και τα χείλη (2.8%). Έχουν αναφερθεί σε ηλικίες από 30 έως 90 χρονών με μεγαλύτερη επίπτωση στην

έκτη δεκαετία της ζωής. Δεν παρατηρείται φυλετική προτίμηση αν και από κάποιους συγγραφείς αναφέρεται πως το νεόπλασμα έχει μεγαλύτερη επίπτωση σε άντρες<sup>14</sup>. Η πρόγνωση του νεοπλασματος είναι ιδιαίτερα φτωχή αν και κατά καιρούς έχουν αναφερθεί διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες βασιζόμενοι στον ιστολογικό τύπο του νεοπλασματος, το βάθος διήθησης, και την εντόπιση του<sup>2-4,13</sup>.

Μία θεωρία που τυγχάνει ευρείας αποδοχής είναι εκείνη της διφασικής ανάπτυξης ενός μελανώματος. Σύμφωνα με αυτήν το μελάνωμα χαρακτηρίζεται από την «ακτινωτή» (radial ή non-tumorigenic) και την «κάθετη» ή ογκογενετική (vertical ή tumorigenic) φάση<sup>5,18</sup>. Η παραμονή στην ακτινωτή φάση για διαφορετικό χρονικό διάστημα κατά περίπτωση (ορισμένες φορές ακόμη και χρόνια) ακολουθείται από είσοδο στην κάθετη φάση αύξησης, η οποία

μπορεί να παρατηρηθεί και de novo<sup>5,18</sup>.

Υπάρχουν αρκετές ιστοπαθολογικές παράμετροι που έχουν εκτιμηθεί κατά καιρούς, για την προγνωστική τους αξία σχετικά με την πιθανότητα υποτροπής και την μέση επιβίωση του ασθενούς σε μελανώματα του δέρματος<sup>18-22</sup>. Από αυτές η μέτρηση του βάθους διήθησης θεωρείται η πιο σημαντική παράμετρος και μπορεί να εκτιμηθεί με δύο χωριστές μεθόδους: το ανατομικό στάδιο κατά Clark's, όπου το βάθος διήθησης υπολογίζεται με βάση την διήθηση των ανατομικών τμημάτων του δέρματος πχ. θηλώδες χόριο, δικτυωτό χόριο, υποδόριο λίπος κλπ. και την πλέον αναπαραγωγίμη και ακριβέστερη μέθοδο, την μέτρηση κατά Breslow, όπου εκτιμάται το βάθος διήθησης του μελανώματος από την επιφάνεια της βλάβης και συγκεκριμένα την κοκκιώδη στιβάδα του δέρματος έως το βαθύτερο σημείο διήθησης. Σε περίπτωση που υπάρχει εξέλκωση η μέτρηση γίνεται από τον πυθμένα του έλκους έως το μεγαλύτερο βάθος του μελανώματος. Μία ακόμη σημαντική προγνωστική παράμετρος είναι η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων, η οποία περιορίζει την επιβίωση στους 18 μήνες σε περίπτωση που υπάρχουν θετικοί λεμφαδένες και στους 46 μήνες σε λεμφαδένες με αρνητικά ευρήματα.

Σε αντίθεση όμως με το μελάνωμα του δέρματος η συσχέτιση των διαφόρων ιστοπαθολογικών παραμέτρων με την επίπτωσή τους στην πρόγνωση των μελανωμάτων των βλεννογόνων δεν είναι ακόμα απόλυτα τεκμηριωμένη<sup>20,22</sup>. Η σύγκριση των παραμέτρων που αφορούν στο βάθος διήθησης και το στάδιο της νόσου σε μελάνωματα της στοματικής κοιλότητας και του δέρματος, έδειξε πως τα περισσότερα μελάνωματα του στόματος κατά τη στιγμή της πρώτης διάγνωσης έχουν πάχος  $\geq 4\text{mm}$  και είναι σταδίου III και IV, σε αντίθεση με αυτά του δέρματος.<sup>23</sup> Συνεπώς, τα κακοήθη μελάνωματα του στόματος διαγιγνώσκονται σε πιο προχωρημένο στάδιο από τα αντίστοιχα του δέρματος<sup>23</sup>. Με βάση το WEST Banff Workshop του 1995, συνιστάται να γίνεται και στα μελάνωματα της στοματικής κοιλότητας η αναφορά όλων εκείνων των ιστοπαθολογικών παραμέτρων που αναφέρονται και στα λοιπά μελάνωματα ώστε να καταστεί δυνατή σε βάθος χρόνου μέσω αναδρομικών μελετών η εκτίμηση της προγνωστικής τους αξίας<sup>14</sup>.

Υπάρχουν βέβαια αρκετές δυσκολίες στη μελέτη των μελανωμάτων του στόματος και

αυτές περιλαμβάνουν την αρχιτεκτονική της βλάβης, η οποία μπορεί να μην είναι δυνατόν να εκτιμηθεί σωστά λόγω της λήψης περιορισμένου βιοπτικού υλικού, την πιθανή λήψη μη αντιπροσωπευτικού δείγματος, το προχωρημένο στάδιο της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης ή ακόμη την έλλειψη στοιχείων από το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς<sup>25-27</sup>. Με βάση τις προηγούμενες παρατηρήσεις καθίσταται εννόητο πως η εκπόνηση της τελικής διάγνωσης είναι ιδιαίτερα δύσκολη και συχνά απαιτούνται συμπληρωματικές χρώσεις ανοσοϊστοχημικών δεικτών. Στην παρούσα περίπτωση τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφάνιζαν έντονο βαθμό κυτταρικής αναπλασίας, οργανοειδές πρότυπο ανάπτυξης, αυξημένο δυναμικό πολλαπλασιασμού με έντονο αριθμό μιτωτικών διαιρέσεων και απουσία παραγωγής της χρωστικής μελανίνης. Προκειμένου να τεθεί η τελική διάγνωση πραγματοποιήθηκαν επιπρόσθετες χρώσεις οι οποίες επιβεβαίωσαν την μελανοκυτταρική προέλευση της βλάβης. Από αυτές έντονη θετικότητα παρατηρήθηκε στους δείκτες HMB-45 και Melan-A, ενώ ασθενής για την S-100. Ένα σημαντικό εύρημα ήταν η θετική έκφραση του δείκτη GFAP, η οποία ανιχνεύεται σε ιδιαίτερα χαμηλό ποσοστό κακοήθων μελανωμάτων (<2%). Η πιθανότητα συσχέτισης της έκφρασης αυτού του δείκτη με την πρόγνωση ή τη βιολογική συμπεριφορά του νεοπλασματος δεν έχει έως τώρα μελετηθεί.

Ζήτημα έντονης αντιπαράθεσης μεταξύ της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας αποτελεί η συμβολή της μερικής βιοψίας στην τοπική διασπορά του κακοήθους νεοπλασματος και την προαγωγή απομακρυσμένων μεταστάσεων. Δίχως να έχει δοθεί οριστική απάντηση στο καίριο αυτό ερώτημα, υποστηρίζεται πως η μερική βιοψία επί υποψίας μελανώματος θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς διευκολύνει την είσοδο νεοπλασματικών κυττάρων εντός αγγειακών χώρων του χειρουργικού πεδίου<sup>27,28</sup>.

Επιπλέον, σε περίπτωση εμφάνισης κακοήθους μελανώματος της στοματικής κοιλότητας κρίνεται απαραίτητος ο προσδιορισμός της πρωτοπαθούς ή μεταστατικής προέλευσης της συγκεκριμένης βλάβης<sup>29-31</sup>. Έτσι οι παράμετροι που συνηγορούν υπέρ της πρωτοπαθούς φύσης του μελανώματος της στοματικής κοιλότητας είναι η διήθηση του επιθηλίου, η παρουσία προϋπάρχουσας στην περιοχή μελανοκυτταρικής βλάβης που αφορά στο 1/3 των περιπτώσεων, η εξέλκωση του βλεννογόνου στη θέση της βλά-

βης και η παρουσία της μελανίνης. Αντίθετα, η εμφάνιση περινευριδιακών και περιαγγειακών διηθήσεων είναι σπάνια στα πρωτοπαθή μελανώματα της στοματικής κοιλότητας<sup>32</sup>.

Οι παράμετροι εκείνοι που υποδηλώνουν τη μεταστατική φύση της νόσου είναι η έλλειψη της διήθησης του επιθηλίου, η παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης με ταινιοειδή κατανομή, η παρουσία ανέπαφου υπερκείμενου βλεννογόνου, συνήθως δε αφορούν σε αμελανωτικές βλάβες, ενώ μόλις 20% αυτών είναι μελανωτικές. Η συνηθέστερη θέση εντόπισης των μεταστατικών μελανωμάτων στη στοματική κοιλότητα είναι η βάση της γλώσσας, ενώ έχουν επίσης, αναφερθεί περιπτώσεις ενδοστικτών μεταστάσεων στις γνάθους. Παράλληλα, μελέτες της γονιδιακής φύσης του κακοήθους μελανώματος έχουν αποκαλύψει σημαντικές πληροφορίες που αφορούν στις γενετικές υποβάθρο της νόσου<sup>26-30</sup>. Τα μελανώματα του δέρματος μπορούν να σχετίζονται με οικογενή σύνδρομα, ενώ μεταλλάξεις σε ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως το CDKN2A και το PTEN, καθώς και στο ογκογονίδιο CDK4, έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της συγκεκριμένης νεοπλασίας στο δέρμα<sup>20,33</sup>. Ωστόσο, συσχέτιση αυτών των γονιδιακών μεταλλάξεων με το μελάνωμα της στοματικής κοιλότητας δεν έχει αποδειχτεί.

Οι μέχρι σήμερα μελέτες των μελανωμάτων των βλεννογόνων έδειξαν πως οι μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *KIT* παρατηρούνται στο 39% των περιπτώσεων και σχετίζονται με ενίσχυση (amplification) του γονιδίου<sup>8,9</sup> ενώ σπάνια ανιχνεύονται σε αυτά μεταλλάξεις στο γονίδιο *BRAF*, σε αντίθεση με τα μελανώματα του δέρματος.

Συμπερασματικά, υπογραμμίζεται η απαίτηση για την ιδιαίτερα αυξημένη εγρήγορση του κλινικού, την επιτέλεση βιοψίας και την ορθή διάγνωση των μελανωμάτων της στοματικής κοιλότητας ενώ η μοριακή ανάλυση τους αποτελεί προς το παρόν αντικείμενο μελέτης ώστε να διερευνηθεί η αιτιοπαθογένειά τους σε σχέση με τα δερματικά μελανώματα.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LGT. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol* DOI 10.1245/s10434-011-1685-4, 2011.
- Chaudhry AP, Hampel A, Gorlin RJ. Primary malignant melanoma of the oral cavity: review of 105 cases. *Cancer* 11:923-8, 1958.
- Liversedge RL. Oral malignant melanoma. *Br J Oral Surg* 13:40-55, 1975.
- Rapini RP, Golitz LE, Greer RO, Krekorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 177 cases. *Cancer* 55:1543-51, 1985.
- Mooi WJ, Krausz T. *Biopsy Pathology of Melanocytic Disorders*. London, Chapman & Hall, 1992;1-420.
- Majno G, Joris I. *Cells, Tissues, and Disease: Principles in General Pathology*. Massachusetts, Blackwell 96-113, 765-768, 1996.
- Masson P. Pigment Cells in Man. In: Miner RW, Gordon M, eds. *The Biology of Melanomas*, New York, NY Acad Sci Spec Pub Vol IV, 1948.
- Elder DE, Murphy GF. *Melanocytic tumors of the skin*. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, AFIP Press, 2010.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 24:4340-4346, 2006.
- Buchner A, Hansen LS. Pigmented nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 36 new cases and review of 155 cases from the literature. Part I: a clinicopathologic study of 36 new cases, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63:566-572, 1987.
- Buchner A, Hansen LS. Pigmented nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 36 new cases and review of 155 cases from the literature. Part II: analysis of 191 cases, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63:676-682, 1987.
- Batsakis JG, Suarez P. Mucosal melanomas: a review. *Adv Anat Pathol* 7:167-180, 2000.
- Barrett AW, Bennett JH, Speight PM. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of primary oral mucosal melanoma, *Oral Oncol* 31:100-105, 1995.
- Barker BF, Carpenter WM, Daniels TE, Kahn MA, Leider AS, Lozada-Nur F et al. Oral mucosal melanomas: the WESTOP Banff workshop proceedings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 63:676-682, 1987.
- Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Busam KJ. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol* 25:782-787, 2001.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 83:1664-1678, 1998.
- Lee HY, Na SY, Son YM, Kang HK, Baek JO, Lee JR et al. A Malignant Melanoma Associated with a Blue Nevus of the Lip *Ann Dermatol* 22:120-124, 2010.
- Clark WHJR, Elder DE, Guerry DIV. Dysplastic Nevi and Malignant Melanoma. In: Farmer ER,

- Hood AF, eds. Pathology of the skin. Norwak. Appleton & Lange 1990:684-756.
19. Elder D, Elenitsas R. Benign pigmented lesions and malignant melanoma. In: Elder D, editor. Lever's histopathology of the skin, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:625-84.
  20. Heasley DD, Toda S, Mihm Jr. MC. Pathology of malignant melanoma. Surg Clinics North Amer 76:1223-58, 1996.
  21. Cockerell CJ. A rational approach to the understanding and management of the dysplastic nevus syndrome concept. Pathol Ann 28(1):121-144, 1993.
  22. Barnhill RL, Mihm MC Jr. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. Semin Diagn Pathol 10:47-75, 1993.
  23. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. Seventh Edition, Springer 2010.
  24. McCalmont TH. Melanoma and melanoma in situ: build a better diagnosis through architecture. Semin Cutaneous Med Surg 16:97-107, 1997.
  25. Porras BH, Cockerell CJ. Cutaneous malignant melanoma: classification and clinical diagnosis. Semin Cutaneous Med Surg 16:88-96, 1997.
  26. Liu T, Soong S-J. Epidemiology of malignant melanoma. Surg Clin North Am 76:1205-1223, 1996.
  27. Ahmed I. Malignant melanoma: prognostic indicators. May Clin Proc 72:356-361, 1997.
  28. Brown M. Staging and prognosis of melanoma. Semin Cutaneous Med Surg 16:113-21, 1997.
  29. Ross M. Modifying the criteria of the American joint commission on cancer staging system in melanoma. Current Opinion in Oncology 10:153-61, 1998.
  30. Halpern AC, Schuchter LM. Prognostic models in melanoma. Semin Oncology 24(4):S2, 1997.
  31. Elenitsas R, Schuchter LM. The role of the pathologist in the diagnosis of melanoma. Current Opinion Oncology 10:162-169, 1998.
  32. Billings KR, Wang MB, Sercarz JA, Fu YS. Clinical and pathologic distinction between primary and metastatic mucosal melanoma of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg 112:700-706, 1995.
  33. Runger TM, Klein CE, Becker JC, Brocker E-B. The role of genetic instability, adhesion, cell motility, and immune escape mechanisms in melanoma progression. Current Opinion in Oncology 6:188-96, 1994.

**Corresponding author:**

Chatzistamou Ioulia, MD, MSc, PhD  
Department of Basic Sciences, School of Dentistry,  
University of Athens,  
2 Thivon St., Goudi 11527, Athens, Greece  
Tel.: +30 210 746 1222, Fax: +30 210 746 1220  
e-mail: [ihatzist@med.uoa.gr](mailto:ihatzist@med.uoa.gr)

**Υπεύθυνη αλληλογραφίας:**

Χατζηστάμου Ιουλία,  
Εργαστήριο Βασικών Ιατροβιολογικών Επιστημών,  
Τομέας Βασικών Επιστημών και Βιολογίας Στόματος,  
Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Θηβών 2, Γουδί, 11527, Αθήνα,  
Τηλ.: +30 210 746 1222/ Fax: +30 210 746 1220,  
e-mail: [ihatzist@med.uoa.gr](mailto:ihatzist@med.uoa.gr)