

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

ΜΕΛΑΝΩΜΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΠΟΥ ΜΙΜΕΙΤΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΛΟΗΘΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μ. ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗ,¹ Ε.-Μ. ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ,²
Δ. ΒΛΑΧΟΔΗΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ,³ Κ.Ι. ΤΟΣΙΟΣ⁴

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μελάνωμα αποτελεί ένα κακόηθες νεόπλασμα που προσβάλλει σπάνια τον στοματικό βλεννογόνο. Στα αρχικά στάδια ανάπτυξής του μπορεί να εμφανιστεί υπό τη μορφή μελαγχρωματικής κηλίδας ή ογκιδίου, με συνήθεις θέσεις εντόπισης τη σκληρή υπερώα και τα ούλα της άνω γνάθου. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς με μια μελαγχρωματική κηλίδα στη σκληρή υπερώα και ένα μελαγχρωματικό ογκίδιο στη μαλακή υπερώα. Οι βλάβες κλινικά προσομοίαζαν με μελανή κηλίδα και σπίλιο, αντίστοιχα, αλλά με την ιστοπαθολογική εξέταση αποδείχτηκε πως η κηλίδα χαρακτηριζόταν από στοιχεία ενδεικτικά μελανοκυτταρικής υπερπλασίας, ενώ το ογκίδιο αφορούσε μελάνωμα. Η διάγνωση του μελανώματος τίθεται με βάση τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά και επιβεβαιώνεται με ανοσοϊστοχημικό έλεγχο. Τα δεδομένα αναφορικά με την αιτιοπαθογένειά του είναι ανεπαρκή και βασίζονται κυρίως σε επιδημιολογικές μελέτες. Παρά τις εξελίξεις που έχουν σημειωθεί στη θεραπεία, η πρόγνωση του παραμένει κακή. Ο οδοντίατρος θα πρέπει να έχει υπόψη του πως το μελάνωμα του στοματικού βλεννογόνου σε αρχόμενα στάδια μπορεί να προσομοιάζει καλοήθεις μελαγχρωματικές βλάβες. Γι' αυτό συνιστάται η διενέργεια βιοψίας σε κάθε μονήρη μελαγχρωματική αλλοίωση στην οποία δεν μπορεί να τεθεί με βεβαιότητα η διάγνωση με βάση τα κλινικά ή και ακτινογραφικά ευρήματα, ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα ανάπτυξης μελανώματος.

Όροι ευρετηρίασης Μελάνωμα, στοματικός βλεννογόνο, μελανοκυτταρική βλάβη, σπίλιο

¹ Προπτυχιακή φοιτήτρια, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

² Οδοντίατρος, MSc Στοματολογίας, Διδάκτωρ Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αποκατάστασης, Μητροπολιτικό Κολλέγιο, Αθήνα

³ Καθηγητής, Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

⁴ Αναπληρωτής Καθηγητής, Κλινική Στοματολογίας και Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Υπεύθυνος Επικοινωνίας
Μαριάνθη Δεληγιάννη
Αστερίου 21, Αθήνα
E-mail: amydeligianni@hotmail.com

CASE REPORT

ORAL MUCOSAL MELANOMA: REPORT OF A CASE CLINICALLY MIMICKING A BENIGN LESION AND LITERATURE REVIEW

Μ. DELIGIANNI,¹ Ε.-Μ. KALOGIROU,²
D. VLACHODIMITROPOULOS,³ Κ.Ι. TOSIOS⁴

ABSTRACT

Melanoma is a malignant neoplasm that rarely affects the oral mucosa. At early stages of development, it might manifest as a melanotic macule or a nodule, usually involving the hard palate and the upper gingiva. Herein, a case of a patient presenting with a melanotic macule on hard palate and a melanotic nodule on the soft palate is presented. The lesions clinically resembled an oral melanotic macule and a nevus, respectively, but the microscopic examination revealed that the macule showed features of melanocytic hyperplasia, while the nodule was finally diagnosed as melanoma. The diagnosis of melanoma is rendered by histopathological examination and is confirmed by immunohistochemical analysis. Data regarding its etiopathogeneses are scarce and are mainly derived from epidemiological studies. Despite advances in treatment modalities, its prognosis remains poor. The dentist should be aware that oral mucosal melanoma at initial stages might mimic benign pigmented lesions. Therefore, in case of any solitary pigmented lesion, in which the diagnosis cannot be established with certainty based on clinical or radiographic findings, biopsy is recommended to rule out melanoma.

Key words Melanoma, oral mucosa, melanocytic lesion, nevus

¹ Undergraduate student, Dental School, University of Athens

² DDS, MSc Oral Medicine & Pathology, PhD School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, Faculty of Health and Rehabilitation Sciences, Metropolitan College, Athens

³ Professor, Department of Forensics and Toxicology, Medical School, University of Athens

⁴ Associate Professor, Department of Oral Medicine & Pathology and Hospital Dentistry, Dental School, University of Athens

Correspondence
Marianthi Deligianni,
Asteriou 21, Athens
E-mail: amydeligianni@hotmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μελάνωμα του στοματικού βλεννογόνου είναι ένα σπάνιο κακόηθες νεόπλασμα, που αντιστοιχεί περίπου στο 0,5% του συνόλου των κακοθών νεοπλασμάτων της στοματικής κοιλότητας.¹ Στον στοματικό βλεννογόνο εντοπίζεται το 0,2% ως 8% του συνόλου των μελανωμάτων του σώματος² και το 40% των μελανωμάτων των βλεννογόνων της περιοχής κεφαλής-τραχήλου.³ Προσβάλλει κυρίως ενήλικες στην 5η έως 7η δεκαετία της ζωής,⁴ με αυξημένο επιπολασμό σε χώρες της Αφρικής, στην Ιαπωνία και σε ιθαγενείς πληθυσμούς της Αμερικής, συγκριτικά με τη λευκή φυλή,⁵ ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά με την προτίμηση της νόσου για φύλο.⁵⁻⁷

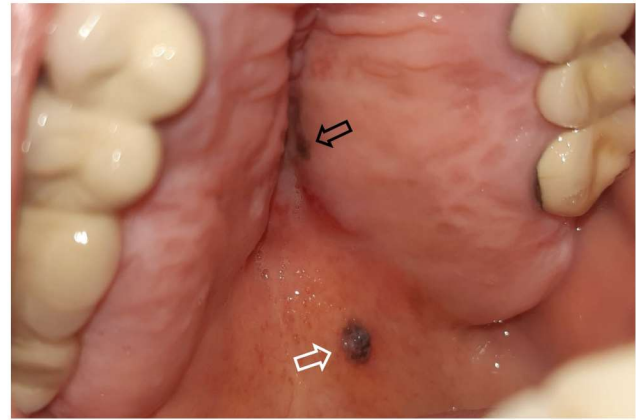
Κλινικά το μελάνωμα του στοματικού βλεννογόνου στα αρχικά στάδια ανάπτυξης εμφανίζεται ως ασυμπτωματική βλάβη, συνήθως με μορφή κηλίδας ή ογκιδίου, συνηθέστερα με καφέ ή μελανή χροιά.^{5,8} Αντίθετα, σε προχωρημένα στάδια η κλινική εικόνα είναι ενδεικτική της επιθετικής συμπεριφοράς του νεοπλασματος, καθώς εκδηλώνεται με διόγκωση που είναι μπορεί να είναι ελκωμένη και παρουσιάζει ανομοιγένεια χρώματος, αιμορραγικές περιοχές, δορυφορικές εστίες και πόνο.^{5,8}

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αναφορά μίας περίπτωσης ασθενούς με δύο μελανές ενδοστοματικές βλάβες που εμφάνιζαν κλινικά χαρακτηριστικά συμβατά με καλοήθεις βλάβες, αλλά μία από αυτές αφορούσε κακόηθες μελάνωμα. Επιπλέον, γίνεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη διαφορική διάγνωση των μονήρων μελανοκυτταρικών βλαβών και τα νεότερα δεδομένα για τη θεραπεία και πρόγνωση του μελανώματος του στοματικού βλεννογόνου.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα 57 ετών εξετάστηκε για ασυμπτωματική βλάβη στη μαλακή υπερώα που αντιλήφθηκε σε τυχαία παρατήρηση 15 ημέρες πριν από την προσέλευση. Η ασθενής βρισκόταν σε αγωγή με συνδυασμό των υπολιπιδαιμικών παραγόντων εξετιμίμη και ατροβαστατίνη, και κάπνιζε 20 τσιγάρα/ημέρα επί 35 έτη.

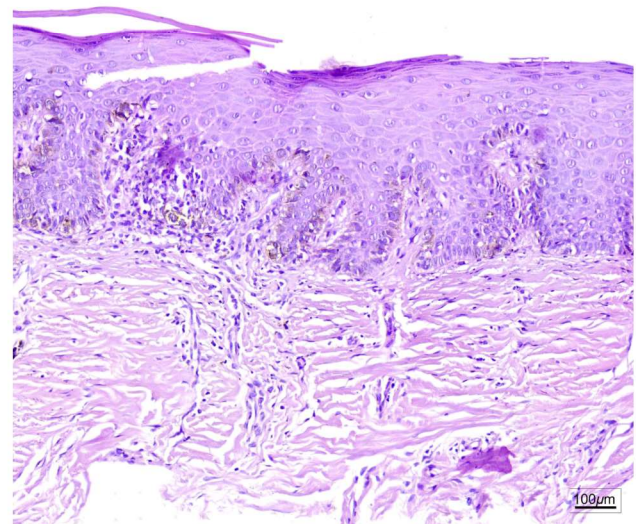
Κατά την κλινική εξέταση, παρατηρήθηκαν ένα ογκίδιο με λεία επιφάνεια, καφέ-μελανή χροιά, ευρεία βάση και μαλακή σύσταση, μεγίστης διαμέτρου 0,7 εκ. στη μαλακή υπερώα (Εικ. 1, άσπρο βέλος), που αποτελούσε την αιτία προσέλευσης της ασθενούς, καθώς και μια μελανή κηλίδα 0,5 εκ. αριστερά της μέσης γραμμής της σκληρής υπερώας (Εικ. 1, μαύρο βέλος). Δεδομένου ότι και οι δύο βλάβες είχαν σαφή όρια, συμμετρικό σχήμα, ομοιογενή χροιά και μέγεθος μικρότερο του 1 εκ., θεωρήθηκε πιθανό πως αφορούσαν καλοήθεις μελανοκυτταρικές βλάβες και συστήθηκε βιοψία-εξαίρεση αυτών με πιθανές κλινικές διαγνώσεις τη μελανωτική κηλίδα στόματος και τον μελαγχρωματικό σπίλο, για την κηλίδα και το ογκίδιο, αντίστοιχα.



Εικόνα 1. Η ασθενής εμφάνιζε ένα ογκίδιο καφέ-μελανής χροιάς και μαλακής σύστασης, μεγίστης διαμέτρου 0,7 εκ. στη μαλακή υπερώα (άσπρο βέλος) και μια μελανή κηλίδα 0,5 εκ. αριστερά της μέσης γραμμής της σκληρής υπερώας (μαύρο βέλος).

Πραγματοποιήθηκε ολική βιοψία των δύο μελανών βλαβών με τοπική αναισθησία και οι βλάβες μονιμοποιήθηκαν σε υδατικό διάλυμα φορμόλης (10%). Η μακροσκοπική εξέταση έδειξε δύο ιστοτεμαχίδια με καστανόφαι χροιά και μαλακή-ελαστική σύσταση που είχαν μέγιστη διάμετρο 0,5 εκ. της μαλακής υπερώας και 0,7 εκ. της σκληρής υπερώας.

Η μικροσκοπική εξέταση έγινε σε τομές 5μm χρωσμένες με αιματοξυλίνη και ηωσίνη. Στη βλάβη της σκληρής υπερώας παρατηρήθηκε τμήμα πολύστιβου πηλακώδους επιθηλίου με αυξημένη εναπόθεση κοκκίων μελανίνης στα κύτταρα της βασικής στιβάδας, αυξημένη παρουσία μελανοφάγων κυττάρων στο επιπολής χόριο και στοιχεία ενδεικτικά μελανοκυτταρικής υπερπληθασίας (Εικ. 2).



Εικόνα 2. Η ιστοπαθολογική εξέταση της κηλίδας στη σκληρή υπερώα αποκάλυψε τμήμα πολύστιβου πηλακώδους επιθηλίου με αυξημένη ενδοκυττάρια εναπόθεση κοκκίων μελανίνης στην περιοχή της βασικής στιβάδας, παρουσία μελανοφάγων κυττάρων στην επιπολής μοίρα του υποκείμενου χορίου και στοιχεία μελανοκυτταρικής υπερπληθασίας (χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης).

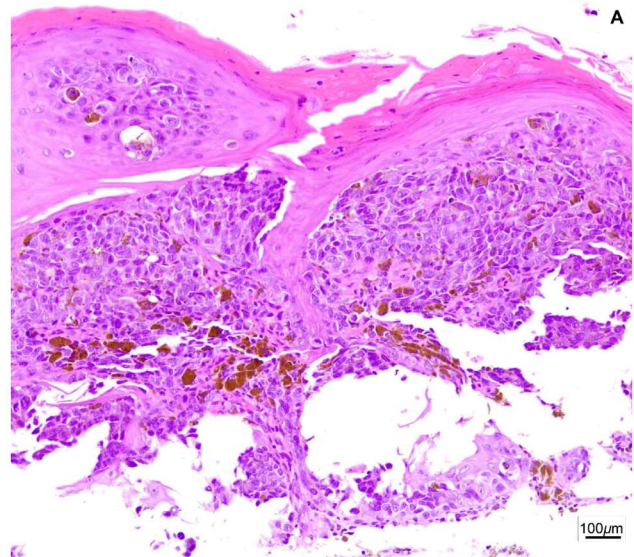
Το ογκίδιο στη μαθητική υπερώα αποτελούνταν από μεσαίου και μεγάλου μεγέθους επιθηλιοειδή και λιγότερα ατρακτόμορφα κύτταρα με ικανού βαθμού ατυπία, που βρίσκονταν διατεταγμένα σε ποικίλου μεγέθους συμπαγείς φωλιές (Εικ. 3Α). Μεμονωμένα διάσπαρτα κακοήθη κύτταρα παρατηρήθηκαν κατά θέσεις μέσα στο καλυπτικό πολύστιβο πηλακώδες επιθήλιο. Ο αριθμός των μιτώσεων ήταν 14/χιλ.². Στο χόριο αναγνωρίστηκε μέτριου βαθμού χρόνια φλεγμονώδης διήθηση, χωρίς σαφή παρουσία πλάσμα-κυττάρων, ενώ στον υποβλεννογόνο αναγνωρίστηκαν ινοβλαστώδεις ιστός και ελάσσονες σιελογόνοι αδένες. Η νεοπλασματική εξεργασία είχε πάχος 0,88 χιλ., εκτιμώμενο από την επιφάνεια του πολύστιβου πηλακώδους επιθηλίου και κατελάμβανε το ένα όριο της εκτομής. Ανοσοϊστοχημικά τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφάνιζαν ισχυρή κυτταροπλασματική χρώση για το αντιγόνο HMB-45 (Εικ. 3Β), ενώ αποκαλύφθηκε και η παρουσία λίγων θετικών κυττάρων στο φλεγμονώδες διήθημα του χορίου. Τα ευρήματα ήταν συμβατά με μελάνωμα στοματικού βλεννογόνου.

Η ασθενής παραπέμφθηκε σε εξειδικευμένο ογκολογικό κέντρο και δεν προσήλθε για επανεξέταση.

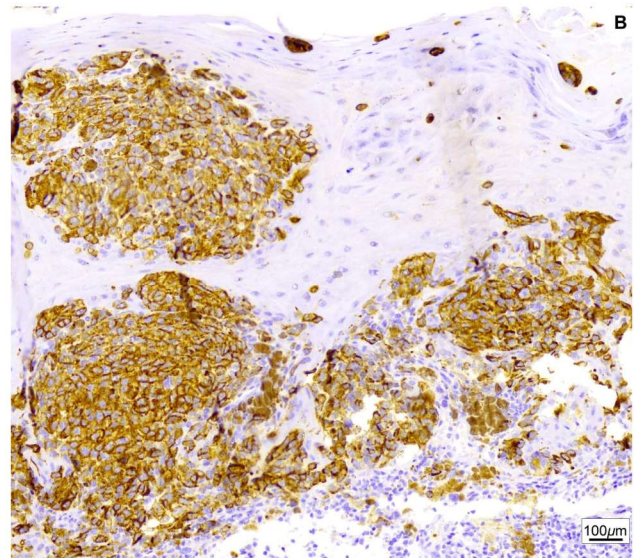
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην περίπτωση που παρουσιάζεται τα περιγεγραμμένα όρια, η ομοιογενής χροιά και το μικρό μέγεθος των δύο βλαβών θεωρήθηκαν συμβατά με καλοήθεις μελαγχρωματικές βλάβες. Σε αναδρομική μελέτη 868 μονήρων μελαγχρωματικών βλαβών του στοματικού βλεννογόνου, σχεδόν το 90% ήταν καλοήθειες, ειδικότερα στίξεις αργύρου (43,3%), μελανωτικές κηλίδες στόματος (30,8%) ή μελαγχρωματικοί σπίλοι (19,3%), ενώ το μελανοσάκκωθμα και το κακόηθες μελάνωμα συνιστούσαν το καθένα το 0,9% του συνόλου των βλαβών.⁴

Η στίξη αργύρου οφείλεται στην εναπόθεση στους ιστούς αργύρου προερχόμενου από οδοντιατρικά υλικά. Εμφανίζεται με διάφορες αποχρώσεις, όπως φαιά, καφέ ή μελανή, σε ποικίλες θέσεις του βλεννογόνου, συνηθέστερα στα ούλα και στον φαρυγγικό βλεννογόνο.⁹ Είναι συχνότερη σε ενήλικες στην 4η έως 7η δεκαετία, χωρίς σαφή προτίμηση φύλου.⁴ Κλινικά, εκδηλώνεται με τη μορφή κηλίδων συνήθως <1,5 εκ.⁴, που με την πάροδο του χρόνου μπορεί να επεκτείνονται, μέσω φαγοκυττάρωσης του αμαλγάματος από μακροφάγα, δημιουργώντας διαφοροδιαγνωστικούς προβληματισμούς.⁹ Η εγγύτητα των βλαβών με δόντια εμφραγμένα με αμάλγαμα, το ιστορικό εξαγωγής δοντιού με έμφραξη αμαλγάματος ή η παρουσία δοντιών με παιδιαές ενδοδοντικές θεραπείες με κώνους αργύρου, σε συνδυασμό με θετικά ακτινογραφικά ευρήματα, υποβοηθούν τη διάγνωση.¹⁰ Όταν τα παραπάνω στοιχεία απουσιάζουν, συστήνεται η διενέργεια βιοψίας για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.¹¹ Στην παρούσα περίπτωση, η στίξη δεν συμπεριλήφθηκε στη διαφορική διάγνωση, κυρίως λόγω της θέσης των βλαβών σε περιοχές του βλεννογόνου που δεν γειτνιάζουν με δόντια.



Εικόνα 3Α. Η ιστοπαθολογική εξέταση του ογκιδίου στη μαθητική υπερώα αποκάλυψε ανάπτυξη νεοπλασματικής εξεργασίας, εντός του πολύστιβου πηλακώδους επιθηλίου, καθώς και στη συνδεσμική ζώνη αυτού, αποτελούμενης από μεσαίου και μεγάλου μεγέθους κύτταρα, κυρίως επιθηλιοειδή και λιγότερο ατρακτόμορφα, διατεταγμένα σε ποικίλου μεγέθους συμπαγείς φωλιές, με ικανού βαθμού ατυπία και κατά θέσεις προβαλλόμενα πυρήνια (χρώση αιματοξυλίνης και νωσίνης).



Εικόνα 3Β. Ισχυρή κυτταροπλασματική ανοσοϊστοχημική χρώση του HMB-45 στα νεοπλασματικά κύτταρα εντός του καλυπτικού επιθηλίου, καθώς και σε ολιγάριθμα νεοπλασματικά κύτταρα εντός του φλεγμονώδους διηθήματος του χορίου.

Η μελαγχρωματική ή μελανωτική κηλίδα στόματος αποτελεί καλοήθη βλάβη άγνωστης αιτιολογίας, που οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα των μελανοκυττάρων και παραγωγή μεγαλύτερης ποσότητας μελανίνης.¹² Αναπτύσσεται συχνότερα στο ερυθρό κρσπεδο του κάτω χείλους (25,4%) και την υπερώα (22,9%)¹³ και το μέγεθος κυμαίνεται συνήθως από 6 έως 10 χιλ.⁴ Εμφανίζει προτίμηση στις γυναίκες

(αναλογία γυναικών: ανδρών ίση με 1,9:1), κυρίως κατά την 4η έως 6η δεκαετία της ζωής.^{4,14} Είναι ασυμπτωματική και αποτελεί κατά κανόνα τυχαίο κλινικό εύρημα.⁹ Για την τελική διάγνωση απαιτείται βιοψία και ιστοπαθολογική εξέταση.¹¹ Η πιθανότητα κακοήθους εξαίτησης σε μελάνωμα είναι πολύ σπάνια, με βάση τις δημοσιευμένες περιπτώσεις.^{15, 16} Η υψηλή συχνότητα της βλάβης μεταξύ των μονήρων μελανοκυτταρικών βλαβών⁴ σε συνδυασμό με το δημογραφικό προφίλ της ασθενούς που παρουσιάζεται έθεσαν την πιθανή διάγνωση μελαγχρωματικής κηλίδας στόματος.

Ο μελαγχρωματικός σπίλος αποτελεί καλοήγη βλάβη άγνωστης αιτιολογίας, συγγενή ή επίκτητη.¹² Οι επίκτητοι σπίλοι εμφανίζονται συνήθως σε ασθενείς στη 2η έως 5η δεκαετία της ζωής, με ποσοστό 70% σε γυναίκες.⁴ Διακρίνονται τέσσερις τύποι ενδοστοματικών σπίλων, ο χοριοεπιθηλιακός, ο ενδοχοριακός, ο σύνθετος και ο κυανός, εκ των οποίων συχνότερα αναπτύσσεται ενδοστοματικά ο ενδοχοριακός.⁴ Εντοπίζονται κυρίως στη σκληρή υπερώα, στην παρειά, στα χείλη και στα ούλα, ως επηρμένες κηλίδες ή ογκίδια με μέγεθος συνήθως από 6 έως 10 χιλ. και με χρώμα που ποικίλλει σε φαιό, μελανό, κυανό ή προσομοιάζει αυτό του παρακείμενου φυσιολογικού βλεννογόνου.⁴ Για τη διάγνωση είναι επιβεβλημένη η βιοψία προκειμένου να αποκλεισθεί το μελάνωμα.¹¹ Τα κλινικά χαρακτηριστικά του ογκιδίου στην παρούσα περίπτωση ήταν συμβατά με μελαγχρωματικό σπίλο.

Το μελανοακάνθωμα είναι ασυνήθης καλοήγη μελαγχρωματική βλάβη, συνήθως αντιδραστικής αιτιολογίας, που εμφανίζεται εκλεκτικά σε γυναίκες της μαύρης φυλής (αναλογία γυναικών: ανδρών ίση με 2,6:1) στην 3η ή 4η δεκαετία.¹⁴ Συχνότερη θέση εντόπισης είναι ο βλεννογόνος της παρειάς,¹⁴ όπου η βλάβη εκδηλώνεται ως μονήρης κηλίδα μεγέθους από 11 έως 15 χιλ. με ταχεία ανάπτυξη, απομιμούμενη την κλινική εικόνα μελάνωματος.⁴ Η βιοψία είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, έχουν δε αναφερθεί περιπτώσεις αυτόματης υποχώρησης του μελανοακάνθωματος έπειτα από μερική βιοψία.¹⁴ Στην παρούσα περίπτωση, με βάση κυρίως την εντόπιση και την εθνικότητα της ασθενούς, το μελανοακάνθωμα δεν συμπεριλήφθηκε στη διαφορική διάγνωση.

Το κακόηθες μελάνωμα στόματος εμφανίζεται αρχικά ως μονήρης μελαγχρωματική κηλίδα ή ογκίδιο, δηλαδή προσομοιάζει στη μελαγχρωματική κηλίδα στόματος ή στο μελαγχρωματικό σπίλο αντίστοιχα.⁴ Η εμφάνιση ασυμμετρίας (asymmetry, A), ανωμαλίας στα όρια (border, B), ποικιλίας χροιάς (color, C), διαμέτρου > 6 χιλ. (diameter, D), καθώς και η προοδευτική εξέλιξη (evolution, E) στο σχήμα, στο μέγεθος, στο χρώμα ή σε άλλο χαρακτηριστικό μιας προϋπάρχουσας μελαγχρωματικής βλάβης αποτελούν ενδείξεις κακοήθειας.¹⁷ Σε περίπτωση αναγνώρισης των παραπάνω μεταβολών, γνωστών με το ακρωνύμιο «ABCDE», συστήνεται άμεση διενέργεια βιοψίας.¹⁷ Στην ηλικιακή ομάδα των περιπτώσεων (71,77%), αναπτύσσεται στη σκληρή υπερώα και στα ούλα της άνω γνάθου,¹⁸ ως de novo βλάβη, ενώ στο 1/3 αποτελεί εξέλιξη προϋπάρχουσας μελανοκυτταρικής βλάβης.⁵ Επι-

πλέον, η στοματική κοιλότητα μπορεί να προσβληθεί από μελάνωμα από παρακείμενους βλεννογόνους, όπως είναι ο αναπνευστικός, όπου απαντάται η ηλικιακή συχνότητα (55%) των μελάνωμάτων βλεννογόνου κεφαλής-τραχήλου,³ με μη ειδικά σημεία και συμπτώματα, οδηγώντας σε σημαντική καθυστέρηση της διάγνωσης.¹⁹ Επίσης, οι γνάθοι και η γλώσσα μπορεί να αποτελέσουν θέση μετάστασης, κυρίως από πρωτοπαθή μελάνωμα του θώρακος, της ράχης, της μασχαλιαίας χώρας και της κεφαλής-τραχήλου.^{20, 21} Στην παρούσα περίπτωση, το μελάνωμα δεν συμπεριλήφθηκε στη διαφορική διάγνωση, λόγω των «καλοήθων» κλινικών χαρακτηριστικών της βλάβης και της εντόπισης στη μαλακή υπερώα, που αποτελεί ασυνήθιστη θέση (1,46%).¹⁸

Με τον όρο άτυπες μελανοκυτταρικές υπερπλασίες περιγράφονται μελανοκυτταρικές βλάβες του δέρματος που χαρακτηρίζονται από αυξημένο αριθμό μελανοκυττάρων στο δερμοεπιδερμικό όριο και με βάση την ιστολογική εικόνα δεν μπορούν να ταξινομηθούν με ασφάλεια ως καλοήθεις ή κακοήθεις.²² Στο βλεννογόνο του στόματος βλάβες με ανάλογη ιστολογική εικόνα έχουν αναφερθεί ως μελανωτική κηλίδα του Hutchinson,²³⁻²⁵ άτυπη μελανοκυτταρική υπερπλασία,²⁶ προκακοήθης μελανοκυτταρική δυσπλασία,²⁷ άτυπος μελανοκυτταρικός πολλαπλασιασμός²⁸ και άτυπος κυτταροβριθής κυανός σπίλος.²⁹ Δεν αποκλείεται επίσης ανάλογες βλάβες να έχουν διαγνωστεί ως μελαγχρωματικές κηλίδες στόματος.¹⁵ Τέλος, έχει αναφερθεί πως το 1/3 των μελάνωμάτων αναπτύσσονται σε μελανές περιοχές που προϋπάρχουν για μεγάλο χρονικό διάστημα,³⁰ η ιστολογική εικόνα των οποίων δεν αναφέρεται. Στην παρούσα περίπτωση, δεν αποκλείεται το μελάνωμα να αναπτύχθηκε στο έδαφος ανάλογης μελανοκυτταρικής βλάβης. Πολλαπλές μελαγχρωματικές κηλίδες μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με φυλιετική μελαγχρωση, συνήθως στα προστοματικά ούλα, και σε ασθενείς με συστηματικά νοσήματα ή σύνδρομα, όπως η νόσος Addison ή το σύνδρομο Peutz-Jeghers.⁵ Η παρουσία πολλαπλών άτυπων μελανοκυτταρικών υπερπλασιών δεν φαίνεται να έχει τεκμηριωθεί στο παρελθόν.

Η αιτιολογία του μελάνωματος του στοματικού βλεννογόνου παραμένει αδιευκρίνιστη, ενώ στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνονται το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλη, το τραύμα, η χρόνια φλεγμονή, το στρες και η δράση χημικών ουσιών, όπως η φορμαλδεΐδη.⁴ Από τη μελέτη του γονιδιακού προφίλ, έχουν ανιχνευθεί μεταλλάξεις διάφορων γονιδίων, κυρίως στα ογκογονίδια NRAS (14-22%) και c-KIT (7-25%). Αντίθετα, μικρός αριθμός (<6%) μεταλλάξεων ανιχνεύθηκαν στο γονίδιο BRAF, η εμπλοκή του οποίου έχει συσχετιστεί με το μελάνωμα του δέρματος.^{8, 31}

Η διάγνωση του μελάνωματος τίθεται κατόπιν βιοψίας και ιστολογικής εξέτασης.^{11, 12} Σε μικροσκοπικό επίπεδο παρατηρούνται τρία πρότυπα επέκτασης των νεοπλασματικών κυττάρων: η ακτινωτή φάση, όπου αναπτύσσονται οριζόντια κατά μήκος της βασικής στιβάδας, η κάθετη φάση, όπου διηθούν τους υποκείμενους ιστούς και ο συνδυασμός οριζόντιας και κάθετης

φάσης.⁶ Το τελευταίο πρότυπο παρατηρείται σε 55% των περιπτώσεων κατά τη διάγνωση.³¹ Η διάγνωση του μελανώματος επιβεβαιώνεται με ανοσοϊστοχημικό έλεγχο, που αποκαλύπτει την έκφραση δεικτών όπως S-100, Melan-A/MART-1, τυροσινάση, MITF, SOX-10 και HMB-45.³¹ Στην παρούσα περίπτωση, το μελάνωμα εμφάνιζε συνδυασμό οριζόντιας και κάθετης φάσης και τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν θετικά για HMB-45. Προγνωστικά συστήματα που εφαρμόζονται στο μελάνωμα του δέρματος, όπως τα συστήματα του Breslow και του Clark, δεν έχουν ευρεία εφαρμογή στο μελάνωμα του στόματος.³²

Πρωταρχικό στόχο για τη θεραπεία του μελανώματος αποτελεί η ευρεία χειρουργική εκτομή σε έκταση υγιών ορίων, ενώ προτείνεται η διενέργεια εκλεκτικού λεμφαδενικού καθαρισμού όταν απουσιάζουν οι επιχώριες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις.¹⁷ Επίσης, συστήνεται η παρακολούθηση στα επιπολής μελάνωμα μεγέθους μικρότερου των 4 εκ., ενώ για τα οζώδη μελάνωμα ανεξαρτήτου μεγέθους προτείνεται εκλεκτικός λεμφαδενικός καθαρισμός.³³ Δεδομένου ότι η πιθανότητα μετάστασης είναι αυξημένη, η τραχηλική εκτομή έχει υποστηριχθεί, χωρίς ωστόσο να εξασφαλίζει αύξηση του ποσοστού επιβίωσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα διάφορων μελετών.³ Αναφορικά με την ακτινοθεραπεία, παρά το γεγονός ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα δεν είναι ακτινοευαίσθητα, όταν εκείνη έπεται της χειρουργικής θεραπείας, φαίνεται ότι επιτυγχάνεται καλύτερος έλεγχος της περιοχής και μείωση του μεταστατικού δυναμικού, χωρίς αυτό να συνεπάγεται θετική επίδραση στη συνολική επιβίωση.³⁴ Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία μπορεί να προηγηθούν της χειρουργικής θεραπείας, όταν επιδιώκεται η ελάττωση των διαστάσεων του όγκου, ενώ σε προχωρημένες καταστάσεις, με συστηματική διασπορά των νεοπλασματικών κυττάρων ή ως παρηγορητική θεραπεία, επιχειρείται η χημειοθεραπεία.^{17, 34} Τέλος, άλλες μορφές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της ανοσοθεραπείας, με παράγοντες όπως την ιντερφερόνη α-2β και ιντερλευκίνη 2, καθώς και στοχευμένες θεραπείες, με κυτταροτοξικούς και ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης για την ευρεία εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.¹⁷

Παρά τις θεραπευτικές εξελίξεις, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι χαμηλά, 8-38,4%.^{2, 17} Μια σπάνια ποικιλία μελανωμάτων που κλινικά εμφανίζουν μίσχο έχουν ευνοϊκότερη πρόγνωση.³⁵ Για το μελάνωμα του στοματικού βλεννογόνου δεν υπάρχει καθολικό σύστημα σταδιοποίησης. Ωστόσο, σύμφωνα με την αμερικανική επιτροπή καρκίνου (AJCC, 7η έκδοση), με βάση το σύστημα TNM, το στάδιο για το μελάνωμα του στοματικού βλεννογόνου ξεκινά από το 3.^{8, 17} Επιβαρυντικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι εντόπιση του μελανώματος στην υπερώα, λόγω διήθησης και καταστροφής του υποκείμενου οστού, η εθλωμένη επιφάνεια, το βάθος διήθησης μεγαλύτερο των 5 χιλ., ο αυξημένος μιτωτικός δείκτης (>25 μιτώσεις/χιλ.²) και η ύπαρξη μεταστάσεων.^{4,8,17} Ποσοστό 25-43% των

ασθενών κατά τη στιγμή της διάγνωσης εμφανίζει μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες, ενώ 5-10% των ασθενών διαγιγνώσκονται με απομακρυσμένες μεταστάσεις,^{5, 8} μέσω αιματογενούς διασποράς των νεοπλασματικών κυττάρων σε διάφορα όργανα, κυρίως στους πνεύμονες, στο ήπαρ, στον εγκέφαλο και στα οστά.⁵ Στην περίπτωση που παρουσιάζεται η εντόπιση στη σκληρή υπερώα, αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το μελάνωμα μπορεί να εκδηλωθεί στον στοματικό βλεννογόνο με κλινικά χαρακτηριστικά που μιμούνται καλοήθεις μελαγχρωματικές βλάβες. Συνεπώς, σε κάθε μονήρη μελαγχρωματική αλλοίωση, στην οποία δεν μπορεί να τεθεί με βεβαιότητα η διάγνωση με βάση τα κλινικά ή και ακτινογραφικά ευρήματα, απαιτείται η διενέργεια βιοψίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- OSTMAN J, ANNEROTH G, GUSTAFSSON H, TAVELIN B. Malignant oral tumours in Sweden 1960-1989 – an epidemiological study. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995, 31B, 106-12.
- CHEN F, ZHANG Q, WANG Y, ET AL. KIT, NRAS, BRAF and FMNL2 mutations in oral mucosal melanoma and a systematic review of the literature. *Oncol Lett* 2018, 15: 9786-92.
- CHAE YS, LEE JY, LEE JW, PARK JY, KIM SM, LEE JH. Survival of oral mucosal melanoma according to treatment, tumour resection margin, and metastases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020, 58: 1097-102.
- TAVARES TS, DA COSTA AAS, AGUIAR MCF, ET AL. Differential diagnoses of solitary and multiple pigmented lesions of the oral mucosa: Evaluation of 905 specimens submitted to histopathological examination. *Head Neck* 2021, 43: 3775-87.
- FELLER L, KHAMMISSA RAG, LEMMER J. A Review of the Aetiopathogenesis and Clinical and Histopathological Features of Oral Mucosal Melanoma. *ScientificWorldJournal* 2017, 2017: 1-7.
- DE CASTRO MS, REIS BSA, NOGUEIRA DA, ET AL. Primary oral melanoma: A clinicopathologic review and case presentation. *Quintessence Int* 2017, 48: 815-27.
- LAMICHHANE NS, AN J, LIU Q, ZHANG W. Primary malignant mucosal melanoma of the upper lip: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2015, 8: 499.
- ASCIERTO PA, ACCORONA R, BOTTI G, ET AL. Mucosal melanoma of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017, 112: 136-52.
- ROSEBUSH MS, BRIODY AN, CORDELL KG. Black and Brown: Non-neoplastic Pigmentation of the Oral Mucosa. *Head Neck Pathol* 2019, 13: 47-55.

10. TOMOV G., KOVACEVSKA G. Local argyrosis of Oral Mucosa: Diagnostic and treatment considerations. *International Journal of Science and Research* 2015, 4: 1254-1257.
11. LAMBERTINI M, PATRIZI A, FANTI PA, ET AL. Oral melanoma and other pigmentations: when to biopsy? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32: 209-14.
12. ALAWI F. Pigmented lesions of the oral cavity: an update. *Dent Clin North Am* 2013, 57: 699-710.
13. SANTANA T, QUEIROZ A, GONÇALES LMC, ANDRADE NS, TRIERVEILER M. Focal melanocytic lesions of the oral mucosa: An epidemiological and morphological study. *Oral Dis* 2022, doi: 10.1111/odi.14482.
14. ABED SS, FITZPATRICK SG, BHATTACHARYYA I, ISLAM MN, COHEN DM. Oral Melanoacanthoma: Case Series of 33 Cases and Review of the Literature. *Head Neck Pathol* 2022, doi: 10.1007/s12105-022-01506-w.
15. KAHN MA, WEATHERS DR, HOFFMAN JG. Transformation of a benign oral pigmentation to primary oral melanoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005, 100: 454-9.
16. SHEN ZY, LIU W, BAO ZX, ZHOU ZT, WANG LZ. Oral melanotic macule and primary oral malignant melanoma: epidemiology, location involved, and clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011, 112: e21-5.
17. CHATZISTEFANOU I, KOLOKYTHAS A, VAHTSEVANOS K, ANTONIADES K. Primary mucosal melanoma of the oral cavity: current therapy and future directions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016, 122: 17-27.
18. RAMBHIA PH, STOJANOV IJ, ARBESMAN J. Predominance of oral mucosal melanoma in areas of high mechanical stress. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80: 1133-35.
19. KALOGIROU EM, KALYVAS D, TOSIOS KI, TSIKLAKIS K, SKLAVOUNOU A. Recurrence in a patient with a 10-year history of sinonasal mucosal melanoma manifesting as facial swelling. *J Clin Exp Dent* 2017, 9: 1492-95.
20. CERVENKA PD, PEREZ L JR, PEREZ DE, JONES B. Melanoma Metastasis to the Mandible-Case Report and Comprehensive Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2017, 75: 1-12.
21. AGUAS SC, QUARRACINO MC, LENCE AN, LANFRANCHI-TIZEIRA HE. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009, 14: 265-71.
22. ENSSLIN CJ, HIBLER BP, LEE EH, NEHAL KS, BUSAM KJ, ROSSI AM. Atypical Melanocytic Proliferations: A Review of the Literature. *Dermatol Surg* 2018, 44: 159-74.
23. GRINSPAN D, ABULAFIA J, DÍAZ J, BERDICHESKY R. Melanoma of the oral mucosa. A case of infiltrating melanoma originating in Hutchinson's malignant lentigo or precancerous melanosis of Dubreuilh. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969, 28: 1-16.
24. ROBINSON L, HUKILL PB. Hutchinson's melanotic freckle in oral mucous membrane. *Cancer* 1970, 26: 297-302.
25. TAKAGI M, ISHIKAWA G, MORI W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974, 34: 358-70.
26. HICKS MJ, FLAITSZ CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000, 36: 152-69.
27. UMEDA M, KOMATSUBARA H, SHIBUYA Y, YOKOO S, KOMORI T. Premalignant melanocytic dysplasia and malignant melanoma of the oral mucosa. *Oral Oncol* 2002, 38: 714-22.
28. BUCHNER A, MERRELL PW, CARPENTER WM. Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2004, 33: 550-57.
29. SHUMWAY BS, RAWAL YB, ALLEN CM, KALMAR JR, MAGRO CM. Oral atypical cellular blue nevus: an infiltrative melanocytic proliferation. *Head Neck Pathol* 2013, 7: 171-77.
30. MELETI M, VESCOVI P, MOOI WJ, VAN DER WAAL I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 105: 606-16.
31. MA Y, XIA R, MA X, JUDSON-TORRES RL, ZENG H. Mucosal Melanoma: Pathological Evolution, Pathway Dependency and Targeted Therapy. *Front Oncol* 2021, 11:702287.
32. TOPIĆ B, MAŠIĆ T, RADOVIĆ S, LINCENDER I, MUHIĆ E. Primary Oral Mucosal Melanomas – Two Case Reports and Comprehensive Literature Review. *Acta Clin Croat* 2017, 56: 323-30.
33. WU Y, ZHONG Y, LI C, SONG H, GUO W, REN G. Neck dissection for oral mucosal melanoma: caution of nodular lesion. *Oral Oncol* 2014, 50: 319-24.
34. BREIK O, SIM F, WONG T, NASTRI A, ISELI TA, WIESENFELD D. Survival Outcomes of Mucosal Melanoma in the Head and Neck: Case Series and Review of Current Treatment Guidelines. *J Oral Maxillofac Surg* 2016, 74: 1859-71.
35. THOMAS PS, BABU GS, ANUSHA RL, SHETTY S. Oral malignant melanoma--an unusual presentation. *Gerodontology* 2012, 29: 1241-43.