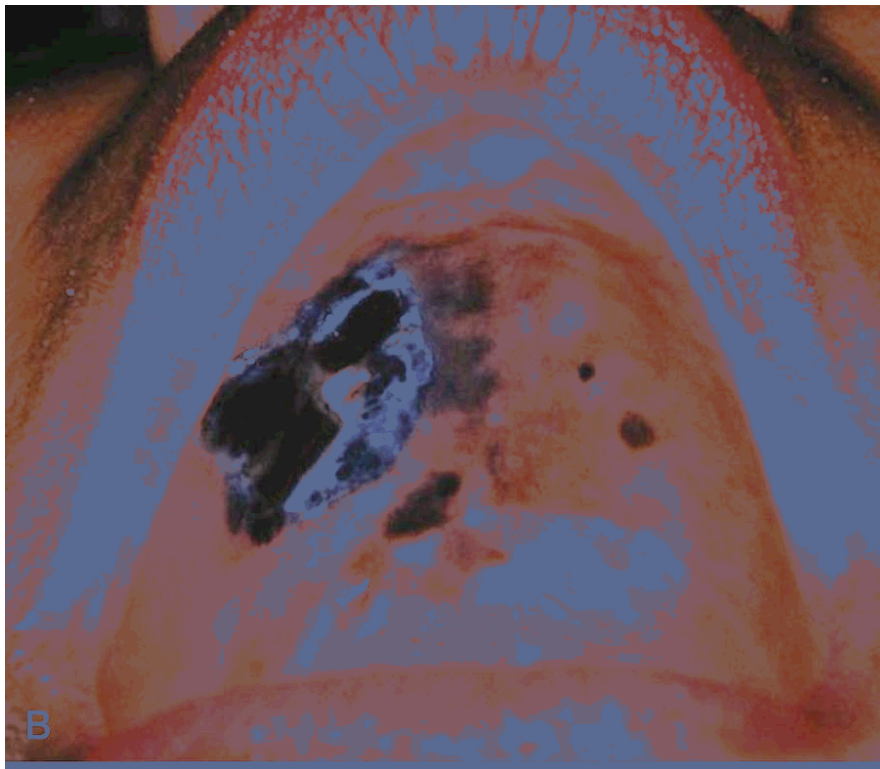


Primært malignt melanom i munn- og neselimhinne

- *En oversikt over tilgjengelig litteratur publisert mellom 2008 og 2011.*



Obligatorisk prosjektoppgave,
Profesjonsstudiet i medisin
v/ Universitetet i Oslo
Stud.med Guro Falk Eriksen

Veileder:
Prof.Dr.med. Morten Boysen
Øre-nese-halsavdelingen
Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus
Universitetet i Oslo

Juni 2011

Innholdsfortegnelse

* Innholdsfortegnelse.....	1
* Sammendrag, abstract.....	2
* Innledning.....	3
* Metode, teoretisk bakgrunnsinformasjon, embryologi.....	4
* Etiologi, histologi, benigne pigmenterte slimhinnelesjoner.....	5
* Resultater av søket; prevalens, lokalisasjon, symptomer.....	6
* Diagnostikk.....	7
* Differensialdiagnoser, klassifisering, behandling.....	8
* Prognose.....	9
* Diskusjon, konklusjon.....	10
* Konklusjon forts.....	11
* Figur 1. Embryologi.....	12
* Figur 2. Melanocyttenes lokalisasjon	13
* Figur 3. Melanocytte TEM-bilde	14
* Figur 4. Munnhulemelanom med lymfogen spredning.....	15
* Figur 5. Immunhistokjemibilder.....	16
* Figur 6. Makroskopiske munnhulemelanom bilder.....	17
* Figur 7. CT-caput malignt melanom utgått fra neseslimhinne.....	18
* Referanser.....	19
* Referanser.....	20
* Vedlegg: Resultat av søk i PubMed.....	21
* Vedlegg: Resultat av søk i PubMed.....	22
* Vedlegg: Resultat av søk i PubMed.....	23

Primært malignt melanom i munn- og neselimhinne

- En oversikt over tilgjengelig litteratur publisert fra 2008 til januar 2011.

Sammendrag

Det presenteres her, i form av en studentoppgave, en oversikt over tilgjengelig litteratur som omhandler malignt melanom i munn- og neselimhinne basert på et systematisk søk blant primærartikler publisert i PubMed mellom 2008 og januar 2011. Første del av artikkelen består av teoretisk bakgrunnskunnskap. Dernest følger resultatene av den systematiske gjennomgangen av primærartiklene med hovedvekt på forekomst, diagnostisering, klassifisering, behandling og prognose. Resultatene viser at den evidensbaserte kunnskapen på dette fagområdet er mangelfull. Det foreligger per dags dato ingen randomiserte kliniske forsøk på denne pasientgruppen. Studiene som hittil har blitt gjennomført er utelukkende retrospektive, og i stor grad basert på svært begrenset pasientmateriale. Primært malignt melanom i munn- og neselimhinne er en meget sjelden diagnose med en svært dårlig prognose; 5 års overlevelse er kun omlag 20%. Årsaksforholdene er ukjente. Det finnes intet internasjonalt akseptert klassifiseringssystem, ei heller et standard behandlingsopplegg for disse svulstene. Behandlingen pasientene mottar varierer, og synes å være relativt tilfeldig avhengig av den enkelte behandlerens erfaring. Et standardisert behandlingsopplegg er nødvendig for å sikre alle pasienter mottar det beste tilgjengelige behandlingstilbudet. Det er åpenbart behov for mer forskning på området. Et allment akseptert klassifiseringssystem vil kunne gjøre fremtidige studier mer sammenlignbare. Konklusjonen av denne systematiske gjennomgangen er at kirurgisk reseksjon etterfulgt av lokal stråleterapi bør anbefales som standard behandling inntil videre. Denne kombinasjonsbehandlingen reduserer sjansen for lokalt residiv, og dermed sannsynligheten for senere fjernmetastaser. Det bør imidlertid tas hensyn til pasientens allmenntilstand ved valg av terapi i livets slutfase etter som omfattende medisinsk behandling sannsynligvis vil ha negativ innvirkning på livskvaliteten.

Abstract

This student assignment presents a review of the available literature on the topic primary malignant melanoma in the oral-and nasal mucosa based on a systematic search among primary scientific articles published in PubMed from 2008 to January 2011. The first part of this article gives an introduction to malignant mucosal melanomas in general. Succeeded by this, are the results of a systematic evaluation of the articles with emphasis on prevalence, diagnosis, classification, treatment and prognosis. The results show that the evidence based knowledge we have on this particularly medical field is very limited. There are no randomized controlled trials done on patients with the diagnosis, and the scientific studies that have been published up to today's date are, without exceptions, retrospective and include very few patients. Primary malignant melanoma in the oral and nasal mucosa is a very

rare entity with a poor prognosis, the 5 year survival is only about 20%. No risk factors are known. There is no international accepted way to classify malignant mucosal melanoma, nor is there a standard treatment regimen. More scientific research is obviously needed. Therefore it would be favorable if an internationally accepted way of classification could be agreed upon since it would make future studies more comparable. Patients receive different kinds of treatment which, unfortunately to a great extent, seems to be based on the responsible physicians' personal experiences with the disease. A standardized treatment regimen would contribute in a positive manner to ensure that all patients receive the best treatment available. Conclusively, after systematically having reviewed the latest published literature on the field, it should be recommended that all patients are treated with surgical resection followed by local radiation therapy. This combination reduces the likelihood of local relapse and thereby probably also reduces the chances of long-distance metastasis. The patient's general condition should, however, also be taken into consideration since many are diagnosed at an advanced stage and comprehensive medical treatment could perhaps do more damage than good in the last period of life.

Innledning

Under en forelesning på 7. semester ble malignt melanom i munn- og neselimplinner presenterte som et mulig tema for en studentoppgave av professor Morten Boysen ved ØNH-avdelingen, Rikshospitalet. Min kunnskap om diagnosen malignt melanom var i forkant av dette begrenset til den jeg ervervet meg gjennom dermatologiundervisningen ved universitetet. Det faktum at slike svulster også kan oppstå i slimhinner vekket min interesse. Gjennom denne oppgaven ønsker min veileder og jeg å gi en oppsummering av tilgjengelig litteratur i form av en reviewartikkel når det gjelder diagnostisering og behandling av pasienter med denne, for mange, ukjente svulsttypen.

Professor Boysen har gjennom en årrekke arbeidet som ØNH-kirurg på Rikshospitalet, og har personlig erfaring med å behandle pasienter med malignt melanom i munn- og neselimplinner. Han har i mange år hatt et ønske om å systematisk evaluere Rikshospitalets/Radiumhospitalets erfaring med denne svulsten i form av en primærartikkel. Resultatene jeg presenterer i denne studentoppgaven vil være en oppsummering av allerede tilgjengelig forskning på området, og vil danne grunnlaget for en ny primærartikkel basert på Rikshospitalet/Radiumhospitalets materiale. Denne primærartikkelen vil ferdiggjøres på et senere tidspunkt, etter som det er svært omfattende arbeid. Jeg vil understreke at arbeidet som her foreligger er min selvstendige obligatoriske studentoppgave som ledd i profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Oslo.

I startfasen av arbeidet ble jeg raskt klar over at den tilgjengelige evidensbaserte kunnskapen om malignt melanom i munn- og neselimplinner er begrenset. Omsider kom jeg fram til følgende problemstillinger:

1. Hvordan kan det ha seg at det oppstår malignt melanom i nese- og munnslimhinner?
2. Hvilke egenskaper har denne typen svulster?
3. Hvordan behandler man denne sykdommen og hva er prognosen?

Disse spørsmålene lot seg ikke besvare uten nærmere bakgrunnskunnskap. Jeg valgte derfor først å hente inn og presentere detaljer om melanocyttenes embryologi og histologi, samt klinikk, diagnostikk og differensial diagnoser til malignt melanom i munn- og neselimplinner. Etter dette presenteres resultatene av gjennomgangen av primærartiklene.

Metode

Denne litteraturgjennomgangen er basert på kritisk analyse av primærartikler publisert i PubMed. Jeg utførte systematisk søk i PubMed 3. januar 2011 på følgende måte: De første søkeordene jeg brukte var "(oral or nasal) malignant mucosal melanoma". For å ende opp med et antall artikler som det er mulig å sette seg inn i forbindelse med en slik studentoppgave, valgte jeg å begrense søket til artikler som er publisert fra 2008 og fram til 2011. Dette gav meg 29 artikler (se appendiks). Det viste seg at artikkel nr 4,8,11,12, 14, 22, 25 og 26 ikke var elektronisk tilgjengelig i fulltekst, og disse ble derfor ekskludert. Artikkel 12, 22 og 26 var for øvrig skrevet på annet fremmedspråk enn engelsk (henholdsvis fransk, romansk og tysk) og ville uansett ikke blitt inkludert. Etter nøye gjennomlesning konkluderte jeg med at artikkel nr 21 ikke er relevant for problemstillingene, og valgte derfor å ekskludere denne. Til slutt satt jeg igjen med 20 aktuelle artikler som har blitt analysert og danner grunnlaget for denne oppsummeringsartikkelen. Jeg valgte å inkludere noen artikler i tillegg som belyser problemstillingene på en god måte selv om disse ikke ble fanget opp av det systematiske søket.

Teoretisk bakgrunnsinformasjon

Melanin er en gruppe svart, brunt og rødt pigment som utelukkende produseres i melanocytter²¹. Hos mennesker finnes melanocytter hovedsakelig i hårfollikler og i epidermis. Melaninets hovedfunksjon er å beskytte huden mot sollys. Eksponeres melanocytterne for sollys (UV-stråling) stimuleres de til økt produksjon av melanin. Antallet melanocytter i epidermis varierer fra individ til individ, og er blant annet avhengig av alder og solesponering. I motsetning til hva mange kanskje vil forvente, varierer ikke antallet melanocytter mellom ulike raser, det er mengden melanin som disse cellene produserer som er avgjørende for hudfarge²¹. Forskning tyder på at antallet melanocytter reduseres med 6-8 % for hvert tiår man eldes²¹. I slimhinner er forholdet det motsatte, det har blitt observert at antallet orale melanocytter øker med alderen¹⁹. Det har ikke vært mulig å finne noe informasjon når det gjelder antall melanocytter i nese- og bihuleepitel, men det antas at det er relativt få.

Embryologi

Studier utført på museembryo med immunhistokjemisk farging av nevrale strukturer og melanomblasten viser at melanocytterne stammer fra crista neuralis i ektoderm og migrerer med perifere nerver til disse innervasjonsområder²¹ (fig.1). Det er usikkert om melanocytterne utvikles direkte fra Schwanske celler eller fra multipotente celler som følger med nervene.

Melanocytter ble først identifisert i oralt epitel av Becker i 1927¹⁹. I senere tid har man kunnet fastslå at et begrenset antall melanocytter har sin opprinnelse fra *endoderm*. Disse cellene vandrer til slimhinner i øvre luft-og fordøyelsesveier, konjunktiva, til de genitale organene og til anus¹⁸.

De fleste maligne melanomer i slimhinnen oppstår *de novo*, dvs primærlesjon forligger i slimhinnen^{1,13}. Noen ganger kan imidlertid et malignt melanom i slimhinnen utvikles fra en preeksisterende nevus. Det anslås at så mange som 1/3 av mukosale maligne melanomer stammer fra slike nevi^{12,19}, selv om noen studier har funnet at det ikke foreligger noen korrelasjon⁹.

Etiologi

Malignt melanom i huden er vanligst i vesten, mens malignt melanom i slimhinner er vanligst i Japan, India og i Afrika¹³. Disse variasjonene reflekterer at det er ulike patofysiologi og/eller tumorgenese for malignt melanom i hud og slimhinner. Yrkeseksponering for formaldehyd har vært foreslått som en risikofaktor, men man har ikke kunnet påvise en statistisk signifikant årsakssammenheng²⁴. Det er ukjent om inhalerte eller inntatte carsinogener, som for eksempel tobakk/røyk og alkohol, påvirker utviklingen av denne svulsten^{18,19}.

Histologi

Slimhinnen i munnhulen består av et flerlaget plateepitel og lamina propria med relativt tett bindevev²³. Epitelet i tannkjøttet og den harde ganen er keratinisert, og melanocytene er lokaliserte i det basale laget av epitelet. Neseslimhinnen har normalt respiratorisk epitel, og det er ikke uvanlig med forskjellig grad av metaplasi. Melanocytene har sannsynligvis ikke kontakt med hverandre, men ligger spredt utover mellom de basale keratinocytene (fig. 2). Ratioen mellom melanocytter og keratinocytter i tannkjøttet er 1:15⁴.

Melanin produseres i cytoplasma og sees som mørke granula (melanosom) og blir transportert ut av cellen via dendritter hvor melanosomet presenteres for keratinocytene²¹. Ved lysmikroskopi sees normale melanocytter i munnslimhinnen som relativt små celler med en liten rund kjerne og tydelig (rød) nucleoli (fig.5, C). De har en liten mengde klart cytoplasma med dendritter. Ved transmisjon elektron mikroskopi (TEM) sees karakteristiske fargegranula (melanosomer) i cytoplasma og dendritter (fig.3).

Benigne pigmenterte slimhinnelesjoner

I likhet med i huden finnes det flere typer godartede hyperpigmenterte lesjoner i slimhinner. Det er ikke unormalt at mørkhudede personer har mer eller mindre kraftig pigmentert tannkjøtt. "Benign neoplastic melanocytic lesions of mucous membranes" eller "mucosal melanosis" brukes som en internasjonal samlebetegnelse på benign slimhinne pigmentering²¹. Dette omfatter blant annet nevnte rase assosiert hyperpigmentering, Addisons sykdom, Peutz-Jeghers syndrom, melanocytisk nevi, junctional nevus og amalgam tatovering. Det er antatt at noen av disse lesjonene kan være premaligne, men det er usikkert i hvilken grad. Mekanisk, inflammatorisk og kjemisk irritasjon av slimhinne kan medføre en viss pigmentering^{19,21}. Eksempler er

såkalt amalgam tatovering og pigmentering som følge av høyt inntak av for eksempel kaffe. Begrepet ”mucosal melanosis” er kun en klinisk betegnelse. For sikkert å kunne utelukke/bekrekte en premalign eller en malign tilstand må det tas en biopsi.

Resultater av det systematiske søket

Prevalens

Av samtlige referanser fremgår det at malignt melanom i munn- og neselimhinne er svært sjeldne diagnoser. Det er anslått at primært malignt melanom i munnhulen utgjør 0,2-8 %^{1,3,4,5,9,13} av alle maligne melanomer, og malignt melanom i neselimhinnen utgjør mindre enn 1%^{1,3,11}. Til sammen utgjør disse diagnosene 8-10% av maligne melanomer som oppstår i hode- og nakke-regionen¹².

Flertallet av pasientene er mellom 55 og 65 år^{4,9} på diagnosetidspunktet, med et alderspenn på 20 til 90 år^{12,20}. Det er imidlertid ekstremt sjeldent at denne sykdommen oppstår hos unge mennesker. I de fleste publiserte studiene har man funnet en mannlig predominans for malignt melanom i slimhinner^{1,3,4,9,11,12,13,18}. Årsaken til dette er ikke kjent.

På verdensbasis er insidensen av primært malignt melanom i munnslimhinnen 1,2 per 10 millioner mennesker per år¹⁰. Som nevnt opptrer oralt malignt melanom hyppigere i Japan, India og Afrika enn i Vesten,^{4,9,10,12,13} og i disse områdene ser det også ut til at pasientene er noe yngre på diagnosetidspunktet.

Lokalisasjon

I munnhulen er den harde ganen og tannkjøttet i overkjeven predileksjonssteder for malignt melanom (fig.6). I nese- og bihuler er det trolig en viss overvekt av svulster med utgangspunkt fra septum. Svulstens omfang på diagnosetidspunktet gjør det ofte umulig å fastslå eksakt anatomisk utgangspunkt.

Symptomer

I tidlige stadier er malignt melanom i munnslimhinnen i all hovedsak asymptomatisk, noe som medfører at svulsten ofte oppdages sent i forløpet. Utover i sykdomsforløpet presenterer melanomet seg i form av en mørkfarget asymmetrisk og irregulær lesjon i munnslimhinnen. I tillegg kan man i noen tilfeller se satelittlesjoner (fig. 5 bilde B og C)²⁰. Makroskopisk kan lesjonen være svart, grå, purpur eller rødlig²⁰. Noen ganger har lesjonen en uniform farge, andre ganger består den av en blanding av flere farger. I mer progredierte stadier er det ikke uvanlig at det oppstår ulcerasjoner, hevelse, blødning og evt. løsning av tenner. Svulsten kan på diagnosetidspunktet ha metastasert til regionale lymfeknuter, spesielt de med utgangspunkt i munn og svelg⁴.

Symptomer på malignt melanom i neselimhinnen er gradvis økende ensidig obstruksjon, blodspor i neseseekret, rhinorré, lettblødende slimhinne, epistaxis og diffuse ansiktssmerter^{1,3}. I senere stadier kan det oppstå ansiktsdeformiteter, septumdeviasjon og dislokasjon av bulbus. Malignt melanom kan ha et polypplignende vekstmønster makroskopisk. Obstruksjonen svulsten medfører forårsaker en lokal betennelsesreaksjon, som igjen fører til slimhinneødem og ytterligere

nasalstenose. Svulstens omfang og den lokale betennelsesreaksjonen gjør at det er vanskelig å se lesjonen ved fremre rhinoskopi.

Diagnostikk

Det er dessverre slik at sykdommen ofte er langt fremskreden på diagnosetidspunktet fordi den, som tidligere nevnt, er symptomfattig i begynnelsen. Pasienter som diagnostiseres med malignt melanom oppgir en symptomvarighet fra noen få uker til 2 år før de søkte hjelp¹.

Etter som malignt melanom i munn- og neseslimhinne har en ekstremt dårlig prognose, bør enhver pigmentert lesjon på disse anatomiske lokalisasjonene biopses²⁰. Dersom man oppdager en pigmentert lesjon som er suspekt på malignt melanom, er det viktig å ta en god anamnese og gjøre en nøye klinisk undersøkelse. Klinikeren må spesifikt se etter mistenkelige hudlesjoner som evt kan representere primærfokuset for et malignt melanom.

En eksisjons biopsi med frie render er gullstandard når det gjelder biopsi av malignt melanom. Punktbiopsi og insisjonsbiopsi er i utgangspunktet kontraindisert dersom man mistenker malignt melanom fordi disse prosedyrene kan medføre lokal spredning av eventuelle maligne celler. En insisjonsbiopsi kan gjøres når mistanken om malignt melanom er lav, når lesjonen er stor eller det er upraktisk å gjennomføre en komplett eksisjon¹⁸. MR (magnet resonans) og CT (computer tomografi) kan være nødvendig for å evaluere grad av lokal spredning¹ (fig. 7).

Ved histologisk undersøkelse ser man at maligne slimhinne melanomer kan være bygd opp på ulike vis. *In situ* melanomer består av mange atypiske melanocytter med angulære og hyperkromatiske kjerner^{4,5}. Det er ikke spesielt mange mitoser^{4,20}. *Invasive* maligne melanomer har et heterogent utseende og består av ulike typer melanocytter, bla epiteloide, spindle cell, plasmacytoide eller udifferensierte melanocytter^{4,20,21}. Cellekjernene er ofte hyperkromatiske og inneholder tydelige nucleoli og i cytoplasma kan man se mitoser.

Rundt 10-30 % av maligne melanomer i hud og slimhinner er upigmenterte (amelanotisk malignt melanom)^{4,11,18}. Histologisk diagnose blir da meget vanskelig, og lesjonen kan lett forveksles med en rekke andre svulster. Før man ble klar over dette, ble diagnosen malignt melanom oftest stilt ved at man farget suspekterte preparater for å påvise melaninpigment. Det er derfor sannsynlig at malignt melanom har vært underdiagnostisert inntil man utviklet immunhistokjemiske fargemetoder.

Tumorcellene i maligne melanomer kan miste spesifikke antigener assosiert med de normale melanocytene, og/eller det kan dukke opp nye overflateantigener. Derfor holder det ikke å teste for kun én type antigen. I diagnostikken av malignt melanom bruker man *et panel* av utvalgte immunhistokjemiske markører.

Markører for maligne slimhinne melanomer er de samme som maligne melanomer i huden^{1,24}. De viktigste er S-100 protein, Melan A, HBM-45, tyrosinase og nevrons-spesifikkenolase (fig. 5)^{1,3,4}. Markørene kan brukes på vanlige formalinfikserte biopsier, frysesenitt er ikke nødvendig for å stille diagnosen.

Anti-S-100 antistoff er den viktigste immunhistokjemiske markøren for malignt melanom. Denne markøren har en høy grad av sensitivitet og er positiv i mer enn 95% av tilfellene^{4,18}. Dens spesifisitet er imidlertid ikke helt optimal da den kan bli positiv også ved andre ikke-melanocytiske tumores som for eksempel perifer nervecelle tumores, lipomer og sarkomer.

Monoklonal antistoff HMB-45 er mer spesifikk for melanocytiske tumores, dvs den er 100% spesifikk for melanomer¹¹. Dersom differensialdiagnosen er en ikke-melanocytisk S-100 positiv tumor er den svært nyttig. Markøren HMB-45 er imidlertid mindre sensitiv enn S-100.

Differensialdiagnoser

Munn: Oral melanotisk makel, røyk-assosiert melanose, medikament-indusert melanose, melanoplaki, postinflammatorisk pigmentering, melanocytisk nevi, blue nevi, spitz nevi, Kaposi's sarkom, Addisons's sykdom, Peutz-Jeghers syndrom, amalgam tattoering^{4,20}.

Nese: benigne polypper, olfactori-nevoblastom, udifferensiert nevroendokrint carsinom, Ewing's sarkom/ perifer nevroektodermal tumor (PNET) og rhabdomyosarkom¹¹.

Klassifisering

Hverken Clark level, UICC eller AJCC TNM-klassifikasjon for epiteliale svulster kan anvendes på malignt melanom i slimhinner^{24,25}. Flere forfattere bruker imidlertid en enkel klassifikasjon hvor stadium I beskriver lokal svulst uavhengig av utbredelse og uten regionale metastaser, stadium II er lokal tumor med regional metatase og stadium III beskriver lokal og regional tumor med fjernmetastaser^{1,25}.

I 1995 avholdt Western Society of Teachers of Oral Pathology (WESTOP) et møte hvor intensjonen var å utarbeide klare retningslinjer for diagnostisering, klassifisering og behandling av malignt melanom i munn- og neselimhinner. Tross all ekspertisen klarte man ikke å komme frem til en fornuftig måte å klassifisere malignt melanom i slimhinner på. Per dags dato forligger det ikke et internasjonalt klassifiseringssystem for malignt melanom i slimhinner.

Behandling

Når det gjelder behandling er det konsensus om at fullstendig kirurgisk reseksjon med frie render for både oralt og nasalt malignt melanom, er det optimale alternativet. Det er imidlertid i praksis helt umulig å oppnå frie render fordi svulstens lokalisasjon gjør det vanskelig for kirurgene å komme til, det foreligger ofte satelittlesjoner og man kan stå i fare for å skade vitale organer^{1,24}. I andre tilfeller kan det være at pasientens allmenntilstand ikke er god nok til at vedkomne kan gjennomgå et kirurgisk inngrep. Behandlingen bør ikke forsinkes etter at diagnosen er stilt fordi tidlig operasjon vil ha en positiv innvirkning på prognosen³. Halsglandel reseksjon gjøres ved klinisk erkjennbare kjertler på halsen. Noen anbefaler også elektiv halsglandel reseksjon⁹.

I tilfeller hvor fullstendig reseksjon ikke er mulig er det foreslått å bruke stråleterapi som palliativ behandling for å redusere tumormassen og eventuelle symptomer¹. Tidligere trodde man at maligne melanomer ikke var sensitive for strålebehandling^{1,25}, men nye studier indikerer at det kan ha en gunstig effekt som adjuvant terapi for å forhindre lokal spredning av tumorceller^{3,22,15}. Det er imidlertid ikke bevist at adjuvant stråleterapi bedrer overlevelsen^{12,22,24,25}.

Kjemoterapi kan også benyttes som adjuvant behandling postoperativt, men brukes aldri alene¹. Eventuelt kan man bruke kjemoterapi som palliativ behandling når det foreligger fjerne metastaser for å forsøke å forhindre ytterligere vekst av tumorcellene. Det har også blitt foreslått å bruke kjemoterapi preoperativt for å redusere størrelsen på primærtumoren¹³.

Man vet generelt lite om mekanismene for malignt melanoms sensitivitet for stråle- og kjemoterapi, og utfallet av behandlingen er derfor usikkert. En teori er at strålebehandling medfører lokal celledød, som igjen fører til en oppregulering av genprodukter i tumorcellene som verten klarer å gjenkjenne ved hjelp av det spesifikke T-celle medierte immunforsvaret¹². Immunoterapi med interferon behandling er lite utprøvd, men tar sikte på å inducere en antitumor cytotoksisk-T-celle respons for å bedre pasientenes overlevelse¹².

Konservativ terapi kan i noen tilfeller være det beste alternativet dersom det ikke er mulig å fjerne alt tumorvevet ved kirurgi. Prognosen er så dårlig at det mest humane kan være å kun gi palliativ behandling. Målet bør være å gjenvinne mest mulig funksjon og optimalisere pasientens livskvalitet.

Prognose

Malignt melanom i slimhinne regnes for å være en av de dødeligste neoplasmene som kan ramme mennesket. 5 års overlevelse for malignt melanom i munnslimhinnen varierer mellom alt fra 0 % til 38%^{1,3,4,18}. De fleste artiklene konkluderer med en median 5 års overlevelse på rundt 20%. Det er holdepunkter for at malignt melanom i nes slimhinnen har en betydelig bedre prognose enn munnhule melanomer^{1,22}, og 5 års overlevelse varierer fra 17-46%¹¹.

Det ser ut til at primærtumorens størrelse (tykkelse) ikke påvirker prognosen^{13,19,24}. Det er derimot klare holdepunkter for at graden av infiltrerende vekst påvirker langtidsutfallet. På diagnosetidspunktet er 70-80% av lesjonene lokale, 10-20% har metastasert til regionale lymfeknuter og mindre enn 10% har fjerne metastaser. Allikevel vil ytterligere 20 % utvikle lymfeknutemetastaser og 40-50 % vil få fjerne metastaser i løpet av sykdomsforløpet selv om de gjennomgår kirurgisk reseksjon fordi det nesten alltid foreligger mikroinvasjon lokalt^{11,13}. Dette er også årsaken til at lokalt residiv rammer 67-92% av alle pasientene etter kirurgisk behandling¹¹.

Lokal behandlingssvikt medfører en økt risiko for fjerne metastaser som kan oppstå flere tiår senere i livet^{11,12,19}. Slimhinne melanomer sprer seg ofte tidlig i sykdomsforløpet lokalt til blodårer og lymfe^{3,4}. Man kan derfor dessverre aldri friskmelde en pasient som har fått diagnosen malignt melanom i munn- eller nes slimhinne.

Tilstedeværelse av fjernmetastaser er alene den viktigste prognostiske faktoren for redusert overlevelse^{4,12,24,25}. Andre dårlige prognostiske faktorer er: høy alder (over 60år)^{11,24}, diagnostikk på sent tidspunkt, mange mitoser i tumorcellene og markant cellulær pleomorfi³.

Den dårlige prognosen ved malignt melanom i slimhinner skyldes trolig en kombinasjon av sen diagnostisering og denne tumorens hissig natur. De fleste pasienter vil dø av en kombinasjon av lokalt residiv og fjernmetastaser.

Diskusjon

Etter som insidensen av malignt melanom i munn- og neselimhinne er ekstremt lav har det til dags dato ikke blitt gjennomført noen randomiserte kliniske forsøk på denne pasientgruppen. Det finnes ingen internasjonale retningslinjer for klassifisering og behandling av maligne slimhinne melanomer.

En medfølgende konsekvens av sykdommens sjeldenhet er at de hittil publiserte primærstudiene inkluderer svært få pasienter. Mange artikler presenterer single-case studier^{1,3,4,8,11,13}, mens andre har henholdsvis 8¹², 10⁹ og 35¹⁰ pasienter. Den største pasientpopulasjonen i artiklene som her er gjennomgått er 160²⁵. Dette kan forklare de relativt store sprikene i estimatene når det gjelder prevalens og prognose. Desto færre pasienter som inkluderes, desto større er sannsynligheten for at tilfeldigheter kan påvirke resultatet. En annen ulempe ved studiene som hittil er blitt publisert er at de utelukkende er retrospektive. Materialet bygger på pasienter som fikk diagnosen helt tilbake på 1950-tallet. Immunhistokjemiske metoder for diagnostisering og muligheter for behandling har utviklet seg dramatisk siden dette, og det kan derfor diskuteres om resultatene er sammenlignbare²⁴.

En alvorlig konsekvens av mangelen på internasjonale retningslinjer når det gjelder behandling er at det i stor grad er opp til den enkelte øre-nese-halsspesialisten å avgjøre hva slags behandlingstilbud pasientene får. Det å trekke generelle konklusjoner om et standardisert behandlingsopplegg på bakgrunn av et begrenset forskningsmateriale er langt fra optimalt.

Konklusjon

Primære maligne melanomer i munn- og neselimhinner er svært sjeldne tilstander og har en meget dårlig prognose. Man har lite kunnskap om årsaksforholdene og det er dermed umulig å forutsi hvem som står i faresonen for å utvikle tilstanden. Det man vet er at sykdommen hyppigst rammer mennesker i Østen og i Afrika, diagnostiseres rundt 65års alder og at den sannsynligvis rammer menn hyppigst. Man vet ikke hvorfor denne neoplasiens insidensen er høyere i Østen og i Afrika enn i Vesten. Kanskje kan man finne ut mer om årsaken til sykdommen ved å se nærmere på dette forholdet.

Det fremgår av litteraturen at tidlig diagnostikk er avgjørende for prognosen. Derfor er det viktig at primærleger er oppmerksomme på denne svært alvorlige neoplasmen slik at pasienter kan henvises på et tidlig stadium dersom det påvises en pigmentert lesjon i munn-og/eller neselimmhinnen.

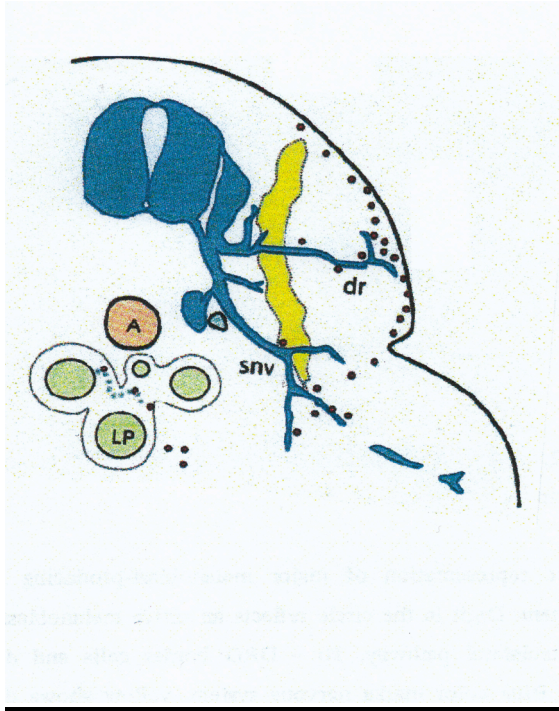
Gjennomgang av litteraturen viser at i mangel på et standardisert internasjonalt akseptert behandlingsregime er det svært varierende hva slags behandling pasientene mottar. Ved sammenligning av ulike typer behandling har man ikke kunnet dokumentere at et alternativ har gunstigere effekt på overlevelsen enn et annet. Man har imidlertid vist at kirurgisk reseksjon i kombinasjon med lokal stråleterapi kan forhindre lokalt residiv. Etter som lokal behandlingssvikt med senere utvikling av fjerne metastaser som følge er den viktigste negative prognostiske faktoren, vil det å forhindre lokalt residiv muligens kunne bedre overlevelsen på sikt. For å verifisere dette er det nødvendig med randomiserte kontrollerte studier, men på grunn av den lave insidensraten er det tvilsomt om dette lar seg gjøre. Konklusjonen ut i fra nåværende tilgjengelig forskning på området synes derfor å være at kirurgi med postoperativ strålebehandling inntil videre bør anbefales som standard behandling av malignt melanom i munn- og nese slimhinne.

Kommentar

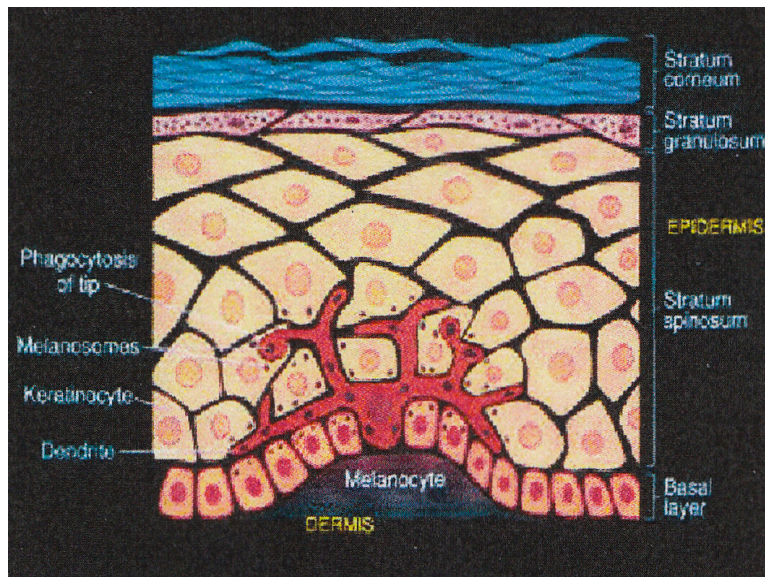
Arbiedet med denne oppgaven har vært lærerikt på flere måter. Det har vært spennende å fordype seg i et fagfelt som jeg på forhånd hadde lite kunnskap om. I tillegg har den praktiske prosessen knyttet til gjennomføringen av denne studentoppgaven vært en spennende utfordring. Jeg har lært mye om å lese og vurdere kvaliteten på medisinskfaglige artikler og fått brukt denne kunnskapen til å produsere en egen oversiktsartikkel.

Jeg er veldig godt fornøyd med samarbeidet med min veileder Morten Boysen. Han har mye kunnskap på fagområdet, er entusiastisk, gir god veiledning og konkrete råd. En del av samarbeidet jeg har satt spesielt stor pris på er at han har vært lett å komme i kontakt med og svarer raskt på henvendelser.

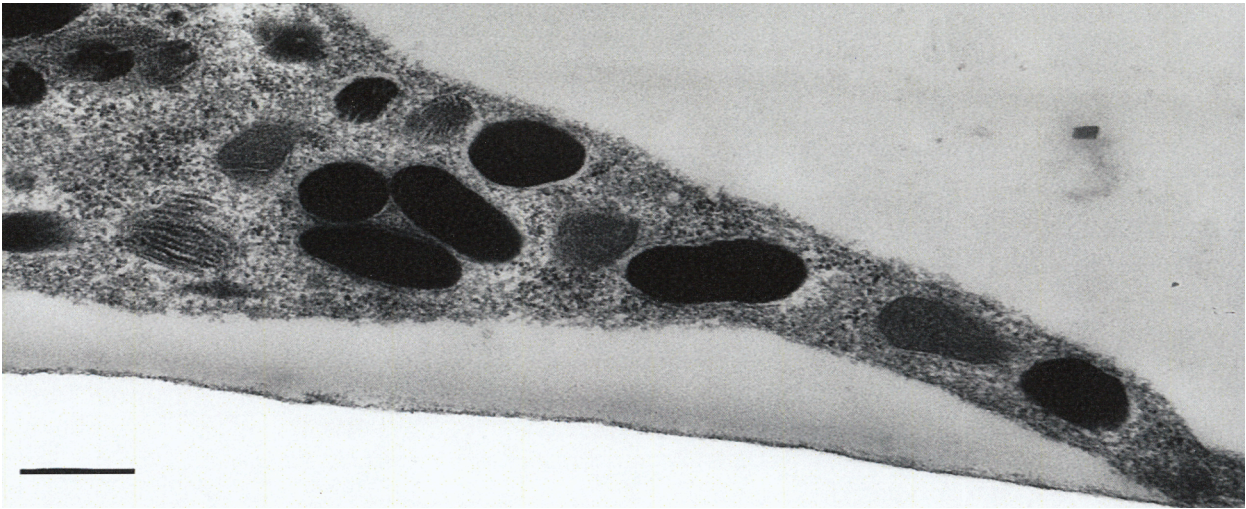
Illustrasjoner



Figur 1: Figuren illustrerer melanocyttenes migrasjon med perifere nerver fra crista nevrals i ektoderm til disse nervernes innvasjonsområder under embryogenesen. (Illustrasjon; Morten Boysen).



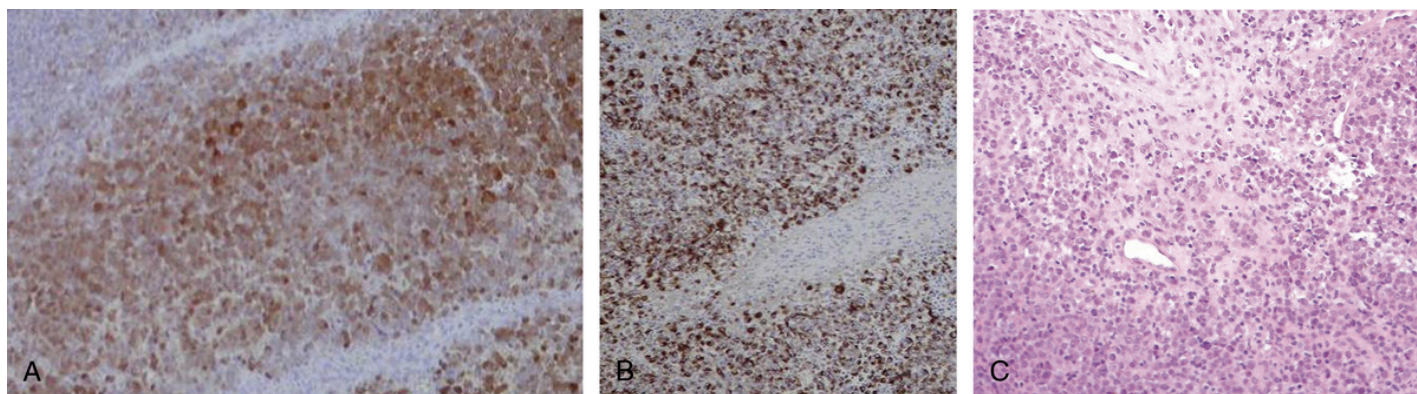
Figur 2: Denne figuren viser melanocyttenes lokaliasasjon i huden som i prinsippet er det samme for lokaliasjonen i slimhinner. Epitelet i tannkjøttet og den harde ganen er keratinisert, og melanocytterne ligger i det basale laget av epitelet. Melanocytterne er spredt utover mellom de basale keratinocytterne og kommuniserer indirekte via dendritter. (Illustrasjon; Morten Boysen).



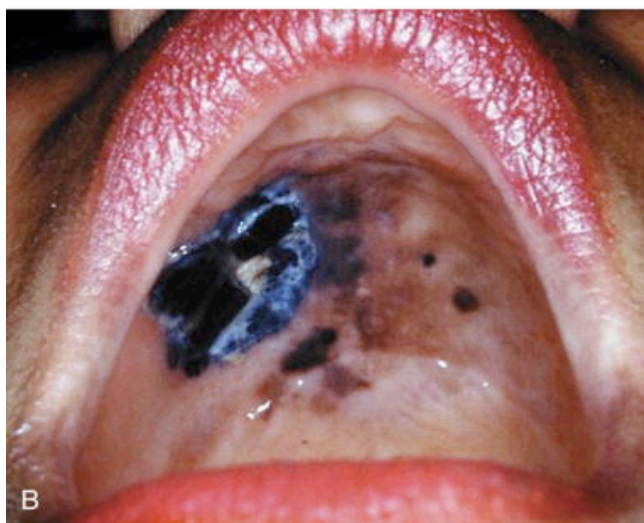
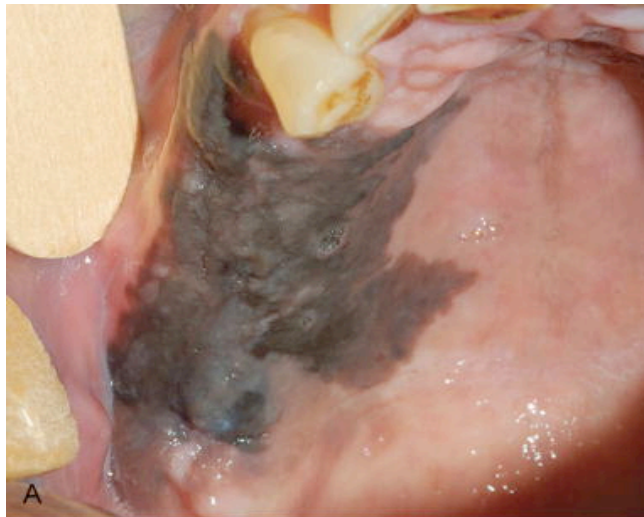
Figur 3: Transmisjon elektron mikroskopi (TEM) som viser en dendritt med melanosomer i forskjellige grad av utvikling i cytoplasma (Boysen).



Figur 4: Venstre: Malignt melanom i munnslimhinnen med lymfogen spredning i munnhulens gulv. Høyre: Tidlig stadiet av malignt melanom i munnhulen med intraepitelial proliferasjon av neoplastiske dendrittiske melanocytter. H&E farging. (ref. 17)



Figur 5: Histopatologisk snitt (200 x forstørrelse) som viser melanocytter i et malignt melanom på nesens septum. Snitt A er positivt for immunhistokjemimarkøren S100, Snitt B er positivt for HMB45 og snitt C er H+E farget. (ref.1)



Figur 6: Kliniske eksempler på hvordan progrediert malignt melanom i munnslimhinnen kan se ut. A: Viser et stort og irregulært pigmentert plakk med diffus avgrensning i ganen til en mann. B: Viser multiple svarte flekker med irregulær avgrensning i den harde ganen til en kvinnelig pasient. C: Viser en stor pigmentert lesjon med irregulær kontur på den nedre fremre siden av tannkjøttet samt nedre innside av leppen. Både figur B og C viser tydelig sattelitt dannelse. (ref.10).



Figur 7: CT-caput viser denne pasientens utbredte lokale spredning av malignt melanom med primærfokus i nesen skillevegg. (Boysen)

Referanser

1. Lazzeri D, Agostini T, Giacomina G, Colizzi L, De Rosa M, Massei P, Pantaloni M. Malignant melanoma of the nasal septum. *J Craniofac Surg*. 2010 Nov; 21 (6) : 1957-60.
2. Mollaoglu N, Metzler P, Zenk J, Nkenke E, Neukam FW, Ries J. Prediction of recurrence using exfoliative cytology and melanoma-associated antigen-A mRNA analysis following wide excision of oral squamous cell carcinoma: short report. *Cytopathology*. 2010 Nov 4. Doi:10.1111/j.1365-2303.201, 0.00814.x.
3. Lo RH, Chang KP, Chu ST. Malignant mucosal melanoma in the nasal cavity: an uncommon cause of epistaxis. *J Chin Med Assoc*. 2010 Sep; 73(9):496-8.
4. Reddy BV, Sridhar GR, Anuradha CH, Chandrasekhar P, Lingamaneni KP. Malignant melanoma of the mandibular gingiva: a rare occurrence. *Indian J Dent Res*. 2010 Apr-Jun; 21(2):302-5.
5. Nakahara T, Tamaki Y, Tominaga N, Ide Y, Nasu M, Ohyama A, Sato S, Ishiwata I, Ishikawa H. Novel amelanotic and melanotic cell lines NM78-AM and NM78-MM derived from human oral malignant melanoma. *Hum cell*. 2010 Feb 1;23(1):15-25.
6. Kim HS, Kim EK, Jun HJ, Oh SY, Park KW, Lim do H, Lee SI, Kim JH, Kim KM, Lee DH, Lee J. Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *BMC Cancer*. 2010 Apr 28;10:167.
7. Kobayashi S, Nakajima T, Liayasa T, Tsujimura H, Itami M, Kimura H. Pulmonary metastasis with endobronchial spread from sinonasal melanoma during a 9-year follow up. *Intern Med*. 2010; 49(8):777-9.
8. Bagdasaryan R, Andreozzi M. Intranasal mucosal malignant melanoma. *Med Health R I*. 2009 Nov; 92(11):372.
9. Mucke T, Holzle F, Kesting MR, Loeffelbien DJ, Robitzky LK, Hohlweg-Majert B, Tannapfel A, Wolff KD. Tumor size and depth in primary malignant melanoma in the oral cavity influences survival. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jul;67(7): 1409-15.
10. Lourenco SV, A MS, Sotto MN, Bologna SB, Giacomo TB, Buim ME, Coutinho-Camillo CM, Silva SD, Landman G, Soares FA, Simonsen Nico MM. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 cases from South America. *Am J Dermatopathol*. 2009 Jun;31(4):323-30.
11. Bothale KA, Maimoon SA, Patrikar AD, Mahore SD. Mucosal malignant melanoma of the nasal cavity. *Indian J Cancer*. 2009 Jan-Mar;46(1):67-70.
12. Marunick M, Oh WS. Prosthodontic treatment considerations for patients with oral sinonasal mucosal malignant melanoma: a clinical report. *J Prosthet Dent*. 2009 Feb;101(2):85-91.
13. Gondivkar SM, Indurkar A, Degwekar S, Bhowate R. Primary oral malignant melanoma – a case report and review of the literature. *Quintessence Int*. 2009 Jan;40(1):41-6.
14. Simionescu O, Dumitrescu D, Costache M, Blum A. Dermatoscopy of a invasive melanoma on the upper lip shows possible association with Laugier-Hunziker syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5 Suppl): S105-8.
15. Nakamoto D, Yamamoto N, Takagi R, Katakura A, Mizoe JE, Shibahara T. Detection of microsatellite alterations in plasma DNA of malignant mucosal melanoma using whole genome amplification. *Bull Tokyo Den Coll*. 2008 May;49(2):77-87.

16. Tran HT, Anadasabapathy N, Soldano AC. Amalgam tattoo. *Dermatol Online J*. 2008 May 15;14(5):19
17. Krahl D, Altenburg A, Zouboulis CC. Reactive hyperplasias, precancerous and malignant lesions of the oral mucosa. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008 Mar;6(3):217-32.
18. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Spirito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008 Aug;37(7):383-8.
19. Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I. Pigmented oral lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 May;105(5):606-16.
20. Bruce F. Barker, William M. Carpenter, Troy E. Daniels, Michael A. Kahn, Alan S. Leider, Francina Lozada-Nur, Denis P. Lynch, Raymond Melrose, Philip Merrell, Thomas Morton, Edmund Peters, Joseph A. Regezi, Susan D. Richard, Gordon M. Rick, Michael D. Rohrer, Lee Slater, Jeffery C. B. Stewart, Charles E. Tomich, Robert A. Vickers, Norman K. Wood, and Stephen K. Young. Oral mucosal melanomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 2007 June;83(6):672-9.
21. Mooi WJ, Krausz T (eds): *Pathology of melanocytic disorders*. ISBN-13 978-034-80968-6, Hodder Arnold, Great Britain 2007.
22. Ahn HJ, Na II, Park YH, Cho SY, Lee BC, Lee GH, Koh JS, Lee YS, Shim YS, Kim YK, Kang HJ, Ryoo BY, Yang SH. Role of adjuvant chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Oral Oncology* 2010 Aug;46(8):607-611.
23. Finn Geneser: *Histologi på molekylærbiologisk grundlag*”. ISBN-13:978-87-628-0137-0. Munksgaard Danmark 1999.
24. Thompson, Lester D. RMD; Wieneke, Jacqueline A. M.D; Miettinen, Markku MD. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: A clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system.
25. Benlyazid A, Thariat J, Temam S, Malard O, Florescu C, Choussy O, Makeieff M, Poissonnet G, Penel N, Righini C, Toussaint B, St Guily JL, Vergez S, Filleron T. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma. *Arch otolaryngol head and neck surgery*. Dec 2010; 123 (12):1219-5.