

Κακόηθες μελάνωμα ρινικής θαλάμης

Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας

¹Μ. ΚΥΝΗΓΟΥ, ¹Ε. ΓΚΙΝΑΡΗΣ, ¹Ι. ΑΗΔΟΝΗΣ, ¹Ν. ΜΠΑΤΖΙΟΣ, ¹Θ. ΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, ²Α. ΜΠΟΥΤΗΣ
¹Ω.Ρ.Λ. Κλινική Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
²Γ' Χημειοθεραπευτική Κλινική, «Θεαγένειο» Α.Ν.Θ.

Τα μελανώματα των βλεννογόνων της κεφαλής και του τραχήλου είναι εξαιρετικά σπάνια νεοπλάσματα, με ιδιαζόντως επιθετική συμπεριφορά και κακή πρόγνωση. Είναι συχνότερα στη ρινική θάλαμη και τους παραρρινίους κόλπους σε σχέση με αυτά του στόματος, ενώ έχουν μικρότερη τάση για περιοχικές μεταστάσεις.

Η διάγνωση είναι δυσχερής και πολλές φορές τίθεται μόνο μετά από ανοσοϊστοχημική μελέτη.

Λόγω σπανιότητας δεν υπάρχουν μεγάλες σειρές ασθενών με αποτέλεσμα τη μη επαρκή εμπειρία και την έλλειψη ξεκάθαρων πρωτοκόλλων αντιμετώπισης.

Θεραπεία εκλογής είναι η ευρεία χειρουργική αφαίρεση που συχνά δυσχεραίνεται από την ανατομική εντόπιση. Η ακτινοθεραπεία σπανίως και η χημειο-ορμονοθεραπεία συχνότερα χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματικές θεραπείες.

Παρουσιάζουμε την περίπτωση μιας 75χρονης ασθενούς που αντιμετωπίστηκε στην κλινική μας. Προσήλθε με αιμορραγικό όγκο του έξω τοιχώματος της αριστερής ρινικής θαλάμης και εκσημασμένη μελάγχρωση των γύρω ιστών. Αντιμετωπίστηκε με ευρεία χειρουργική αφαίρεση της βλάβης και αποκατάσταση με μετωπορρινικό κρημνό, ενώ στη συνέχεια υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία. Η ασθενής σήμερα, μετά από παρακολούθηση 3 ετών, παραμένει ελεύθερη νόσου.

Λέξεις κλειδιά: μελάνωμα, μελάνωμα ρινικής θαλάμης, όγκοι κεφαλής και τραχήλου, χημειοθεραπεία.

Εισαγωγή

Τα μελανώματα των βλεννογόνων είναι εξαιρετικά σπάνιοι όγκοι της κεφαλής και του τραχήλου και αντιστοιχούν μόλις στο 1% όλων των μελανωμάτων. Είναι συχνότερα στη ρινική κοιλότητα και τα παραρρινία παρά στη στοματική κοιλότητα. Θεραπεία εκλογής παραμένει η χειρουργική αφαίρεση που συνοδεύεται κατά κανόνα από χημειοθεραπεία, ενώ η ακτινοθεραπεία παρουσιάζεται να μειώνει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής, χωρίς να επηρεάζει τη συνολική επιβίωση. Λόγω της σπανιότητας του όγκου, λείπει τόσο η εμπειρία αντιμετώπισης, όσο και τα σαφή πρωτόκολλα αντιμετώπισης.

Παρουσιάζουμε μια τέτοια περίπτωση μελανώματος ρινικής θαλάμης που αντιμετωπίστηκε στην κλινική μας και ανασκοπούμε με την ευκαιρία την πρό-

σφατη διεθνή βιβλιογραφία.

Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής, γυναίκα, ηλικίας 75 ετών, καλής γενικής κατάστασης, προσήλθε το 2004 στα Ε.Ι. της ΩΡΛ Κλινικής, με ιστορικό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων επίσταξης από τριμήνου, πάντα από την αριστερή ρινική θάλαμη.

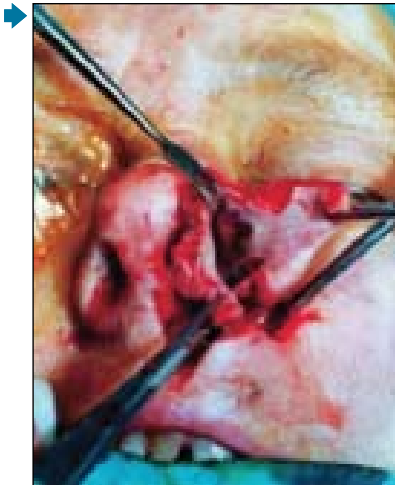
Κατά την πρόσθια ρινοσκόπηση διαπιστώθηκε η ύπαρξη, εντός της αριστερής ρινικής θαλάμης, ενός στρογγύλου μελανού πλατυβασικού μορφώματος (~1 x 1,5cm) με μελάγχρωση της γύρω περιοχής, δέρματος και βλεννογόνου, σε ακτίνα περίπου 0,5cm. Ακολούθησε βιοψία-αφαίρεση του μορφώματος με τοπική αναισθησία και η ιστοπαθολογική εξέταση ανέδειξε ευρήματα συμβατά με κακόηθες μελάνωμα.

Ανοσοϊστοχημικά, τα νεοπλασματικά

κύτταρα ήταν θετικά στο αντιμελανωτικό αντίσωμα ΗΒΜ-45 και στην S-100 πρωτεΐνη, ενώ ήταν αρνητικά στην κερατίνη ΑΕ1, ΑΕ3, ΕΜΑ και CD 45.

Τόσο η ψηλάφηση του τραχήλου, όσο και ο λοιπός έλεγχος, απεικονιστικός και σπινθηρογραφικός, δεν έδειξαν την παρουσία μεταστάσεων.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική εξαίρεση της βάσης της αρχικής βλάβης μαζί με όλη τη γύρω μελάγχρωση και ευρύ τμήμα του έξω τοιχώματος της αριστερής ρινικής θαλάμης, σε μια προσπάθεια εξασφάλισης απολύτως υγιών ορίων. Διεχειρηπτικά πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη αποκατάσταση του ελλείμματος με μετωπορρινικό κρημνό (εικόνα 1,2), που αναδιπλώθηκε για το σχηματισμό του τοιχώματος που αφαιρέθηκε. Ο μίσχος του κρημνού στο μέτωπο αποκόπηκε ▶



Εικόνα 1. Χειρουργική εξαίρεση της βλάβης.



Εικόνα 2. Δημιουργία του μετωπορινικού κρημνού.

σε 2ο χρόνο. Η ιστολογική εξέταση έδωσε τα ίδια αποτελέσματα με την πρώτη βιοψία (εικόνα 3), με επαρκή υγιή όρια, δεδομένης της ανατομίας της περιοχής.

Μετεγχειρητικά ακολούθησε συμπληρωματική χημειοθεραπεία στο Ογκολογικό Νοσοκομείο, βάση πρωτοκόλλου, με το σχήμα: βιδεοσίνη /δακαρβαζίνη σε 6 κύκλους ανά 21 ημέρες. Η ασθενής παραμένει ελεύθερη νόσου μέχρι σήμερα, με ικανοποιητική αισθητική του προσώπου (εικόνα 4).

Συζήτηση

Έχει διαπιστωθεί ότι τα μελανώματα της ρινικής θαλάμης δε σχετίζονται με την ηλιακή ακτινοβολία¹. Το κάπνισμα, η έκθεση σε χημικές ουσίες, όπως η φορμαλδεΰδη και η γενετική προδιάθεση του ατόμου για την ανάπτυξη μελανώματος, αποτελούν πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες των μελανωμάτων αυτών. Ορισμένοι συγγραφείς ενοχοποιούν ως κύρια αιτία τις προϋπάρχουσες «μελανώσεις» στο βλεννογόνο της ρινικής κοιλότητας¹.

Το κακόηθες μελάνωμα διακρίνεται ιστογενετικώς σε τέσσερις τύπους: Επιπολής εξαπλούμενο μελάνωμα (superficial spreading melanoma), φακιδοειδές μελάνωμα (Lentigo maligna melanoma), μελάνωμα των άκρων (acral lentiginous melanoma) και οζώδες μελάνωμα (nodular malignant melanoma). Το μελάνωμα της ρινικής θαλάμης είναι συνήθως επιπολής εξαπλούμενο μελάνωμα. Τα κύτταρα

του όγκου μπορεί να είναι επιθηλιοειδή, πλασμακυτοειδή, ατρακτοειδή ή πλειόμορφα¹, τα οποία μπορεί να είναι πλούσια σε μελανίνη ή/και αμελανωτικά. Στη δεύτερη περίπτωση η ιστολογική διάγνωση δεν είναι εύκολη και συγχέεται με άλλους όγκους όπως το θήλωμα, το καρκίνωμα ή το οσφρητικό νευροβλάστωμα^{2,3}. Σε αυτές τις περιπτώσεις ή όταν το υλικό της βιοψίας είναι ανεπαρκές, είναι αποτελεσματικές οι ανοσοϊστοχημικές τεχνικές. Η πρωτεΐνη S-100 και το αντιμελανωτικό αντίσωμα HMB-45 αποτελούν παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση του μελανώματος της ρινικής θαλάμης. Η πρωτεΐνη S-100 είναι ευαίσθητη αλλά όχι ειδική, ενώ το HMB-45 είναι περισσότερο ειδικό^{1,2,3}.

Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια επίσταξης και η ρινική συμφόρηση αποτελούν τα κύρια συμπτώματα των ασθενών που πάσχουν από μελάνωμα της ρινικής θαλάμης. Κατά την πρόσθια ρινοσκόπηση η βλάβη έχει κυανό-μελανό χρώμα με ήπια υπέγερση του βλεννογόνου, η οποία εύκολα αιμορραγεί. Συχνότερα προσβάλλεται το ρινικό διάφραγμα (35%) και ακολουθούν το πλάγιο ρινικό τοίχωμα (28%), η μέση και κάτω ρινική κόγχη (15%), ενώ στο πρόδρομο της ρινός η εντόπιση είναι πιο σπάνια (10%)^{4,5}. Οι τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι σπάνιες. Η διασπορά γίνεται αιματογενώς στους πνεύμονες, το ήπαρ και τα οστά.

Η σταδιοποίηση του μελανώματος της

ρινικής θαλάμης μπορεί να γίνει με το σύστημα TNM σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης της American Joint Committee on Cancer (AJCC), χρησιμοποιείται όμως από πολλά κέντρα και ένα απλούστερο σύστημα⁶, το οποίο αναγνωρίζει τρία στάδια:

Στάδιο 1 - εντοπισμένη βλάβη.

Στάδιο 2 - ύπαρξη τραχηλικών λεμφαδενικών μεταστάσεων.

Στάδιο 3 - ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Έχει υπολογισθεί ότι κατά την αρχική διάγνωση το 75% των περιπτώσεων ανήκουν στο στάδιο 1, το 18% στο στάδιο 2 ενώ μόνο το 7% στο στάδιο 3.

Οι Prasad ML και Patel SG 6διαχωρίζουν το πρώτο στάδιο σε τρεις υποομάδες:

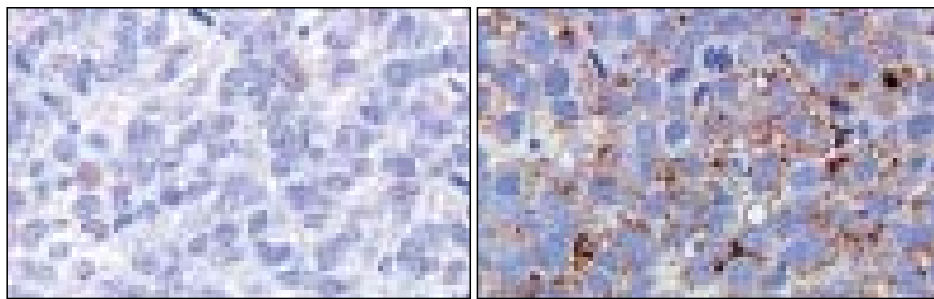
A. Μελάνωμα in situ (χωρίς διήθηση ή με μικροδιηθήσεις).

B. Διήθηση πέραν της βασικής στιβάδας.

Γ. Εν τω βάθει διήθηση (μυς, οστά, χόνδρος).

Η έκταση του αρχικού όγκου αποτελεί την πιο καθοριστική παράμετρο στην πρόγνωση της νόσου^{6,7}. Σύμφωνα με τον Patel, εκτός από το κλινικό στάδιο, κακές προγνωστικές παράμετροι αποτελούν το πάχος του όγκου (>5mm), η αγγειακή διήθηση και η ύπαρξη των απομακρυσμένων μεταστάσεων⁶.

Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χειρουργική αφαίρεση της βλάβης με μια ζώνη ασφάλειας 2-3cm από τα χείλη του



Εικόνα 3. Ιστολογική εικόνα της βλάβης.

μελανώματος, όπου αυτό είναι εφικτό, καθώς και πλαστική αποκατάσταση του ελλείμματος με μισχωτό κρημνό. Σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς, η μετεχειρτητική ακτινοθεραπεία μειώνει το ποσοστό υποτροπής⁸. Οι Kingdom και Karlam⁹ υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που έλαβαν μετεχειρτητική ακτινοθεραπεία επιβίωσαν ελεύθεροι νόσου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ενώ ο μέσος όρος πενταετούς επιβίωσης ήταν 60-70%. Εκλεκτικός τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός συνήθως δεν εφαρμόζεται, επειδή το συνολικό ποσοστό των λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι μικρό (6%) ή εμφανίζονται αργότερα. Ο ριζικός τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός έχει θέση μόνο στους ασθενείς με τραχηλικές μεταστάσεις οι οποίοι δεν εμφανίζουν απομακρυσμένες αιματογενείς μεταστάσεις¹⁰. Ο ρόλος της χημειοθεραπείας είναι αμφισβητούμενος. Χρησιμοποιείται κυρίως για παρηγορική θεραπεία. Η δακαρβαζίνη [Dacarbazine (dimethyltriazine-imedazole-carboxamide)] αποτελεί το βασικό σχήμα της συστηματικής χημειοθεραπείας σε γενικευμένο μελάνωμα. Το συνθιτισμένο σχήμα είναι ορμονο-χημειοθεραπεία και περιλαμβάνει: δακαρβαζίνη, σισπλατίνη, και ταμοξιφέν^{11,12}. Το ποσοστό μερικής ύφεσης με το σχήμα αυτό ανέρχεται περίπου στο 50%, ενώ πλήρης ύφεση μόλις στο 15%¹¹. Στη θεραπεία επίσης δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ιντερφερόνες και ιντερλευκίνη¹².

Συμπέρασμα

Το κακόηθες μελάνωμα της ρινικής θαλάμης αποτελεί ένα σπάνιο, κακής πρόγνωσης νεόπλασμα, για το οποίο η πενταετής επιβίωση των ασθενών δεν

ξεπερνά το 20%. Αποτελεί περίπου το 0,5-1% όλων των μελανωμάτων. Αναπτύσσεται από κακοήθη εξαλλαγίων μελανοκυττάρων που υπάρχουν στο βλεννογόνο της αναπνευστικής οδού³. Εμφανίζεται συνήθως ως επίπεδη, αιμορραγική βλάβη, μελανού χρώματος. Η διασπορά γίνεται αιματογενώς σε άλλα όργανα και λεμφογενώς στους τραχηλικούς λεμφαδένες. Η θεραπεία εκλογής είναι η ριζική αφαίρεση του όγκου σε υγιή όρια με μετεχειρτητική ακτινοθεραπεία, η οποία φαίνεται να μειώνει το ποσοστό της τοπικής υποτροπής. Η πιθανότητα τοπικής υποτροπής της νόσου ανέρχεται στο 50%⁸. Η χημειοθεραπεία αποτελεί συνήθως παρηγορική θεραπεία.

Summary

Mucosal melanoma of the nose: case report and review of the recent literature

Kynigou M, Ginaris E, Aidonis I, Batzios N, Nakopoulos T, Boutis A.

ENT Department, General Hospital 'G. Papanikolaou', Exohi, Thessaloniki
3rd Oncology Department, Theagenio Cancer Hospital, Thessaloniki

Mucosal melanomas of the head and neck region are uncommon lesions and they follow an inexorably aggressive course. Experience with these tumors is, necessarily, limited.

At present, surgical excision remains the mainstay of treatment. However, anatomical complexities within the region can hamper attempts of complete



Εικόνα 4. Μετεχειρτητική κατάσταση της ασθενούς.

excision. Radiotherapy has not been traditionally relied on for routine treatment of mucosal melanomas and chemotherapy is principally employed in the treatment of disseminated disease or for palliation.

We present the case of a 75-year old female patient with a mucosal melanoma of the lateral wall of the nose cavity. She was treated surgically with complete excision and a forehead graft. Adjuvant chemotherapy followed and the patient remains free of disease three years after the initial treatment.

Key words: melanoma, nasal melanoma, mucosal melanoma, head and neck tumors, chemotherapy.

Βιβλιογραφία - References

1. Snyder ML, Paolino AFG: Melan-A as a useful diagnostic immunohistochemical stain for the diagnosis of primary sinonasal melanomas. *Head Neck* 2002; 24:52-55.
2. Goulesbrough DR, Martin-Hirsch DP, Flanningan F: Intranasal malignant melanoma arising in an inverted papilloma. *Histopathology* 1992; 20:523-526.
3. Busam KJ, Jungbluth AA: Melan-A, a new melanocytic differentiation marker. *Adv Anat Pathol* 1999; 6:12-18
4. Manolidis S, Donald PJ: Malignant mucosal melanoma of the head and neck: Review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997; 80:1373-1386.
5. Freedman HM, DeSanto LW, Devine KD, et al.: Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* 1973; 97:322-325.
6. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al: Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24:247-257
7. Loree TR, Mullins AP, Spellman J, et al: Head and neck mucosal melanoma: A 32 year review. *Ear Nose Throat J* 1999; 78:372-375.
8. Mendenhall W, Amdur R, Hinerman R, et al: Head and Neck Mucosal Melanoma; *Am J Clin Oncol* 2005; 28:626-630.
9. Kingdom TT, Kaplan MJ: Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 1995; 17:184-189.
10. Medina JE, Ferlito A, Brandwein MS, et al: Current management of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol* 2002; 122:900-906.
11. Wataru S, Hiroshi O, Masafumi S: Chemohormonal therapy for malignant melanomas of the nasal and paranasal mucosa. *Rhinology* 1997; 35:19-21.
12. Nathan FE, Berd D, Sato T, et al: Paclitaxel and tamoxifen: An active regimen for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2000; 88:79-87