

*Prikazi bolesnika/
Case reports*

Correspondence to:

Prof. dr Nebojša Jović Klinika za
maksilofacijalnu hirurgiju VMA
Beograd, Crnotravska 17
Tel:00 381 11 266-7144
Tel.00 381 (0)63-246 704
064-064-874-3104

E-mail: nbrs@sezampro.rs
E-mail:biserkavukomanovic@yahoo.com

**PATOHISTOLOSKA DIJAGNOZA PRI-
MARNOG MELANOMA ORALNE MUKOZE –
Prikaz slučaja**

**HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS OF
PRIMARY ORAL MUCOSAL MELANOMA -
Case report**

Biserka Vukomanovic Djurdjevic¹, Budimir Šegrt²,
Nebojša Jovic³, Miroslav Brocic³ Aleksandar Peric⁴

¹Instut za patologiju i sudsku medicinu, VMA

²Hospital Center Meljine, Herceg Novi, Montenegro

³Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, VMA

⁴Klinika za ORL VMA

Key words

primary mucosal melanoma, oral mucosa,
imunohistochemical analysis

Ključne reči

primarni mukozalni melanom,oralna
mukoza, imunohistohemijske analize

Apstrakt

Primarni mukozalni melanom je veoma redak. Klinički,primarni melanom sluzokože se javlja kao hiperpigmentacija ili kao crvena zaravnjena ili nodularna, a kasnije ulcerisana lezija.Tvrdo nepce i gingive su najčešća lokalizacija. Najčešće oboljevaju muškarci između 40 i 70 godine. Bolest ima agresivan biološki potencijal i lošu prognozu .

Histološki, melanomske ćelije često mogu biti anaplastične. Imunohistohemijske analize Vimentin, Pancitokeratin, S-100, Melan- A i HMB-45 determinišu melanocitno poreklo melanomskih ćelija, posebno kada su melanomske ćelije problematične za dijagnostiku na standardnim Hematoksilin-Eozin bojenim preparatima .

U radu smo prikazali slučaj muškarca u dobi od 62 godine sa primarnim mukozalnim melanomom. Makroskopski tumor je bio jasno ograničen, hiperplastičan, ulcerisan po površini, a na preseku u manjim fokusima braon boje. Mikroskopski, na preparatima bojenim standardnim Hematoksilin-Eozin metodom bojenja tumorske ćelije su bile pleomorfnog izgleda i anaplastične. Imunohistohemijski tumorske ćelije su bile Pancitokeratin negativne, a Vimentin , S-100, HMB-45, Melan- A pozitivne. Kliničkim ispitivanjima nije pronađena druga, ekstramukozalna lokalizacija melanoma. Finalna dijagnoza je bila primarni melanom oralne mukoze.

Imunohistohemijske analize su neophodne za dijagnostiku primarnog mukozalnog melanoma, zajedno sa kliničkim podacima.

UVOD

Primarni mukozalni melanomi su veoma retki. Primarni melanomi oralne mukoze su ređi od 0,2-8% svih melanoma i javljaju se kao braon ili crvena zaravnjena ili nodularna promena, koja kasnije ulceriše (1). Tvrdo nepce i gingive gornje vilice su najčešća lokalizacija. Najčešće oboljevaju muškarci u dobi između 40 i 70 godina. Bolest je agresivnog biološkog potencijala sa lošom prognozom.

Histopatološka analiza primarnog mukozalnog melanoma je složena. Tumorske ćelije su često na standardnim Hematoksilin-Eozin (H&E) preparatima veoma dediferntovane i anaplastične. Mikroskopska slika može biti nespecifična i upućivati na visoko-

gradusni epitelni, mezenhimni, neuralni tumor ili limfom, pa je neophodno učiniti imunohistohemijske analize(1). Kod tumora gde je dijagnoza na HE preparatima problematična, imunohistohemijske analize Vimentin, Pancitokeratin, S100, Melan A i HMB45 su ključ za određivanje melanocitne prirode tumora (1,2,3). S-100 protein je najčešće korišćeno bojenje u skriningu melanoma i visoko je senzitivno za melanocitnu diferencijaciju. HMB-45 i Melan-A su druga dva najčešća “melanocitno-specifična” bojenja korišćena za dijagnozu melanoma koji pokazuju veći stepen specifičnosti od S-100 proteina.

Pored dijagnostikovanja melanocitnog porekla malignih tumorskih ćelija, neophodna su klinička ispitivanja radi utvrđivanja eventualnog prisustva

tumora na drugim ekstramukozalnim lokalizacijama, posebno ukoliko u sluznici nije prisutna jasna in situ ili premaligna lezija.

PRIKAZ BOLESNIKA

Muškarac u dobi od 62 godine je hospitalizovan zbog brzo rastućeg tumora u usnoj duplji u predelu tvrdog nepca, povređivanog i krvarećeg pri mastikaciji. Lezija je klinički bila bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima. Tumor je površno destruirao kost gornje vilice.

Nakon preoperativne dijagnostike i pripreme pacijenta učinjena je hirurška intervencija.

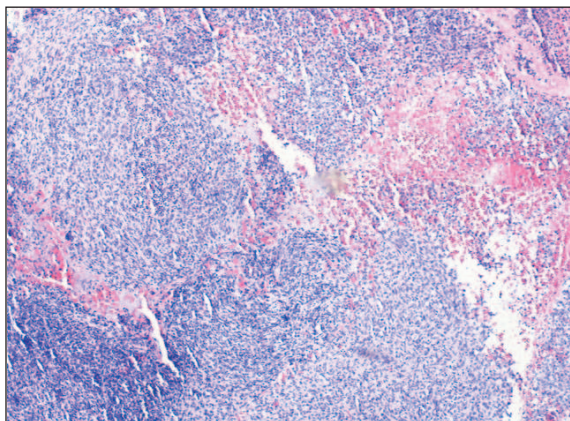
Intraoperativna „ex-tempore“ (frozen section) analiza je upućivala maligni tumor visokog gradusa.

Makroskopski tumor je bio jasno ograničen, hiperplastičan, ulcerisan po površini dimenzija 12x7x9mm sa mukozom na bočnim ivicama uzorka i centralnom ulceracijom. Na preseku tkivo je bilo u manjim fokusima braon prebojeno.

Tkivni blokovi su fiksirani u 10% formaldehidu, kalupljeni u parafin i sečeni mikrotomom na preseke od 5 mikrometara debljine, a potom bojani po standardnoj H&E metodi.

Histološki, tumorske ćelije su bile anaplastične, nekohezivne predominantno u području ulceracije. Samo u područjima sa makroskopski vidljivom braon prebojenošću bile su prisutne okrugle do ovalne tumorske ćelije sa mrko-smeđim pigmentom i hiperhromatičnim iregularnim jedrima (Slika 1). Skvamozni epitel na ivicama tkiva je bio hiperplastičan. U okolini lezije nije bila prisutna melanocitna lezija.

Učinjene su imunohistohemijske analize Pancitokeratin, Vimentin, S-100, HMB-45, Melan- A. Imunohistohemijski tumorske ćelije su bile Pancitokeratin negativne što je isključilo dijagnozu planocelularnog karcinoma i ostalih epitelnih tumora. Jaka imunoreaktivnost tumorskih ćelija bila prisutna u preparatima bojenim na Vimentin,

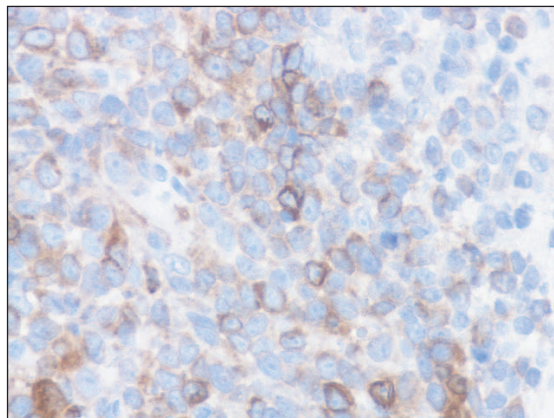


Slika 1. H&E x5 Anaplastične, nekohezivne melanomske ćelije u području ulceracije, sa minimalnim prisustvom pigmenta u pojedinačnim ćelijama

S-100, Melan- A (Slika 2) HMB-45 (Slika 3).

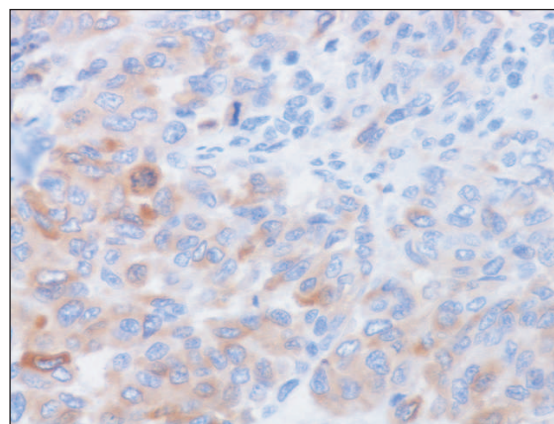
Ovakav imunohistohemijski nalaz je bio ključ za postavljanje dijagnoze melanoma i isključivanje dijagnoze visoko-gradusnog skvamoznog karcinoma.

Kliničkim pretragama nije pronađena druga lokalizacija melanoma. Finalna dijagnoza je bila primarni melanom oralne mukoze.



Slika 2. Melan-A x40

Citoplazmatska imunoreaktivnost tumorskih ćelija



Slika 3. HMB-45 x5

Citoplazmatska imunoreaktivnost melanomskih ćelija

DISKUSIJA

Melanomi retko nastaju primarno u sluznici gornjeg aerodigestivnog trakta i genitoanalne regije. U regiji glave i vrata zahvataju sluznicu nosa i i usne duplje. Primarni mukozalni melanom u usnoj duplji je redak. Nastaje nekontrolisanim rastom i anaplazijom atipičnih melanocita bazalnog sloja sluznice⁽¹⁾. Klinički lezija može biti prisutna kao nepigmentna, dobro vaskularizovana promena kako se prezentuje i veći broj benignih ili malignih tumora na toj lokalizaciji^(1,2). Lokalno širenje iz kožnog tumora je najčešće.

Mikroskopska slika tumora je često nespecifična i upućuje na prisustvo malignog tumora visokog gradusa kako epitelnog, mezenhimnog, neuralnog porekla, tako i krupnoćelijskog anaplastičnog limfoma^(6,7). Odsustvo ili minimalno prisustvo melaninskog pigmenta, kao i odsustvo premaligne i in situ melanocitne lezije predstavljaju dodatni otežavajući faktor za

postavljanje dijagnoze na preparatima bojenim standardnim H&E bojenjem. Atipija melanocita ili povećanje njihovog broja u biopsiji upućuju na dijagnozu melanoma, ali najčešće nisu prisutni⁽⁵⁾. Površna ulceracija, širenje u izvodne kanale pljuvačnih žlezda i reaktivna hiperplazija skvamoznog epitela zahteva diferencijalno-dijagnostički isključivanje drugih tumora koji su češći na toj lokalizaciji, prvenstveno skvamoznog karcinoma⁽⁵⁾.

Imunohistohemijska analiza Pancitokeratin je od velikog dijagnostičkog značaja, s obzirom da pomaže u isključivanju dijagnoze planocelularnog karcinoma i ostalih epitelnih tumora. Ekspresija Pancitokeratina je manja od 10%. Vimentin, S-100, Melan-A, HMB-45 determinišu melanocitno poreklo tumora i upućuju na postavljanje dijagnoze melanoma⁽⁸⁾. Nivo ekspresije S-100 proteina koji pokazuje visoku specifičnost, ali nižu senzitivnost u studijama melanoma je do 100%. HMB-45 i Melan-A pokazuju viši stepen specifičnosti i njihova pozitivnost u melanomima se kreće sa distribucijom od 90-100%. Ekspresija Vimentina je prisutna u preko 90%⁽⁹⁾.

Kliničke pretrage vezane za utvrđivanje odsustva ektramukozalnog melanoma su neophodne za finalni zaključak i dijagnozu primarnog porekla u mukozni⁽⁵⁾.

ZAKLJUČAK

Patohistološka dijagnostika primarnog mukozalnog melanoma može biti problematična na preparatima obojenim standardnim H&E metodom zbog ćelijskog polimorfizma, pogotovu u tumorima bez izraženog prisustva melaninskog pigmenta, sa ulceracijom, infiltracijom u izvodne kanale pljuvačnih žlezda i izraženom hiperplazijom skvamoznog epitela.

Imunohistohemijske analize Pancitokeratin, Vimentin, S-100, HMB-45, Melan-A su ključne za postavljanje dijagnoze.

Patohistološka dijagnostika mora biti dopunjena detaljnim kliničkim ispitivanjima vezanim za ektramukozalno prisustvo melanoma, radi postavljanje finalne dijagnoze.

Rana dijagnostika i hirurško lečenje su osnovni faktori neophodni za poboljšanje kliničkog ponašanja i prognoze kod bolesnika.

Abstract

Mucosal melanoma are extremely rare. Primary intraoral melanomas are infrequently and presented like hyperpigmentation or red, flat or nodular and after ulcerated lesion. Hard palate and upper gingivae are usual localisation. Mucosal melanoma predominately affects males between 40 and 70 years. Immunohistochemical analysis with Vimentin, Pancitokeratin, Melan-A, HMB-45 and S100 proteins are clue for determine melanoma. They have aggressive biologic potential and poor prognosis.

We report 62 old male with primary mucosal melanoma. Tumor was localized, focal brown color on gross examination. On microscopic examination tumor cells were pleomorphic. We performed immunohistochemistry. Tumor cells were Pancitokeratin negative, Vimentin positive, HMB-45 positive, Melan-A positive, and S-100 protein positive. Clinical examination didn't find another site with melanoma. Final diagnosis were primary melanoma of oral mucosa.

Immunohistochemical findings with clinical data are necessary for diagnostic primary mucosal melanoma.

LITERATURA

1. Dimitrakopoulos I, Lazaridis N, Skordalaki A. Primary malignant melanoma of the oral cavity. Report of an unusual case. *Australian Dental Journal* 1998;43(6):379-8

2. Jou A, Miranda FV, Oliveira MG, Martins MD et al. Oral desmoplastic melanoma mimicking inflammatory hyperplasia. *Gerodontology*. 2012 ;29(2):e1163-7.

3. Palanivelu S, Jayanthi P, Pao UK, Joshua E, Ranganathan K. Rapidly enlarging mass following dental extraction. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011 ;15(2):223-7.

4. Benevenuto de Andrade BA, Pina AR, Leon JE, Paes De Almeida O, Altemani A. Primary nasal mucosal melanoma in Brazil: clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 patients. *Ann Diagn Pathol* 2012 [Epub ahead of print]

5. Nayak MT, Singh A, Marthur R, Wadhvani P. Second primary oral melanoma: A rare presentation. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012 ;16(1):88-90.

6. Vikey AK, Vikey AK, Vikey D. Primary malignant melanoma, of head and neck: a comprehensive review of literature. *Oral Oncol* 2012 ;48(5):399-403.

7. Hashemi Pour MS. Malignant melanoma of the oral cavity: a review of literature. *Indian J Dent Res* 2008 19(1):47-51.

8. A.O. Adisa, W.O. Olowole, O.F. Sigbeku. Oral amelanotic melanoma. *Ann Ibd. Pg. Med* 2012. 10(1) 6-8

9. Deborah J. C, John B. C, Stacey E. M. Anorectal Malignant Melanoma Morphologic and Immunohistochemical Features. *Am J Clin Pathol* 2006;126:93-100

■ Rad je primljen i prihvaćen 15. 08.2012.