

Melanomen op zeldzame locaties: mucosale melanoom tong en neusseptum

M.B. Maessen-Visch¹, Th.J.M. Hoppenreijns², H. Bouman³

- ¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem
² Mond- en Kaakchirurg, afdeling, Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem
³ KNO arts, afdeling Keel-, Neus-, en Oorheelkunde, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

Correspondentieadres:
 Dr. Birgitte Maessen-Visch
 Rijnstate Ziekenhuis
 Afdeling Dermatologie
 President Kennedylaan 100
 6883 AZ Velp
 E-mail: birgitemaessen@kpnplanet.nl

Het melanoom dat in de dagelijkse praktijk het meest gezien wordt, betreft het cutane melanoom. Minder vaak komen we in aanraking met mucosale melanomen. Deze groep melanomen vormt een bijzondere groep en heeft veel vaker een agressiever verloop.¹

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt 1

Een 73-jarige man heeft sinds enkele weken een zwarte verkleuring op zijn tong bemerkt. Hij heeft hier geen klachten van. Patiënt rookt circa zeventien sigaretten per dag en gebruikt geen alcohol. Hij is bekend met hypertensie, diabetes mellitus type 2 en hypercholesterolemie. Bij onderzoek is er sprake van een 10 x 5 mm goed afgrensbare blauwzwarte verkleuring van de linkertongrand (figuur 1). Het oppervlakkige slijmvlies is niet afwijkend qua vorm en structuur. Er zijn geen pathologisch aanvoelende klieren in de hals. Volledig lichamenlijk onderzoek laat geen andere suspecte huid en slijmvlieslaesies zien. In de familie komt geen melanoom voor. Een broer is bekend met een mesotheliom. Histologisch onderzoek laat het beeld zien passend bij een primair mucosaal melanoom. Deze diagnose wordt bevestigd door pathologie van het VUmc. Aanvullende onderzoeken bestaande uit een

echo van de hals, X-thorax en FDG-PET/CT-scan laten geen lymfekliermetastase of andere pathologie op afstand zien. Na bespreking in de hoofd-halswerkgroep (HHWG) wordt besloten tot excisie met marge van 2 cm. Het uiteindelijke histologisch onderzoek toont mucosaal melanoom, breslowdikte 0,9 mm, Clark II. De centraal gepigmenteerde laesie is 9 mm en de afstand tot de snijrand bedraagt minimaal 13 mm (figuur 2). In de zone rondom het melanoom zelf is er uitgebreide, diffuse verspreiding van individuele atypische melanocytair cellen te zien (single cells met atypie, vaak aanwezig bij mucosaal melanoom). Na de excisie van de tumor is de wond primair gesloten. De postoperatieve fase verloopt gecompliceerd door het optreden van een dehiscentie van de wond met uiteindelijk secundaire genezing. De functie van de tong is goed (figuur 3). Bij de controle na een half jaar worden geen aanwijzingen voor recidief van het melanoom gevonden. Er wordt wel een melanoom in de huid van de linkerbovenarm gediagnostiseerd en geëxideerd. Het betreft hier een superficiael spreidend melanoom van 0,7 mm doorsnede met een breslowdikte 0,5 mm en Clark II (pT1a).

Patiënt 2

Een 58-jarige vrouw heeft sinds een half jaar een kleine zwelling in de neus links bemerkt. Behoudens een wat verminderde neusdoorgankelijkheid aan de linkerzijde ervaart patiënte geen klachten. Patiënte is verder bekend met een atriumseptumdefect, een status na myocard infarct en benigne leveradenomen.

Bij het routine kno-onderzoek wordt op het septum nasi links (area III; classificatie volgens Cottle) een ulceratieve nodus met crustae gezien, kleiner dan 1 cm. Overig onderzoek is zonder bijzonderheden. Onder de diagnose granuloma pyogenicum vindt excisie plaats van het aangedane mucoperichondrium onder lokale anesthesie. Het histologisch onderzoek laat verrassend het beeld zien van een spoelcellig, amelanotisch melanoom, breslowdikte 2,6 mm. De diagnose wordt bevestigd door het melanomenpanel.

Aanvullend volledig lichamenlijk onderzoek laat geen



Figuur 1. Patiënt 1: melanoom linkertongrand.



Figuur 2. Patiënt 1: resectie van het melanoom.

andere suspecte huid- of slijmvliesafwijkingen zien. Beeldvormend stadiëringsonderzoek bestaande uit echo van de hals, CT van het abdomen en FDG-PET/CT-SCAN toont ook geen aanwijzingen voor regionale metastasering, dan wel metastasering op afstand. In de familie komen geen melanomen voor. Na bespreking in de regionale HHWG wordt aan patiënte een ruime resectie van het melanoom op het septum nasi voorgesteld, eventueel gevolgd door postoperatieve radiotherapie.

Bij de ingreep, waarbij geen pigment zichtbaar is (figuur 4) wordt via een hemitransfixie-incisie aan de linkerzijde met een contralaterale septumtunnel het kraakbenige en benige septumdeel met hierop aanliggend slijmvlies aan de linkerzijde tegelijk met de tumor verwijderd (area II t/m deel van area V). Ter hoogte van de tumor wordt hierbij ook een deel van het contralaterale (rechtszijdige) mucoperichondrium meegenomen. Alleen helemaal caudaal blijft een smalle reep kraakbeen van 0,5 cm bestaan ter ondersteuning van de neustip. Peroperatief vriescoupeonderzoek van de snijrand toont anterobasaal een niet-radicaliteit, waarvoor in dezelfde sessie een re-excisie plaatsvindt, die later na vriescoupeonderzoek als radicaal wordt afgegeven. Ter bekleding van het caudale septumdeel wordt daarna links een full-thickness huidtransplantaat van retroauriculair links ingehecht.

Het definitieve PA-onderzoek laat uiteindelijk toch een microscopisch niet-radicaal excisie van het amelanotisch melanoom zien caudaal op het septum nasi ter hoogte van area II; craniaal en basaal. Ter medebeoordeling voor de eventuele noodzaak



Figuur 3. Patiënt 1: vorm van de tong vier maanden na resectie van het melanoom

van een amputatie van de neus wordt patiënte vervolgens doorverwezen naar het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis te Amsterdam, alwaar zij haar verdere behandelingen krijgt.

BESPREKING

Mucosale melanomen behoren tot de groep niet-cutane melanomen en bevinden zich op slijmvliezen van zowel het hoofd-halsgebied als in de vulvaire en anogenitale regio. Mucosale melanomen vormen circa 1% van alle melanomen^{2,3}, ze zijn vaak agressiever van aard en hebben een slechtere prognose dan cutane melanomen.^{1,6} De gemiddelde leeftijd van patiënten met mucosale melanomen is 65-70 jaar^{1,7} en beduidend hoger dan patiënten met cutane melanomen. De incidentie bij vrouwen is hoger^{1,4}, maar dit hangt waarschijnlijk samen met het feit dat vaginale melanomen onder de mucosale melanomen de grootste groep vormen. Op de mucosale melanomen die zich in het hoofd-halsgebied bevinden zullen we in dit artikel verder ingaan.

Mucosale melanomen van het hoofd-halsgebied bevinden zich met name in het cavum nasi, gevolgd door de paranasale sinussen en daarna de mondholte.^{1,8} In de mondholte zijn met name gingiva en palatum van de bovenkaak of lippen aangedaan. Een melanoom op de tong zoals bij patiënt 1, is met een incidentie van 2% onder de mucosale melanomen een zeldzame verschijning.^{5,9,10} Zonexpositie is geen etiologische factor voor mucosale melanomen, dit in tegenstelling tot de cutane melanomen.^{8,10} De rol van andere etiologische factoren, zoals mechanische beschadiging, prothesemateriaal of gebruik van bepaalde medicatie is niet aangetoond. Roken speelt mogelijk wel een rol.^{8,10} Een hogere incidentie (dan in Europa) wordt gezien in Japan, India en Afrika.⁸ Niet alleen de etiologie is anders dan bij cutane melanomen, ook de differentiële diagnose verschilt: een pigmentatie op de tongrand kan passen bij een amalgaamtatoeage, mucosale melanosis, endocriene aandoeningen (Peutz-Jaegers) en vasculaire malformaties.

Voor de behandeling is het belangrijk vast te stellen of het een primair mucosaal melanoom betreft of een metastase van een cutaan melanoom. Op grond

van het histopathologisch beeld blijft dit lastig, met name gemetastaseerde mucosale melanomen vertonen relatief weinig junction activiteit (toegenomen aantal melanocyten in het grensvlakgebied), dit in tegenstelling tot primaire mucosale melanomen, die onderscheidend kunnen zijn.⁵ Dit neemt niet weg dat aanvullend volledig dermatologisch onderzoek geïndiceerd is om metastase uit te sluiten. Het amelanotische, spoelcellig melanoom is een minder vaak voorkomende variant binnen de melanomen.¹¹ Spoelcellige melanomen in de neus, zoals bij patiënt 2, worden in de literatuur weinig beschreven. Desmoplastische melanomen (variant van spoelcellig) worden wel vaker in de huid van het gezicht gezien (dus niet mucosaal) en dat hangt wel weer samen met chronische zonschade.¹² Een recente histologische studie van Gru laat zien dat de prognose van spoelcellige mucosale melanomen mogelijk gunstiger is dan de niet-spoelcellige mucosale melanomen.¹ Amelanotisch mucosale melanomen zijn helemaal zeldzaam en hebben in het algemeen een nog slechtere prognose.¹⁴

De vijfjaarsoverleving van mucosale melanomen varieert van 17% tot 40%, maar ligt meestal onder de 30% en is dus beduidend lager dan die van de cutane melanomen.^{7,8} De vijfjaarsoverleving van primaire melanomen op de tong lijkt zelfs lager. In de literatuur wordt hiervoor tussen de 11%-18% opgegeven.⁵ In Nederland was begin jaren negentig de tienjaars relatieve overleving voor cutane melanomen 70% voor mannen en 85% voor vrouwen en is in de periode 2004-2008 verbeterd naar respectievelijk 77% en 88%.¹⁵

Bij mucosale melanomen is in het algemeen met name ulceratie, de aanwezigheid van positieve lymfeklieren, de grootte van de tumor en de locatie gerelateerd aan de prognose.^{4,16} De overleving is in het algemeen slecht. Mucosale melanomen worden vaker pas in een later stadium gediagnostiseerd. Dit hangt samen met het feit dat er in het algemeen relatief weinig specifieke klachten zijn en er bij de patiënt slechts laat zichtbare afwijkingen zijn. Ook de meer uitgebreide vascularisatie in de slijmvliezen



Figuur 4. Patiënt 2: melanoom septum nasi bij status na eerste shave-excisie. A: mucosale bovenrand shave-excisie. B: niet-radicaliteit anterobasaal peroperatief; plaats re-excisie. *: defect in het septumkraakbeen, waarvoor ter plaatse ook resectie van het contralaterale deel van het mucoperichondrium.

van neus- en mondholte kan bijdragen aan een grotere kans op hematogene metastasering. Mucosale melanomen hebben daarbij ook vaak een meer agressievere groeiwijze. Ieder mucosaal melanoom wordt daarom vanuit therapeutisch oogpunt vaak primair minimaal als een T3-tumor gestadieerd, dit maakt het lastig te beoordelen in welke mate de breslowdikte een rol speelt in de prognose. Dit in tegenstelling tot de cutane melanomen.^{1,7} Dit is ook de reden dat bij onze patiënt met een melanoom op de tong een marge van 2 cm aangehouden werd. Een ruim radicale excisie is nog steeds de gouden standaard voor het verkrijgen van de grootste kans op lokale controle. Alhoewel er niet een eenduidig (inter)nationaal advies is, wordt bij mucosale melanomen in het hoofd-halsgebied eigenlijk altijd een (gedeeltelijk) stadiëringonderzoek gedaan, dat wil zeggen een echo van het hoofd-halsgebied, omdat dit minstens zo belangrijk lijkt als de breslowdikte. Of verder onderzoek nodig is, is meer maatwerk, en is aan de beoordeling van het behandelend team. De in de beschouwing genoemde overwegingen pleiten voor vroegdiagnostiek en -behandeling van mucosale melanomen om de prognose te kunnen verbeteren. Het is vanuit deze praktische visie daarom aan te bevelen gepigmenteerde laesies van de mucosa in de neus- en mondholte laagdrempelig te bioteren voor histologisch onderzoek.

LITERATUUR

1. Tacastacas JD, Bray J, Cohen YK, Arbesman J, Kim J, Koon HB, et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:366-75. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.031. Epub 2014 May 6.
2. Grözinger G, Mann S, Mehra T, Klumpp B, Grosse U, Nikolaou K, et al. Metastatic patterns and metastatic sites in mucosal melanoma: a retrospective study. *Eur Radiol* 2015 Sep 15. [Epub ahead of print].
3. Lazarev S, Gupta V, Hu K, Harrison LB, Bakst R. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:1108-18. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.042 [Epub ahead of print].
4. Keller DS, Thomay AA, Gaughan J, Olszanski A, Wu H, Berger AC, et al. Outcomes in patients with mucosal melanomas. *J Surg Oncol* 2013;108:516-20. doi: 10.1002/jso.23445. Epub 2013 Oct 16.
5. Venugopal M, Renuka I V, Bala G S, Seshaiyah N. Amelanotic melanoma of the tongue. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013;17:113-5.
6. Kerr EH, Hameed O, Lewis JS Jr, Bartolucci AA, Wang D, Said-Al-Naief N. Head and neck mucosal malignant melanoma: clinicopathologic correlation with contemporary review of prognostic indicators. *Int J Surg Pathol* 2012;20:37-46. doi: 10.1177/1066896911417970. Epub 2011 Aug 23.
7. Gilain L, Houette A, Montalban A, Mom T, Saroul N. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014;131:365-9. doi: 10.1016/j.anorl.2013.11.004. Epub 2014 Jun 3.
8. López F, Rodrigo JP, Cardesa A, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head Neck* 2016;38:147-55. doi: 10.1002/hed.23872. Epub 2015 May 22.
9. Rowland HN, Schnetler JF. Primary malignant melanoma

- arising in the dorsum of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41:197-8.
10. Turkmen A, Ṫemel M, Bekerecioglu. Primary mucosal malignant melanoma of the oral cavity. *Eur J Plast Surg* 2011;34:325-9.
 11. Cheung WL, Patel RR, Leonard A, Firoz B, Meehan SA. Amelanotic melanoma: a detailed morphologic analysis with clinicopathologic correlation of 75 cases. *J Cutan Pathol* 2012;39:33-9. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01808.x. Epub 2011 Nov 3.
 12. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:825-33. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.041. Epub 2012 Dec 23.
 13. Gru AA, Becker N, Dehner LP, Pfeifer JD; Mucosal melanoma: correlation of clinicopathologic, prognostic, and molecular features. *Melanoma Res* 2014;24:360-70. doi: 10.1097/CMR.000000000000082.
 14. Gupta S, Pant MC, Husain N, Sundar S, Khan H. Primary amelanotic melanoma of the nasal cavity: a case report. *Ear Nose Throat J* 2014;93:E12-4.
 15. Nederlandse Melanoom Werkgroep. Landelijke Richtlijn Melanoom 2.0. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2012.
 16. Francisco AL, Furlan MV, Peresi PM, Nishimoto IN, Lourenço SV, Pinto CA, et al. Head and neck mucosal melanoma: clinicopathological analysis of 51 cases treated in a single cancer centre and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015 Dec 4. pii: S0901-5027(15)01299-0. doi: 10.1016/j.ijom.2015.08.987. [Epub ahead of print].

SAMENVATTING

Mucosale melanomen zijn relatief zeldzaam. We beschrijven twee patiënten met een mucosaal melanoom, één patiënt met een melanoom op de tong en één patiënte met een melanoom op het neusseptum. Mucosale melanomen worden vaak relatief laat gediagnostiseerd en hebben een agressiever verloop dan cutane melanomen. De prognose is in het algemeen slecht. In dit artikel worden de verschillen tussen cutane en mucosale melanomen besproken. Vroegdiagnostiek van mucosale melanomen blijft voornamelijk een cruciale prognostische factor.

TREFWOORDEN

mucosaal melanoom tong – mucosaal melanoom cavum nasi

SUMMARY

Mucosal melanomas are a rare entity. We present two patients with mucosal melanoma, one male patient with a melanoma on the tongue and one female patient with melanoma on the nasal septum. Mucosal melanomas are diagnosed relatively late and are more aggressive than cutaneous melanomas. The overall prognosis of these tumors is poor. In this article the differences between a mucosal and cutaneous melanoma are discussed. Early diagnosis of mucosal melanoma still appears to be a crucial prognostic factor.

KEYWORDS

mucosal melanoma tongue – mucosal melanoma nasal cavity