

Primær akkvirert melanose i conjunctiva

Sammendrag

Bakgrunn. Ved konjunktival primær akkvirert melanose med atypi er det ca. 50 % risiko for utvikling av malignt melanom. Tilstanden behandles vanligvis med en kombinasjon av kirurgi og kryoterapi, men lokal kjemoterapi med mitomycin-C øyedråper er de siste år også benyttet.

Materiale og metode. Med utgangspunkt i to sykehistorier og på grunnlag av aktuell litteratur presenteres kliniske aspekter og bruken av lokal kjemoterapi ved tilstanden.

Resultater og fortolkning. Pigmenterte områder som oppstår i conjunctiva hos voksne kan representere primær akkvirert melanose med atypi. Dersom store eller multiple områder er affisert, vil det kreve omfattende kirurgi og kryoterapi. I slike tilfeller er bruk av mitomycin-C øyedråper et godt alternativ, noe som hos begge våre pasienter førte til fullstendig tilbakegang av pigmenteringen og beskjedne bivirkninger.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Jørgen Krohn
jorgen.krohn@helse-bergen.no
 Øyeavdelingen

Odd R. Monge
 Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk
 Haukeland Universitetssjukehus
 5021 Bergen

Primær akkvirert melanose kjennetegnes ved at det foreligger en eller flere pigmenterte flekker i conjunctiva. Vanligvis er slike lesjoner benigne, men histologisk kan de deles inn i to grupper avhengig av om det finnes atypiske melanocytter eller ikke (1). Dette er av stor betydning, fordi omkring halvparten av de pasientene som har fått

påvist primær akkvirert melanose med atypi, senere vil utvikle konjunktivalt malignt melanom (2).

Det kliniske bildet gir mange differensialdiagnostiske muligheter (tab 1), og en eksakt histologisk diagnose er avgjørende for å kunne planlegge effektiv behandling. Primær akkvirert melanose med atypi skal behandles som et malignt melanom in situ. Det vanlige har vært å fjerne de pigmenterte områdene kirurgisk i kombinasjon med kryoterapi (3). Hvis store deler av conjunctiva er affisert, vil kirurgi kunne føre til komplikasjoner, og nylig er lokal kjemoterapi i form av mitomycin-C øyedråper blitt introdusert som et behandlingsalternativ for denne pasientgruppen (4). Med utgangspunkt i to sykehistorier og på grunnlag av relevant litteratur innhentet ved søk på PubMed presenteres her kliniske aspekter og bruk av lokal kjemoterapi ved sykdommen.

Pasient 1. En 73 år gammel kvinne hadde i løpet av et par år merket et økende antall mørke flekker på sitt høyre øye. Sommeren 2001 ble hun henvist til Øyeavdelingen hvor det ble påvist en mørkebrun, småspettet pigmentering som innbefattet det meste av conjunctiva på bulb, karunkelen, i nedre omslagsfold og på bakflaten av nedre øyelokk (fig 1a). Pigmenteringen var mest uttalt inn mot limbus og innbefattet stedvis de perifere deler av cornea. MR av orbita, røntgen thorax, ultralyd abdomen, leverfunksjonsprøver og vanlige blodprøver var normale. Det ble tatt flere biopsier fra de pigmenterte områdene i conjunctiva. Histologisk undersøkelse viste fremtredende forandringer med hyperplasi i form av reder og lineær proliferasjon av melanocytter basalt i epitelet, samt kjernepleomorfi svarende til primær akkvirert melanose med moderat atypi.

I oktober samme år ble det i lokal anestesi utført nøye kartlegging av all pigmentering i conjunctiva og kryoterapi av de pigmenterte områdene perifert på cornea med to kortvarige nedfrysinger til ca. -80 °C. Tre dager senere startet hun behandling med mitomycin-C øyedråper 0,4 mg/ml fire ganger daglig i høyre øye. Denne behandlingen varte i to uker, deretter hadde hun to ukers pause uten bruk av øyedråper. Så startet hun igjen med mitomycin-C øyedråper 0,4 mg/ml fire ganger daglig i ytterligere to uker, før dråpene ble endelig seponert. Mot slutten av den første behandlingsperioden var øyet lett injisert og pasienten klaget over ubehag i forbindelse med dryppingen. Disse sympto-

mene ble kraftig forverret i løpet av den andre behandlingsperioden (fig 1b), og hun fikk derfor deksametason øyedråper fire ganger daglig for å lindre plagene.

Ved kontroll tre måneder senere var det kun litt grovkornet pigment i conjunctiva oppad temporalt og ved karunkelen. Biopsi viste et lett reaktivt preg med spredte lymfocytter, plasmaceller og pigmentavleiring i stroma. Basalt i epitelet var det enkelte melanocytter uten tegn til atypi. Ved undersøkelse fem måneder etter avsluttet behandling var det ingen synlig pigmentering i conjunctiva noe sted. Ved siste kontroll to år og åtte måneder etter avsluttet kjemoterapi var hun fortsatt residivfri (fig 1c).

Pasient 2. En 49 år gammel, tidligere frisk mann hadde i noen år sett en brunfarget flekk på sitt venstre øye. Etter hvert merket han lett irritasjon i dette området, og våren 2002 ble han derfor henvist til Øyeavdelingen. Der ble det påvist dilaterte blodkar og mørkebrunt pigment i hele nedre temporale kvadrant av conjunctiva. Pigmenteringen var mest tydelig inn mot limbus, hvor også de perifere deler av cornea var involvert (fig 2a). CT orbita/cerebrum, røntgen thorax, ultralyd abdomen, leverfunksjonsprøver og vanlige blodprøver var normale. Det ble tatt biopsi av pigmentert conjunctiva som viste uregelmessig vekst av atypiske melanocytter i alle lag av epitelet samt enkelte epiteloide melanocytter, svarende til primær akkvirert melanose med grov atypi.

I juni samme år ble det i lokal anestesi utført grundig inspeksjon av hele conjunctiva samt kryoterapi av de pigmenterte lesjonene på cornea. Fire dager senere startet hun behandling med mitomycin-C øyedråper 0,4 mg/ml fire ganger daglig i venstre øye. Denne behandlingen varte i to uker, deretter hadde hun to ukers pause uten bruk av øye-

Hovedbudskap

- Pigmentflekker som oppstår i conjunctiva hos voksne kan skyldes primær akkvirert melanose og bør biopsieres
- Primær akkvirert melanose med atypi kan utvikle seg til konjunktivalt malignt melanom
- Lokal kjemoterapi med mitomycin-C øyedråper har vist gode behandlingsresultater

dråper. Så startet han igjen med mitomycin-C øyedråper 0,4 mg/ml fire ganger daglig i ytterligere to uker, før dråpene ble endelig seponert. Mot slutten av andre behandlingsperiode merket han kraftig svie i venstre øye, og det ble funnet betydelig injeksjon og chemose av conjunctiva. Etter avsluttet kjemoterapi brukte han derfor deksametason øyedråper fire ganger daglig i en kort periode, før plagene gradvis gikk tilbake.

Ved kontroll tre måneder senere var det litt gjenværende pigment temporalt for limbus, og etter ytterligere fire måneder var det intet synlig pigment i conjunctiva noe sted. Ved siste kontroll to år og en måned etter avsluttet kjemoterapi var han fortsatt residivfri (fig 2b).

Forekomst

Primær akkvirert melanose i conjunctiva debuterer som regel i 50–60-årsalderen og er mest vanlig i den hvite del av befolkningen (1, 5, 6). Det er ingen sikre kjønnsforskjeller når det gjelder hyppigheten av sykdommen, men det er vist at menn gjennomsnittlig er 10–15 år yngre enn kvinner ved diagnosestidspunktet (2, 5). Forekomsten varierer mye i ulike studier og avhenger i stor grad av hvilke kliniske kriterier som legges til grunn for å stille diagnosen (5, 6). I en svensk undersøkelse ble det påvist unilaterale, pigmenterte lesjoner, forenlig med primær akkvirert melanose i conjunctiva, hos ca. 8 % av befolkningen (7).

Histologi og prognose

Primær akkvirert melanose i conjunctiva skyldes overproduksjon av melanin og hyperplasi av melanocytter (1, 2). Ved hyperplasi er det av stor betydning å avgjøre om det foreligger celleatypi. Hvis cellene ikke viser tegn til atypi og ligger basalt i epitelcellelaget, er det liten eller ingen risiko for at tilstanden senere utvikler seg til malignt melanom (1, 2). Hvis det påvises atypiske melanocytter, er det viktig å bedømme graden av atypi og endringer i cellenes vekstmønster bl.a. i hvilken grad de kan påvises i de mer overflatiske lag av epitelet.

Folberg og medarbeidere viste at blant pasienter med primær akkvirert melanose og atypi, utviklet 46 % senere konjunktivalt malignt melanom, og dette tallet økte til 75 % hvis melanocytene var av såkalt epiteloid type. Videre fant de at blant pasienter med et atypisk vekstmønster i de høyere lag av epitelet, utviklet så mange som 90 % malignt melanom i conjunctiva (2). Risikoen for malign utvikling regnes også for å være økt hvis store eller multiple områder av conjunctiva er affisert og hvis pigmenteringen innbefatter de perifere deler av cornea (2, 6, 8). I sjeldne tilfeller har man funnet histologiske forandringer svarende til primær akkvirert melanose med atypi uten at det foreligger synlig hyperpigmentering i conjunctiva, såkalt primær akkvirert melanose

sine pigmento (1, 9). Selv om man aldri har påvist at pasienter med primær akkvirert melanose uten atypi senere utvikler atypi, er det mye som tyder på at en slik endring i cellenes struktur kan finne sted, bl.a. fordi pasienter uten atypi gjennomsnittlig er 5–10 år yngre enn de med atypi (10). Malignt melanom i conjunctiva utvikler seg som oftest fra primær akkvirert melanose, men kan også utgå fra konjunktivale nævi eller de novo (3, 6). Det tar vanligvis mindre enn seks år (gjennomsnittlig 2,5 år) før primær akkvirert melanose med atypi eventuelt omdannes til et malignt melanom (10). Metastasering skjer til de preaurikulære og submandibulære lymfeknuter eller til andre organer som lunge, lever og hjerne (2, 3). Konjunktivalt malignt melanom er en alvorlig tilstand hvor mortaliteten er angitt til 19–29 % i ulike studier (11, 12).

Kliniske funn

Primær akkvirert melanose fremtrer som mørke- eller gyldenbrune, flate områder i conjunctiva. Tilstanden er nesten alltid ensidig. Pigmenteringen kan være flekkvis eller sammenhengende over store områder og involvere alle deler av conjunctiva inklusive karunkelen, omslagsfolden og øyelokkenes bakflate (1, 3, 6). Pigmenteringen er vanligvis mest tydelig inn mot limbus og kan da også innbefatte de perifere deler av corneaepitelet slik som hos våre pasienter (1). Ikke sjelden ser man at de pigmenterte områdene endrer seg over tid, ved at de øker eller avtar i utbredelse, og at graden av brunfarge varierer. Dette kan forklares med svingninger i melaninproduksjonen, antallet melanocytter og immunologiske reaksjoner (1). Ved primær akkvirert melanose er de pigmenterte lesjonene kun lokalisert til konjunktivalt vev og derfor fritt forskyvelige i forhold til underliggende sclera. En synlig fortykning av conjunctiva med økte kartegninger kan være tegn på utvikling til malignt melanom (1).

Diagnose

Pigmentflekker i conjunctiva kan ha en rekke forskjellige årsaker (tab 1). Den vanligste differensialdiagnosen til primær akkvirert melanose er pigmentnævi. Konjunktivale nævi er som regel synlige fra barnealder og kjennetegnes ved at de kan inneholde små cyster (3).

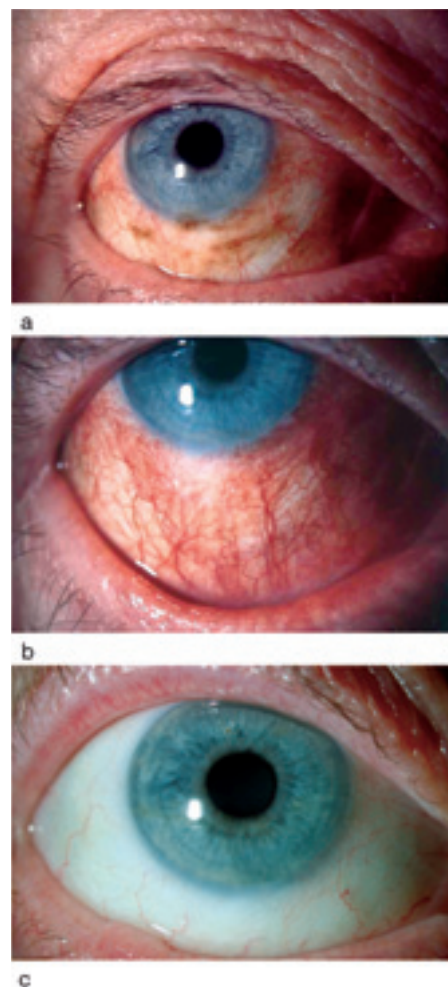
For å stille diagnosen primær akkvirert melanose må pasienten undersøkes i spaltelampe. Alle deler av conjunctiva må inspiseres nøye, og begge øyelokk må evertes slik at man også får sett den delen av conjunctiva som dekker øyelokkenes bakflate. Økt pigmentering i conjunctiva bør dokumenteres fotografisk for senere sammenlikning. Ved klinisk undersøkelse alene er det ikke mulig å se forskjell på primær akkvirert melanose med og uten atypi (6, 10). Man bør derfor ta biopsi av pigmenterte lesjoner i conjunctiva som oppstår hos voksne og hvor man mistenker primær akkvirert melanose. I store pig-

Tabell 1 Differensialdiagnoser ved primær akkvirert melanose i conjunctiva

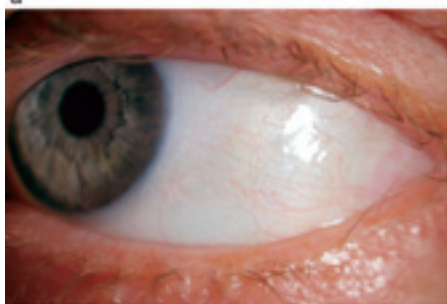
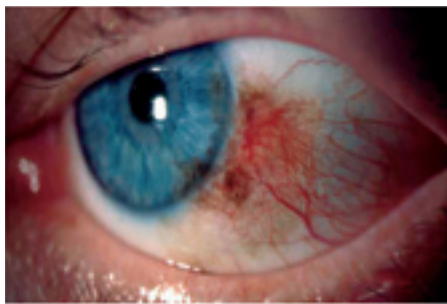
Nævus
Etnisk melanose
Malignt melanom
Okulær melanocytose
Kongenitt melanose
Pigmentering ved Addisons sykdom
Pigmentering pga. adrenalinholdige øyedråper

mentflekker kan det finnes områder med varierende grad av atypi, og det er derfor viktig å ta multiple biopsier, både fra pigmenterte og fra upigmenterte områder i conjunctiva, for å få et representativt materiale (1, 3).

For å påvise mulig metastasering av malignt melanom må man palpere de preaurikulære og submandibulære lymfeknuter. Av samme grunn bør pasienter som har fått diagnostisert primær akkvirert melanose med



Figur 1 a) Pasient 1. Høyre øye til en 73 år gammel kvinne, med multiple, pigmenterte flekker i conjunctiva pga. primær akkvirert melanose med atypi. b) Kraftig injeksjon, med dilatasjon av konjunktivale og episklerale blodkar, under lokal kjemoterapi med mitomycin-C øyedråper. c) Komplet remisjon av primær akkvirert melanose ved kontroll to år og åtte måneder senere



Figur 2 a) Pasient 2. Venstre øye til en 49 år gammel mann, med pigmentering i nedre temporale del av conjunctiva pga. primær akkvirert melanose med atypi. Pigmentet strekker seg også inn over de perifere deler av cornea. b) Komplett remisjon av primær akkvirert melanose to år og en måned etter lokal kjemoterapi med mitomycin-C øyedråper

atypi, utredes med CT orbita/cerebrum, røntgen thorax, ultralyd abdomen, leverfunksjonsprøver og vanlige blodprøver.

Behandling

Ved mistanke om primær akkvirert melanose i conjunctiva bør prøvetaking utføres som en eksisjonsbiopsi, dvs. at det pigmenterte området fjernes i sin helhet. Dersom histologisk undersøkelse ikke gir holdepunkter for atypi, er ytterligere behandling unødvendig. Pasienten bør likevel kontrolleres regelmessig for å se etter residiv. Hvis det påvises atypi, må man forsikre seg om at alt pigmentert vev er fjernet. Da dette kan være vanskelig å bedømme og fordi atypiske melanocytter også kan finnes i områder uten synlig pigmentering, bør det i slike tilfeller utføres supplerende kryoterapi. Ved å injisere lokal-anestetikum subconjunctivalt oppnår man anestesi samtidig som conjunctiva løftes opp fra sclera. Deretter plasseres en fryseprobe på conjunctiva som fryses ned til ca. -80°C to ganger (6, 8).

Dersom det påvises primær akkvirert melanose med atypi i store eller multiple lesjoner som ikke lar seg fjerne, anbefaler Shields & Shields en kombinasjon av kirurgi og kryoterapi ved at de mest suspekerte områdene eksideres og at gjenværende conjunctiva frysebehandles. Store sårflater kan eventuelt dekket med amnionhinne eller autolog munnslimhinne. Ved pigmentering perifert på cornea anbefaler de fjerning av epitelet og applikasjon av absolutt alkohol i sårsegen

(3). Omfattende konjunktivale reseksjoner og kryoterapi kan føre til komplikasjoner som redusert tåreproduksjon, arrdanning (symblepharon) og ptose (8, 13). På tross av gjennomført behandling med kirurgi og frysing, har det vist seg at primær akkvirert melanose med atypi residiverer hos 40–60% av pasientene (4, 10).

I midten av 1990-årene kom de første rapportene om bruk av mitomycin-C i behandlingen av malignt melanom og primær akkvirert melanose med atypi i conjunctiva. Mitomycin-C er et cytotoxisk antibiotikum som har en hemmende effekt på syntesen av DNA. Lokal kjemoterapi er en stor fordel fordi man da får behandlet hele conjunctiva uten omfattende kirurgi. Samtidig slipper man å ta hensyn til om det foreligger frie reseksjonsrender eller områder med primær akkvirert melanose sine pigmento.

Etter drypping med mitomycin-C øyedråper 0,4 mg/ml fire ganger daglig i to perioder à 14 dager har det vært rapportert få bivirkninger. Vanligvis tilkommer det en kraftig keratokonjunktivitt mot slutten av behandlingen slik som hos våre pasienter (4, 13). Bruk av kortisonholdige øyedråper vil dempe symptomene, men en slik reaktiv prosess i conjunctiva kan også være medvirkende til at melanosen går tilbake. Sjeldnere bivirkninger er uklarheter i cornea og utvikling av katarakt (4, 14). Det har aldri vært rapportert systemiske effekter av mitomycin-C øyedråper, men enkelte anbefaler likevel at det settes plugg i tårepunktene mens behandlingen pågår (3). Hos begge våre pasienter var også perifere deler av cornea pigmentert. Da dette anses for å være prognostisk uheldig, og fordi det finnes lite informasjon om bruk av lokal kjemoterapi i slike tilfeller, valgte vi å utføre kryoterapi av cornea før vi startet med mitomycin-C øyedråper. Hvis det stadig kan påvises gjenværende pigment i conjunctiva etter behandling, bør man ta ny biopsi for å se om det finnes atypiske melanocytter i området (13, 15). Optimal dosering av mitomycin-C er fortsatt uavklart, og det finnes få studier om langtidseffekten av slik behandling. Pasienter som har fått påvist primær akkvirert melanose med atypi, bør derfor kontrolleres livet ut to til tre ganger per år for å påvise mulig residiv (3, 6).

Manuskriptet ble godkjent 16.2. 2005.

Vi takker Jarle Arnes og Avdeling for patologi, Haukeland Universitetssjukehus, for den histologiske vurderingen av biopsiene og for at vi fikk benytte disse dataene i manuskriptet.

Litteratur

1. Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T. Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1989; 96: 147–66.
2. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Conjunctival melanosis and melanoma. *Ophthalmology* 1984; 91: 673–7.

3. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 3–24.
4. Demirci H, McCormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 885–91.
5. Gloor P, Alexandrakis G. Clinical characterization of primary acquired melanosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1721–9.
6. Seregard S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 321–50.
7. Seregard S, af Trampe E, Månsson-Brahme E et al. Prevalence of primary acquired melanosis and nevi of the conjunctiva and uvea in the dysplastic nevus syndrome. A case-control study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1524–9.
8. Jakobiec FA, Rini FJ, Fraunfelder FT et al. Cryotherapy for conjunctival primary acquired melanosis and malignant melanoma. Experience with 62 cases. *Ophthalmology* 1988; 95: 1058–70.
9. Griffith WR, Green WR, Weinstein GW. Conjunctival malignant melanoma originating in acquired melanosis sine pigmento. *Am J Ophthalmol* 1971; 72: 595–9.
10. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Primary acquired melanosis of the conjunctiva. *Hum Pathol* 1985; 16: 129–35.
11. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Hum Pathol* 1985; 16: 136–43.
12. Seregard S, Kock E. Conjunctival malignant melanoma in Sweden 1969–91. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 289–96.
13. Frucht-Pery J, Pe'er J. Use of mitomycin C in the treatment of conjunctival primary acquired melanosis with atypia. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1261–4.
14. Sacu S, Ségur-Eltz N, Horvat R et al. Intumescent cataract after topical mitomycin-C for conjunctival malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 375–7.
15. Salomão DR, Mathers WD, Sutphin JE et al. Cytologic changes in the conjunctiva mimicking malignancy after topical mitomycin C chemotherapy. *Ophthalmology* 1999; 106: 1756–61.