

CASO CLÍNICO

Melanoma oral: reporte de un caso con énfasis en el diagnóstico precoz.

Oral melanoma: a case report with emphasis on early diagnosis.

Autores: Mena-Lorca C.¹, Miranda-Cortés P.², Tirreau-Tapia V.², Espinoza-Santander I.¹, Adorno-Farías D.¹

1. Departamento de Patología y Medicina Oral. Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
2. Departamento de Cirugía y Traumatología Máxilo Facial.

Autor de correspondencia: Prof. Dra. Daniela Adorno-Farías, Facultad de Odontología Universidad de Chile. Olivos 943, Independencia, Santiago. dadorno@odontologia.uchile.cl
Teléfono: +56229781707. ORCID: 0000-0002-2024-9132.

Palabras Claves: Melanoma Oral, Cancer, Mucosa Oral.

Resumen: El melanoma de la mucosa oral es un cáncer raro que surge de la transformación maligna y expansión clonal de los melanocitos de la cavidad oral. Es altamente agresivo y presenta una alta tendencia a la afectación ganglionar, metástasis a distancia y recurrencia, por lo que su pronóstico es extremadamente pobre y rara vez su diagnóstico se realiza en etapas tempranas. Se presenta un caso de melanoma de la mucosa oral en etapa avanzada, en una mujer de 83 años, quien fallece tres meses después de su diagnóstico. Se destacan aspectos clínicos y la relevancia del diagnóstico precoz.

Abstract: Oral mucosal melanoma is a rare cancer arising from malignant transformation and clonal expansion of melanocytes in the oral cavity. It is highly aggressive and has a high tendency to lymph node involvement, distant metastases, and recurrence, so its prognosis is extremely poor, and its diagnosis is rarely made in early stages. A case of melanoma of the oral mucosa in an advanced stage is presented, in an 83-year-old woman, who died three months after her diagnosis. Clinical aspects and the relevance of early diagnosis are highlighted.

Introducción

El melanoma de mucosa oral (MMO) es un cáncer raro que surge de la transformación maligna y expansión clonal de los melanocitos de la cavidad oral. Representa el 2% de todos los melanomas y un 25% de los melanomas mucosos de cabeza y cuello¹. Su etiología es desconocida, no definiéndose aun factores de riesgo definitivos². Afecta por igual a ambos sexos entre la 5^a-7^a década de vida, localizándose en un 80% de los casos en mucosa del reborde alveolar superior y paladar duro³. Por lo general, el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas, adicionalmente, por su tendencia a la afectación ganglionar, metástasis a distancia y recurrencias, su pronóstico es extremadamente pobre independientemente del manejo realizado, de ahí la importancia de su diagnóstico en etapa precoz⁴. Se presenta un caso de MMO avanzado, en una mujer de 83 años que acude a la clínica de Medicina Oral

de la Universidad de Chile, quien fallece tres meses después de su diagnóstico. Se destacan aspectos clínicos y relevancia del diagnóstico precoz.

Reporte de caso

Mujer de 83 años, fue derivada a la Clínica de Medicina Oral de la Universidad de Chile, por presencia de lesión indolora, de un mes de evolución, localizada en paladar duro que provoca inestabilidad de su prótesis total superior. En sus antecedentes refiere cáncer de mama tratado hace 26 años. Al examen intraoral se observan múltiples placas negruzcas, ubicadas en el tercio medio del paladar duro y encía del reborde alveolar del lado izquierdo, asociadas a úlcera extensa entre el reborde y cara interna de mejilla ipsilateral (**Figura 1**). Se solicita tomografía computada cone beam (TCCB), en la cual se observa compromiso óseo del maxilar izquierdo, con

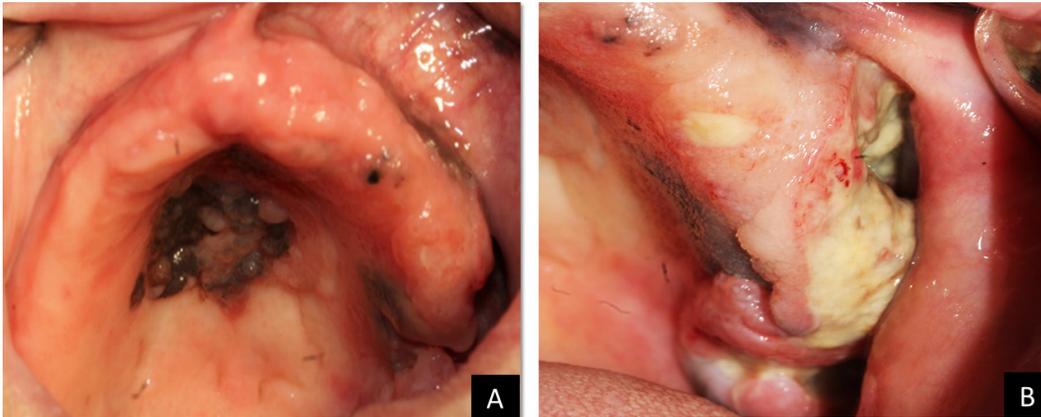


Figura 1: A. Placas negruzcas en el tercio medio del paladar duro y encía del reborde alveolar del lado izquierdo. B. Úlcera extensa entre el reborde y cara interna de mejilla.



Figura 2: A, B. TCCB Corte sagital y coronales respectivamente: compromiso óseo del maxilar izquierdo, con pérdida de ambas corticales, perforación e invasión del tumor en seno maxilar del mismo lado.

pérdida de ambas corticales, perforación e invasión del tumor en seno maxilar del mismo lado (Figura 2).

Se realizó biopsia incisional para estudio histopatológico, observándose, lesión ulcerada compuesta por una proliferación densa de células atípicas y pleomórficas de forma redondeada a plasmocitoide, algunas de ellas, productoras de pigmento granular pardo compatible con melanina; adicionalmente se observó permeación vascular (Figura 3). El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para Melan-A y HMB45 en las células proliferantes (Figura 4), confirmando su estirpe melanocítica, obteniéndose un diagnóstico compatible con melanoma oral invasor.

El estudio de tomografía computada por emisión de positrones (PET/CT) evidenció zonas de hipercaptación en región maxilar izquierda, adenopatía yugular alta izquierda,

múltiples localizaciones secundarias pulmonares, pequeñas adenopatías hiliares y mediastínicas bilaterales (Figura 5).

La paciente fue referida al Instituto Nacional del Cáncer donde estuvo en tratamiento paliativo y falleció tres meses después de su diagnóstico.

Discusión

El MMO es un cáncer raro que se origina de la transformación maligna y expansión clonal de los melanocitos del estrato basal del epitelio de la mucosa oral¹. Su etiología genética no se ha investigado de forma exhaustiva y su patogenia sigue sin estar clara. A diferencia del melanoma cutáneo, asociado principalmente a exposición solar, no tiene definidos factores de riesgo definitivos, aunque el tabaquismo, traumatismos e irritación crónica por prótesis mal ajustadas, se han reportado

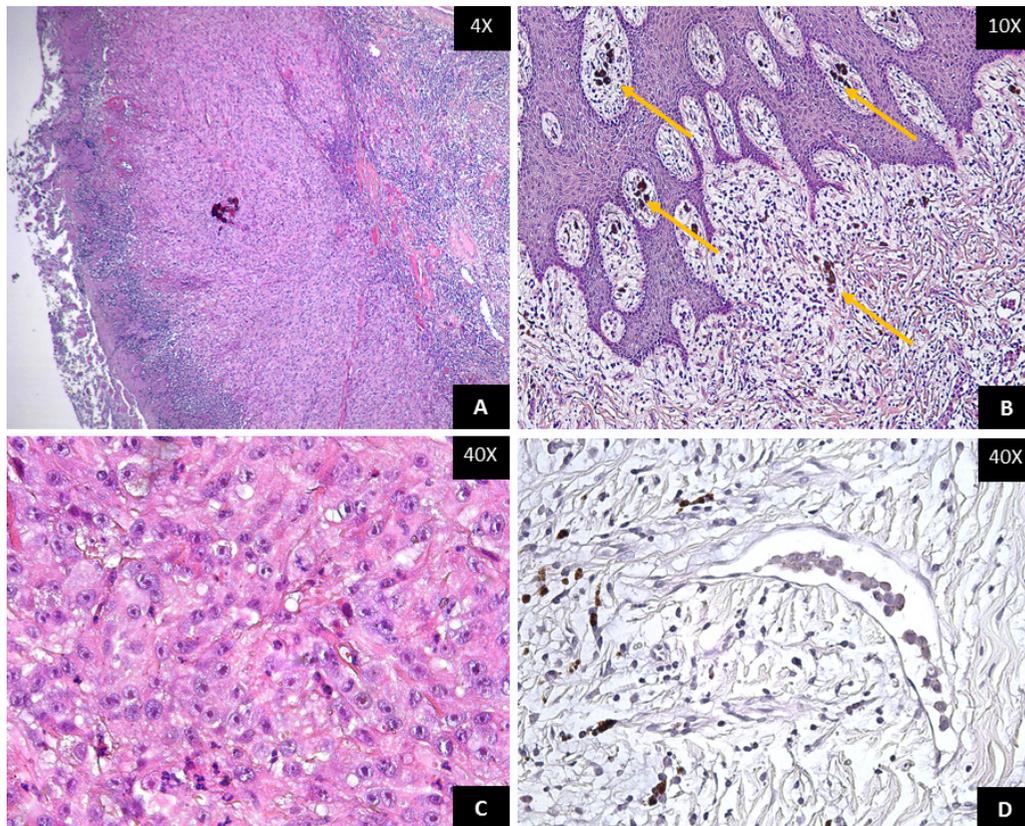


Figura 3: Histopatología de la lesión, tinción Hematoxilina y Eosina. A. Lesión ulcerada compuesta por proliferación infiltrativa de células atípicas y pleomórficas. **B.** Nótese la producción de pigmento pardo compatible con melanina (flechas). **C.** Células atípicas, redondeadas a plasmocitoides. **D.** Permeación vascular.

como posibles factores^{2,5}. La paciente del presente caso era portadora de prótesis total superior desajustada, sin embargo, su asociación de riesgo no es concluyente.

La localización del melanoma en mucosa oral es extremadamente rara constituyendo un 0,5% de todas las lesiones malignas⁴. Generalmente se desarrolla entre la quinta y séptima década de vida, siendo raro antes de los 30 años, y, en general, no muestra predilección por género^{1,3}. La mayoría surgen de Novo en mucosa aparentemente normal, no obstante, un tercio de los pacientes tienen antecedentes de pigmentación oral preexistente varios meses o años antes del diagnóstico de melanoma². En el presente caso, la paciente tenía 83 años, lo que coincide con la presentación del MMO en edades avanzadas; por otra parte, no fue posible determinar si existía o no antecedentes de pigmentación previa en las áreas afectadas o si correspondió a una lesión de Novo. Además, su ubicación en paladar y encía del reborde coincide con la literatura, donde los sitios comúnmente afectados (alrededor del 80%) son el paladar y la encía alveolar maxilar, siendo sitios de alto riesgo para MMO^{1,2,4}.

Clínicamente, las lesiones tempranas del MMO suelen ser máculas o pápulas, de forma irregular, marrones a negras,

que pueden crecer progresivamente¹; tienden a ser indoloras por lo que a menudo, esto lleva a un diagnóstico tardío³. La paciente de nuestro caso presentaba características de lesión avanzada, observándose como placas múltiples, asimétricas, de coloración heterogénea, asociadas a ulceración y provocando inestabilidad protésica debido a su crecimiento. Al respecto, la literatura describe a estas lesiones avanzadas con características similares, entre estas: asimetría, color heterogéneo, múltiples, tendencia al sangrado, dolor, ulceración, inestabilidad en prótesis, movilidad dentaria y retraso en la cicatrización post exodoncia^(1,2)

En pigmentaciones focales, la biopsia es el gold standard para el diagnóstico, y se recomienda especialmente en aquellas mayores a 0,5 cm, como también, si éstas presentan cualquier cambio morfológico durante su seguimiento⁶. Además, ya que la mayoría de los MMO se localizan en paladar y reborde alveolar de pacientes mayores de 50 años, se debe destacar la necesidad de evaluar la mucosa oral de pacientes portadores de prótesis total o parcial, ya que lesiones en etapa temprana, podrían estar ocultas bajo sus prótesis.

La histopatología del MMO es similar a la del melanoma cutáneo. El tumor suele comenzar con una proliferación radial

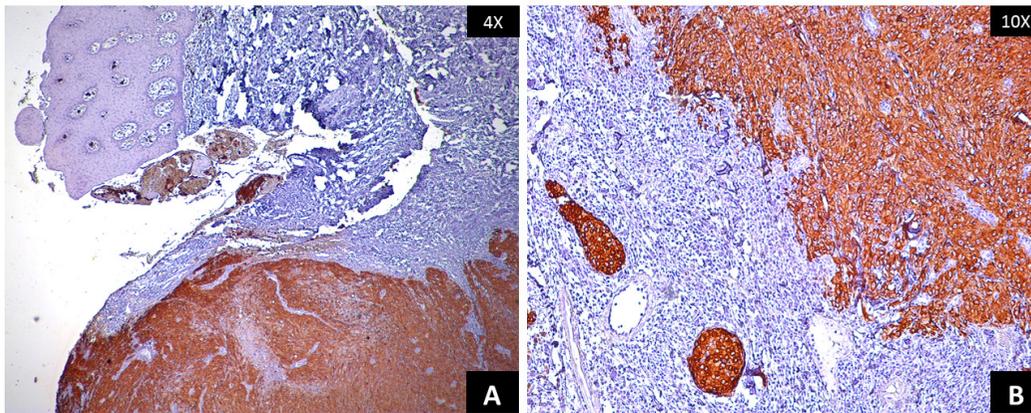


Figura 4: Estudio de inmunohistoquímica. Positividad para Melan A (A) y HMB45 (B) en las células malignas.

de melanocitos atípicos hacia la superficie y lateralmente a lo largo de la capa basal del epitelio. A esto le sigue una fase de crecimiento vertical con melanocitos que invaden los tejidos conectivos subepiteliales⁷. Dos tercios de los casos presentan melanina en cantidad variable, que pueden estar en células tumorales, macrófagos o como partículas extracelulares. La morfología celular del melanoma puede ser muy variada, por lo que el estudio inmunohistoquímico puede ser beneficioso para distinguirlo de otras neoplasias malignas, siendo las células positivas para: proteína S-100, HMB-45, Melan-A y factor de transcripción asociado a microftalmia (MITF) y negativas para queratina^{1,7,8}. En el presente caso, la proliferación estaba compuesta por células redondeadas a plasmocitoides, algunas de ellas, productoras de melanina y fueron positivas para Melan-A y HMB45, lo que confirmó el diagnóstico.

Así como en nuestro caso, que la paciente presentaba lesiones multifocales que en conjunto median más de 3 centímetros, en la mayoría de los pacientes, el tamaño del tumor es bastante grande al momento del diagnóstico y hasta un 50% presenta metástasis en ganglios linfáticos cervicales⁹⁻¹¹. Por esto, junto con la exploración clínica, son obligatorios los estudios de imagen de cabeza y cuello (ecografía o TAC); y de la zona toracoabdominal, para la correcta estadificación tumoral^{6,12}. En nuestro caso la TCCB de la región maxilar, evidenció compromiso óseo del maxilar izquierdo e invasión del tumor en seno maxilar ipsilateral; mientras que el PET/CT de cuerpo completo mostró hipercaptación en zonas maxilar izquierda, adenopatía yugular alta izquierda, pulmonar, adenopatías hiliares y mediastínicas.

El pronóstico del MMO en general es malo, la supervivencia general (SG) a los 5 años varía entre el 12,3-35,3%. Debido a su naturaleza agresiva y su incidencia extremadamente baja, según el American Joint Committee on Cancer, todos los casos se clasifican como etapa alta (T3, T4a y T4b). La existencia de una etapa temprana, que defina el diagnóstico

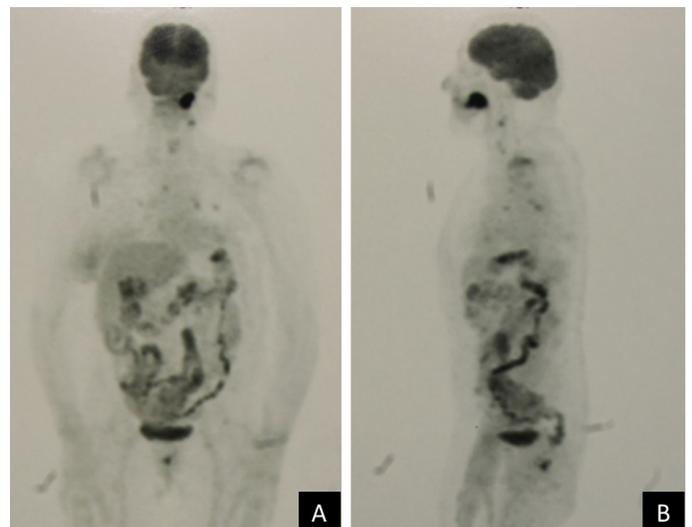


Figura 5: PET/CT de cuerpo completo, vista coronal y sagital. A, B. Hipercaptación en zonas maxilar izquierda, adenopatía yugular alta izquierda, pulmonar, adenopatías hiliares y mediastínicas.

precoz, aún es controvertida en la literatura, debido a la baja prevalencia de casos reportados de MMO y el diagnóstico tardío asociados a estos, sin embargo, un diagnóstico precoz podría ser importante para el pronóstico del paciente¹⁰.

Al respecto, Wu Y. et al en el 2014⁹, clínicamente observaron en MMO, que tamaños mayores a 4 cm y un aspecto nodular, eran factores pronósticos desfavorables independientes para la SG. Posteriormente, los mismos autores en el 2018¹⁰, observaron que las metástasis a linfonodos cervicales y la presencia de ulceración en el tumor, también eran factores independientes de mal pronóstico para la SG; características que nos hablan de etapas avanzadas del tumor. Por el contrario, encontraron que todos los pacientes con MMO nodular M1 cm, tuvieron resultados favorables. Histopatológicamente según la escala de Clark el nivel de invasión I y II tenían una

supervivencia significativamente mejor que los pacientes con invasión de nivel III o IV, junto con esto, una baja incidencia de recurrencias y metástasis

La resección quirúrgica amplia del tumor se considera el gold standard de tratamiento del MMO, mientras que la terapia adyuvante (radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia) aún sigue siendo controvertida^{4,13}. Los pacientes tienen un mal pronóstico independientemente del manejo realizado¹⁴, esto podría explicarse por la tendencia a la metástasis a distancia y recurrencia local, siendo la metástasis a distancia el factor de mortalidad más importante en melanomas mucosos de cabeza y cuello¹⁵.

Desafortunadamente, los casos con invasión temprana y tamaño tumoral pequeño son raros en la literatura. De todas maneras, bajo la evidencia actual, se debe destacar la necesidad de un diagnóstico precoz del MMO para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Conclusión

Se presentó un caso de MMO en etapa avanzada, de extenso tamaño, asociado a ulceración e inestabilidad protésica, con una sobrevida de 3 meses desde el momento del diagnóstico. Dada la agresividad de esta lesión su diagnóstico precoz puede ser importante para el pronóstico del paciente. Se recomienda biopsia incisional de cualquier lesión pigmentada mayor a 0,5 cm, como también, ante cualquier cambio morfológico durante su seguimiento, adicionalmente, sugerimos evaluar de manera rutinaria la mucosa oral en general, especialmente si existe uso de prótesis, ya que podría ocultar lesiones bajo estas.

Bibliografía

- Feller L, Khammissa RAG, Lemmer J. A Review of the Aetiopathogenesis and Clinical and Histopathological Features of Oral Mucosal Melanoma. *The Scientific World Journal*. 2017; 2017:1-7.
- Mohan M, Sukhadia VY, Pai D, Bhat S. Oral malignant melanoma: systematic review of literature and report of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2013 Oct;116(4): e247-54.
- López F, Rodrigo JP, Cardesa A, Triantafyllou A, Devaney KO, Mendenhall WM, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head & Neck*. 2016 Jan;38(1):147-55.
- Thuairé A, Nicot R, Boileau M, Raoul G, Descarpentries C, Mouawad F, et al. Oral mucosal melanoma - A systematic review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022 Feb 5; S2468-7855(22)00032-5.
- Chen F, Zhang Q, Wang Y, Wang S, Feng S, Qi L, et al. KIT, NRAS, BRAF and FMNL2 mutations in oral mucosal melanoma and a systematic review of the literature. *Oncology Letters*. 2018 Jun; 15(6): 9786-9792.
- Lambertini M, Patrizi A, Fanti PA, Melotti B, Caliceti U, Magnoni C, et al. Oral melanoma, and other pigmentations: when to biopsy? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018 Feb;32(2):209-14.
- Montague L, Clark A, Elmer J. Lesions of the oral cavity. En: Gnepp D, Bishop J, Gnepp's: *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck E-Book*. 3rd ed: Elsevier; 2020. p. 188-300
- Woo SB. Pigmented Lesions. En: Bin Woo S, *Oral Pathology: A Comprehensive Atlas and Text*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 193-215
- Wu Y, Zhong Y, Li C, Song H, Guo W, Ren G. Neck dissection for oral mucosal melanoma: Caution of nodular lesion. *Oral Oncology*. 2014 Apr;50(4):319-24.
- Wu Y, Wang L, Ma X, Guo W, Ren G. The existence of early-stage oral mucosal melanoma: A 10-year retrospective analysis of 170 patients in a single institute. *Oral Oncology*. 2018 Dec; 87:70-6.
- Chae YS, Lee JY, Lee JW, Park JY, Kim SM, Lee JH. Survival of oral mucosal melanoma according to treatment, tumour resection margin, and metastases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2020 Nov;58(9):1097-102.
- Williams MD. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Mucosal Melanomas. *Head and Neck Pathology*. 2017 Mar 28;11(1):110-7.
- Perri F, Pisconti S, Favia M, della Vittoria Scarpati G, Conson M, Giuliano M, et al. Optimal multidisciplinary treatment of oral cavity mucosal melanoma. *Anti-Cancer Drugs*. 2017 Mar;28(3):327-34.
- Meleti M, Leemans CR, de Bree R, Vescovi P, Sesenna E, van der Waal I. Head and neck mucosal melanoma: Experience with 42 patients, with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head & Neck*. 2008 Dec;30(12):1543-51.
- Grant-Freemantle MC, Lane O'Neill B, Clover AJP. The effectiveness of radiotherapy in the treatment of head and neck mucosal melanoma: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*. 2021 Jan 14;43(1):323-33.