

# Le mélanome malin de la gencive mandibulaire

N. BOUHAREB, H. SOULDI, S. ROUADI, R.-L. ABADA, M. MAHTAR, M. ROUBAL, A. JANAH, M. ESSAADI, F. KADIRI

*Malignant melanoma of the mandibular gingiva*

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, hôpital du 20-Août-1953, CHU de Casablanca, Maroc.

## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION.** Environ 1 % des mélanomes affectent la muqueuse buccale. Leur pronostic est mauvais malgré le contrôle locorégional. **OBSERVATION.** Une patiente de 47 ans consulte pour une lésion pigmentée de la gencive mandibulaire en regard de la dent 37. L'examen intrabuccal montre une lésion pigmentée noirâtre sur le versant lingual de la région molaire mandibulaire gauche, s'étendant à partir de la 37 vers le trigone rétro-molaire gauche. La biopsie a confirmé le diagnostic de mélanome muqueux nodulaire. Une exérèse chirurgicale large a été réalisée, sans évidemment cervical homolatéral. Le traitement a été complété par une radiothérapie externe de 30 Gy. La patiente est décédée 18 mois après la première consultation. **DISCUSSION.** Le mélanome de la muqueuse buccale est une maladie grave. Le diagnostic est souvent tardif. Il touche préférentiellement la muqueuse palatine et la crête gingivale maxillaire supérieure. Le mélanome malin de la gencive mandibulaire est extrêmement rare. Une lésion pigmentée précède la dégénérescence maligne dans plus d'un tiers des cas. Le taux de survie à cinq ans varie de 5 à 20 %.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The oral melanoma (OM) account for 1% of all melanomas. The prognosis is poor despite an adequate loco regional control of the disease. **OBSERVATION.** A 47 year old women consulted for a blackish lesion of the mandibular gingiva next to tooth 37. Intraoral examination showed a dark pigmented lesion on the lingual side of the left mandibular molar region, extending from tooth 37 to the trine retro left molar. The biopsy confirmed the diagnosis of mucosal nodular melanoma. A wide surgical excision without ipsilateral neck dissection was performed. The treatment was completed by 30 Gy external beam radiotherapy, the patient died 18 months after the first consultation. **DISCUSSION.** Oral melanomas have a poor prognosis probably because they are generally detected late. The most common sites for oral melanomas are the palate and maxillary gingival, malignant melanoma of the mandibular gingiva is extremely rare. About 30% of OM is preceded by areas of oral pigmentation for several months or years. The prognosis is poor with a 5% to 20% five-year survival rate.

Demande de tirés-à-part : [nadouaa.bouchareb@gmail.com](mailto:nadouaa.bouchareb@gmail.com)

## INTRODUCTION

Les mélanomes de la muqueuse buccale représentent 0,2 à 8 % de tous les mélanomes, 0,5 % des tumeurs malignes de la cavité buccale et 48 % des mélanomes de la muqueuse bucco-nasale (Hicks et Flaitz, 2000). La localisation la plus fréquente (80 % des cas) est le palais dur et la gencive maxillaire (Hashemipour, 2007). Malgré leur rareté, ces lésions doivent être évoquées dans le diagnostic différentiel des lésions pigmentées de la muqueuse buccale. En général asymptomatiques, ils sont souvent détectés tardivement, ce qui aggrave leur pronostic.

Comparée au mélanome cutané, l'atteinte buccale surviendrait chez des patients plus âgés (Hicks et Flaitz, 2000). Il existerait une légère prédominance masculine, difficile à mettre en évidence (Hicks et Flaitz, 2000). Le mélanome de la muqueuse buccale serait plus fréquent chez les Japonais (jusqu'à 21 % des mélanomes), chez les Africains et les Indiens d'Amérique du Nord (Takagi et coll., 1974 ; Broomhal, 1967).

Une biopsie est nécessaire pour établir un diagnostic. La chirurgie carcinologique avec des marges saines reste le traitement de choix. Le pronostic est beaucoup plus réservé que son homologue sur la peau. Ici, nous présentons le cas d'un mélanome malin de la gencive mandibulaire.

## OBSERVATION

Une patiente de 47 ans consulte pour une lésion noirâtre de la gencive mandibulaire en regard de la dent 37. D'après la patiente, il s'agit d'une « tache gingivale » pâle évoluant depuis presque 12 mois, et dont la pigmentation a été progressive.

L'examen intrabuccal met en évidence une lésion pigmentée noirâtre sur le versant lingual de la région molaire mandibulaire gauche, s'étendant de la 37 vers le trigone retro-molaire gauche. L'examen extrabuccal ne révèle pas d'anomalie, aucune adénopathie cervicale n'était palpable. La muqueuse buccale ailleurs semble être normale. La biopsie confirme le diagnostic de mélanome muqueux nodulaire, envahissant les tissus sous-muqueux avec des embolies endolymphatiques. La tumeur exprime fortement l'antigène Mage-1 (Melanoma antigen) et est classée HLA A1.

Une exérèse chirurgicale large est réalisée sans évidement cervical homolatéral (fig. 1, 2 et 3). Les marges d'exérèses sont saines, le traitement est complété par une radiothérapie externe de 30 Gy. Six mois après, la tumeur a récidivé, de multiples métastases cervicales et hépatiques sont apparues. Malgré deux cures de chimiothérapie associant cisplatine-dacarbazine, la patiente est décédée 18 mois après la première consultation.

## INTRODUCTION

Melanomas of the oral mucous membrane represent 0.2 to 8% of all the melanomas, 0.5% of the malignant tumors of the oral cavity and 48% of the melanomas of the bucco-nasal mucous membrane (Hicks and Flaitz, 2000). The most frequent location (80% of the cases) is the hard palate and the maxillary gum (Hashemipour 2007). In spite of their rarity, these lesions must be evoked in the differential diagnosis of the pigmented lesions of the oral mucous membrane. Generally asymptomatic, they are often detected late, and this fact aggravates their prognosis.

Compared with the cutaneous melanoma, the oral lesion seems to occur in older patients (Hicks and Flaitz, 2000). There may be a slight majority of men, although it is difficult to highlight this fact (Hicks and Flaitz, 2000). The melanoma of the oral mucous membrane tends to be more frequent in the Japanese (up to 21% of melanomas), Africans and Native North Americans (Takagi et al., 1974; Broomhal 1967).

A biopsy is necessary to establish a diagnosis. Carcinologic surgery with adequate margins remains the most appropriate therapeutic option. The prognosis is much more reserved than its cutaneous counterpart. We will describe here the case of a malignant melanoma of the mandibular gingiva.

## OBSERVATION

A 47-year-old patient consults for a blackish lesion of the mandibular gingiva facing tooth 37. According to the patient, this pale "gingival spot" has been changing for almost 12 months, and its pigmentation was progressive.

The intra-oral examination shows a blackish pigmented lesion on the lingual side of the left mandibular molar region, extending from 37 to the left retromolar trigone. The extraoral examination shows no anomaly, no cervical adenopathy can be detected. The oral mucous membrane seems to be healthy everywhere else.

The biopsy confirms the diagnosis of a nodular mucosal melanoma, invading sub-mucosal tissues with lymphatic emboli. The tumor strongly expresses the Mage-1 antigen (Melanoma antigen) and is classified HLA A1.

A wide surgical excision with no ipsilateral cervical dissection is performed (fig. 1, 2, 3). The excision margins are healthy, the treatment is completed with an external 30-Gy radiation therapy. Six months later, the tumor returned, multiple cervical and hepatic metastases appeared. In spite of two cycles of chemotherapy associating cisplatin and dacarbazine, the patient died 18 months after the first consultation.



Fig. 1, 2. Lésion noirâtre en regard de la dent 37 étendue vers le trigone rétro-molaire.

Fig. 1, 2. Blackish lesion facing tooth 37 extending to the the retromolar trigone.

Fig. 3. Pièce opératoire après l'exérèse chirurgicale.

Fig. 3. Resected specimen after surgical excision.

## DISCUSSION

Les mélanomes muqueux cervico-faciaux sont peu fréquents. Ils siègent principalement dans la cavité orale et dans le tractus naso-sinusal (Chang et coll., 1998 ; Hicks et Flaitz, 2000). En bouche, ils se situent le plus souvent au palais, au niveau du voile et à la gencive supérieure (Chang et coll., 1998). Le mélanome malin de la gencive mandibulaire est extrêmement rare (Hayashi et coll., 2002).

Il survient généralement chez les adultes entre 55 et 65 ans (Sortino-Rachou et coll., 2009). La tumeur présente une légère prédominance masculine. Dans notre cas, l'âge et le sexe de la patiente sont en désaccord avec ces données.

Macroscopiquement, il s'agit le plus souvent d'une lésion œdématisée, plus ou moins pigmentée. Un dégradé de coloration centrifuge et des lésions satellites périphériques peuvent se rencontrer comme chez notre patiente (Meleti et coll., 2007). Dans 30 % des cas, une pigmentation muqueuse précéderait l'apparition tumorale (de 10 mois à plusieurs années) (Meleti et coll., 2007 ; Rapini et coll., 1985). La surface lésionnelle peut être lisse ou ulcérée. Il peut exister un saignement, des douleurs, une mobilité dentaire ou un retard de cicatrisation après extraction. L'interrogatoire et l'examen

## DISCUSSION

Mucosal malignant melanomas of the head and face are rare. They are generally situated in the oral cavity and in the nasosinusal tract (Chang et al., 1998; Hicks and Flaitz, 2000). Inside the mouth, they are mostly situated on the soft palate and on the upper gingiva (Chang et al., 1998). The malignant melanoma of the mandibular gingiva is extremely rare (Hayashi et coll., 2002).

It generally occurs in adults aged 55 to 65 years old (Sortino-Rachou et al., 2009), with a slight majority of men. In the present case, the patient's age and sex question these data.

Macroscopically, it is an oedematous, more or less pigmented lesion. A gradual centrifugal fading out of color as well as peripheral satellite lesions can be seen, like in our patient's case (Meleti et coll., 2007). In 30% of the cases, a mucosal pigmentation precedes the tumor appearance (from ten months to several years) (Meleti et al., 2007 ; Rapini et al., 1985). The lesion surface can be smooth or ulcerated. There also may be bleeding, pains, a dental mobility or a delayed healing after an

clinique doivent éliminer une métastase endobuccale d'un mélanome cutané. Le bilan d'extension comprend un scanner ou une IRM cervico-faciale, un scanner thoraco-abdominal, une scintigraphie osseuse et, si possible, un PET scan.

L'étiologie du mélanome de la muqueuse buccale n'est pas encore connue. Les facteurs de risque pourraient être le tabac, un traumatisme ou une exposition au formaldéhyde (Hicks et coll., 2000 ; Rapini et coll., 1985). Seules l'histologie et l'analyse immunocytochimique confirment le diagnostic et éliminent les autres diagnostics différentiels.

Les marqueurs le plus souvent utilisés sont la protéine S100 – c'est l'anticorps dirigé contre une protéine participant dans la chaîne de calcium (calcium-channel binding protein) et présente durant la différenciation des cellules mélanocytes ; il s'agit d'une glycoprotéine cytoplasmique de 10kDa –, l'HMB45 – cet anticorps marque une glycoprotéine cytoplasmique de 10 kDa ; il marque les mélanocytes adultes et fœtaux, les mélanocytes bénins et néoplasiques, les cellules nœviques intra-épidermiques, et les nœvus bleus – et le Melan-A.

Melan-A est une protéine exprimée par les mélanomes et par les cellules mélanocytaires adultes bénignes. Elle a été identifiée initialement comme cible de lymphocytes T cytotoxiques (Meleti et coll., 2007). Dans deux tiers des mélanomes de la muqueuse orale, la p53 est altérée (Korabiowska et coll., 1995). Dans 25 % des cas, il existe des adénopathies cervicales. Ce taux est d'ailleurs plus important que dans les mélanomes cervico-faciaux (Hicks et Flaitz, 2000). Les métastases à distance sont surtout pulmonaires, médiastinales, cérébrales, hépatiques, osseuses et, plus rarement, surrénaliennes, thyroïdiennes, pancréatiques et cutanées (Hicks et Flaitz, 2000).

Les classifications utilisées habituellement dans les mélanomes cutanés sont difficilement applicables. Il manque des éléments histologiques comparables au derme papillaire et réticulaire pour déterminer le niveau d'invasion de Clark. La mesure de l'épaisseur tumorale de Breslow est souvent difficile dans ce type de mélanome (Prasad et coll., 2004).

Prasad et coll. (2004) ont modifié la classification TNM des mélanomes cervico-faciaux en proposant trois subdivisions au stade I :

**Stade I. Tumeur primitive localisée sans atteinte ganglionnaire ni métastatique.**

Niveau 1 : mélanome *in situ* sans évidence d'invasion ou avec micro-invasion. Lésion située au-dessus de la membrane basale.

Niveau 2 : invasion jusqu'à la lamina propria (entre la membrane basale et le tissu conjonctif, périoste ou périchondre).

Niveau 3 : envahissement des tissus profonds (muscle, os, cartilage).

**Stade II. Métastases vers les ganglions lymphatiques régionaux.**

**Stade III. Métastases à distance.**

Le mauvais pronostic de ces mélanomes semble être lié au diagnostic tardif et à la proximité des structures osseuses et musculaires (Hicks et Flaitz, 2000).

*The interview and the clinical examination have to eliminate the endobuccal metastasis of a cutaneous melanoma. The extension assessment includes a scanner or a cervicofacial MRI, a thorax and abdomen scan, an osseous scintigraphy as well as a PET-scan, if possible.*

*The etiology of the melanoma of the oral mucous membrane is still unknown. The risk factors could be tobacco, a trauma or an exposure to formaldehyde (Hicks et al., 2000 ; Rapini et al., 1985).*

*Only the histology and the immunocytochemical analysis can confirm the diagnosis and eliminate the other differential diagnoses.*

*The most used markers are the S100 protein (it is the antibody directed to calcium-channel binding protein which is present during the differentiation in melanocyte cells. It is a 10-kDa cytoplasmic glycoprotein.), the HMB45 (this antibody marks a 10-kDa cytoplasmic glycoprotein. It marks the mature and foetal melanocytes, the benign and neoplastic melanocytes, the intraepidermal nevus cells and the blue nevus.) as well as the melan-A.*

*Melan-A is a protein expressed by melanomas as well as benign mature melanocytic cells. It was initially identified as a target of cytotoxic T lymphocytes (Meleti et al., 2007). In two thirds of the melanomas of the oral mucous membrane, the p53 is altered (Korabiowska et al., 1995). In 25% of the cases, cervical adenopathy can be detected. As a matter of fact, this rate is higher than in the cervicofacial melanomas (Hicks and Flaitz, 2000). The remote metastases are mostly pulmonary, mediastinal, cerebral, hepatic, osseous and more rarely adrenal, thyroid, pancreatic and cutaneous (Hicks and Flaitz, 2000).*

*The classifications that are usually used in cutaneous melanomas are hardly helpful in such cases. Histological elements comparable to the papillary and reticular dermis are missing to determine Clark's level of invasion. The measurement of Breslow thickness is often difficult to use with this type of melanoma (Prasad et al., 2004). Prasad et al. changed the TNM classification for the cervicofacial melanomas by proposing three subdivisions in stage I:*

**Stage I. localized primitive tumor with no ganglion or metastasis.**

*- Level 1: in situ melanoma without obvious trace of invasion or with micro-invasion. Lesion situated over the basement membrane.*

*- Level 2: invasion up to propria lamina (between the basement membrane and the connective tissue, periosteum or perichondrium).*

*- Level 3: invasion of deep tissues (muscle, bone, cartilage).*

**Stage II: metastases in the regional lymph nodes.**

**Stage III: remote metastases.**

*The poor prognosis for these melanomas seems connected to the late diagnosis and to the closeness of the osseous and muscular structures (Hicks and Flaitz, 2000).*

L'épaisseur tumorale, l'ulcération, la nécrose, la localisation, l'envahissement vasculaire, les adénopathies, le polymorphisme cellulaire tumoral, la présence de cellules indifférenciées, l'architecture pseudopapillaire ou sarcomatoïde sembleraient jouer un rôle plus ou moins important dans ce pronostic (Prasad et coll., 2004). Le traitement n'est pas consensuel. Quel que soit le traitement proposé, le pronostic reste mauvais. Le taux de survie à cinq ans varie de 5 à 20 % (Hicks et Flaitz, 2000 ; Meleti et coll., 2007). Une exérèse large associée ou non à un évidement cervical est souvent préconisée.

Bien que ces tumeurs soient peu radiosensibles, la radiothérapie est proposée en cas d'envahissement ganglionnaire avec effraction capsulaire.

Les protocoles de chimiothérapie et d'immunothérapie ne semblent pas être curatifs actuellement. Les mélanomes de la cavité buccale ont un pronostic plus sombre que le mélanome cutané. Il existe plusieurs critères qui peuvent être utilisés pour évaluer le pronostic du mélanome malin.

En 2002, Prasad et coll. ont révélé que la présence d'une invasion vasculaire était un important facteur pronostique défavorable pour les mélanomes, car une fois que la tumeur a eu accès à la circulation lymphatique et sanguine, sa propagation à des sites distants est facilitée. Suite à cette ligne d'analyse, les métastases à distance restent un facteur pronostique ayant le plus d'impact pour ces tumeurs (Lourenno et coll., 2009).

L'indice de Breslow et le système de classement Clark n'ont pas été validés comme prédicteurs pronostiques dans les mélanomes de la cavité orale, probablement en raison de la rareté de cette lésion (Hashemipour, 2008). Selon Pilskin, le taux de survie à 5 ans pour tous les mélanomes de la cavité orale est d'environ 7 % (Rajendran et Sivapada Sundaram, 2009).

**ATTENTION : l'AJCC a proposé une nouvelle classification TNM en mars 2000**, tout en sachant que la classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons et dans la littérature est celle de l'AJCC/UICC (UICC, 1992).

## CONCLUSION

Les mélanomes malins primaires de la muqueuse orale sont extrêmement rares et biologiquement agressifs. Ils miment cliniquement beaucoup d'autres lésions pigmentées de la cavité buccale. Les praticiens dentaires et médicaux qui traitent les lésions orales devraient éliminer le mélanome malin en première intention dans le diagnostic différentiel des lésions pigmentées parce qu'un diagnostic précoce du mélanome améliore le pronostic.

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun.

*The tumoral thickness, the ulceration, the necrosis, the location, the vascular invasion, the adenopathies, the tumor cellular polymorphism, the presence of undifferentiated cells, the pseudopapillary or sarcomatoid structure seem to play a more or less significant role in this prognosis (Prasad et al., 2004). The treatment is not consensual. Whatever the treatment, the prognosis remains bad. The rate of survival in five years varies from 5 to 20% (Hicks and Flaitz, 2000 ; Meleti et al., 2007). An associated wide excision with no cervical dissection is often recommended.*

*Although these tumors are not very radiosensitive, radiotherapy is proposed in case of lymph invasion with capsular effraction.*

*The chemotherapy and immunotherapy protocols do not seem to be curative for the moment. The melanomas of the oral cavity have a darker prognosis than the cutaneous melanoma. There are several criteria which can be used to assess the prognosis of a malignant melanoma.*

*In 2002, Prasad et al. showed that the presence of a vascular invasion was an important unfavorable prognosis factor for melanomas, because once the tumor has had access to the blood and lymph circulation, its propagation in distant sites is easier. Following this analysis, the remote metastases remain the most significant prognosis factor concerning these tumors (Lourenno et coll., 2009).*

*The Breslow index and Clark's classification have not been validated as prognostic and predictive factors in the melanomas of the oral cavity, probably because of the rarity of this lesion (Hashemipour 2008). According to Pilskin, the rate of survival in 5 years for all the melanomas of the oral cavity is about 7% (Rajendran and Sivapada Sundaram, 2009).*

*IMPORTANT: the AJCC released a new TNM classification in March 2000. While being aware that the most used classification in Anglo-Saxon countries as well as in the literature is the the AJCC/UICC classification (UICC in 1992).*

## CONCLUSION

*The primary malignant melanomas of the oral mucous membrane are extremely rare and biologically aggressive. They clinically look like many other pigmented lesions of the oral cavity. The dental and medical practitioners treating oral lesions must eliminate the malignant melanoma in first intention in the differential diagnosis of the pigmented lesions because an early diagnosis of the melanoma may improve its prognosis.*

## CONFLICT OF INTERESTS

None.

Traduction : Marie Chabin

## BIBLIOGRAPHIE

BROOMHALL C. – Malignant melanoma of the oral cavity in Ugandan Africans. *Br J Surg* 1967;54:581–584.

CHANG A.E., KARNELL L.H., MENCK H.R. – The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664–1678.

HASHEMIPOUR M.S. – Malignant melanoma of the oral cavity. *J Dent* 2007;4:44–51.

HASHEMIPOUR M.S. – Malignant melanoma of the oral cavity: A review of literature. *Indian J Dent Res* 2008;19:47–51.

HAYASHI T., ITO J., KATSURA K., HONMA K., SHINGAKI S., IKARASHI T., SAKU T. – Malignant melanoma of the mandibular gingiva: the usefulness of fat-saturated MRI. *Dentomaxillofac Radiol* 2002;31:151–153.

HICKS M.J., FLAITZ C.M. – Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000; 36:152–169.

KORABIOWSKA M., BRINCK U., HOENIG J.F., BARTKOWSKI S.B., KELLNER S., MARX D., SCHAUER A. – Significance of P-53 antigen in malignant melanomas and naevi of the head and neck area. *Anticancer Res* 1995;15:885–889.

LOURENNO S.V., A.M.S., SOTTO M.N., BOLOGNA S.B., GIACOMO T.B., BUIM M.E., COUTINHO-CAMILLO C.M., SILVA S.D., LANDMAN G., SOARES F.A., SIMONSEN NICO M.M. – Primary Oral Mucosal Melanoma: A series of 35 new cases from South America. *Am J Dermatopathol* 2009;31:323–330.

MELETI M., LEEMANS C.R., MOOI W.J., VAN DER WAAL I. – Oral malignant melanoma: the amsterdam experience. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2181–2186.

MELETI M., LEEMANS C.R., MOOI W.J., VESCOVI P., VAN DER WAAL I. – Oral malignant melanoma: a review of the literature. *Oral Oncol* 2007;43:116–121.

PRASAD M.L., PATEL S.G., HUVOS A.G., SHAH J.P., BUSAM K.J. – Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004;100:1657–1664.

RAJENDRAN R., SIVAPADA SUNDARAM B. – Benign and Malignant tumors of the oral cavity. In: Shafer, Hine, Lavy, editors. *Shafer's Text book of oral pathology*. India: Elsevier 2009:120–127.

RAPINI R.P., GOLITZ L.E., GREER J.R. R.O., KREKORIAN E.A., POULSON T. – Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer* 1985;55:1543–1551.

SORTINO-RACHOU A.M., CANCELA MDE C., VOTI L., CURADO M.P. – Primary oral melanoma: Population-based incidence. *Oral Oncol* 2009;45:254–258.

TAKAGI M., ISHIKAWA G., MORI W. – Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974;34:358–370.