

Mélanomes muqueux de la tête et du cou : état actuel des pratiques et controverses

Idriss Troussier ¹, Anne-Catherine Baglin ^{2,8}, Pierre-Yves Marcy ^{3,8}, Caroline Even ^{4,8}, Antoine Moya-Plana ^{5,8}, Marco Krengli ⁶, Juliette Thariat ^{7,8}

Reçu le 12 janvier 2015 Accepté le 14 avril 2015 Disponible sur internet le : 26 mai 2015

- 1. CHRU de Poitiers, oncologie radiothérapie, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France
- Hôpital Lariboisière, department of pathology, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France
- 3. Centre Lacassagne, department of radiology, 33, avenue de la Lanterne, 06189 Nice, France
- 4. Institut Gustave-Roussy, department of medical oncology, rue Camille-Desmoulins, 94000 Villejuif, France
- Institut Gustave-Roussy, department of head and neck surgery, rue Camille-Desmoulins. 94000 Villejuif, France
- University Hospital "Maggiore della Carità", division of radiotherapy, via Solaroli, 17, 28100 Novara, Italie
- Centre Lacassagne, département de radiothérapie, 227, avenue de la Lanterne, 06200 Nice, France

Correspondance:

Idriss Troussier, CHRU de Poitiers, oncologie radiothérapie, 2, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers, France. idriss.troussier@me.com

Mots clés

Mélanome muqueux Mélanome Tête et cou Voies aéro-digestives supérieures Nasosinusien Sinus Cavité buccale Traitement Biologie moléculaire Pronostic

Résumé

Les mélanomes muqueux de la tête et du cou (principalement nasosinusiens ou de la cavité buccale) représentent 1 % des cancers, 4 % des mélanomes et plus de 50 % des mélanomes muqueux. La survie à cinq ans est de 20 à 30 %, liée à des décès par évolution locale ou métastatique. Le diagnostic, difficile, nécessite un immunomarquage adapté et peut justifier une relecture anatomo-pathologique. L'histoire clinique et les anomalies moléculaires diffèrent de celles des mélanomes cutanés. Le traitement, validé en réunion de concertation multidisciplinaire spécialisée, est une chirurgie d'exérèse suivie d'une radiothérapie postopératoire conformationnelle normofractionnée. La pratique de la chirurgie endoscopique devra être évaluée prospectivement, de même que l'analyse des berges et marges pour leur impact sur la stratégie adjuvante. Un curage ganglionnaire est recommandé pour les mélanomes muqueux de la cavité buccale ; il n'est pas recommandé pour les mélanomes nasosinusiens NO. La pratique du ganglion sentinelle est réservée aux essais thérapeutiques. Les tumeurs non opérables peuvent être traitées par radiothérapie exclusive. Un ciblage basé sur la biologie moléculaire doit être discuté chez les patients en situation métastatique, compte tenu des faibles taux de réponse aux chimiothérapies

⁸ Au nom du REFCOR (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares).





classiques et d'anomalies moléculaires spécifiques des mélanomes muqueux. Les inhibiteurs de c-Kit et les modulateurs de l'immunité anti-tumorale semblent prometteurs.

Keywords

Mucosal melanoma Melanoma Head and neck Sinonasal Sinus Oral cavity Molecular biology Prognosis

Summary

Mucosal melanomas of the head and neck: State of the art and current controversies

Mucosal melanomas of the head and neck (sinonasal and oral cavity) account for 1% of neoplasms, 4% of all melanomas and over 50% of all mucosal melanomas. They have a high metastatic potential. Five-year overall survival does not exceed 30%. Diagnosis may be difficult and includes adequate immunohistochemical staining. Risk factors, presentation and molecular biology are different from those of cutaneous melanomas. The mainstay of treatment is surgery and postoperative radiotherapy. Endoscopic surgery should be evaluated prospectively. Neck dissection is recommended for NO oral cavity melanomas, while it can generally be omitted for sinonasal melanomas. Inoperable tumors can be treated with exclusive radiotherapy. Molecular guidance for metastatic cases is a relevant option despite low level of evidence, based on the rarity of disease and low response rates to chemotherapy. c-KIT inhibitors and immunotherapy appear promising.

Introduction

Épidémiologie et présentation clinique

Le premier cas de mélanome muqueux a été publié en 1856. Les mélanomes cutanés représentent 90 % de tous les mélanomes. Les mélanomes muqueux de la tête et du cou représentent 0,03 % de tous les cancers, moins de 4 % de tous les mélanomes. Les mélanomes muqueux de la tête et du cou représentent 55 % de tous les mélanomes muqueux. Les mélanomes muqueux sont plus fréquents dans les tissus des muqueuses issues de l'ectoderme comme le nasopharynx, le larynx, l'arbre trachéo-bronchique et l'œsophage. Les mélanomes des fosses nasales et des sinus représentent 61 % des cas et ceux de la cavité buccale 13 %. Au niveau des cavités nasales, la partie antérieure de la cloison est la plus couramment atteinte, suivie par le cornet moyen et le cornet inférieur. Les mélanomes muqueux de la tête et du cou sont très rares dans le cornet supérieur, la région olfactive, et l'ethmoïde. Dans la cavité buccale, le palais et la gencive alvéolaire sont les sites les plus courants, suivis par la muqueuse inférieure et supérieure labiale, la muqueuse buccale et la langue. On peut aussi en détecter au niveau du pharynx, du larynx (dominé par la région supraglottique), ou de l'œsophage cervical.

L'âge moyen au moment du diagnostic varie entre 65 et 70 ans, plus tardif que dans les mélanomes cutanés [1]. Le sex-ratio est proche de 1. Les mélanomes muqueux de la tête et du cou représentent 1,3 % des mélanomes chez les patients caucasiens [1–3], 11,8 % chez ceux de phototype noir mais la plus forte incidence est rapportée chez des patients japonais. Leur incidence a augmenté mais, contrairement aux mélanomes cutanés, n'est pas attribuée à une augmentation de l'exposition solaire. Des infections par des virus comme l'HPV (Human

Papilloma Virus), l'herpès, le BK et le JC, du nom des deux patients chez lesquels avait été découverte cette association, ont été suspectées [2]. L'exposition au formaldéhyde dans les mélanomes nasosinusiens, le tabac [2] (par hyperproduction de mélanocytes) et/ou une mélanose orale [3] dans les mélanomes de la cavité buccale sont des facteurs de risque. Toute lésion pigmentée focale ou diffuse nécessite une biopsie à visée diagnostique et justifie une surveillance. Une métastase muqueuse d'un mélanome cutané (antécédents évocateurs de mélanome cutané ou oculaire ou de naevus cutané qui aurait régressé) doit être écartée. Les mélanomes mugueux de la tête et du cou ont une présentation maculaire, nodulaire ou ulcérée, bien circonscrite ou irrégulière et pigmentée (noir, gris, violet, rouge) dans 50 % à 75 % des cas (moins fréquemment pigmentée dans les nasosinusiens) [3–5] de manière diffuse, focale ou achromique (sans pigment). Des symptômes non spécifiques sont possibles, tels que ulcération, douleur, paresthésies ou mobilité dentaire pour les mélanomes de la cavité buccale, ou ulcération, obstruction nasale, épistaxis intermittente et/ ou des céphalalgies antérieures dans les localisations nasosinusiennes. Les tumeurs du nasopharynx sont le plus souvent polypoïdes. Les mélanomes nasosinusiens sont souvent ulcérés, polypoïdes et infiltrants.

Anatomo-pathologie

Caractéristiques microscopiques

La prolifération cellulaire est faite de plages de cellules peu cohésives, parfois dissociées par des foyers hémorragiques et remaniées par de la nécrose. Les cellules sont grandes, irrégulières, avec de gros noyaux nucléolés proéminents et des cytoplasmes souvent éosinophiles. Des atypies cytonucléaires et des



mitoses sont souvent retrouvées. La présence de pigment mélanique est variable à l'intérieur des cellules tumorales et/ou des macrophages et le diagnostic peut être très difficile dans les mélanomes muqueux non pigmentés. Le stroma est grêle avec rarement un infiltrat inflammatoire. Les mélanocytes malins infiltrent le chorion et peuvent avoir une extension épithéliale. Ils peuvent cependant être strictement intra-épithéliaux, en particulier dans les lésions de la cavité buccale. L'architecture peut être épithélioïde, fusiforme, périvasculaire ou plus rarement papillaire ou desmoplastique. Elle est souvent polymorphe. Les aspects cytologiques peuvent être épithélioïdes, fusiformes, plasmocytoïdes, rhabdoïdes, à cellules géantes, indifférenciés ou mixtes. Une présentation strictement épithélioïde en cytologie est souvent associée à un pronostic péjoratif [1]. Leur architecture tissulaire et leur cytologie polymorphes [3,6] induisent des erreurs diagnostiques fréquentes [7], à l'opposé des mélanomes cutanés de diagnostic plus aisé.

Immuno-histochimie

Un panel de trois marqueurs [S100 (polyclonal), HMB45, Melan A] permet généralement de faire le diagnostic. La protéine S100 est la plus sensible, tandis que les autres sont plus spécifiques. La tyrosinase (clone T311), et le MITF (facteur de transcription microphtalmique) sont généralement aussi positifs [8]. Les marquages anti-cytokératine, les marqueurs lymphoïdes (CD45, CD3, CD20), les marqueurs neuroendocrines (chromogranine, synaptophysine, CD56) sont le plus souvent négatifs. Cependant, certaines lésions peuvent présenter un phénotype aberrant avec l'expression de certaines cytokératines, EMA, ACE, AML, desmine, CD68, marqueurs neuroendocrines et calponine [7].

Biologie moléculaire

Les mélanomes muqueux ont des anomalies moléculaires très différentes de celles des mélanomes cutanés [9,10]. Les mutations activatrices de l'oncogène BRAF, notamment BRAF V600E, sont très rares. Les mutations NRAS sont assez fréquentes [11]. Des mutations activatrices de c-KIT (K642E, L576P, D816H et V559A), des amplifications géniques, et sa surexpression (récepteur tyrosine kinase), ont été retrouvées dans 39 % des cas (15 sur 38 mélanomes des muqueuses) [12]. c-Kit est impliqué dans les étapes précoces de la cancérogenèse, et dans la croissance, la différenciation, la migration et la prolifération des mélanocytes, expliquant possiblement la surexpression de c-Kit dans les mélanocytes des lésions de la muqueuse buccale [13]. Les mélanomes nasosinusiens surexpriment c-Kit [9,14,15]. Les profils d'aberrations chromosomiques des mélanomes nasosinusiens peuvent être assez variables [16].

Les diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont nombreux et d'autant plus difficiles à éliminer que la présentation est achromique et ulcérée. La place de l'immuno-histochimie est alors fondamentale. Les mélanomes épithélioïdes des mugueuses peuvent être pris à tort pour des carcinomes indifférenciés nasosinusiens (SNUC), des carcinomes épidermoïdes peu différenciés, des carcinomes à grandes cellules neuroendocrines et des lymphomes anaplasiques. Les sarcomes, les carcinomes à cellules périphériques de la gaine des nerfs, le sarcome synovial, et les carcinomes à cellules fusiformes sont des diagnostics différentiels des mélanomes fusiformes. Les neuroblastomes olfactifs, les sarcomes d'Ewing, les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET), les lymphomes, les plasmocytomes, les rhabdomyosarcomes alvéolaires et les carcinomes à cellules neuroendocrines sont des diagnostics différentiels des mélanomes muqueux à cellules rondes. Les mélanomes muqueux chez les enfants sont moins agressifs que les lésions similaires chez les patients adultes, probablement liés à un phénotype différent de celui rencontré chez les patients adultes.

Classifications

La classification de Ballantyne distingue le stade I correspondant à une atteinte limitée à la lésion primitive, le stade II à un envahissement ganglionnaire, et le stade III à une atteinte métastatique à distance [17]. La classification de Prasad a subvidivisé le stade de Ballantyne I [18] en un 1^{er} stade correspondant à des mélanomes in situ (sans envahissement ou avec une micro-invasion), le 2^e à l'atteinte de la lamina propria et le 3^e à l'invasion des tissus profonds (par exemple, le muscle squelettique, l'os, ou le cartilage). Les tumeurs pseudopapillaires (cellules tumorales regroupées autour des vaisseaux sanguins) et sarcomatoïdes sont de mauvais pronostic [18]. La classification TNM de l'AJCC 2009 utilisée pour les mélanomes de la tête et du cou (tableau I) n'est pas spécifique des mélanomes muqueux. La classification TNM des carcinomes de la tête et du cou, dans laquelle les mélanomes muqueux sont classés comme leurs homologues squameux basés sur le site d'origine notamment pour la cavité nasale et les sinus. semble avoir une bonne valeur pronostique [17]. Cette classification est utilisée dans les recommandations du NCCN. Elle commence pour les mélanomes muqueux par le stade III. Les mélanomes confinés à la muqueuse sont T3, ceux envahissant de façon limitée le cartilage ou l'os sont T4a, et ceux très localement avancés et habituellement non résécables T4b (figure 1)

Bilan diagnostique

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2012 version 1) recommande une biopsie, un examen anatomo-pathologique incluant la recherche HMB45, S100, et Melan A, une fibroscopie des VADS et un scanner et/ou IRM pour déterminer l'extension anatomique des lésions en particulier pour celles situées au niveau des sinus. L'IRM est utile pour les mélanomes pigmentés du fait des propriétés magnétiques de la mélanine induisant un hypersignal sur les séquences T1 et T2 [19]. L'IRM fonctionnelle avec étude du coefficient de diffusion apparent



Tableau | Septième édition de la classification TNM AJCC 2009 pour les mélanomes de la tête et du cou, extraite de la TNM des cancers ORL

Classification des tumeurs des mélanomes de la tête et du cou				
T3	Épithélium/sous-muqueuse			
T4a	Atteinte des tissus mous, des cartilages, des os ou de la peau			
T4b	Atteinte cérébrale, dure-mère, base du crâne, des nerfs crâniens, espace masticateur, carotide, espace pré-vertébral, les structures médiastinales, le cartilage, les muscles ou os			
Stades	Tumeur	Ganglions	Métastases	
III	T3	N0	MO	
IVA	T4a	N0	MO	
IVB	T3-T4a/T4b	N1/tout N	MO	
IVC	Tout T	Tout N	M1	

(ADC) [20], et le 3'-désoxy-3'-[18F] fluorothymidine (FLT) et [11C] méthionine par émission de positons/tomodensitométrie (TEP/CT) semblent prometteurs [21]. Une imagerie thoracique est indiquée et un TEP/CT peut être recommandé pour exclure des métastases à distance, étant donné le taux élevé de métastases des mélanomes muqueux.

Traitement

Le NCCN 2012 version 1 proposent deux stratégies thérapeutiques distinctes en fonction du site du primitif nasosinusien ou aux autres localisations (cavité buccale, oropharynx, larynx et hypopharynx). Il n'y a pas d'essais randomisés comparant les modalités de traitement comme la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou immunothérapie spécifique dans les mélanomes muqueux. La décision doit être multidisciplinaire.

Chirurgie

La résection chirurgicale monobloc avec des marges saines est le traitement historique de référence, chaque fois que la tumeur est jugée résécable, et une radiothérapie postopératoire est généralement associée [35]. Pour les tumeurs malignes nasosinusiennes, il s'agit d'une chirurgie radicale ouverte en général par rhinotomie latérale [22]. L'évaluation de la résécabilité prend en compte la capacité à obtenir des marges saines, à reconstruire la zone opérée et à pouvoir rééduguer le patient sur le plan fonctionnel. Les critères de non-résécabilité concernent des lésions principalement T4b avec atteinte des muscles ptérygoïdiens, plus ou moins associées à un trismus sévère, une extension à la base du crâne (par exemple, l'érosion des plaques ptérygoïdes ou sphénoïde, l'élargissement du foramen ovale), l'atteinte du parenchyme cérébral, l'invasion de l'artère carotide commune ou interne, l'atteinte cutanée, du fascia prévertébral ou des vertèbres cervicales et/ou la présence de métastases sous-cutanées. Lorsqu'une invasion péri-neurale est suspectée, les sections proximales et distales doivent être soigneusement évaluées. Les nerfs crâniens doivent être conservés sauf en cas d'atteinte macroscopique.

La morbidité d'une chirurgie ouverte est assez importante. Ainsi, sur une cohorte multicentrique de 1193 patients, Ganly et al. ont rapporté un taux de 36,3 % de complications postopératoires des résections craniofaciales surtout des voies externes avec atteinte basi-crânienne dont 16,2 % de complications neurologiques et 5 % de mortalité périopératoire. Certains gestes pour d'autres localisations ne sont pas associés à une morbi-mortalité aussi importante [23].

La chirurgie endoscopique a, dans ce contexte, le potentiel de limiter la morbidité opératoire [27,28] et des résultats préliminaires suggèrent un pronostic similaire après chirurgie ouverte ou endoscopique en cas de mélanome nasosinusien [29] sous réserve d'un respect des contre-indications [22]. Le développement de techniques mini-invasives, telles que la chirurgie endoscopique est d'autant plus justifié que la survie globale médiane est courte, de l'ordre de 24 mois [29] avec des décès par récidive locale ou métastases. Il est cependant à noter que la chirurgie endoscopique ne permet généralement pas une résection monobloc mais une analyse spatiale des berges et marges est parfois difficile. Or, quels que soient l'approche chirurgicale et le type de résection (monobloc ou fragmentée), la définition des berges et marges est essentielle pour la définition des volumes et surtout des doses d'irradiation, dans la mesure où une résection incomplète nécessite une dose plus élevée, ce qui induit une différence substantielle en termes de risque de toxicités sévères [24–26]. Le rôle pronostique d'une résection monobloc et de marges saines (berges non envahies et marges de 1,5 à 2 cm lorsque la chirurgie permettant de les obtenir n'est pas mutilante, et sinon > 5 mm) est probablement amoindri par les nombreux échecs métastatiques, expliquant peut-être les résultats comparables de la chirurgie ouverte ou endoscopique dans des séries rétrospectives.



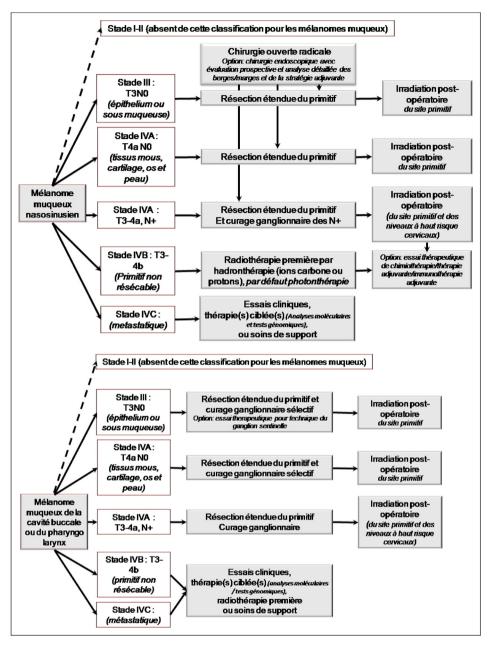


FIGURE 1

Arbres décisionnels

L'indication de curage cervical dépend de la présence d'adénopathies et de la localisation primitive [30]. Plus de 25 % des patients atteints d'un mélanome de la cavité buccale ont des métastases ganglionnaires, un curage systématique est justifié, et ce d'autant que le taux de récidive ganglionnaire est élevé (70 %). En revanche, 6 % des mélanomes nasosinusiens ont un envahissement ganglionnaire, ce qui ne justifie pas un curage systématique en cas de présentation N0 d'autant que les récidives de mélanomes nasosinusiens sont soit locales, soit métastatiques et que le contrôle régional obtenu par un curage ganglionnaire ne semble pas apporter de bénéfice en survie. L'étendue, la bilatéralité du curage sont fonction des niveaux ganglionnaires atteints et du site du primitif. La technique du ganglion sentinelle chez les patients ayant un risque ganglionnaire élevé est une voie d'investigation sans validation en routine actuellement.





Radiothérapie

Les cellules des mélanomes ont une forte capacité de réparation de l'ADN endommagé par des lésions sublétales. Les valeurs du rapport α/β pour les mélanomes cutanés et muqueux vont de 1,6 à 6 Gy, variables avec les anomalies chromosomiques observées [16]. Un hypofractionnement avec des fractions de 4–6 Gy est théoriquement avantageux du fait de la radiorésistance relative des cellules de mélanome pour maximiser le contrôle local [31]. Cependant, la proximité des voies optiques et du système nerveux central dans les mélanomes nasosinusiens nécessite d'utiliser des techniques d'irradiation très « précises » comme l'hadronthérapie par protons ou ions carbone pour limiter le risque de complications.

Radiothérapie adjuvante

Temam, Owens, Krengli, et Benlyazid et al. pour le GETTEC (Groupe d'étude des tumeurs de la tête et du cou) ont montré une amélioration du contrôle local de 62 % vs 26 %, 83 % vs 55 %, et de 71 % vs 57 % à trois ans chez les patients traités par chirurgie et radiothérapie par rapport à ceux traités par chirurgie seule, respectivement [32-35]. Dans la série du GETTEC, les rechutes locorégionales s'accompagnaient d'un risque accru de métastases à distance. Le taux de métastases était plus élevé dans le groupe radiothérapie, dans lequel les lésions étaient plus avancées [35]. Ce biais pourrait en partie expliquer que la radiothérapie n'ait pas d'impact sur la survie [35]. Bien qu'il existe des études contradictoires, ces quatre études rétrospectives font recommander une irradiation adjuvante pour leur avantage en termes de contrôle local, avec un niveau de preuve suffisant selon le NCCN [36], notamment parce que la majorité des patients meurent de métastases et que l'optimisation du contrôle local est utile pour préserver la qualité de vie. On peut cependant relever que les recommandations actuelles préconisent une radiothérapie indépendamment de l'étendue et de l'épaisseur de la lésion. Certains mélanomes de la cavité nasale localisés pourraient peut-être être contrôlés par chirurgie seule, itérative en cas de récidive locale [37]. En adjuvant, l'irradiation repose sur un fractionnement classique de 1,8 à 2 Gy par fraction jusqu'à 60-70 Gy en 6 à 7 semaines par radiothérapie conformationnelle, si possible avec modulation d'intensité en raison de la proximité d'organes à risque. Un hypofractionnement n'est pas recommandé en adjuvant sur la base des publications actuelles mais peut l'être pour une irradiation exclusive en hadronthérapie par protons ou ions carbone (*figure 1*). La définition des volumes cibles et de la dose optimale exigent une coopération entre chirurgien, radiologue et oncologue radiothérapeute. Pour les mélanomes nasosinusiens, les volumes cibles anatomo-cliniques comprennent la lésion primitive (basé sur l'évaluation et la fusion de l'imagerie préopératoire et le compte rendu opératoire) et des extensions de 2 à 3 cm. Dans les cas de plus de deux ganglions pathologiques, ou de taille supérieure à 3 cm, ou d'une extension extra-capsulaire, la région cervicale devrait également recevoir une dose de 60 à 66 Gy.

Il est important de noter que les modifications des pratiques chirurgicales et, en particulier, de la chirurgie endoscopique sont susceptibles de modifier les prescriptions en radiothérapie. Ainsi, dans le cas de berges non analysables ou douteuses, généralement considérées comme positives microscopiquement, une radiothérapie à dose élevée (66 Gy) devrait théoriquement être proposée. Cela peut, de plus, avoir des conséquences sur les volumes d'irradiation si cette incertitude concerne l'ensemble du lit opératoire, et sur les toxicités radiques. Compte tenu des bénéfices en termes de morbidité et de conséquences fonctionnelles d'une chirurgie minimale invasive de plus en plus pratiquée, une évaluation de l'ensemble de la stratégie thérapeutique qui en découle reste nécessaire.

Radiothérapie exclusive

Un traitement par radiothérapie en première intention peut être proposé en cas de mélanome non résécable ou pour les patients inopérables. Gaze et al. ont montré une réponse clinique complète pour 8 patients sur 13 traités par radiothérapie seule. Lorsqu'une irradiation exclusive est réalisée, une technique optimisée peut être proposée : par ions carbone ou protons si elle est disponible, en sachant qu'une étude cas-témoin récente suggère l'absence de différence entre ces deux modalités, et qu'elles sont toutes deux publiées en hypofractionnement (de l'ordre de 16 séances de 4 Gy à raison de 4 séances par semaine) [39]. L'avantage de la radiothérapie par hadronthérapie (ions carbone ou protons) est lié à la distribution de la dose (pic de Bragg). Yanagi et al. ont étudié une série prospective de 72 patients traités par radiothérapie avec des ions carbone en hypofractionnement (52,8 GyE à 64 GyE données en 16 fractions fixes sur quatre semaines) entre 1994 et 2004. Ils ont rapporté un taux à 5 ans de 84 % de contrôle local et une survie globale à 5 ans de 27 %, 85 % des patients ayant développé des métastases à distance sans récidive locale [38]. D'autres études ont suggéré que cette technique est efficace avec un taux de contrôle local élevé et des toxicités acceptables. Ces études suggèrent que ce type de radiothérapie pourrait être proposé à la place d'une chirurgie lorsque celle-ci est associée à une morbidité importante. L'efficacité des protons pourrait être similaire à celle des ions carbone, malgré l'avantage biologique théorique des ions carbone [39].

Lorsque ces dernières modalités sont indisponibles, une irradiation exclusive stéréotaxique photonique ou par modulation d'intensité peut être discutée.

Traitement systémique adjuvant

Malgré le potentiel récidivant et métastatique des mélanomes muqueux, il existe peu de données publiées sur les traitements adjuvants. Une étude monocentrique prospective randomisée chinoise de chimiothérapie adjuvante par cisplatine et témozolomide versus interféron-alpha-2b chez des patients ayant eu



une résection complète d'un mélanome muqueux de la tête et du cou ou d'autres sites muqueux a montré un bénéfice en survie sans progression et globale avec chimiothérapie [40], notamment chez les 57 patients ayant un mélanome muqueux de la tête et du cou.

Quelques études rétrospectives de petite taille ont également suggéré un avantage d'une chimiothérapie adjuvante sur la survie [41]. Des traitements plus récents, tels que l'ipilimumab (anti-CTLA-4), anticorps ciblant PD-1, et les inhibiteurs de c-KIT semblent prometteurs. Cette stratégie adjuvante semble donc devoir être testée dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Traitements systémiques chez les patients métastatiques

Les patients métastatiques de mélanome muqueux sont souvent traités comme les patients atteints de mélanome cutané. Cependant, l'histoire clinique et les anomalies moléculaires différentes de ces deux entités suggèrent que des traitements spécifiques sont nécessaires. La dacarbazine, le témozolomide, le cisplatine, la carmustine, le tamoxifène, l'interleukine-2 ont été utilisés avec des taux de réponse de moins de 20 % [42-47]. L'association de plusieurs chimiothérapies entraînent des taux de réponse plus élevés, mais au prix d'une toxicité plus importante sans amélioration de la survie globale [42]. Plusieurs thérapies ciblées semblent prometteuses notamment en cas de mutations c-KIT [48–51]. Ainsi, la mutation K462E, activatrice du domaine de kinase de c-KIT conférant une sensibilité à l'imatinib (inhibiteur de tyrosine kinase), est fréquemment observée dans les mélanomes muqueux [52,53]. Chez les rares patients ayant un mélanome muqueux muté BRAF, un traitement ciblé par vémurafénib pourrait aussi être envisagé [46,54]. Les nouvelles approches par immunothérapie ont conduit à de bonnes réponses chez les patients atteints de mélanome [52,55,56]. En particulier, plusieurs séries rétrospectives de mélanomes

Tableau II

Différences principales entre mélanomes cutanés et muqueux

	Peau	Muqueuses	
Âge moyen au diagnosti	55	67-71	
Phototype	Clair	Clair ou foncé	
Facteurs de risque	Exposition solaire	Exposition solaire non incriminée Imputabilité discutée de formaldéhyde et tabac, mélanose	
Classification	AJCC	AJCC > Ballantyne \pm Prasad	
Présentation	< 1/3 de stade avancé	> 1/2 de stade avancé	
Amélanique/achromique	2-8 %	20-25 %	
c-KIT mutations	< 5 %	15-22 %	
BRAF ^{V600E}	50-60 %	Rare	
Chirurgie du primitif	Traitement principal	Traitement principal Alternative possible par radiothérapie aux ions carbone si non résécable, ou à défaut par radiothérapie conformationnelle optimisée	
Chirurgie ganglionnaire	Curage en cas d'atteinte ganglionnaire initiale	Curage cervical prophylactique pour les lésions de la cavité buccale et curatif pour les lésions avec atteinte ganglionnaire initiale	
Radiothérapie adjuvante	Pas d'indication (option en cas de > 3N + massif)	Recommandée	
Traitement systémique	Adjuvant : controversé Métastatique : impact du statut mutationnel pour les thérapies ciblées versus chimiothérapie immunothérapie dacarbazine, témozolomide, protocole Dartmouth, interleukine-2 ipilumumab ou inhibiteurs de PD1	Adjuvant : non proposé malgré potentiel métastatique élevé Métastatique : impact du statut mutationnel (différent de celui des mélanomes cutanés) versus , chimiothérapie immunothérapie (niveau de preuve limité) (si mutation K462E de c-KIT sensibilité à l'imatinib), ipilimumab ou inhibiteurs de PD1	



muqueux ont montré des bonnes réponses au traitement par ipilimumab et aux inhibiteurs de PD-1 (nivolumab et pembro-lizumab) [57–61]. Ces anticorps monoclonaux sont dirigés contre les récepteurs PD-1 exprimés par les lymphocytes TCD8+ ou son ligand PD-L1 exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes ou certaines cellules tumorales. La liaison PD-1 et PD-L1 induit un signal de désactivation des lymphocytes T. En bloquant ce signal, il est possible de restaurer une réponse lymphocytaire T anti-tumorale.

Pronostic

Une détection et un traitement précoces sont associés à une réponse plus favorable aux traitements. Cependant, de nombreux patients ont un stade avancé au diagnostic et le taux de métastases à distance reste élevé même pour les patients diagnostiqués à un stade précoce. La récidive locale précède généralement les métastases à distance. La plupart des récidives surviennent dans les 3 premières années. Les récidives locales du primitif se produisent dans environ 40 % des lésions de la cavité nasale, 25 % des lésions de la cavité buccale, et 32 % des tumeurs du pharynx. Les récidives ganglionnaires

varient entre 16 % et 35 %. Les récidives métastatiques atteiquent jusqu'à 80 % et la survie à 5 ans ne dépasse pas 30 %.

Conclusion

Les mélanomes muqueux de la tête et du cou sont rares et de mauvais pronostic. Le diagnostic peut être difficile et le rôle des réseaux experts essentiel [62,63]. Le traitement des stades localisés est radiochirurgical et doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. La place de la chirurgie endoscopique, de l'hadronthérapie hypofractionnée sont en évaluation. Les anomalies moléculaires des mélanomes muqueux de la tête et du cou sont distinctes de celles des mélanomes cutanés ou gynécologiques et pourraient guider la thérapeutique (tableau II) [64,65]. Une méthodologie adéquate doit être développée pour ce type de maladie rare avec des défis thérapeutiques avec par exemple pour évaluer les différentes modalités de traitement, l'indice des années de vie ajustées sur la qualité de vie.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- Gru AA, Becker N, Dehner LP, Pfeifer JD. Mucosal melanoma: correlation of clinicopathologic, prognostic, and molecular features. Melanoma Res 2014;24:360–70.
- [2] Giraud G, Ramqvist T, Ragnarsson-Olding B, Dalianis T. DNA from BK virus and JC virus and from KI, WU, and MC polyomaviruses as well as from simian virus 40 is not detected in non-UV-light-associated primary malignant melanomas of mucous membranes. J Clin Microbiol 2008;46:3595–8.
- [3] Thompson LDR, Wieneke JA, Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. Am J Surg Pathol 2003;27:594-611.
- [4] Prasad ML, et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. Arch Pathol Lab Med 2003;127:997–1002.
- [5] McLean N, Tighiouart M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. Oral Oncol 2008;44: 1039–46.
- [6] Mills OL, Marzban S, Zager JS, Sondak VK, Messina JL. Sentinel node biopsy in atypical melanocytic neoplasms in childhood: a single institution experience in 24 patients. J Cutan Pathol 2012;39:331–6.

- [7] Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. Histopathology 2000;36:387–402.
- [8] Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Busam KJ. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. Am J Surg Pathol 2001;25:782–7.
- [9] Zebary A, Jangard M, Omholt K, Ragnarsson-Olding B, Hansson J. KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. Br J Cancer 2013;109: 559–64.
- [10] Turri-Zanoni M, et al. Sinonasal mucosal melanoma: molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. Head Neck 2013;35:1066–77.
- [11] Chraybi M, et al. Oncogene abnormalities in a series of primary melanomas of the sinonasal tract: NRAS mutations and cyclin D1 amplification are more frequent than KIT or BRAF mutations. Hum Pathol 2013;44: 1902–11.
- [12] Glatz-Krieger K, et al. Anatomic site-specific patterns of gene copy number gains in skin, mucosal, and uveal melanomas detected by fluorescence in situ hybridization. Virchows Arch Int J Pathol 2006;449:328–33.
- [13] Rivera RS, et al. C-kit protein expression correlated with activating mutations in KIT gene in oral mucosal melanoma. Virchows Arch Int J Pathol 2008;452:27–32.

- [14] Schoenewolf NL, et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations. Eur J Cancer 2012;199048:1842–52.
- 15] Colombino M, et al. Unexpected distribution of cKIT and BRAF mutations among southern Italian patients with sinonasal melanoma. Dermatol Basel Switz 2013;226:279–84.
- [16] Van Dijk M, et al. Distinct chromosomal aberrations in sinonasal mucosal melanoma as detected by comparative genomic hybridization. Genes Chromosomes Cancer 2003; 36:151–8.
- [17] Michel J, et al. Sinonasal mucosal melanomas: the prognostic value of tumor classifications. Head Neck 2014;36:311–6.
- [18] Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, Shah JP, Busam KJ. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized. Stage I (lymph node-negative) tumors. Cancer 2004;100:1657–64.
- [19] Yoshioka H, et al. MRI of mucosal malignant melanoma of the head and neck. J Comput Assist Tomogr 1998;22:492–7.
- [20] Jingu K, et al. Malignant mucosal melanoma treated with carbon ion radiotherapy with concurrent chemotherapy: prognostic value of pretreatment apparent diffusion coefficient (ADC). Radiother Oncol 2011;98:68–73.
- [21] Inubushi M, et al. Predictive value of 3'deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine positron emission tomography/computed tomography for



- outcome of carbon ion radiotherapy in patients with head and neck mucosal malignant melanoma. Ann Nucl Med 2013;27:1–10.
- [22] Lund VJ, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. Rhinol 2010;S1–43.
- [23] Ganly I, et al. Craniofacial resection for malignant melanoma of the skull base: report of an international collaborative study. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 2006;132(1):73–8.
- [24] Wellman BJ, et al. Midline anterior craniofacial approach for malignancy: results of en bloc versus piecemeal resections. Skull Base Surg 1999;9:41–6.
- [25] Feiz-Erfan I, Suki D, Hanna E, DeMonte F. Prognostic significance of transdural invasion of cranial base malignancies in patients undergoing craniofacial resection. Neurosurgery 2007;61:1178–85 [discussion 1185].
- [26] Snyderman CH, et al. Endoscopic skull base surgery: principles of endonasal oncological surgery. J Surg Oncol 2008;97:658–64.
- [27] Hanna E, et al. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. Arch Otolaryngol Head Neck Surq 2009;135:1219–24.
- [28] Nicolai P, et al. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. Am J Rhinol 2008;22:308–16.
- [29] Lund VJ, Chisholm EJ, Howard DJ, Wei WI. Sinonasal malignant melanoma: an analysis of 115 cases assessing outcomes of surgery, postoperative radiotherapy and endoscopic resection. Rhinology 2012;50:203–10.
- [30] Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. J Am Acad Dermatol 2007;56:828–34.
- [31] Wada H, et al. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:495–500.
- [32] Temam S, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. Cancer 2005;103:313–9.
- [33] Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;29:864–8.
- [34] Krengli M, et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. A Rare Cancer Network study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:751–9.
- [35] Benlyazid A, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GET-TEC study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136:1219–25.

- [36] Pfister DG, et al. Head and neck cancers, version 2.2013. Featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Cancer Netw 2013;11:917-23.
- [37] Thariat J, et al. Effect of surgical modality and hypofractionated split-course radiotherapy on local control and survival from sinonasal mucosal melanoma. Clin Oncol R Coll Radiol 2011;23:579–86.
- [38] Yanagi T, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:15–20.
- [39] Demizu Y, et al. Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. Strahlenther Onkol 2014;90:186–91.
- [40] Lian B, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN-α2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. Clin Cancer Res 2013;19:4488–98.
- [41] Ahn HJ, et al. Role of adjuvant chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck. Oral Oncol 2010;46:607–11.
- [42] Chapman PB, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1999;17:2745–51.
- [43] Atkins MB, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. J Clin Oncol 1999:17:2105–16.
- [44] Bartell HL, et al. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. Head Neck 2008;30:1592–8.
- [45] Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res 2000;19:21–34.
- [46] Hauschild A, et al. Dabrafenib in BRAFmutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012;380:358-65.
- [47] Chapman PB, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;364:2507–16.
- [48] Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. J Clin Oncol 2006;24:4340–6.
- [49] Beadling C, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. Clin Cancer Res 2008;14:6821–8.
- [50] Kong Y, et al. Large-scale analysis of KIT aberrations in Chinese patients with melanoma. Clin Cancer Res 2011;17:1684–91.
- [51] Handolias D, et al. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic

- and intermittent sun exposure. Pigment Cell Melanoma Res 2010;23:210–5.
- [52] Hodi FS, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sundamaged skin. J Clin Oncol 2013;31:3182–90.
- [53] Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. J Natl Compr Cancer Netw 2012;10:345–56.
- [54] Long GV, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. N Engl J Med 2014;371 (20):1877–88.
- [55] Hamid O, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013;369:134-44.
- [56] Wolchok JD, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013;369:122-33.
- [57] Del Vecchio M, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3 mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. Eur J Cancer 2014;199050:121–7.
- [58] Postow MA, Hamid O, Carvajal RD. Mucosal melanoma: pathogenesis, clinical behavior, and management. Curr Oncol Rep 2012;14: 441–8.
- [59] Postow MA, et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. The Oncologist 2013;18:726–32.
- [60] Min L, Hodi FS. Anti-PD1 following ipilimumab for mucosal melanoma: durable tumor response associated with severe hypothyroidism and rhabdomyolysis. Cancer Immunol Res 2014;2:15–8.
- [61] Routier É, Robert C, Mateus C. Immunotherapies and melanoma. Bull Cancer 2014;101 (S2):13-24. http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2013.1881 [Bull Cancer 2014;101(1): 102-6].
- [62] Baujat B, Thariat J, Baglin AC, Costes V, Testelin S, Reyt E, et al. [Rare tumors of the head and neck; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors]. Bull Cancer 2014;101(5):411-23. http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2014.1956 [French].
- [63] Thariat J, et al. [Advances in head and neck cancers on behalf of the French Intergroup ORL and GORTEC]. Bull Cancer 2013;100 (10):983–97. http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2013.1829 [Review. French].
- [64] Mourah S, Lebbé C. Molecular alterations in melanoma and targeted therapies. Bull Cancer 2014;101(S2):5–11.
- [65] Trone JC, et al. [Melanomas of the female genital tract: state of the art]. See comment in PubMed Commons below. Bull Cancer 2014;101(1):102–6. http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2013.1881.

