



HAL
open science

Prise en charge des mélanomes muqueux ORL à Nancy

Daniel Hai Xing Lam Cham Kee

► **To cite this version:**

Daniel Hai Xing Lam Cham Kee. Prise en charge des mélanomes muqueux ORL à Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01770701

HAL Id: hal-01770701

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770701v1>

Submitted on 15 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Daniel Hai Xing LAM CHAM KEE

le 23 Mai 2014

Prise en charge des mélanomes muqueux ORL à Nancy

Examineurs de la thèse :

M. Professeur Didier PEIFFERT :	Président
M. Professeur Roger JANKOWSKI :	Juge
M. Professeur Etienne SIMON :	Juge
M. Docteur Lionnel GEOFFROIS :	Juge
Mme Docteur Sophie RENARD-OLDRINI :	Directrice

Titre :

**Prise en charge des mélanomes muqueux ORL à
Nancy**

**Management of head and neck mucosal melanoma in
Nancy**

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Asseseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	
• « Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
 Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
 Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
 Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
 Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
 Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET
 Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Dédicaces et remerciements :

A Monsieur le Président du Jury Pr Didier PEIFFERT

Je vous remercie de m'avoir accepté en radiothérapie et de m'avoir soutenu dans quoi que j'entreprenne. L'internat passé à vos côtés et dans votre service m'a appris un grand sens clinique, la rigueur et m'a donné une passion pour ce métier riche et complexe.

Je n'ai sans cesse appris à vos côtés, tant pendant des consultations très intéressantes que par la gestion d'une équipe importante en ressources humaines de toute la radiothérapie permettant une excellente cohésion pour un apprentissage en toute sérénité.

Je n'oublierais pas non plus vos grandes qualités humaines, tant par les discussions entretenues ensemble que par le soutien inconditionnel que vous m'avez accordé dans beaucoup de situations.

Je ne vous serais jamais assez reconnaissant et j'espère que nous aurions l'occasion de travailler ensemble dans le futur.

A Monsieur le Professeur Roger JANKOWSKI

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse, notamment dans un domaine où vous êtes expert avec la prise en charge de nombreux de ces patients par vos soins.

A Monsieur le Professeur Etienne SIMON

Je vous remercie d'avoir accepté à être dans mon jury de thèse et vous présente ma gratitude pour votre spontanéité et disponibilité.

A Monsieur le docteur Lionnel GEOFFROIS

Je vous remercie de m'avoir suggéré ce sujet de thèse très intéressant. Le stage d'oncologie médicale reste à ce jour l'un de mes meilleurs stages, notamment grâce à l'organisation mise en place par vos soins et aussi par votre gentillesse et disponibilité à tout moment.

A Madame la directrice : Dr Sophie RENARD-OLDRINI

Ton efficacité et ton organisation est redoutable, avec une capacité de travail qui ne mérite qu'admiration. Cela a été un honneur de travailler avec toi, surtout dans l'encadrement de cette thèse.

Je te remercie pour tout ce que tu m'as transmis pendant notre binôme et l'internat en général, d'avoir toujours été présente pour toutes mes questions, d'avoir été réactive et proactive même à distance. J'espère qu'on aura l'occasion de travailler ensemble dans le futur.

A tous les médecins, physiciens (et DQPRM), dosimétristes, manipulateurs, infirmières qui m'ont formé pendant mon externat, internat avec quelques mentions pour Pr Jean Christophe Weber, Pr Chabot, Dr Murielle Rondeau-Lutz, Dr Emmanuel Gomez, Dr Cécile Bachelet-Rousseau, Dr Claire Charra-Brunaud, Dr Véronique Beckendorf, Dr Dominique Spaëth pour votre rigueur,

accessibilité et gentillesse dans l'encadrement de mes études. Et un remerciement spécial à Julia Salleron pour la rédaction de cette thèse avec une réactivité et une pédagogie exceptionnelle.

A mes parents et mon frère

Merci d'avoir accepté que je fasse médecine au final et de m'avoir soutenu pendant toutes ces longues années.

Ma famille

Merci à tous pour votre aide et soutien avec une p'tite mention pour Toff qui m'a toujours accueilli à bras ouvert pendant mes vacances malgré les années écoulées.

A mes amis

-Mauriciens : Adou, Sheley, Reena, Sabrina, Dahta en particulier et tous ceux que je n'ai plus croisé depuis des années

-Strasbourgeois : Aissam, Titi, Boris, Pierre, Nicolas pour des moments exceptionnels pendant les études ; Sophie, Manu, Olivia, Caro pour avoir toujours une p'tite pensée pour moi malgré la distance et tous ceux qui m'ont fait passé 7 ans de bonheur en Alsace

-Nancéens : Marie, Claire, John, Philippe, Jean-Christophe, Anne Agathe, Marie-Jo de m'avoir beaucoup soutenu et même aidé pour cette thèse à distance, voire encore m'avoir logé (même sous une tente) et tous ceux que j'ai cotoyé pendant cet internat riche en aventure.

-Montpelliérains : The Butcher, Le Gentil et Oussa pour leur bonne humeur, humour, Angélique et Olivier pour leur gentillesse et toute l'équipe de RTH pour l'ambiance générale

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

pages

Titre	2
Introduction	14
Matériel et méthode	14
Analyse statistique	15
Résultats	15
Discussion	35
Conclusion	43
Annexes	44
Bibliographie	48
Résumé	56

Introduction

Le mélanome muqueux fait partie des cancers rares : 0,03% des cancers diagnostiqués(1) et ne représente que 1,3% des mélanomes(2)(3). Il présente des caractéristiques différentes des mélanomes cutanés (91,2% des mélanomes tous confondus), cf annexe 1 et alors que l'incidence des mélanomes cutanés est en constante augmentation, l'incidence des mélanomes muqueux reste stable sauf pour la cavité nasale selon les données de SEER(4) (Surveillance, Epidemiology and End Results) aux Etats Unis. Les principales localisations des mélanomes muqueux sont : la sphère ORL (55,4%), ano-rectale (23,8%), gynécologique (18%), urologique (2.8%) et la population la plus touchée est au Japon et en Afrique (20% des mélanomes muqueux), cf annexe 2.

Au vu de leur rareté, il existe peu de référentiels quant à la leur prise en charge qui est très hétérogène. Pour la même raison, une étude prospective est difficilement réalisable. Nous avons ainsi décidé de réaliser une étude rétrospective et descriptive des patients traités à Nancy, comparant nos résultats avec ceux décrits dans la littérature, afin d'essayer d'éclaircir une stratégie thérapeutique.

Matériels et méthodes

Etaient inclus tous les patients, tous âges confondus présentant un diagnostic de mélanome muqueux ORL, avec une prise en charge soit dans le service d'ORL du Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy, soit à l'Institut de Cancérologie Lorraine. Etaient exclus les cas de mélanomes cutanés de la région tête et cou et les atteintes ganglionnaires secondaires à un mélanome sans primitif retrouvé. Etaient relevés les caractéristiques cliniques, le bilan d'extension réalisé, le stade tumoral selon la classification American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 7^{ème} édition (la plus récente publiée et dédiée au mélanome muqueux ORL, cf annexe 3), la prise en charge initiale et le type de traitement adjuvant. Le délai de suivi était le délai entre la date de la première prise en charge (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou soins palliatif) et la date de dernière nouvelle. La survie globale, la survie sans progression, les sites de récurrences et leur traitement étaient également notés, avec une analyse en sous-groupe des traitements et des facteurs pronostics décrits dans la littérature (âge à 55 ans, sexe, taille tumorale à 40 mm, atteinte ganglionnaire (N+) avec ses caractéristiques histologiques, métastase à distance (M+), réponse au

traitement initial, présence d'invasion vasculaire, épaisseur tumorale à 4 mm, grade histologique, tumeur résiduelle).

Analyse statistique :

Les paramètres numériques sont décrits par la médiane et le range ; les paramètres qualitatifs par la fréquence et le pourcentage. La date d'origine pour l'ensemble des analyses de survie était la date de prise en charge initiale. Pour chacune des analyses, si l'évènement n'était pas observé au cours du suivi du patient, ce dernier était censuré à la date de dernière nouvelle.

Définition des évènements considérés :

- Pour l'analyse de la survie globale, l'évènement considéré était le décès quelle que soit la cause.
- Pour l'analyse de la survie sans progression, l'évènement considéré était la progression (locale, régionale ou métastatique) ou le décès quelle que soit la cause si la progression n'avait pas eu lieu.
- Pour l'analyse de la progression locale, l'évènement considéré était la progression locale.

L'incidence de chaque évènement a été décrite par la méthode de Kaplan-Meier. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.2.

Résultats :

Patients

Trente-deux patients ont été inclus de 1976 à 2013, dont 14 hommes et 18 femmes avec un âge médian de 70,5 ans (cf tableau 1). Le patient le plus jeune avait 41 ans et le plus vieux avait 90 ans

Bilan d'extension

Le bilan initial loco-régional comportait dans 89% des cas un TDM ORL et une radiographie des sinus et la face (exemple : Blondeau...), dans 11% des cas

complété par une IRM pour 37% des patients. Le bilan à distance était le couple radiographie thoracique et échographie hépatique (41% des cas), TDM Thoraco-Abdomino-Pelvien (TAP) (19%), TEP FDG (12%), voire aucun examen complémentaire (28%). Le TEP était utilisé en complément du TDM TAP dans 10% de cas supplémentaires (soit total de 22% de TEP dans le bilan d'extension à distance avec une première utilisation en 2005).

Localisations

Les localisations étaient les fosses nasales : 53%, les sinus : 22%, la cavité buccale : 25%.

Caractéristiques tumorales

Le stade tumoral, selon la classification AJCC 2010 7^{ème} édition, comportait : stade III : 78%, stade IVa : 3%, stade IVb : 6%, stade IVc : 13% (cf figure 1). La taille tumorale n'était identifiée que chez 17 patients avec une taille inférieure à 40 mm chez 29% des patients et supérieure à 40 mm chez 71% des patients. Le statut braf et ckit n'étaient réalisés que chez 4 patients et étaient tous négatifs. L'épaisseur tumorale n'était notée que chez 1 patient à 3mm, de même pour l'ulcération notée chez 1 patient et il n'y avait pas de notion d'invasion vasculaire notée.

Traitement

La prise en charge initial était principalement chirurgicale : 11 chirurgie exclusive (34%), 15 chirurgie avec radiothérapie adjuvante (47%), radiothérapie exclusive : 13%, chimiothérapie : 3%, soin palliatif : 3%.

La chirurgie était réalisée en première intention dans la grande majorité des patients (soit 26 sur 32) dont 14 avaient une exérèse R0 et 12 R1 (voire R2) avec notamment chez 10 patients dans les sous-groupes cavité nasale étendue et sinusien. Les zones R1 étaient situées le plus souvent au niveau des sinus, septum, lame criblée ou au niveau base du crâne vue les difficultés des techniques opératoires, et les 2 R1 au niveau de la cavité buccale était par contact osseux au niveau de la gencive supérieur et langue ulcérée. Par contre, les comptes rendus anatomo-pathologiques ne précisaient pas clairement les marges dans toutes les situations, avec peu de détails chiffrés mais une analyse généralement descriptive. La technique du ganglion sentinelle n'était réalisée que dans 3 situations : 2 au niveau cavité buccale (gencive) et 1 au niveau fosse nasale avec à chaque fois un résultat négatif, et ainsi absence de curage ganglionnaire. Le curage ganglionnaire était réalisé chez 5 patients : avec 2 résultats positifs dont 1 en rupture capsulaire

pour les tumeurs au niveau du sinus maxillaire. Les 3 autres curages négatifs étaient pour des tumeurs de l'ethmoïde, de la fosse nasale et de la gencive supérieure. La chirurgie était aussi utilisée pour le traitement des récurrences chez 10 patients, notamment les récurrences ganglionnaires traitées par curage (2 cas pour les tumeurs de gencive supérieure) et en soins de confort et de propreté (3 patients)

La radiothérapie était utilisée chez 19 patients : 4 radiothérapies exclusives (2 en technique 2D, 2 en technique 3D) réalisées pour des grosses tumeurs inopérables étendues au niveau sinusienne et au niveau palais dur, 15 radiothérapies adjuvantes (8 en technique 2D, 4 en technique 3D, 3 en technique RCMI), soit à cause d'une résection R1, soit notamment pour des chirurgies à risque au niveau sinusienne même si les résections étaient situées en marges saines. La radiothérapie était aussi utilisée pour chez 4 patients avec récurrences loco-régionales (2 récurrences locales pour les tumeurs des fosses nasales, 2 récurrences ganglionnaires pour les tumeurs de la gencive traités par curage avec ganglions en ruptures capsulaires) et chez 5 patients à visée palliative pour une évolution locale majeure ou chez ceux métastatique avec radiothérapie cérébrale et osseuse symptomatique. La radiothérapie ganglionnaire était réalisée chez 7 patients, 3 unilatérale (1 récurrence ganglionnaire unilatérale après curage d'1 tumeur de la gencive, 1 tumeur du sinus maxillaire avec extension à droite seulement au niveau de la joue et cavité orbitaire avec radio-chimiothérapie exclusive, 1 tumeur de fosse nasale gauche étendue opérée et irradiation du lit opératoire et de l'aire ganglionnaire homolatérale seulement.), et 4 bilatérale pour (1 palais dur avec radiothérapie exclusive avec complément curiethérapie, 2 tumeurs des fosses nasales avec une en récurrence loco-régionale majeure et l'autre tumeur évoluée, 1 tumeur de gencive avec récurrence ganglionnaire bilatérale et rupture capsulaire après curage ganglionnaire. Les doses totales de radiothérapie étaient très variables (24Gy en 3 ou 4 fractions, 30 à 36 Gy en 6 fractions, 45 Gray en 15 fractions, 54 Gy en 18 fractions, 60 à 66 Gy en 30 à 33 fractions, 70 Gy en 35 fractions) avec une médiane de 45 Gy et un nombre de fractions médians de 12.

La chimiothérapie était réalisée dans 1 cas en néo-adjuvant pour 1 tumeur du sinus maxillaire étendue par CDDP-Vinblastine-Dacarbazine avec traitement chirurgical et radiothérapie car bonne réponse initiale ; 3 cas en adjuvant (Dacarbazine 250mg/m² J1 à J5 pendant 6 cures ou VM-26 : teniposide , Dacarbazine 250mg/m², CCNU : Cyclonoxyl-chloroethyl-nitrosourea = lomustine 175mg/m² J1C2), 1 cas en radio-chimiothérapie concomitante (Cisplatine 100mg/m² J1, J22, J47) exclusive initialement prévue mais chirurgie après car persistance d'un reliquat tumoral, 3 cas en situation métastatique d'emblée (le 4^{ème} avec métastase était décédé le premier jour de sa prise en charge de radiothérapie encéphalique) avec à chaque fois une chimiothérapie (Dacarbazine, CCNU, VM-26

ou immunothérapie par BCG après dacarbazine) réalisée après une chirurgie de propreté. 12 patients avaient eu de la chimiothérapie pour des récives métastatiques, avec une survie médiane de 6 mois. Les différentes protocoles utilisées étaient : Dacarbazine, Fotemustine, Cisplatine, Ipilimumab, ph1 (Anticorps anti IGF1R et inhibiteur pan Her), temozolomide, thalidomide, fotemustine, Taxol, BCG, VM-26, CCNU.

Survie

Dans cette étude, 21 patients (65%) étaient décédés après un délai de suivi médian de 19,9 mois et les différentes causes de décès étaient majoritairement une évolution métastatique pour 90 % des cas, et 10% pour une récive locale uniquement.

Figure 1 : Répartition des patients selon la classification AJCC 2010 7^{ème} édition

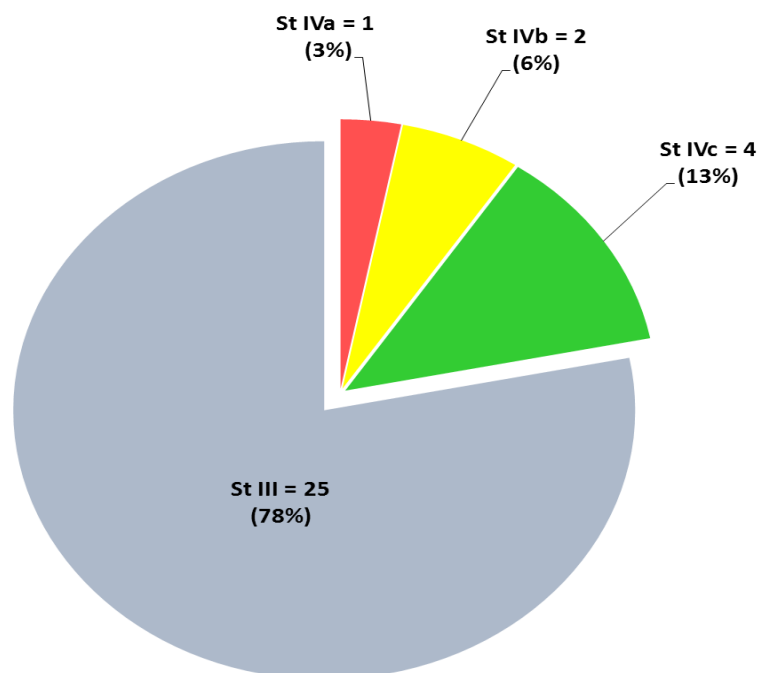


Tableau 1 Caractéristiques patients (n=32)

Sexe	
homme	14 (44%)
femme	18 (56%)
Age médian (41 ans à 90 ans)	70,5 ans
- > 55 ans	27 (84%)
- < 55ans	5 (16%)
Délai suivi médiane (mois)	19,9
Décès	21 (66%)
Cause décès	
- métastase	18 (56%)
- évolution locale	2 (6%)
- non renseigné	12 (38%)
Stade tumoral	
- stade III	25 (78%)
- stade IVa	1 (3%)
- stade IVb	2 (6%)
- stade IVc	4 (13%)
Taille T	
- < 40mm	5 (16%)
- > 40mm	12 (37%)
- non renseigné	15 (47%)
Bilan d'extension local réalisé	
- TDM ORL (+IRM)	24 (+12)
- Radiographie standard	3
- non renseigné	5
Bilan d'extension à distance	
- Radiographie thorax/ Echographie foie	13
- TDM TAP (+TEP)	6 (+3)
- TEP	4
- aucun	9
Localisation	
- fosse nasale	17 (53%)
- sinus	7 (22%)
- cavité buccale	8 (25%)

Symptômes

- obstruction nasale unilatérale	9
- épistaxis	5
- tuméfaction/induration	5
- trouble neurologique (visuel)	5
- respiratoire (dyspnée/hémoptysie)	3
- autres	5

Prise en charge initiale

- chirurgie seule	11 (34%)
- chirurgie+ RTH	15 (47%)
- radiothérapie	4 (13%)
- chimiothérapie	1 (3%)
- soin palliatif	1 (3%)

Sous-groupe chirurgie

- Chirurgie en bloc	18 (56%)
- Marge: négatif	11 (34%)
positif	12 (38%)
non renseigné	9 (28%)
- Curage ganglionnaire	5 (16%)
Positif / N+RC+	2 (6%) / 1 (3%)
- chimiothérapie adjuvante	3 (9%)
- radiothérapie adjuvante/ RTH N prophylactique	15 (47%) / 2 (6%)

Evolution

Locale :	16 (50%)
Régionale (N) :	7 (22%)
Métastase :	22 (69%)

Métastases :

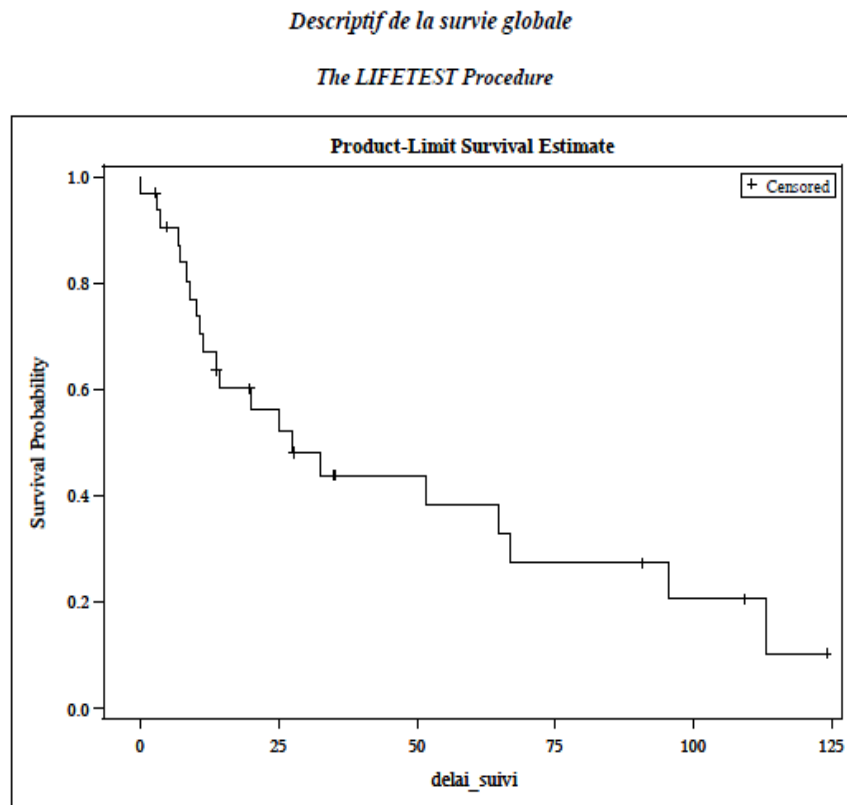
- hépatique :	11 (34%)
- osseuse :	10 (31%)
- pleuro-pulmonaire	9 (28%)
- cutané :	4 (13%)
- cérébrale :	3 (9%)
- péritoine :	3 (9%)
- autres (rein, vésicule, colon, Estomac, pancréas, surrénale, Urétérale)	7 (22%)

Réponse au traitement initial

- oui (délai > 6mois)	20 (63%)
- non (délai < 6mois)	12 (37%)

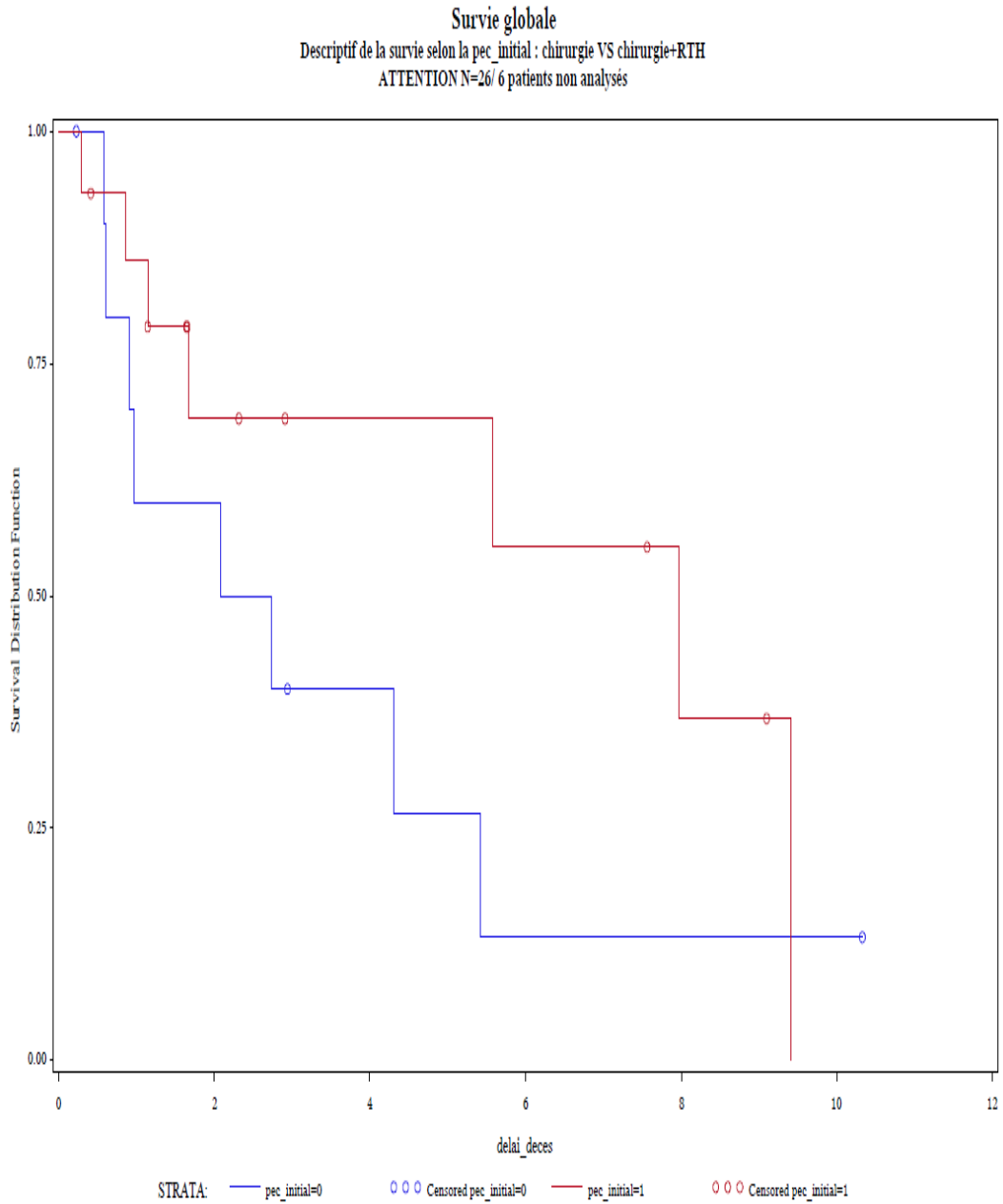
La survie globale (SG) médiane était de 27,7 mois et la SG à 3 ans et à 5 ans était de 43% et 38% (cf figure 2). En analyse de sous-groupe, la SG médiane selon la prise en charge initiale (chirurgie exclusif versus chirurgie avec radiothérapie adjuvante) était de 28,9 et 95,6 mois (cf Figure 3) ; une mauvaise réponse au traitement initial : 8,8 versus 64, 8mois (cf Figure 4) ; la localisation (fosse nasale versus sinus versus cavité orale) : 51,6, 10,3 et 30,2 mois respectivement (cf Figure 5). La SG était statistiquement identique pour les 2 sexes (cf Figure 6) et pour une taille tumorale supérieure ou inférieure à 40mm.

Figure 2 : Survie globale



Summary of the Number of Censored and Uncensored Values			
Total	Failed	Censored	Percent Censored
32	21	11	34.38

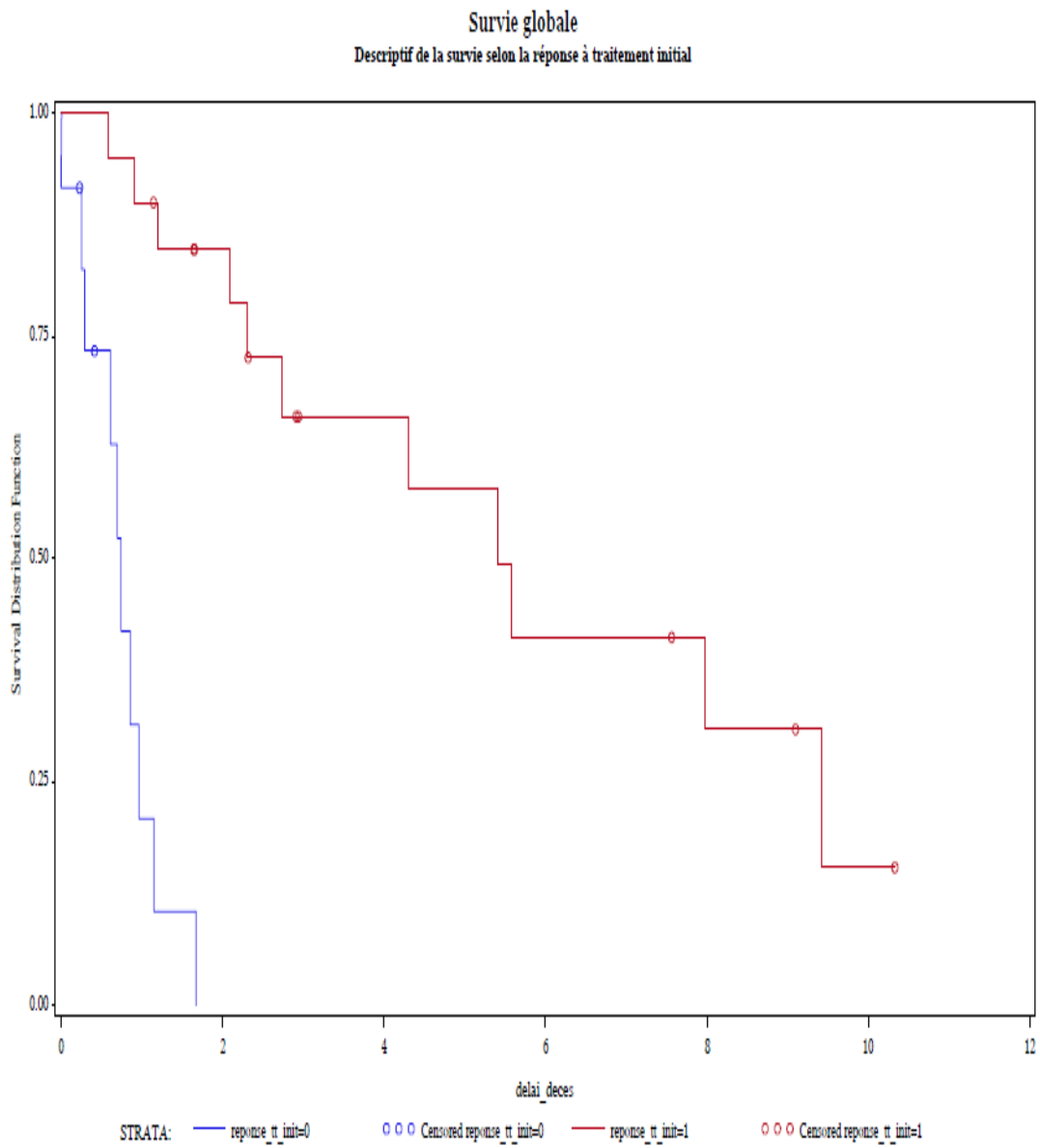
Figure 3 : survie globale selon la prise en charge initiale (chirurgie versus chirurgie et radiothérapie)



Bleu : chirurgie exclusive (n = 11)

Rouge : chirurgie + Radiothérapie (n = 15)

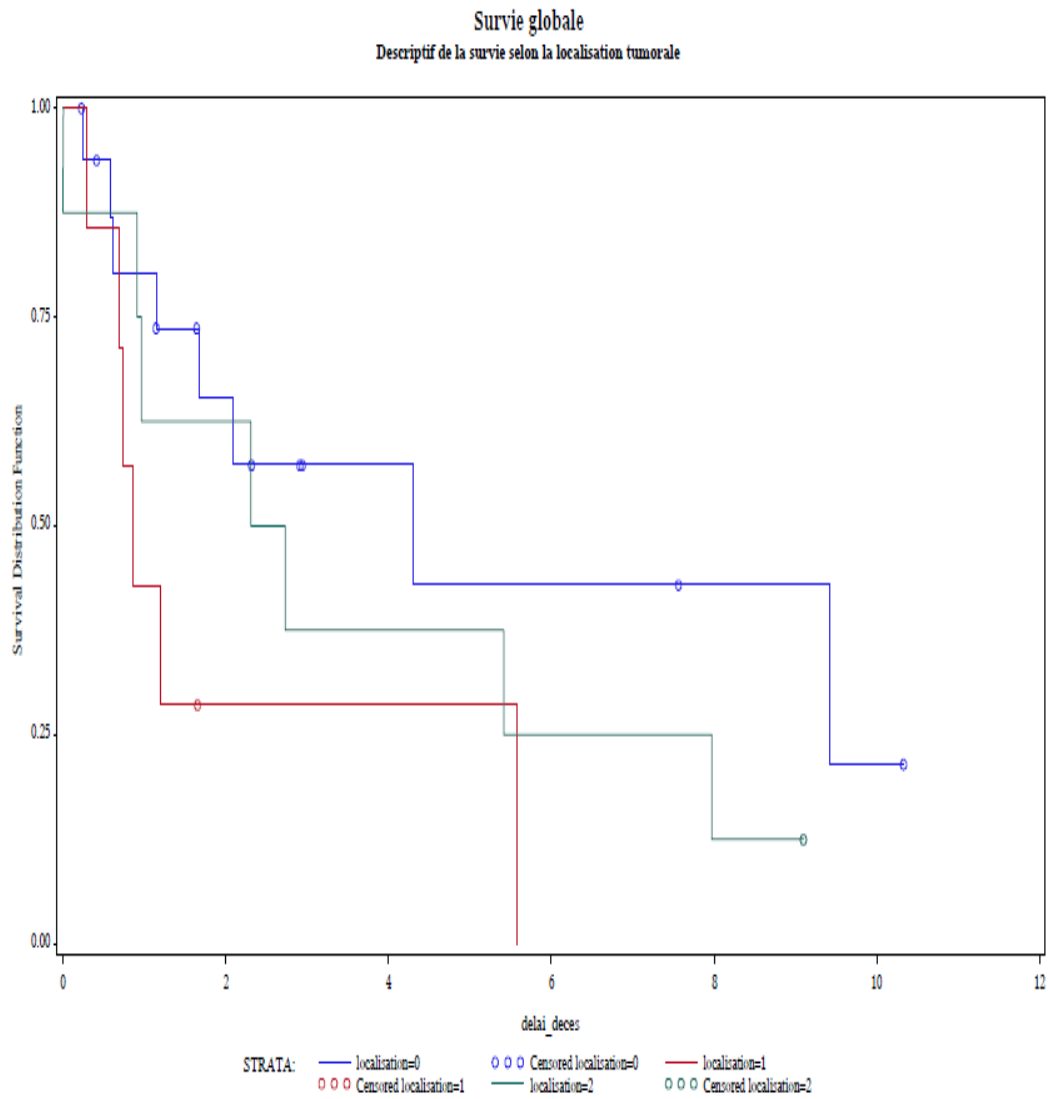
Figure 4 : survie globale selon la réponse au traitement initial



Bleu : pas de réponse (n = 12)

Rouge : réponse positive (n = 20)

Figure 5 : survie globale selon la localisation tumorale

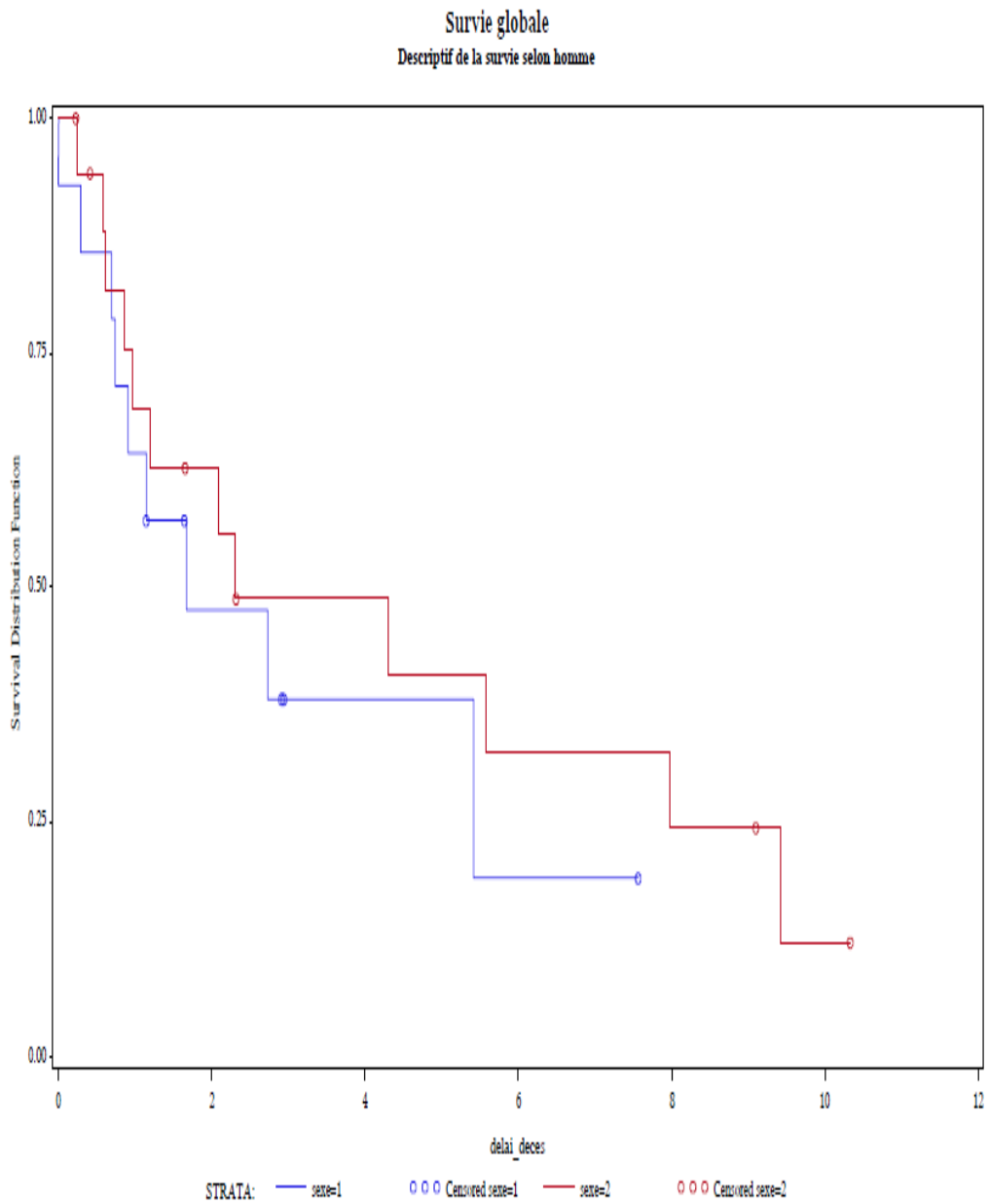


Bleu : fosse nasale (n = 17)

Rouge : sinus (n = 7)

Vert : cavité orale (n = 8)

Figure 6 : survie globale selon le sexe



Bleu : homme (n = 14)

Rouge : femme (n = 18)

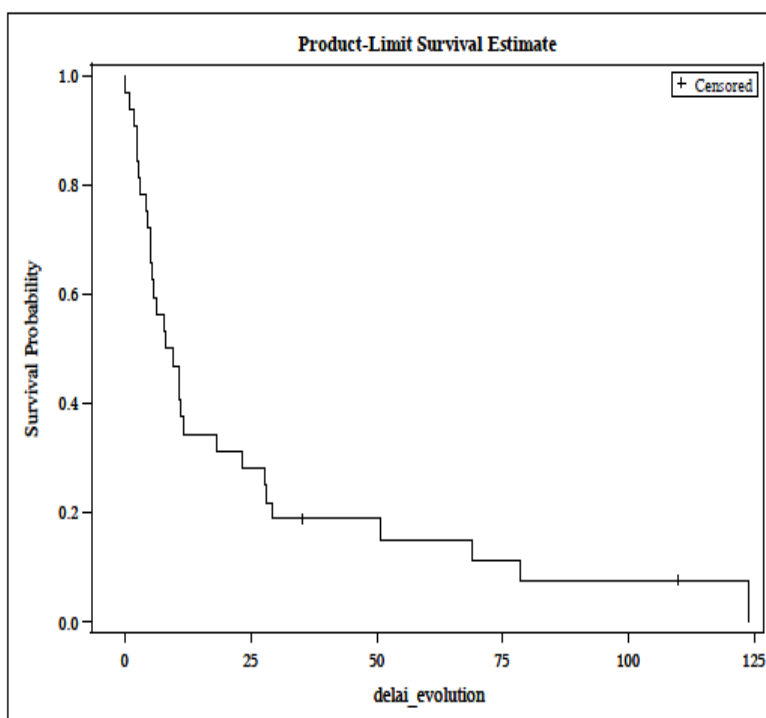
La survie sans progression (SSP) médiane était de 8,1 mois (cf Figure 7). En analyse en sous-groupe, la SSP médiane était selon la prise en charge initial (chirurgie exclusive versus chirurgie et radiothérapie adjuvante) 8 et 18,2 mois (cf Figure 8) ; réponse au traitement initial : 3,7 versus 20,8 mois (cf Figure 9) ; la localisation tumorale (fosse nasale versus sinus versus cavité orale) : 10,9 versus 5,8 versus 9,4 mois respectivement (cf Figure 10). La SSP était identique pour les 2 sexes et pour une taille tumorale inférieure ou supérieure à 40mm.

Les autres critères pronostics tel âge, stade tumoral, présence de N+, présence de M+, invasion vasculaire, épaisseur tumorale, grade histologique, tumeur résiduelle ne pouvaient être évalués sur la survie globale ou survie sans progression car leur nombre dans l'effectif était soit trop faible avec une disparité des sous-groupes, soit non notés ou encore exclus pour des données manquantes.

Figure 7 : survie sans progression

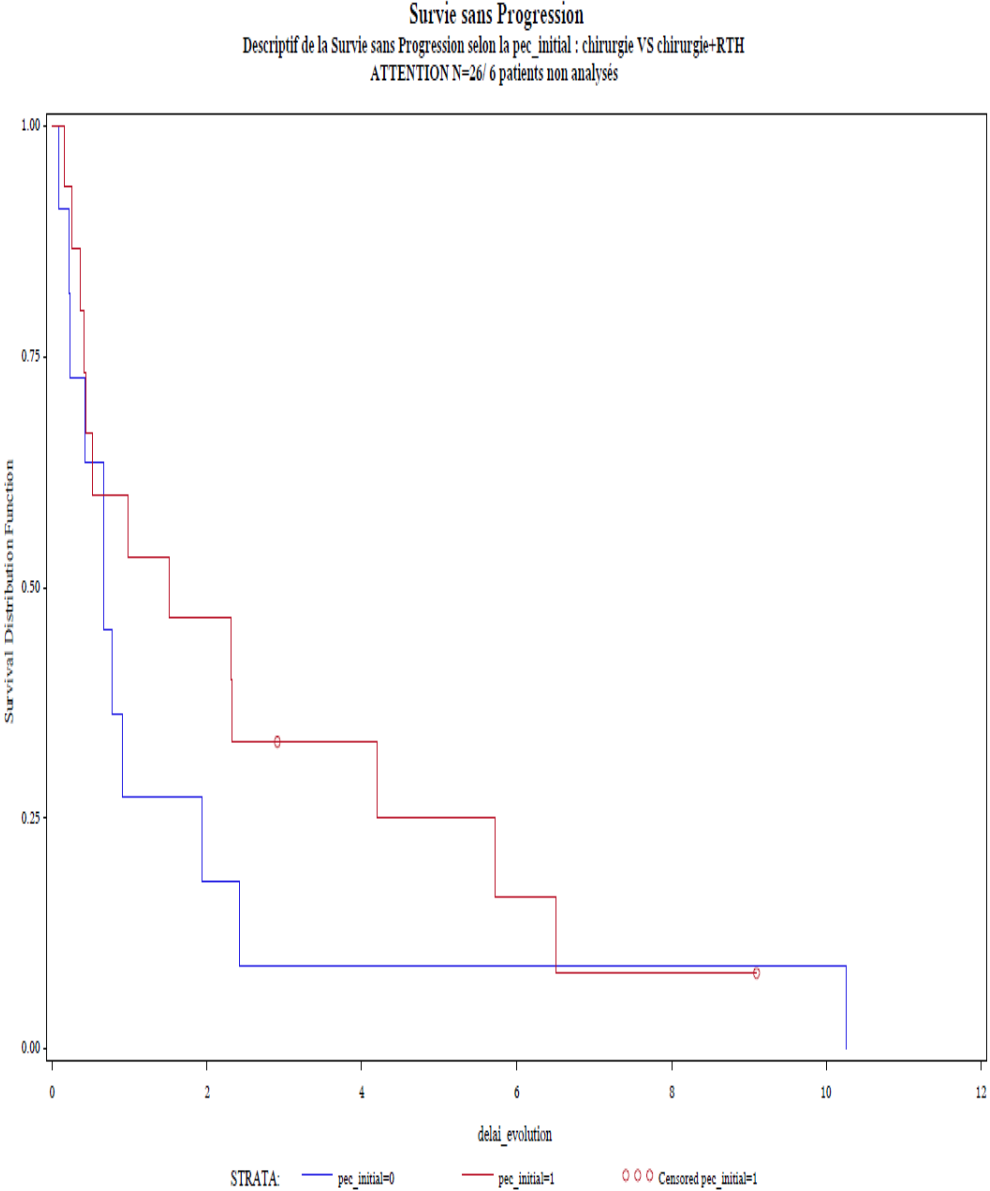
Descriptif de la récurrence (globale/régionale/méta)

The LIFETEST Procedure



Summary of the Number of Censored and Uncensored Values			
Total	Failed	Censored	Percent Censored
32	30	2	6.25

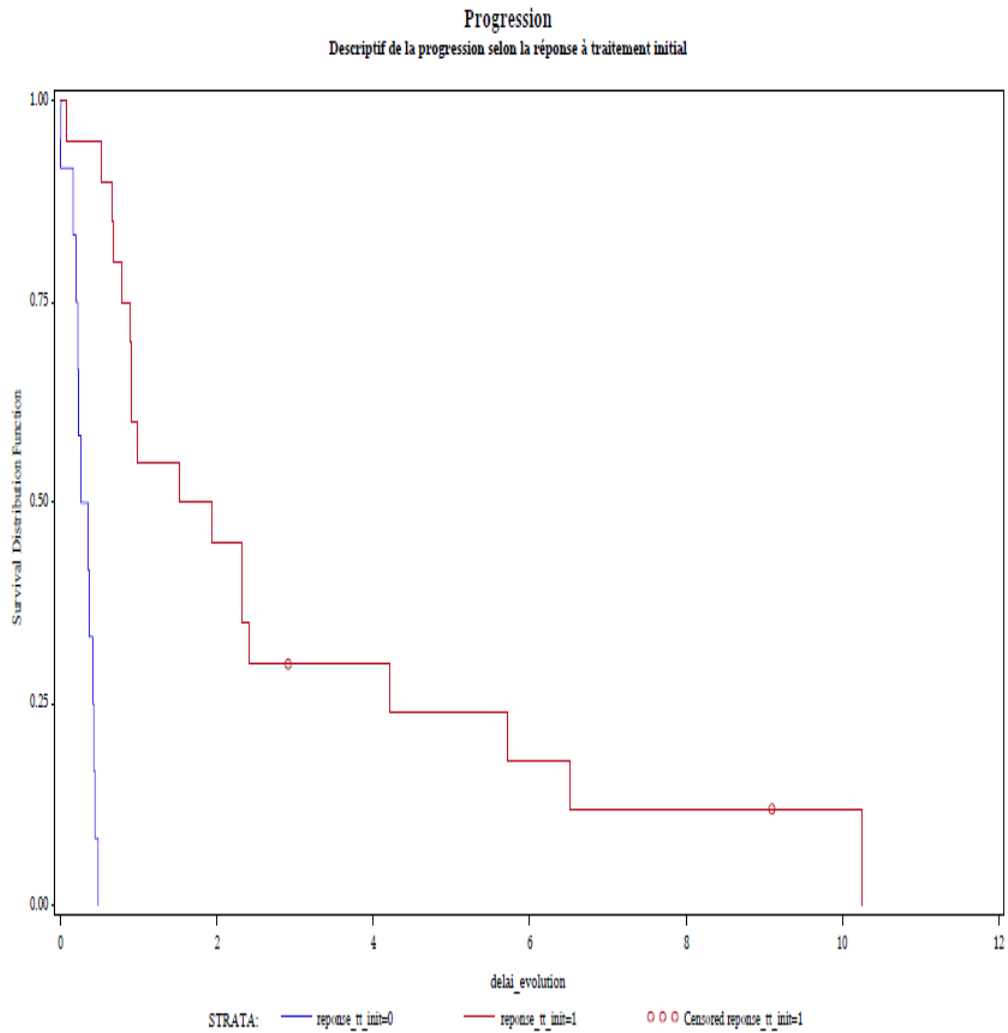
Figure 8 : Survie sans progression selon la prise en charge initiale (chirurgie versus chirurgie et radiothérapie)



Bleu : chirurgie exclusive (n = 11)

Rouge : chirurgie et radiothérapie (n = 15)

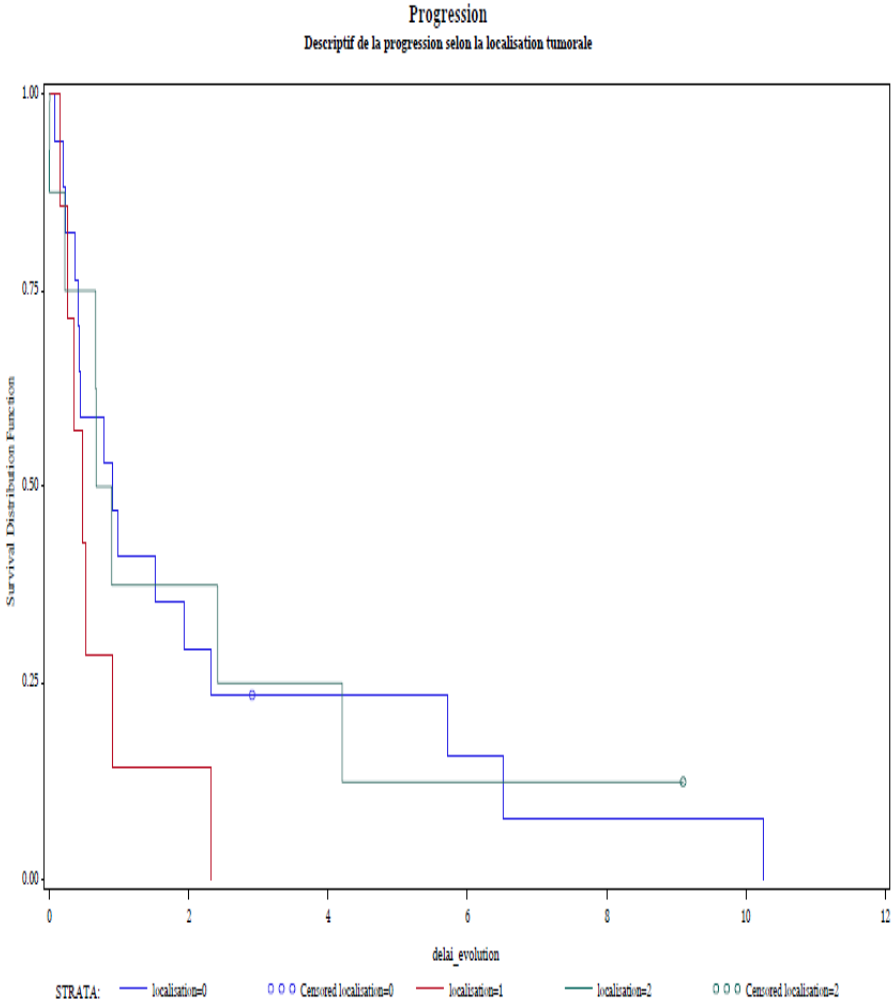
Figure 9 : survie sans progression selon la réponse au traitement initial



Rouge : bonne réponse (n = 20)

Bleu : mauvaise réponse (n = 12)

Figure10 : survie sans progression selon la localisation tumorale



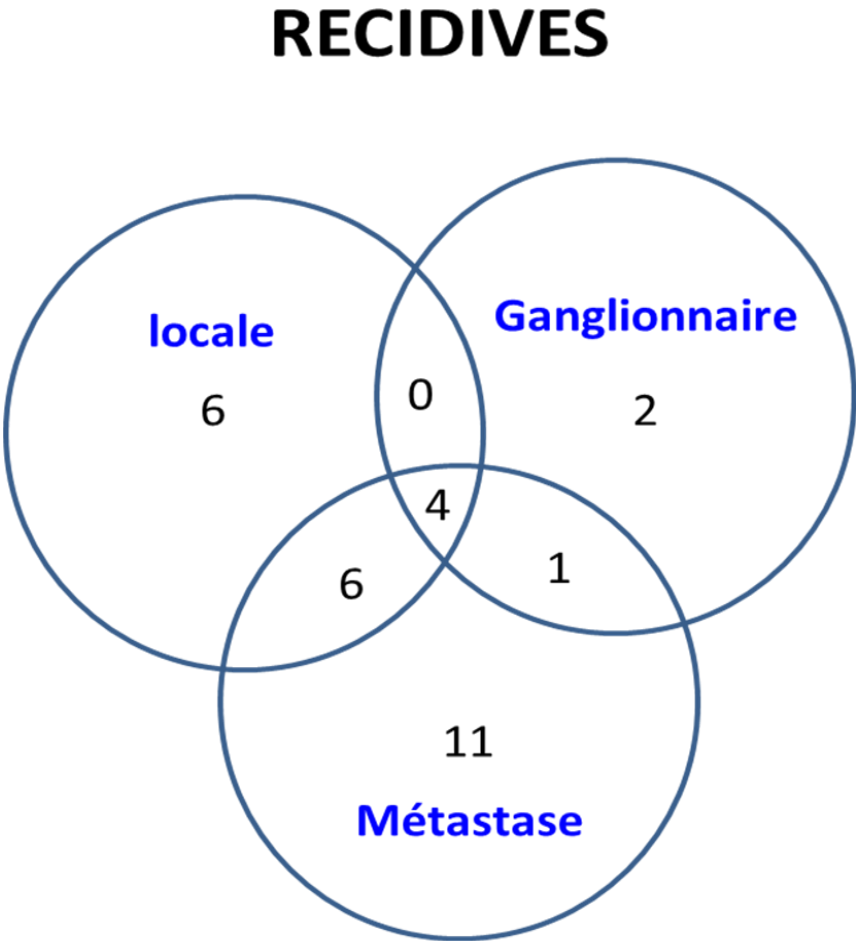
Bleu : fosse nasale (n = 17)

Rouge : sinus (n = 7)

Vert : cavité orale (n = 8)

Les différents sites de récurrences (cf Figure 11) étaient : locaux : 50 % des patients (16 patients), ganglionnaires : 22% (7 patients), métastatiques : 69% (22 patients). La récurrence locale était présente soit exclusivement chez 5 patients, soit associée aux métastases ganglionnaire d'emblée chez 5 des 7 récurrences ganglionnaires (les 2 autres récurrences ganglionnaires apparaissaient 12 et 40 mois après les récurrences locales) ou associée aux métastases à distance d'emblée chez 6 des 22 patients (et 4 autres avaient des métastases dans un délai de 3, 12, 36 et 45 mois après la récurrence locale). Par contre, les récurrences métastatiques étaient révélatrices d'évolution tumorale d'emblée chez 18 patients.

Figure 11 : Les différents sites de récurrences



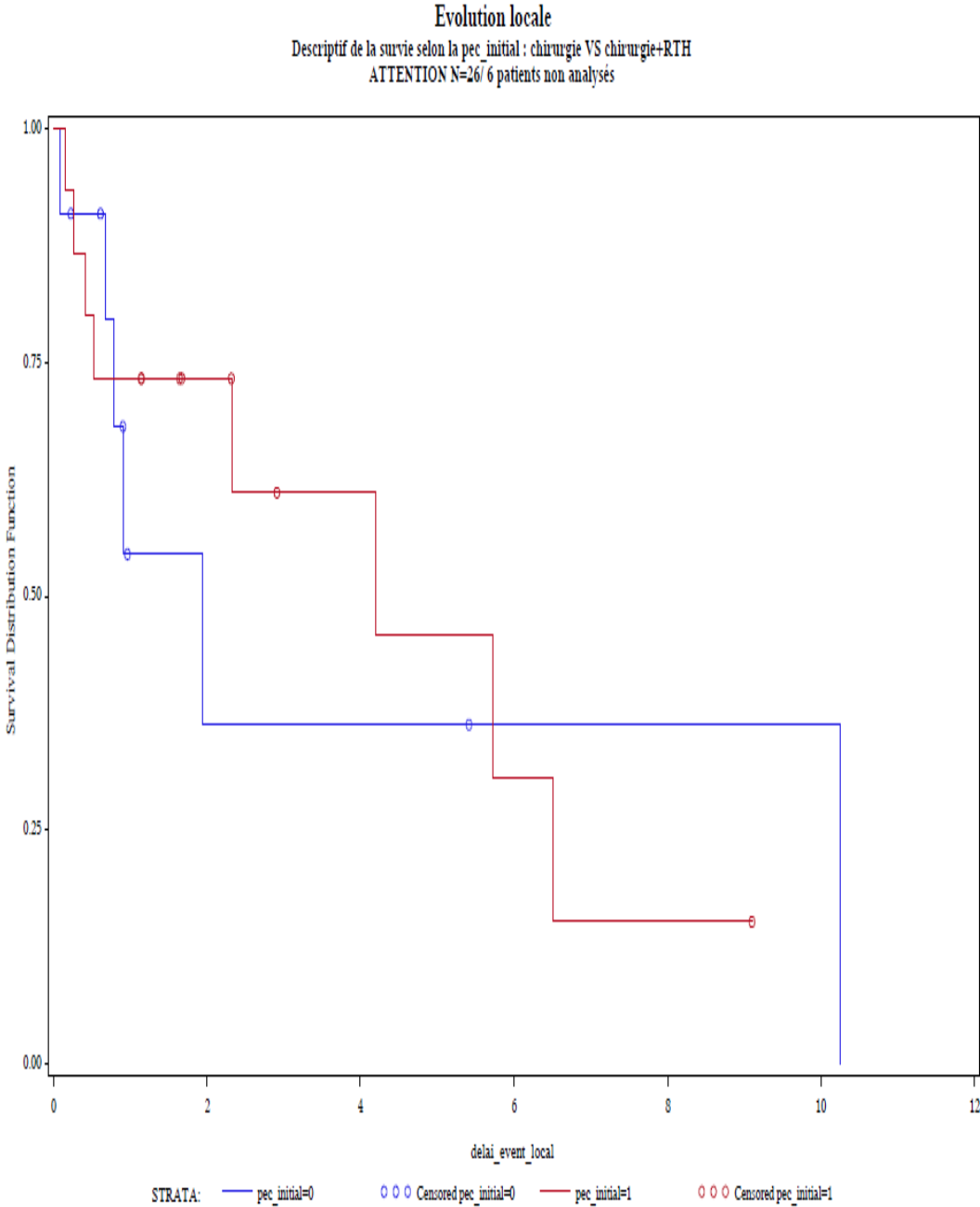
En analyse de sous-groupe, les récurrences locales concernaient 6 des 11 patients (45%) ayant eu la chirurgie exclusive, 8 des 15 patients (47%) ayant eu la chirurgie et la radiothérapie adjuvante dans un délai médian de 22,8 mois, 50,5 mois (cf Figure 12). Le délai médian de récurrence local selon le sexe (homme versus femme) était 68,4 versus 27,6 mois (cf Figure 13) ; la localisation tumorale (fosse nasale versus sinus versus cavité buccale) était 68,4, 6,4, 50,4 mois respectivement (cf Figure 14). Les autres analyses en sous-groupes (stade tumoral, marge chirurgicale, chirurgie en bloc, chimiothérapie adjuvante, dose de radiothérapie à 54 Gy) ne pouvaient être réalisées vu le nombre de patients censurés pour cause d'absence de données, disparité trop importante des sous-groupes.

Pour l'analyse en sous-groupes des récurrences régionales (N+), une analyse statistique n'était pas faisable vu le très faible effectif (7 récurrences ganglionnaires :22%). La localisation tumorale initiale était : 3 fosses nasales, 3 cavités orales, 1 tumeur sinusale avec une prise en charge spécifique. Les stades étaient tous localisés (stade III) sauf une au niveau sinusale avec atteinte ganglionnaire (stade IVa). 2 ganglions sentinelles étaient réalisés dans ce sous-groupe de récurrence locale et les 2 étaient négatifs. Le curage ganglionnaire n'était réalisé dans ce sous-groupe que pour la tumeur du sinus maxillaire étendue inopérable avec chimiothérapie néo-adjuvante mais apparition d'atteinte ganglionnaire pour lequel un curage ganglionnaire bilatérale était réalisé et retrouvait des N+ en rupture capsulaire avec ainsi la radiothérapie post-opératoire. Il n'y avait aucun patient qui avait bénéficié auparavant d'une radiothérapie adjuvante ganglionnaire et 2 patients ayant eu une chimiothérapie adjuvante pour 2 tumeurs des fosses nasales.

Pour l'analyse en sous-groupe des récurrences métastatiques (22 sur 32, soit 69% des patients), la localisation tumorale initiale était 11 fosses nasales (50%), 6 sinus (27%), 5 cavités orales (23%) ; le stade tumorale était localisé (stade III) pour 16 patients (73%), stade IV b pour 2 patients (9%), stade IV c pour 4 patients (18%). Il y avait un seul patient qui avait une atteinte ganglionnaire associée pour une tumeur sinusale. La récurrence locale était présente de façon concomitante avec la récurrence métastatique chez 10 patients (45%).

Le traitement des récurrences était : chimiothérapie : 38% (12 patients), chirurgie : 34% (11 patients), radiothérapie : 34% (11 patients), soins palliatif : 25% (8 patients).

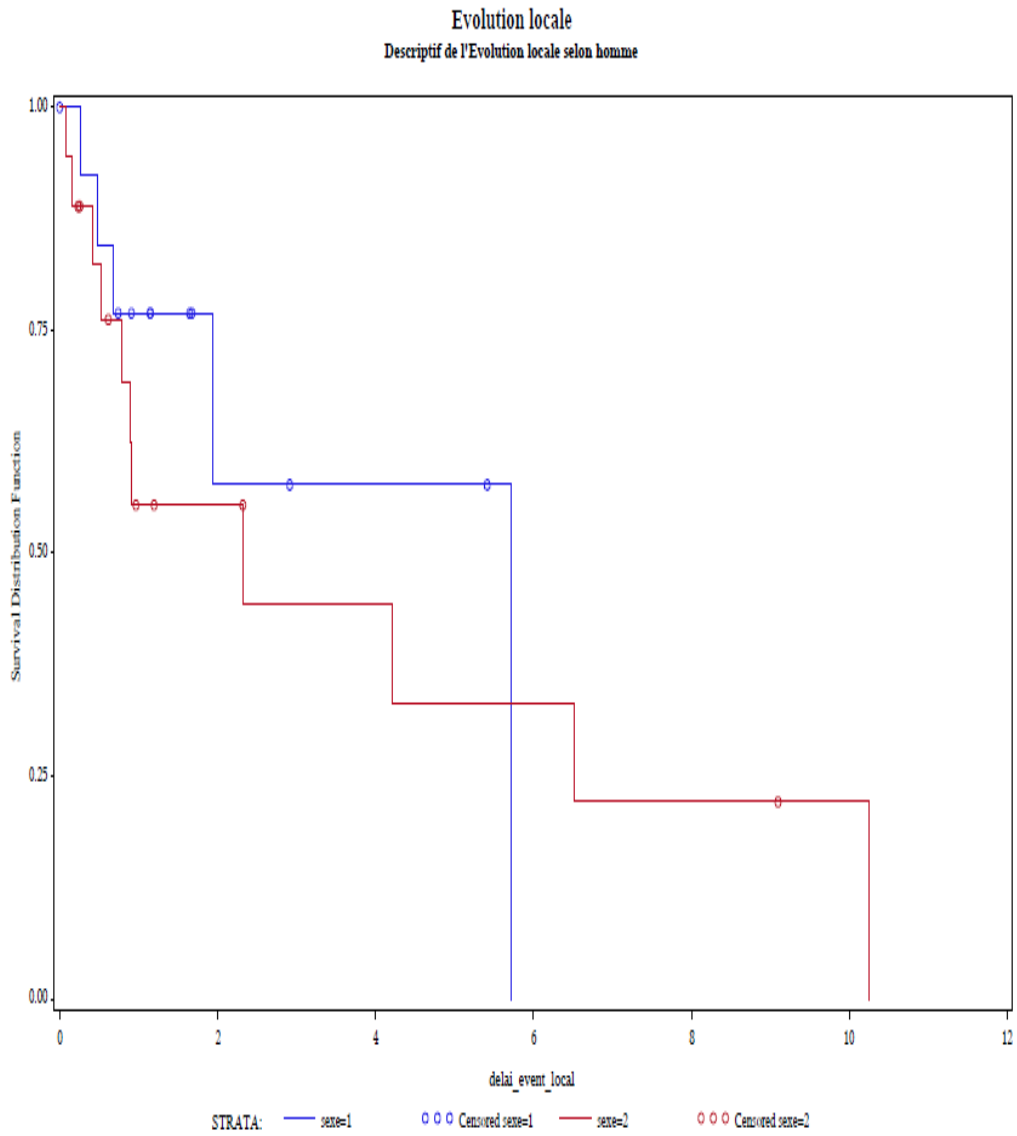
Figure 12 : Récidive locale selon la prise en charge initiale (chirurgie versus chirurgie + radiothérapie)



Bleu : chirurgie exclusive (n = 11)

Rouge : chirurgie + radiothérapie adjuvante (n = 15)

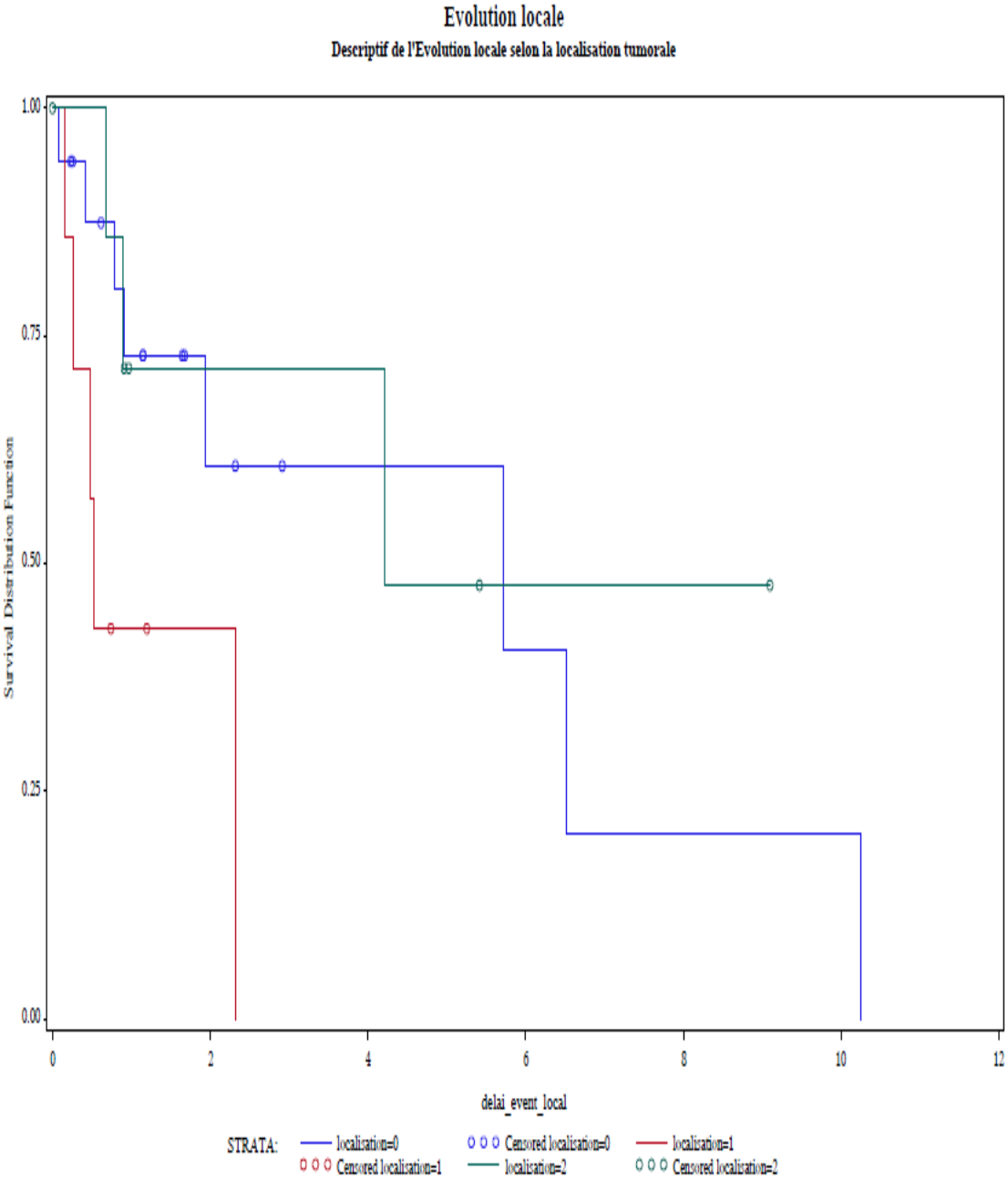
Figure 13 : Récidive locale selon le sexe



Rouge : bonne réponse (n = 20)

Bleu : mauvaise réponse (n = 12)

Figure 14 : Récidive locale selon la localisation tumorale



Bleu : fosse nasale (n= 17)

Rouge : sinus (n = 7)

Vert : cavité orale (n = 8)

Discussion :

Survie

Le mélanome muqueux a un pronostic très sombre, avec une survie médiane de 25,1 mois, apparaissant chez une population âgée. La survie à 5 ans dans notre étude à 38%, était similaire aux descriptions de la littérature avec des chiffres variant de 0% à 48% et une moyenne de 17,1% (5)(6)(7)(8)(9)(10). Une étude comparant les mélanomes muqueux et les mélanomes cutanés de la région tête et cou retrouve un pronostic identique entre les 2 groupes avec une survie globale à 1 ans et 5 ans identique et ceci malgré les différences cliniques et anatomopathologiques, concluant alors que le pronostic est lié plutôt à la localisation au niveau de la région tête et cou et non pas à une différence entre mélanome muqueux et cutané (11).

Récidive

Le taux de récidive dans notre série était conforme aux résultats de l'Institut Gustave Roussy (IGR) (12) et légèrement différent de l'équipe du Princess Margaret qui montrait un taux de récidive locale plus élevée (13) . Les récidives apparaissaient dans un délai médian de 8,8 mois après le traitement initial comme la série de Mendenhall et al 2005 (délai inférieur à 1 ans)(14) et décrites jusqu'à 15 mois après (15)(16). Les récidives dans notre étude sont principalement métastatiques (69%), puis locales (50%) et finalement ganglionnaires (22%), identique à l'équipe de Temam et al (12). Les sites métastatiques sont sensiblement identiques à la littérature, avec atteintes pulmonaires (54%), hépatiques (35%), osseuses (25%), cérébrales (17%), cutanés (14%), gastro-intestinales (13%), autres (29%) (17).

La chirurgie

La chirurgie reste le traitement standard et était proposé à la plupart des patients décrits. La survie globale à 3 ans après chirurgie seule dans notre étude était de 40% versus 53,8% dans l'étude rétrospective par Shiga et al sur 12 centres (18). La survie sans progression à 5 ans par chirurgie seule était de 9%, variant de 4,7 à 27% dans la littérature (19)(20)(21)(22)(23). Dans la littérature, la chirurgie avec résection en bloc obtenait un meilleur contrôle local (24). La résection endoscopique était aussi efficace que les autres techniques avec une résection R1 dans seulement 17% des cas et une morbidité réduite vers 19% (25), mais surtout par une équipe entraînée et des tumeurs sélectionnées (26) même si la résection cranio-faciale reste le gold standard pour les tumeurs au contact de la base du crâne (27). Oztürk et al décrit

qu'une marge négative de 5 à 15 mm est suffisante pour un bon contrôle local (28) et celle-ci peut être un facteur prédictif de meilleur pronostic sur le risque de décès et le risque de métastase (29)(30) mais cette notion est aussi contredite dans l'étude de Thompson où il n'est pas démontré que l'avancé des méthodes chirurgicales avec possibilité de résection carcinologique surtout dans ces régions anatomiques difficiles ont un impact sur la survie ou le risque de récurrence (31). Mais vu le faible nombre de patients et la difficulté d'une différence significative dans ces études, la chirurgie radicale doit toujours être privilégiée tant qu'elle est réalisable, avec une marge suffisante et une chirurgie reconstructrice faciale, en confrontant le bénéfice avec la qualité de vie future du patient, surtout pour une tumeur de pronostic très péjoratif. Le rôle de la chirurgie en situation palliative est aussi bénéfique surtout lorsqu'aucune autre solution n'est envisageable, tout ceci en discussion avec le souhait du patient(32).

Ganglion sentinelle ou curage ganglionnaire

La technique de ganglion sentinelle est dans certaines études (notamment pour les mélanomes cutanés) corrélée à l'épaisseur et l'ulcération tumorale, se présentant ainsi comme un facteur prédictif important de survie sans progression(33). alors que dans d'autres études, elle est corrélée à un risque accru de dissémination hématogène (34). Par contre, dans notre série, les récurrences ganglionnaires étaient plus importantes pour les tumeurs des fosses nasales (2 tumeurs localisées et 1 évoluée au niveau sinusal) que pour les tumeurs des cavités buccales, ce qui est peu concordant avec la littérature. Tous ces patients n'ont pas eu de curage ganglionnaire. Trois ganglions sentinelles étaient réalisés pour des tumeurs de la gencive et une tumeur de la fosse nasale et étaient tous revenus négatifs. Par contre tous ceux qui ont bénéficié d'un curage ganglionnaire soit 5 patients (dont 2 curages positifs avec 1 N+ avec rupture capsulaire) n'avaient pas présenté de récurrence ganglionnaire. Ceci est concordant avec la littérature où la récurrence ganglionnaire après curage est très faible, de l'ordre de 5% (35) (36). Ainsi, la place du ganglion sentinelle doit être définie et discutée. Alors qu'elle est validée dans les mélanomes cutanés, un curage ganglionnaire plus morbide doit être discuté pour les mélanomes muqueux avec l'étude Sun et al proposant de faire un curage ganglionnaire homolatéral systématique pour les N0 et bilatéral au niveau Ib, II, III si N1 (37).

Radiothérapie

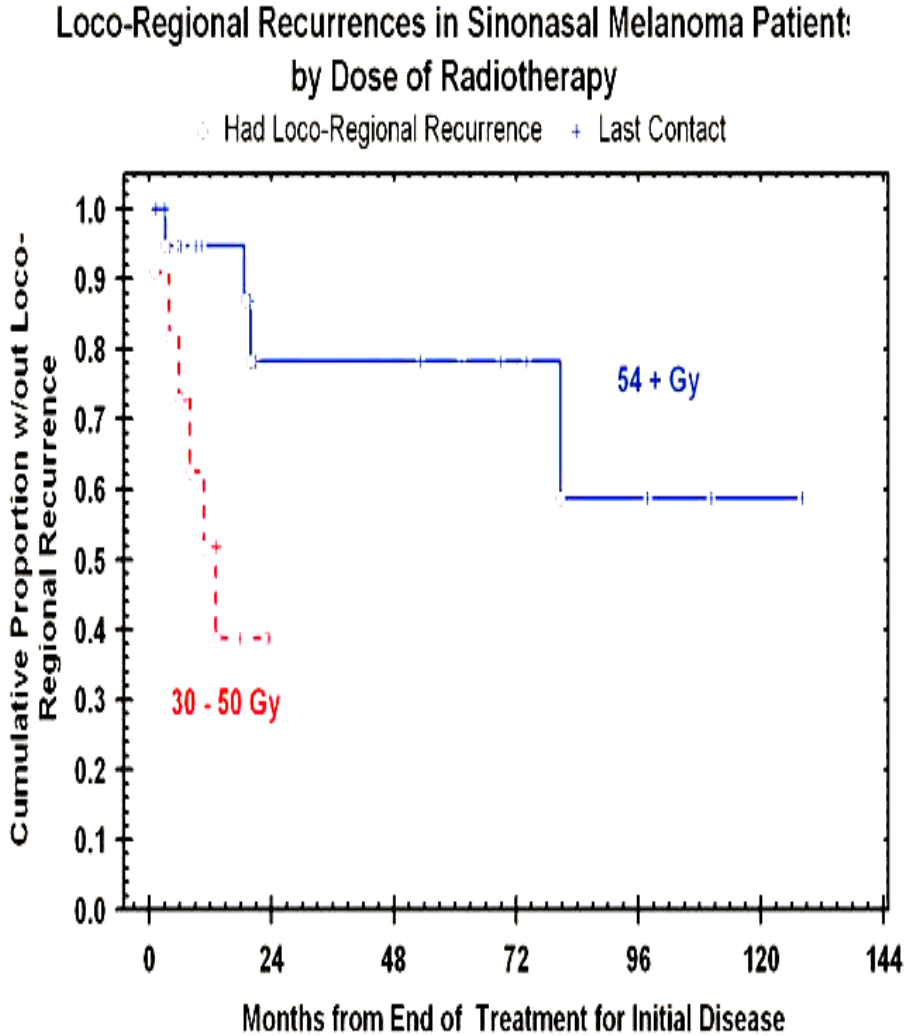
Quant à la radiothérapie, elle n'était utilisée dans notre étude en première intention que dans les tumeurs inopérables d'emblée avec extension nerveuse ou de la base du crâne avec une survie globale médiane de 11,4 mois. La dose prescrite était en dessous de 54 Gy sauf pour 1 cas avec 54Gy en 18 fractions. Sur ces patients, la

moitié (2 sur 4 patients) avait une récurrence locale (dans la zone irradiée) et les 2 qui n'ont pas récidivé ont reçu 36Gy en 6 fractions avec 1 séance par semaine et l'autre 54 Gy en 18 fractions avec 3 séances par semaine. L'intérêt de la radiothérapie exclusive est confirmé dans la littérature(5)(38)(39) avec un contrôle local total à 61%(40), mais l'intérêt est limité par le nombre de décès sur métastase. Les résultats plus péjoratifs dans notre série reposent sur le fait qu'elle est souvent proposée pour des tumeurs évoluées jugées inopérables et que la dose délivrée n'est probablement pas suffisante, comme démontré par Moreno et al (41) où une dose de 54 Gy est nécessaire pour un meilleur contrôle loco-régional. Wada et al décrit que la dose totale doit être > 36 Gy (42) et Gilligan et al décrit des doses par fraction >3 à 3.5 Gy avec une dose totale de 50 à 55 Gy donnent un contrôle locale de 79% (40). Le volume tumoral traité est proportionnel à la réponse (43)(44)(45)(46).

La radiothérapie était aussi utilisée dans notre étude en grande majorité en adjuvant après la chirurgie avec des résultats sensiblement meilleurs que la chirurgie seule, mais non significatif en raison de l'effectif trop faible. Dans la littérature, la radiothérapie adjuvante reste débattue pour l'instant (5)(12)(20)(21)(22)(23)(47)(48)(49). Il y a probablement un bénéfice sur le contrôle local mais il n'y a aucun bénéfice sur la survie globale vu le nombre important de décès par métastases (12)(47)(50), sauf pour Harrison et kingdom et al où la radiothérapie adjuvante donne une meilleure survie globale et survie sans maladie (51)(52). Certaines études démontrent même une survie globale plus péjorative dans le groupe radiothérapie adjuvante mais elles sont biaisées par des tumeurs souvent plus évoluées, un stade tumoral différent, marge chirurgicale souvent R1, localisation sinusale (12)(53). Ceci n'est pas retrouvé dans notre série avec une tendance à une meilleure survie (globale ou sans progression) et contrôle loco-régionale. Ainsi, actuellement la radiothérapie postopératoire est proposée systématiquement en cas de résection limite ou R1 ou R2.

La radiothérapie ganglionnaire adjuvante prophylactique n'était réalisée que chez 2 patients (fosses nasales), sans récurrence régionale. Par contre en analyse des sous-groupes des récurrences ganglionnaires en général, 3 des 7 patients ont reçu une radiothérapie adjuvante uniquement au niveau du lit opératoire (2 fosses nasales et 1 gencive). Dans la littérature, la radiothérapie au niveau ganglionnaire est principalement proposée pour les tumeurs de la cavité buccale, ce qui est contradictoire avec notre série où 3 des 7 récurrences provenaient des tumeurs des fosses nasales (nombre égales aux tumeurs de la cavité buccale). Les tumeurs des sinus ont une atteinte ganglionnaire dans 4% (24). Par contre, l'étude Sun et al montre une atteinte ganglionnaire similaire aux carcinomes épidermoïdes des tumeurs ORL et se situent au niveau Ib (51%), II (23,5%), III (5,9%) et souvent bilatérale au niveau du groupe II (37). L'atteinte du groupe Ia et IV sont très rare: 0 à 5% et l'atteinte du V: 3,9% (35)(37). Ainsi, l'irradiation ganglionnaire doit toujours être discutée surtout si le patient n'a pas bénéficié d'un curage ganglionnaire au niveau des premiers relais (Ib à III).

Figure 15 : Moreno et al 2010 : Différence sur la récurrence loco régionale selon la dose d'irradiation



La radiosensibilité alpha/béta des mélanomes muqueux reste inconnue à ce jour, mais par extension aux mélanomes cutanés, l'alpha/béta est considéré vers 2,5, nécessitant ainsi des doses par fraction de 4 à 6 Gy pour des réponses complètes dans 59%(19) et contrôle locale à 86%(54). Cette notion est aussi discutée car beaucoup de données de littérature avec une irradiation hypo-fractionnée sont à visée palliatives et ne donnent pas de dose suffisante curative (biais de sélection). L'étude RTOG reprenant ne montre pas de différence d'efficacité et de complication entre la radiothérapie conventionnelle et hypo-fractionnée (55) et Moreno et al montre un intérêt de la radiothérapie adjuvante en fractionnement classique à 2 Gy par fraction pour des doses totales supérieures à 54Gy. Ainsi, l'hypo-fractionnement est bénéfique en radiothérapie exclusive mais pas en adjuvant (42)(48)(54). Par contre, le facteur limitant à l'hypo-fractionnement est la présence avoisinante des organes à risques (voies optiques et du système nerveux central) qui ont un alpha /béta bas, ainsi sensible à la dose par fraction. L'évolution des techniques de radiothérapie avec actuellement une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ou encore la stéréotaxie permet de contourner ces contraintes, épargnant mieux ces organes critiques et pouvant ainsi donner une dose plus importante au niveau tumorale. Il y a quelques cas traités par radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife avec bonne réponse locale malgré une toxicité de grade 3 chez 2 des 4 patients mais régressant sous traitement. Par contre, le problème récurrent reste l'apparition de métastases chez 3 des 4 patients à l'origine des décès (56). La curiethérapie est peu utilisée avec des doses de 42 à 120 Gy donnant une bonne réponse tumorale mais avec des risques de nécrose osseuse (38). Pour s'affranchir de cette radiorésistance intrinsèque, quelques études ont montré l'efficacité des neutrons avec un contrôle local à 71% (57) ; des ions carbone dont 5 patients ayant reçu un traitement par Carbone ont un contrôle locale à 8 ans à 100% (58) ou encore l'étude Mizoe et al qui démontre un contrôle local à 5 ans de 84% pour une dose de 52,8 à 64 GyE (59). Il n'y a pas d'étude sur les protons mais l'apparition des métastases reste toujours le facteur limitant. L'autre problème des particules lourdes est la distribution de dose dans des régions anatomiques hétérogènes (sinus avec interface air-muqueuse, os, cerveau...) et ainsi la difficulté de calculer la dose délivrée de façon précise dans des zones à haut risque vue la proximité des organes critiques.

Chimiothérapie adjuvante

Dans la littérature, les traitements adjuvants après une chirurgie sont très débattus avec pas ou peu de différence de contrôle locale ou survie (5)(14)(60)(61)(62). La chimiothérapie adjuvante est démontrée d'être bénéfique par une seule étude (53) où une chimiothérapie adjuvante chez la moitié des patients par :

- Dacarbazine 250mg/m² de J1 à J5
- BCNU 150mg/m² ou CCNU 175mg/m² à partir du J1 du 2^{ème} cycle

-Vincristine 1,4mg/m² : J1 J8 (ou CDDP : 25mg/m² de J1 à J3 et Tamoxifène 25mg quotidienne)

montrent un bénéfice en survie globale, survie sans progression et probabilité de métastase à distance. Ces résultats sont bien sûr discutables vu le faible effectif (43 patients), avec comme explication la probable faible co-expression de p53 et MDM2 induisant ainsi une diminution de la chimio-sensibilité, proposant ainsi de plus cibler les patients qui pourront en tirer un bénéfice. Dans notre série, l'efficacité ne pouvait être étudiée car seulement 3 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante à base de Dacarbazine +/- VM-26 et CCNU avec 2 récurrences locales et métastatiques dans l'année suivante et un cas de récurrence locale 6 ans après puis métastatique 1 an encore plus tard.

Immunothérapie adjuvante

L'immunothérapie par la ponction cutanée de BCG (Bacillus Calmet Guerin) 1 fois par semaine pendant 7 semaines était réalisée dans les années 1980 à 1998, avec injection hypodermique de 3 millions d'unités d'interleukine 2 (IL2) ou d'interféron alpha-2b (IFN α -2b) de 1999 à 2005 (37)(63) montrant un bénéfice en traitement adjuvant chez tous les types de T avec N1 M0 sans radiothérapie, après chirurgie +/- curage +/- chimiothérapie. La survie globale à 5 ans est de 53% versus 0% dans le sous-groupe sans immunothérapie et une survie médiane de 40 mois versus 23 mois. Par contre, il n'y a pas de consensus sur le nombre de cycles et le temps d'administration. L'immunothérapie n'était pas utilisée en adjuvant dans notre série, avec 2 cas utilisés pour un patient d'emblée métastatique et l'autre pour une récurrence métastatique.

Traitement palliatifs

La chimiothérapie en traitement palliatif n'a pas montré de bénéfice franc (3)(5)(8)(7)(36)(40)(58)(64)(65)(66)(67). Il y a un seul cas rapporté de réponse partielle sous chimiothérapie orale par trifosfamide:150mg/jour (68) chez une patiente âgée métastatique ayant bénéficié d'une radiothérapie sur la tumeur, puis Dacarbazine mal supportée et ensuite trifosfamide avec une réponse partielle au TDM à 3 mois mais progression à 6 mois même si la patiente était encore en vie 1 an après. Dans notre série, la chimiothérapie palliative était utilisée dans 4 cas métastatiques d'emblée au diagnostic et pour 12 patients avec récurrence métastatique avec une survie médiane de 8,9 et 6 mois respectivement, confirmant la très mauvaise réponse tumorale à la chimiothérapie

La biochimiothérapie, c'est-à-dire l'adjonction de chimiothérapie (Cisplatine, vinblastine, dacarbazine) avec une molécule d'immunothérapie : interféron-alpha et/ou Interleukine-2 soit de façon concomitante ou séquentielle peut être efficace

pour les malades métastatiques sur une étude rétrospective du MD Anderson au Texas avec un petit effectif de 15 patients (69). Il y a eu 47% de réponse clinique (dont 27% de réponse complète allant de 49 à 94 mois), avec une survie sans maladie médiane de 10 mois, et une survie globale médiane de 22 mois. Mais une méta-analyse par Ives et al comparant la chimiothérapie versus la bio-chimiothérapie montre une meilleure réponse clinique de la bio-chimiothérapie mais sans bénéfice sur la survie globale (70)

L'étude rétrospective par Shiga et al montre une tendance à une amélioration en survie globale en multipliant les modalités thérapeutiques (18). La survie globale à 3 ans est de 53,8% pour la chirurgie seule, 30% pour la radiothérapie seule, 0% pour la chimiothérapie seule. Par contre, la survie à 5 ans avec une seule modalité de traitement est à 23,1%, 38% pour 2 modalités thérapeutiques associés, et 33% si ≥ 3 modalité thérapeutique mais cette différence était non significative. Ceci est concordant avec notre étude où le traitement par chirurgie plus radiothérapie semble donner des meilleurs résultats que la chirurgie seule.

Facteurs pronostics

-Stade tumoral : Une difficulté dans la littérature réside dans le choix de la stadification tumorale : le stade TNM des tumeurs ORL (notamment les carcinomes épidermoïdes), la stadification selon Ballantyne/Prasad (le plus fréquemment utilisé), stadification selon AJCC mélanome muqueux 2010, stadification des mélanomes cutané. Une étude vient d'être publiée en Mars 2014 par Michel et al comparant les classifications AJCC 2010 mélanome muqueux, AJCC 2009 tumeur sinusale-cavité nasale et classification selon Ballantyne/Prasad et montre que seule la classification AJCC 2009 tumeur sinusale-cavité nasale est corrélé au pronostic (71) et elle va dans le même sens que l'étude Sun et al (37). Par contre le TNM est invalidé si la tumeur présente une lésion satellite amélanique selon Lund et al(62)

-Taille N+, rupture capsulaire : l'atteinte N+ diminue la survie médiane de 46 à 18mois (2)(73)

-Métastase : survie après apparition métastase est à 5,5 mois pour la cavité orale, et 7,1 mois pour le sinus (5)

-Epaisseur tumorale et invasion vasculaire : > 4-5 mm d'épaisseur comme facteur de mauvais pronostic (5)(14)(29)

-Tumeur résiduelle : pronostic sur le contrôle local (28), le risque de décès et le risque de métastase (29)(30) mais contredite dans l'étude de

Thompson (31)

- Grade histologique** : non décrit dans la littérature mais par analogie avec d'autres tumeurs, il est probable qu'elle fasse partie des facteurs pronostics importants.
- Taille >4cm** : facteur non indépendant(37) , mais identique dans notre série
- Age** : > 55ans comme facteur mauvais pronostic (37)
- Récidive locale** comme marqueur d'évolution à distance (5)(72), avec une récidive locale témoignant des métastases dans les 3 mois(7) mais 50% des contrôles locaux développent aussi des métastases (6)(12). La plupart de la littérature est ainsi concordant sur l'absence de corrélation entre survie globale et contrôle local sauf kingdom et al (52)
- Localisation tumorale**: La plupart des études associent les tumeurs des fosses nasales avec les tumeurs sinusiennes donnant les tumeurs naso-sinusiennes car la limitation anatomique est difficile et les tumeurs diagnostiquées à un stade avancé. Le pronostic par ordre décroissant selon la littérature est : fosse nasale, sinus, cavité orale (1)(73) sauf pour l'étude Meleti et al où les tumeurs de la cavité buccale ont une meilleure survie globale à 5 ans(50). L'ordre décroissant du pronostic au niveau sinusien est sinus maxillaire, labyrinthe ethmoïdal, sinus frontal, sinus sphénoïde. Un mélanome gingivale est de meilleur pronostic qu'un mélanome du palais (74). Notre série a plutôt des résultats comparable à Meleti et al 2008 avec une tendance à un pronostic décroissant : fosse nasale, cavité orale, sinus. L'explication donnée pourrait être due aux critères anatomopathologiques différents plus agressifs (75), âge souvent plus jeune <40 ans des tumeurs de la cavité orale (1) et un retard de prise en charge estimé à 9 mois car les tumeurs ne sont pas visibles en routine.
- L'anatomopathologie** : les tumeurs sinusiennes ont une épaisseur plus importante (9mm sinus vs 2,6mm cavité buccale), avec une architecture pseudo-papillaire, polypoïde, et souvent ulcérée et nécrotique avec invasion vasculaire et peu de différenciation cellulaire (5)(76)(77)(67)(75). La mutation Braf est peu présente dans les mélanomes muqueux. Le C-Kit est surexprimé avec mutation dans le codon 11 et 18 rendant un traitement par Imatinib potentiellement intéressant (78). Il y a aussi la mutation NRAS au niveau codon 12 et 61, PNL-2(79), amplification RREB1, perte de MYB, perte de PTEN, perte de P16/INK4a(80) et toutes ces voies de signalisation offrent un potentiel ciblage thérapeutique en cours de recherche.

-Réponse au traitement initial: elle n'est pas clairement définie dans la littérature mais était considérée comme l'absence de poursuite évolutive (soit l'absence d'évènement ou récurrence dans les 6 mois suivant la fin du traitement) (81).

Les facteurs suivants sont décrits comme n'ayant aucun impact sur le pronostic dans la littérature :

- Pigmentation, index mitotique (82)
- Densité micro-vasculaire(83)
- Type biopsie (84) et Perte de l'hétérozygotie dans l'ADN circulant(85) : pas de corrélation avec risque dissémination

Conclusion

Les facteurs pronostics retenus dans notre étude sont : la modalité de prise en charge initiale, la localisation tumorale et la réponse initiale au traitement. La chirurgie reste le standard tant qu'elle est réalisable si possible avec exérèse en bloc et avec marge saine (voire 5-15mm) en prenant en considération de la qualité de vie du patient vu le pronostic sombre de la maladie. Le curage ganglionnaire doit toujours être discuté au vu des résultats de notre étude quelle que soit la localisation. La radiothérapie semble apporter un bénéfice en adjuvant mais reste une bonne option thérapeutique exclusive notamment grâce à la RCMI ou stéréotaxie permettant une bonne réponse locale. A l'avenir, un traitement par les particules lourdes (Carbone) pourrait permettre de s'affranchir de la relative radiorésistance des mélanomes avec des résultats locaux très intéressants. L'hypo-fractionnement est à privilégier en cas de traitement médical exclusif et le normo-fractionnement en traitement adjuvant avec nécessité d'inclure les aires ganglionnaires Ib, II, III, voire une irradiation bilatérale du groupe II au minimum si la tumeur est centrale. La chimiothérapie ou l'immunothérapie est peut-être efficace en adjuvant et la biochimiothérapie semble intéressante sur les phases métastatiques, voire en phase néo-adjuvante. Vu la rareté de ce type de tumeur, il est impossible de conclure à une prise en charge définitive optimale mais notre étude est concordante avec la littérature avec nécessité d'un traitement multi-modal. Le contrôle local semble pouvoir être obtenu avec l'avancée technique mais le défi reste la maîtrise de l'évolution métastatique.

ANNEXE 1

Principales différences mélanomes muqueux ORL et mélanomes cutanés

	Mélanomes cutané	Mélanomes muqueux
Incidence	29/100 000 habitants	0,2/100 000 habitants
Augmentation	3% annuelle	stable sauf cavité nasale
Facteur de risque	peau blanche, caucasien Naevus congénital et nombre Naevus, Naevus de Spitz, UV, Sd familial de multiple mole Melanoma, Sd, Mutations CDKN2A, CDK4MC1R, braf > 50ans, homme, ATCD personnel mélanome cutané	non connu, tabac agents physique/chimique : formaldehyde ?(6) (86) (87)(88)
Facteur pronostic	N+, ulcération, index mitotique, indice au traitement initial, Breslow, Indice de Clark, âge, Site Anatomique (tronc), Sexe masculin	T>40mm, N+, réponse, Sexe masculin invasion vasculaire, épaisseur 4-5mm?, M+ homme, lésion non pigmentée, Age > 55ans, présence de cellules indifférenciées, pseudo papillaire, croissance sarcomatoïde, nécrose
Stadification	AJCC 2009 7 ^{ème} édition Epaisseur, ulcération, index mitotique, N+, LDH, M+	AJCC 2010 7 ^{ème} édition taille N+, rupture capsulaire M+, épaisseur tumorale grade, invasion vasculaire, tumeur résiduelle
Marqueurs Spécifiques	BRAF:66% (sans exposition solaire) Perte PTEN, CCND1, C-KIT variable dans Mélanomes avec exposition solaire chronique, mélanome acral (cf annexe 4 voie signalisation)	BRAF : 4%, Mutation V600 :100% négatif C-KIT surexprimé :85-97%(78) Mutation kit :12-16% codon 11/18, Mutation NRAS codon 12/61=14-22%, PNL-2(79) Amplification RREB1 : 100% Perte de MYB : 76% Perte de PTEN : 48% Perte de P16/INK4a : 55%(80)

Chirurgie	marge de 1cm pour épaisseur 1-2mm Sinon 2cm marge de 0.5mm pour les mélanomes in situ	marge 15mm mais difficile vue anatomie avec imiquimob crème sur marge 5mm ?
Ganglion sentinelle	tout T avec ulcération/index mitotique $\geq 1/\text{mm}^3$ ou épaisseur $0,76\text{mm} \leq t \leq 1\text{mm}$	non définie
Traitement adjuvant	- haute dose d'interferon alfa-2b pour stade IIB/III. Mais peu utilisé vue toxicité Majeure et efficacité mineure - Radiothérapie que si N+RC+ ou N+ Multiples ou N+ >30mm ou 40 mm (N inguinal)	- radiothérapie si R1/R2 - immunothérapie - bio-chimiothérapie en néo adjuvante ?
Surveillance	clinique pour stade 0, 1, IIA annuel clinique tous les 3-6 mois pour stade IIB, IIC, III +/-imagerie les premières années puis tous les 3-12 mois pendant 3ans puis annuel clinique seule	- non définie (TDM TAP ?)
Traitement récidive		
- locale	chirurgie avec marge	- non définie, chirurgie tant que réalisable, sinon RTH
- régionale (nodules)	chirurgie, vaccin BCG, Interferon, Interleukine, Perfusion isolée de membre sans ou avec Hyperthermie (ILP ou HILP) utilisant melphalan	- M+ : Bio-chimiothérapie Imatinib ?
- ganglionnaire	curage ganglionnaire	
- métastase	chirurgie, dacarbazine (DTIC), Ipilimumab(anti CTLA-4) Vemurafenib si braf muté Radiothérapie osseuse ou cérébrale	

Annexe 2

Table 1

Epidemiologie des melanomes

Localisation	
Cutané	91.2%
Membrane muqueux	1.3%
- Tête et cou (55.4%)	
- organes génitaux féminins (18.0%)	
- Ano-rectal (23.8%)	
- Urinaire (2.8%)	
Oculaire	5.3%
- Uvée (85.0%)	
- Conjonctive (4.8%)	
- autre (10.2%)	
Site primitive inconnu	2.2%
Métastase régionale (43.0%)	
Métastase à distance (57.0%)	
Statut ganglionnaire	Ganglion positif
Tout melanome	40%
Tête et cou	27%
Organe génitaux féminin	23%
Ano-rectal	61%
Filière urinaire	11%

Table 2

Mélanomes muqueux de la cavité buccale et naso-sinusale

MM cavité buccale	48%
Palais	32%
palais dur	9%
palais mou	1%
Gencive alvéolaire	5%
Gencive maxillaire	16%
Gencive mandibulaire	7%
Cavité orale	12%
muqueuse buccale	7%
Lèvre	7%
Langue	3%
Plancher de bouche	2%
Uvule	<1%
MM naso-sinusale	52%
Nasal	84%
cavité nasale	50%
Septum	14%
Bord latéral	6%
cloison inférieure	6%
cloison moyenne	6%
Cloison supérieure	2%
Plancher nasal	1%
Sinus	16%
Sinus maxillaire	7%
Sinus ethmoïde	3%
Sinus frontal	<1%
Sinus, NOS	5%

Annexe 3:

American Joint Committee on Cancer 2010 7ème édition

Tumeur primitive T

T3	maladie muqueuse
T4a	tumeur modérément avancée (atteinte tissu mou, cartilage, os, peau recouvrant)
T4b	tumeur très évoluée (atteinte cerveau, duremère, base du crane, nerf craniens IX,X,XI, XII, espace masticateur, artère carotide, espace pré-vertébral, structures médiastinales)

Ganglions régionaux N

Nx	N non connu
N0	pas d'atteinte ganglionnaire
N1	atteinte ganglionnaire régionale

Métastases

Mx	M non connu
M1	Métastase présente

Stade Clinique

Stade III	T3N0M0
Stade IVa	T4aN0M0 ou T3-T4aN1M0
Stade IVb	T4bN(tout)M0
Stade IVc	T(tout)N(tout)M1

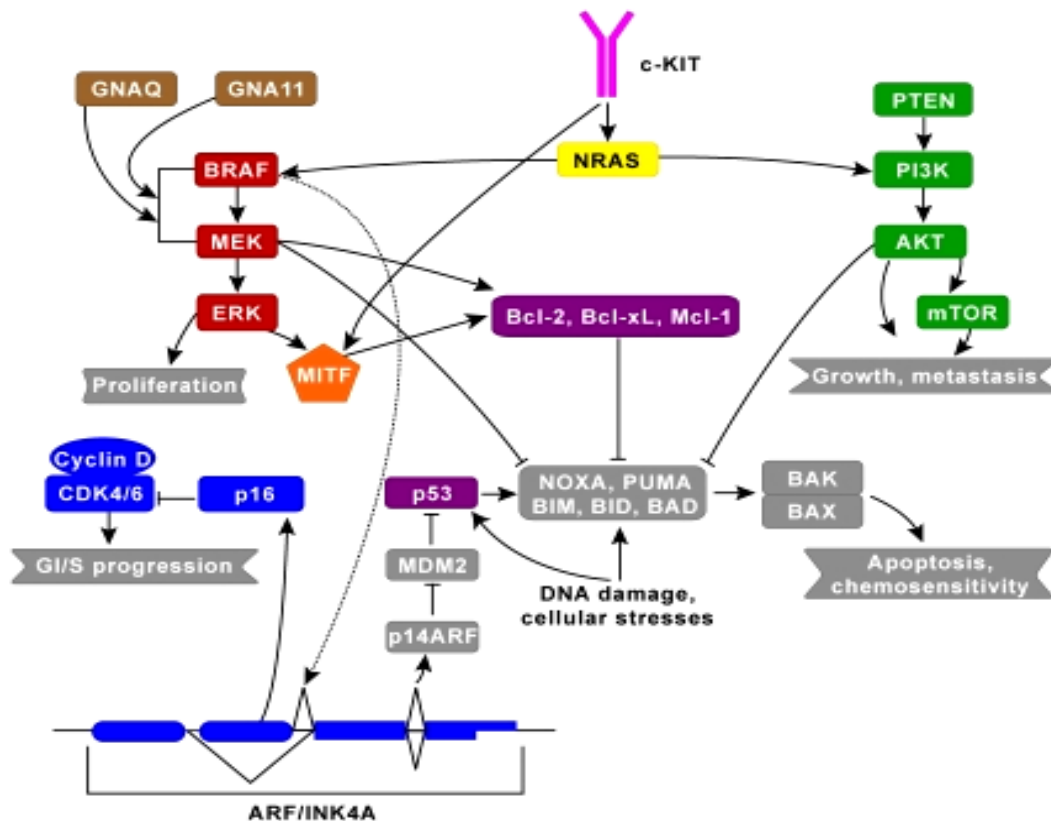
Facteurs pronostics :

- taille N+
- Rupture capsulaire N+
- épaisseur tumorale
- grade histologique
- invasion vasculaire
- tumeur résiduelle

Annexe 4

Voie moléculaires probablement impliquées dans les mélanomes

(89)



The two major signaling pathways implicated in melanoma are the MAPK pathway (red) and the AKT/PI3K (green) pathway which regulate cell growth, proliferation and cell death.

There is a lot of cross-talk between these pathways and their downstream effectors, which we have classified into 8 pathways for simplicity to account for differences in treatment modalities (e.g. signaling through NRAS could affect both MAPK and AKT/PI3K pathways). The additional 6 pathways are: c-KIT (pink), CDK (blue), GNAQ/GNA11 (brown), MITF (orange), NRAS (yellow), and P53/BCL (purple). The complex relationship among BRAF, ARF/INK4A (via dashed line), p16, and p14ARF connotes an alternative splicing relationship.

BIBLIOGRAPHIE

1. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* mai 2007;56(5):828-834.
2. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol.* mars 2000;36(2):152-169.
3. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. 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.* 15 oct 1998;83(8):1664-1678.
4. Marcus DM, Marcus RP, Prabhu RS, Owonikoko TK, Lawson DH, Switchenko J, et al. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *J Skin Cancer.* 2012;2012:231693.
5. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shaha AR, Kraus DH, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck.* mars 2002;24(3):247-257.
6. Manolidis S, Donald PJ. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer.* 15 oct 1997;80(8):1373-1386.
7. Stern SJ, Guillaumondegui OM. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck.* févr 1991;13(1):22-27.
8. Guzzo M, Grandi C, Licitra L, Podrecca S, Cascinelli N, Molinari R. Mucosal malignant melanoma of head and neck: forty-eight cases treated at Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* août 1993;19(4):316-319.
9. Blatchford SJ, Koopmann CF Jr, Coulthard SW. Mucosal melanoma of the head and neck. *The Laryngoscope.* sept 1986;96(9 Pt 1):929-934.
10. Lengyel E, Gilde K, Remenár E, Esik O. Malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Pathol Oncol Res POR.* 2003;9(1):7-12.
11. Tas F, Keskin S. Mucosal melanoma in the head and neck region: different clinical features and same outcome to cutaneous melanoma. *ISRN Dermatol.* 2013;2013:586915.
12. Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P, Avril M-F, Janot F, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer.* 15 janv 2005;103(2):313-319.
13. Bachar G, Loh KS, O'Sullivan B, Goldstein D, Wood S, Brown D, et al. Mucosal melanomas of the head and neck: experience of the Princess Margaret Hospital. *Head Neck.* oct 2008;30(10):1325-1331.
14. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Villaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol.* déc 2005;28(6):626-630.
15. Howard DJ, Lund VJ, Wei WI. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: a 25-year experience. *Head Neck.* oct 2006;28(10):867-873.

16. Calabrese V, Cifola M, Pareschi R, Parma A, Sonzogni A. Primary malignant melanoma of the oral cavity. *J Laryngol Otol.* sept 1989;103(9):887-889.
17. DeMatos P, Tyler DS, Seigler HF. Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases. *Ann Surg Oncol.* déc 1998;5(8):733-742.
18. Shiga K, Ogawa T, Kobayashi T, Ueda S, Kondo A, Nanba A, et al. Malignant melanoma of the head and neck: a multi-institutional retrospective analysis of cases in northern Japan. *Head Neck.* nov 2012;34(11):1537-1541.
19. Krenqli M, Jereczek-Fossa BA, Kaanders JHAM, Masini L, Beldi D, Orecchia R. What is the role of radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the head and neck? *Crit Rev Oncol Hematol.* févr 2008;65(2):121-128.
20. Moore ES, Martin H. Melanoma of the upper respiratory tract and oral cavity. *Cancer.* 1 janv 1955;8(6):1167-1176.
21. RAVID JM, ESTEVES JA. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. oct 1960;72:431-444.
22. Catlin D. Mucosal melanomas of the head and neck. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* avr 1967;99(4):809-816.
23. Hormia M, Vuori EE. Mucosal melanomas of the head and neck. *J Laryngol Otol.* avr 1969;83(4):349-359.
24. Thariat J, Poissonnet G, Marcy P-Y, Lattes L, Butori C, Guevara N, 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 G B.* nov 2011;23(9):579-586.
25. Vergez S, du Mayne MD, Coste A, Gallet P, Jankowski R, Dufour X, et al. Multicenter study to assess endoscopic resection of 159 sinonasal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol.* avr 2014;21(4):1384-1390.
26. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl.* 2010;(22):1-143.
27. Clifton N, Harrison L, Bradley PJ, Jones NS. Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review. *J Laryngol Otol.* mai 2011;125(5):479-485.
28. Oztürk O, Cansiz H, Güzel MZ, Karakullukçu B, Ozek H. Local control of primary oropharyngeal malignant melanomas with limited tissue excision: a report of three cases. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* févr 2005;262(2):89-92.
29. Moreno MA, Hanna EY. Management of mucosal melanomas of the head and neck: did we make any progress? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* avr 2010;18(2):101-106.
30. Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Van JT, Lefebvre J-L. Primary mucosal melanoma of head and neck: prognostic value of clear margins. *The Laryngoscope.* juin 2006;116(6):993-995.

31. 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.* mai 2003;27(5):594-611.
32. Chan JYW, To VSH, Wong STS, Wei WI. Quality of dying in head and neck cancer patients: the role of surgical palliation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* févr 2013;270(2):681-688.
33. Leong SPL, Accortt NA, Essner R, Ross M, Gershenwald JE, Pockaj B, et al. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* avr 2006;132(4):370-373.
34. Stárek I, Koranda P, Benes P. Sentinel lymph node biopsy: A new perspective in head and neck mucosal melanoma? *Melanoma Res.* oct 2006;16(5):423-427.
35. Shoaib T, Soutar DS, Macdonald DG, Gray HW, Ross GL. The nodal neck level of sentinel lymph nodes in mucosal head and neck cancer. *Br J Plast Surg.* sept 2005;58(6):790-794.
36. Carvalho AL, Kowalski LP, Borges JA, Aguiar S Jr, Magrin J. Ipsilateral neck cancer recurrences after elective supraomohyoid neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* mars 2000;126(3):410-412.
37. Sun C-Z, Chen Y-F, Jiang Y-E, Hu Z-D, Yang A-K, Song M. Treatment and prognosis of oral mucosal melanoma. *Oral Oncol.* juill 2012;48(7):647-652.
38. Shibuya H, Takeda M, Matsumoto S, Hoshina M, Suzuki S, Takagi M. The efficacy of radiation therapy for a malignant melanoma in the mucosa of the upper jaw: an analytic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* janv 1993;25(1):35-39.
39. Trotti A, Peters LJ. Role of radiotherapy in the primary management of mucosal melanoma of the head and neck. *Semin Surg Oncol.* juin 1993;9(3):246-250.
40. Gilligan D, Slevin NJ. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol.* déc 1991;64(768):1147-1150.
41. Moreno MA, Roberts DB, Kupferman ME, DeMonte F, El-Naggar AK, Williams M, et al. Mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses, a contemporary experience from the M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer.* 1 mai 2010;116(9):2215-2223.
42. Wada H, Nemoto K, Ogawa Y, Hareyama M, Yoshida H, Takamura A, 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.* 1 juin 2004;59(2):495-500.
43. Barranco SC, Romsdahl MM, Humphrey RM. The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. *Cancer Res.* juin 1971;31(6):830-833.
44. Rofstad EK, Wahl A, Tveit KM, Monge OR, Brustad T. Survival curves after X-ray and heat treatments for melanoma cells derived directly from surgical specimens of tumours in man. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* août 1985;4(1):33-44.

45. Van den Aardweg GJM, Naus NC, Verhoeven ACA, de Klein A, Luyten GPM. Cellular radiosensitivity of primary and metastatic human uveal melanoma cell lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* août 2002;43(8):2561-2565.
46. Overgaard J. The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* juin 1986;12(6):867-872.
47. Nandapalan V, Roland NJ, Helliwell TR, Williams EM, Hamilton JW, Jones AS. Mucosal melanoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* avr 1998;23(2):107-116.
48. Krenkli M, Masini L, Kaanders JHAM, Maingon P, Oei SB, Zouhair A, 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.* 1 juill 2006;65(3):751-759.
49. 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.* août 2003;129(8):864-868.
50. 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.* déc 2008;30(12):1543-1551.
51. Harrison DF. Malignant melanomata of the nasal cavity. *Proc R Soc Med.* janv 1968;61(1):13-18.
52. Kingdom TT, Kaplan MJ. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck.* juin 1995;17(3):184-189.
53. Ahn HJ, Na II, Park YH, Cho SY, Lee BC, Lee GH, et al. Role of adjuvant chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Oral Oncol.* août 2010;46(8):607-611.
54. Harwood AR, Cummings BJ. Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* juill 1982;8(7):1121-1126.
55. Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* mars 1991;20(3):429-432.
56. Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, Yildiz F, Sezen D, Yildiz D, et al. Robotic stereotactic body radiotherapy in the treatment of sinonasal mucosal melanoma: report of four cases. *Head Neck.* mars 2013;35(3):E69-73.
57. Blake PR, Catterall M, Errington RD. Treatment of malignant melanoma by fast neutrons. *Br J Surg.* juill 1985;72(7):517-519.
58. Mizoe J-E, Tsujii H, Kamada T, Matsuoka Y, Tsuji H, Osaka Y, et al. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2004;60(2):358-364.
59. Yanagi T, Mizoe J-E, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2009;74(1):15-20.

60. Nakaya M, Mochiki M, Takeuchi S, Yuge T, Nakao K, Nakamura N, et al. Malignant melanoma of nasal cavity: report of 16 Japanese patients. *Auris Nasus Larynx*. sept 2004;31(3):233-237.
61. Meleti M, Leemans CR, Mooi WJ, van der Waal I. Oral malignant melanoma: the amsterdam experience. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. nov 2007;65(11):2181-2186.
62. Lund VJ, Howard DJ, Harding L, Wei WI. Management options and survival in malignant melanoma of the sinonasal mucosa. *The Laryngoscope*. févr 1999;109(2 Pt 1):208-211.
63. Verma S, Quirt I, McCreedy D, Bak K, Charette M, Iscoe N. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*. 1 avr 2006;106(7):1431-1442.
64. CHAUDHRY AP, HAMPEL A, GORLIN RJ. Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 105 cases. *Cancer*. oct 1958;11(5):923-928.
65. Freedman HM, DeSanto LW, Devine KD, Weiland LH. Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. avr 1973;97(4):322-325.
66. Pandey M, Mathew A, Iype EM, Sebastian P, Abraham EK, Nair KM. Primary malignant mucosal melanoma of the head and neck region: pooled analysis of 60 published cases from India and review of literature. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. févr 2002;11(1):3-10.
67. Shah JP, Huvos AG, Strong EW. Mucosal melanomas of the head and neck. *Am J Surg*. oct 1977;134(4):531-535.
68. Aigner B, Richtig E, Becker JC, Lingitz H, Marterer R, Niederkorn A, et al. Partial response of metastatic mucosal melanoma after palliative chemotherapy with trofosamide: a case report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2013;31(2):e31-32.
69. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE, Dett TK, Ballo MT, Myers JN, et al. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head Neck*. déc 2008;30(12):1592-1598.
70. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2007;25(34):5426-5434.
71. Michel J, Perret-Court A, Fakhry N, Braustein D, Monestier S, Richard M-A, et al. Sinonasal mucosal melanomas: the prognostic value of tumor classifications. *Head Neck*. mars 2014;36(3):311-316.
72. Iversen K, Robins RE. Mucosal malignant melanomas. *Am J Surg*. mai 1980;139(5):660-664.
73. 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*. 6 août 2013;109(3):559-564.
74. Kruse ALD, Riener MO, Graetz KW, Luebbbers H-T. Mucosal malignant melanomas in head and neck surgery: a retrospective study of six patients and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg*. sept 2010;14(3):143-147.

75. Prasad ML, Busam KJ, Patel SG, Hoshaw-Woodard S, Shah JP, Huvos AG. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch Pathol Lab Med.* août 2003;127(8):997-1002.
76. Prasad ML, Patel S, Hoshaw-Woodard S, Escrig M, Shah JP, Huvos AG, et al. Prognostic factors for malignant melanoma of the squamous mucosa of the head and neck. *Am J Surg Pathol.* juill 2002;26(7):883-892.
77. 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.* juin 2001;25(6):782-787.
78. Liu HG, Kong MX, Yao Q, Wang SY, Shibata R, Yee H, et al. Expression of Sox10 and c-kit in sinonasal mucosal melanomas arising in the Chinese population. *Head Neck Pathol.* déc 2012;6(4):401-408.
79. Morris LG, Wen YH, Nonaka D, DeLacure MD, Kutler DI, Huan Y, et al. PNL2 melanocytic marker in immunohistochemical evaluation of primary mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck.* juin 2008;30(6):771-775.
80. Turri-Zanoni M, Medicina D, Lombardi D, Ungari M, Balzarini P, Rossini C, et al. Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head Neck.* août 2013;35(8):1066-1077.
81. Lin J, Li C, Wu G, Zeng Z. [Analysis of prognostic factors of primary mucosal melanoma in nasal and oral cavity]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* janv 2012;26(2):49-52.
82. Kerr EH, Hameed O, Lewis JS Jr, Bartolucci AA, Wang D, Said-Al-Naief N. Head and neck mucosal malignant melanoma: clinicopathologic correlation with contemporary review of prognostic indicators. *Int J Surg Pathol.* févr 2012;20(1):37-46.
83. Kerr EH, Wang D, Lewis JS Jr, Said-Al-Naief N, Hameed O. Lack of correlation between microvascular density and pathological features and outcomes in sinonasal and oral mucosal melanomas. *Head Neck Pathol.* sept 2011;5(3):199-204.
84. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol.* déc 1985;13(6):983-987.
85. Takagi R, Nakamoto D, Mizoe J, Tsujii H. LOH analysis of free DNA in the plasma of patients with mucosal malignant melanoma in the head and neck. *Int J Clin Oncol.* juin 2007;12(3):199-204.
86. Holmstrom M, Lund VJ. Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *Br J Ind Med.* janv 1991;48(1):9-11.
87. Axéll T, Hedin CA. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Scand J Dent Res.* déc 1982;90(6):434-442.
88. Gorsky M, Buchner A, Fundoianu-Dayana D, Aviv I. Physiologic pigmentation of the gingiva in Israeli Jews of different ethnic origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* oct 1984;58(4):506-509.

89. Vidwans SJ, Flaherty KT, Fisher DE, Tenenbaum JM, Travers MD, Shrager J. A melanoma molecular disease model. *PloS One*. 2011;6(3):e18257.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le mélanome muqueux fait partie des maladies rares et il existe peu de référentiels sur leur prise en charge. Nous avons ainsi décidé de réaliser une étude rétrospective et descriptive des patients traités à Nancy, comparant nos résultats avec la littérature, afin d'éclaircir une stratégie thérapeutique.

Matériel et méthode : Étaient inclus tous patients avec un mélanome muqueux traités à l'institut de Cancérologie Lorraine ou au Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy avec analyse de leurs caractéristiques, prises en charges, facteurs pronostics et résultats sur la survie globale et sans progression.

Résultats : Trente-deux patients étaient inclus. L'âge médian était de 70,5 ans avec une prédominance des tumeurs des fosses nasales (53%), et un stade III (78%) selon l'American Joint Committee on Cancer 2010 7^{ème} édition. La prise en charge initiale était principalement chirurgicale dans 81% des cas avec une radiothérapie adjuvante associée chez 47% des patients. La radiothérapie adjuvante comparée à la chirurgie seule donnait des meilleurs résultats sur la survie globale médiane (95,6 mois versus 28,9 mois) et la survie sans progression médiane (18,2 mois versus 8 mois). Les sites de récurrences étaient principalement métastatiques chez 69% des patients à l'origine de décès. Les autres facteurs pronostics retenus dans notre série étaient la réponse initiale au traitement et la localisation tumorale par ordre décroissante : fosse nasale (51,6 mois), cavité orale (30,2 mois), sinus (10,3mois)

Conclusion : La prise en charge évolue avec l'avancée technique permettant un bon contrôle local mais il persiste le défi de la maîtrise de l'évolution métastatique fatale.

TITRE EN ANGLAIS: Management of head and neck mucosal melanoma in Nancy

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE D'ONCOLOGIE-RADIOTHERAPIE – ANNÉE 2014...

MOTS CLEFS : mélanome muqueux, tête et cou,

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex