Intérêt de la TEP/TDM au 18-FDG dans le bilan d'extension initial et le suivi du mélanome muqueux nasaux-sinusien

Dorothée Dunion

▶ **To cite this version:**

Dorothée Dunion. Intérêt de la TEP/TDM au 18-FDG dans le bilan d'extension initial et le suivi du mélanome muqueux nasaux-sinusien. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01246635

HAL Id: dumas-01246635

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01246635

Submitted on 18 Dec 2015

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.

Année 2015 Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

N° 3179

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement
Le 29/10/15

Par Dorothée DUNION
Née le 25 mars 1986 à Aurillac (15)

INTÉRÊT DE LA TEP/TDM AU 18-FDG DANS LE BILAN D'EXTENSION INITIAL ET LE SUIVI DU MÉLANOME MUQUEUX NASO-SINUSIEN

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Ludovic LE TAILLANDIER DE GABORY

Jury

Monsieur le Professeur Vincent DARROUZET	Président
Monsieur le Professeur Xavier DUFOUR	Juge
Monsieur le Professeur Philippe FERNANDEZ	Juge
Monsieur le Docteur Erwan DE MONES DEL PUJOL	Juge

Rapporteur

Monsieur le Docteur Guillaume DE BONNECAZE

Remerciements,

Monsieur le Professeur Vincent DARROUZET,

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Merci de nous faire partager votre enseignement de grande qualité et la richesse de votre expérience chirurgicale.

Monsieur le Professeur Ludovic Le TAILLANDIER de GABORY,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Merci pour ton enseignement et tes conseils toujours prodigués avec dynamisme.

Monsieur le Professeur Xavier DUFOUR,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au jury de cette thèse et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Je vous prie d'accepter ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Philippe FERNANDEZ,

Vous avez accepté d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus profonds remerciements.

Monsieur le Docteur Erwan de MONES del PUJOL,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Ce fut un vrai plaisir d'apprendre la cancérologie à tes côtés, avec la pertinence, la rigueur et l'humanité qui te caractérisent. Merci de nous faire partager ton expérience et tes conseils toujours précieux.

Monsieur le Docteur Guillaume de BONNECAZE,

Je vous remercie sincèrement d'avoir apporté vos remarques et avis sur cette thèse après avoir participé à mon travail de mémoire.

Madame le Professeur Valérie FRANCO-VIDAL,

Tu es un modèle de réussite.

Merci pour ta disponibilité et ta simplicité.

Monsieur le Professeur STOLL,

Pour la richesse de son enseignement et les discussions sur la gastronomie Auvergnate.

Messieurs les Professeurs BEBEAR et DAUMAN,

A tous mes chefs qui m'ont énormément appris (et supportée) pendant ces 5 années :

Magali, pour m'avoir donné le goût de la pédiatrie, je vais tâcher de bien m'occuper des petits patients durant ces quelques mois,

Pierre-Louis, pour toutes ces recherches de tunnels inférieurs avec Marie Laforêt, sans oublier qu'il est formidaaaaable d'aimer,

Damien, mon modèle de patience et d'organisation absolue,

Vincent et Bertrand pour votre immense gentillesse et votre bonne humeur pendant ces heures de carcino,

Amandine, le talent en rose et paillettes,

Olivier B., Karl, Olivier N.

A l'ensemble des médecins rencontrés au cours de mes stages :

Dr Barthelmé, Dr Michel Mondina, Dr Raux, Dr Pétriat lors de ce premier semestre Palois qui m'a beaucoup appris.

L'équipe de neurochirurgie du Pr Loiseau, ce semestre restera un très bon souvenir à tout point de vue.

Nos voisins du service de chirurgie maxillo-faciale du Pr Majoufre-Lefebvre.

Le service de chirurgie viscérale et vasculaire du CH de Bayonne et en particulier les Dr Florence Mazères, Laura Etchechoury, et Michel Claracq qui ont presque réussi à me faire aimer la chirurgie colo-rectale !

A mes co-internes pour toutes ces heures de travail, de galère, de doutes mais aussi tous ces moments de rigolade, le canapé du bureau me manque déjà :

Les ORL : Chloé ma plus fidèle accolyte (bientôt Biarritz !!), Zaza, Matthieu (Pr Cauchois), Daaave, Julien, Alix « plus beau bun de France », Sylvestre « el Fifo grande » (mention

spéciale à vous 2 pour avoir supporté mon humeur de dernier semestre), Thomas, Sylvette la belette, Mélodie, Nicolas, Céline, Séverin, Pauline, Amine.

Et puis tous les autres : Alice, Marion, Hélène « Jackie », Etienne (le stratèèège), Benjamin, Samuel, Vincent.

A l'ensemble des équipes soignantes du B1, du bloc du CFXM (en particulier les IBODE, vous êtes géniaux !) et du service d'audiologie. Merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces années, de jour comme de nuit !

A ma mère, pour être là à chaque instant, me supporter, me conseiller, avoir toujours la solution au problème ! Sans toi je ne serai évidemment pas ce que je suis devenue.

A mon père, merci pour tes encouragements et ton soutien quelques soient mes choix,

A ma grand-mère, modèle de courage et de bonne humeur,

A Agathe, pour nos souvenirs d'enfance qui me font encore rire, tes bêtises et ton grand cœur,

A Théo, mon petit frère qui fait 2 têtes de plus que moi, merci pour ton soutien et ta vision des choses toujours juste,

A Marie-Lyse, pour ta joie de vivre et ton soutien depuis toutes ces années,

A Stéphane, pour les encouragements souvent autour d'un bon vin !

A Elo, nous avons grandi ensemble, tellement de souvenirs et de fous rires ... Merci pour être là, tout le temps, dans les bons moments et les moins bons, pour ton soutien, tes encouragements et les débrif à n'en plus finir !
Liliane, Patrick et Pierrette, vous êtes ma deuxième famille, merci pour tout.

A Valentine, ma première rencontre Bordelaise lors de nos fameux débuts en neurochir /piscine/shopping, merci pour ton amitié précieuse, ta gentillesse, ton écoute et les appels A MOI ! Et puis Nico bien sûr !

A Yona, pour ta générosité et ta joie de vivre communicative, mon internat n'aurait pas été le même sans toi, tu vas me manquer mais promis on continuera les soirées Thalassa/sarcophage/escalope j….. !

A Quentin, mon jumeau maléfique! Merci pour ton amitié sans faille, ton soutien les mauvais jours et ton grain de folie dont je ne pourrai pas me passer ! Et puis, bien sûr, les karaokés téléphoniques, les imitations presque parfaites d'Eros Ramazotti, la tournée des grands ducs et les nounous fibromyalgiques…
A Rémi, cette thèse est quand même « made in Cheyrou », merci pour tout.

A Claire, pour être là depuis nos années fac et pour me tenir toujours au courant des nouvelles de l'ASM ou de Jean-Jacques Goldman…

A Florian, quelle belle rencontre avec l'étoile venue « bourbiter sous le crachin Bordelais » !

A Elodie « Lodibel », merci pour ton amitié et ta bonne humeur contagieuse !

A tous les Clermontois, je pense qu'on ne peut pas réussir ses études sans un bon groupe de copains, je ne vous oublierai jamais et pense à vous souvent : Nico K, Nico C, Vincent, Aurore, Adeline, Anne, Dostro, Antoine, Pauline …

1. INTRODUCTION 11

2. LE MELANOME MUQUEUX DES CAVITES NASO-SINUSIENNES : GENERALITES 13

2.1 Historique 13

2.2 Epidémiologie 13

2.3 Physiopathologie 14

2.4 Caractéristiques histologiques 16
2.4.1 Macroscopie : 16
2.4.2 Microscopie : 16
2.4.3 Histochimie et immunohistochimie : 17

2.5 Classification 19

2.6 Pronostic 21

2.7 Présentation clinique 22
2.7.1 Signes fonctionnels rhino-sinusiens 22
2.7.2 Signes fonctionnels extra rhino-sinusiens 22
2.7.3 Rhinoscopie 22

2.8 Bilan para-clinique 23
2.8.1 Examen endoscopique sous anesthésie générale 23
2.8.2 Bilan d'extension 23

2.9 Prise en charge thérapeutique du mélanome muqueux naso-sinusien 25
2.9.1 Recommandations REFCOR (Réseau d'Expertise Français sur les Tumeurs ORL Rares). 26
2.9.2 Radiothérapie adjuvante 27
2.9.3 Radiothérapie exclusive 27
2.9.4 Traitement systémique adjuvant 28
2.9.5 Traitement systémique chez les patients métastatiques[16] 28
2.9.6 Surveillance 29

3. IMAGERIE PAR TEP : GENERALITES. 31

3.1 Biodistribution 33

3.2 Détection des émetteurs de positons....33

3.3 Machines couplées TEP-TDM....34

3.4 Réalisation technique de l'examen....34

3.5 Traitement de l'image / quantification....35

3.6 Interprétation des images : images normales et pathologiques....36

3.7 Pièges et artéfacts en TEP-TDM au 18-FDG des pathologies de la tête et du cou[32].37

4. ETUDE....38

4.1 Objectifs :....38

4.2 Matériels et méthodes :....38

4.3 Résultats :....40

4.3.1 Caractéristiques de la population :....40

A. Bilan initial....40

a) Clinique....40

b) Bilan para-clinique....40

c) Traitement initial (Tableau 4 et Figure 6)....42

B. Récidives (Figure 7)....44

a) Récidives locales isolées....44

b) Récidives ganglionnaires cervicales....44

c) Récidives à distance....45

d) Prise en charge des récidives ganglionnaires et à distance (Tableau 6)....47

e) Suivi....50

4.3.2 Caractéristiques TEP-TDM....50

A. Site tumoral....50

a) Bilan initial....50

b) Récidives locales....51

B. Métastases ganglionnaires....54

C. Métastases à distance....57

D. Etude des faux-positifs....58

E. Etude des faux négatifs....59

4.4 Discussion :....61

4.5 Perspectives....64

5. CONCLUSION....65

1. INTRODUCTION

L'incidence exacte du mélanome muqueux des cavités naso-sinusiennes n'est pas connue. Il représenterait 1 à 2% des mélanomes malins, 5 à 10% des mélanomes de l'extrémité céphalique et seulement 3 à 4% des tumeurs naso-sinusiennes.[1]

Pour cette raison, contrairement au mélanome cutané, peu d'équipes dans le monde ont une réelle expérience dans sa prise en charge et les études randomisées multicentriques n'existent pas.

Son diagnostic est tardif compte-tenu de l'absence de signes cliniques spécifiques et de la méconnaissance de facteur de risque. Il s'agit dans la majorité des cas d'une maladie locale. Cependant, on retrouve au moment du diagnostic des métastases ganglionnaires et des métastases à distance dans une proportion non négligeable, respectivement 13% et 6% des cas dans la série de Kim réalisée sur 30 patients en 2010.[2]

Son caractère multicentrique, extensif, la faible résistance de la membrane basale à son extension en profondeur, la richesse vasculaire de la sous-muqueuse nasale, ainsi que l'absence de réaction lymphocytaire périphérique permettent très tôt la survenue de stades avancés et l'extension métastatique.[3]

En raison de ces caractéristiques histologiques, les récidives après traitement sont fréquentes dans les 2 premières années. Elles se présentent sous forme de récidive locale isolée (56% dans la série de Bridger réalisée sur 27 patients en 2005)[4], de récidive

ganglionnaire ou de métastases à distance, respectivement dans 28% et 67% dans la même série.

Chaque lésion est donc un challenge thérapeutique, les taux de survie à 5 ans étant compris entre 20 et 47% selon les équipes. [5 3 6]

La détection initiale des métastases ganglionnaires et à distance, la détection précoce des récidives ainsi que celle des métastases lors du suivi est un élément clé de la décision thérapeutique.

Le scanner et l'IRM sont essentiels dans l'évaluation locale et régionale pré-thérapeutique de ces tumeurs. [7]

La TEP/TDM au 18-FDG (Tomographie par Emission de Positons au 18-Fluorodésoxyglucose couplée au scanner) semble un examen fiable pour la mise en évidence précoce des lésions naso-sinusiennes en cas de récidive et pour le bilan d'extension loco-régionale et à distance quelle que soit sa date de réalisation dans l'histoire de la maladie. [8] Par manque de données et d'effectif son rôle dans la prise en charge de ses patients est encore mal déterminé. De plus, il existe peu d'étude concernant le mélanome muqueux des cavités naso-sinusiennes et cet examen lorsqu'il est couplé au scanner du massif facial.

L'objectif de cette étude était de montrer quelles étaient les caractéristiques de la TEP/TDM au 18-FDG lors de la prise en charge de mélanome muqueux des cavités naso-sinusiennes, quelle que soit sa date de réalisation afin de déterminer sa place dans le bilan initial et le suivi de cette maladie.

2. LE MÉLANOME MUQUEUX DES CAVITES NASO-SINUSIENNES : GÉNÉRALITÉS

2.1 Historique

Le mélanome muqueux fut décrit pour la première fois en Allemagne par Weber en 1856. Lucke le reconnu comme une entité clinique à part entière en 1869 après avoir réséqué un « sarcome mélanique qui naissait de la muqueuse nasale » chez un homme de 52 ans. Cependant la littérature attribue classiquement le premier cas à Viennois qui décrivit un cas similaire en 1872. [3]

Ce n'est qu'en 1974 que Zak et Lawson mirent en évidence des mélanocytes dans la muqueuse des fosses nasales, permettant ainsi d'affirmer le caractère primitif de ces tumeurs.

2.2 Epidémiologie

Le mélanome muqueux est une tumeur rare, il représente 0,03% de l'ensemble des cancers. [9]

Il est localisé dans 55% des cas au niveau de la tête et du cou[1], les fosses nasales et les cavités sinusiennes étant les sites primitifs les plus fréquents suivis par la cavité orale. [10]

La plupart des séries rapportent une distribution égale entre hommes et femmes.

La tumeur se développe généralement entre 65 et 70 ans, plus tardivement que dans les mélanomes cutanés. Il existe de rares cas décrits dans les 3 premières décades de la vie.

2.3 Physiopathologie

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes. Le mélanocyte dérive du mélanoblaste, issu des cellules de la crête neurale, comme les cellules nerveuses et épidermiques.

Le mélanocyte migre de la crête neurale vers trois lieux principaux entre la 4ème et la 8ème semaines de vie embryonnaire :

- le derme et les sous-muqueuses : les mélanocytes vont aller coloniser la couche basale de l'épiderme et des muqueuses.
- le système nerveux central.
- l'œil, au niveau de la rétine et de l'iris.

On retrouve donc les mélanocytes à l'état normal dans la couche basale du revêtement muqueux malpighien vestibulaire des fosses nasales, ainsi que dans la muqueuse respiratoire de la fosse nasale et des sinus. La zone olfactive, particulièrement riche en cellules mélanocytaires est peu souvent le siège de mélanome muqueux.

L'apparition d'un mélanome muqueux serait liée à une transformation de ces cellules mélanocytaires présentes dans ces différentes muqueuses, plutôt qu'à une métaplasie de la muqueuse. Les mélanocytes secrètent un pigment, la mélanine, issu de l'oxydation de la Dopa par la thyroxinase.

Certains mélanomes dits "achromiques" ne présentent pas cette pigmentation, mais l'activité spécifique de synthèse peut réapparaître au cours de l'évolution de la tumeur, et le mélanome peut alors récidiver sous forme pigmentée.

A la différence des mélanomes cutanés, le mélanome muqueux n'est pas favorisé par l'exposition solaire. [11] (tableau 1) L'inhalation ou l'ingestion de substances telles que les hydrocarbures de tabac ou le formaldéhyde pourrait être incriminés dans la genèse des mélanomes muqueux naso-sinusiens tout comme dans celle d'autres tumeurs malignes des cavités nasales. [12]

Certaines études ont mis en évidence de fréquentes mutations de l'oncogène c-KIT dans le mélanome muqueux alors que celle-ci n'apparaît pas être un facteur physiopathologique majeur dans le mélanome cutané. [13]

En revanche, Zebary a montré en 2013 que les mutations de c-KIT étaient relativement peu fréquentes dans le mélanome muqueux naso-sinusien (4%).

De même les mutations de NRAS et BRAF apparaissent relativement rares dans la localisation naso-sinusienne, elles sont retrouvées respectivement dans 19,3% et 2,9% des cas dans l'étude de Zebary et al. [14]

Il apparaît évident que le mélanome muqueux n'est pas une maladie unique mais une famille de pathologies avec des caractéristiques moléculaires différentes selon les localisations.

	Peau	Muqueuses
Age moyen au diagnostic	55 ans	65-70 ans
Phototype	clair	indifférent
Facteur de risque	Exposition solaire	Formaldéhyde de tabac (discuté)
Amélanique/achromique	2-8%	20-25%
c-KIT mutations	<5%	15-22%
NRAS	10-20%	18-19%[14 15]
BRAF	50-60%	rare

Tableau 1 : Principales différences entre mélanomes cutanés et muqueux.[16]

2.4 Caractéristiques histologiques

2.4.1 Macroscopie :

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur bourgeonnante, polypoïde ou sessile, friable et hémorragique, ulcérée et parfois en partie nécrotique. Elle est rosée, brune, noire ou bleutée. (Figure 1)

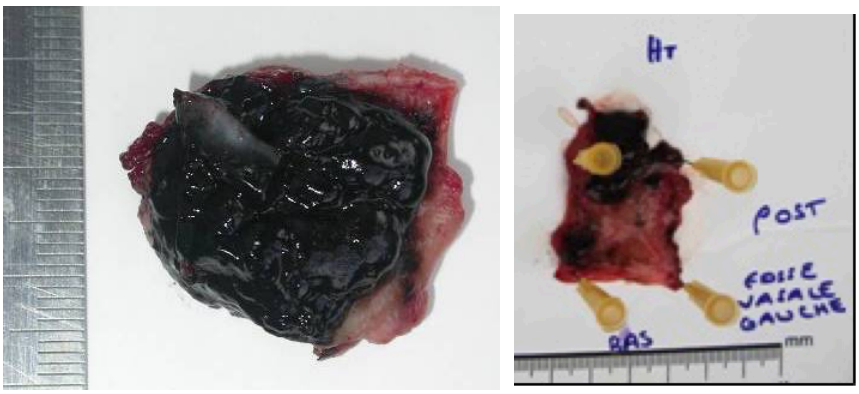

Figure 1 :
Gauche : Pièce opératoire de mélanome muqueux de la fosse nasale (Patient n°15, 1ère chirurgie).
Droite : Mélanome développé sur le septum nasal à gauche. (Patient n°13, 1ère chirurgie)

2.4.2 Microscopie :

Les mélanomes malins muqueux ne se présentent pas comme les mélanomes cutanés divisés classiquement en types histologiques bien déterminés (mélanome malin à extension superficielle, nodulaire, lentigineux, acral lentigineux).

Ils peuvent prendre différents aspects histologiques, mais il n'existe pas de classification à proprement parler.

Trois critères classiques sont indispensables au diagnostic :

- l'aspect cytologique

Il s'agit d'une tumeur souvent ulcérée et très infiltrante, envahissant la sous-muqueuse, le muscle strié, les structures osseuses et cartilagineuses. Les cellules tumorales sont très polymorphes : le plus souvent épithélioïdes mais aussi fusiformes; ou petites et rondes ou encore de grandes tailles pléomorphes et souvent multinucléées.[17] L'aspect cytologique ne représente pas de valeur pronostique.

- la mise en évidence de mélanine dans les cellules tumorales, absente dans 30% de cas.
- l'existence d'une activité de jonction définie comme la transformation néoplasique propre du revêtement muqueux qui surmonte la prolifération mélanique (seul critère affirmant l'origine primitive du mélanome).

2.4.3 Histochimie et immunohistochimie :

La coloration de Fontana peut aider à la mise en évidence du pigment mélanique intracytoplasmique.

Plusieurs marqueurs tumoraux permettent de confirmer le diagnostic de tumeur mélanocytaire. La protéine S100 (PS100) est une protéine cytoplasmique et nucléaire spécifique des cellules nerveuses et des tumeurs qui en dérivent. Le marquage PS100 est diffusément positif dans plus de 95% des cas. Les marqueurs mélanocytaires sont positifs dans la majorité des cas : HMB45 (98%) qui est un anticorps monoclonal dirigé contre une

protéine cytoplasmique des cellules tumorales mélaniques. Sont également positifs Melan-A, tyrosinase et MITF (microphtalmia transcription factor).

Le diagnostic histologique ne peut poser problème qu'en cas de mélanome achromique.

L'indice de Breslow et le niveau d'invasion selon Clark, qui sont les paramètres pronostics histologiques indispensables dans les mélanomes cutanés, ne sont pas transposables à ceux des cavités naso-sinusiennes. En effet, en l'absence de derme et d'hypoderme, nous retrouvons sous l'épithélium respiratoire, une couche cellulaire basale rejoignant directement le réseau vasculaire ou l'os. (Figure 2)

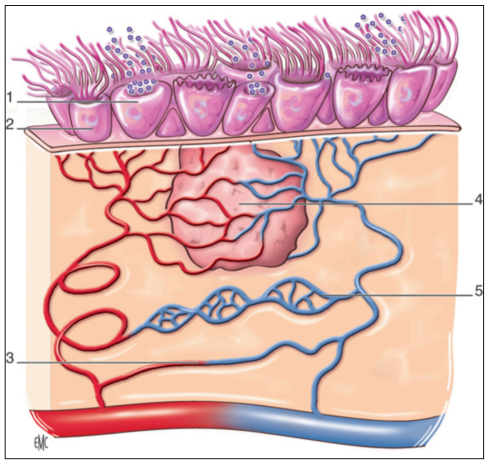

Figure 2 : coupe schématique de la muqueuse nasale.[18]
1 : cellules caliciformes
2 : cellules ciliées
3 : shunt artério-veineux
4 : glande sous-muqueuse
5 : sinusoïdes veineuses

2.5 Classification

La classification des mélanomes muqueux s'avère complexe. En 1970, Ballantyne mis au point une classification parfois encore utilisée adaptée aux localisations de la tête et du cou. [19]

3 stades sont décrits :

- stade I : lésion localisée
- stade II : dissémination loco-régionale (adénopathies)
- stade III : dissémination générale (métastases à distance)

L'avantage de cette classification réside dans sa simplicité, en revanche elle ne tient pas compte de l'extension en profondeur de la lésion.

Prasad proposa une classification histologique basée sur l'invasion tissulaire en profondeur [20]:

- stade 1 : lésion in situ
- stade 2 : superficielle invasive (pas de rupture de la lamina propria)
- stade 3 : invasion profonde (muscle, os, cartilage)

La classification TNM pour les carcinomes naso-sinusiens élaborées en 2002 par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) est également utilisée :

T1 : tumeur limitée à l'un des sites des fosses nasales ou du sinus ethmoïdal, avec ou sans envahissement osseux.

T2 : tumeur envahissant 2 portions d'un même site ou s'étendant à un site adjacent situé dans le complexe naso-ethmoïdal, avec ou sans envahissement osseux.

T3 : tumeur envahissant la paroi interne ou le plancher de l'orbite, le sinus maxillaire, le palais ou le fascia cribriformis.

T4a : tumeur envahissant une des structures suivantes : contenu de la région antérieure de l'orbite, peau du nez ou de la joue, extension minime à la fosse cérébrale antérieure, à l'aile interne de l'apophyse ptérygoïde, au sinus sphénoïdal ou frontal.

T4b : tumeur envahissant l'une des structures suivantes : sommet de l'orbite, dure-mère, cerveau, fosse cérébrale moyenne, nerfs crâniens autres que V2, nasopharynx, clivus.

Enfin, l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) a élaboré en 2009 une nouvelle classification éliminant les stades T1 et T2 (Tableau 2) :

Tumeur :

T1/T2 : le mélanome muqueux est une tumeur agressive, les stades T1 et T2 n'existe plus.

T3 : atteinte épithélium/muqueuse (maladie muqueuse)

T4a : atteinte des tissus mous profonds, cartilage, os ou tissus cutanés sous-jacents.

T4b : atteinte de la dure-mère, du cerveau, des nerfs crâniens, de l'espace masticateur, de l'artère carotide, de l'espace pré-vertébral, des structures médiastinales.

Extension ganglionnaire :

N0 : pas d'atteinte ganglionnaire

N1 : adénopathies régionales présentes

Extension métastatique à distance :

M0 : absence de métastase

M1 : présence de métastase(s)

Stade III	T3	N0	M0
Stade IVA	T4a	N0	M0
	T3 T4a	N1	M0
Stade IVB	T4b	Tout N	M0
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1

Tableau 2 : Classification AJCC 2009

Il semblerait que celle-ci soit la plus adaptée. En effet, l'étude de Michel et al. a comparé, de façon rétrospective, sur 35 patients, les classifications de Ballantyne, Prasad et AJCC 2009, tend à montrer que seule cette dernière AJCC 2009 est réellement corrélée au pronostic de la maladie.

2.6 Pronostic

Une détection et un traitement précoces sont associés à une réponse plus favorable aux traitements. Cependant, de nombreux patients ont un stade avancé au diagnostic et le taux de métastases à distance reste élevé même pour les patients diagnostiqués à un stade précoce.

La plupart des récidives surviennent dans les 3 premières années. Les récidives locales du primitif se produisent dans environ 40% des cas selon les séries. Les récidives ganglionnaires varient entre 16 et 35%. Les récidives métastatiques atteignent jusqu'à 80% et la survie à 5 ans est aux alentour de 30%. [16]

2.7 Présentation clinique

2.7.1 Signes fonctionnels rhino-sinusiens

Les signes révélateurs des mélanomes muqueux des fosses nasales ne se distinguent en rien des autres tumeurs des fosses nasales. Ils sont dominés par l'obstruction nasale unilatérale et les épistaxis récidivantes.

Des douleurs maxillaires ainsi qu'une anosmie peuvent être associées notamment en cas de volume tumoral important.[21]

2.7.2 Signes fonctionnels extra rhino-sinusiens

En cas de tumeur localement avancée des signes extra-rhino-sinusiens peuvent apparaître comme des manifestations ophtalmologiques : troubles oculomoteurs, épiphora…

Des déformations orbitaires et faciales sont aussi décrites.

2.7.3 Rhinoscopie

Le mélanome muqueux naso-sinusien se présente le plus souvent comme une tumeur noirâtre, fréquemment hémorragique et friable, bourgeonnante. Elle peut également être polypoïde ou nodulaire. La surface tumorale peut être homogène ou non. [22]

2.8 Bilan para-clinique

2.8.1 Examen endoscopique sous anesthésie générale

L'endoscopie sous anesthésie générale va permettre de localiser le point de départ de la tumeur et son étendue (Figure 3). Les mélanomes muqueux sont souvent mal limités et font souvent l'objet d'une biopsie simple et non d'une biopsie-exérèse.

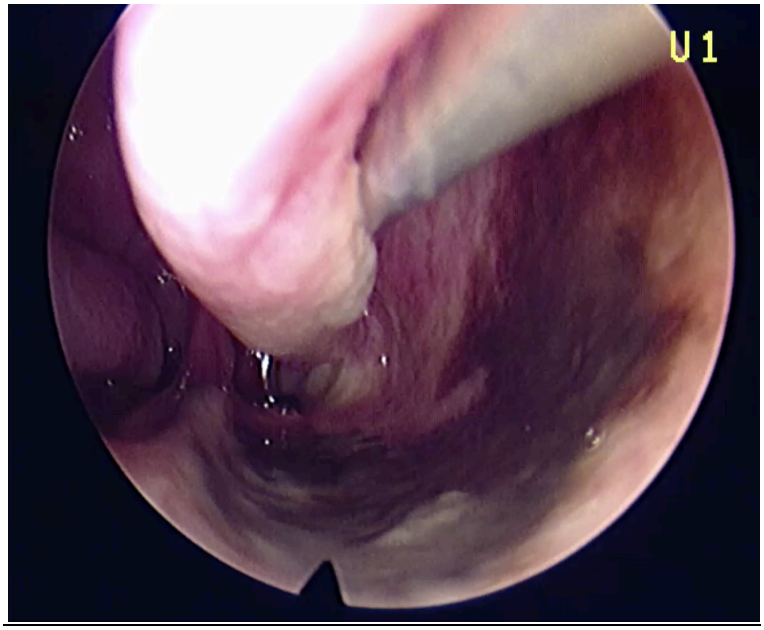

Figure 3 : Vue endoscopique fosse nasale gauche, tâches mélaniques au niveau du plancher de la fosse nasale.

2.8.2 Bilan d'extension

TDM et IRM massif facial

Un scanner et/ou IRM du massif facial est recommandé pour déterminer l'extension

des lésions.

L'aspect en scanner du mélanome muqueux naso-sinusien est non spécifique à savoir une lésion modérément à fortement rehaussée après injection de produit de contraste et ayant tendance à lyser les structures osseuses adjacentes.

L'IRM est utile pour les mélanomes pigmentés du fait des propriétés de la mélanine induisant un hypersignal spontané sur les séquences T1.[7] (Figure 4 et 5) Les mélanomes achromiques sont généralement hypo-intenses en T1 et hyper-intenses sur les séquences T2 pondérées.

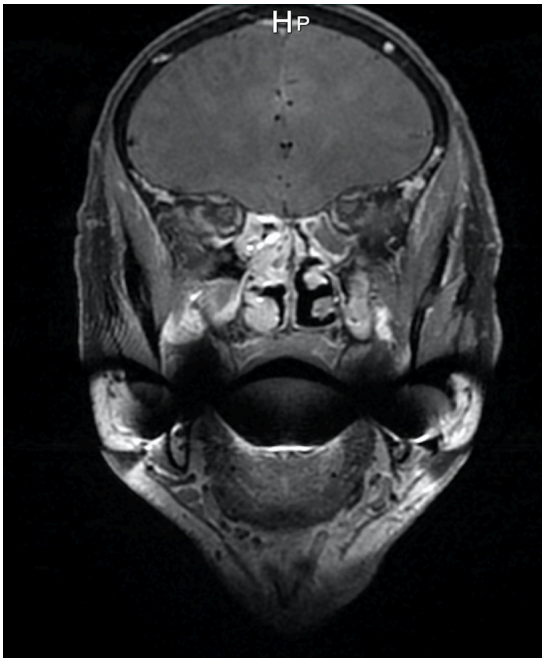

Figure 4 : IRM du massif facial en coupe coronale, séquence T1 injectée. Lésion ethmoïdale droite rehaussée après injection de gadolinium correspondant à un mélanome.

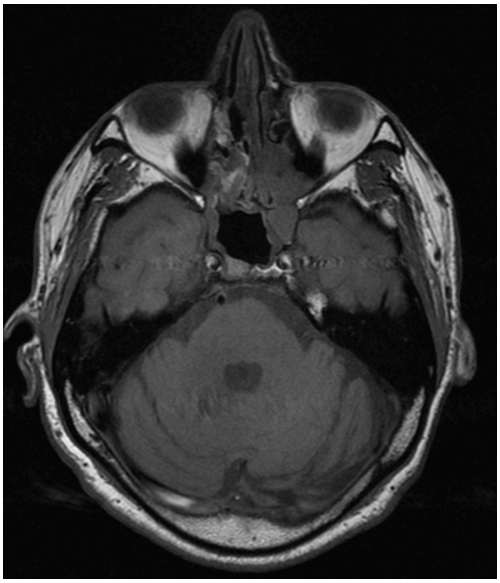

Figure 5 : IRM du massif facial en coupe axiale, séquence T1. Mélanome ethmoïdal droit. La lésion apparaît en isosignal avec quelques composantes en hypersignal spontané pouvant correspondre au pigments mélaniques ou à une hémorragie.

Les diagnostics différentiels des lésions hyper-intenses en T1 sont : les saignements intra-tumoraux de lésions telles que les hémangiomes ou les fibromes nasopharyngiens, les sécrétions riches en protéines des mucocèles et les métastases hémorragiques.[23]

2.9 Prise en charge thérapeutique du mélanome muqueux naso-sinusien

Il n'existe pas d'essai randomisé comparant les modalités de traitement comme la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou immunothérapie spécifique dans le mélanome muqueux.

La décision doit être multidisciplinaire.

2.9.1 Recommandations REFCOR (Réseau d'Expertise Français sur les Tumeurs ORL Rares).

Le REFCOR a émis les recommandations suivantes en 2009 :

- Pour les tumeurs opérables :

La chirurgie d'exérèse macroscopique totale et microscopique avec marges de sécurité suivie d'une radiothérapie locale sur le lit tumoral et les premiers relais ganglionnaires est le traitement standard à visée curatrice des mélanomes muqueux des fosses nasales et des sinus.

La chirurgie ganglionnaire se justifie chez les patients en dissémination ganglionnaire, sans atteinte métastatique à distance.

La morbidité potentiellement lourde de ces interventions doit être mise en balance avec le pronostic globalement péjoratif, l'état général du patient et sa motivation.

- Pour les tumeurs non opérables :

La chirurgie est considérée comme le traitement à visée curatrice exclusif de cette pathologie. La prise en charge des lésions non résécables ne font l'objet d'aucun consensus, mais une radiothérapie peut être proposée.

La technique du ganglion sentinelle, utilisée en routine dans le mélanome cutané est actuellement en cours d'investigation dans le mélanome muqueux mais il n'existe, pour le moment, aucune étude publiée dans la littérature.

2.9.2 Radiothérapie adjuvante

Le GETTEC (Groupe d'Etude sur les Tumeurs de la Tête et du Cou) a montré, dans un étude multicentrique rétrospective sur 160 patients, une amélioration du contrôle local avec 29,9% de récidive à 5 ans chez les patients traités par chirurgie et radiothérapie contre 55,6% chez les patients traités par chirurgie seule. Dans cette même série les rechutes locorégionales s'accompagnaient d'un risque accru de métastases à distance. [24]

Bien qu'il existe des données contradictoires, ces études rétrospectives font recommander une irradiation adjuvante pour un meilleur contrôle local notamment parce que la majorité des patients meurt de métastases à distance et qu'un contrôle optimisé permet une amélioration de la qualité de vie.

En post-opératoire, l'irradiation consiste en un fractionnement classique de 1,8 à 2Gy par fraction jusqu'à 60-70 Gy en 6 à 7 semaines par radiothérapie conformationnelle, si possible avec modulation d'intensité en raison de la proximité d'organes à risque.[16]

2.9.3 Radiothérapie exclusive

Une radiothérapie en première intention peut être proposée en cas de mélanome non résécable ou pour les patients récusés pour la chirurgie.[19]

Lorsqu'une irradiation exclusive est réalisée, une technique optimisée peut être proposée par hadronthérapie (ions carbone ou protons). L'avantage de cette technique est lié à la distribution de la dose. Yanagi et al. ont étudié une série prospective de 72 patients traités par radiothérapie avec des ions carbone et ont rapporté un taux à 5 ans de 84% de contrôle

local et une survie globale à 5 ans de 27%, 85% des patients ayant développés des métastases à distance sans récidive locale.[25] D'autres études suggèrent que ce type de radiothérapie pourrait être proposé à la place d'une chirurgie lorsque celle-ci est associée à une morbidité importante.

2.9.4 Traitement systémique adjuvant

Malgré le potentiel récidivant et métastatique des mélanomes muqueux, il existe peu de données publiées sur les traitements adjuvants.

Une étude monocentrique prospective randomisée chinoise a montré un bénéfice en survie sans progression et globale avec chimiothérapie adjuvante chez 57 patients après résection complète de mélanome muqueux de la tête et du cou. Quelques études rétrospectives ont également suggéré un avantage d'une chimiothérapie adjuvante sur la survie.[16]

2.9.5 Traitement systémique chez les patients métastatiques[16]

Les patients métastatiques de mélanome muqueux sont souvent traités comme les patients atteints de mélanome cutané. Cependant, l'histoire clinique et les anomalies moléculaires différentes de ces deux entités suggèrent que des traitements spécifiques sont nécessaires. La dacarbazine, le témozolomide, le cisplatine, la carmustine, le tamoxifène, l'interleukine-2 ont été utilisés avec des taux de réponse de moins de 20 %. L'association de plusieurs chimiothérapies entraîne des taux de réponse plus élevés, mais au prix d'une toxicité plus importante sans amélioration de la survie globale.

Plusieurs thérapies ciblées semblent prometteuses notamment en cas de mutations c-KIT. Ainsi, la mutation K462E, activatrice du domaine de kinase de c-KIT confére une sensibilité à l'imatinib (inhibiteur de tyrosine kinase). Chez les rares patients ayant un mélanome muqueux muté BRAF, un traitement ciblé par vémurafénib pourrait aussi être envisagé.

Les nouvelles approches par immunothérapie ont conduit à de bonnes réponses chez les patients atteints de mélanome. En particulier, plusieurs séries rétrospectives de mélanomes muqueux ont montré des réponses au traitement par ipilimumab (anti CTLA-4) et aux inhibiteurs de PD-1. L'étude de Del Vecchio menée sur 75 patients atteints de mélanomes muqueux de différentes localisations confondues (anal, vaginal, nasal notamment) métastatiques en échec des autres thérapeutiques retrouve un taux de réponse de 36% (réponse complète ou partielle).[26]

2.9.6 Surveillance

La récidive locale est une situation fréquente et doit donc être attendue et recherchée minutieusement par un examen optique endonasal renouvelé régulièrement. Celui-ci recherchera une récidive et permettra parfois de découvrir un second foyer débutant étant donné le caractère multifocal fréquemment rapporté de cette néoplasie.

La surveillance ganglionnaire cervicale doit inclure les glandes parotides et éventuellement faire appel à l'imagerie qui augmenterait les chances de découvrir une récidive ganglionnaire cervicale.

Un examen régulier dermatologique peut s'envisager pour rechercher un deuxième

mélanome (1 fois par an). Ce dépistage serait optimisé par le recours à la dermoscopie réalisée par un praticien expérimenté.

3. IMAGERIE PAR TEP : GÉNÉRALITÉS.

Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations (SOR) 2003 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au 18-FDG (TEP-FDG) en cancérologie. [27] Il s'agit d'un travail coopératif national des Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC) avec la participation active d'experts des secteurs public et privé et de sociétés savantes.

Apparue à la fin des années 70, la tomographie par émission de positons (TEP) a séduit d'emblée, en raison de ses caractéristiques techniques mais surtout de ses potentialités biologiques. La nature des traceurs disponibles, isotopes de l'oxygène, de l'azote et du carbone, laissait en effet entrevoir la possibilité d'étudier sans perturbations physiologiques le débit sanguin, la consommation régionale d'oxygène, les principaux métabolismes et les interactions ligand-récepteurs du cerveau, du cœur et des principaux organes. Ces promesses ont été largement tenues mais n'ont pas donné lieu à l'essor espéré, à tel point qu'au début des années 1990, on a pu douter de la survie de cette technique en tant que modalité clinique, ce d'autant plus que les contraintes économiques étaient fortes.

Développée initialement pour l'étude du cerveau et du cœur, la TEP est aujourd'hui principalement utilisée en cancérologie. Ceci résulte en partie du développement de nouvelles caméras permettant notamment l'examen du corps entier mais surtout du nombre croissant de publications montrant l'efficacité de cette technique aux différentes étapes de la prise en charge d'un grand nombre de cancers, du bilan d'extension au suivi post-thérapeutique (plusieurs centaines de publications portent sur ce thème depuis une dizaine d'années).

Dans la majorité des cas, le traceur utilisé est le 18-fluorodéoxyglucose (18-FDG). Les bases biochimiques et physiopathologiques de l'utilisation du FDG en oncologie ont été largement étudiées depuis que Warburg il y a plus de 70 ans, démontraient l'augmentation de l'activité glycolytique au sein des tissus cancéreux.

La transformation néoplasique induit, dans la plupart des cancers, une augmentation des transporteurs du glucose (en particulier GLUT1) et de l'activité des enzymes glycolytiques (en particulier l'hexokinase). Ces modifications sont responsables d'une augmentation de l'activité glycolytique des cellules cancéreuses tant en conditions aérobies qu'anaérobies. L'activité glycolytique serait en relation avec la masse cellulaire tumorale viable. L'augmentation du transport du glucose serait un reflet de la prolifération cellulaire. La fixation du glucose n'est cependant pas spécifique des tumeurs malignes. Elle peut être augmentée dans des tumeurs bénignes ou dans des pathologies inflammatoires (sarcoïdose, granulomatose par exemple).

Le FDG est un analogue du glucose. Il entre en compétition avec ce dernier au niveau des transporteurs transmembranaires. Plusieurs phénomènes concourent à l'accumulation du FDG dans la cellule cancéreuse. Les plus importants sont l'augmentation de l'expression des transporteurs transmembranaires du glucose et l'activation de la glycolyse. La première étape de la glycolyse permet la phosphorylation du FDG en FDG-6P. L'étape suivante comporte l'action d'une deuxième enzyme permettant une phosphorylation en position 1. Le FDG-6P n'étant pas un substrat pour cette enzyme, il n'est donc pas dégradé et s'accumule dans la cellule.

3.1 Biodistribution

Le FDG s'accumule dans les tissus qui consomment du glucose[28]. À l'état physiologique, il est capté par le cerveau (d'où les limites de l'utilisation de cette technique dans l'exploration des tumeurs cérébrales) ou le muscle strié lors d'un exercice (ceci concerne le myocarde lorsque le patient n'est pas en état de jeûne). En situation pathologique, il se fixe dans les tissus en prolifération (tissu cancéreux notamment). Sa distribution peut être déterminée *in vivo* en utilisant l'émission radioactive β+ du fluor-18. Après injection en intraveineuse du 18-FDG, la radioactivité décroît rapidement, la période physique du fluor-18 n'étant que de 110 minutes. L'irradiation du patient est de ce fait modeste, comparable à celle d'une scintigraphie du squelette et inférieure à celle des examens tomodensitométriques (scanner). La tolérance du traceur est excellente, aucun effet secondaire sévère n'ayant été rapporté.

3.2 Détection des émetteurs de positons

Le fluor-18 se désintègre en émettant un positon. Le positon a une durée de vie très courte. Très rapidement, elle entre en " collision " avec un électron du milieu et subit une annihilation. Ce phénomène se traduit par l'émission simultanée de 2 photons de même énergie caractéristique (511 keV), émis en opposition à 180° l'un de l'autre. La détection de ces deux photons permet de localiser l'atome de fluor-18. Il existe actuellement deux types de machines pour détecter les émetteurs de positons, toutes deux basées sur la détection en coïncidence des photons de 511 keV : les caméras TEP dites " dédiées " qui ne peuvent détecter que ce type de rayonnement et sont donc optimisées, au point de vue géométrique

(forme annulaire) et électronique, et les gamma-caméras mixtes dites TEDC (tomographie d'émission par détection de coïncidence), présentant en général 2 têtes de détection en opposition, qui peuvent également effectuer des scintigraphies conventionnelles (squelette, poumon...).

3.3 Machines couplées TEP-TDM

L'intérêt en est double : d'une part utiliser l'image de tomodensitométrie pour corriger de l'atténuation l'image TEP (les acquisitions se faisant sans mobiliser le patient, les données sont directement exploitables sans recalage d'image), d'autre part faciliter l'analyse anatomique des anomalies de fixation du FDG après fusion des deux modalités.

Un nombre croissant de publications met en évidence une amélioration de la précision diagnostique lorsque les deux modalités sont associées. [29] [30]

3.4 Réalisation technique de l'examen

En cancérologie, l'examen TEP comporte systématiquement une acquisition " corps entier". Celle-ci est habituellement limitée à la partie basse de l'encéphale (pour éviter une saturation de l'image par la fixation physiologique intense du cerveau) et à mi-cuisse (sauf si une recherche de localisation tumorale sur les membres inférieurs est nécessaire).

Pour éviter une compétition entre le FDG et le glucose sérique, le patient sera maintenu à jeun au moins pendant 6 heures avant l'injection. Le patient peut boire de l'eau ou des boissons non sucrées durant cette période. Un contrôle de la glycémie doit être réalisé pour éviter d'injecter en situation de déséquilibre (diabète). Pour limiter la fixation

physiologique musculaire, le patient est maintenu au repos, dans une ambiance calme et si possible en lumière douce. On évitera la lecture et la mastication (chewing-gum). L'administration de diazépam *per os* peut être nécessaire, notamment lorsque les régions à étudier sont très musclées (par exemple la face et le cou dans l'exploration des cancers ORL ou les lymphomes). L'utilisation de diurétiques peut être nécessaire si l'activité vésicale est trop intense.

L'activité injectée par voie intraveineuse dépend du poids du patient et du type de machine. Elle varie de 150 à 300 MBq . L'enregistrement tomographique débute en moyenne 1 heure après injection (minimum 45 minutes) et dure selon les machines de 40 à 70 minutes. Les images reconstruites sont visualisées suivant les trois plans orthogonaux habituels.

3.5 Traitement de l'image / quantification

La fixation tumorale du 18-FDG étant représentative de la prolifération cellulaire, il est intéressant de pouvoir la quantifier. L'évolution de cette fixation au cours du temps pourrait être un bon indicateur de la réponse thérapeutique. Un certain nombre d'algorithmes ont été développés, plus ou moins aisés à mettre en œuvre en routine clinique. La plupart des travaux font référence à un indice relatif de fixation normalisé (SUV : Standardized Uptake Value) obtenu de façon simple en rapportant la fixation tumorale à l'activité totale injectée et au poids du patient, selon une formule :

$$SUV = \frac{\text{Concentration du traceur (kBq/mL)}}{\text{Activité injectée (kBq) / Poids patient (g)}}$$

Certaines études ont mis en évidence une valeur pronostique de ce paramètre sur la survie notamment dans le cancer du poumon non à petites cellules, où ne valeur élevée serait un facteur de mauvais pronostic.[31]

3.6 Interprétation des images : images normales et pathologiques

La fixation du FDG reflète le métabolisme glucidique. Le sucre étant un substrat énergétique pour la plupart des cellules de l'organisme, certaines structures seront alors visibles lors d'un examen normal, en particulier le cerveau et le myocarde (dont le métabolisme est assuré à la fois par le catabolisme des acides gras et celui du glucose). Le cerveau normal est constamment visible. La fixation cardiaque est quant à elle variable, dépendante notamment du respect et de la durée de la diète préconisée avant l'examen. Les autres muscles striés peuvent également être visualisés, notamment après un exercice musculaire. De même, les structures musculaires du cou sont parfois visibles lorsque le sujet est algique, contracté ou stressé (ce qui peut gêner la recherche de fixations pathologiques). Pour diminuer ces fixations myocardique et musculaire, l'injection est effectuée chez un patient à jeun et au repos musculaire complet.

Le système urinaire (reins et vessie) est également visualisé car le FDG n'étant pas réabsorbé au niveau du rein, contrairement au glucose, il existe une élimination urinaire du traceur. Une fixation d'intensité plus faible et plus diffuse peut être observée au niveau d'autres organes en particulier le foie, la rate et la moelle osseuse, de même qu'au niveau de l'estomac et du côlon.

L'analyse des images cherchera essentiellement à mettre en évidence une

hyperfixation anormale du 18-FDG, celle-ci pouvant être liée à une prolifération tumorale.

3.7 Pièges et artéfacts en TEP-TDM au 18-FDG des pathologies de la tête et du cou[32]

L'ensemble des structures lymphoïdes peut fixer à des niveaux variés de même que les glandes salivaires principales. L'étude de Nakamoto réalisée chez 78 patients ne présentant pas de pathologie au niveau de la tête et du cou retrouve un SUV moyen à 3,48 pour les amygdales palatines.[33]

D'autres types de fixations physiologiques comme les muscles soumis à certaines contraintes peuvent entrainer des artéfacts. Les cordes vocales peuvent aussi être le siège de fixations piégeantes.

D'un point de vue ganglionnaire, la nécrose centrale d'adénopathies métastatiques peut être responsable d'une faible fixation du FDG.

4. ÉTUDE

4.1 Objectifs :

Evaluer l'intérêt de la Tomographie par Emission de Positrons au 18-Fluorodeoxyglucose couplée au scanner (TEP-TDM au 18-FDG) dans le bilan d'extension locorégional métastatique et à distance des patients atteints de mélanomes muqueux naso-sinusiens.

4.2 Matériels et méthodes :

En raison de l'incidence très faible de cette tumeur, il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive.

Tous les patients atteints de mélanome muqueux primitif des cavités naso-sinusiennes pris en charge entre 2005 et 2015 dans le service d'ORL du CHU de Bordeaux ont été inclus de manière consécutive.

Le bilan d'extension initiale comprenait un scanner injecté du massif facial, cervical et thoracique ainsi qu'une IRM du massif facial et cérébrale.

Il n'existe pas de recommandations clairement établies concernant la réalisation d'un examen TEP-TDM chez les patients présentant un mélanome muqueux naso-sinusien. La décision de réaliser cet examen était décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire par l'équipe ORL, oncologue et radiothérapeute.

Le TEP-TDM au 18 FDG, a été réalisé soit avant même tout geste chirurgical (biopsie ou exérèse), soit dans les 30 jours ayant suivi la biopsie de la lésion, soit au cours de la surveillance post thérapeutique.

Acquisition 18FDG-TEP :

L'examen TEP-TDM au 18FDG corps entier était réalisé sur un appareil General Electric Discovery ST (numéro d'agrément : 333826 CN6). L'acquisition TEP-3D était effectuée les bras levés avec tomoscintigraphie en coupes jointives de la racine des épaules à la racine des cuisses en 7 pas de 2 minutes 30 et 2 pas de 6 minutes bras le long du corps centrés sur la région ORL 1 heures après l'injection de 357MBq de 18F-FDG. La correction d'atténuation et le repérage anatomique étaient réalisés avec un TDM hélicoïdal 8 barrettes.

Les patients avaient pour instruction de ne pas bouger ni parler pendant l'examen. La glycémie à jeun devait être inférieure à 7mmol/L. L'interprétation des images a été réalisée par un médecin nucléaire sénior corrélées aux données cliniques, endoscopiques, TDM et IRM.

Les localisations tumorales et les intensités de fixations (Signal Uptake Value SUV) ont été analysées au niveau local, régional et à distance. Un SUV supérieur ou égal à 2 a été retenu comme valeur positive.

Analyse statistique

Pour chaque examen était étudiée la capacité à détecter la maladie sur son site tumoral initial, les métastases ganglionnaires cervicales ainsi que les métastases à distance.
En raison d'une distribution des valeurs de SUV qui ne suivait pas une loi normale, un test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer ces valeurs. Une valeur de $p<0,05$ était retenue comme statistiquement significative.

4.3 Résultats :

4.3.1 Caractéristiques de la population :

Les données de 20 patients atteints de mélanomes muqueux naso-sinusiens traités dans le service d'ORL du CHU de Bordeaux entre 2005 et 2015 ont été colligées.

Quatorze femmes et 6 hommes ont été pris en charge avec un âge moyen de 71 ans (48-94 ans).

Le délai moyen de suivi était de 36 mois (9 - 144 mois).

Aucun patient n'a été perdu de vue.

A. Bilan initial

a) Clinique

Lors de la prise en charge initiale, aucun patient n'avait de signe clinique en faveur d'une autre localisation primitive de mélanome, en particulier cutané.

Les bases d'implantation principales étaient la fosse nasale et l'ethmoïde. (Tableau 3)

b) Bilan para-clinique

Examen anatomopathologique :

Le diagnostic de mélanome muqueux a été confirmé pour chaque patient par analyse histologique et immunohistochimie.

Cinq tumeurs correspondaient à des mélanomes muqueux achromiques. Le stade pTNM de chaque patient à leur prise en charge initiale est indiqué dans le tableau 3.

Patient	Sexe	Age	Localisation	Histologie	pTNM UICC 2010	Stade
1	F	94	Fosse nasale	pigmenté	T4aN0M0	IVA
2	M	72	Cornet inférieur	achromique	T4aN0M0	IVA
3	F	75	Cornet moyen	achromique	T3N0M0	III
4	F	74	Voie lacrymale	pigmenté	T3N0M0	III
5	F	81	Fosse nasale	pigmenté	T3N0M0	III
6	M	48	Septum	pigmenté	T4aN0M0	IVA
7	F	83	Ethmoïde	pigmenté	T3N1M0	IVA
8	F	77	Ethmoïde	achromique	T4aN1M0	IVA
9	M	57	Ethmoïde	pigmenté	T4aN1M1	IVC
10	F	66	Cornet inférieur	achromique	T3N0M0	III
11	M	74	Ethmoïde	pigmenté	T4aN0M0	IVA
12	F	69	Fosse nasale	pigmenté	NC	N
13	F	71	Septum	pigmenté	T4aN0M0	IVA
14	F	90	Vestibule	achromique	T3N0M0	III
15	F	62	Fosse nasale	pigmenté	T4aN0M0	IVA
16	F	76	Fosse nasale	pigmenté	T4aN0M0	IVA
17	F	55	Septum	pigmenté	T4aN0M0	IVA
18	M	81	Fosse nasale	pigmenté	T4aN0M1	IVC
19	F	51	Sinus maxillaire	pigmenté	T3N0M0	III
20	M	75	Fosse nasale	pigmenté	T3N0M0	III

Tableau 3 : Caractéristiques de la population lors de la prise en charge initiale.

Profil génétique :

La recherche de mutations de BRAF, NRAS et c-KIT a été réalisée chez 8 patients.

Aucune mutation de BRAF n'a été retrouvée.

En revanche nous avons retrouvé 2 mutations de l'exon 3 de NRAS et 1 seule de l'exon 11 de c-KIT.

c) Traitement initial (Tableau 4 et Figure 6)

Tous les patients ont bénéficié d'une exérèse tumorale lors de la prise en charge initiale.

Neuf patients ont été traités par chirurgie seule en marges étaient saines.

Huit patients ont eu un traitement associant chirurgie tumorale et radiothérapie post-opératoire sur le lit d'exérèse.

2 patients ont bénéficié en plus de l'exérèse tumorale d'un curage ganglionnaire cervical en raison d'adénopathies présentes lors de la prise en charge initiale.

Un traitement adjuvant par radio-chimiothérapie a été effectué chez un patient présentant d'emblée une localisation secondaire à distance.

Traitement / Patient	Chirurgie seule	Chirurgie+ radiothérapie locale	Chirurgie+curage ganglionnaire cervical	Chirurgie+ radiochimiothérapie
1	+			
2		+		
3	+			
4	+			
5	+			
6		+		
7			+	
8	+			
9				+
10	+			
11		+		
12		+		
13		+		
14		+		
15		+		
16	+			
17		+		
18			+	
19	+			
20	+			

Tableau 4 : traitement initial

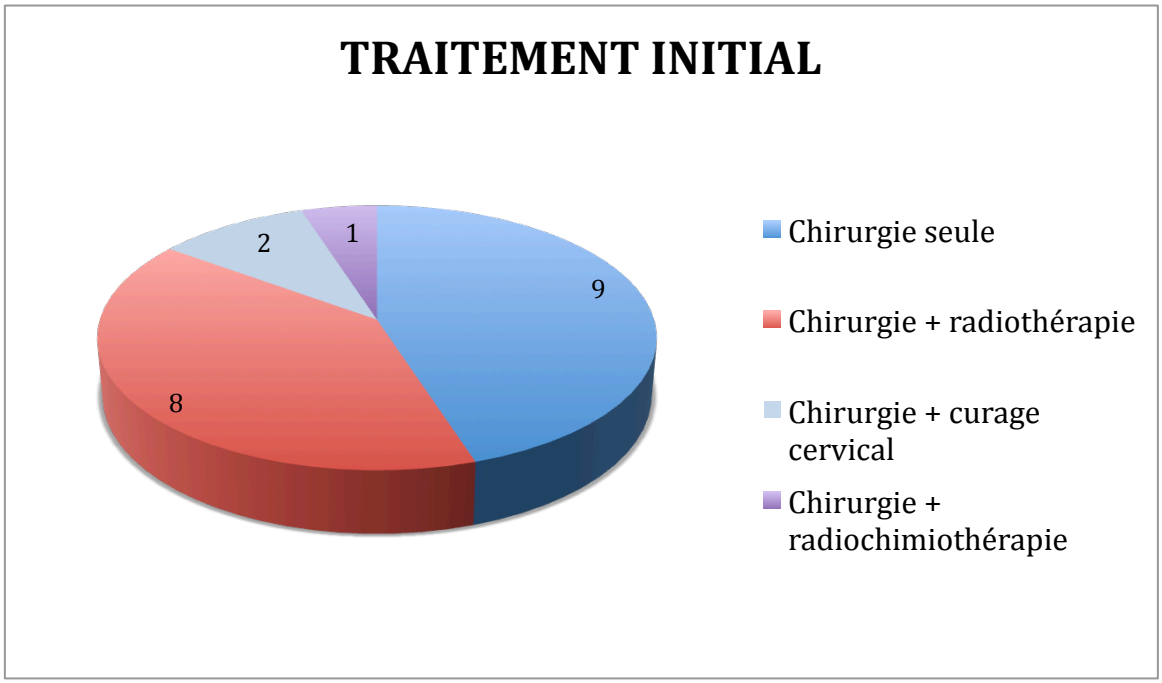

Figure 6 : Traitement initial

B. Récidives (Figure 7)

a) Récidives locales isolées

Six patients ont présenté une récidive tumorale locale isolée confirmée par l'analyse histologique.

Le délai moyen de survenue de cette récidive était de 20 mois.

Toutes les récidives locales ont été traitées par exérèse chirurgicale.

b) Récidives ganglionnaires cervicales

Six patients (25%) ont présenté une récidive ganglionnaire cervicale du mélanome naso-sinusien.

Le délai moyen d'apparition des métastases ganglionnaires était de 19,5 mois.

Elles étaient isolées dans 3 cas et associée à une localisation secondaire à distance dans un cas. Deux patients présentaient une récidive à la fois locale, ganglionnaire cervicale et à distance.

L'analyse histologique a confirmé le diagnostic dans 4 cas.

Le curage ganglionnaire n'a pas été réalisé en cas d'extension polymétastatique.

c) Récidives à distance

Neuf patients (45%) ont présentés des localisations secondaires à distance au cours du suivi. (Tableau 5)

Le délai d'apparition des localisations secondaires après le début de la prise en charge était de 24 mois.

Localisation / Patient	Poumon	Viscérale	Os	Foie
2	+	+		
5			+	
6	+			
7		+		
8		+		
15	+		+	
17	+		+	+
19	+			
20	+	+		+
Total	6	4	3	2

Tableau 5 : localisation des récidives à distance.

Dans 4 cas (20%), la découverte de lésion métastatique était associée à la survenue d'une récidive locale. Dans 2 cas, l'extension métastatique était isolée. Dans 1 cas, elle était associée à une extension ganglionnaire. (Figure 7)

Un seul patient n'a pas présenté de récidive après prise en charge initiale avec un suivi de 9 mois.

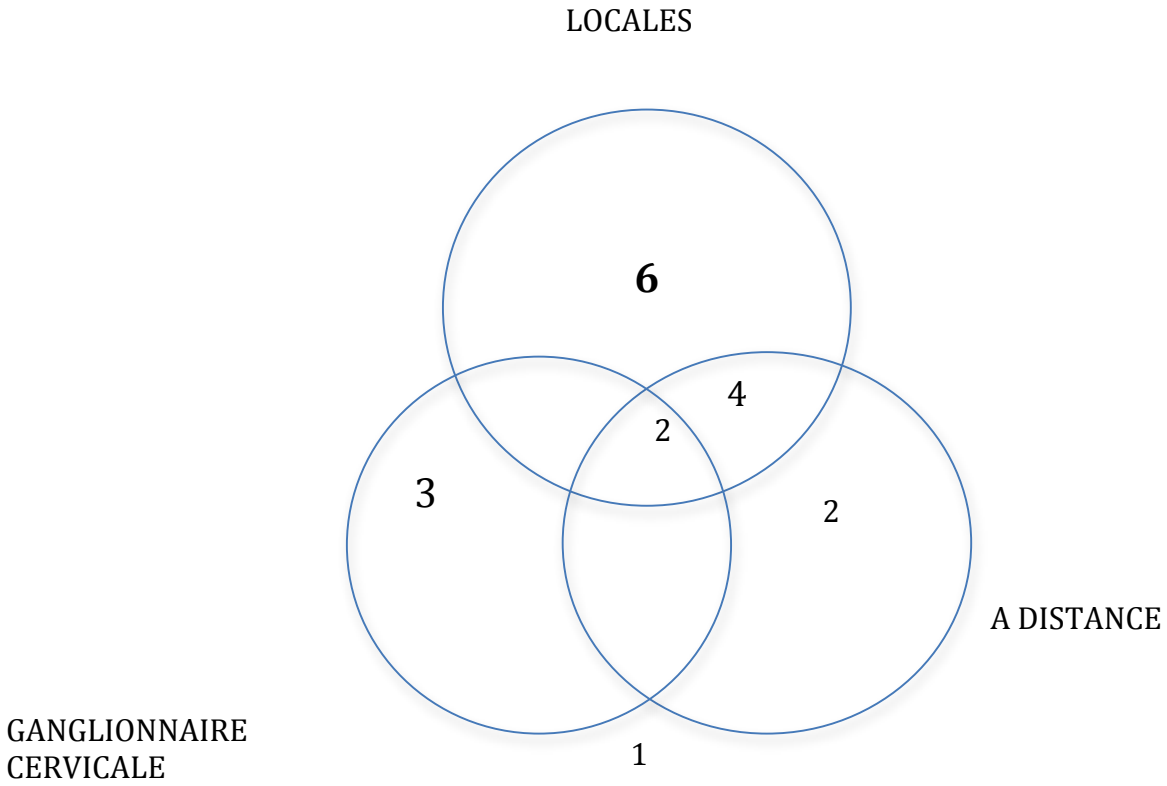

Figure 7 : Proportions et localisations des récidives.

Quatre patients avaient présenté une récidive locale isolée avant la métastase à distance. Le délai moyen d'apparition des localisations métastatiques après récidive locale était de 15 mois.

d) Prise en charge des récidives ganglionnaires et à distance (Tableau 6)

Trois patients ont été traités par curage ganglionnaire cervical et radiothérapie locale (métastases ganglionnaires isolées).

Trois patients ont reçu une chimiothérapie seule ou une immunothérapie et 2 patients ont reçu un traitement par radio-chimiothérapie (métastases disséminées).

Une métastasectomie pulmonaire a été réalisé chez un patient.

Un patient a bénéficié d'une chirurgie d'exérèse tumorale locale associée à une chimiothérapie en raison d'une récidive locale associée à une extension métastatique disséminée.

Une prise en charge palliative a été décidée pour 2 patients.

Prise en charge / Patient	Chimiothérapie/ immunothérapie	Radio-chimiothérapie	Curage ganglionnaire+ radiothérapie	Chirurgie métastase	Prise en charge palliative
2					+
4	+				
5	+				
6		+			
7					
10			+		
14			+		
15	+				
18					
19		+		+	
20					+
Total	3	2	2	1	2

Tableau 6 : Prise en charge des récidives ganglionnaires et à distance.

e) Suivi

A la fin de l'étude, 11 patients sont décédés de leur maladie.

Cinq patients sont en récidive locale ou à distance.

Quatre patients sont vivants sans signe de récidive de la maladie.

4.3.2 Caractéristiques TEP-TDM

38 examens TEP-TDM furent réalisés chez ses patients durant notre étude.

12 examens ont été réalisés pour le bilan d'extension initial et 26 dans le cadre d'une réévaluation pour récidive. (Tableau 7)

Le délai moyen de réalisation de l'examen après fin du traitement était de 15 mois. (2-120).

A. Site tumoral

a) Bilan initial

Les 12 examens TEP réalisés pour le bilan initial retrouvaient une fixation significative sur le site tumoral (Figure 8) avec un SUV moyen de 14,5+/-18,5 .

L'examen histologique a confirmé le diagnostic de mélanome muqueux dans tous les cas.

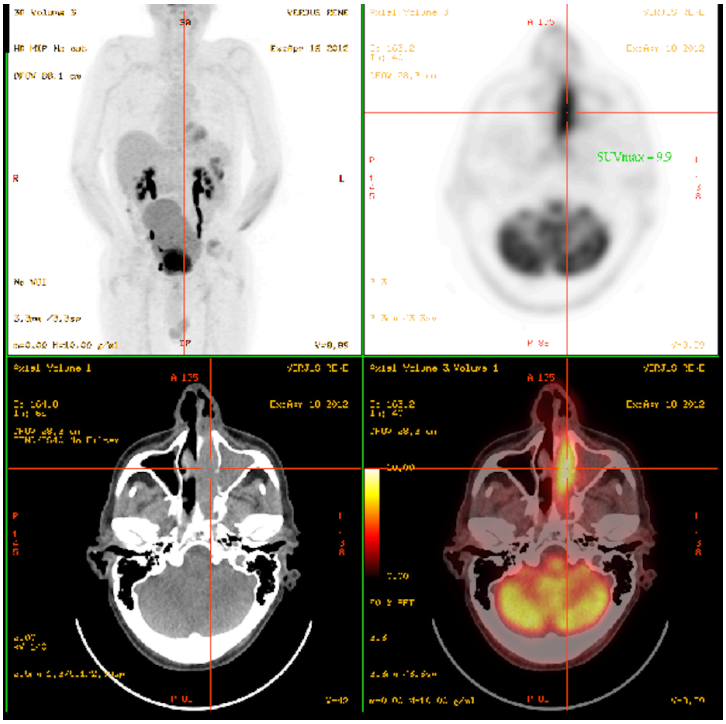

Figure 8 : TEP-TDM au 18-FDG retrouvant une fixation significative sur le site tumoral (SUV max à 9) lors du bilan d'extension initial d'un mélanome muqueux de la fosse nasale gauche.

Il existait un seul faux-positif. Il s'agissait d'une fixation significative au niveau du sinus frontal (SUV 4,3) chez un patient présentant une lésion dans la fosse nasale gauche. L'aspect per opératoire de la muqueuse du sinus frontal était normal et l'histologie confirma l'absence de lésion tumorale.

b) Récidives locales

13 récidives locales isolées ou associées à une extension métastatique ont été diagnostiquées cliniquement. Elles présentaient toutes des fixations significatives à l'examen TEP-TDM quel que soit le moment de réalisation de l'examen après le traitement initial.

Dans 2 cas l'examen a été réalisé après exérèse chirurgicale de la lésion (à 1 mois et 8 jours) et les fixations n'ont pas étaient retenues

Le SUV moyen était de 8 ,7+/-3,9.

La récidive a été confirmée par l'analyse histologique dans 12 cas.

Il existait 2 faux positifs.

La première était une fixation valléculaire avec un SUV à 4,5 chez une patiente présentant un mélanome du septum nasal confirmé par l'anatomopathologie. L'IRM cervicale retrouvait une lésion atteignant la loge amygdalienne en hypersignal T2 modéré étendue à la paroi latérale de la vallécule ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste.

L'examen histologique était en faveur d'une hyperplasie lymphoïde focale.

La seconde était une lésion gingivale suspecte cliniquement qui a présentait une fixation significative avec un SUV max à 6 (Figure 9). L'examen anatomopathologique conclu à une hypertrophie gingivale papillomateuse.

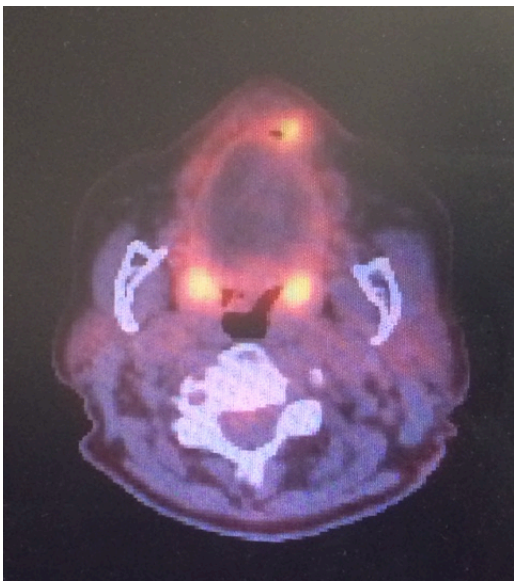

Figure 9: Hypermétabolisme significatif en région gingivale gauche (SUV max à 6) correspondant en fait à une lésion bénigne.

	Bilan initial	Réévaluation
Fixation TEP positive	12	13
VP	11	11
FP	1	2
FN	0	0

Corrélation TEP/anatomopathologie sur zone tumorale

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les valeurs moyenne de SUV sur la zone tumorale (figure 10) au stade initial et celles au stade de réévaluation pour récidive locale (p=0,48).

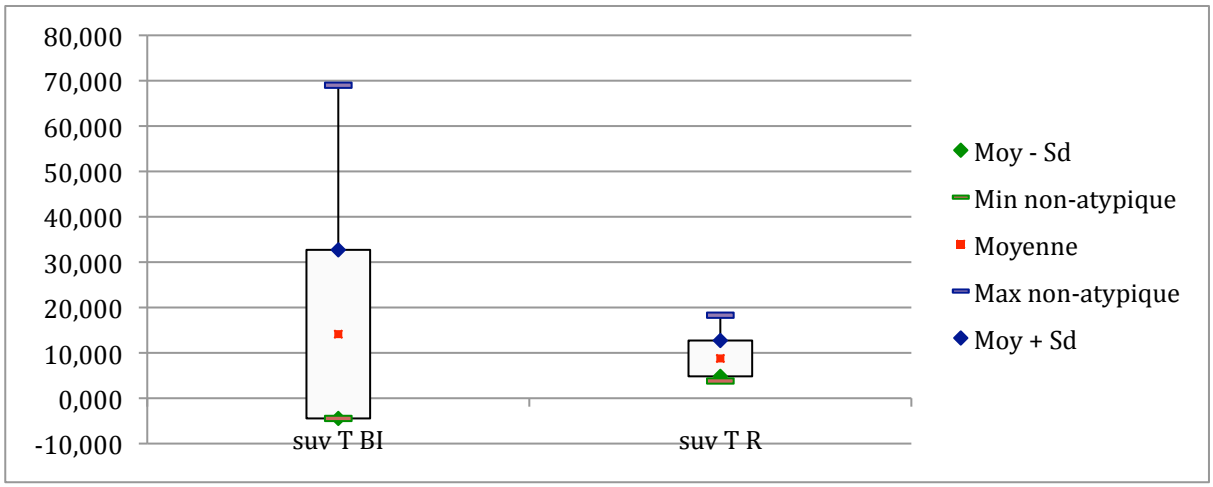

Figure 10: Comparaison moyenne de SUV sur T initial et lors des récidives.

B. Métastases ganglionnaires

D'un point de vue de l'extension ganglionnaire cervicale du mélanome muqueux, nous avons retrouvé 26 fixations significatives sur 18 examens au total. (Figure 11). Dans 2 cas lors du bilan initial et les autres lors de la réévaluation pour récidive. Le SUV moyen était de 12+/-11,4 lors du bilan initial et 9+/-5,4 lors de la surveillance.

Sept prélèvements histologiques ont été réalisés. Dans les autres cas, les ganglions n'ont pas été prélevés en raison d'une dissémination polymétastatique de la maladie.

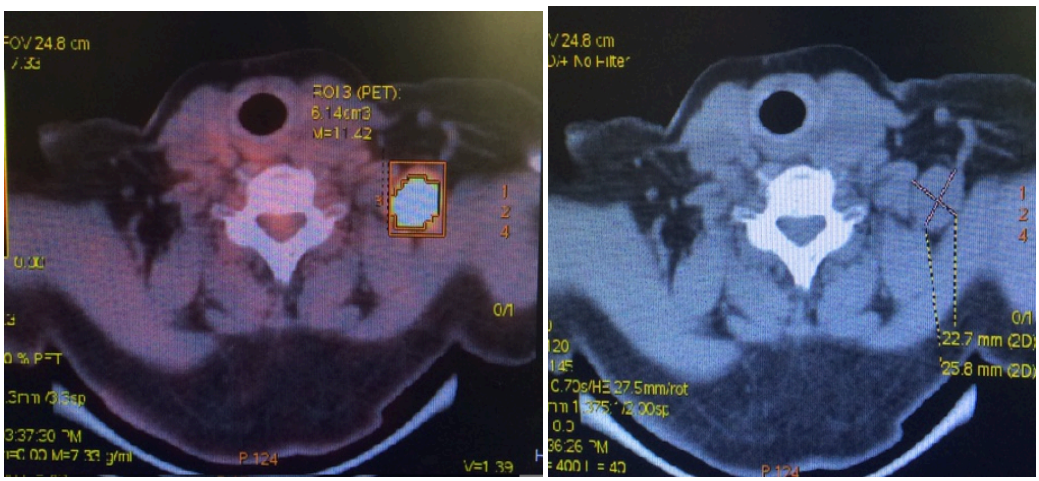

Figure 11: Métastase ganglionnaire sus-claviculaire gauche hypermétabolique (SUV max 11,4) sur TEP-TDM.

Il existait 6 fixations faussement positives retrouvées chez 3 patients au total.

Dans 1 cas, le TEP-TDM retrouvait des fixations significatives (SUV max à 3,5) sur plusieurs ganglions cervicaux de façon bilatérale. Ces ganglions étaient infracentimétriques. Un seul présentait un rehaussement hétérogène sur l'IRM cervicale injectée.

L'analyse histologique réalisée sur 57 ganglions prélevés par curage cervical bilatéral ne retrouva aucune métastase de mélanome.

Dans le deuxième cas, une fixation ganglionnaire cervicale gauche à 3,9 était retrouvée sur le TEP-TDM chez une patiente ayant présenté des métastases ganglionnaires controlatérale confirmée par l'analyse histologique. Il était retrouvé en IRM de multiples formations ganglionnaires infracentrimétriques homogènes, sans caractère pathologique.

Le curage ganglionnaire gauche ne retrouva aucune métastase ganglionnaire sur 22 ganglions examinés.

Le troisième faux positif concernait un ganglion cervical fortement hypermétabolique (SUV max à 9,1) infracentimétrique chez une patiente présentant une récidive locale confirmée par l'histologie. L'examen anatomopathologique du ganglion était en faveur d'une lymphadénite granulomateuse sans prolifération mélanocytaire.

Il existait un cas de faux négatif. Il s'agissait d'un patient présentant un ganglion axillaire droit suspect cliniquement mais il n'était pas retrouvé de fixation sur le TEP-TDM. L'examen anatomopathologique a confirmé le caractère métastatique de ce ganglion.

	Initial	Réévaluation
Fixation TEP positive	2	24
VP	1	7
FP	0	6
FN	0	1
Pas de prélèvement histologique	1	13

Corrélation TEP/anatomopathologie sur l'extension ganglionnaire.

Il n'existait pas de différences significatives entre les valeurs de SUV sur la zone tumorale et celles des aires ganglionnaires cervicales (Figure 12) quel que soit le moment de réalisation de l'examen. (p=0,65)

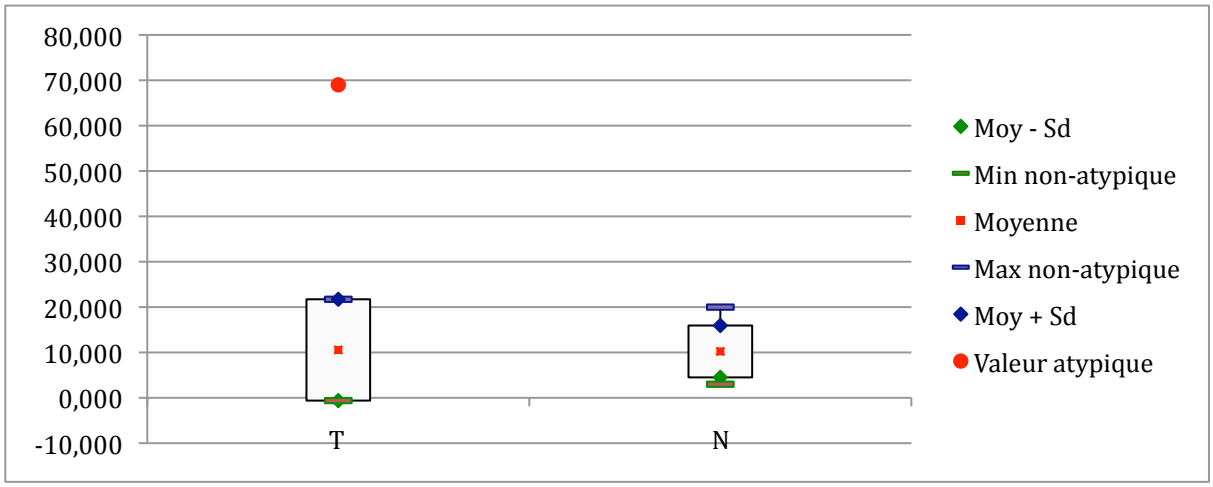

Figure 12 : Comparaison moyennes de SUV sur T et N.

C. Métastases à distance

L'examen TEP-TDM a mis en évidence des fixations significatives à distance de la tumeur initiale dans 12 cas, soit dès le bilan d'extension initial, soit lors du suivi.

Le SUV moyen était de 9,5+/- 4,8.

Deux prélèvements de lésions bronchiques suspectes ont été réalisés et confirment le diagnostic de métastase de mélanome. (Figure 13)

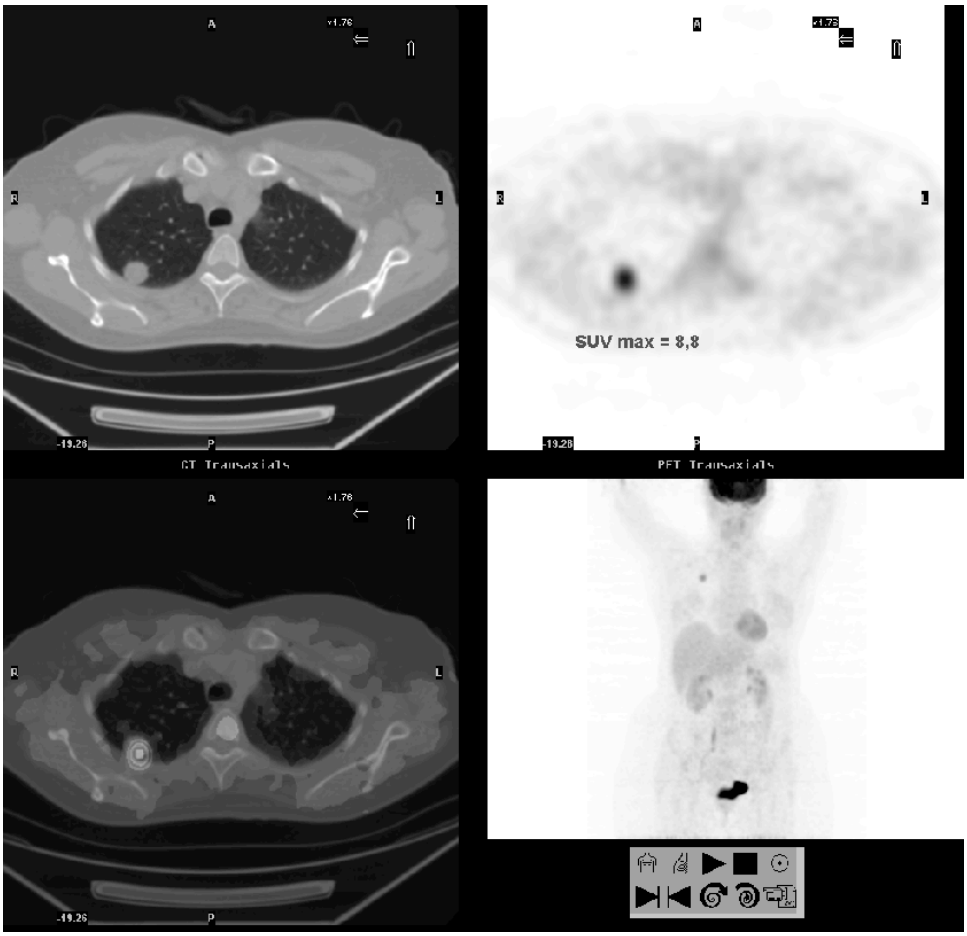

Figure 13 : Métastase pulmonaire droite hypermétabolique (SUV max 8,8) sur TEP-TDM.

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre la valeur de SUV sur la zone tumorale et les métastases à distance quel que soit le moment de réalisation de l'examen dans l'histoire de la maladie. (Figure 14)

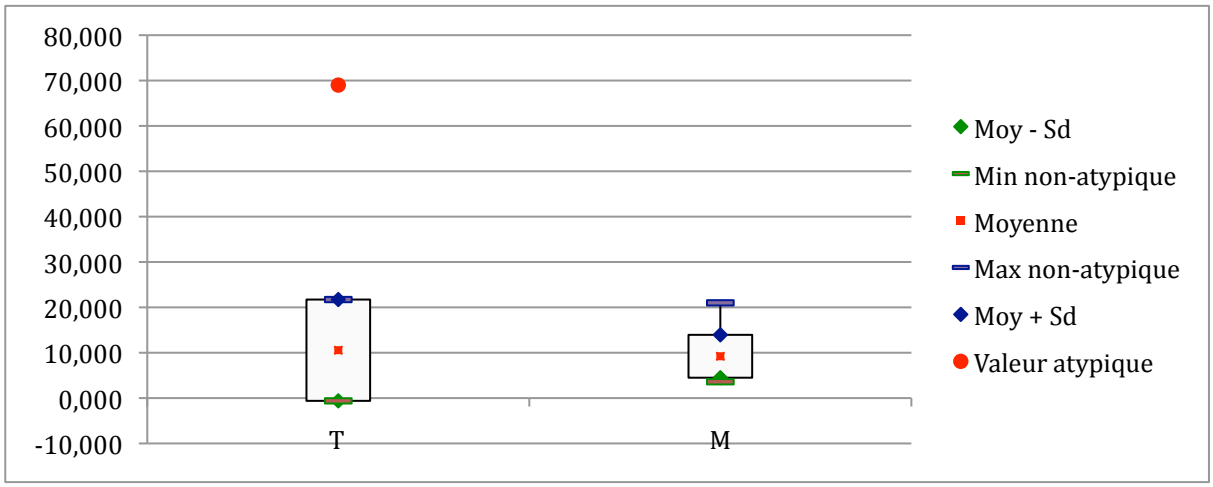

Figure 14 : Comparaison moyennes de SUV sur T et M.

D. Etude des faux-positifs

Sur l'ensemble des examens TEP-TDM étudiés il y avait 9 faux-positifs.

Leur SUV moyen était à 5,2. (3,9 -9,1)

Huit d'entre eux étaient retrouvés lors de la réévaluation pour probable récidive dont 2 sur le site tumoral et 6 sur des ganglions cervicaux.

Ils ont entrainé un geste chirurgical inutile (exérèse de lésion valléculaire, gingivale et curages ganglionnaires cervicaux).

La lésion valléculaire était visualisée en IRM en hypersignal T2 modéré mais n'était pas rehaussée après injection de gadolinium.

Les ganglions cervicaux étaient tous infracentimétriques et ne présentaient pas de caractère pathologique (aspect arrondi, contours irréguliers, disparition du hile graisseux, prise de contraste périphérique, regroupés avec nombre> 3) en TDM ou IRM.

E. Etude des faux négatifs

Il existait un ganglion métastatique confirmé par l'analyse histologique et ne fixant pas en TEP. Sa petite taille (diamètre 6mm) et son caractère nécrotique peuvent être responsable de son absence de fixation. Dans la série réalisée par Aukema et al. dans le cadre de 70 cas mélanomes cutanés le même type de faux négatif était retrouvé à 4 reprises.

Patient	Examen TEP/TDM	SUV max Site tumoral	SUV max métastases ganglionnaires	SUV max métastases à distance	Délai réalisation après fin du traitement (mois)
1	Initial	3, 3	-	-	-
2	Initial Réévaluation	10,5 4,3 -	- 3,6	- 7	- 3
3	Initial Réévaluation	9,2 6	- -	- -	- 4
4	Initial Réévaluation	4,2 -	- 11,4	- 4,8	- 16
5	Réévaluation	3,8	-	8,2	12
6	Réévaluation 1 Réévaluation 2	5,3 6	- -	15,2 4,6	3 8
7	Réévaluation 1 Réévaluation 2 Réévaluation 3	6 10 7,2	12 4,8 -	- - -	5 5 -
8	Initial Réévaluation	3 FN 11,1 9,9 18,3	3,8 4,1 3,9	- 4,9 12,8	- 4
9	Initial Réévaluation 1	9 -	20 18,5 15	5 6,6 19,5	- 8
10	Réévaluation 1 Réévaluation 2 Réévaluation 3	9,4 17,8 8,6 6,9 -	- 4,9 19 14	- - -	15 7 15
11	Réévaluation	8,3	-	-	14
12	Réévaluation	6,3	-	-	14
13	Initial	69	-	-	-
14	Initial	14,9	-	-	-
15	Initial Réévaluation 1 Réévaluation 2 Réévaluation 3 Réévaluation 4	NC 7 10 - - -	- 12 5 3 19 7,2 6,6	- 3,4 12 7,6 3,6 3,4 7	- 10 11 4 3
16	Réévaluation 1 Réévaluation 2	- 5,6	7,9 9,1 6,5 -	21,5 -	120 21
17	Réévaluation 1 Réévaluation 2	3,2 4,5 8 5,3 5,6	9 3,9	- -	24 16
18	Initial Réévaluation	9,9 6,3	FN -	5,9 17,4	- 15
19	Réévaluation	-	-	8,8	24
20	Initial Réévaluation	12,4 15,8	- 8,7	- 13,7	- 18

Tableau 7 : Résumé des fixations positives en TEP/TDM.
Les valeurs en rouge correspondent aux faux-positifs.
FN : faux négatif

4.4 Discussion :

Le mélanome muqueux naso-sinusien est une tumeur possédant une forte propension à donner des métastases en raison de plusieurs caractéristiques histologiques : faiblesse de la membrane basale sous l'épithélium respiratoire, absence de derme, hypervascularisation sous-jacente, faible réaction lymphoplasmocytaire périphérique. [3]

Dans notre étude, l'incidence des métastases à distance lors de la présentation était de 10%, de 45% lors du suivi et associée à une récidive locale dans 77,7% des cas. Ces chiffres sont concordants avec les taux retrouvés par Manolidis et al. dans une revue de la littérature.[3] L'apparition de métastases à distance souvent multiples et asymptomatiques, survenant tôt dans l'évolution de la maladie et même en l'absence de métastases ganglionnaires locales, impose un bilan d'extension précis à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie.

Le FDG se concentre plus dans les cellules du mélanome que dans celles du cancer colique, du cancer de la vessie ou du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules. [34] Une revue de la littérature réalisée en 2008 par Krug et al. a montré des chiffres de sensibilité et de spécificité respectivement de 83% et 85% pour la détection initiale des métastases à distance des mélanomes cutanés plus particulièrement dans les stades avancés (stade III et IV).[35] Ceci entrainerai un changement d'attitude thérapeutique dans 15 à 64% des cas.[36]

De plus, Xing et al. ont montré dans une méta-analyse réalisée à partir de 74 études que la TEP/TDM était plus performante que la TEP seule ou le scanner seul pour la détection initiale de ces mêmes métastases (sensibilité respectives de 80%, 74% et 51%)[37].

Le bénéfice de cet examen paraitrait plus limité pour les mélanomes cutanés de stade I et II.[38] Il semblerait peu performant pour la détection des adénopathies métastatiques

infracliniques et c'est donc la technique du ganglion sentinelle qui est recommandée dans la prise en charge initiale des stades I et II.

La faible incidence du mélanome muqueux naso-sinusien ne permet pas la réalisation d'étude prospective randomisée dont le but serait d'évaluer la sensibilité et la spécificité de cet outil diagnostique. Le peu d'études publiées limitent ce calcul. (Goerres et al. 2002 ; Haerle et al. 2011). Notre étude ne le permet pas non plus en raison de son faible effectif. Cependant, nos résultats semblent corrélés aux données de la littérature pour montrer que la TEP/TDM au 18-FDG peut avoir un intérêt dans le bilan d'extension corps entier du mélanome muqueux naso-sinusien.

Les taux de corrélation radio-histologique sur la zone tumorale semblent comparables. Toutes les tumeurs diagnostiquées cliniquement étaient détectées en TEP au 18-FDG comme dans l'étude de Haerle et al. réalisée sur 10 patients.

Il existait une seule fixation faussement positive au stade initial dans notre étude, elle se trouvait dans le sinus frontal avec un SUV modéré (4,3). Ce faux-positif correspondait probablement à un événement inflammatoire endosinusien par obstruction tumorale de l'ostium. L'endoscopie retrouva une muqueuse saine confirmée par l'examen anatomopathologique. Les fixations physiologiques des muscles orbiculaires n'ont pas entraîné de problème pour l'interprétation des images et le diagnostic de récidive locale contrairement à d'autres équipes.[8]

Lors de la réévaluation réalisée pour récidive locale diagnostiquée cliniquement nous avons retrouvé 2 fixations faussement positives. La première concernait une lésion gingivale qui s'est avéré être une lésion papillomateuse connue pour entraîner une fixation du 18-FDG comme les autres lésions inflammatoires tissulaires qu'elles soient malignes ou bénignes

(adénomes, tumeurs de Whartin, granulomes…). La seconde était une hyperplasie lymphoïde focale qui est également connue pour fixer à des niveaux variés.[33]

Concernant l'extension ganglionnaire cervicale, nous retrouvons un taux de 10% de patients N1 à la prise en charge ce qui est comparable avec les données de la littérature[3 4 39] (taux de 10 à 25%). 30% des patients de notre étude ont présenté une récidive ganglionnaire cervicale avec un délai moyen de 19,5 mois après la prise en charge initiale. La corrélation radio-histologique semble être moins favorable à la TEP. En effet, nous retrouvons 23 % de fixations faussement positives au niveau ganglionnaire cervical. Ces mêmes ganglions analysés en TDM cervicale injectée et en IRM ne présentaient pas de caractéristiques pathologiques (aspect arrondi, contours irréguliers, disparition du hile graisseux, prise de contraste périphérique, regroupés avec nombre> 3). La fixation positive en TEP a entrainé un geste de curage ganglionnaire cervical inutile et augmentant la morbidité chez ses patients âgés.

La TEP semblerait donc moins performante pour la détection des adénopathies cervicales que l'imagerie conventionnelle type TDM injectée ou IRM.

L'ensemble des auteurs semble retrouver en première localisation le poumon puis le foie et les localisations viscérales suivis par l'os. Ces localisations sont identiques à celles que nous avons retrouvé. Notre taux de récidive à distance après traitement (45%) semble également corrélé avec les données de la littérature. [3 4] La mise en évidence de métastases à distance sur la TEP/TDM au 18-FDG a changé notre prise en charge thérapeutique dans 5 cas (20%). En effet ces métastases étaient asymptomatiques et découvertes lors de l'évaluation initiale ou d'une de récidive locale. Un traitement général (chimiothérapie ou immunothérapie) était alors discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en cas de

métastases multiples inopérables et une chirurgie locale était évitée en l'absence de symptômes invalidants (epistaxis répétées, obstruction nasale majeure…). En revanche, nous avons pu réalisé une métastasectomie pulmonaire unique chez une patiente qui n'a pas présenté d'autre localisation à distance par la suite.

Nous avons rencontré un seul faux négatif dans note étude. Il s'agissait d'une adénopathie axillaire métastatique ne fixant pas le 18-FDG et suspecte cliniquement. L'examen anatomopathologique était en faveur d'un ganglion de 6 mm envahi. La petite taille du ganglion pourrait être à l'origine de son absence de fixation, d'autant plus qu'il s'agissait de l'unique ganglion pathologique retrouvé sur l'ensemble du curage ganglionnaire réalisé.

4.5 Perspectives

Lors de la prise en charge initiale d'un patient suspect d'être atteint de mélanome muqueux naso-sinusien, le bilan suivant nous paraît recommandé :

- examen clinique et nasofibroscopique
- IRM cérébrale et cervicale avec injection afin de préciser l'éventuelle extension méningée ou intracérébrale et de caractériser les éventuels ganglions cervicaux
- TEP/TDM pour l'extension locale et à distance de la maladie
- TDM du massif facial lorsqu'une chirurgie d'exérèse tumorale est envisagée.

L'extension ganglionnaire cervicale sera appréciée à la fois par les données de l'examen clinique, de la TEP/TDM et de la TDM+/- IRM cervicale injectée. En cas de discordance (TEP positive seule) nous préconisons une surveillance avec un nouvel examen à 1 mois pour réévaluation.

La surveillance carcinologique de ces patients sera effectuée par examen clinique et nasofibroscopique régulier (tous les 3 mois dans notre expérience) avec un examen TEP/TDM à la fin du traitement par chirurgie +/- radiothérapie, le délai de 3 mois nous paraît convenable afin d'éviter les fixations faussement positives dues aux traitements. L'examen sera renouvelé lorsqu'une récidive locale sera mise en évidence.

5. CONCLUSION

La TEP au 18-FDG nous paraît donc fiable pour réaliser le bilan d'extension local et à distance du mélanome muqueux naso-sinusien quelle que soit sa date de réalisation dans l'histoire de la maladie. Elle a changé notre attitude thérapeutique dans 20% des cas. Elle semble moins fiable pour la détection des métastases ganglionnaires cervicales infracliniques (taux de faux positif de 23%) et le scanner cervical injecté ainsi que l'IRM paraissent plus précis dans cette indication.

Bibliographie :

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

2. Kim, H. S. *et al.* Noncutaneous malignant melanoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *BMC Cancer* 2010;10.

3. Manolidis, S. & Donald, P. J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997;80:1373–1386.

4. Bridger, A. G., Smee, D., Baldwin, M. A. R., Kwok, B. & Bridger, G. P. Experience with mucosal melanoma of the nose and paranasal sinuses. *ANZ J. Surg.* 2005;75:192–197.

5. Temam, S. *et al.* Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005;103:313–319.

6. Patel, S. G. *et al.* Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:247–257.

7. Yoshioka, H. *et al.* MRI of mucosal malignant melanoma of the head and neck. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1998;22:492–497.

8. Goerres, G. W., Stoeckli, S. J., von Schulthess, G. K. & Steinert, H. C. FDG PET for mucosal malignant melanoma of the head and neck. *The Laryngoscope* 2002;112:381–385.

9. López, F. *et al.* Update on primary head and neck mucosal melanoma: Head and neck mucosal melanoma. *Head Neck* 2014. doi:10.1002/hed.23872

10. Lourenço, S. V. *et al.* Head and Neck Mucosal Melanoma: A Review. *Am. J. Dermatopathol.* 2014;36:578–587.

11. Papaspyrou, G. *et al.* Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res.* 2011;21:475–482.

12. Holmstrom, M. & Lund, V. J. Malignant melanomas of the nasal cavity after occupational exposure to formaldehyde. *Br. J. Ind. Med.* 1991;48:9–11.

13. Satzger, I. *et al.* Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. *Br. J. Cancer* 2008;99: 2065–2069.

14. Zebary, A., Jangard, M., Omholt, K., Ragnarsson-Olding, B. & Hansson, J. KIT, NRAS and BRAF mutations in sinonasal mucosal melanoma: a study of 56 cases. *Br. J. Cancer* 2013;109 : 559–564.

15. Chraybi, M. *et al.* Oncogene abnormalities in a series of primary melanomas of the sinonasal tract: NRAS mutations and cyclin D1 amplification are more frequent than KIT or BRAF mutations. *Hum. Pathol.* 2013;44:1902–1911.

16. Troussier, I. *et al.* [Mucosal melanomas of the head and neck: State of the art and current controversies]. *Bull. Cancer (Paris)* 2015;102:559–567.

17. Casiraghi, O. & Lefèvre, M. Tumeurs malignes indifférenciées à cellules rondes des cavités naso-sinusiennes et du nasopharynx. *Ann. Pathol.* 2009;29:296–312.

18. J.-S. Lacroix, B.-N. Landis. Physiologie de la muqueuse respiratoire rhinosinusienne et troubles fonctionnels. EMC - Oto-rhino-laryngologie 2009:1-10 [Article 20-290-A-10].

19. Ballantyne, A. J. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am. J. Surg.* 1970;120:425–431.

20. Prasad, M. L., Patel, S. G., Huvos, A. G., Shah, J. P. & Busam, K. J. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004;100:1657–1664.

21. Billings, K. R., Wang, M. B., Sercarz, J. A. & Fu, Y. S. Clinical and pathologic

distinction between primary and metastatic mucosal melanoma of the head and neck. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 1995;112:700–706.

22. Duflo S., Monestier S., Zanaret M. Mélanomes cervico-faciaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-950-E-10, 2008.

23. Keraliya, A. R. *et al.* Extracutaneous melanomas: a primer for the radiologist. *Insights Imaging* 2015. doi:10.1007/s13244-015-0427-8

24. Benlyazid, A. *et al.* Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;136:219–1225.

25. Yanagi, T. *et al.* Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;74:15–20.

26. Del Vecchio, M. *et al.* Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 2014;50:121–127.

27. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG (TEP-FDG) en cancérologie.

28. Maublant, J. *et al.* [Positron emission tomography (PET) and (F-18)-fluorodeoxyglucose in (FDG) in cancerology]. *Bull. Cancer (Paris)*1998; 85:935–950.

29. Beyer, T. *et al.* A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2000;41:1369–1379.

30. Townsend, D. W., Carney, J. P. J., Yap, J. T. & Hall, N. C. PET/CT today and tomorrow. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2004;45 Suppl 1**:**4S–14S.

31. Al-Sarraf, N. *et al.* Clinical implication and prognostic significance of standardised uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*

2008;34:892–897.

32. Fernandez, P. & de Clermont-Gallerande, H. Précautions, pièges et artefacts en TEP/TDM au 18FDG : généralités et cas particulier des pathologies de la tête et du cou. *Médecine Nucl.* 2014;38:311–324.

33. Nakamoto, Y. *et al.* Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology* 2005;234:879–885.

34. Wahl, R. L. *et al.* 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts. Feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography. *Cancer* 1991;67:1544–1550.

35. Krug, B. *et al.* Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma: systematic review. *Radiology* 2008;249:836–844.

36. Murphy, G., Hussey, D. & Metser, U. Non-cutaneous melanoma: is there a role for (18)F-FDG PET-CT? *Br. J. Radiol.* 2014;87:20140324.

37. Xing, Y. *et al.* Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011;103:129–142.

38. Schwenzer, N. F. & Pfannenberg, A. C. PET/CT, MR, and PET/MR in Lymphoma and Melanoma. *Semin. Nucl. Med.* 2015;45:322–331.

39. Chan, R. C.-L., Chan, J. Y. W. & Wei, W. I. Mucosal melanoma of the head and neck: 32-year experience in a tertiary referral hospital. *The Laryngoscope* 2012;122:2749–2753.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

Role of 18-FDG PET/CT in initial work up and follow-up of sinonasal melanoma.

Intérêt de la TEP/TDM au 18-FDG dans le bilan d'extension initial et le suivi du mélanome muqueux naso-sinusien.

OBJECTIFS : Evaluer l'intérêt de la Tomographie par Emission de Positons au 18-Fluorodeoxyglucose couplée au scanner (TEP /TDM au 18-FDG) dans le bilan d'extension locorégional et à distance des patients atteints de mélanome muqueux naso-sinusien.
MATERIELS ET METHODES : Etude descriptive rétrospective réalisée sur 20 patients traités au CHU de Bordeaux entre 2005 et 2015. Les données cliniques, de l'imagerie conventionnelle (TDM et IRM), de la TEP/TDM au 18-FDG et de l'analyse histologique ont été recueillies et corrélées entres elles. Pour chaque cas, la capacité de la TEP/TDM à détecter le site tumoral, l'extension ganglionnaire cervicale et métastatique à distance était évaluée par mesure de SUV. Un SUV supérieur ou égal à 2 était retenu comme valeur positive.
RESULTATS : 38 examens TEP/TDM ont été réalisés (12 pour le bilan initial et 26 pour la surveillance). Sur le site tumoral, 100% des tumeurs diagnostiquées cliniquement et en imagerie étaient détectées par la TEP/TDM quelle que soit son moment de réalisation dans l'histoire de la maladie. Il existait 12% de faux-positifs. Sur les aires ganglionnaires cervicales, 23% des fixations étaient faussement positives. Il existait un seul faux négatif. La TEP/TDM a détecté des métastases à distance dans 45% des cas. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les valeurs de SUV sur les différents localisations ni le moment de réalisation de l'examen.
DISCUSSION : La TEP/TDM nous a permis de changer d'attitude thérapeutique lors de la découverte de métastases à distance dans 20% des cas. En revanche, elle paraît surestimer l'atteinte ganglionnaire des mélanomes muqueux et doit donc être confrontée aux critères de malignité de l'imagerie conventionnelle.
CONCLUSION : La TEP/TDM est un examen utile pour l'extension à distance du mélanome muqueux naso-sinusien. Les fixations ganglionnaires doivent être prudemment interprétées.

Mots-clés : mélanome naso-sinusien, TEP/TDM au 18-FDG, imagerie tumeur naso-sinusienne

UNIVERSITE DE BORDEAUX
UFR des Sciences Médicales
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX cedex