

MELANOME MALIN MUQUEUX DU NASOPHARYNX A PROPOS D'UNE OBSERVATION

MUCOSAL MALIGNANT MELANOMA OF NASOPHARYNX ABOUT ONE CASE

SMAIL KHAROUBI

SERVICE ORL ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE. CHU ANNABA
FACULTE DE MEDECINE, UNIVERSITE BADJI MOKHTAR – ANNABA, ALGERIE.

RESUME

Objectif: Rapporter une observation d'un mélanome malin du nasopharynx, variété histopathologique assez rare de pronostic grave.

Observation: Patiente âgée de 61 ans qui présente une épistaxis répétée associée à une obstruction nasale évoluant depuis plusieurs semaines.

L'endoscopie nasopharyngée avait suggérer le diagnostic en montrant un processus tumoral pigmenté noirâtre. Au terme du bilan loco-régional et général la patiente avait bénéficié d'un protocole de chimio-radiothérapie.

Conclusion: Le mélanome malin muqueux du nasopharynx est une entité histopathologique rare, invasive gris-noirâtre. Le diagnostic est histopathologique avec immunohistochimie (HMB-45). Le protocole thérapeutique est mal codifié et nécessite un examen en comité pluridisciplinaire. Le pronostic est mauvais.

Mots clés: mélanome malin muqueux, immunohistochimie, radiothérapie, immunothérapie.

ABSTRACT

Objective: To report a rare case of malignant melanoma of nasopharynx.

Observation: 61-year-old patient with repeated epistaxis associated with nasal obstruction during several weeks. Nasopharyngeal endoscopy suggested the diagnosis after showing a dark pigmented tumor process. After loco-regional and general evaluation. Chemo-radiotherapy protocol was chosen for our patient.

Conclusion: Mucous malignant melanoma of the nasopharynx is uncommon histopathological variety without specific symptomatology. The tumor is generally invasive gray-blackish. The diagnosis is histopathological with immunohistochemistry (HMB-45). The therapeutic protocol is not codified and requires a multidisciplinary committee examination. The prognosis is bad.

Key-Word: mucous malignant melanoma, immunohistochemistry, radiotherapy, immunotherapy.

INTRODUCTION:

Le mélanome est une prolifération de mélanocytes dérivés de la crête neurale qui vont migrés vers la muqueuse nasosinusienne et nasopharyngée d'origine ectodermique.

Le mélanome malin muqueux primitif (MMMP) du nasopharynx est une tumeur rare de pronostic grave avec une survie de 10 à 30% à 5 ans en raison d'un diagnostic souvent tardif et de récidives loco-régionales et métastatiques [1].

Le diagnostic est facile dans sa forme pigmentée et nécessite un bilan loco-régional et général bien précis. La prise en charge thérapeutique est complexe qui nécessite une évaluation en comité pluridisciplinaire.

OBSERVATION:

Madame âgée de 61 ans consulte en ORL pour une épistaxis associée à une obstruction nasale progressive gauche.

Le début de la symptomatologie remonte à 3 mois marqué par deux épisodes d'épistaxis spontanément résolutive puis installation d'une obstruction nasale gauche progressive. Il n'y a pas d'antécédents ni facteurs de risques particuliers.

L'examen du nasopharynx (optique 0°) a montré des fosses nasales libres et un processus tumoral bourgeonnant «noirâtre» du toit et de la paroi latérale gauche du nasopharynx (Figure N°1).

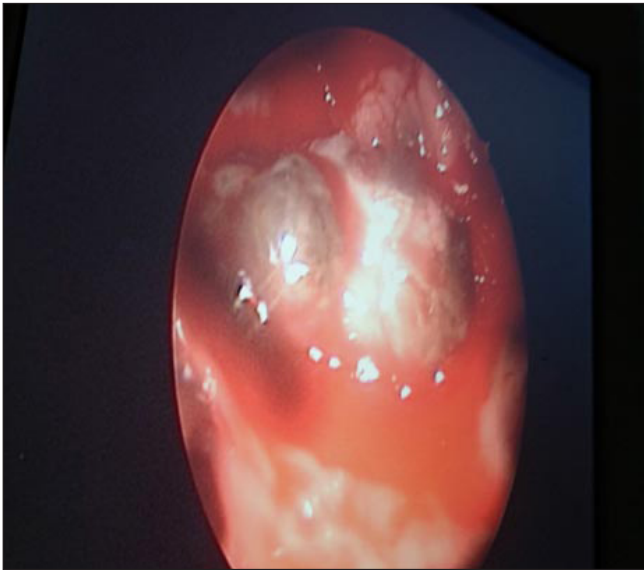


Figure N° 1: Aspect endoscopique- tumeur gris-noirâtre hémorragique du toit et de la paroi latérale gauche du nasopharynx.

L'examen otologique est normal de même que les nerfs crâniens. L'examen cervical ne montre pas d'adénopathies cervicales.

Un examen tomodensitométrique de la base du crâne et du nasopharynx a montré un processus bourgeonnant occupant la lumière du nasopharynx sans lyse osseuse (Figure N°2-3).



Figure N°2: Scanner coupe axiale -tumeur bourgeonnante comblant la lumière du nasopharynx (en particulier à gauche) sans lyse osseuse.

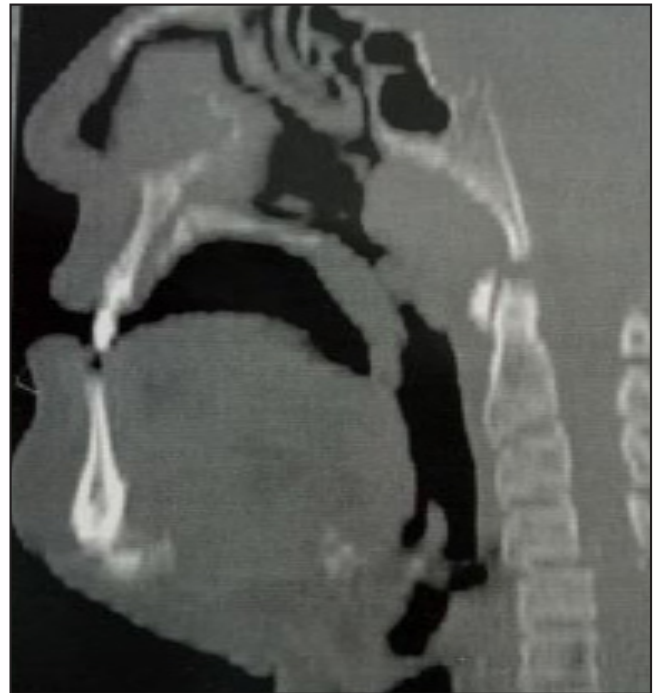


Figure N°3: Scanner coupe sagittale-bourgeonnement tumoral du toit du nasopharynx sans lyse osseuse.

L'IRM montre une lésion hypo intense en T1 hyper intense en T2 prenant le contraste de façon modérée de la paroi postéro-supérieure du nasopharynx sans extension aux espaces ptérygoïdiens ni aux cavités nasosinusiennes. (Figure N°4).

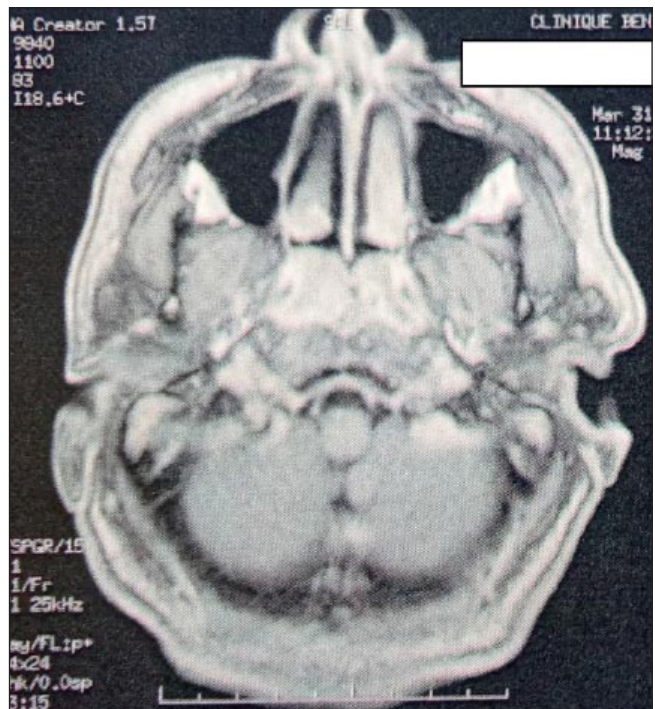


Figure N°4: IRM coupe axiale T1 avec injection-tumeur du nasopharynx prenant le contraste de façon homogène.



Le scanner thoraco-abdominal et la scintigraphie osseuse sont sans particularités. L'analyse anatomopathologique des biopsies du nasopharynx a montré une muqueuse cavale le siège d'une prolifération tumorale de type mélanome exprimant IHC HMB45 avec négativité des marqueurs CD20 et Cytokératine (Figure N°5).

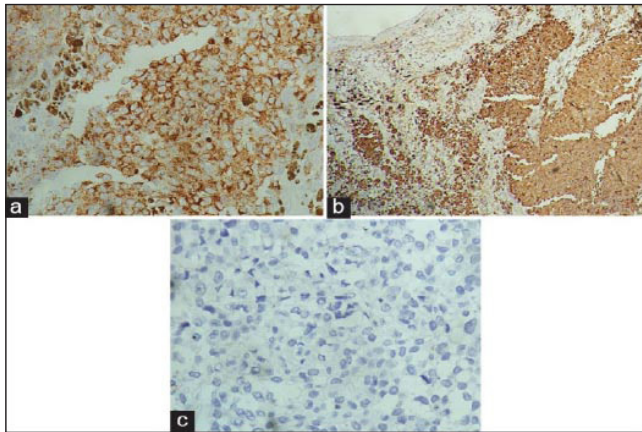


Figure N°5: Mélanome malin muqueux du nasopharynx: positivité HMB45.
grossissement X 200.

Un examen dermatologique spécialisé de la peau et des phanères est négatif de même que l'examen ophtalmologique (uvéa). Il s'agissait donc d'un mélanome malin muqueux primitif du nasopharynx classé: STADE I (Ballentyne), STADE 3 (Prasad 2003), T3N0M0 (TNM 2009). Après concertation en comité pluridisciplinaire (RCP), il a été décidé d'un protocole de chimiothérapie néo adjuvante associant 6 cures de dacarbazine 250 mg/m² 5 jours par semaine, cisplatine 100mg/m² à J1 suivi d'une radiothérapie sur le mode conformationnel par modulation d'intensité (IMRT) ; 70 G sur le nasopharynx et 45 G sur les aires ganglionnaires. La surveillance à 10 mois n'a pas montré de signes évolutifs loco-régionaux ou métastatiques.

DISCUSSION:

Les mélanomes malins muqueux primitifs de la tête et du cou représentent 1,3% des mélanomes malins dont 0,5% se localisent au niveau nasosinusal [1].

Les localisations nasopharyngées sont très rares 0,6% des atteintes ORL pour Batsakis [2]. Thompson sur 115 cas de mélanomes malins des cavités nasales et du nasopharynx retrouvait 9 localisations cavales (7,8%) [3].

C'est une tumeur de l'adulte entre 50 et 70 ans avec une médiane de 64,3 ans sans prédominance de sexe [2,3]. Pour certains auteurs il existe une prédominance masculine (52% versus 48%) [4].

Sur le plan pathogénique le MMMP du nasopharynx pourrait résulter d'une altération cytogénétique, d'oncogènes suppresseurs ou de modifications d'ADN cellulaires.

Le mélanome malin muqueux est plus agressif que les formes cutanées avec une grande tendance aux récurrences locales, régionales et générales. L'importance de la vascularisation et du drainage lymphatique de la sous muqueuse nasosinusienne sont à l'origine de cette évolutivité.

Sur le plan clinique la symptomatologie se résume à une obstruction nasale progressive qui prend toute sa valeur en cas d'association à une épistaxis. On retrouve également douleurs, rhinorrhée, gêne respiratoire, exophtalmie, polypes, otite séromuqueuse. L'examen endoscopique peut montrer une masse polypoïde friable et hémorragique gris-noirâtre. Il existe des formes achromiques diagnostiquées par l'histologie. On recherchera attentivement un déficit neurologique (nerfs crâniens) en particulier les nerfs oculomoteurs, les IX, X, XI, XII. Une adénopathie cervicale métastatique est systématiquement recherchée.

Un examen dermatologique spécialisé est obligatoire pour éliminer les mélanomes malins secondaires [5]. Il comportera un examen attentif de la peau (identification et caractérisation de toutes les lésions chroniques avec biopsie au moindre doute), du cuir chevelu et des phanères. Un examen ophtalmologique est réalisé à la recherche d'un mélanome oculaire (uvéa, rétine) métastatique.

L'imagerie est un temps essentiel et permet le diagnostic lésionnel et l'extension loco-régionale et générale. Le scanner de la base du crâne, nasopharynx et cervico-thoracique permet un diagnostic topographique, la recherche de lyse osseuse et les extensions profondes (fosse infra temporale, cavités paranasales, orbite et cérébrales). L'IRM précise les extensions aux structures neuro-méningées, le sinus caverneux. Le signal dépend surtout de la densité en mélanine de la tumeur. Le mélanome malin muqueux donne un hyper signal en T1 et hypo signal en T2. Dans les formes achromiques on note surtout un hypo signal en T1 et un hyper signal en T2.

On développe actuellement une imagerie IRM en 1 à 2 minutes corps entier qui semble répondre aux impératifs d'un bilan carcinologique adéquat: bilan tumoral et métastatique) [6].

Le TEP Scan est systématique et aide à la recherche des métastases et permet une discussion thérapeutique plus adaptée au statut tumoral des patients. Cet examen pose le problème de son accessibilité et le caractère non spécifique car l'activité glucidique peut refléter un phénomène inflammatoire ou une activité musculaire [6].

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence du pigment mélanique en intra cellulaire. Sur le plan macroscopique, l'aspect le plus typique est celui d'un bourgeon charnu, polypoïde pouvant être hémorragique. Microscopiquement les tumeurs sont composées de différents types cellulaires (cellules épithélioïdes, en fuseau, indifférenciées). Les marqueurs tumoraux les plus fréquemment positifs sont les suivants: la protéine S-100, la tyrosinase, l'HMB-45 et la vimentine. Le marqueur PNL-2 reste



assez sensible pour les formes primitives. Pour Yu et al les marqueurs HMB-45 et S-100 sont de bons révélateurs des formes muqueuses primitives (cavité orale et nasosinusal) [7].

Le diagnostic différentiel se pose avec toutes les tumeurs à cellules rondes: carcinomes indifférenciés, neuroblastomes, sarcome d'Ewing, PNET (peripheral neuroectodermal tumor) et les rhabdomyosarcomes.

La métaplasie oncocytaire mélanotique (melanotic oncocytic metaplasia) est une entité décrite en 1995 par Shek se présente sous forme de lésions nodulaires muqueuses millimétriques notamment péri tubaires pouvant simuler un mélanome malin muqueux. L'examen histopathologique montre un cytoplasme pigmenté avec une coloration Fontana-Masson positive (pigment mélanique). L'immunohistochimie est positive pour le marqueur S-100 et négative pour HMB45 [8].

Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie seule, l'association chirurgie-radiothérapie, la chimiothérapie et l'immunothérapie.

La chirurgie demeure le traitement de choix en présence de formes opérables avec exérèse complète et marges négatives. Il s'agit essentiellement de nasopharyngectomies par voie endoscopique (neuronavigation) avec marges. Cet objectif n'est pas toujours possible compte tenu des structures anatomiques complexes et vitales du nasopharynx et son environnement. Les contre-indications de la chirurgie sont l'extension intra crânienne, l'atteinte des nerfs crâniens, la lyse de la base du crane, l'envahissement de l'artère carotide interne et la présence de métastases. L'association chirurgie-radiothérapie donne des résultats supérieurs à la radiothérapie seule [5] [9]. L'évidement ganglionnaire systématique ne constitue pas une recommandation par les experts sauf présence adénopathies métastatiques.

Le rôle de la radiothérapie dans les mélanomes malins muqueux est controversé. Classiquement les mélanomes malins sont radio résistants en raison de leur grande capacité à réparer les destructions radiques subléthales cytonucléaires.

Un protocole associant cisplatine en néo adjuvant et une radiothérapie accélérée hyper fractionnée avait obtenu un contrôle de la maladie durant 34 mois [9].

La radiothérapie est indiquée en cas de marges positives ou en complément de la chirurgie ou elle améliore le contrôle de la maladie [10].

Kagawa avait utilisé pour 8 patients (mélanomes malins muqueux nasosinusiens) la radiothérapie à l'ion carbone avec une décroissance tumorale de moins de 50% à 3 mois avec 100% de contrôle local à 2 ans mais avec des métastases dans 6 cas [11].

La brachythérapie a permis des résultats encourageants. Elle repose sur le principe d'une irradiation maximale (énergie) sur une surface réduite (volume cible) avec un minimum d'impact sur les organes de voisinage [12].

La chimiothérapie a peu d'impact sur les MMMP et est utilisée essentiellement dans les formes métastatiques. La dacarbazine amène une réponse positive dans 4,5%

des cas [7]. L'association dacarbazine, cisplatine, carmustine, tamoxifène n'a pas permis d'améliorer le score thérapeutique avec une toxicité accrue [13].

Les thérapies ciblées ont suscité un grand engouement dans l'espoir d'améliorer la survie des mélanomes malins (en particulier les formes métastatiques) Le verumafenib et le dabrafenib deux molécules ayant une activité BRAF-inhibitor ont eu des réponses partielles sur les mélanomes malins [7].

L'ipilimumab et le nivolumab après une action appréciable ne présentent aucun bénéfice dans les formes métastatiques (résistances à ces molécules) [14,15].

Un essai sur la cardamonin a montré un effet d'apoptose sur les cellules mélaniques et pourrait constituer un traitement des mélanomes malins [7]. Une analyse en phase III comparant l'interféron-alpha à l'association cisplatine-temozolomide a montré la supériorité de cette dernière [14].

L'interféron-alpha a beaucoup été utilisé mais ne dépasse pas 10% de réponse appréciables.

Le JCODG-DOG (Dermatologic Oncology Group of Japan Clinical Oncology Group) expérimente en phase III une injection locale (site tumoral) d'interféron-béta dans le but de neutraliser les cellules mélaniques qui se trouvent dans les ganglions lymphatiques et stimuler l'immunité globale [15].

La vaccinothérapie (BCG) bien que citée et rapportée dans plusieurs travaux est difficile à évaluer [5].

Sur le plan évolutif les récurrences se voient jusqu'à 50% des cas dans un intervalle moyen de 13 à 14 mois [5]. Les facteurs de risque de récurrences sont la localisation (nasopharynx), l'âge supérieur à 70 ans et la présence de métastases à distance.

Les métastases intéressent le cerveau, foie, poumons avec une survie moyenne de 6 à 7 mois [16]. L'utilisation de l'immunothérapie et le sexe féminin s'associent à une survie plus prolongée en présence de métastases. La survie globale à 5 ans est entre 17 à 46% [17].

CONCLUSION: _____

Le mélanome malin muqueux du nasopharynx est une entité rare souvent primitive et pigmentée. Il est peu spécifique sur le plan symptomatique et nécessite une évaluation loco-régionale et générale la plus complète possible. Le traitement est souvent multidisciplinaire en comité spécialisé avec une option sélective (quand c'est possible) pour l'association chirurgie-radiothérapie.

Le pronostic est assez médiocre et l'amélioration de ce dernier est tributaire des découvertes en biologie et des nouvelles techniques d'irradiation (énergies).

Considérations Éthiques:

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

Déclaration de financement: Les auteurs déclarent ne pas avoir reçu de financement particulier pour ce travail.



REFERENCES:

1. Mardi.K. Primary mucosal malignant melanoma of nasopharynx: a rare case report. *J Cancer Res Ther.* 2014 Apr-Jun; 10(2):416-8. doi: 10.4103/0973-1482.136676.
2. Batsakis. JG, Regezi. JA, Solomon. AR, Rice. DH. The pathology of head and neck tumors: Mucosal melanomas, part 13. *Head Neck Surg* 1982; 4:404-18.
3. Thompson.LD, Wieneke. JA, Miettinen.M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: A clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol.* 2003 May; 27(5): 594–611. doi.org/10.1097/00000478-200305000-0000
4. Marcus. DM, Marcus. RP, Prabhu.P RS. Rising incidence of mucosal melanoma of the head and neck in the United States. *J Skin Cancer.* 2012. ec; 2012(2012):231693. doi: 10.1155/2012/231693.
5. Ramamurthy.L, Nassar.WY, Hasleton.PS. Metastatic melanoma of the tonsil and the nasopharynx. *J Laryngol Otol.* 1995 Mar; 109(3):236-7. doi: 10.1017/s0022215100129780.
6. Skare.S, Sprenger.T, Norbeck.O, Ryden.H, Blomberg.L, Avventi.E, et al. A 1-min full brain MR exam using a multicontrast EPI sequence. *Magn Reson Med.* 2018; 79(6):3045–54. doi.org/10.1002/mrm.26974
7. Yue.Y, Liu. L, Liu.P, Li. Y, Lu. H, Li.Y, Zhang. G, Duan. X. Cardamonin as a potential treatment for melanoma induces human melanoma cell apoptosis. *Oncol Lett.* 2020 Feb; 19(2):1393-1399. doi: 10.3892/ol.2019.11242.
8. Shek. TW, Luk. IS, Nicholls. JM, Fok. KO. Melanotic oncocyctic metaplasia of the nasopharynx. *Histopathology* 1995, 26:273-275. doi: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb01442.x.
9. Albertsson. M, Tennvall.J, Andersson. T, Biörklund. A, Elner. A, Johansson. L. Malignant melanoma of the nasal cavity and nasopharynx treated with cisplatin and accelerated hyperfractionated radiation. *Melanoma Res.* 1992 Jul; 2(2):101-4. doi: 10.1097/00008390.
10. Mattoo.S , Azad.S Thakur.B. Nasopharyngeal melanoma: An unusual entity. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2021 Mar;25(Suppl 1):S1-S3. doi: 10.4103 /jomfp. JOMFP_63_20.
11. Kagawa. K, Mayahara.H, Oda.Y, Kawaguchi. A, Murakami. M, Hishikawa.Y, Abe. M. Carbon Ion Radiotherapy for Mucosal Malignant Melanoma of the Head and Neck, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(supplement): S356. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.609
12. Scepanovic.D, Paluga. M, Rybnikarova. M, Pobijakova. M, Masarykova A, Krosiak. M.J. Brachytherapy as a treatment for malignant melanoma of the nasal cavity and nasopharynx - case report. *Contemp Brachytherapy.* 2013 Sep;5(3):157-63. doi: 10.5114/jcb.2013.37404.
13. Chapman. PB, Einhorn. LH, Meyers. ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2745–51. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2745.
14. Lian. B, Cui. C, Song. X, Zhang. X, Wu. D, Si L et al. Phase III randomized, multicenter trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36 (15_suppl):9589.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.
15. Namikawa.K, Yamazaki.N. Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan. *Curr Treat Options Oncol.* 2019 Jan 24;20(1):7. doi: 10.1007/s11864-019-0607-8.
16. Dauer.EH,Lewis.JE,Rohlinger.AL,Weaver.AL, Olsen. KD. Sinonasal melanoma: a clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 138 (3) (2008) 347–352. doi: 10.1016/j.otohns.2007.12.013.
17. Bothale. KA, Maimoon.SA, Patrikar.AD, Mahore. SD. Mucosal malignant melanoma of the nasal cavity. *Indian J Cancer* 2009;46:67-70. doi: 10.4103/0019-509x.48600