



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

***Recommandations régionales***

**Prise en charge des mélanomes cutanés**

- novembre 2011 -

# Découverte d'une lésion cutanée suspecte

## Chirurgie

Toute lésion cutanée suspecte d'être un mélanome doit être excisée de façon **complète en monobloc** avec des marges minimales de 2 mm (standard).

La **biopsie est proscrite** car elle comporte un risque de faux négatifs et de résultats erronés (sous-évaluation de l'épaisseur, naevus associé à un mélanome etc...).

L'exérèse doit aller jusqu'à l'hypoderme.

Exceptions à cette règle :

- Pour les localisations difficiles ou les lésions de grande taille (mélanome de Dubreuilh), une biopsie peut être considérée. Elle doit dans ce cas aller jusqu'à l'hypoderme et être faite sur la zone la plus suspecte (la plus noire ou la plus infiltrée).
- Pour les lésions unguéales, la biopsie doit porter sur la ou les sous-unités impliquées (avis spécialisé d'un médecin expérimenté recommandé).

Le compte rendu chirurgical doit obligatoirement comporter :

- l'identité du patient (date de naissance, sexe),
- la localisation de la lésion,
- une description de la tumeur (taille macroscopique en cm),
- les marges macroscopiques réalisées en cm. Si les marges recommandées ne sont pas appliquées, cela doit être justifié (contraintes anatomiques...),
- le type de fermeture réalisée (exérèse-suture, lambeau, greffe, cicatrisation dirigée...),
- l'envoi de la pièce opératoire en histologie.

Une **photographie** est recommandée (en particulier pour discussion avec le pathologiste en cas de lésion ambiguë).

## Anatomopathologie

**L'examen extemporané n'est pas recommandé** quelle que soit la lésion ou la localisation en raison du risque important de faux-négatifs ou d'erreurs.

La fixation recommandée est le formol. Ce fixateur permet la réalisation des marqueurs immuno-histochimiques développés (PS100, HMB45, MelanA) et éventuellement d'autres techniques (PCR, RT-PCR etc...). Ce fixateur est recommandé actuellement pour faciliter les examens d'immunohistochimie ci-dessus et permettra à l'avenir d'autres techniques en cours de développement.

Il est recommandé d'utiliser un compte rendu anatomopathologique standardisé (consensus régional).

Le compte rendu anatomopathologique doit comporter les éléments ci-dessous.

Renseignements cliniques (fournis par le clinicien) :

- identité du patient (date de naissance, sexe),
- localisation de la lésion,
- taille de la lésion,
- anamnèse,
- hypothèses diagnostiques du clinicien,
- autres critères utiles :
  - existence d'un syndrome des naevus atypiques,
  - coup de soleil, irritation, traumatisme ou geste (biopsie) préalable,
  - grossesse,
  - antécédent de mélanome.

#### Critères d'examen macroscopique obligatoires :

- taille du prélèvement,
- orientation ou non,
- taille de la tumeur,
- mesure de la plus petite marge d'exérèse macroscopique.

#### Critères obligatoires pour la prise en charge thérapeutique :

- diagnostic de tumeur mélanocytaire maligne : mélanome,
- caractère primitif ou non (métastatique, récurrence locale, pour lesquels les facteurs suivants ne s'appliquent pas),
- indice de Breslow ou épaisseur tumorale maximale, mesurée sur la zone la plus épaisse de la couche granuleuse à la cellule la plus profonde à l'aide d'un micromètre. Il doit être mentionné en mm et non en cm,
- présence d'une ulcération répondant à la définition suivante : « interruption complète de l'épiderme + réaction hôte (fibrine, poly neutro...) + amincissement ou hyperplasie réactionnelle de l'épiderme des berges »,
- qualité de l'exérèse : marges envahies ou saines (en précisant si la marge profonde passe en zone hypodermique, et quelle est la mesure de la marge minimale saine à l'examen macroscopique voire microscopique, en mm y compris en profondeur),
- indice de Clark ou niveau d'invasion le plus profond (utile uniquement dans les stades T1 ≤ 1 mm),
- activité mitotique, en HES (mitoses/mm<sup>2</sup>), utile uniquement dans les stades T1 ≤ 1 mm,
- présence de signes de régression tumorale (particulièrement indispensable en cas de mélanome in situ ou de mélanome ≤ 1 mm T1),
- type histologique (SSM, nodulaire, Dubreuilh, spitzoïde, achromique, inclassable...) n'a d'impact thérapeutique que pour le mélanome de Dubreuilh,
- métastase en transit : ce terme regroupe les anciens nodules de perméation et les microsattellites : lésions d'au moins 0,05 mm, séparées de la tumeur primitive par du derme normal (sans fibrose ni inflammation), et situées à plus de 0,3 mm de la tumeur primitive ; ils sont classés en « N2c » dans le TNM.

#### Critères facultatifs :

- phase de croissance horizontale (Radial Growth Phase) ou verticale (Vertical Growth Phase) conseillé en cas de mélanome niveau 2, d'épaisseur ≤ 1 mm (facteur pronostique),
- présence d'un naevus associé (non pris en compte pour le calcul de l'indice de Breslow si séparé du mélanome). En cas de doute entre un mélanome sur naevus et un mélanome avec un contingent simulant un naevus, préciser les 2 épaisseurs : mélanome « sûr » et partie douteuse naevocytoïde,
- présence d'embolies vasculaires,
- présence d'envahissement péri-nerveux (facteur pronostique dans le mélanome desmoplastique),
- lymphocytes intratumoraux (TILs),
- type cellulaire.

# Bilan d'extension

Lorsque le mélanome est prouvé, le clinicien **annonce** au patient le diagnostic (sur la base d'un compte rendu anatomopathologique écrit) et la suite de la prise en charge : le **bilan d'extension**. Ce bilan d'extension doit être envisagé **avant** tout traitement complémentaire du mélanome primitif.

L'**examen clinique** est réalisé quel que soit l'indice de Breslow.

Le type d'**examen radiologique** est adapté au risque d'atteinte à distance et donc principalement à l'indice de Breslow.

## Examen clinique

Interrogatoire : facteurs de risque de tumeurs cutanées : expositions solaires, phototype, brûlures solaires, antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés (en particulier mélanome) et autres cancers.

Examen clinique exhaustif :

- examen et palpation de tout le tégument à la recherche d'une extension locale, d'une lésion cutanée à distance, d'un second mélanome ou d'une autre tumeur cutanée,
- palpation ganglionnaire (aire de drainage mais aussi toutes les autres aires ganglionnaires) : recherche d'un envahissement ganglionnaire,
- examen général à la recherche d'un signe clinique d'appel d'envahissement à distance,
- présence de naevus, en particulier naevus atypiques.

**Il est souhaitable que cet examen soit pratiqué par un dermatologue.**

## Examens radiologiques

Il n'existe actuellement aucun consensus sur le bilan radiologique initial. Les examens d'imagerie seront adaptés aux facteurs pronostiques du mélanome.

Stades	Type d'examen
In situ - Tis	Aucun (standard)
Stades IA et IB**	Aucun (standard)
Stades IIA, IIB et IIC**	Scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral de référence (option)*

\* Bilan initial d'imagerie pour les mélanomes stades IIA et supérieurs : scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral (consensus régional).

\*\* voir classification AJCC 2009

Aucun autre examen n'est recommandé.

L'échographie ganglionnaire de l'aire de drainage peut être proposée.

La Tomographie par Emissions de Positrons (TEP) n'est pas recommandée dans le bilan d'extension initial.

D'autres examens pourront être discutés en fonction des signes d'appels cliniques ou radiologiques : IRM hépatique ou cérébrale, scintigraphie osseuse etc...

## Place de la technique du ganglion sentinelle

L'exérèse du ganglion sentinelle peut être indiquée **en option** pour les patients porteurs d'un mélanome supérieur à 1 mm d'épaisseur ou ulcéré, dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation. Cette option doit être discutée en RCP.

## Evaluation du stade évolutif et proposition de traitement

### Classification

La classification la plus récente et la plus utilisée est celle adoptée par l'American Society of Clinical Oncology 2009. Elle se base sur les caractéristiques du mélanome primitif, du statut du ganglion sentinelle et du statut métastatique.

Les résultats histologiques du mélanome primitif, cliniques et radiologiques du bilan d'extension, permettent de connaître le **stade précis du patient** et ainsi de proposer le **traitement le mieux adapté**.

### Stades I et II, mélanome localisé

Le **traitement de référence du mélanome localisé est la chirurgie** (standard).

Après exérèse diagnostique du mélanome primitif et réalisation du bilan d'extension, le traitement complémentaire consiste en une reprise chirurgicale dans le but d'obtenir des **marges de sécurité**. Les marges recommandées sont fonction de l'indice de Breslow.

#### Marges recommandées adaptées à l'indice de Breslow

##### Définition des marges d'exérèse

###### Standards

Les marges d'exérèse doivent être adaptées à l'épaisseur tumorale.

Aucune marge supérieure à 3 cm ne doit être réalisée.

Épaisseur tumorale (Breslow)	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome in situ (pTis)	0,5 cm
0-1 mm (pT1)	1 cm
1,01-2 mm (pT2)	1-2 cm
2,01-4 mm (pT3)	2 cm
> 4 mm (pT4)	2-3 cm

Pour les **mélanomes de Dubreuilh non invasifs\***, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges.

\* L'attitude régionale dans les mélanomes de Dubreuilh in situ est de recommander une marge de 5 mm avec contrôle exhaustif des marges (Chirurgie de Mohs sur matériel fixé : histologie 3 dimensionnelle ou slow-Mohs) (consensus régional)

**L'examen extemporané n'est pas recommandé** quelle que soit la lésion ou la localisation en raison du risque important de faux négatifs ou d'erreurs.

La chirurgie en deux temps, ou technique de slow-Mohs ou Histo 3D (analyse sur matériel fixé exclusivement) est acceptable pour les mélanomes de Dubreuilh in situ.

Un **traitement alternatif** peut être envisagé dans certaines situations : patient inopérable, mélanome de Dubreuilh in situ, lésion étendue etc...

Ces alternatives sont la **radiothérapie**, l'**imiquimod local** ou l'**abstention**. Ces options devront être discutées au cas par cas en RCP.

**Immunothérapie adjuvante** : la place de l'**interféron alpha** est toujours discutée dans le mélanome localisé mis en rémission complète par la chirurgie. Ce traitement peut être proposé pour les mélanomes supérieurs à 1,5 mm de Breslow en fonction de l'âge du patient et de l'absence de contre-indications.

Le traitement par interféron alpha a démontré son effet protecteur en retardant les récurrences (augmentation de la survie sans récurrence), mais l'augmentation de la survie globale n'a pas été prouvée. Ces éléments doivent être expliqués au patient avant de prendre la décision de traitement.

Les patients dont le mélanome est ulcéré auraient un bénéfice au traitement par interféron.

En l'absence d'autre traitement adjuvant disponible dans le cadre d'études contrôlées, l'interféron alpha peut être discuté.

En revanche, devant les résultats discutables et limités des études sur l'interféron alpha, tout traitement alternatif dans le cadre d'études contrôlées doit être proposé en priorité.

**Les alternatives au traitement chirurgical standard, la proposition d'une technique du ganglion sentinelle, la proposition d'un traitement adjuvant par interféron alpha, doivent relever d'une discussion en RCP.**

## Stades III, mélanome avec atteinte ganglionnaire ou cutanée

Le dossier de tout patient se présentant en stade III doit être discuté en RCP.

### Atteinte ganglionnaire

Le traitement recommandé de l'envahissement ganglionnaire est la **chirurgie par évidement de l'aire ganglionnaire** atteinte.

Ce traitement doit avoir un **but curatif** avec un objectif d'absence de reliquat tumoral clinique et histologique.

Il n'existe pas de consensus sur le type d'évidement à pratiquer (consensus régional) :

- aire cervicale : évidement ganglionnaire fonctionnel,
- aire axillaire : curage axillaire niveau I et II de Berg,
- aire inguinale : évidement inguinal superficiel et profond **et** ilio-obturateur.

La prise en charge chirurgicale d'une adénopathie suspecte peut se faire selon 2 méthodes :

- deux temps opératoires : adénectomie à but diagnostique puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire,
- un temps opératoire : adénectomie avec examen extemporané, puis, si le ganglion est envahi, curage complémentaire.

En cas de patients inopérables ou avec envahissement ganglionnaire ne permettant pas une chirurgie curative, un **traitement alternatif** peut être envisagé : en premier toujours envisager un **essai clinique** si disponible, ou radiothérapie et/ou chimiothérapie, ou abstention. Tout traitement alternatif doit relever d'une discussion en RCP.

La **radiothérapie du site ganglionnaire** peut être considérée en option en présence de facteurs de risque de récurrence importants (ganglion de diamètre supérieur à 30 mm, plus de 3 ganglions atteints et / ou présence d'une rupture capsulaire). Cette option doit obligatoirement être discutée en RCP.

## Atteinte cutanée

Les métastases cutanées (récidives locales, en transit, à distance) doivent être retirées **chirurgicalement** lorsque leur nombre et leur localisation le permettent.

Des marges latérales de 1 cm et jusqu'à l'aponévrose en profondeur peuvent être réalisées en l'absence de consensus. L'objectif est l'absence de reliquat tumoral clinique et histologique.

Des **traitements alternatifs** peuvent être envisagés en fonction du nombre de métastases cutanées et/ou de leur localisation : **essai clinique** à considérer en premier, chimiothérapie locale (Miltéfosine) ou générale, radiothérapie, perfusion sur membre perfusé isolé ou abstention. Tout traitement alternatif doit relever d'une discussion en RCP.

## Stade IV, mélanome généralisé

Le traitement d'un mélanome métastatique doit s'appuyer sur une proposition de RCP.

De nouveaux traitements disponibles depuis 2011 doivent être discutés en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nde</sup> intention, en fonction :

- du statut mutationnel du mélanome,
- de la vitesse évolutive du mélanome en stade métastatique,
- de la présence ou non de métastases cérébrales actives ou symptomatiques,
- un essai thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ou x<sup>ème</sup> ligne doit être systématiquement envisagé.

### Molécules de chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> lignes en fonction du site métastatique et du statut mutationnel

Site métastatique	Statut mutationnel	Molécules possibles
<b>1<sup>ère</sup> ligne</b>		
Tout M (y compris cerveau)	BRAF muté	Vemurafenib (ATU)
Tous hors cerveau (1 <sup>ère</sup> intention)	Non muté	Dacarbazine / ou protocole
Cerveau	Non muté	Fotémustine / Témzolomide / ou protocole
<b>2<sup>nde</sup> ligne</b>		
Tout M (y compris cerveau non symptomatique)	Non muté	Ipilimumab (ATU cohorte)
Tout M (cerveau symptomatique)	Non muté	Fotémustine / Témzolomide / ou protocole

En raison de ces avancées thérapeutiques et des thérapies ciblées disponibles, tout patient présentant un stade métastatique ganglionnaire ou à distance, ou un mélanome primitif avec des critères de mauvais pronostic ( $\geq$  T2b), doit bénéficier de la recherche des mutations dans les gènes BRAF et KIT sur les prélèvements disponibles.

Ainsi, les blocs histologiques des lésions opérées en dehors du CHU seront très souvent demandés et adressés à la tumorotheque du CHU dans l'intérêt direct du patient.

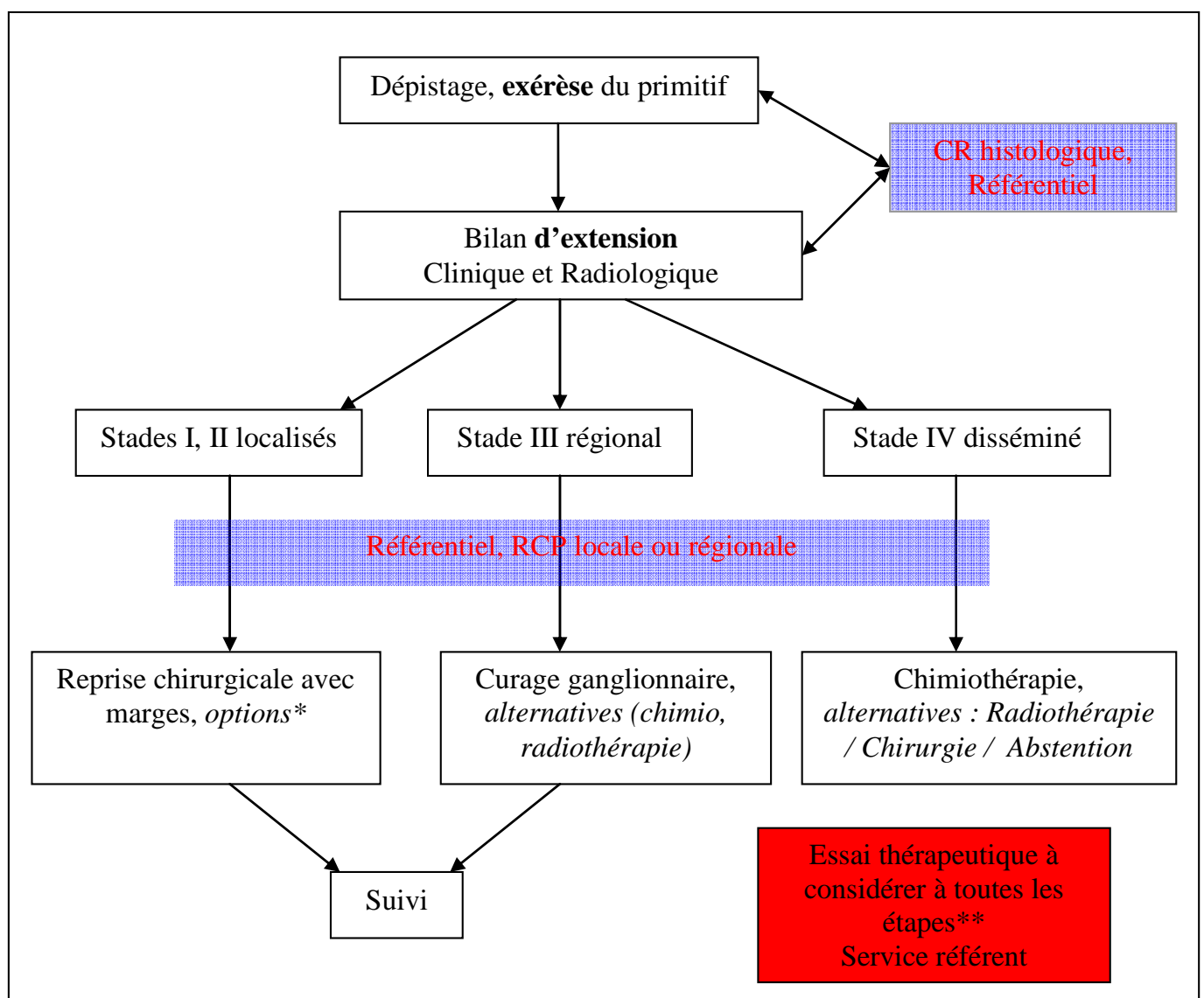
Remarques : la fotémustine et le témzolomide ne sont pas conseillés en 1<sup>ère</sup> intention en cas de métastases épargnant le cerveau. En effet, il est préférable de réserver ces 2 molécules pour l'atteinte cérébrale qui peut émailler l'évolution d'un mélanome métastatique. Le témzolomide est hors AMM ; son utilisation est justifiée par les données de la littérature et des sociétés savantes sur cette molécule.

Métastase unique ou multiples mais opérables : Une situation particulière est la découverte d'une ou plusieurs métastases limitées à un organe opérable, sous réserve d'un bilan d'extension exhaustif clinique et radiologique (scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral ± PET-Scan). Il n'existe pas de consensus de traitement dans cette situation. Néanmoins, la chirurgie devra être considérée comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention en fonction de l'opérabilité du patient et de la lésion. La réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante est possible (option).

Les métastases osseuses symptomatiques peuvent être traitées par une radiothérapie palliative à visée antalgique ou protectrice (métastase osseuse avec risque fracturaire).

Des techniques alternatives à la chirurgie ont été développées. Ces techniques sont la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire et cérébrale, la radiofréquence pour les métastases hépatiques et pulmonaires. Ces alternatives doivent être discutées et proposées par la RCP.

## Schéma de prise en charge d'un patient présentant un mélanome





# Surveillance post-thérapeutique

Le but de ces recommandations est d'une part de détecter une récurrence curable dans un délai acceptable et d'autre part d'éviter des examens inutiles ou potentiellement irradiants. Cette surveillance se base sur le risque de récurrence et la survie des patients aux différents stades de la maladie.

## Suivi des mélanomes localisés (stades I et II)

### Mélanome intra-épidermique

Le mélanome de Dubreuilh et les autres mélanomes intra-épidermiques, niveau I de Clark, nécessitent un suivi clinique seul (standard).

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire (standard).

Le risque est surtout un second mélanome et/ou un autre cancer cutané (carcinome).

Le suivi proposé est un examen clinique dermatologique semestriel pendant 5 ans, puis annuel à vie (standard).

### Mélanome stades IA et IB (survie à 5 ans de 93 à 97%)

La fréquence du suivi est un examen clinique dermatologique semestriel pendant 5 ans et annuel à vie ensuite (standard).

Aucun examen radiologique n'est nécessaire en l'absence de signe clinique d'appel (standard).

### Mélanome stades IIA, IIB, IIC (survie à 5 ans de 53 à 80%)

Suivi clinique trimestriel pendant 5 ans et annuel à vie ensuite (standard).

Examens complémentaires adaptés au cas par cas (les examens radiologiques sont en option). Ces examens sont le scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral et/ou l'échographie ganglionnaire de la zone de drainage. La radiographie pulmonaire et l'échographie abdominale sont abandonnées en raison de leur faible rentabilité et du rapport bénéfice-risque faible.

Leur réalisation est à discuter avec le patient ou si le patient reçoit un traitement adjuvant ou participe à un essai thérapeutique ou de recherche clinique.

## Suivi des mélanomes au stade régional (stade III) (survie à 5 ans de 41 à 78%)

Stade IIIA (1 à 3 micrométastases ganglionnaires (par technique du ganglion sentinelle)) : suivi identique aux stades IIA, IIB, IIC justifié par une survie à 5 ans de 78%.

Stades N2c (métastases en transit et satellite) : suivi identique au stade IIC car survie à 5 ans identique.

Stades IIIB et IIIC :

- suivi clinique toutes les 6 semaines pendant 3 ans, puis tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis annuel à vie,
- scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, et/ou selon signe clinique d'appel.

## Suivi des mélanomes métastatiques à distance (stade IV)

A ce stade, le suivi est fonction des traitements en cours.

Suivi clinique mensuel pour évaluer la tolérance des traitements, le suivi de la douleur, des soins d'accompagnement ou de confort etc...

Les examens complémentaires seront adaptés aux protocoles de traitements et/ou aux symptômes du patient.

### Synthèse : suivi du mélanome en fonction du stade

Stade évolutif		Examen clinique	Examens radiologiques
Localisé, I, II	In situ	Tous les 6 mois x 5 ans, puis annuel à vie	Aucun
	Stades IA et IB*	Tous les 6 mois x 5 ans, puis annuel à vie	Aucun
	Stades IIA, IIB, IIC, IIIA, N2c*	Tous les 3 mois x 5 ans, puis annuel à vie	Option**
Régional, III	Stades IIIB, IIIC	Toutes les 6 semaines pendant 3 ans, puis tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis annuel à vie	TDM TAPC tous les 3 mois x 3 ans, puis tous les 6 mois x 2 ans
Généralisé, IV	M+	Adapté au cas par cas	Adapté au cas par cas

\* Se reporter à la classification.

\*\* Les examens radiologiques sont à discuter avec le patient et si le patient reçoit un traitement adjuvant ou participe à un essai thérapeutique.

M+ : métastases à distance ; TDM TAPC : scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral.



Ce référentiel a été réalisé par un groupe de travail régional pluridisciplinaire.  
Le référentiel complet avec les participants à sa réalisation est disponible sur le site internet  
du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : [www.canceraquitaine.org](http://www.canceraquitaine.org)

**Contacts :**

**Isabelle CIRILO-CASSAIGNE** : *Chargée d'études*

✉ [icirilo@canceraquitaine.org](mailto:icirilo@canceraquitaine.org)

**Suzy VEIGA** : *Assistante du RCA*

✉ [sveiga@canceraquitaine.org](mailto:sveiga@canceraquitaine.org)

