

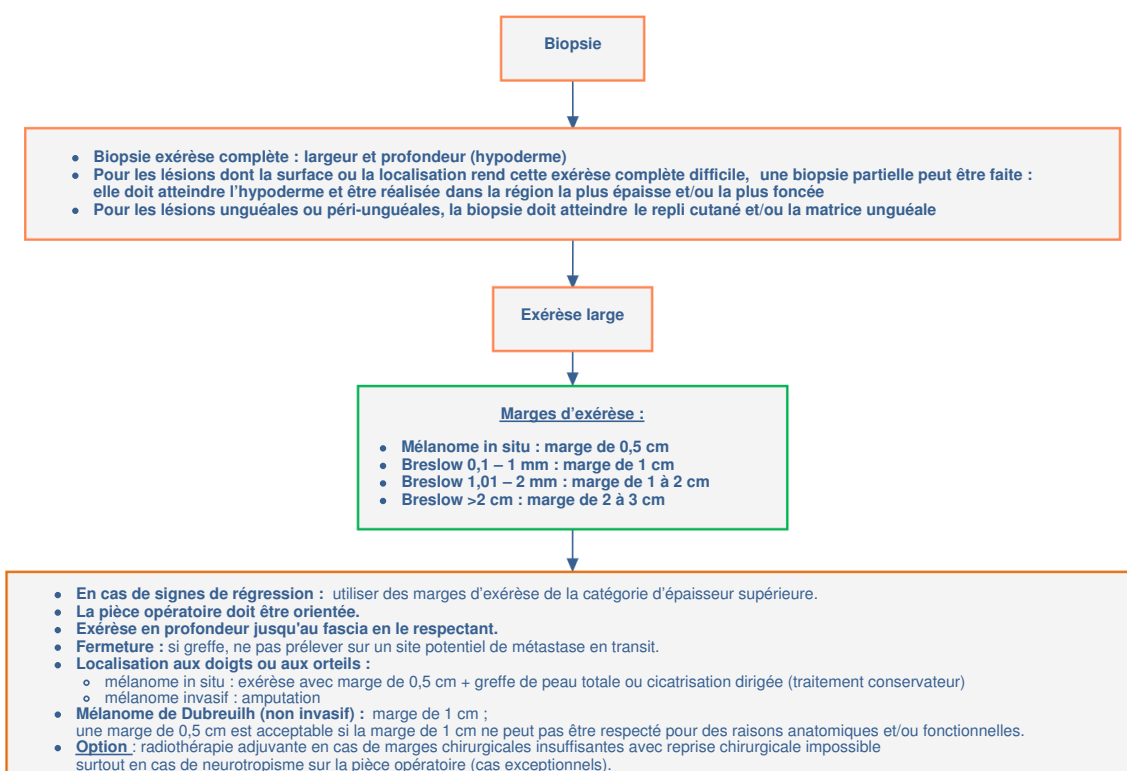
Mélanome cutané

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels du réseau régional de cancérologie de Lorraine ONCOLOR, en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **22 mars 2019**.

1. Généralités

- Ce référentiel propose la démarche diagnostique et la conduite à tenir devant un mélanome cutané.

2. Traitement chirurgical de la lésion primitive



3. Bilan initial

- Recherche d'antécédents personnels, familiaux de mélanome(s).
- Examen clinique exhaustif quel que soit le stade : revêtement cutané, cuir chevelu, organes génitaux externes, aires ganglionnaires...
- Pour les **mélanomes de stade I (Cf. classification)** : aucun examen complémentaire n'est recommandé.
- Pour les **mélanomes de stades IIA et IIB (N0 clinique)** :
 - o une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être envisagée (option).
 - o les autres examens complémentaires ne sont pas recommandés en dehors de signes d'appel.
- Pour les **mélanomes de stades IIC, IIIA, IIIB et IIIC** :
 - o une échographie locorégionale de la zone de drainage
 - o et un scanner
 - thoracique
 - abdominopelvien
 - cérébral (ou IRM)peuvent être proposés.
 - o Option : un examen TEP - FDG peut également être envisagé dès le stade IIC.
- L'exérèse du **ganglion sentinelle** réalisée par une équipe entraînée et dans un établissement expérimenté peut être proposé, en particulier si un traitement systématique adjuvant est envisagé ou dans le cadre d'un essai clinique, pour les mélanomes d'indice de Breslow >1 mm ou ulcérés et ≤ 1mm.

4. Examen histologique de la lésion primitive

- Examen extemporané non recommandé
- Renseignements cliniques indispensables : siège, type de lésion, sexe, âge

4.1. Critères indispensables

- Nature mélanocytaire, malignité
- Epaisseur en mm : Breslow
- Ulcération (présente ou absente)
- Niveau d'invasion (Clark)
- Etat des marges d'exérèse
- Signes de régression
- Index mitotique : nombre de mitoses/mm² (stade I).

4.2. Critères facultatifs

- Sous-types histologiques
- Nævus préexistant
- Emboles vasculaires
- Phase de croissance (horizontale, verticale)
- Perméation
- Stroma réaction.

5. Classification TNM (2017)

T	Epaisseur de la tumeur
pTX	Pas de tumeur mise en évidence
pT0	Pas de preuve de tumeur primitive
pTis	Mélanome in situ (Clark niveau I) (hyperplasie mélanocytaire atypique, sévère dysplasie mélanocytaire, pas de lésion invasive maligne)
pT1	Tumeur <1 mm d'épaisseur
pT1a	tumeur <0,8 mm d'épaisseur sans ulcération
pT1b	tumeur <0,8 mm d'épaisseur avec ulcération ou tumeur de 0,8 mm à 1 mm d'épaisseur avec ou sans ulcération
pT2	Tumeur de 1 à 2 mm d'épaisseur
pT2a	sans ulcération
pT2b	avec ulcération
pT3	Tumeur de 2 à 4 mm d'épaisseur
T3a	sans ulcération
T3b	avec ulcération
pT4	Tumeur de plus de 4 mm d'épaisseur
T4a	sans ulcération
T4b	avec ulcération

N	Nombre de ganglions locorégionaux envahis
NX	Pas d'évaluation des ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un ganglion ou embolies lymphatiques sans métastase ganglionnaire
N1a	Atteinte microscopique (pas de détection clinique)
N1b	Métastase macroscopique (cliniquement perceptible)
N1c	Nodule satellite ou métastase en transit sans atteinte ganglionnaire
N2	Métastase dans 2 ou 3 ganglions ou embolies lymphatiques avec métastases ganglionnaires
N2a	Atteinte uniquement microscopique
N2b	Atteinte macroscopique
N2c	Nodule(s) satellite(s) ou métastase(s) en transit avec seulement 1 ganglion atteint
N3	4 métastases ganglionnaires ou plus, ou conglomérat ganglionnaire métastatique ou nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus
N3a	Atteinte uniquement microscopique

N3b	Atteinte macroscopique
N3c	Nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus

Remarque : Les nodules satellites sont des foyers tumoraux ou des nodules (macro ou microscopique) situés dans les 2 cm de la tumeur primitive. Les métastases en transit correspondent à des métastases cutanées et/ou sous-cutanées survenant à plus de 2 cm de la tumeur primitive et situées anatomiquement entre la tumeur primitive et l'aire de drainage ganglionnaire.

M	Site
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance
M1a	Métastases cutanées, du tissu sous-cutané ou ganglionnaires au-delà de l'aire de drainage
M1b	Métastases pulmonaires
M1c	Toute autre atteinte viscérale autre que le système nerveux central
M1d	Métastases au niveau du système nerveux central

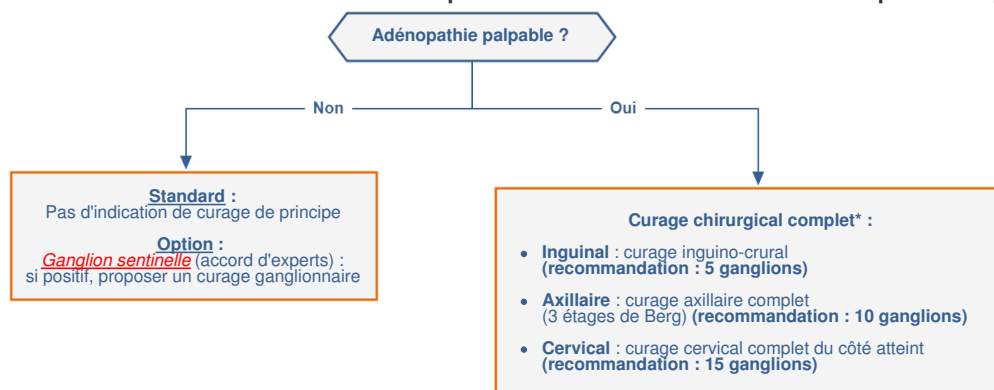
Remarque : suffixes pour les catégories M pour les taux de lactate déshydrogénase (LDH)

- (0) LDH normales
- (1) LDH élevées
- pas de suffixe si le taux de LDH n'est pas connu ou spécifié.

6. Classification histopathologique de l'AJCC (2017)

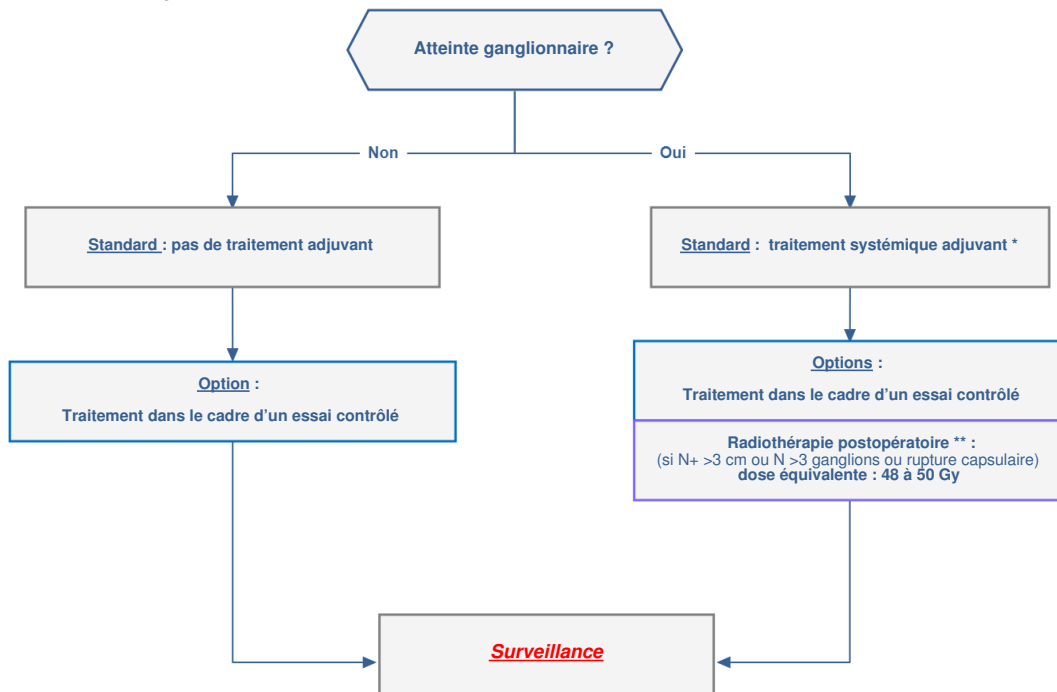
Stades	pT	N	M
Stade 0	pTis	N0	M0
Stade I	pT1	N0	M0
Stade IA	pT1a	N0	M0
	pT1b	N0	M0
Stade IB	pT2a	N0	M0
Stade IIA	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
Stade IIB	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
Stade IIC	pT4b	N0	M0
Stade III	Tout pT	N1, N2, N3	M0
Stade IIIA	pT1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Stade IIIB	pT1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
	pT2b-T3a	N1, N2a, N2b	M0
Stage IIIC	pT1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
	pT3b, T4a	N1, N2, N3	M0
	pT4b	N1, N2	
Stade IIID	pT4b	N3	M0
Stade IV	Tout pT	Tout N	M1

7. Traitement en fonction de la présence ou non d'adénopathie palpable



* si pas de diagnostic histologique préalable, envisager une adénectomie avec examen extemporané et complément de curage si elle est positive.

8. Traitement adjuvant

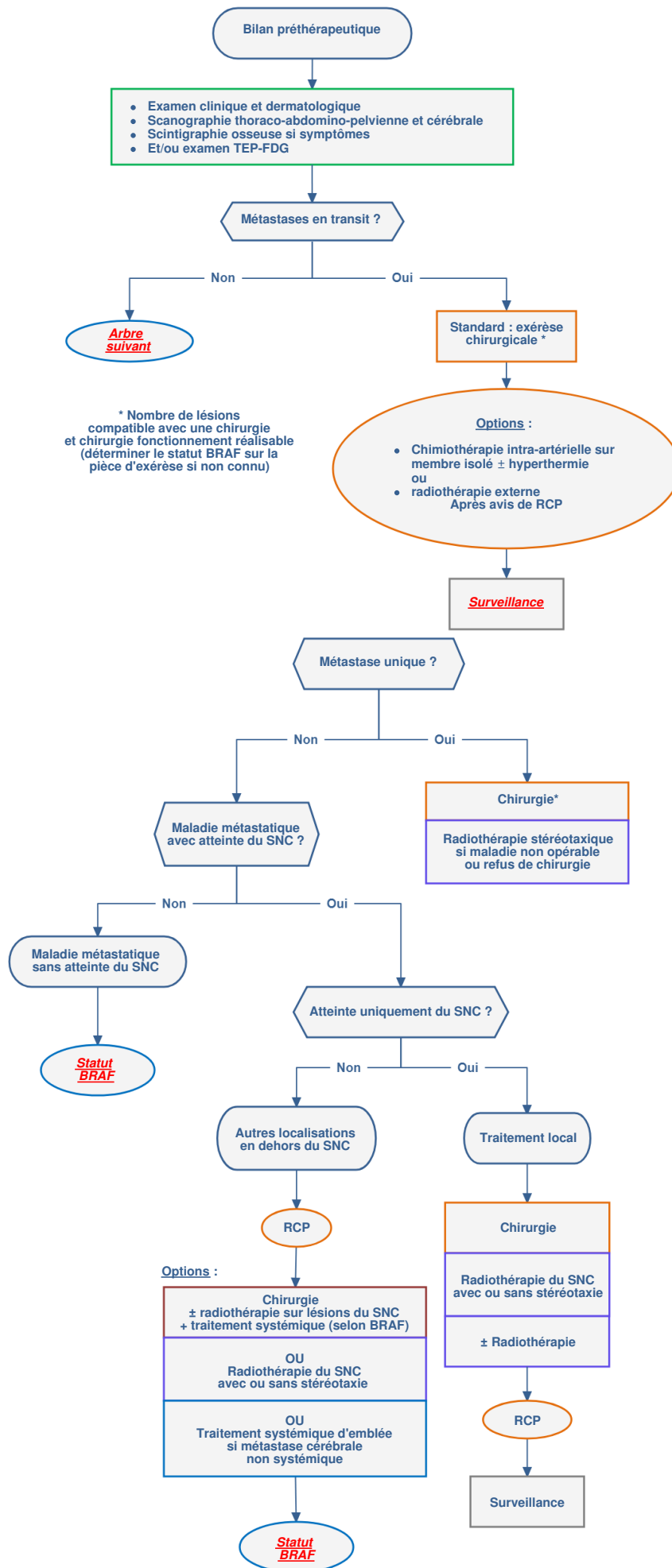


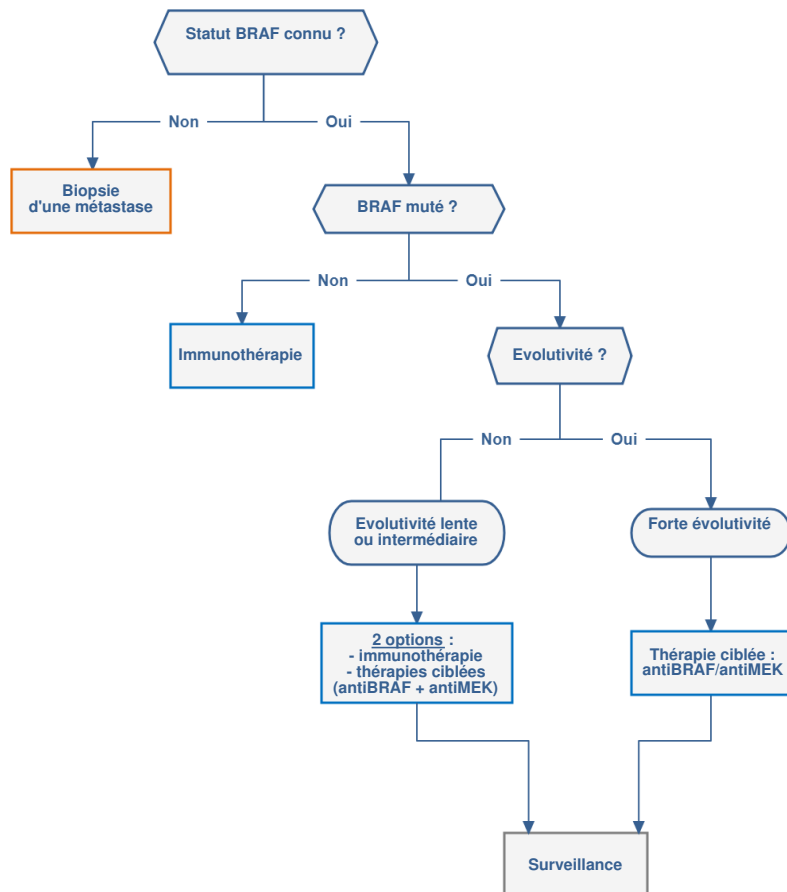
*Les médicaments nivolumab, pembrolizumab et l'association tramétinib-dabrafénib font l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)
** Avec l'arrivée des traitements systémiques, la place de la radiothérapie adjuvante reste à déterminer.

- Le **statut BRAF** doit être recherché dès le stade III (atteinte ganglionnaire) : les tumeurs BRAF mutées doivent bénéficier d'un traitement adjuvant.
- Les médicaments suivants font l'objet d'une **Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)** :
 - le **nivolumab** (Cf. [protocole de l'ANSM](#)) est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après résection complète.
 - le **pembrolizumab** (Cf. [protocole de l'ANSM](#)) est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III après résection complète.
 - l'association **dabrafénib-tramétinib** (Cf. [protocole de l'ANSM](#)) est indiquée dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.
- Avec l'arrivée des traitements systémiques, la place de la radiothérapie adjuvante reste à déterminer : à remplacer totalement par les traitements systémiques ou à réaliser après chirurgie et avant le traitement systémique.

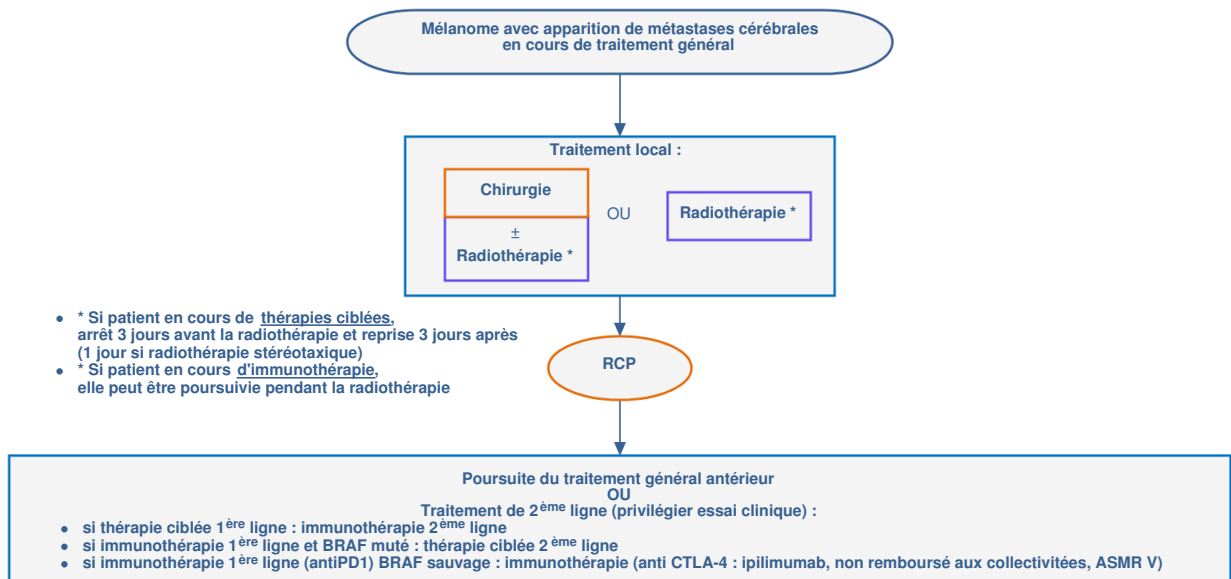
9. Traitement des formes métastatiques

9.1. Métastases au diagnostic





9.2. Métastases cérébrales en cours de traitement général



- * Si patient en cours de thérapies ciblées, arrêt 3 jours avant la radiothérapie et reprise 3 jours après (1 jour si radiothérapie stéréotaxique)
- * Si patient en cours d'immunothérapie, elle peut être poursuivie pendant la radiothérapie

9.3. Métastases sous-cutanées et cutanées

- localisées aux membres : chimiothérapie intra-artérielle sur membre isolé ± hyperthermie
- si non réalisable ou échec : radiothérapie et/ou traitement systémique.

10. Surveillance

- **Surveillance dermatologique :**
 - dermoscope recommandé quel que soit le stade de la maladie
 - pas de biologie spécifique au diagnostic ou dans le suivi (hors maladie métastatique)
 - recherche d'une mutation BRAF : à proposer à partir du stade III et systématique pour les stades III inopérables et stade IV.
- **Examen clinique, auto-surveillance à vie** (autodépistage d'un nouveau mélanome, autodétection d'une récurrence).

Stades	Examen clinique	Examen dermatologique (dermoscope)	Autosurveillance Photoprotection Surveillance des apparentés du 1er degré	Examen d'imagerie
Stade IA Stade IB	Tous les 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois par an, à vie		X	Pas d'examen complémentaire
Stade IIA Stade IIB	Tous les 3 mois pendant 3 ans puis 1 fois par an, à vie (examen complet)		X	<u>Option</u> : échographie locorégionale de la zone de drainage 2 fois par an jusqu'à 3 ans
Stade IIC Stade IIIA Stade IIIB Stade IIIC	Tous les 3 mois pendant 3 ans puis 2 fois par an jusque 5 ans puis 1 fois par an, à vie (examen complet)		X	- Echographie locorégionale de la zone de drainage 2 fois par an jusqu'à 3 ans. - TDM cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou TEP 1 fois par an pendant 3 ans (option pour les stades IIC et IIIA)
Stade IV : Maladie métastatique	Surveillance clinique rythmée selon les symptômes et examens complémentaires en fonction des sites métastatiques		X	Examens complémentaires en fonction des sites métastatiques

- **Critères de consultation oncogénétique :**
 - au moins 2 mélanomes invasifs avant 75 ans, chez un même patient ou chez les apparentés du second ou du premier degré.
 - présence chez un même patient ou apparenté : mélanome invasif et mélanome choroïdien, d'un cancer du pancréas, cancer du rein, d'un mésothéliome ou d'une tumeur du système nerveux central.

11. Essais cliniques

- **CeNGEPS-GMFMel** : : CeNGEPS-GMFMel : Mise en place d'une cohorte nationale de patients atteints de mélanomes dans le cadre d'un réseau d'investigation clinique
- **MELBASE** : [Constitution d'une cohorte nationale de patients atteints d'un mélanome de stade IV ou non résecable de stade III dans le but de mettre en place une surveillance épidémiologique et une base de données clinico-biologiques](#)
 - Status : Ouvert (01-02-2013 - 31-03-2021)
 - Promoteur : Assistance Publique- Hôpitaux de Paris
- **OPTIMEL** : [Suivi thérapeutique pharmacologique des inhibiteurs de kinase et de l'ADN tumoral circulant dans le sang chez des patients atteints d'un mélanome cutané métastatique BRAF muté et traité par inhibiteurs de kinase anti-BRAF et anti-MEK](#)
 - Status : Ouvert (27-04-2018 - 31-12-2020)
 - Promoteur : Institut de Cancérologie de Lorraine
- **RIC-Mel** : [Mise en place d'une cohorte nationale patients atteints de mélanome dans le cadre d'un réseau d'investigation clinique : CENGEPs-GMFMel](#)
 - Status : Ouvert (01-03-2012 - 23-04-2021)
 - Promoteur : Hôpitaux Universitaires de Nantes
- **CHECKMATE 401 (CA 209-401)** : [Nivolumab associé à l'ipilimumab suivi par nivolumab en monothérapie en tant que traitement de première ligne pour les patients atteints de mélanome avancé](#)
 - Status : Clos aux inclusions (08-12-2015 - 31-12-2021)
 - Promoteur : Bristol-Myers Squibb

12. Bibliographie

- Guillot B, Dalac S, Denis MG et al.
Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III.
[Ann Dermatol Venereol. 2016 ;143 : 629-652.](#)
- Institut National du Cancer
Les traitements du mélanome de la peau.

- Institut National du Cancer
Recommandations et référentiels
[Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV, septembre 2017.](#)
- Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM *et al.*
Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis.
[Eur J Cancer. 2017 ;82:171-183.](#)
- Long GV, Hauschild A, Santinami M *et al.*
Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma.
[N Engl J Med. 2017 ;377:1813-1823.](#)
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M *et al.*
Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma.
[N Engl J Med. 2017 ;377:1824-1835.](#)