

# Prise en charge thérapeutique du mélanome primitif (stades I à III)

C Gaudy-Marqueste

Service de Dermatologie et de cancérologie cutanée

Hôpital Timone

Marseille



# Prise en charge du mélanome primitif

**Prise en charge bien codifiée**

**Devant être validée en RCP**

**Recommandations Françaises publiées en 2016 et actualisées en 2019**

-Guillot B, et al. New guidelines for stage III melanoma. *Ann Dermatol Venereol* 2019;146(3):204-214.

-Guillot B et al. Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(10):629-652.

<https://www.sfdermato.org/pour-la-pratique/recommandations.html>



# **PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE**



# Prise en charge du mélanome primitif

## Exérèse chirurgicale= base du traitement de tout mélanome primitif

- Affirme le diagnostic de mélanome (examen histologique)
- Fournit les critères pronostiques (indice de Breslow, présence d'une ulcération)
- Détermine les marges de la reprise chirurgicale qui sera le plus souvent réalisée dans un 2<sup>ème</sup> temps



**Les biopsies qui peuvent gêner l'interprétation en faussant la mesure du Breslow doivent être évitées**

**Un prélèvement de Ganglion sentinelle** peut être discuté pour les mélanomes de Breslow  $\geq 1\text{mm}$  (0.8 mm pour certains)

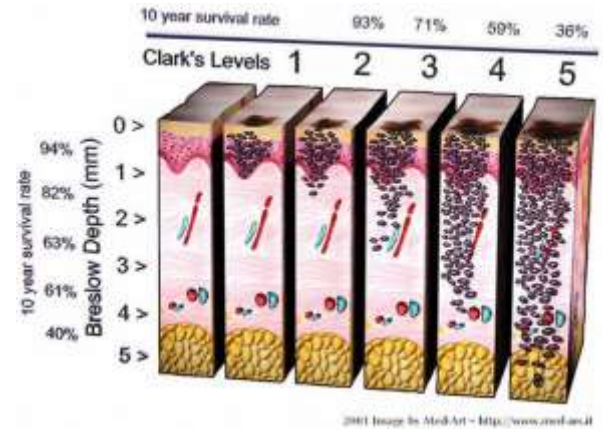


# Prise en charge chirurgicale : quelles marges ?

- Les marges de la reprise d'exérèse dépendent de l'épaisseur (Breslow)
- L'objectif est de s'assurer d'avoir des marges suffisantes en latéral comme en profondeur

## Marges recommandées

- Mélanome in situ : 5 mm
- Breslow 0.1-1mm : 1 cm
- Breslow 1.01-2 mm : 1 à 2 cm
- Breslow >2mm : 2 cm



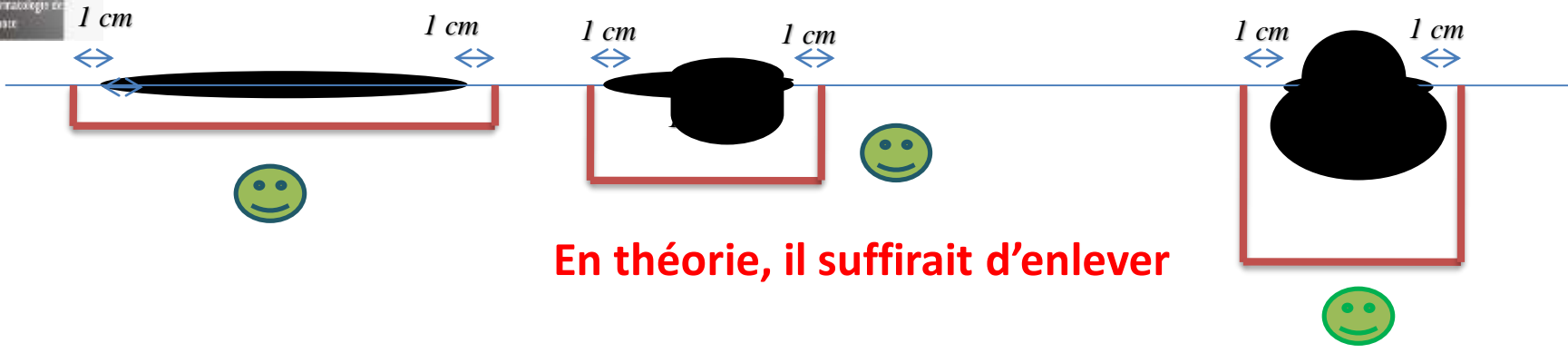
**Des marges de plus de 2 cm sont inutiles**

- En profondeur, l'exérèse doit se faire jusqu'au fascia sans l'emporter

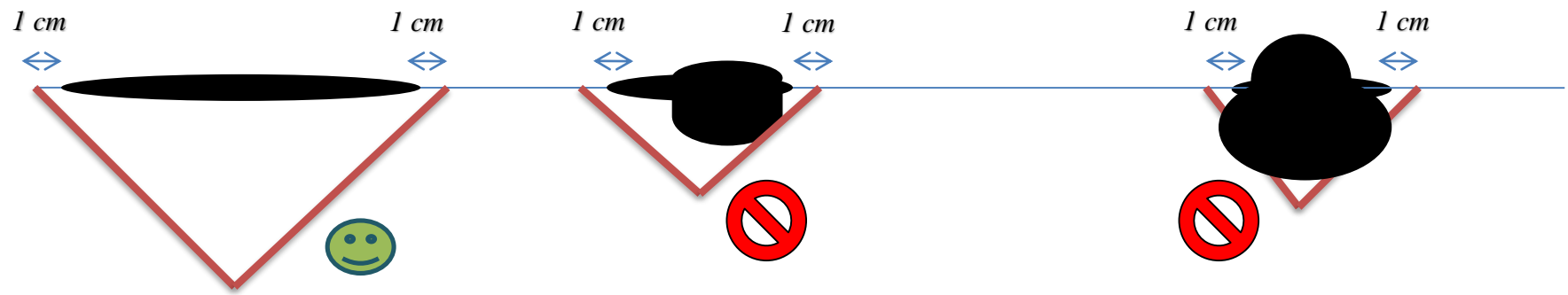


# EDEF Pourquoi des marges plus importantes pour les tumeurs épaisses ?

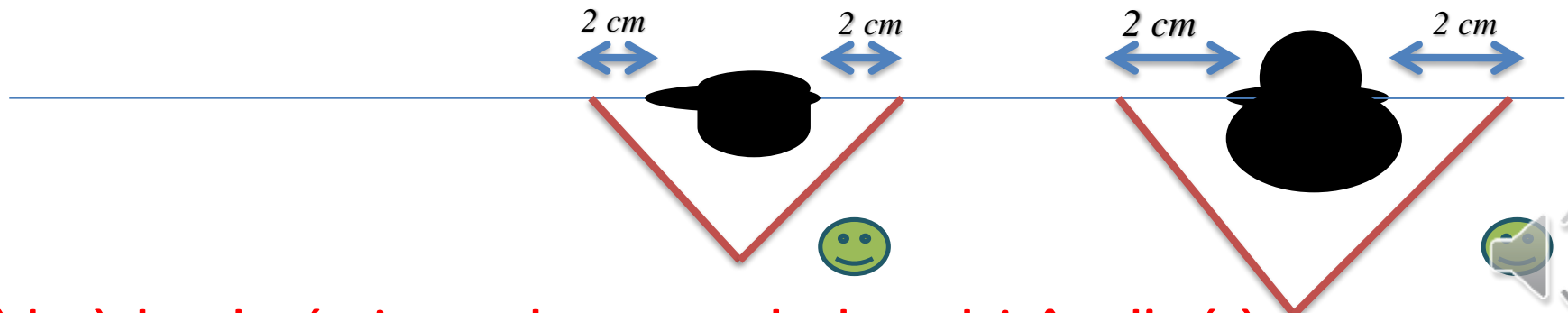
Collège des  
Enseignants en  
Dermatologie de  
France



**En théorie, il suffirait d'enlever**

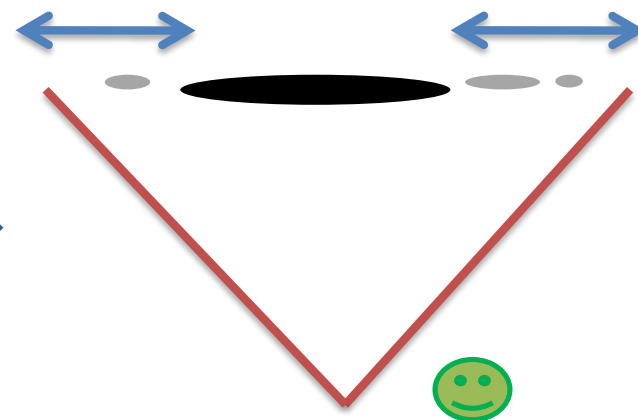
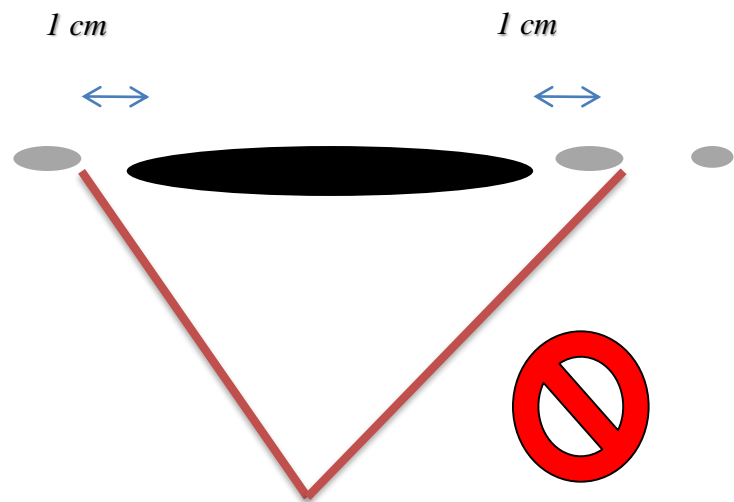


**En pratique, avec les techniques habituelles, des marges étroites augmentent le risque d'exérèse insuffisante des tumeurs épaisses**



**D'où la règle , plus épaisse est la tumeur, plus large doit être l'exérèse**

# Cette stratégie des marges fonction de l'épaisseur n'est pas valide pour les formes lentigineuses souvent multifocales



Dans ce cas là il faut prendre des marges larges pour des tumeurs peu épaisses



# Prise en charge chirurgicale : cas particulier du mélanome de Dubreuilh

Des marges de 1 cm sont recommandées y compris pour les tumeurs non invasives (in situ) en raison d'un caractère lentigineux et multifocal

MM souvent localisés au visage  
Tumeurs souvent de grande taille

**MAIS**



Problématique anatomique et fonctionnelle





# Prise en charge chirurgicale : cas particulier du mélanome de Dubreuilh

Des marges de 5 mm sont acceptables sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges : chirurgie de Mohs ou équivalent, chirurgie avec contrôle extemporané des berges, chirurgie en deux temps

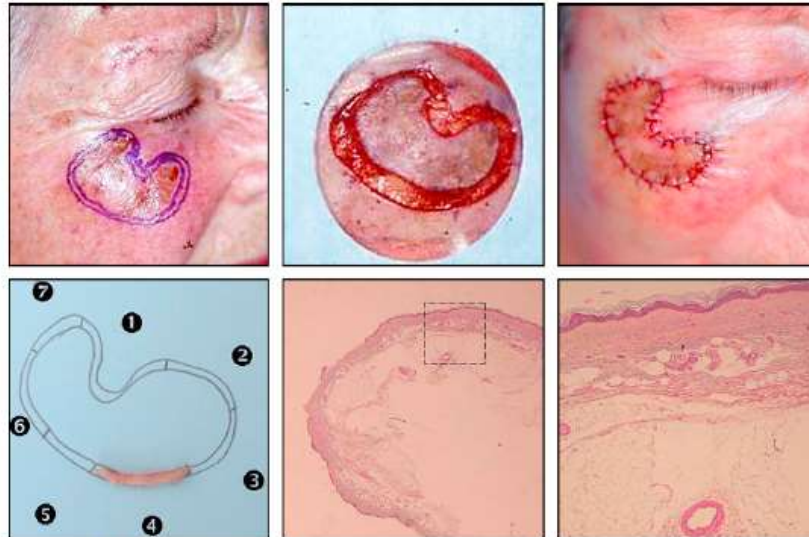
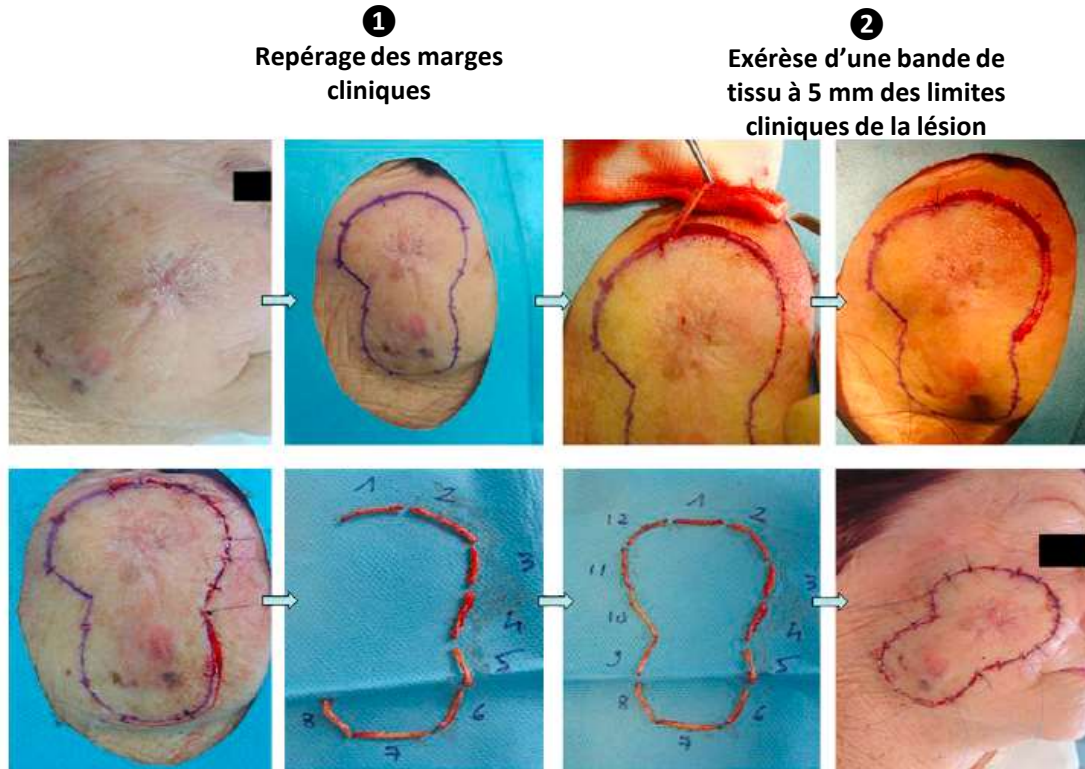


Fig 3. Outlining limits of a lentiginous melanoma: Resection of the spaghetti, division into anatomically defined segments, suture of the defect (*upper panel*). Macroscopic appearance of the spaghetti segment together with histologic sections (*lower panel*).

Pour les formes inopérables radiothérapie ou Imiquimod topique (hors AMM) peuvent être discutés



# Technique dite du spaghetti



①  
 Repérage des marges  
 cliniques

②  
 Exérèse d'une bande de  
 tissu à 5 mm des limites  
 cliniques de la lésion

Fig 4. Photographic sequence of the first step of the "spaghetti" procedure.

③  
 Numérotation des différents fragments et  
 envoi en anatomopathologie pour examen  
 histologique exhaustif

④  
 Suture directe  
 sans exérèse de la zone centrale



Si « spaghetti » négatif :

Exérèse de la tumeur ainsi  
 délimitée et reconstruction  
 en un temps



Si « spaghetti » positif:

Nouveau spaghetti sur le  
 fragment concerné  
 jusqu'à obtention d'un  
 spaghetti négatif

## Avantages :

- Optimisation des marges d'exérèse et épargne de tissu
- Possibilité d'exérèse et de reconstruction en un temps



# Le prélèvement de ganglion sentinelle : principe

Lymphadenectomie sélective permettant de **repérer le premier ganglion de drainage du mélanome à la recherche de métastases non détectables cliniquement**

- Technique introduite par Morton en 1992
- Fondé sur le concept de la dissémination métastatique via des relais ganglionnaires régionaux drainant les vaisseaux lymphatiques issus de la tumeur primitive
- Détection après **injection péri-lésionnelle de Bleu** avec repérage du ganglion en per opératoire (gg bleu) **ou lymphoscintigraphie au sulfure de colloïde marqué au Tc99m** puis sonde de détection per opératoire **ou combinaison des 2 méthodes**



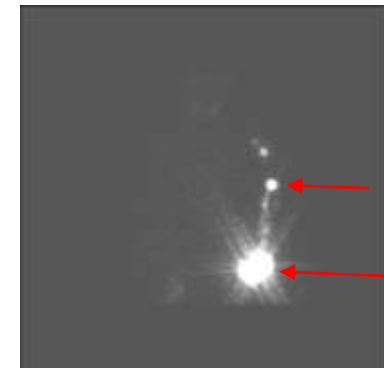
# Le prélèvement de ganglion sentinelle : détection

Lymphoscintigraphie réalisée 4 à 24 heures avant la chirurgie

Injection intra-dermique du traceur aux 4 points cardinaux = environ 60mBecq



Acquisitions par Gamma Camera dès l'injection



GS  
Site d'injection

Repérage au stylo et marquage à la peau



# Le prélèvement de ganglion sentinelle : procédure

## Prélèvement du GS couplé à la reprise chirurgicale

Injection de bleu sur site du primitif



Repérage du GS marqué à la peau à la sonde de détection



Incision en regard de la zone d'activité



Pièce de reprise

Analyse histologique de la pièce de reprise



Ganglion sentinelle

Analyse histologique exhaustive du ganglion sentinelle selon un protocole standardisé avec immuno-marquages




# Prélèvement de ganglion Sentinelle : indications

## Intérêt pronostique démontré: facteur pronostique puissant et indépendant

*Balch CM, Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients. J Clin Oncol. 2001 Aug*

## Pas d'intérêt thérapeutique démontré

- Pas de bénéfice sur la survie globale
- Iatrogénicité potentielle (lymphoedème)



Procédure qui était optionnelle pour les MM  $\geq 1$ mm ou ulcérés mais conditionne désormais l'accès aux traitements adjuvants (stades IIIA)

À réaliser dans les centres entraînés

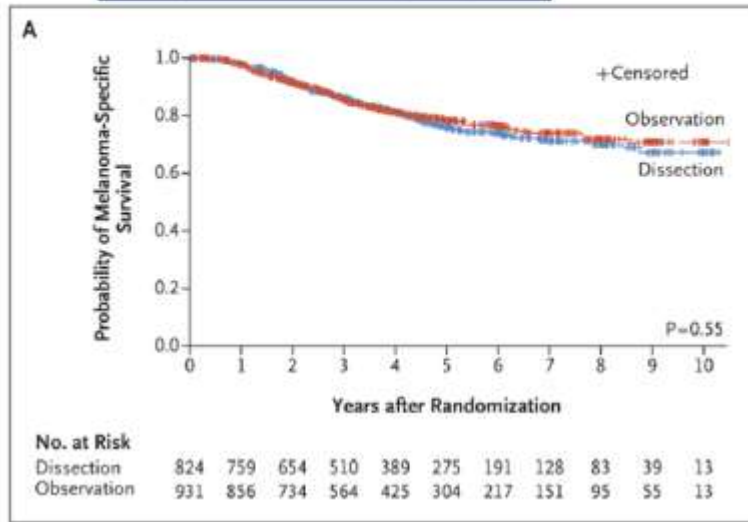


# Quelle place pour le curage ganglionnaire ?

- Pas de bénéfice à un curage systématique en cas de Ganglion Sentinelle +

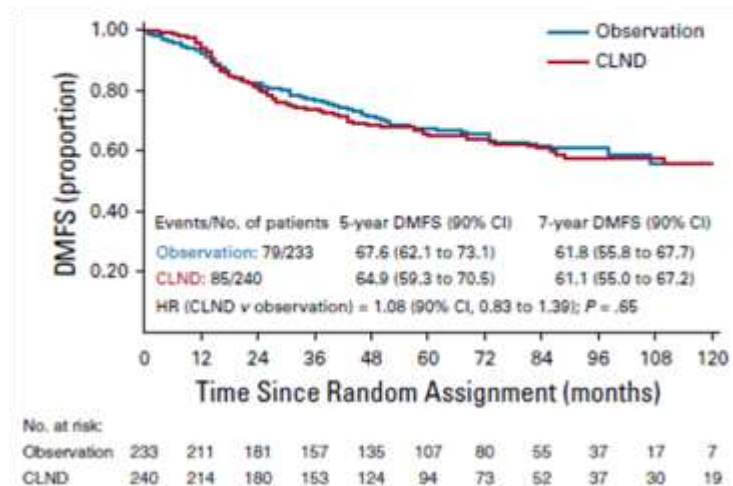
MSLT II Faries et al NEJM 2017

Phase 3 US: 1939 pts GS +  
Curage vs observation (écho)



DeCOG-SLT Leiter et al Lancet Oncol 2016/ JCO 2019

Phase 3 Allemande : 483 pts GS +  
Curage vs observation



**Intérêt du curage démontré si métastase ganglionnaire cliniquement palpable**

**Une radiothérapie adjuvante des aires curées peut être discutée pour les patients à haut risque de récurrence locale (rupture capsulaire ou >3 gg envahis ou ganglion >3 cm de diamètre) non éligible à un traitement adjuvant (peu réalisé en pratique)**

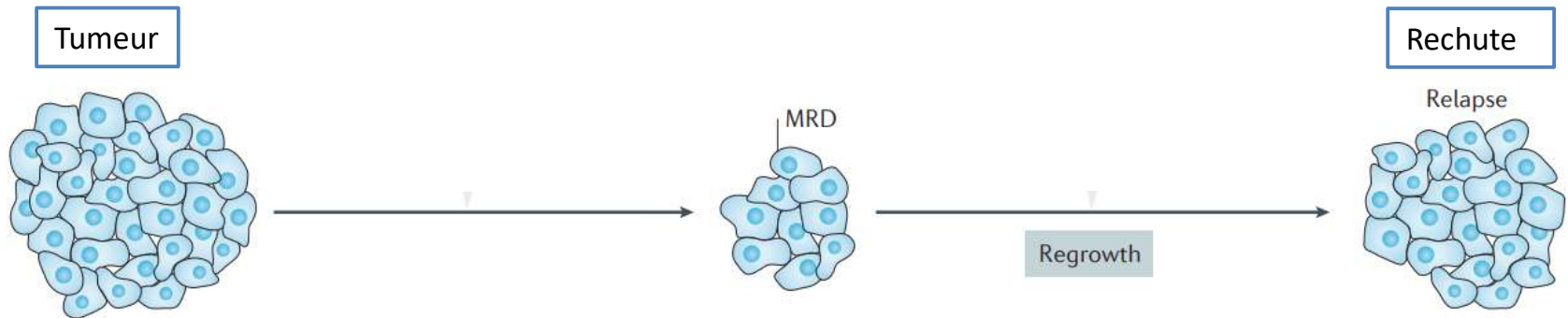
# TRAITEMENTS ADJUVANTS





# Traitements adjuvants

## Le concept de maladie résiduelle minimale (MRD)



## Les objectifs d'un traitement adjuvant

- Prévenir les récurrences ultérieures des MM à haut risque de récurrence dont la prise en charge chirurgicale a été réalisée
- Améliorer la survie globale
- Le tout avec un bon ratio efficacité-toxicité



# Quand peut on proposer un traitement adjuvant ?

- Mélanome avec ganglion sentinelle + (stade IIIA de l'AJCC)
- Mélanome avec métastase ganglionnaire cliniquement palpable après curage ganglionnaire (stades IIIB et IIIC de l'AJCC)
- Mélanome stade IV opéré (seulement pour le Nivolumab)



# Traitements adjuvants : l' Interferon $\alpha$

- A longtemps été le seul traitement a bénéficier d'une AMM en France
- Effet modeste sur la survie
- Bénéfice supérieur pour les MM ulcérés

*Ives et al EJC 2017*

**META-ANALYSE 15 ETUDES  
7744 PATIENTS STADES II-III  
IFN vs observation  
(schémas et doses variables)**

**Amélioration survie sans récive : HR 0. 86 (-14%)  
Effet modeste sur la survie globale : HR 0. 90 (-10%)**

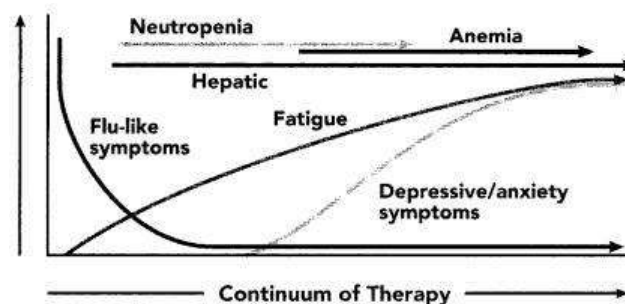
**META-ANALYSE 15 ETUDES  
7744 PATIENTS STADES II-III  
IFN vs observation**

**SSR : HR 0,76 (U+) vs 0,94 (U-)  
SG : HR 0,77 (U+) vs 0,98 (U-)**

Phase 3

- **Mauvais rapport efficacité/tolérance**

Levesque et al- Curr Oncol 2008 adapted from Kirkwood et al., 2002



- **N'est plus utilisé en France depuis l'obtention d'AMM des thérapies ciblées et des anti-PD1 (mais garde un intérêt pour les pays qui n'ont pas accès à ces nouveaux traitements)**

# Interferon $\alpha$

## 2 schémas d'administration :

### ➤ Interferon faible dose :

MM stade Ib à IIc AJCC ( Breslow > 1,5 mm)

Intron A ou Roferon : **3 MUI x 3 / semaine en sous cutané 18 mois**

### ➤ Interferon forte dose (protocole dit Kirkwood) :

MM stade IIb (T4a =>4 mm ulcéré) à III AJCC (Breslow >4mm ou N1M0 macrométastase)

**20 MUI/m<sup>2</sup> IVD 4 sem puis 10 MUI/m<sup>2</sup> ss cut 48 sem**

## Principaux effets secondaires

Asthénie physique et psychique

Syndrome dépressif

Dysthyroïdie

Dyslipidémie

Cytolyse

Neutropénie

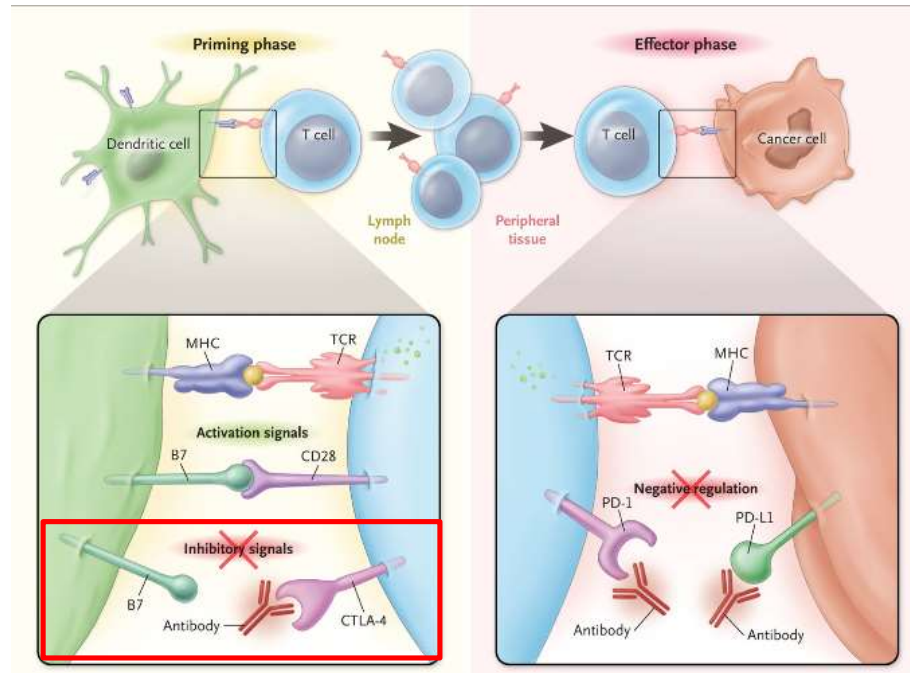


## Surveillance biologique :

NFS, bilan hépatique, bilan lipidique  
bilan thyroïdien



# Traitements adjuvants : l'ipilimumab



*Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med. 2012 28;366(26):2517-9.*

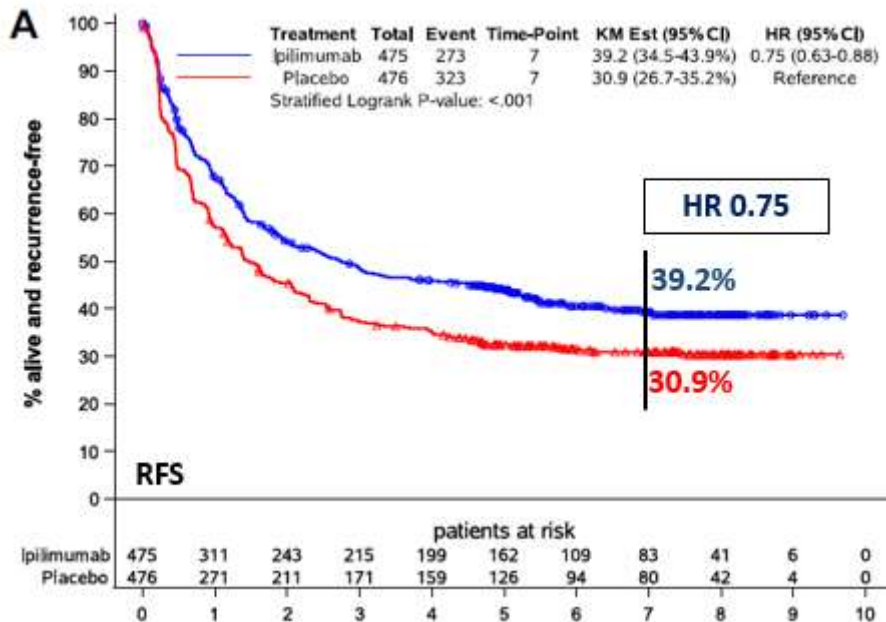
- Inhibiteur de point de contrôle immunitaire ciblant le CTLA-4
- Restaure la fonction effectrice des lymphocytes T
- Approuvé pour le traitement du mélanome métastatique
- AMM aux USA et en Europe pour une utilisation en situation adjuvante mais **pas d'AMM en France**



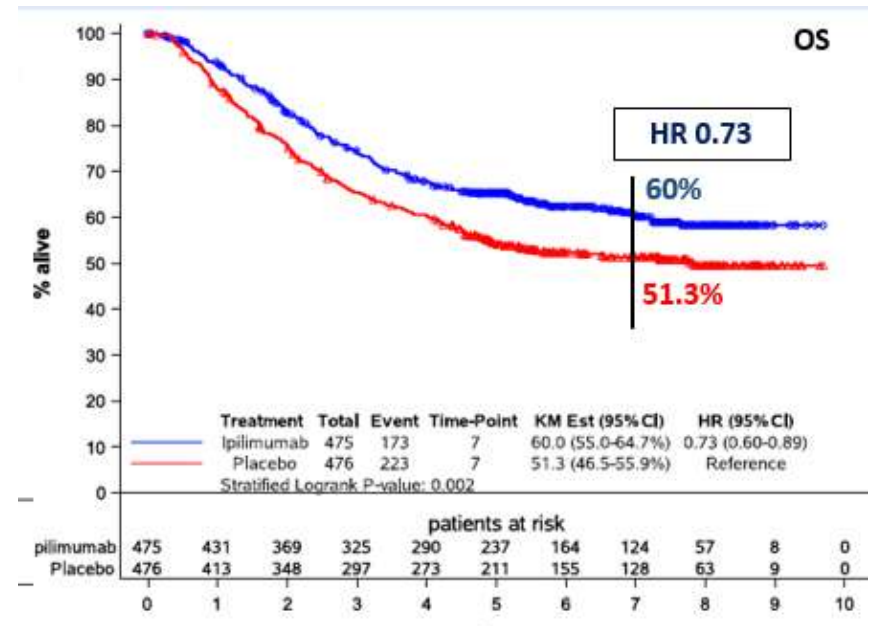
# Traitements adjuvants : l'ipilimumab

Bénéfice démontré à la posologie de 10 mg/kilo versus placebo avec un recul de 7 ans sur

## La survie sans récurrence (-25%)



## La survie globale (-27%)



## Au prix d'une toxicité importante (effets secondaires immuns) :

Immune-Related Adverse Events.\*

Event	Ipilimumab (N = 471)				Placebo (N = 474)			
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any immune-related adverse event	426 (90.4)	169 (35.9)	27 (5.7)	5 (1.1)	188 (39.7)	12 (2.5)	1 (0.2)	0
Any dermatologic event	298 (63.3)	20 (4.2)	0	0	99 (20.9)	0	0	0
Rash	161 (34.2)	5 (1.1)	0	0	52 (11.0)	0	0	0
Any gastrointestinal event †	217 (46.1)	70 (14.9)	6 (1.3)	3 (0.6)	85 (17.9)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
Diarrhea	194 (41.2)	46 (9.8)	0	0	80 (16.9)	2 (0.4)	0	0
Colitis	73 (15.5)	32 (6.8)	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Any endocrine-system event	178 (37.8)	34 (7.2)	3 (0.6)	0	38 (8.0)	1 (0.2)	0	0
Hypophysitis	77 (16.3)	20 (4.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
Any hepatic event	115 (24.4)	38 (8.1)	13 (2.8)	0	20 (4.2)	1 (0.2)	0	0
Increase in liver-enzyme levels	83 (17.6)	14 (3.0)	6 (1.3)	0	18 (3.8)	0	0	0
Any neurologic event	21 (4.5)	5 (1.1)	4 (0.8)	0	9 (1.9)	0	0	0
Other ‡	111 (23.6)	34 (7.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	23 (4.9)	8 (1.7)	0	0

**90% AE dont 54% d'AE de grade 3/4**

**53% d'arrêt de trt**

**40% d'arrêt de traitement avant la 12 ème semaine**

**5 DC liés au traitement**

Diarrhées ≈ 40%

Eruptions cutanées ≈ 30%

Hypophysites ≈ 15%

AE hépatique ≈ 24%

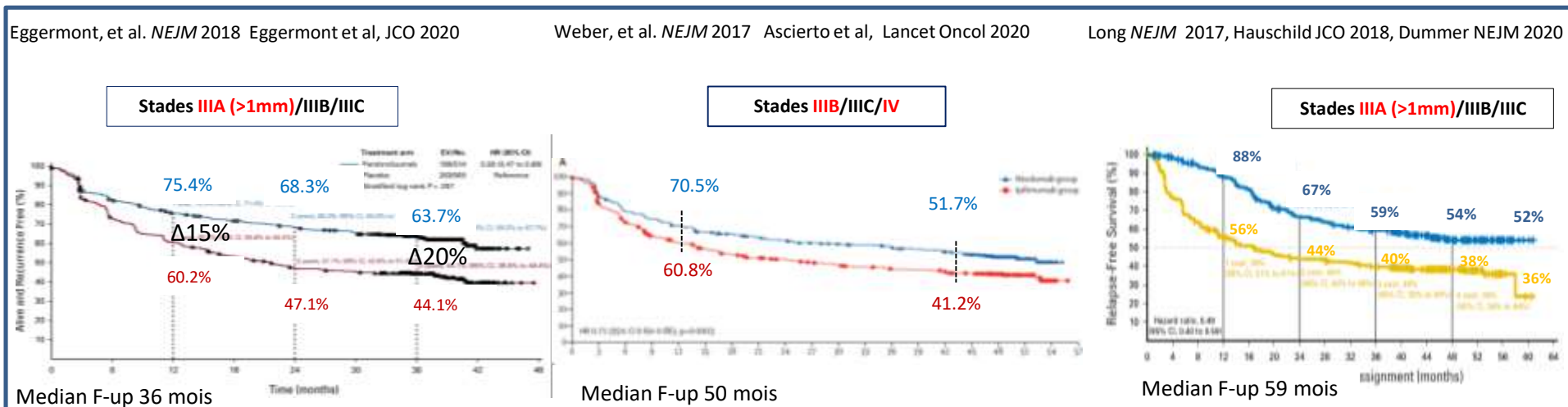


# Les anti-PD1 (Nivolumab et Pembrolizumab) et les thérapies ciblées (Dabrafenib/Trametinib) ont également une AMM en adjuvant

## Pembrolizumab

## Nivolumab

## Dabra + Trame



- La diminution du risque de récurrence est d'environ 50%
- Le profil de toxicité est acceptable

Arrêts de traitements 26% (D+T)/≈10% (N)/ ≈13% (P)





# Lequel choisir ???



OPINION D'EXPERT

**Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée**



Guillot, et al. *Annals Oncol* 2019

## Recommandations sur le traitement adjuvant

Il est recommandé de connaître le statut mutationnel de BRAF avant l'instauration d'un traitement adjuvant. La recherche peut se faire sur la tumeur primitive ou sur une lésion secondaire (grade A).

Les patients atteints de stade III A, B, C, D et stade IV après résection complète de leur métastase sont éligibles à un traitement adjuvant (grade A) (cf. Tableau 1).

Les patients atteints de stade III A, B, C ou D et dont le mélanome exprime une mutation V600 de BRAF sont éligibles à un traitement par association dabrafénib/tramétinib ou à une immunothérapie (grade A). En l'absence d'étude face à face entre ces deux stratégies, il n'y a pas de donnée permettant de recommander un traitement plutôt que l'autre.

Pour l'immunothérapie, il n'y a pas d'argument relatif au rapport bénéfice risque pour privilégier un anti-PD-1 (nivolumab versus pembrolizumab) par rapport à l'autre.



# Thérapies ciblées vs immunothérapie (pas d'étude face à face)

	Thérapies ciblées	Immunothérapies	
	Dabrafenib/Trametinib	Nivolumab	Pembrolizumab
<b>Eligibilité</b>	Patients BRAF V600 mutés	Pas de restriction moléculaire	
<b>Efficacité</b> <i>SSR</i> <i>DMFS</i> <i>SG</i>	HR 5 ans 0.51 HR 5 ans 0.55 ?	HR 4 ans 0.71 (vs ipi) HR 4 ans 0.79 (vs ipi) HR 4 ans 0.87 (vs ipi)	HR 3 ans 0.56 HR 4 ans 0.6 ?
<b>Facteurs associés à la réponse</b>	Pas d'impact du stade AJCC/ulcération/PDL1		
<b>Voie d'administration</b>	orale	IV	
<b>Toxicité</b>	Modérée prévisible et gérable	Rare imprévisible et parfois fatale	



# Traitements adjuvants : questions en suspens

Le suivi est encore limité (bénéfice en terme de survie globale non démontré (sauf pour l'ipi)

Les données sont moins robustes pour les stades IIIA, IV (effectifs limités)

Quel impact sur les traitements ultérieurs en cas de récurrence ?



# Récidive de mélanome après traitement adjuvant par thérapie ciblée : une analyse multicentrique

Prachi Bhave *et al.*, ASCO® 2020, Abs. # 10016 – British Journal of Cancer 2021

- 85 patients / 56 % d'homme
- Délai médian de survenue de la 1<sup>ère</sup> récurrence : 18 mois
- Durée médiane de suivi depuis la 1<sup>ère</sup> récurrence : 31 mois
- 95 % : curage ganglionnaire avant TC adjuvante
- **TC adjuvante :**
  - dabrafenib+trametinib (86 %), vemurafenib+cobimetinib (1 %), vemurafenib (12 %)
  - Durée médiane de traitement 8,6 mois
  - Causes de l'arrêt : traitement terminé (53 %), récurrence (22 %) , toxicité (21 %)

	Anti-PD-1 +/- molécule en essai (N=19)	Ipilimumab + nivolumab (N=13)	Ipilimumab monothérapie (N=10)	TC (N=16)
Taux de réponse	63 % (12/19)	62 % (8/13)	10 % (1/10)	25 % (4/16)

Résultats comparables aux taux de réponse observés en métastatique, chez des patients naïfs de traitement

Pas d'impact sur l'efficacité de l'immunothérapie ultérieure chez les patients ayant récidivé sous TC adjuvante



# Devenir des patients ayant récidivé après traitement adjuvant par anti-PD1

Owen et al –Annals Oncol 2021

Analyse rétrospective de **147 patients** issue d'une cohorte de 850 patients traités au sein de 16 centres US ayant présenté une récurrence après un traitement adjuvant par immunothérapie

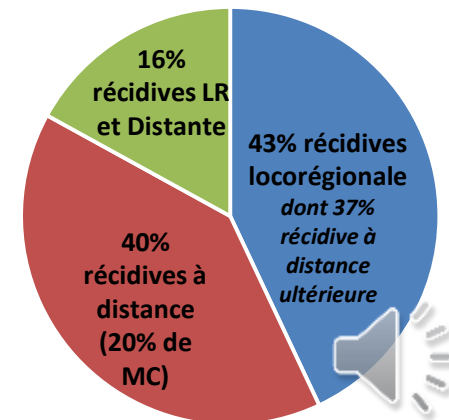
Traitement adjuvant	N (%)
Nivolumab	67 (46%)
Pembrolizumab	40 (27%)
Nivolumab + ipi (low dose)	18 (12%)
Nivolumab +/- ipi (ld blinded)	22 (15%)

Population	N (%)
Mélanome cutané	136 (93%)
BRAF V600 mt	68 (50%)
Stade III	119 (88%)
Stade IV	17 (13%)

**Médiane de récurrence 4.6 mois**

## Timing de récurrence

- 104 (76%) récurrences sous traitement (médiane 3.2 mois)
- 32 (24%) récurrences après l'arrêt du traitement (médiane 12.5 mois)



## Quel impact sur l'efficacité des traitements ultérieurs?

Médiane de suivi 7.7 mois

**Table 1.** Responses to first-line and subsequent systemic therapies for unresectable locoregional or distant recurrence

105 patients	Ipilimumab (±PD1)	BRAF/MEKi	PD1 monotherapy	PD(L)1 + novel agent <sup>c</sup>
N	44 <sup>a</sup>	40 <sup>b</sup>	14	11
Recurred ON PD1	38	27	9	10
Recurred OFF PD1	6	13	5	1
Median F/U (months)	8.4	5.5	8.4	6.4
ORR, % (95% CI) <sup>d</sup>				
Total	26 (14–43)	82 (64–93)	18 (2–52)	11 (0–48)
Recurred ON PD1	24 (12–43)	78 (56–93)	0 (0–46)	13 (0–53)
Recurred OFF PD1	40 (5–85)	90 (55–100)	40 (5–85)	0 (0–96)
6-Month PFS, % (95% CI)	40 (26–58)	70 (52–93)	26 (10–68)	18 (3–93)
Median OS <sup>e</sup> , months (95% CI)	21.3 (17.6–NR)	12.3 (8.7–NR)	NR	5.5 (4.2–NR)

- Lorsque la récurrence a lieu sous traitement il y a peu à attendre des anti-PD-1
- L'efficacité des thérapies ciblées ne semble pas affectée
- Lorsque la récurrence a lieu « off treatment » l'efficacité des traitements ultérieurs semble conservée



# Traitements en cours d'évaluation

## Vaccination :

- **Objectifs** : obtenir une immunisation spécifique contre des Ag spécifiques du mélanome pour recruter des cellules présentatrices d'antigène et des Lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de la tumeur
- Différentes approches et cibles antigéniques : MAGE A3, cellules dendritiques, NY-ESO-1 etc
- **Aucun vaccin n'a démontré son efficacité à ce jour**
- **Cette stratégie reste du domaine de la recherche**



# BILAN ET SUIVI





# Les modalités de suivi dépend du risque de récurrence déterminé par la classification AJCC (7<sup>ème</sup> édition)

## Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification

Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, John F. Thompson, Michael B. Atkins, David R. Byrd, Antonio C. Buzaid, Alistair J. Cochran, Daniel G. Coit, Shouluan Ding, Alexander M. Eggermont, Keith T. Flaherty, Phyllis A. Gimotty, John M. Kirkwood, Kelly M. McMasters, Martin C. Mihm Jr, Donald L. Morton, Merrick I. Ross, Arthur J. Sober, and Vernon K. Sondak

**Table 1.** TNM Staging Categories for Cutaneous Melanoma

Classification	Thickness (mm)	Ulceration Status/Mitoses
<b>T</b>		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a: Without ulceration and mitoses < 1/mm <sup>2</sup> b: With ulceration or mitoses ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1.01-2.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T3	2.01-4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T4	> 4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
<b>N</b>	<b>No. of Metastatic Nodes</b>	<b>Nodal Metastatic Burden</b>
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis†
N2	2-3	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes
N3	4+ metastatic nodes, or matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes	
<b>M</b>	<b>Site</b>	<b>Serum LDH</b>
M0	No distant metastases	NA
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated

**Table 2.** Anatomic Stage Groupings for Cutaneous Melanoma

	Clinical Staging*			Pathologic Staging†			
	T	N	M	T	N	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Any T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

\*Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

†Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial (ie, sentinel node biopsy) or complete lymphadenectomy. Pathologic stage 0 or stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.

Breslow  
Ulcération  
Index mitotique (si B ≤ 1 mm)

Nombre de ganglions envahis  
Caractère micro ou macroscopique  
Métastases en transit

Métastases à distance  
Taux de LDH



Abbreviations: NA, not applicable; LDH, lactate dehydrogenase.  
\*Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy.  
†Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed pathologically.

# Nouvelle Classification AJCC (8<sup>ème</sup> édition)

Gershenwald et al CA Cancer J Clin 2017

Classification T	Epaisseur (mm)	Ulcération / Mitoses
T1a	< 0,8 mm	sans ulcération
T1b	< 0,8 mm	sans ulcération
	0,8 mm - 1,0 mm	avec ou sans ulcération
T2	> 1,0 mm - 2,0 mm	
T3	> 2,0 mm - 4,0 mm	
T4	> 4,0 mm	a : sans ulcération
		b : avec ulcération
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Métastases en transit, satellite ou microsattelite
N0	0	NA
N1	a : 1 ganglion cliniquement occulte	non
	b : 1 ganglion clinique	
	c : pas de ganglions métastatiques régionaux	
N2	a : 2 ou 3 ganglions cliniquement occultes	
	b : 2 ou 3 ganglions, dont au moins 1 ganglion clinique	
	c : 1 ganglion cliniquement occulte ou clinique	
N3	a : ≥ 4 ganglions cliniquement occultes	non
	b : ≥ 4 ganglions dont au moins 1 clinique ou conglomérat(s) d'adénopathies	oui
	c : ≥ 2 ganglions cliniquement occultes ou cliniques et/ou conglomérat(s) d'adénopathies	
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sériques
M0	Pas de métastase à distance	NA
M1a	Métastase(s) cutanée(s), tissus mous (muscle inclus), ganglionnaire(s) à distance	
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s) isolée(s) ou associée(s) à des métastases M1a	
M1c	Métastase(s) à distance, SNC exclus, isolée(s) ou associée(s) à des métastases M1a ou M1b	
M1d	Métastase(s) du SNC isolée(s) ou associée(s) à métastase(s) M1a ou M1b ou M1c	

- Nouveau seuil de 0,8 mm
- Disparition du critère index mitotique
- Epaisseur arrondie à 0,1 mm près

- « Micrométastase » devient « non détecté cliniquement »
- « Macrométastase » devient « détectable cliniquement »
- Les métastases en transit sans GG sont classées N1
- Apparition de sous catégories N3

- Apparition de sous catégories selon le taux de LDH
- Un taux élevé de LDH ne classe plus d'emblée en M1c
- Apparition d'une catégorie M1d si métastases cérébrales



# Nouvelle Classification AJCC (8<sup>ème</sup> édition)

Gershenwald et al CA Cancer J Clin 2017

## Definition of Primary Tumor (T)<sup>a</sup>

T CATEGORY	THICKNESS	ULCERATION STATUS
TX: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma in situ)	Not applicable	Not applicable
T1	≤1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm	With ulceration
	0.8–1.0 mm	With or without ulceration
T2	>1.0–2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1.0–2.0 mm	Without ulceration
T2b	>1.0–2.0 mm	With ulceration
T3	>2.0–4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0–4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0–4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration

- Nouveau seuil de 0,8 mm
- Disparition du critère index mitotique
- Epaisseur arrondie à 0,1 mm près

<sup>a</sup>Adapted with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing (modified from: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563–585<sup>4</sup>).





# Nouvelle Classification AJCC (8<sup>ème</sup> édition)

Gershenwald et al CA Cancer J Clin 2017

Definition of Regional Lymph Node (N)<sup>a</sup>

EXTENT OF REGIONAL LYMPH NODE AND/OR LYMPHATIC METASTASIS		
N CATEGORY	NO. OF TUMOR-INVOLVED REGIONAL LYMPH NODES	PRESENCE OF IN-TRANSIT, SATELLITE, AND/OR MICROSATELLITE METASTASES
NX	Regional nodes not assessed (eg, sentinel lymph node [SLN] biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason); Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use clinical N information	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes
N2	Two or 3 tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or 3 clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or 3, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with 2 or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or the presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

- « Micrométastase » devient « non détecté cliniquement »
- « Macrométastase » devient « détectable cliniquement »
- Les métastases en transit sans GG sont classées N1
- Apparition de sous catégories N3

<sup>a</sup> Adapted with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing (modified from: Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563–585<sup>4</sup>).



# Nouvelle Classification AJCC (8<sup>ème</sup> édition)

Gershenwald et al CA Cancer J Clin 2017

## Definition of Distant Metastasis (M)<sup>a</sup>

M CRITERIA		
M CATEGORY <sup>b</sup>	ANATOMIC SITE	LDH LEVEL
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Not elevated
M1d(1)		Elevated

CNS indicates central nervous system; LDH, lactate dehydrogenase.

<sup>a</sup>Used with permission of the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, Gershenwald et al. Melanoma of the Skin, 2017. International Publication, 2017.

<sup>b</sup>Suffixes for M category

- Apparition de sous catégories selon le taux de LDH
- Un taux élevé de LDH ne classe plus d'emblée en M1C
- Apparition d'une catégorie M1d si métastases cérébrales

primary source for this information  
Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR,  
et al. Melanoma of the Skin, 2017. New York: Springer

unspecified.



# Bilan initial

## **Pour tous les stades :**

- Examen clinique complet de tout le tégument et des aires ganglionnaires

## **MM stades IIA à IIIA :**

- Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage
- Si stade IIC à IIIA : Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18FDGTEP-TDM (optionnel)

## **Pour les stades IIIB, IIIC ou si un GS ou un traitement adjuvant est envisagé :**

- Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18FDGTEP-TDM à discuter au cas par cas



# Suivi

## Pour tous les stades

- Education du patient à l'auto-dépistage d'un nouveau mélanome et à l'auto-détection d'une récurrence
- Rappel des conseils de photoprotection

## MM stades IA et IB

- Examen de tout le tégument et des aires ganglionnaires 2 fois par an pendant 3 ans puis annuel à vie
- Pas d'indication à des examens paracliniques de suivi

## MM de stades IIA et IIB

- Examen de tout le tégument et des aires ganglionnaires 2 à 4 fois par an pendant 3 ans puis annuel à vie
- Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans
- Pas d'indication à une autre imagerie en l'absence de point d'appel clinique



# Suivi

## MM de stade IIC et IIIA

- Examen de tout le tégument et des aires ganglionnaires 4 fois/an pendant 3 ans, 2 fois/an en 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année, puis annuel à vie.
- Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans
- En option : Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18 FDG PET TDM une fois par an pendant 3 ans

## MM de stades IIIB et IIIC

- Examen de tout le tégument et des aires ganglionnaires 4 fois/an pendant 3 ans, 2 fois /an pendant les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> années puis annuel.
- Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans
- Réalisation d'imagerie complémentaire par Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18 FDG PET TDM tous les 6 mois pendant 3 ans

**Intérêt du suivi photographique et de la vidéodermoscopie numérisée pour les patients ayant un grand nombre de naevus**





## RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME STADE I à III - SYNOPSIS

		Stade IA-IB	Stade IIA-IIB	Stade IIC-IIIA	Stade IIIB-IIIC
<b>BILAN INITIAL</b>	Examen clinique complet				
	Echographie ganglionnaire				
	Scanner TAPC <sup>1</sup> ou PET Scan				
<b>GANGLION SENTINELLE</b>			A partir de T2a		
<b>CURAGE GANGLIONNAIRE</b>				A partir du stade IIIA	
<b>TRAITEMENTS ADJUVANTS</b>	Interferon alpha		Faible dose		
	Radiothérapie des aires ganglionnaires				Si > 3N ou N > 3cm ou RC <sup>2</sup>
<b>SUIVI</b>	Examen clinique	• 2 fois/an, 3 ans • 1 fois/an, à vie	• 2 à 4 fois/an, 3 ans • 1 fois/an, à vie	• 4 fois/an, 3 ans • 2 à 4 fois/an, 2 ans • 1 fois/an, à vie	• 4 fois/an, 3 ans • 2 à 4 fois/an, 2 ans • 1 fois/an, à vie
	Dermoscopie				
	Echographie ganglionnaire (site de drainage)		2 à 4 fois/an, 3 ans	2 à 4 fois/an, 3 ans	4 fois/an, 3 ans
	Scanner TAPC <sup>1</sup> ou PET Scan				2 fois/an, 3 ans
	Education autodépistage				
	Photoprotection				
<b>BIOLOGIE MOLÉCULAIRE</b>	Recherche mutation BRAF V600 sur tissu tumoral <sup>3</sup>				
<b>BIOCHIMIE</b>	LDH – PS 100				
<b>CONSULTATION ONCOGÉNÉTIQUE</b>	<p><b>A proposer</b></p> <p>- si au moins 2 mélanomes invasifs avant 75 ans chez les apparentés du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré ou chez un même malade</p> <p>- ou si, chez un même individu ou ses apparentés, existence d'un mélanome cutané invasif associé à un mélanome oculaire ou un cancer du pancréas ou du rein ou du système nerveux central ou à un mésothéliome.</p>				

<sup>1</sup>Scanner TAPC : Scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral - <sup>2</sup>RC : Rupture capsulaire - <sup>3</sup>Indispensable au stade IV

- Recommandé*
- En option*
- Encore à évaluer*

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME STADE I à III STADES DE LA MALADIE – AJCC 7 <sup>ème</sup> édition			
Stades	T	N	M
0	In situ	N0	M0
IA	T1a - Breslow ≤ 1mm sans ulcération et mitoses <1/mm <sup>2</sup>		
IB	T1b - Breslow ≤ 1mm avec ulcération ou mitoses >1/mm <sup>2</sup>		
	T2a - Breslow 1,01 à 2 mm sans ulcération		
IIA	T2b - Breslow 1,01 à 2 mm avec ulcération		
	T3a - Breslow 2,01 à 4 mm sans ulcération		
IIB	T3b - Breslow 2,01 à 4 mm avec ulcération		
	T4a - Breslow > 4 mm sans ulcération		
IIC	T4b - Breslow >4 mm avec ulcération		
IIIA	Tout T mais non ulcéré T (1 - 4)a		
IIIB	Tout T ulcéré T (1 - 4)b	N1a ou N2a	
	Tout T non ulcéré T (1 - 4)a	N1b ou N2b ou N2c b : macrométastase c : métastase (s) en transit satellite(s) sans ganglion métastatique	
IIIC	Tout T ulcéré T (1 - 4)b	N1b ou N2b ou N2c	
	Tout T	N3 ≥ 4 ganglions ou conglomérat d'adénopathies ou métastase (s) en transit satellite(s) avec ganglion métastatique	
IV	Tout T	Tout N	M1
			M1a : Métastase(s) cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance Taux LDH normal
			M1b : Métastase(s) pulmonaire(s) Taux LDH normal
			M1c : Toutes autres métastases viscérales - Taux LDH normal
			M1c : Toute localisation métastatique Taux LDH élevé

### Marges d'exérèse chirurgicale latérales

Les marges d'exérèse latérales cliniques pour un mélanome cutané primitif doivent être adaptées à la profondeur d'infiltration du mélanome (indice de Breslow) :

**Mélanome in situ : marge 0.5 cm**

**Dubreuilh in situ : marge 1 cm ou contrôle histologique strict des berges**

**Mélanome 0.1 – 1 mm : marge 1 cm**

**Mélanome 1.01 – 2 mm : marge 1 à 2 cm**

**Mélanome > 2 mm : marge 2 cm**

Concernant la profondeur d'exérèse, en l'absence de données robustes, le Groupe de travail propose de réaliser une exérèse jusqu'au fascia tout en le respectant.

Pour en savoir plus, consulter le document complet en ligne sur le site de la SFD  
[www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html](http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html)

# Quelques références bibliographiques supplémentaires

Grob JJ, **Gaudy-Marqueste C**. Mélanome. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Saurat, Lachapelle, Lipsker, Thomas, 6<sup>ème</sup> édition. Masson, Janvier 2017

Grob JJ, **Gaudy-Marqueste C**. Clinicopathology and epidemiology in Malignant MelaNoma and it's precursors. RookTextbook of dermatology. Ninth edition. Wiley ed. Avril 2016

**Gaudy-Marqueste C**, Monestier S, Grob JJ. Mélanome. Encyclopédie Médico-chirurgicale. 2014.

