

# COLLEGE D'ONCOLOGIE

Directives Nationales pour la Pratique Clinique

## Mélanome

Versie 1.2007

[Continuer](#)

## **Comité des experts des directives du mélanome**

**Dr. Christa De Cuyper**  
AZ Sint-Jan Brugge

**Dr. Nele Claes**  
AZ Sint-Jan Brugge

**Dr. Margareta Haelterman**  
Federale overheidsdienst volksgezondheid,  
veiligheid van de voedselketen en leefmilieu

**Prof. dr. Lieve Brochez**  
Universitair Ziekenhuis Gent

**Dr. Pierre Vereecken**  
Université Libre de Bruxelles

**Prof. dr. Simon Van Belle**  
Universitair Ziekenhuis Gent

**Dr. Marianne Laporte**  
Université Libre de Bruxelles

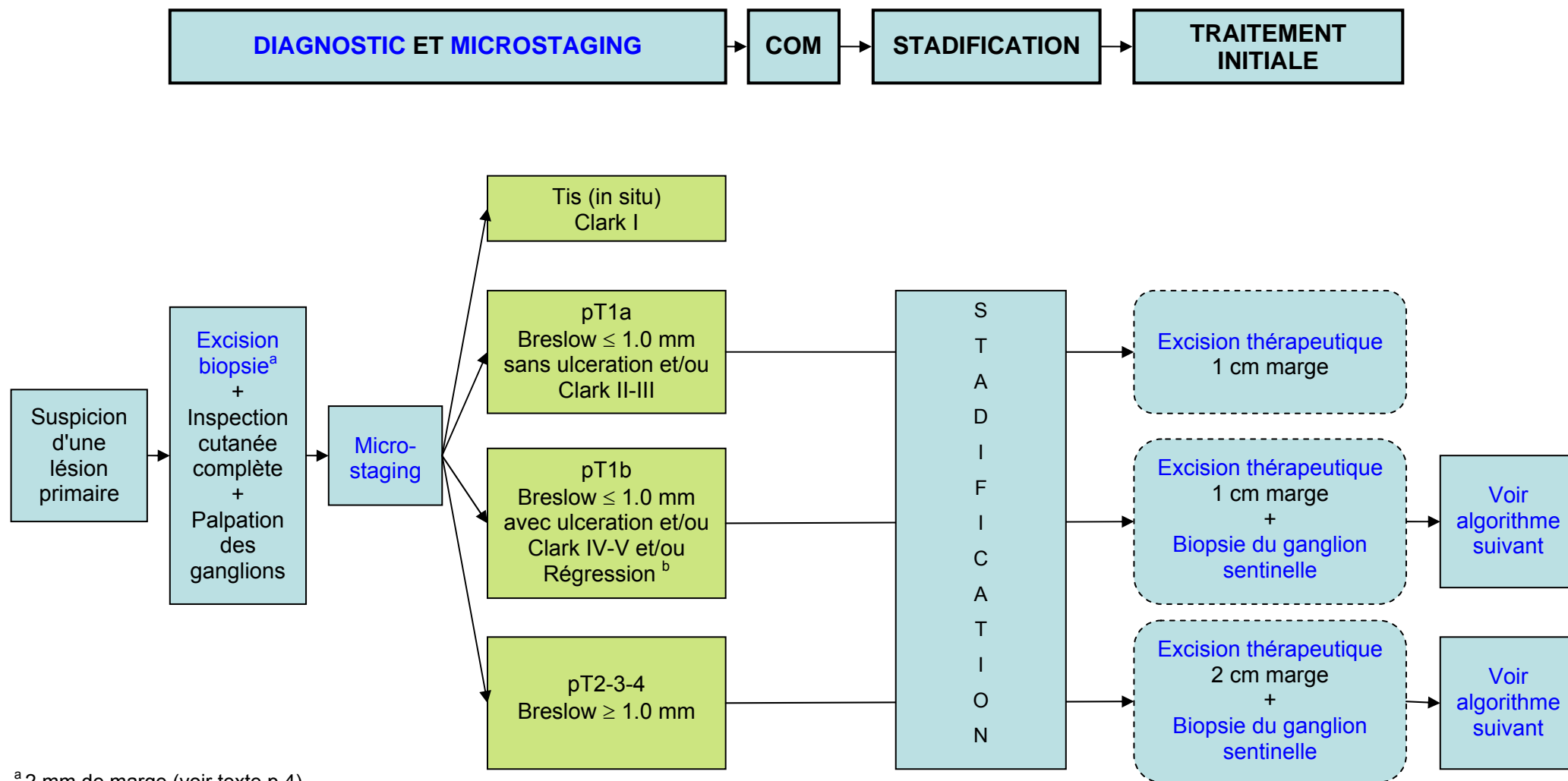
**Prof. dr. Jacques De Grève**  
Universitair Ziekenhuis Brussel

Les associations professionnelles suivantes ont pris part à l'élaboration de ces guidelines :

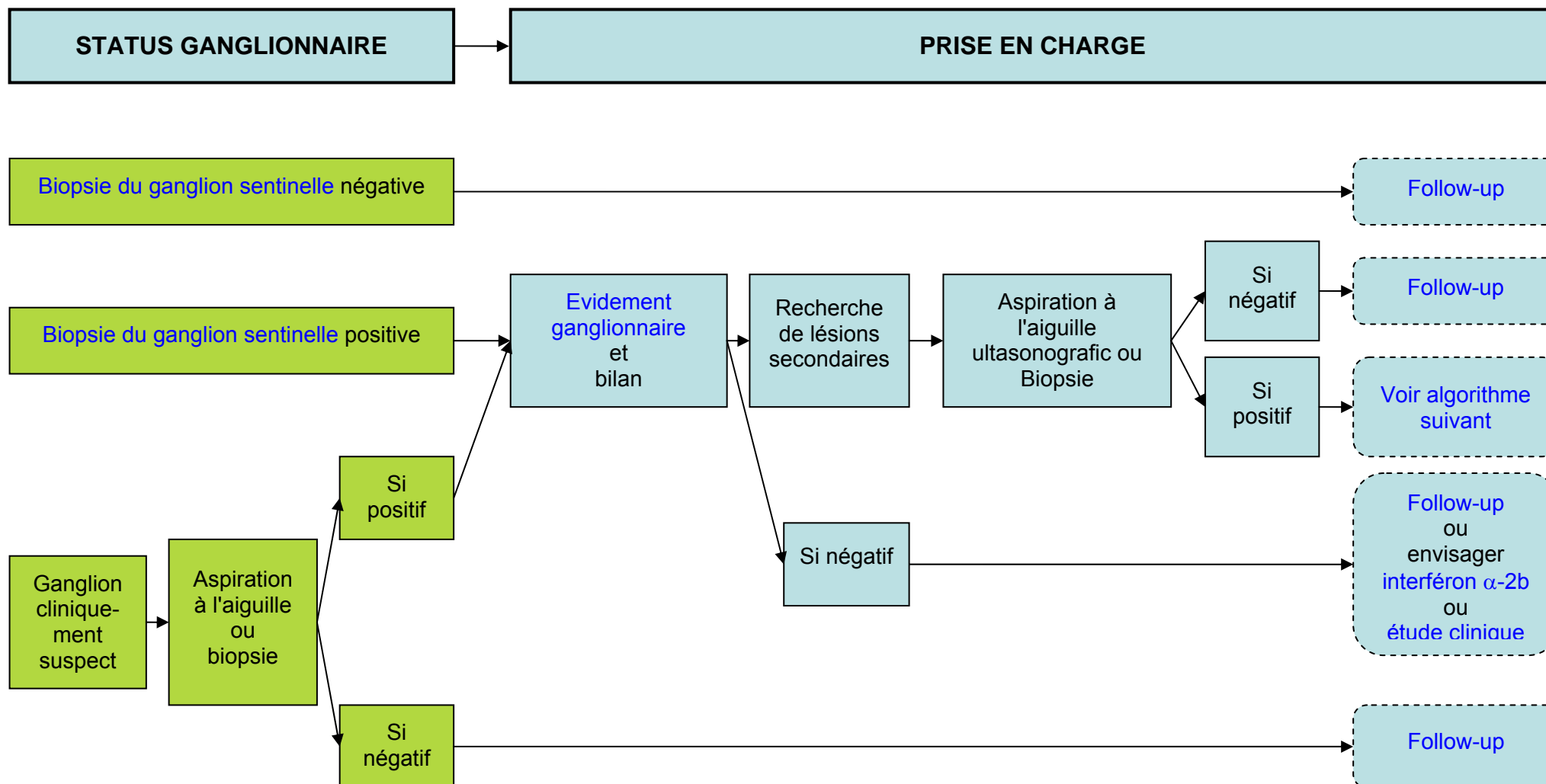
- **Collège d'Oncologie**
- **La Société Belge d'Oncologie Médicale (SBOM)**
- **Belgian Society of Surgical Oncology (BSSO)**
- **La Société Royale Belge de Dermatologie et de Vénérologie (SRBDV)**

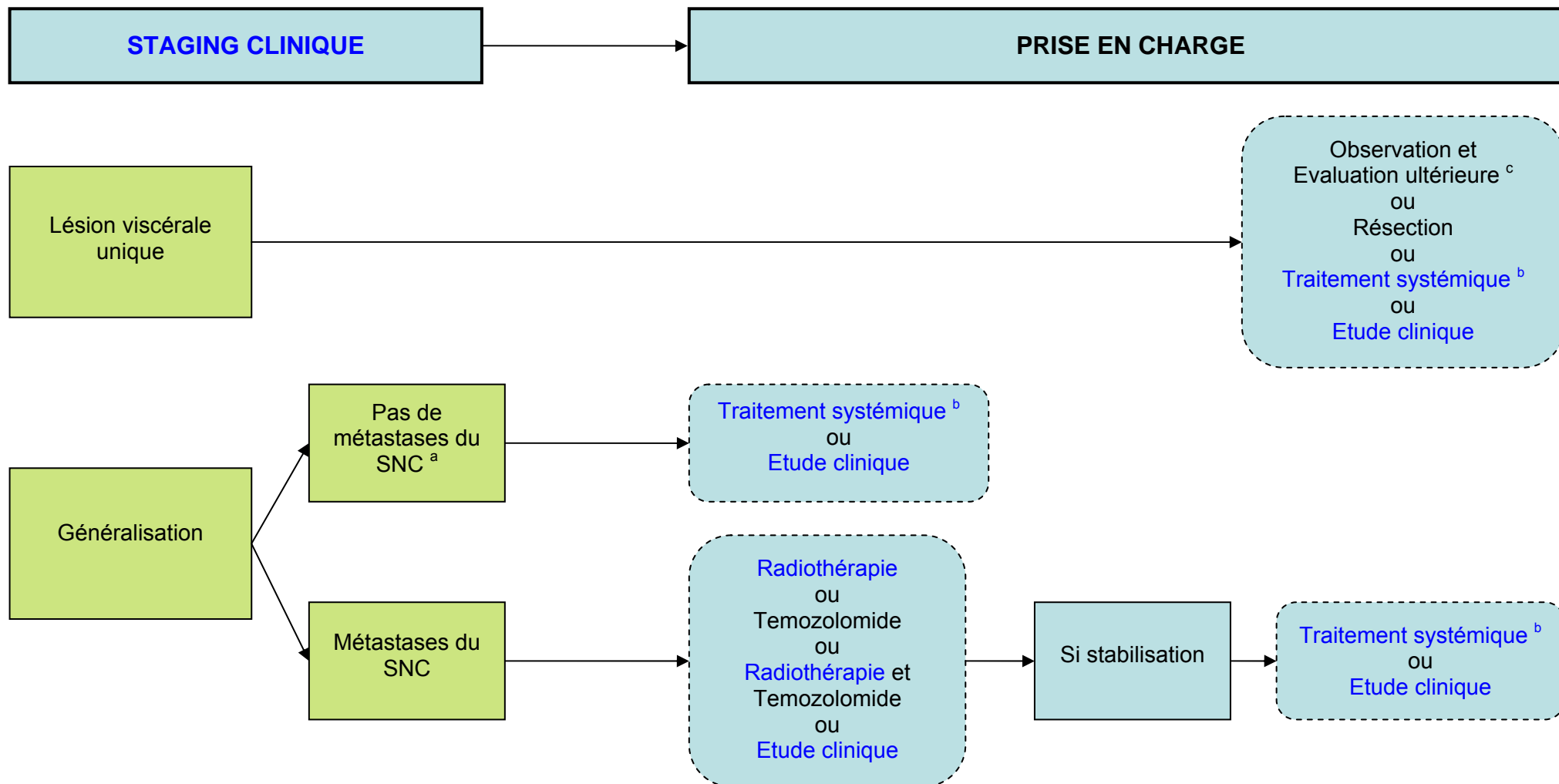
[Continuer](#)

- Comité des experts des directives du mélanome
- Algorithme
  - Diagnostic, stadification, traitement initial
  - Stadification ganglionnaire et prise en charge ultérieure
  - Généralisation
- Directive Nationaux pour le Mélanome
  - Introduction
  - Recherche de preuves
  - Epidémiologie, facteurs de risque, dépistage précoce
  - Diagnostic: diagnostic clinique, excision diagnostique, diagnostic histologique
  - Stadification clinique
  - Première réunion de l'équipe multidisciplinaire
  - Traitement
    - Chirurgie
      - Excision thérapeutique
      - Biopsie du ganglion sentinelle
      - Evidement ganglionnaire
      - Résection des métastases
    - Chimiothérapie, immunothérapie, biochimiothérapie
    - Traitement adjuvant
    - Radiothérapie
    - Perfusion de membre
    - Etudes clinique
- Suivi
  - Prise en charge de la récidence
  - Contraception et grossesse
- References
- Tableau 1: Facteurs de risque
- Tableau 2: Sous-types clinicopathologiques
- Tableau 3: Protocole anatomopathologique
- Tableau 4: Classification pTNM
- Appendice 1: Tableau sous-types clinicopathologiques
- Appendice 2: Tableau suspicion d'une lésion primaire et règles ABCD
- Appendice 3: Tableau métastases des membres et métastases en transit



<sup>a</sup> 2 mm de marge (voir texte p.4)





<sup>a</sup> Système nerveux central

<sup>b</sup> Dacabazine of interleukine-2

<sup>c</sup> Si progression après observation et réévaluation → traitement systémique (dacabarzie of interleukine-2 ou étude clinique)

## Directives Nationales Mélanome

### INTRODUCTION

Les Guidelines comprennent le diagnostic, le traitement et le suivi du mélanome. Ils sont basés sur les directives internationales et la littérature considérées pour leur qualité. Des experts scientifiques de différentes disciplines et des sociétés scientifiques reconnues ont contribué à leur élaboration ([Comité des experts](#)).

Les sujets suivants seront envisagés :

- Epidémiologie, facteurs de risque, dépistage précoce
- Diagnostic : diagnostic clinique, excision diagnostique, diagnostic histologique
- Stadification clinique
- Première réunion de l'équipe multidisciplinaire
- Traitement
  - Chirurgie
    - Excision chirurgicale
    - Biopsie sentinelle chirurgicale
    - Evidement ganglionnaire
    - Résection des métastases
  - Chimiothérapie, immunothérapie, biochimiothérapie
  - Traitement adjuvant
  - Radiothérapie
  - Perfusion de membre
  - Etudes cliniques
- Suivi

- Prise en charge de la récurrence
- Contraception et grossesse

### RECHERCHE DE PREUVES

Les directives internationales et articles suivants, considérés pour leur qualité ont servi de base à la rédaction de ce texte de recommandation de prise en charge du mélanome cutané :

- SIGN [1]
- FNCLCC - Recommandations SOR 2005 SFD [2]
- NCI [3]
- Cancer Care Ontario Program [4]
- Tsao et al [5]
- Landelijke richtlijn Nederlandse Melanoomwerkgroep 2005 [6]

### EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS DE RISQUE, DEPISTAGE PRECOCE

#### Introduction

Durant la 2<sup>ème</sup> moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, l'incidence du mélanome a augmenté de façon spectaculaire, doublant tous les 10 à 20 ans. Le mélanome est devenu le cancer dont l'incidence dans la population

caucasienne augmente le plus, à l'exception toutefois de la néoplasie pulmonaire chez les femmes. La mortalité liée au mélanome a elle aussi augmenté depuis la fin du siècle passé. L'augmentation annuelle de la mortalité (3 %) fut pendant longtemps comparable à l'augmentation de l'incidence (3 à 7 %), mais depuis peu, on assiste à une stabilisation voire une diminution des chiffres de mortalité observés chez les patients plus jeunes (7). De plus, le mélanome atteint une population plus jeune comparativement à la majorité des autres affections oncologiques (8).

### Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont liés d'une part à des caractéristiques propres au patient, à savoir entre autres son phototype (phototype I et II, cheveux roux ou blonds, tendance à développer des « coups de soleil »), le nombre de naevi, la présence ou non de naevi atypiques ou de grands naevi congénitaux et d'autre part au mode de vie, plus particulièrement l'exposition solaire. Des antécédents de coups de soleil dans l'enfance représente un facteur de risque important. Les patients à risque de développer un mélanome sont aussi ceux qui présentent des antécédents personnels ou familial de mélanome, un syndrome des naevi dysplasiques (FAMM syndrome) ou un xeroderma pigmentosum ([Tableau 1: Facteurs de risque](#)).

### Dépistage précoce

Dans la mesure où l'on note pour certains mélanomes une tendance rapide à la dissémination métastatique et puisqu'il n'existe à ce jour aucun traitement curatif absolu, il paraît primordial de prévenir le mélanome et de le diagnostiquer précocément.

Pour les groupes à risque sont préconisés l'autoexamen régulier et l'examen annuel systématique par un dermatologue expérimenté, même si il y a actuellement peu d'études qui se sont penchées sur l'intérêt du dépistage systématique chez ce type de patients.

Le screening de masse permet d'insister sur l'intérêt de la détection précoce et sensibilise la population à l'intérêt d'un comportement d'exposition solaire plus sûr. L'impact de cette approche sur la mortalité reste toutefois à démontrer. La recherche des facteurs génétiques dans la population à risque peut être explorée dans les centres universitaires de génétique. Il n'y a pas d'évidence à l'heure actuelle pour intégrer des analyses génétiques en routine.

Population à risque : des mutations de gènes CDKN2A / p16 sont retrouvées chez 20 à 40 % des mélanomes familiaux et chez 10 à 15 % des patients avec tumeurs mélanocytaires (9).

## DIAGNOSTIC

### Diagnostic clinique

Une bonne anamnèse et un examen clinique sont indispensables. La « seven point check list » et la règle ABCD sont deux méthodes cliniques d'aide au diagnostic.

L'examen repose toujours sur un examen clinique complet (de l'ensemble du tégument) et inclura la palpation des aires ganglionnaires et de drainage, en particulier les aires de drainage correspondant à la lésion suspecte ([Appendice 2](#)).

La dermatoscopie est une méthode importante d'aide au diagnostic, qui permet lorsqu'elle est réalisée par un dermatologue expert, de mieux caractériser les lésions mélanocytaires, et par là, de réduire le nombre d'excisions non justifiées (10).

*Anamnèse et clinique :*

- **Seven point check list:**
  - Changement de taille



- Changement de forme
- Changement de couleur
- Inflammation
- Présence de croûte ou de saignement
- Changement de sensibilité (prurit ou douleur)
- Augmentation de diamètre > 7 mm
- **Règles ABCD (Appendice 2)**
  - Asymétrie
  - Bord irrégulier
  - Variation de Couleur (couleur inhomogène, incluant zones blanc rose, et gris bleu sur arrière fond à tonalité brune)
  - Diamètre ( $\geq 6$  mm)
  - Parfois peut être ajouté à la règle un « E » (Elévation, Enlargement, Evolution)
  - Et enfin un « F » (pour lésions « Funny looking ») pourrait même être ajouté, notamment pour des lésions qui ne remplissent pas les critères classiques « ABCD », mais qui sont néanmoins cliniquement suspectes de malignité car fort différentes des autres naevi d'un patient (« signe du vilain petit canard »)
- Examen clinique, incluant un examen dermatologique complet
- Palpation des aires ganglionnaires
- Examen des aires de drainage ganglionnaire (examen clinique et palpation à la recherche de métastases en transit)

*Dermatoscopie:*

La dermatoscopie ou dermoscopie est une méthode d'aide diagnostique non invasive, qui consiste à observer une image d'une lésion cutanée agrandie 10X à l'aide d'un petit appareil manuel comparable à un otoscope ou à un ophtalmoscope.

Si l'examen clinique permet de caractériser une lésion pigmentée dans environ 65 à 80 % des cas, en fonction de l'expérience du praticien, l'examen dermatoscopique réalisé par un dermatologue entraîné à cette

technique permet d'atteindre un degré de fiabilité du diagnostic d'environ 95 %. Différentes études ont d'ailleurs montré que la fiabilité du diagnostic d'une lésion pigmentée, et du mélanome en particulier, est plus grande chez les dermatologues, comparativement aux médecins généralistes et autres spécialistes. De plus, l'utilisation de la dermatoscopie permet d'éviter des excisions inutiles (par exemple : verrues séborrhéiques ; angiomes thrombosés). Chaque lésion pigmentée qui est mal caractérisée cliniquement devrait être investiguée en dermatoscopie (11-18).

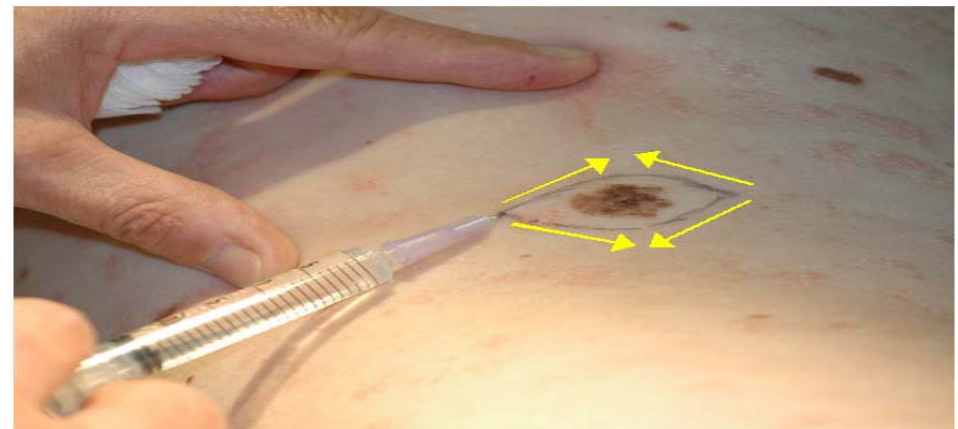
*Sous-types clinicopathologiques :*

Sur base du pattern de croissance d'une lésion mélanocytaire maligne, quatre sous-types peuvent être distingués : SSM, LHM, ALM, LM en fonction de l'image histologique ([Tableau 2: Sous-types clinicopathologiques](#)) ([Appendice 1](#))

**Excision diagnostique**

La méthode suivante est recommandée :

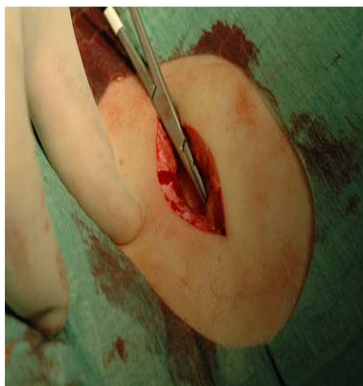
- Anesthésie : Field Block



- Marges : 2 mm de peau normale



- Profondeur: jusqu'au tissu sous-cutané



- Sens de l'incision: suivant drainage lymphatique, dans le sens longitudinal pour les membres (6-19)



Les biopsies incisionnelles, les curetages et shaving de lésions suspectes donnent une appréciation suboptimale de l'histologie de la lésion cutanée. Une exception peut toutefois être accordée pour les lentigo maligna et les mélanomes du lit de l'ongle où une biopsie conservatrice peut être justifiée, réalisée par un praticien expérimenté, dermatologue ou chirurgien oncologique.

## Diagnostic histologique (=microstaging)

Le diagnostic histologique conditionne le pronostic et la conduite à tenir. En cas de doute, il est souhaitable d'obtenir une confrontation histologique par un panel d'experts (20-21). Un rapport histopathologique standardisé est également souhaitable. Les éléments essentiels du rapport sont inclus dans le rapport type anatomopathologique ([Tableau 3](#)).

La mention des facteurs pronostiques dans le rapport anatomopathologique est importante et a pour objectif d'identifier des sous-populations cellulaires susceptibles de modifier le pronostic ainsi que la prise en charge thérapeutique. La présence d'une éventuelle

ulcération influence également le microstaging.

### Régression

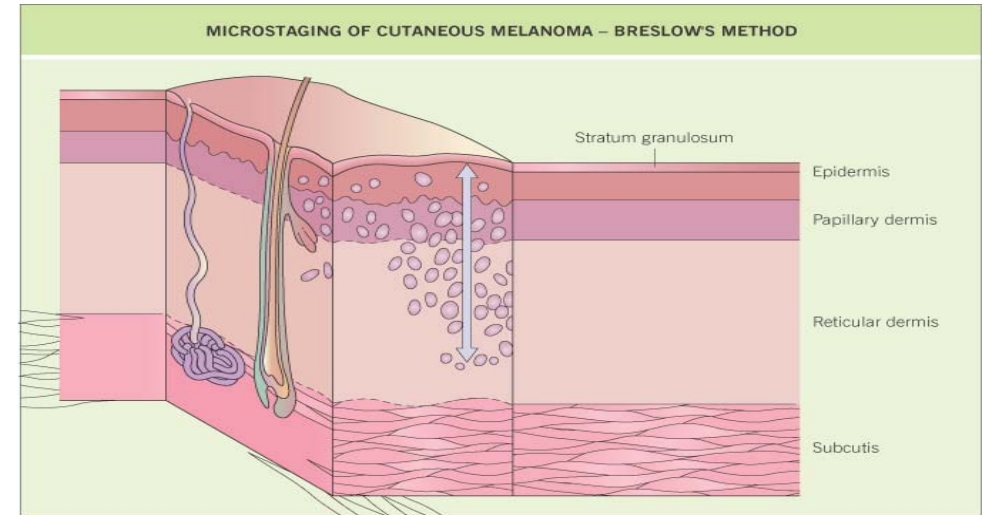
La régression est caractérisée histologiquement par la présence d'une inflammation périvasculaire avec présence de mélanophages et d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. La signification de la régression dans un mélanome est controversée et est considérée comme une réaction immunologique de l'hôte. Cette régression peut donc signer une biologie tumorale plus agressive et sous-estimer la véritable épaisseur tumorale. D'un point de vue pronostique, la régression est associée à un plus grand risque de généralisation pour les mélanomes fins. L'existence d'une régression pose l'indication d'une recherche de ganglion sentinelle pour les mélanomes fins (T1 : Breslow thickness  $\leq 1$  mm) (22-24).

### pT classification

La classification pT est reprise au [Tableau 4](#) (25).

**Sur base du diagnostic histologique et du staging anatomopathologique, sera définie la prise en charge du patient. L'indice dit de Breslow (ou épaisseur en mm du mélanome) est le facteur pronostique le plus important. En outre, les autres caractéristiques histologiques importantes sont le niveau anatomique (niveau de Clark) et la présence d'une éventuelle ulcération. Ces trois éléments conditionnent la conduite à tenir initiale.**

### Niveau de Clark



© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatology - www.dermtext.com

## STADIFICATION CLINIQUE

### Rationale

Les examens complémentaires ont d'une part pour but de dépister les métastases mais aussi de constituer des points de référence durant le follow-up.

Dans la littérature, il n'y a pas d'utilité évidente d'examens de routine sur le plan radiologique ou biologique au stade précoce du mélanome. Cependant, il y existe des arguments pour un avantage de survie en réalisant des examens complets (6).

En l'absence d'évidence, les examens complets sont réalisés en fonction des symptômes et des observations cliniques. Ici encore, il n'y a cependant pas de consensus.

Le groupe de travail s'est basé sur les méthodes de travail en Dermatologie et sur les Guidelines Internationaux. Le but primordial du staging est d'établir la situation du patient et de la préciser afin d'éviter tout acte chirurgical inutile.

#### Propositions du comité de développement

- melanomes in situ : pas d'examen complémentaire
- Mélanome invasif :
  - RX thorax
  - Echo abdomen
  - Echo des aires ganglionnaires ; et/ou CT thorax abdomen ;
  - Optionelle: PET / PET-CT / RMN cérébrale

L'intérêt du PET-scan est encore en cours d'évaluation. De nombreuses études montrent une meilleure sensibilité et spécificité pour le PET-scan par rapport au CT-scan ([voir Kenniscentrum-Rapport HTA](#)).

## PREMIERE REUNION DE L'EQUIPE MULTIDISCIPLINAIRE (COM) – OPTIONELLE

La Consultation Oncologique Multidisciplinaire (COM) est indiquée pour tous les patients qui nécessitent ou qui sont susceptibles de nécessiter une prise en charge (voir programme soins oncologiques).

Le médecin traitant du patient ou le médecin référent participe si possible à cette consultation multidisciplinaire. Un rapport explicite du résultat de cette discussion et du staging est transmis au médecin traitant et/ou au

médecin référent. Lors de cette première réunion, sera précisé le risque métastatique et sera précisé l'approche thérapeutique.

Le patient est par la suite informé de sa situation et recevra des explications claires quant aux avantages et inconvénients des traitements proposés et des éventuelles alternatives thérapeutiques. Les souhaits du patient relatifs à sa prise en charge doivent être respectés. La nécessité d'un soutien psychologique et d'une éventuelle guidance psychosociale seront évalués et discutés avec le patient et son entourage.

#### Programme de soins Mélanome

- Dermatologue [26]
  - diagnostic / dermatoscopie
  - excision primaire/ +/- excision élargie
  - follow-up
- Dermato-oncologie / oncologie médicale
  - Traitement adjuvant/traitement palliatif
- Chirurgie oncologique
  - Résection large
  - Sentinel
  - Evidement ganglionnaire
  - Excision des métastases
- Histologie (éventuellement panel d'experts)
  - Microstaging de la lésion primitive
  - Staging du ganglion sentinelle ou de l'évidement
- Radiologie/Isotopes
  - Ganglions sentinelles
- Psychologie
- Traitement palliatif

*Idéalement:* pour chaque centre, une équipe multidisciplinaire comprendrait un dermatologue, un chirurgien, un pathologiste, un

dermato-oncologue / oncologue médical.

## TRAITEMENT

### Chirurgie

#### Excision thérapeutique

L'objectif de l'exérèse large est de réduire le risque de récurrence locale. Des études contrôlées, randomisées ont permis de déterminer les marges de résection qui doivent être choisies pour un mélanome d'épaisseur déterminée (Index de Breslow) (5).

#### Marge

Il n'y a pas d'étude comparative pour les mélanomes in situ. Généralement une réexcision large avec marge de 0.5 cm autour de la lésion est recommandée.

Pour les mélanomes invasifs, le choix de la marge d'exérèse complémentaire dépend de l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow). Pour une lésion dont l'épaisseur est supérieure à 4 mm, une marge de 2 cm paraît aussi adéquate. Des marges plus réduites peuvent parfois être choisies pour des raisons cosmétiques ou fonctionnelles.

#### Résumé

- in situ melanoma: pas d'excision complémentaire ou marge de 0,5 cm
- Breslow  $\leq$  1 mm : 1 cm
- Breslow > 1 mm : 2 cm

#### Profondeur

Il n'y a pas ici de donnée claire dans la littérature. Dans ce contexte, il est recommandé de réexciser jusqu'au niveau du fascia.

#### Sense

L'excision se fera de préférence en fonction du drainage lymphatique et pour un membre en fonction de l'axe longitudinal.

#### Exceptions

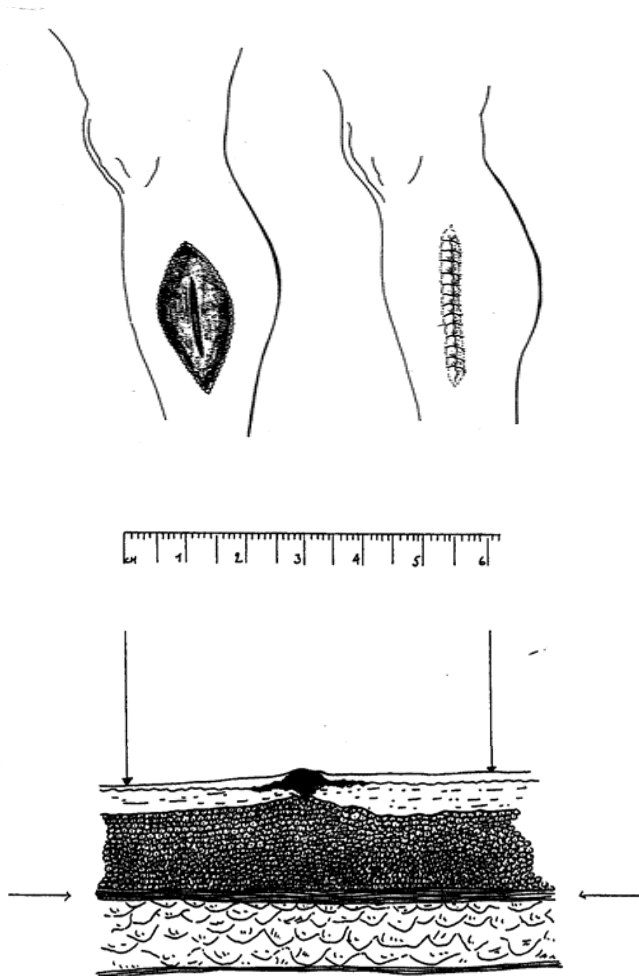
Des exceptions concernant le choix des marges peuvent toutefois être envisagées dans certains cas :

- En cas de doute sur l'aspect complet de la résection d'un mélanome in situ, une exérèse complémentaire peut être décidée. Le choix de 0.5 cm est habituellement rapporté, même si aucune étude n'apporte la preuve de l'intérêt de ce choix.
- Lentigo maligna melanoma : une attention particulière aux marges saines doit être adoptée connaissant le risque d'extension en surface de ce type de lésion, avec parfois des alternances de tissu bénin et malin. Lorsque le lentigo maligna n'est pas invasif, une marge de 0,5 cm est requise. Si la marge n'est pas faisable pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles, une marge de 1 cm est acceptable. Les tranches de section doivent être attentivement étudiées (2)
- Mélanome invasif profond\*
- Tissu sous-cutané fin\*
- Desmoplasie
- Neurotropisme
- Mélanome sous-unguéal : amputation en fonction de l'indice de Breslow
- Sexe/oreille, tenir compte des impératifs cosmétiques; à l'oreille: excision de coin

\* Dans ce cas une excision du fascia peut être considérée.



Tableau d'excision thérapeutique



## Biopsie du ganglion sentinelle

### Rational

L'hypothèse repose sur le principe que les mélanomes disséminent vers les aires ganglionnaires loco-régionales avant de métastasier à distance : ceci a été montré par quatre études prospectives chez des patients qui ont donc bénéficié d'un évidement ganglionnaire afin de prévenir l'apparition de métastases à distance (5,27). Une amélioration de la survie n'a toutefois pas été démontrée chez les patients bénéficiant d'un évidement ganglionnaire, et de plus cette intervention chirurgicale est grevée d'une importante morbidité.

La technique développée par Morton en 1990 repose sur l'excérèse sélective et l'analyse histologique du premier relais ganglionnaire. Dans des mains expérimentées, le ganglion sentinelle peut être retrouvé dans environ 95 % des cas. De nombreuses études rétrospectives ont montré une corrélation négative entre la présence de métastase au niveau du ganglion sentinelle et la survie. ***La biopsie du ganglion sentinelle est à l'heure actuelle l'indice le plus important pour le staging et la définition du pronostic : facteur pronostic important.***

L'avantage de succès de cette technique chirurgicale - qui en cas de métastase du ganglion sentinelle aboutit à un évidement ganglionnaire radical - est actuellement à l'étude dans une large étude randomisée aux Etats-Unis. De l'étude intermédiaire de MORTON en septembre 2006, il semble qu'il n'y ait pas de différence significative en terme de survie mais l'évidement ganglionnaire successif à 1 gg sentinelle positif augmente l'intervalle libre et diminue le risque de récurrence locale (27). Les résultats concordent avec les analyses d'autres études prospectives randomisées coordonnées par le WHO ; celles-ci montrent un avantage de survie lorsque l'évidement ganglionnaire est réalisé sur base de l'examen microscopique plutôt que de l'évidence clinique. ***Il est également démontré que la survenue des métastases locales en transit***

***n'influence pas le pronostic des patients traités avec ganglion sentinelle.***

L'influence du statut tumoral du ganglion sentinelle sur la rémission et sur la survie spécifique au mélanome sont indicatifs de l'agressivité d'une micrométastase dans le ganglion sentinelle. Les résultats de MORTON montrent clairement la valeur du ganglion sentinelle en terme de staging et de pronostic pour les mélanomes compris entre 1,2 et 3,5 mm. L'évidement ganglionnaire radical constitue un avantage de survie pour les patients porteurs d'un ganglion sentinelle positif.

**Proposition du groupe de travail**

Pour les patients qui présentent un mélanome dont l'épaisseur est inférieure à 1 mm, le risque d'envahissement ganglionnaire est réduit (estimé à environ 4 %) et la recherche du ganglion sentinelle n'est donc pas indiquée, à l'exception des patients qui présentent un mélanome ulcéré, un degré d'envahissement en profondeur plus important (Clark IV ou V: pT1b).

La présence de régression histologique dans les mélanomes inférieurs à 1 mm peut également constituer une indication de ganglion sentinelle. Les études sont en cours.

Pour les patients avec mélanome de moins d'1 mm, l'intérêt de la biopsie du ganglion sentinelle comme facteur pronostic doit être évalué dans le cadre d'études cliniques (sélection des patients pour thérapies adjuvantes).

La biopsie du ganglion sentinelle est réalisée de préférence au moment de l'excision large du mélanome primitif.

***Indications:***

- Breslow > 1 mm (risque estimé de positivité du ganglion sentinelle à 9 % pour pT2, 18 % pour pT3 et 25 % pour pT4).
- pT1b = ≤ 1 mm avec Clark IV, V et/ou ulcération

- Mélanome < 1 mm mais avec signes histologiques de régression.

***Commentaires***

Par un chirurgien expérimenté en recherche de ganglion sentinelle et suivant les conduites à tenir spécifiques au ganglion sentinelle (6). La procédure doit être exécutée avec un programme de qualité de soin.

***Histologie du ganglion sentinelle***

Éléments essentiels au rapport histologique :

Histologie du ganglion sentinelle	Essentiel	Informatif
<b>Clinique</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Localisation</li><li>• Diagnostic</li></ul>	 + +	
<b>Histologie</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Coupes sériées</li><li>• Immunohistochimie (S100, Melan A, HMB45, KI67)</li><li>• Rupture capsulaire</li><li>• PCR</li></ul>	 + +  +	    +

**Evidement ganglionnaire****Quand**

- Ganglion sentinelle positif
- En cas d'adénopathies cliniques (stade IIIa)

**Comment**

Procédure « standard » réalisée par une chirurgie oncologique expérimentée.

**Histologie de l'évidement ganglionnaire**

Éléments essentiels du rapport anatomopathologique :

Histologie évidement ganglionnaire	Essentiel	Informatif
<b>Clinique:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Localisation</li><li>• Diagnostic</li></ul>	 + +	
<b>Histologie:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nombre total de ganglions</li><li>• Nombre de ganglions atteints</li><li>• Fracture capsulaire</li><li>• Macro- et/ou micrométastases</li></ul>	 + + + +	À spécifier

**Resection des métastases**

Si techniquement réalisable, l'approche chirurgicale doit être préférée.

**Chimiothérapie, immunothérapies,  
biochimiothérapie**

Les patients avec un mélanome métastatique seront de préférence inclus dans des protocoles de traitement.

Il n'y a pour l'instant pas de preuve formelle d'augmentation de la survie chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie, d'une immunothérapie ou d'une combinaison de ces deux approches. Il y a en revanche un effet « palliatif » chez les patients développant une réponse au traitement systémique.

En dehors du contexte de recherche clinique, le traitement standard (1<sup>ère</sup>

ligne) pour le patient en stade IV, qui a donc développé des métastases hématogènes, est le DTIC (Dacarbazine), si un traitement systémique est choisi.

Une monothérapie permet d'obtenir une réponse de 7 à 20 %.

Les drogues utilisées en chimiothérapie sont le DTIC/Dacarbazine en première ligne et le CCNU/carmustine et cisplatine en deuxième ligne.

- *DTIC* (dacarbazine) en monothérapie : réponse de 7 à 20%. Des rémissions de longues durées peuvent parfois être observées (28-31).
- *TMZ* (temozolomide) est un nouvel antimétabolite de type agent alkylant et donne un taux de réponse comparable au DTIC. L'avantage du TMZ est le mode d'administration oral ainsi qu'un passage hémato-méningé. En Belgique, le TMZ n'est pourtant pas remboursé pour cette indication.
- *Cisplatine* et *Carmustine* peuvent aussi être intéressants, bien que le taux de réponse observé soit généralement inférieur (<15%).

En cas d'échec à une monochimiothérapie, l'intérêt d'une *polychimiothérapie* peut être discuté. Dans une petite proportion de patients, une rémission de longue durée peut être observée, souvent au prix d'une toxicité et d'effets secondaires importants. En pratique, une chimiothérapie ne sera envisagée que chez les patients en bon état général et qui présentent une maladie mesurable.

*L'Interféron- $\alpha$ -2b* (voir traitements adjuvants) et *l'Interleukine* permettent d'obtenir un taux de réponse de 15-20 % avec une toxicité au moins équivalente, voire supérieure à la monochimiothérapie, et sans avantage de survie (33-36).

Enfin, nous pouvons mentionner que des régressions spontanées sont observées dans le mélanome métastatique, avec une fréquence < 1 % (37).

Pour les patients stade IV, l'inclusion dans un protocole d'essai thérapeutique doit également pouvoir être envisagée, y compris dans le



cadre d'une première ligne thérapeutique.

### **Traitements adjuvants**

L'intérêt d'un traitement adjuvant est de réduire le taux de récurrence chez les patients « à haut risque » rendu cliniquement free of disease après chirurgie.

#### **Interféron $\alpha$ -2b (IFN $\alpha$ -2b)**

L'utilisation d'Interféron  $\alpha$  à visée adjuvante ne peut être considérée comme standard. En effet, il n'y a pas d'évidence de gain de survie globale dans la littérature pour les patients stade II et III, ou autres patients à haut risque de récurrence. De plus de nombreux effets secondaires sont rapportés avec l'Interféron.

Les patients qui le souhaitent peuvent être informés de cette opinion thérapeutique à savoir, les données actuelles de littérature, la toxicité et le coût. Ce traitement optionnel devra alors s'organiser idéalement dans le cadre d'un essai clinique.

Une méta-analyse sur l'Interféron en situation adjuvante pour le mélanome sera très prochainement publiée dans la Cochrane Library. Les espoirs consistent en une meilleure identification des sous-groupes de patients susceptibles de bénéficier de ce traitement (38).

#### *Hautes doses (Kirkwood-schema)*

Trois grands essais cliniques confirment un effet des hautes doses sur la survie sans récurrence des patients avec tumeur épaisse ou métastases locorégionales (voir Tableau études de Kirkwood) (39-41). Cet effet semble se maintenir à long terme (42).

Les effets secondaires les plus fréquents sont un syndrome grippal, une fatigue, des effets hématologiques (leucopénie, thrombopénie) et d'éventuels problèmes psychiatriques (dépression).

Les conséquences hématologiques et les perturbations de l'enzymologie hépatique peuvent être diminués en grande partie par une réduction de dose et/ou une interruption du schéma initial. La persistance d'effets secondaires généraux et neuropsychiatriques donnent le plus souvent lieu à l'arrêt complet du traitement.

Les effets contradictoires sur la survie globale (voir Tableau études de Kirkwood), la toxicité et le coût important du traitement entretiennent la controverse de l'intérêt des hautes doses d'Interféron en situation adjuvante chez les patients à haut risque de récurrence (Indice de Breslow > 4 mm, et/ou métastases loco-régionales).

Après diffusion des résultats de l'étude ECOG 1684, l'Interféron a été enregistré par la FDA pour l'indication des situations adjuvantes des mélanomes à haut risque de récurrence. En Belgique aussi, l'Interféron est remboursé depuis 1998 pour l'indication du mélanome à haut risque.

Tableau : études de Kirkwood

	<b>Interféron à hautes doses</b>	<b>SURVIE SANS RÉCURRENCE</b>	<b>SURVIE GLOBALE</b>
<b>ECOG 1684</b> Kirkwood 1996 [39]	versus observation	+	+
<b>ECOG 1690</b> Kirkwood 2000 [40]	versus observation et Interféron basses doses	+	-
<b>ECOG 1694</b> Kirkwood 2001b [41]	versus vaccination GM2/KLH/QS21	+	+

#### *Doses basses*

Certaines études avec de basses doses d'IFN $\alpha$  ont montré un avantage pour la survie sans récurrence, d'autres études n'ont pas pu montrer cet effet (43). Aucune étude n'a pu montrer ce gain en terme de survie.

D'autres études ont évalué des doses, schéma ou galénique différents, comme par exemple la forme pegylée d'Interferon- $\alpha$  ; leurs conclusions sont encore attendues.

## ***Radiothérapie***

La radiothérapie n'est pas une alternative à la chirurgie. Les mélanomes sont habituellement décrits comme radorésistants. Les possibles indications de la radiothérapie sont :

- Situation palliative : par exemple : contrôle des métastases cérébrales , contrôle de la douleur des métastases osseuses.
- En situation primaire : uniquement les patients inopérables (tête et cou), en cas de récurrences locales, ou locorégionales (métastases en transit, et/ou ganglionnaires inopérables).
- En post-opératoire, en situation adjuvante : dans une série rétrospective de mélanome tête et cou, une amélioration de 40 % du contrôle loco-régional a pu être montrée dans un groupe à haut risque de récurrence (marges étroites, rupture capsulaire) ou chez des patients après évidemment ganglionnaire cervical pour ganglions métastatiques (44).

## ***CEC (perfusion isolée de membre)***

La CEC à visée adjuvante, après exérèse de primitif, n'a pas de sens. L'intérêt de la CEC doit être envisagé pour les métastases en transit étendues d'un membre. La durée de réponse est souvent assez courte, et jusqu'à présent, il n'a pas été démontré une survie prolongée (45).

## ***Etudes cliniques***

Comme l'efficacité des traitements médicaux du mélanome est limitée, il paraît important de proposer de nouveaux traitements aux patients et de les tester dans le cadre d'études cliniques.

## **FOLLOW-UP**

### **Rational**

L'objectif du follow-up est la détection précoce des récurrences. Les récurrences locales après exérèse large sont exceptionnelles (1 à 2 %). Les récurrences prennent le plus souvent la forme de métastases en transit et/ou d'envahissement ganglionnaire loco-régional. Les métastases à distance peuvent parfois être la première manifestation de la récurrence. Le risque d'avoir un deuxième mélanome est de 4 à 6 %, ce risque est plus élevé chez les patients présentant un syndrome des naevi dysplasiques.

### **Schéma de follow-up**

Parce qu'au moins 80 % des métastases s'observent durant les premières années après résection du primitif, le programme de follow-up suivant est proposé. En cas de récurrence, le follow-up redémarre comme proposé après résection de la tumeur primaire.

#### *Examen clinique*

- Tous les 3 mois les deux premières années
- Tous les 6 mois les 3 années suivantes
- Annuellement à la 5<sup>ème</sup> année.

Pour les patients avec de nombreux naevi atypiques, il peut être utile de documenter le cas en prenant des clichés photographiques.

A faire :

- Examen clinique complet : risque d'un 2<sup>ème</sup> mélanome est évalué à 4-6 %.
- Examen cutané complet, comparaison éventuelle avec iconographie.
- Dermatoscopie de lésions mélanocytaires ciblées
- Palpation ganglionnaire
- Palpation des aires de drainage (métastases en transit)
- Soutien psychologique si nécessaire

#### *Investigations complémentaires*

Il n'y a pas de consensus dans la littérature, et à vrai dire, l'intérêt des examens est discuté pour les patients asymptomatiques (1,5,46-49).

Chaque cas doit être considéré individuellement

## CONDUITE A TENIR

- Confirmation histologique par biopsie ou ponction à l'aiguille fine.
- Recherche de staging en cas de positivité.
- Pour les métastases isolées à distance (peau, système nerveux central, ...), la chirurgie si techniquement réalisable est le traitement de choix.
- Pour les récurrences locorégionales, la chirurgie reste le traitement de choix..
- Pour les métastases en transit multiples et/ou étendues, l'intérêt d'une perfusion isolée de membre doit être discuté, si la chirurgie ou d'autres techniques destructives ne sont plus envisageables (laser, électrocoagulation, ....).
- La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent être envisagées pour des métastases inopérables : voir traitement.

## GROSESSE ET CONTRACEPTION

Il n'y pas d'argument en faveur de l'influence de la grossesse sur le pronostic du mélanome.

Un antécédent de mélanome n'est pas une contre-indication à l'instauration d'une hormonothérapie contraceptive ou substitutive.

Les conseils aux femmes (et aux hommes) en âge de procréer doivent être guidés par le risque de récurrence.

Indice de Breslow	Survie moyenne à 5 ans
In situ	95-100 %
<1 mm	95-100 %
1-2 mm	80-96 %
2.1-4 mm	60-75 %
>4 mm	50 %

*Conseil général:* La protection solaire est indiquée chez tous les patients mélanome et l'utilisation des bords solaires sera formellement déconseillée.

## Références

- 1 SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Cutaneous melanoma (online).* 2003. Available: URL. <http://www.sing.ac.uk/guidelines/fulltext/72/index.html>.
- 2 FNCLCC: Négrier S, Saiag P, Guillot B et al. *Recommandations pour la Pratique Clinique Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané* MO. *Ann Dermatol Venerol* 2005 ;132 :10S52-71.
- 3 NCI: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/healthprofessional>
- 4 Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. *Systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Practice Guideline Report No 8-1 (online).* 2002. Available: URL: <http://www.cancercare.on.ca/index-practiceGuidelinesandEvidencesummaries.htm#list>.
- 5 Tsao H, Atkins M, Sober A. *Management of Cutaneous Melanoma.* *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
- 6 Landelijke richtlijn Nederlandse Melanoomwerkgroep 2005.
- 7 Brochez L, Naeyaert JM. *Understanding the trends in melanoma incidence and mortality: where do we stand?* *Eur. J. Dermatol.* 2000; 10: 71-6.
- 8 Brochez L, Myny K, Bleyen L, De Backer G, Naeyaert JM. *The melanoma burden in Belgium: premature morbidity and mortality make melanoma a considerable health problem.* *Melanoma Res.* 1999; 9: 614-8.
- 9 Hansen CB, Wadge LM, Lowstuter K, Boucher K, Leachman SA. *Clinical germline genetic testing for melanoma.* *Lancet Oncol.* 2004; 5: 314-9.
- 10 Benelli C, Roscetti E, Pozzo V dal. *Reproducibility of the clinical criteria ABCDE rule and dermoscopic features (7FFM) for the diagnosis of malignant melanoma.* *Eur J Dermatol* 2001;11:234-9.
- 11 Pehamberger H et al. *In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma.* *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100: 256S-62S.
- 12 Kittler H, Pehamberger H; Wolff K et al *Diagnostic accuracy of dermoscopy.* *Lancet Oncol* 2002; 3:159-65.
- 13 Binder M et al. *Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists.* *Arch. Dermatol.* 1995; 131: 286-91.
- 14 Brochez L et al. *Diagnostic accuracy of general practitioners and dermatologists in discriminating pigmented skin lesions.* *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44: 979-86.
- 15 Cassileth BR et al. *How well do physicians recognize melanoma and other problem lesions?* *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 14: 555-60.
- 16 Rampen FHJ et al. *Referral pattern and accuracy of clinical diagnosis of cutaneous melanoma.* *Acta Derm. Venerol.* 1988; 68: 61-4.
- 17 Solomon BA et al. *Quality of care: issue or oversight in health care reform?* *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34: 601-7.
- 18 Gerbert B et al. *Primary care physicians as gatekeepers in managed care. Primary care physicians' and dermatologists' skills at secondary prevention of skin cancer.* *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 1030-8.
- 19 Cohen et al, *Atypical melanocytic nevi. Clinical and histopathologic predictors of residual tumor at reexcision* *J Am Acad Dermatol.* 1992 27 (5 pt 1):701-6.
- 20 Balch CM, Soong SJ, Atkins MB. *An evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma.* *CA Cancer J Clin* 2004;54:131-49.

- 21 Brochez L, Verhaeghe E, Grosshans E, Haneke E, Pierard G, Ruiter D, Naeyaert JM. *Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions*. J. Pathol. 2002; 196: 459-66.
- 22 Nahabedian MY, Tufaro AP, Manson PN. *Sentinel lymph node biopsy for the T1 (thin) melanoma : is it necessary?* Ann Plast Surg. 2003;32:601-6.
- 23 Lee KK, Vetto JT , Mehrany K, Swanson NA. *Sentinel lymph node biopsy*. Clinics in Dermatology. 2004;22:234-239.
- 24 Barnill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. *The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma*. J Cutan Pathol. 2005; 32 :268-273.
- 25 Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. *Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging system for cutaneous melanoma*. J Clin Oncol 2001;19:3635-48.
- 26 Mc Kenna et al *"comparison of dermatologists', surgeons' and general practitioners' surgical management of cutaneous melanoma* Br J dermatol 2004; 151:636-644.
- 27 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al for the MSLT Group. *Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma*. N Engl J Med 2006;355 : 1307-17.
- 28 Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, et al.: *Current therapy of cutaneous melanoma*. Plast Reconstr Surg 2000; 105 (5): 1774-99; quiz 1800-1.
- 29 Anderson CM, Buzaid AC, Legha SS: *Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma*. Oncology (Huntingt) 1995; 9 (11): 1149-58; discussion 1163-4, 1167-8.
- 30 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(9): 2745-51.
- 31 Mays SR, Nelson BR: *Current therapy of cutaneous melanoma*. Cutis 1999; 63 (5): 293-8.
- 32 Middleton MR et al, *Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma* *RandJournal of Clinical Oncology*, Vol 18, Issue 1 (January), 2000: 158.
- 33 Agarwala SS, Kirkwood JM. *Interferons in melanoma*. Curr Opin Oncol 1996; 8 (2): 167-74.
- 34 Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al.: *High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993*. J Clin Oncol 1999; 17 (7): 2105-16.
- 35 Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. *High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update*. Cancer J Sci Am 2000; 6 (Suppl 1): S11-4.
- 36 Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al.: *Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2*. JAMA 1994; 271 (12): 907-13.
- 37 Wang TS, Lowe L, Smith JW 2nd, et al. *Complete spontaneous regression of pulmonary metastatic melanoma*. Dermatol Surg 1998; 24 (8): 915-9.
- 38 Gogas H, Ioannovich J, Dafni U , Stavropoulou-Giokas C, Frangia K, Tsoutsos D, Panagiotou P, Polyzos A, Papadopoulos O, Stratigos A, Markopoulos C, Bafaloukos D, Pectasides D, Fountzilas G, Kirkwood J, et al. *Prognostic Significance of Autoimmunity during Treatment of Melanoma with Interferon*. N Engl J Med 2006;354:709-18.
- 39 Kirkwood JM et al. *Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684*. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 7-17.
- 40 Kirkwood JM et al. *High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190*. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 2444-58.
- 41 Kirkwood JM et al. *High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21*

- vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801.* J. Clin. Oncol. 2001b; 19: 2370-80.
- 42 Kirkwood JM et al. *High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696.* J. Clin. Oncol. 2001a; 19: 4350-5.
- 43 Wheatly K et al *Need for a quantitative meta-analysis of trials of adjuvant interferon in melanoma.* J Clin Oncol. 2002; 20(19):4120-1.
- 44 Ang KK et al. *Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994; 30: 795-798.
- 45 Klaase JM, Kroon BB, Geel AN et al. Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional perfusion with melphalan. Surgery 1994; 115:39-45.
- 46 Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmaad T, McLaren KM, Chetty U et al. *A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma.* Scottish Melanoma Group. Br J Dermatol 1999;140:249-54.
- 47 Poo-Hwu WJ, Arivan S, Lamb L, Papac ,. Zelterman , Hu Giardia Lambliia et al. *Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on cancer Stages I-III malignant melanoma.* Cancer 1999;86:2252-8.
- 48 Baugan C, Hall VL, Leppard BJ, Perkins PJ. *Follow-up in stage I cutaneous malignant melanoma: an audit.* Clin Oncol (R Coll Radiol) 1993;5:174-80.
- 49 Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. *Primary staging and follow-up in melanoma patients – monocenter evaluation of methods, costs and patient survival.* Br J Cancer 2002;87:151-7.



<b>Facteurs endogènes (Phototype)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Peau claire</li> <li>– Couleur des cheveux : roux ou blond</li> <li>– Couleur des yeux : claire, bleu</li> <li>– Ephélides</li> </ul>
<b>Facteurs liés à l'environnement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tendance aux coups de soleil et à ne pas ou peu bronzer</li> <li>– Histoire d'une brûlure induite par le soleil dans l'enfance</li> <li>– Exposition solaire intermittente</li> </ul> <p>Le spectre UV (UVA et/ou UVB) responsable n'est pas identifié de façon claire.</p>
<b>Lésions précurseurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Naevi dysplasiques, qui ne sont pas tous forcément des lésions précurseurs mais qui doivent être considérées comme marqueurs de risque</li> <li>– Naevi congénitaux (plus précisément les larges lésions)</li> <li>– Lentigo maligna = melanoma in situ = toujours lésions précurseur</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nombre total de naevi</li> <li>– Antécédent personnel de mélanome</li> <li>– Antécédent familial de mélanome (10%)</li> <li>– Syndrome familial des naevi dysplasiques - FAMMM</li> <li>– Cancer cutané non mélanocytaire (carcinome basocellulaire plus précisément)</li> </ul>

Diagnostic	Aspect clinique	Aspect histologique
1. Mélanome à extension superficielle (SSM) (50-75%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– F &gt; M</li> <li>– Surtout MI (F) et dos (M)</li> <li>– Expo intermittente UV</li> <li>– Asymétrie, macule hétérochrome. Dans un premier temps phase de croissance horizontale, puis composante de croissance verticale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolifération de mélanocytes atypiques, seuls ou en thèques à tous les niveaux de l'épiderme (= ascension pagetoïde)</li> <li>- Invasion dermique secondaire (phase verticale)</li> </ul>
2. Lentigo maligna melanoma (LMM) (5-15%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pas de différence de sexe</li> <li>– Exposition solaire chronique</li> <li>– Patients âgés à peau claire; le plus souvent visage et cou</li> <li>– Evolution souvent indolente durant de nombreuses années</li> <li>– Macule brun-noir, de grande dimension avec éventuellement composante nodulaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Composant épidermique de mélanocytes atypiques, seuls ou en thèques, localisés au niveau de l'assise basale (hyperplasie lentigineuse). Invasion dermique possible</li> <li>- Lentigo maligna peut être considéré comme précurseur = melanoma in situ</li> </ul>
3. Mélanoma acral lentigineux (ALM) 5-10% des mélanomes chez les caucasiens; 35-90% des mélanomes chez les patients d'origine africaine, asiatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Palmaire, plantaire, doigts, orteils (sous unguéal)</li> <li>– A l'ongle : typiquement mélanonychie longitudinale; signe de Hutchinson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Phase de croissance radiale, avec mélanocytes atypiques prenant un pattern lentigineux, thèques et/ou ascension pagétoïde</li> </ul>
4. Mélanoma nodulaire (NM) (15-35%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nodule sombre, à croissance rapide, verticale dès le début</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Caractérisé par la prolifération mélanocytaire maligne intradermique, sans composante intra-épidermique. Doit être parfois distingué d'une métastase cutanée.</li> </ul>
5. Autres		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Desmoplasique/neutrope</li> <li>– Naevocytoïde</li> <li>– "Minimal deviation melanoma"</li> <li>– MELTUMP : Melanocytic Tumor of Uncertain Malignant Potential)</li> </ul>

N.B: Le mélanome juvénile est une lésion naevocytoïde bénigne, appelée aussi naevus de Spitz ou naevus à cellules fusiformes ou naevus à cellules épithéloïdes.

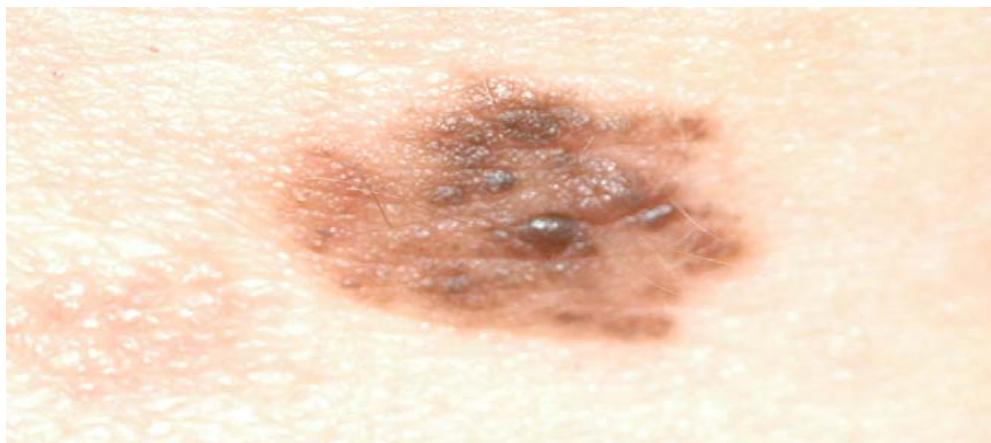


	Essentiel	Informatif
<b>Clinique:</b>		
- localisation	+	
- diagnostic	+	
<b>Histologie:</b>		
- profondeur d'invasion en mm (Breslow):	+	
- niveau anatomique d'invasion (Clark):	+	
- marges des coupes chirurgicales:	+	
- marge minimale (mm):		+
- facteurs pronostiques:		
• ulceration	+	
• nombre mitoses/champ à x 40	+	
• régression: zone de régression (si possible en pourcentage)	+	
• tumor infiltrating lymphocytes (TIL) : présents ou non		+
• invasion vasculaire : visible ou non	+	
• invasion périneurale : visible ou non	+	
• microsatellites : visible ou non		+
- immunohistochimie (si réalisé) <i>S 100, HMB 45, KI67, Melan A</i>		+
- stade AJCC (classification 2001) (25)	+	

Classification T	Profondeur	Ulceration	Stade	T	N	M	Survie à 10 ans
Tis (in situ)							
T1	≤ 1.0 mm	a: sans ulcération ou Clark II/III b: avec ulcération ou Clark IV/V	IA IB	T1a T1b	N0 N0	M0 M0	88% 83%
T2	1.01-2.0 mm	a: sans ulcération b: avec ulcération	IB IIA	T2a T2b	N0 N0	M0 M0	79% 64%
T3	2.01-4.0 mm	a: sans ulcération b: avec ulcération	IIA IIB	T3a T3b	N0 N0	M0 M0	64% 51%
T4	>4 mm	a: sans ulcération b: avec ulcération	IIB IIC	T4a T4b	N0 N0	M0 M0	54% 32%
Classification N	Ganglions	Invasion					
N1	1 ganglion	a: micrométastase b: macrométastase	IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0 M0	63% 57%
N2	2-3 ganglions	a: micrométastase b: macrométastase c: métastase en transit / micrométastase satellite sans envahissement ganglionnaire (app. 3)	IIIB	T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a/b	N1a N2a N1b N2b N2c	M0 M0 M0 M0 M0	38% 36% 48% 39%
N3	- 4 ou plus ou agglomérés - Métastases en transit/micrométastases satellites avec envahissement ganglionnaire		IIIC	T1-4b T1-4b Tous T	N2bN 2b N3	M0 M0 M0	24% 15% 18%
Classification M	Localisation	Dosage LDH					
M1a	Métastases cutanées ou subcutanées ou ganglionnaires non régionales	Normal	IV	Tous T	Tous N M1	Tous M1	2,15%
M1b	Métastases pulmonaires	Normal					
M1c	Tout autre métastase viscérale ou à distance	Normal Augmenté					

## Appendice 1: Tableau sous-types clinicopathologiques

Mélanome à extension superficielle



Lentigo maligna mélanome



Lentigo maligna mélanome



Mélanome acral lentigineux



Mélanome nodulaire



Mélanome nodulaire





## Appendice 2: Tableau suspicion d'une lésion primaire et règles ABCD

Suspicion d'une lésion



Suspicion d'une lésion



Tableau règles ABCD



## Appendice 3: Tableau métastases des membres et métastases en transit

Métastases des membres



Métastases en transit

