

■ Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Que devient la prise en charge du mélanome primitif en 2023 ?

RÉSUMÉ : Le mélanome reste un cancer rare, bien plus rare que le cancer du poumon, du sein ou bien encore de la prostate et bien moins fréquent que les carcinomes cutanés. Mais du fait d'une incidence qui n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies (augmentation d'incidence parmi les plus élevées), nous y sommes de plus en plus confrontés. Qu'ils soient naturels (le soleil) ou artificiels (en cabine), les ultra-violets constituent des facteurs de risque sur lesquels la responsabilité de chacun peut avoir un impact positif. Lorsqu'ils sont pris en charge précocement (localisés à la peau) l'exérèse chirurgicale avec marges de sécurité permet le plus souvent une rémission complète et durable. Un suivi régulier et prolongé sera toutefois nécessaire du fait du risque de récurrence. Pour certains mélanomes, même localisés à la peau, ce risque est réel et la question d'un traitement adjuvant par analogie à ce qui est proposé au cours des mélanomes stade III/IV, opérés ou non, arrive au premier plan avec des données récentes qui plaident en sa faveur.



H. MONTAUDIÉ

Service d'Oncodermatologie, CHU de NICE,
Inserm Unité 1065 équipe 12, Centre
Méditerranéen de Médecine Moléculaire.

■ Définition-généralités

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes, qui trouvent leur origine embryonnaire des cellules souches de la crête neurale [1]. Plusieurs types de mélanomes sont décrits : [1] **mélanome cutané** (MC) le plus fréquent (~ 90 %), [2] **mélanome uvéal** (~ 5 %), affectant la choroïde, le corps ciliaire ou l'iris (non abordé ici), [3] **mélanome de primitif inconnu** (3 %, non concerné ici) et [4] **mélanome des muqueuses** (MM, ~ 2 %) [2, 3].

Plusieurs facteurs de risques de MC ont été identifiés. En particulier : [1] l'exposition (intermittente ou chronique) aux ultra-violets (UV) naturels et artificiels, [2] un nombre élevé de nævi (> 15), [3] la présence de nævi atypiques, [4] les nævi congénitaux géants et/ou multiples, et [5] les antécédents personnel et familial de mélanome.

La pathogénie des MM est mal connue. Une migration ectopique au cours de

l'embryogénèse des mélanoblastes (précurseurs des mélanocytes) vers le mésoderme (futur revêtement muqueux) et non vers l'ectoderme (futur revêtement cutané) est évoquée. Des lésions précancéreuses mélanocytaires des muqueuses ont été identifiées et peuvent évoluer de manière similaire au mélanome cutané.

■ Épidémiologie

L'incidence du mélanome n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies [4]. Le Centre international de recherche sur le cancer estime que 324 635 mélanomes ont été diagnostiqués dans le monde en 2020, le plaçant ainsi au 17^e rang en termes d'incidence, mais parmi les premiers, avec le cancer du poumon, en termes d'augmentation d'incidence. En France, ce chiffre est estimé à 16 449 [5]. Moins fréquent que les carcinomes cutanés, son pronostic est potentiellement plus péjoratif. Ainsi, le mélanome représente 75 % des décès liés au cancer de la peau [6]. En 2020, on estime

à 57 043 décès liés au mélanome dans le monde, dont 2 125 en France [5]. Néanmoins, en France comme dans d'autres pays, on observe depuis quelques années une stabilisation des courbes de mortalité [7]. Cette faible progression, voire stabilisation de la mortalité, malgré l'augmentation d'incidence, peut trouver plusieurs explications ; d'une part une efficacité des campagnes de prévention et de dépistage précoce (un mélanome pris en charge à un stade précoce étant de meilleur pronostic) et les progrès thérapeutiques majeurs avec l'avènement des thérapies ciblées et des immunothérapies pour le mélanome à haut risque de récurrence et avancé.

Présentation clinique et prise en charge du mélanome primitif

Le mélanome cutané peut mimer de nombreuses lésions cutanées mais il s'agit le plus souvent (70-80 % des cas) d'une lésion pigmentée *de novo*, mal limitée. Plus rarement, il s'agit d'un naevus pré-existant mais dont la taille et/ou la couleur ont changé. La règle ABCDE (asymétrie, bordure, couleur, diamètre, évolution) et le signe du vilain petit canard sont souvent enseignés comme des règles facilement accessibles pour détecter un mélanome [8-11]. Attention

également aux formes trompeuses, telles que le mélanome achromique, aux formes plantaires mimant des verrues ou des ulcères. Il existe plusieurs sous-types de MC selon leur caractéristiques cliniques et pathologiques (**tableau I**).

La présentation du MM varie en fonction de la localisation. Et parce qu'une lésion peut rester indétectable de nombreuses années, il n'est pas rare que le diagnostic soit posé à un stade avancé et révélé par des symptômes en lien avec des métastases (**tableau II**). Lorsque le diagnostic est fait au stade de tumeur primitive, le traitement à privilégier est la chirurgie.

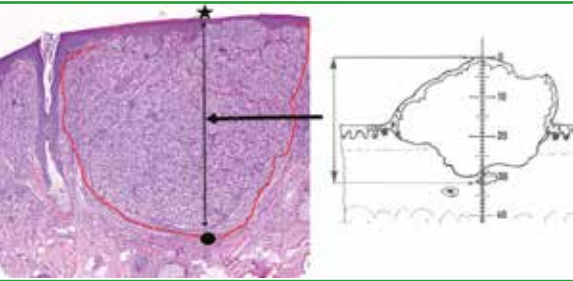
Sous type de Mélanome	Principales caractéristiques	Aspects cliniques
Mélanome à extension superficielle (<i>Spreading superficial melanoma, SSM</i>)	– Le plus fréquent : ~70-75 % des mélanomes – Siège : surtout dos chez l'homme ; membres inférieurs chez la femme – Exposition intermittente au soleil – +/- sur naevus pré-existant (~70 % des cas <i>de novo</i>) – Croissance tumorale lente (mois à années) d'abord horizontale (<i>in situ</i>) puis verticale (invasion du derme puis hypoderme) – Profil moléculaire : <i>BRAF600</i> muté le plus souvent (70 %) <i>NRAS</i> muté (15-20 %)	
Mélanome nodulaire	– Le second sous-type le plus fréquent : ~10-15 % des mélanomes – Siège : le plus souvent tronc, tête et cou – Imputabilité du soleil débattue – Nodule pigmenté +/- ulcéré, forme achromique – Progression d'emblée verticale, rapide (semaines à mois) ➔ Pronostic plus péjoratif – Le plus souvent <i>de novo</i> – Profil moléculaire : <i>BRAF600</i> muté le plus souvent (50-60 %) <i>NRAS</i> muté (20-30 %)	
Mélanome de Dubreuilh	– Extension lentiginieuse lente pendant longtemps (plusieurs années) – Mais risque réel de transformation en forme invasive – Sujet > 60 ans – Siège zone photo-exposées (visage++) – Photoexposition chronique – Profil moléculaire : <i>KIT</i> muté (20-30 %), <i>NF1</i> muté <i>BRAF600</i> muté (70 %) <i>NRAS</i> muté (15 %)	
Mélanome acral lentiginieux	– Sujets noirs : 80 % – asiatiques : 5 %, caucasiens : 5 % – Siège paumes-plantes et ongles – <i>De novo</i> le plus souvent – Profil moléculaire : <i>KIT</i> muté le plus souvent (12-20 %) <i>BRAF</i> muté (10-20 %) <i>NRAS</i> muté (5 %)	

Tableau I : Sous-types de MC selon leurs caractéristiques cliniques et pathologiques.

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Type de mélanome/ localisation	Incidence	Facteurs de risque	Présentations Cliniques/symptômes	Mutations
Muqueux	~ 2 % des mélanomes	Aucun connu	~ 50 %	NRAS (15-20 %) KIT (15-20 %) BRAF (< 10 %)
Tête et cou	55 % des mélanomes muqueux Cavité nasale-sinus+++ Pharynx-larynx (-)	Aucun connu	Epistaxis, obstruction unilatérale Stades avancés : douleur, diplopie	
Ano-rectal-tractus digestif	24 % des mélanomes muqueux	Aucun connu	Tumeur polypoïde noire/marron, ulcérée, apparence pseudo- hémorroïdaire Parfois achromique	
Vulvo-vaginal	18 % des mélanomes muqueux	Aucun connu	Taché pigmentée, ± étendue ± bien limitée (mélanose génitale) Parfois nodule achromique	

Tableau II : Symptômes et diagnostic des lésions.

	Épaisseur tumorale (mm) Indice de Breslow	Marges* (cm)	
Mélanome <i>in situ</i> (pTis) Mélanome de Dubreuilh <i>in situ</i>	Non évaluable	0,5 1**	
Mélanome de faible épaisseur (pT1)	0-1	1	
Mélanome d'épaisseur intermédiaire (pT2- pT3)	1-2 2,01-4	1-2 2	
Mélanome épais (pT4)	> 4	2***	À gauche: coupe histologique d'un mélanome nodulaire, avec mesure de l'épaisseur tumorale ou indice de Breslow (flèche noire verticale). Cette mesure faite à l'oculaire micrométrique correspond à l'épaisseur en millimètre entre les cellules superficielles de la couche granuleuse (*) et la cellule maligne la plus profonde (• à droite représentation schématique).

*Les marges doivent être mesurées cliniquement et non pathologiquement; la marge d'excision initiale doit être incluse dans les marges de sécurité totales définies. Les marges définies correspondent aux marges latérales. En profondeur, il convient d'aller jusqu'au fascia en le respectant.

**Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges (accord d'experts). Il est aussi envisageable dans des cas bien sélectionnés non candidats à la chirurgie ou à la radiothérapie (sujet âgés et/ou risque de morbidité importante d'un geste chirurgical) ou en cas d'exérèse incomplète ou en situation adjuvante (marges réduites) d'envisager hors AMM un traitement local par imiquimod [14].

***Les recommandations européennes, américaines, australiennes et anglaises s'accordent pour ne pas faire de reprise avec des marges supérieures à 2 cm y compris pour les mélanomes "très" épais [11, 13, 14].

Tableau III.

En cas de tumeur non opérable (risque important de morbi-mortalité) ou en cas de chirurgie incomplète, la radiothérapie est le plus souvent proposée à haute dose, en particulier l'irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par arc thérapie/VMAT (photons X) ou l'hadronthérapie (ions carbone ou protons) [12].

Près de 90 % des MC sont diagnostiqués au stade de tumeur primitive sans lésion secondaire. La survie spécifique à 10 ans est alors estimée entre 75-95 % à 5 ans. La prise en charge initiale d'un MC se base sur les recommandations de la Société française de dermatologie [13] en accord avec les recommandations européennes qui viennent d'être actualisées [11, 14] :

>>> Toute suspicion portée par l'examen clinique et dermoscopique impose une exérèse de la lésion, à visée diagnostique pour analyse anatomo-pathologique. À l'exception de quelques rares situations (mélanome étendu notamment de Dubreuil du visage, mélanome des muqueuses), l'exérèse doit être complète avec des marges latérales de 1 à 2 mm.

I Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

La biopsie doit être évitée pour ne pas altérer la valeur histo-pronostique de l'anatomopathologie (en particulier ne pas sous-estimer l'épaisseur tumorale/indice de Breslow (IB), cf. ci-dessous).

>>> L'analyse initiale permet donc de confirmer le diagnostic, de préciser le sous-type (**tableau I**) et d'établir les critères histo-pronostiques qui conditionneront la suite de la prise en charge. On retiendra, en particulier, l'ulcération (critère péjoratif si présente) et l'IB dont la valeur va conditionner la reprise avec des marges de sécurité et éventuellement l'analyse du ganglion sentinelle (**tableau III**). L'index mitotique (nombre de mitoses/mm²) a été retiré de la dernière classification de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC8, [15] mais reste un facteur de risque indépendant dans certaines populations.

>>> À ce stade, l'analyse moléculaire notamment de la mutation somatique BRAF^{V600} n'est pas recommandée de façon systématique. Elle peut se discuter pour les stades IIB-IIC.

>>> L'analyse du ganglion sentinelle (GS) reste une option dans la prise en charge. Elle est recommandée en cas de mélanome > 1 mm de Breslow (stade T2-T4) ; proposée en cas de mélanome de 0,8 à 1 mm, quel que soit le statut de l'ulcération et du mélanome < 0,8 mm ulcéré (T1b). Il n'y a pas d'indication dans les mélanomes < 0,8 mm de Breslow non ulcérés (stade T1a). Il est préférable de l'effectuer dans le même temps opératoire que la reprise chirurgicale. Le but de cette procédure est de retirer un ganglion ou du moins un nombre limité de ganglions (≠ curage ganglionnaire). Cette recherche impose au préalable d'avoir éliminé une maladie macroscopique par un examen clinique complet et par un bilan d'imagerie locorégional (échographie) et viscéral (scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou PET-scanner). En plus de son intérêt pronostique, l'analyse du GS est aujourd'hui un prérequis indispensable pour l'accès

à un traitement adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée. Celui-ci est, en effet, envisageable en cas d'analyse du GS positive, sans nécessité entre temps d'effectuer un curage ganglionnaire qui n'apporte aucun bénéfice en termes de survie globale [16, 17].

Au terme de cette prise en charge, une 1^{re} classification sera établie selon l'AJCC8 [15]. Le rythme (trimestriel, semestriel, annuel) et les modalités de suivi (exclusivement clinique, par imagerie locorégionale, voire scanner/PET-scan) seront conditionnés par le stade AJCC8, mais également par la présence d'autres facteurs de risque, tels que ceux cités précédemment [11].

Perspectives : vers une utilisation de plus en plus précoce des traitements systémiques et la fin du ganglion sentinelle

Malgré l'absence d'atteinte ganglionnaire, les patients atteints de mélanome de stade IIB (indice de Breslow 2-4 mm et ulcéré ou indice de Breslow > 4 mm et non ulcéré, T3b ou T4a N0M0) et IIC (indice de Breslow > 4 mm et ulcéré, T4bN0M0) ont un risque plus grand de récurrence et de décès spécifique que ceux atteints de mélanome stade IIIA et un risque similaire à ceux atteints d'un mélanome de stade IIIB. Par ailleurs, des traitements adjuvants par immunothérapie anti-PD1 ou, en cas de mutation BRAFV600, par thérapie ciblée anti-BRAF + anti-MEK sont disponibles pour les mélanomes stade III opérés [15]. À partir de ce constat, trois essais cliniques de phase III, menés en double aveugle, sont en cours (niveaux d'avancement différents) pour étudier dans cette population stade IIB-IIC (pour chaque étude, l'analyse du GS est obligatoire et doit être négative) l'impact sur la survie de ces stratégies adjuvantes, conduites pendant 1 an. L'essai COLUMBUS-AD (NCT05270044) est en cours de recrutement. Il concerne les mélanomes IIB-

IIC BRAFV600E/K mutés. Les patients sont randomisés pour recevoir, soit une double thérapie ciblée par anti-BRAF (encorafenib) + anti-MEK (binimetinib), soit un double placebo. Deux essais avec l'immunothérapie, similaires dans leur conception, sont clos aux inclusions. L'essai CHECKMATE 76K (NCT04099251) étudie l'impact sur la survie du nivolumab vs placebo. Les premiers résultats devraient être prochainement communiqués. Mais c'est avec l'étude KEYNOTE-716, comparant le pembrolizumab à un placebo, que les données sont les plus avancées. Elles ont déjà été publiées [18] et récemment actualisées au Congrès américain de cancérologie. Le suivi médian est à présent de 27 mois et il apparaît que les patients dans le groupe pembrolizumab ont un risque de récurrence avec métastase à distance ou de décès réduit de 36 % par rapport à ceux ayant reçu le placebo [19]. L'effet sur la qualité de vie n'apparaît pas impacté [20]. Le 3 décembre 2021, la *Food and Drug Administration* a autorisé le pembrolizumab pour les patients de plus de 12 ans opérés d'un mélanome stade IIB-IIC. Les autorités européennes et françaises devraient faire de même dans les mois à venir. Cette approche de plus en plus précoce des traitements adjuvants soulève de très nombreuses questions d'ordres économiques et organisationnelles (capacité des hôpitaux de jour, immunothérapie adjuvante à domicile...), balance bénéfice/risque et gestions des toxicités immuno-induites. Et enfin, le ganglion sentinelle, devenu un standard avec l'avènement des traitements adjuvants, semble dorénavant menacé. Son intérêt n'apparaît plus thérapeutique mais exclusivement pronostique.

BIBLIOGRAPHIE

1. KAUFMAN CK, MOSIMANN C, FAN ZP *et al.* A zebrafish melanoma model reveals emergence of neural crest identity during melanoma initiation. *Science*, 2016;351:aad2197.

2. DE VRIES E, BRAY FI, COEBERGH JWW *et al.* Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*, 2003;107:119-126.
3. ELDER DE, BASTIAN BC, CREE IA *et al.* The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med*, 2020;144:500-522.
4. WHITEMAN DC, GREEN AC, OLSEN CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1161-1171.
5. <https://gco.iarc.fr/today/about#references>.
6. SCHADENDORF D, HAUSCHILD A. Melanoma in 2013: Melanoma--the run of success continues. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014; 11:75-76.
7. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>.
8. KLEBANOV N, GUNASEKERA NS, LIN WM *et al.* Clinical spectrum of cutaneous melanoma morphology. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:178-188.e3.
9. GAUDY-MARQUESTE C, WAZAEFI Y, BRUNEU Y *et al.* Ugly duckling sign as a major factor of efficiency in melanoma detection. *JAMA Dermatol*, 2017;153: 279-284.
10. ILYAS M, COSTELLO CM, ZHANG N *et al.* The role of the ugly duckling sign in patient education. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:1088-1095.
11. GARBE C, AMARAL T, PERIS K *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics : update 2022. *Eur J Cancer*, 2022;170:236-255.
12. PATEL SH, WANG Z, WONG WW *et al.* Charged particle therapy *versus* photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2014;15:1027-1038.
13. 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.
14. GARBE C, AMARAL T, PERIS K *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*, 2022;170:256-284.
15. GERSHENWALD JE, SCOLYER RA, HESS KR *et al.* Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
16. LEITER U, STADLER R, MAUCH C *et al.* Complete lymph node dissection *versus* no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:757-767.
17. FARIES MB, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*, 2017;376:2211-2222.
18. LUKE JJ, RUTKOWSKI P, QUEIROLO P *et al.* Pembrolizumab *versus* placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2022;399:1718-1729.
19. GEORGINA V LONG *et al.* Congress of the American Society of Clinical Oncology 2022. Abstract # LBA 9500.
20. MUHAMMAD ADNAN KHATTAK *et al.* Congress of the American Society of Clinical Oncology 2022. Abstract # LBA 9581.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.