



# Les mélanomes

Pr A.Bouguettaya; H.Djedi

CLCC Annaba

5ème cours d'oncologie médicale (COM5)

AZHotels -Zeralda

16/11/2021



# PLAN

- Introduction. Définition.
- Epidémiologie.
- Diagnostic.
- Classification: -TNM  
-AJCC  
-SEER  
-Equivalence des classifications
- Formes anatomo-pathologiques.
- Diagnostic différentiel.
- Traitement.
- Indications thérapeutiques: ESMO 2020, NCCN 2021
- Evolution.
- Surveillance.
- Survie
- Conclusion.

# INTRODUCTION

- **Le plus grave** des cancers cutanés.
- **5%** de tous les cancers de la peau.
- **Fort potentiel métastatique.**
- Provoque la plupart des décès par cancer cutané.
- **Détection précoce** = meilleures chances de guérison.
- Observé à tous les âges.
- Affecte plus les **Caucasiens: 80%**.

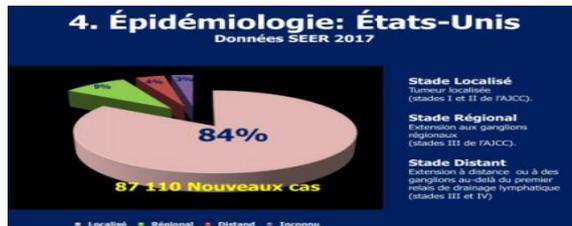
# DEFINITION

- Mélanocytes : cellules siégeant dans la peau (épiderme), la muqueuse de la sphère ORL, la rétine, les méninges et dont la fonction est de produire un pigment : la mélanine.
- Naevus : tumeur mélanocytaire bénigne acquise ou congénitale (grain de beauté).
- Mélanome : tumeur mélanocytaire maligne pouvant se développer dans tous les tissus comportant des mélanocytes. Cependant 90 % des mélanomes sont cutanés. Cancer à fort potentiel métastatique.

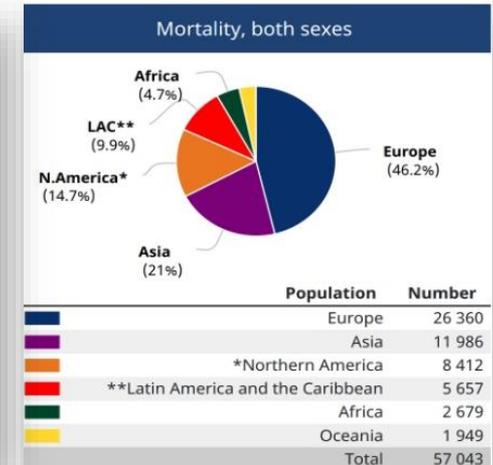
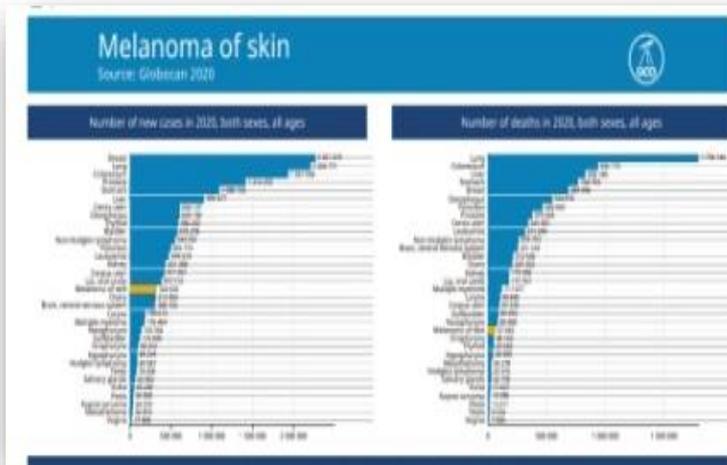
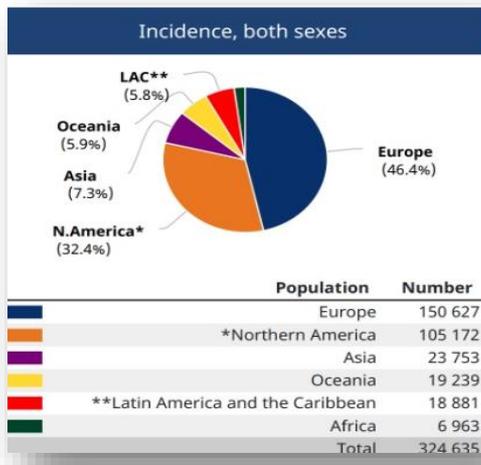
# EPIDEMIOLOGIE

## E. DESCRIPTIVE

■ Fréquence en augmentation (x 2 tous les 10 ans):



## Globocan 2020

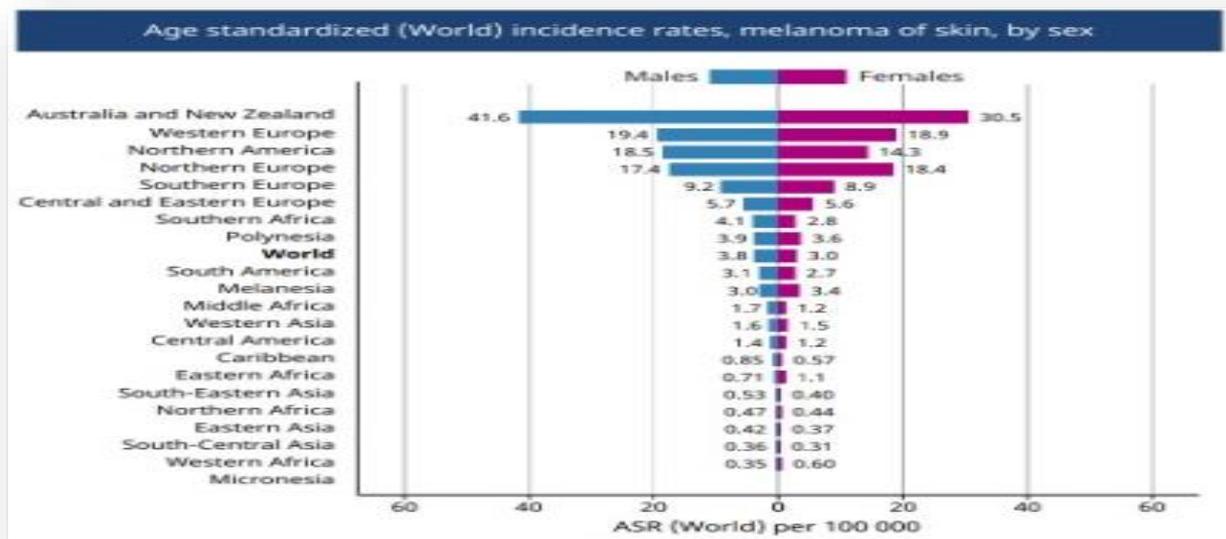


■ Mortalité secondaire au mélanome est en hausse

# EPIDEMIOLOGIE

## E. DESCRIPTIVE

- Augmentation du risque en fonction du phototype
- Touche électivement
  - ◆ Caucasiens (80%) >> noirs et asiatiques (20%)



**Prédominance masculine**

- Tous les âges, médiane entre 40 et 50 ans, rare chez l'enfant

# EPIDEMIOLOGIE

## FACTEURS DE RISQUE

- Acquis: **Exposition solaire +++**, surtout intense et intermittentes, sur des zones habituellement couvertes et pendant l'enfance
- Constitutionnels
  - ◆ ATCD personnel ou familial de mélanome
  - ◆ Phototype clair, présence d'éphélides
  - ◆ Nombre de nævi > 50
  - ◆ Syndrome des nævi atypiques
  - ◆ Nævus congénital géant
  - ◆ Xeroderma pigmentosum

# CLINIQUE

- Survenue dans 2/3 cas en peau saine et dans 1/3 sur un naevus pré-existant
- Tronc chez l'homme et MI chez la femme
- Lésion pigmentée ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes (règle ABCDEF)

A: asymétrie

B: bords irréguliers

C: couleur hétérogène

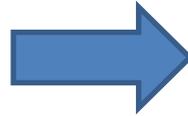
D: diamètre > 6mm

E: extension de taille

F: finalement si naevus différent "vilain canard)

# CRITERES ABCDE

- **Asymétrie.**

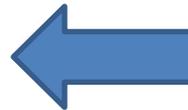


- **Asymétrie.**

- **Bord irrégulier.**



- **Asymétrie.**
- **Bord irrégulier.**
- **Couleur change.**
- **Diamètre > 6 mm / 1/4 pouce.**



- **Asymétrie**
- **Bord irrégulier**
- **Couleur change.**



- **Asymétrie.**
- **Bord irrégulier.**
- **Couleur change.**
- **Diamètre > 6 mm / 1/4 pouce.**
- **Évolution.**



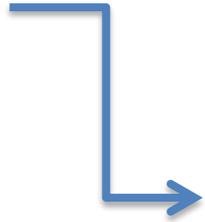
# DIAGNOSTIC

- Aspect visuel complété au dermoscope (loupe lumineuse)
- Suivi informatisé des naevus (photos numérisées)
- Exérèse complète de lésion avec ex anapath
- Détermination des facteurs pronostiques
  - ◆ Indice de Breslow: épaisseur maximale de la lésion
  - ◆ Ulcération

## Indice de Breslow

## Ulcération

## Niveau de Clark



## Indice de Breslow

- Critère pronostic le plus important.
- Basé sur la mesure de l'épaisseur de la tumeur.



## Indice de Breslow

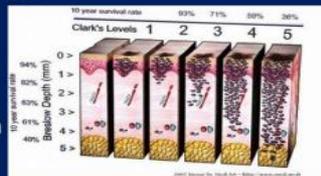
- Basé sur la mesure de l'épaisseur de la tumeur.
- Critère pronostic le plus important.

## Ulcération

- Indique un pronostic plus sévère et un risque plus élevé.

## Niveau de Clark

- Basé sur le niveau d'invasion dermo-hypodermique.



## Indice de Breslow

- Critère pronostic le plus important.
- Basé sur la mesure de l'épaisseur de la tumeur.

## Ulcération

- Indique un pronostic plus sévère et un risque plus élevé.



# BILAN D'EXTENSION

## ■ Examen clinique cutané :

- ◆ Métastase cutanée
- ◆ 2° mélanome
- ◆ Naevus atypiques

Palpation des aires ganglionnaires

Recherches de signes fonctionnels ou physiques de métastases

Etat général

Facteurs de risques personnels et familiaux de mélanome

# BILAN D'EXTENSION

## ■ Examens paracliniques

- ◆ Mélanome stade I : le bilan clinique suffit mais il est habituel de réaliser une radio pulmonaire, échographie abdominale et aires ganglionnaires et un bilan hépatique.
- ◆ Dans les autres cas, le bilan est plus complet : TDM cérébral+thoracique+abdo-pelvis, bilan hépatique calcémie, scintigraphie osseuse, Pet-Scan

# CLASSIFICATION

**TNM Classification**

**AJCC Classification**

**SEER Classification**

**Équivalence des classifications**

# 1. CLASSIFICATION TNM

## Classification TNM

Stades T	Épaisseur (mm)	ulcération / Statut Mitotique
Tis	s/o	s/o
T1	$\leq 1.00$	a: Sans ulcération et mitoses $< 1/\text{mm}^2$ b: Avec ulcération ou mitoses $\geq 1/\text{mm}^2$
T2	1.01-2.00	a: Sans ulcération b: Avec ulcération
T3	2.01-4.00	a: Sans ulcération b: Avec ulcération
T4	$> 4.00$	a: Sans ulcération b: Avec ulcération

# 1. CLASSIFICATION TNM

## Classification TNM

Stades N	Ganglions Métastatiques	Statut métastatique
N0	0	s/o
N1	1	a: Micrométastase b: Macrométastase
N2	2-3	a: Micrométastases b: Macrométastases c: En transit métastatique
N3	≥ 4 métastases ganglionnaires ou en transit	

# 1. CLASSIFICATION TNM

## Classification TNM

M	Métastase à distance	LDH Sérique
M0	Pas de métastases	s/o
M1a	Peau, Tissu sous-cutané Métastases ganglionnaire	Normal
M1b	Métastases pulmonaire	Normal
M1c	Autre métastases	Élevée

# 2. CLASSIFICATION AJCC

## Classification en stades anatomiques de l'AJCC

(american joint committee of cancer)

Stades cliniques				Stades Pathologiques			
Stade	T	N	M	Stade	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
	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
				IIIC	T1-4a	N2c	M0
					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

# 3. SEER CLASSIFICATION

(Surveillance, Epidemiology, and End Results)

- **Mélanome in situ**

- Cellule malignes sans atteinte de la membrane basale et aucun envahissement du stroma.

- **Stade Localisé**

Tumeur localisée à l'organe d'origine sans envahissement ganglionnaire.

- **Stade Régional**

Extension loco-régionale ou aux ganglions régionaux.

- **Stade Distant**

Extension à distance de l'organe d'origine ou à des ganglions au-delà du premier relais de drainage lymphatique.

# 4.EQUIVALENCE DES CLASSIFICATIONS

## Équivalence des Stades

AJCC		TNM	SEER
<b>0</b>		<b>Tis (in situ), N0, M0</b>	<b>In situ</b>
<b>I</b>	<b>IA</b>	<b>T1a N0 M0</b>	<b>Localisé</b>
	<b>IB</b>	<b>T1b, T2a N0 M0</b>	
<b>II</b>	<b>II A</b>	<b>T2b, T3a N0 M0</b>	
	<b>II B</b>	<b>T3b T4a N0 M0</b>	
	<b>II C</b>	<b>T4b N0 M0</b>	
<b>III</b>		<b>T N1, N2, N3 M0</b>	
<b>IV</b>		<b>Tout M1 (a, b ou c)</b>	<b>Distant</b>

# FORMES ANATOMO-PATHOLOGIQUE

- **Mélanome à extension superficielle** : le plus fréquent (70%), avec évolution en 2 temps:
  - ◆ Horizontale, lente de bon pronostic: tache pigmentée irrégulière
  - ◆ Verticale, avec invasion en profondeur, de mauvais pronostic avec apparition d'1 nodule ou d'1 ulcération
- **Mélanome nodulaire (20%)** : nodule de couleur variable ayant tendance à saigner ou s'ulcérer  
Evolution + rapide

## Formes anato-pathologiques

### 1. Mélanome superficiel extensif

70 % de tous les mélanomes.

Croissance:

- Extérieur.
- Radiale à l'horizontale.
- Verticale en profondeur.



Souvent < 1 mm d'épaisseur avec des contours irréguliers.

Rouge, bleu, brun, noir, gris et blanc.

Tronc, les bras et les jambes.

### 2. Mélanome nodulaire

15 à 20 % de mélanomes.

Masse surélevée de la peau.

Croissance en profondeur.

Généralement noir ou brun foncé.

Visage, thorax ou dos.



# FORMES ANATOMO-PATHOLOGIQUE

- **Mélanome de dubreuilh (5%)** : sur le visage de sujets > 60 ans: avec 2 phases: superficielle: invasion intraépidermique: macule brun-noir irrégulière d'extension lente devenant polychromique puis invasion dermique tardive avec ulcération
- **Mélanome achromique**
- **Mélanome acral lentigineux** (palmo-plantaire ou digital) souvent achromique

## 3.3 Mélanome lentigo malin ou de Dubreuilh

Personnes âgées: souvent.

Plaque plate de couleur ocre, brune ou noir.

Contours irréguliers.

Se développe souvent à partir d'un lentigo malin.

Croissance:

- à la surface de la peau.
- en profondeur : après plusieurs années.

Visage. oreilles et bras.



## 2.3.4. Mélanome lentigineux des extrémités

5 % de tous les mélanomes.

Peau foncée (Races africains, asiatiques et hispaniques).

Non lié à l'exposition au soleil.

Petite tache plate décolorée brun foncé ou noire.

Croissance:

- à la surface de la peau.
- en profondeur : après plusieurs années.

La plante du pied, la paume de la main ou sous les ongles.



# FORMES ANATOMO-PATHOLOGIQUE

- **Mélanome unguéal** : toute pigmentation chronique de l'ongle → biopsie
- **Mélanome des muqueuses buccales et Anogénitales**
- **Mélanome oculaire ou choroidien**



## EXEMPLES DE MELANOME



# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

## **A/Lésion pigmenté non mélanocytaire:**

- Verrue séborrhéique: surface mate, bords nets....
- Carcinome baso-cellulaire pigmentée: aspect translucide perlé.
- Angiome thrombosé: peut simuler un petit mélanome nodulaire.

## **B/Lésion mélanocytaire:**

- Naevus atypique: répond parfois à l'ABCD, le E différencié du mélanome.
- Naevus bleu.
- Naevus de Spitz ou de Reed: lésion acquise maculeuse ou papulaire de croissance rapide rose sur les membres inférieurs ou le visage.
- Halo Naevus (sutton) : halo achromique circulaire autour d'un ou plusieurs naevus pigmentés.

# TRAITEMENT

- But
- Traitement non spécifique
- Traitement spécifique:

Moyens:

## A/Chirurgie:

-Chirurgie de la tumeur:

◆ Mélanome localisé: **exérèse chirurgicale élargie** avec marges fonction de l'indice de Breslow + surveillance à vie

-Chirurgie ganglionnaire:

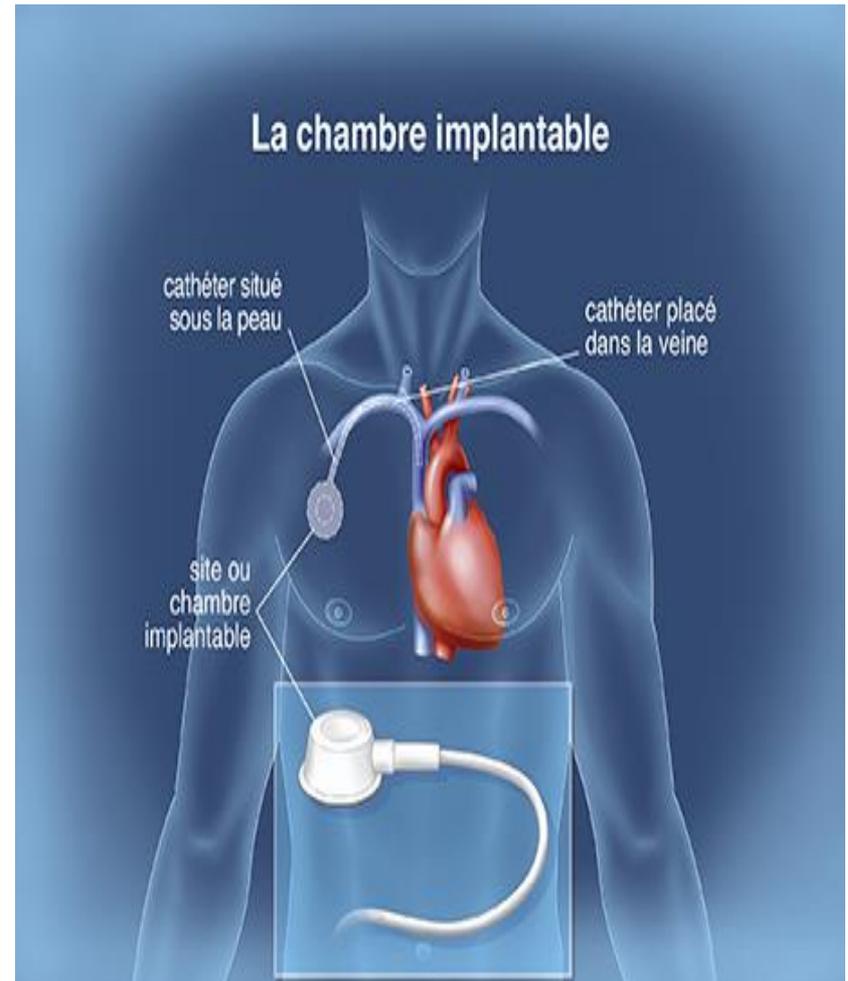
+Ganglion sentinelle: si N0 et indice de Breslow sup à 1,5 mm.

+Curage ganglionnaire: si ADP ou GS +.

# LA POSE D'UNE CHAMBRE IMPLANTABLE

Avant de commencer le traitement intraveineux, la pose d'une chambre implantable percutanée (CIP) peut parfois vous être proposée pour l'administration des molécules:

- Chimiothérapie (dacarbazine et fotémustine)
- Immunothérapie spécifique (ipilimumab, pembrolizumab et nivolumab).



# TRAITEMENT

## B/ Chimiothérapie:

-Systémique:

Molécules: +Dacarbazine: 250mg/m<sup>2</sup> J1-J5/ 21Js

+Temozolomide: cp 200mg/m<sup>2</sup> J1-J5 / 28Js

+Fotémustine: 100mg/ m<sup>2</sup> IV J1-J8-J15

Protocoles: Monothérapie;

Poly chimiothérapie: Carbo-Taxol, Dacarbazine- CDDP-Vinblastine ou Taxol.

-Thermique extracorporelle: Melphalan (Perfusion membre isolé) .

## C/Radiothérapie:

-Adjuvante: si N+, taille sup à 3cm...

-Palliative: + Antalgique: métastases osseuses

+ Stéréotaxique: métastases cérébrales ou irradiation encéphalique complète.

# TRAITEMENT

## D/Thérapies ciblées:

- Mélanome présentant une mutation appelée BRAF V600.
- Stades III inopérables et IV.

## Molécules:

- **Le vémurafenib:** 2x/j par voie orale ;
- **Le dabrafénib:** 2x/j par voie orale ;
- **Le tramétinib:** 1x/j par voie orale (en règle générale en association au dabrafénib) ;
- **Le cobimétinib:** 1x/j par voie orale pd 21jrs suivi d'une période de repos de 7 jours durant laquelle aucun cachet ne doit être pris (en règle générale en association au vémurafenib).

**Nb/** Si mutation c-kit (rare) : Imatinib par VO.

# TRAITEMENT

## **E/Immunothérapie:**

Un traitement qui vise, à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

Deux types de molécules d'immunothérapie sont utilisés : les anticorps monoclonaux et l'interféron alpha.

+**Intérféran alpha:** (rarement utilisée)

- Situation adjuvante (Breslow sup à 1,5mm ou N+)

+Faible dose: 3 M UI/ m<sup>2</sup> 3x/ S en S/C pendant 18 mois si N0.

+Forte dose: 20MUI/ m<sup>2</sup> IV/J 5J/7 pendant un mois puis 10MUI/m<sup>2</sup> en S/C 3x/s pendant 11mois si N+.

Effets secondaires: Syndrome grippal, troubles digestif, hémato-toxicité, alopecie, anorexie, amaigrissement, dysfonction hépatique et thyroïdienne, trouble psychiatrique ....

Contre indication:

Maladies auto-immunes; troubles psychiatriques ou dépressifs.

+**Interleukine 2:** utilisée surtout à forte dose en situation métastatique .

Effets secondaires: hypotension, œdème, trouble cardio-respiratoire...)

# TRAITEMENT

- +**Immunothérapie spécifique**: anticorps monoclonaux indiqués dans les stades III inopérables et IV
- **Le nivolumab** (anticorps anti-PD1) en perfusion intraveineuse de 60 min « cycle de 15jrs » (associé dans certains cas à l'ipilimumab);
- **Le pembrolizumab** (anticorps anti-PD1) en perfusion intraveineuse de 30 min « cycle de 21 jrs ».
- **L'ipilimumab** (anticorps anti CTLA4) en perfusion intraveineuse de 90 min « 04 injections; cycle de 21jrs » (associé dans certains cas au nivolumab);

# ESMO 2020

Table 4. Summary of stage subgroup eligibility criteria and RFS efficacy data for adjuvant trials

Study	Design	Stage—AJCC seventh edition (all patients NED)				
		IIC	IIIA	IIIB	IIIC	IV
ECORTC 18071 [53]	Ipilimumab 10 mg/kg versus placebo		SN >1 mm	HR 0.75	HR 1.00, 1-3 LNs	
			HR 0.98		HR 0.68, ≥4 LNs	
ECORTC 1325 [57]	Pembrolizumab versus placebo		SN >1 mm	HR 0.58	HR 0.58	
			HR 0.38			
CheckMate 238 [55, 56]	Ipilimumab 10 mg/kg versus nivolumab			HR 0.68	HR 0.68	HR 0.68
BRIM8 [71]	Vemurafenib versus placebo	HR 0.0 NE	SN >1 mm	HR 0.63	HR 0.8	
			HR 0.52			
COMBI-AD [62]	Dabrafenib/trametinib versus placebo		SN >1 mm	HR 0.50	HR 0.45	
			HR 0.44			

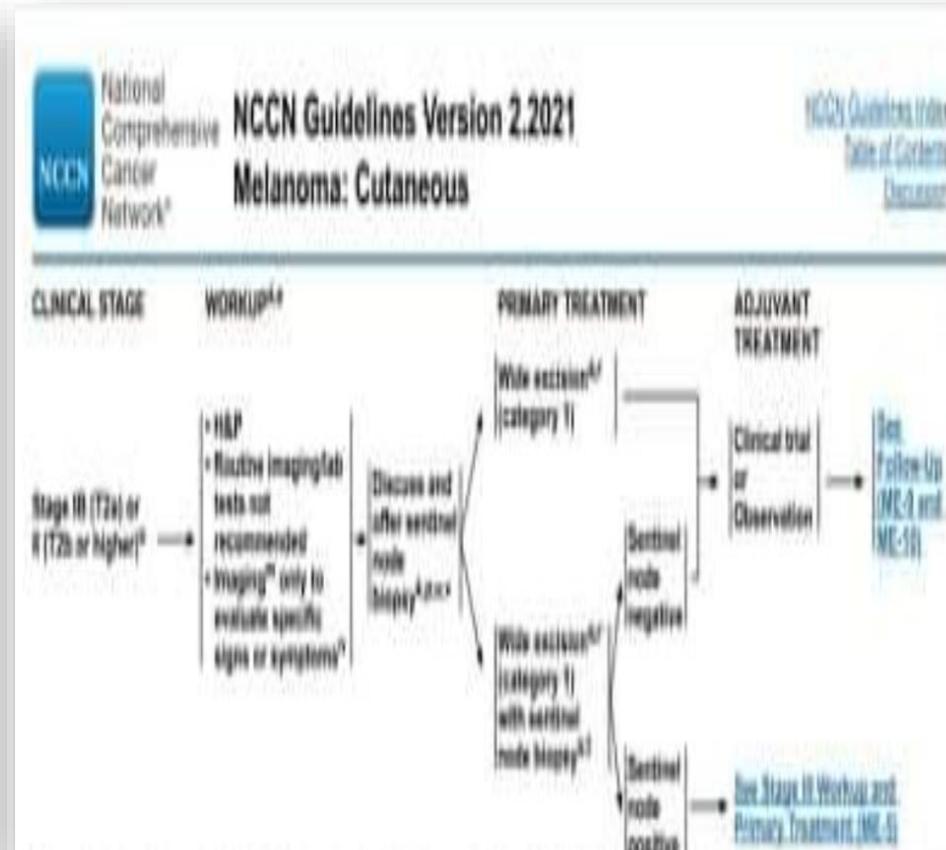
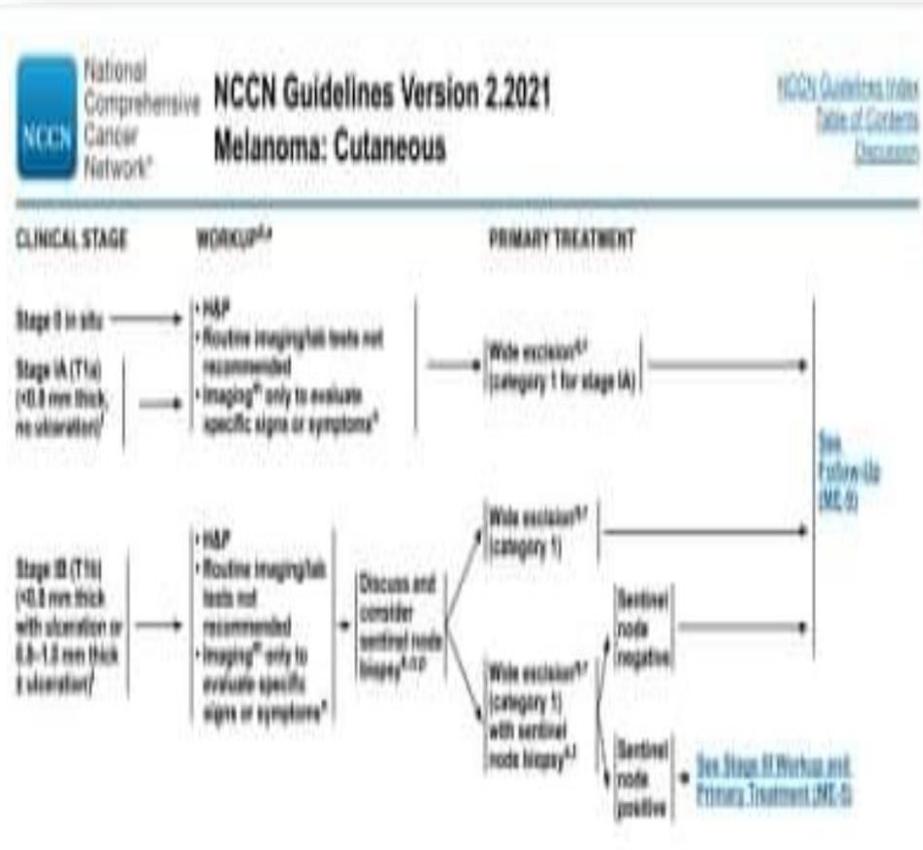
Note: All trials including stage IIA patients requested a minimum SN diameter of 1 mm. All stage III patients included in these trials had a dissection.

AJCC, American Joint Committee on Cancer; ECORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR, hazard ratio; LN, lymph not established; NED, no evidence of disease; PFS, recurrence-free survival; SN, sentinel node.

Table 3. ESMO-MCBS table for new therapies/indications in melanoma\*

Therapy	Disease setting	Trial	Control	Absolute survival gain	HR (95% CI)	QoL/toxicity	ESMO-MCBS score <sup>b</sup>
Nivolumab with ipilimumab	First-line advanced or metastatic melanoma	Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067) [58, 59] Phase II NCT01844505	Ipilimumab PFS: 2.9 months OS: 19.9 months 3-year OS: 34%	PFS gain: 8.6 months 3-year OS gain: 24%	PFS HR: 0.42 (0.35-0.51) OS HR: 0.55 (0.44-0.68)		4 (Form 2a)
Nivolumab	First-line advanced or metastatic melanoma	Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067) [58, 59] Phase II NCT01844505	Ipilimumab PFS: 2.9 months OS: 19.9 months 3-year OS: 34%	PFS gain: 4 months OS gain: 17.7 months 3-year OS gain: 18%	PFS HR: 0.53 (0.44-0.64) OS HR: 0.65 (0.53-0.79)		4 (Form 2a)
Cobimetinib with vemurafenib	First-line unresectable or metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation	A Study Comparing Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With Metastatic Melanoma [60] Phase II NCT01685119	Vemurafenib+placebo PFS: 7.2 months OS: 17.4 months	PFS gain: 5.1 months OS gain: 4.9 months	PFS HR: 0.58 (0.46-0.72) OS HR: 0.70 (0.55-0.90)	9% reduction skin cancer	4 (Form 2a)
Ipilimumab	Adjuvant stage II melanoma	Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage II Melanoma [53] Phase II NCT00636168	Placebo OS: 54.40%	Primary outcome 5-year DFS OS gain: 11%	OS HR: 0.76 (0.64-0.89)		A (Form 1)
Trametinib with dabrafenib	First-line unresectable or metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation following complete resection	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E Cutaneous Melanoma [61] Phase II NCT01597908	Vemurafenib PFS: 7.3 months OS: 1-year survival 65%	PFS gain: 4.1 months OS gain: 1-year survival 7%	PFS HR: 0.56 (0.46-0.69) OS HR: 0.69 (0.53-0.89)	17% reduction skin cancer	4 (Form 2b)

# NCCN 2021



# NCCN 2021

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 2.2021**  
**Melanoma: Cutaneous**

*NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion*

CLINICAL STAGE	WORKUP <sup>1</sup>	INITIAL TREATMENT	RESPONSE ASSESSMENT	SUBSEQUENT TREATMENT	ADJUVANT TREATMENT
Stage II (clinical satellite in-transit) <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Core biopsy or FNA if feasible. If needle biopsy is not possible, excisional biopsy is acceptable</li> <li>• Imaging<sup>3</sup> for baseline staging and to evaluate specific signs or symptoms</li> <li>• BRAF mutation testing<sup>4</sup></li> </ul>	<p><b>Limited resectable disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complete excision to clear margins<sup>5</sup></li> <li>• Intralesional T-VEC</li> <li>• Systemic therapy<sup>6,7,8,9,10</sup></li> </ul> <p><b>Unresectable disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic therapy<sup>6,7,8,9,10</sup> (preferred)</li> <li>• Local therapy options:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intralesional injection options:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Talimogene herpesvirus (T-VEC)<sup>11,12</sup> (category 1)</li> <li>• IL-2<sup>13</sup> (category 2B)</li> </ul> </li> <li>• Topical imiquimod for superficial dermal lesions (category 2B)<sup>14</sup></li> <li>• Consider RT<sup>15,16</sup> (category 2B)</li> </ul> </li> <li>• Palliation of symptomatic disease:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Limited excision</li> <li>• Local ablation therapy (category 2B)</li> </ul> </li> <li>• Regional therapy options:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolated limb infusion/perfusion (ILIP) with melphalan</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No evidence of disease (NED)</li> <li>• Less than complete resection</li> </ul>	<p>See Initial Treatment for Unresectable Disease (ME-2)</p> <p>Residual/progressive unresectable disease</p> <p>Residual resectable disease</p> <p>NED after local or regional therapy</p> <p>NED after systemic therapy</p>	<p><b>Options<sup>17</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic therapy options<sup>18</sup></li> <li>• Preferred regimens               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab<sup>19,20</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>21,22</sup></li> <li>• Dabrafenib/trametinib<sup>23,24</sup> for patients with BRAF V600-activating mutation</li> </ul> </li> <li>• Observation</li> </ul> <p>See Initial Treatment for Limited Resectable Disease (ME-7)</p> <p>Consider adjuvant systemic therapy options listed above (category 2B) or Observation</p> <p>Observation or continue same class of systemic therapy</p>

**See footnotes on ME-2A**

Notes: All recommendations are category 1B unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is to be a clinical trial. Participation in clinical trials is respectfully encouraged.

ME-1

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines Version 2.2021**  
**Melanoma: Cutaneous**

*NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion*

CLINICAL/PATHOLOGIC STAGE <sup>1</sup>	WORKUP	PRIMARY TREATMENT <sup>2</sup>	ADJUVANT TREATMENT
Stage IIA (sentinel node positive)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider imaging<sup>3</sup> for baseline staging</li> <li>• Imaging<sup>3</sup> to evaluate specific signs or symptoms</li> <li>• Consider BRAF mutation testing<sup>4</sup></li> </ul>	<p>Radical basin ultrasound (US) surveillance<sup>5</sup> (preferred)</p> <p>or</p> <p>Completion lymph node dissection (CLND)</p>	<p><b>Options<sup>6</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic therapy</li> <li>• Preferred regimens               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab<sup>7,8,9,10,11</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>12,13,14,15,16</sup></li> <li>• Dabrafenib/trametinib<sup>17,18,19,20,21,22</sup> for patients with BRAF V600-activating mutation</li> </ul> </li> <li>• Observation<sup>23,24</sup></li> </ul> <p>See Follow-up (ME-10)</p>
Stage IIB/IC/D (sentinel node positive) <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imaging<sup>3</sup> for baseline staging and to evaluate specific signs or symptoms</li> <li>• BRAF mutation testing<sup>4</sup></li> </ul>		<p>See ME-5</p>
Stage III (clinically positive node(s)) <sup>2</sup>			<p>See footnotes on ME-5A</p>

**See footnotes on ME-5A**

Notes: All recommendations are category 1B unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is to be a clinical trial. Participation in clinical trials is respectfully encouraged.

ME-5

# NCCN 2021



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2021 Melanoma: Cutaneous

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

CLINICAL/  
PATHOLOGIC  
STAGE

WORKUP

Stage IV  
Metastatic

- Biopsy to confirm<sup>100</sup>
- LDH
- Imaging<sup>101</sup> for baseline staging and to evaluate specific signs and symptoms

See Treatment for Limited (Resectable),  
or Disseminated (Irresectable) Disease  
(ME.1E)

<sup>100</sup>See [Principles of Imaging \(White, NC.0\)](#).

<sup>101</sup>Initial presentation with stage IV disease or clinical recurrence should be confirmed pathologically whenever possible or if clinically indicated. Biopsy techniques may include core (preferred), FNA, incisional/partial, or excisional. Tissue is always preferred over cytology for molecular analysis. Obtain tissue to ascertain alterations in BRAF and in the appropriate clinical setting, KIT from either biopsy of the melanocyst (preferred) or archival material if the patient is being considered for targeted therapy. Consider broader genomic profiling if the test results might guide future treatment decisions or eligibility for participation in a clinical trial. See [Types of Biopsy and Pathology \(RE.B\)](#) and [See Principles of Molecular Testing \(ME.C\)](#).

**Note:** All recommendations are category 1B unless otherwise indicated.  
Clinical Trial: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- ◆ Mélanome localisé: **exérèse chirurgicale élargie** avec marges fonction de l'indice de Breslow + surveillance à vie

- ◆ Mélanome avec envahissement GGre: **curage chirurgical** pas d'indication à un traitement adjuvant, parfois interféron alpha.

+Faible dose: 3 M UI/ m<sup>2</sup> 3x/ S en S/C pendant 18 mois si N0

+Forte dose: 20MUI/ m<sup>2</sup> IV/J 5J/7 pendant un mois puis 10MUI/m<sup>2</sup> en S/C 3x/s pendant 11mois si N+.

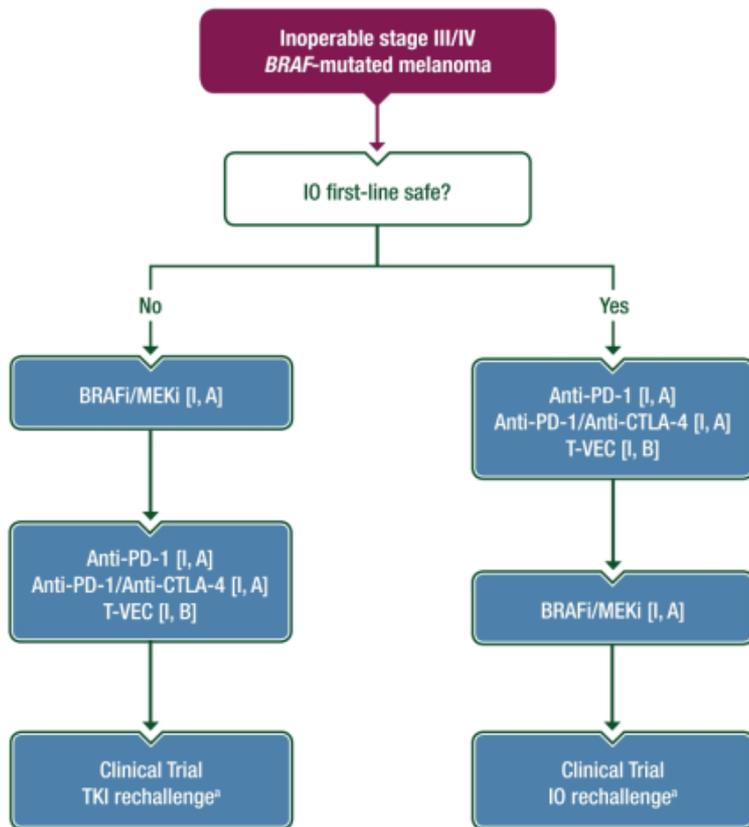
- ◆ Mélanome avec métastase viscérale :
  - chirurgie si lésion unique
  - chimiothérapie peu efficace
  - radiothérapie seulement à visée antalgique.

- De nombreux protocoles de chimiothérapies, de thérapeutiques ciblées ou d'immunothérapie sont en cours dans les grands centres.

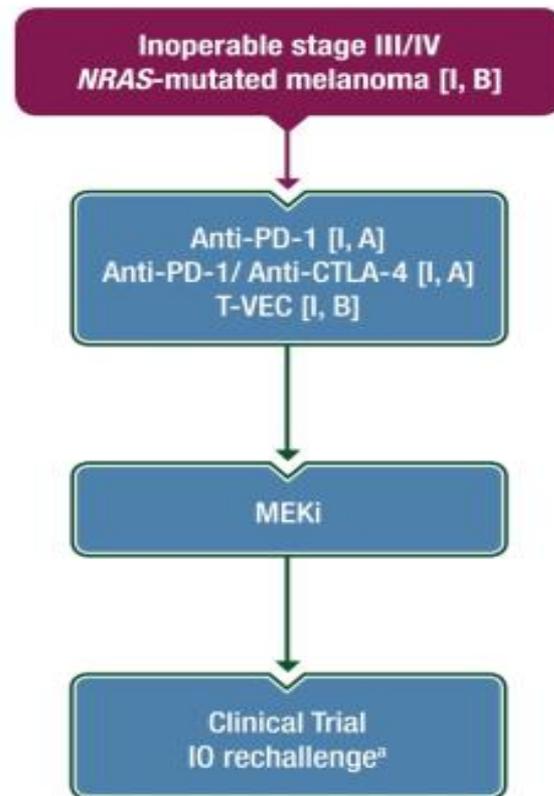
-Combinaison une chimiothérapie ou une thérapie ciblée avec une immunothérapie type ipilimumab.

-Combinaison de plusieurs thérapies ciblées comme inhibiteur B-RAF associé à des inhibiteurs Mek ou m-TOR.

# ESMO 2020



**Figure 3.** Treatment algorithm for inoperable stage III and IV BRAF-mutated melanoma.



**Figure 4.** Treatment algorithm for inoperable stage III and IV NRAS-mutated melanoma.

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

## Stade métastatique ou non opérable:

### +**Traitement local:** selon la localisation:

- Poumon: chirurgie; radiofréquence; RT stéréotaxique
- Foie: idem; cryothérapie; chimio-embolisation
- Os: RT antalgique, chirurgie si fracture
- Cutanée: chirurgie si R0 possible; perfusion du membre isolé; ...

### +**Traitement systémique:**

#### **-BRAF muté:**

1ère ligne: -Evolution rapide: vémurafenib

-Evolution lente: Vémurafenib ou Dacarbazine ( fotémustine si métastase cérébrales)

2ème ligne: -Agressif : Dacarbazine ( fotémustine si métastase cérébrales)

-Lent: swith Dacarbazine /Vémurafenib ou autre thérapie ciblée

#### **-BRAF non muté:**

1ère ligne: Dacarbazine ( fotémustine si métastase cérébrales)

2ème ligne: -Agressif: Fotemustine

-Lent: Ipilimumab; autres: temozolomide

# EVOLUTION

- Guérison possible au stade 1, exceptionnelle aux autres stades
- Récidives cutanées et ganglionnaires : la 1<sup>ière</sup> récurrence d'un mélanome est dans 70 % des cas cutanée ou ganglionnaire, c'est la raison pour laquelle l'auto-surveillance et l'examen clinique sont privilégiés pour la surveillance
- Pour les mélanomes de mauvais pronostic (épaisseur >1.5 mm), le risque de récurrence ou de métastase est maximal pendant les 2 premières années.

# PREVENTION

- ◆ éviter les fortes expositions solaires, photoprotection (vestimentaire >> écrans)
- ◆ Dépistage des sujets à risque par examen clinique régulier chez 1 dermatologue
- ◆ Surveillance des patients ayant déjà eu 1 MM

70 % des mélanomes sont liées à des expositions excessives de soleil, donc il est donc conseiller:

- ❖ D'éviter l'exposition de soleil entre 12H et 16H
- ❖ De se protéger avec des vêtements, un chapeau et des lunettes de soleil
- ❖ D'appliquer une crème solaire haute protection, au moins 20 minutes avant de sortir et au minimum toutes les 2 heures.

# SURVEILLANCE

## Clinique:

- Stade I: chaque 6mois pendant 5ans puis chaque an.
- Stade II et III: chaque 3 mois pendant 5ans puis chaque an.

## Radiologique:

- Stade I: aucun.
- IIa - IIb: Echo locorégionale chaque 3-6 m pendant 5 ans.
- IIc – III, IV : Echo locorégionale chaque 3-6 m pendant 5 ans plus TDM TAP et cérébrale: rythme au cas par cas.

# SURVIE

## ■ Stades cliniques :

- ◆ Stade 1 : mélanome localisé = 70 % de survie à 5 ans
- ◆ Stade 2 : métastases ganglionnaires régionales = 30 % de survie à 5 ans
- ◆ Stade 3 : métastases à distances = moins de 20 % de survie à 5 ans (atteinte viscérale = survie globale 3 à 6 mois).

## ■ Epaisseur tumorale maximale : **indice de breslow+++** = mesurée de la partie supérieure de la granuleuse de l'épiderme jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde

Si  $< 0.75$  mm  $\rightarrow$  96% de survie à 5 ans

Si  $> 4$  mm  $\rightarrow$  44% de survie à 5 ans

# CONCLUSION

- ❖ 90% des mélanomes apparaissent sur la peau.
- ❖ Les plus dangereux des cancers cutanés.
- ❖ Actuellement , plusieurs types de traitements médicamenteux sont utilisés pour traiter ces tumeurs: des molécules d'immunothérapie, thérapie ciblée et de chimiothérapie classique; ils ont évolué ces dernières années.
- ❖ De nouvelles drogues sont aujourd'hui accessibles, d'autres sont en cours de développement.