

Recommandations pour la Pratique Clinique : Standards, Options et Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO

Texte court

S. Négrier, P. Saiag, B. Guillot, O. Verola, M.-F. Avril, C. Bailly, D. Cupissol, S. Dalac, A. Danino, B. Dreno, J.-J. Grob, M.-T. Leccia, C. Renaud-Vilmer, L. Bosquet

Classification

Six classifications internationales différentes ont été successivement établies pour définir les stades cliniques de mélanome. Le système de classification à 3 grades n'est plus utilisé en France.

La classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons et dans la littérature est celle de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

La 6^e édition de la classification AJCC/UICC est une classification pronostique basée sur des courbes de survie. Elle ne s'apparente pas à une classification d'indication thérapeutique. De ce point de vue, la classification AJCC/UICC antérieure semble plus pertinente et est de plus utilisée dans les publications faites jusqu'à présent. Cette 6^e classification a été validée par une analyse pronostique concernant 17 600 malades suivis de manière prospective. Les points nouveaux sont la prise en compte de l'ulcération de la tumeur primitive et du statut du ganglion sentinelle (s'il est pratiqué). Elle a mis en évidence des groupes de patients dont le pronostic favorable permet de ne pas leur proposer de traitements adjuvants intensifs. Elle permet de classer les patients en groupes plus homogènes, ce qui devrait faciliter l'analyse des essais thérapeutiques.

En conclusion, la 5^e et la 6^e édition de la classification AJCC/UICC peuvent actuellement être utilisées.

Marges d'exérèse

CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'améliore pas le pronostic des mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm par rapport à une marge de 1 à 2 cm (aucune différence significative en termes de survie globale ou de survie sans récurrence) (niveau de preuve B1). Les données disponibles

sur les effets indésirables sont insuffisantes pour permettre de conclure en termes de bénéfices/risques pour les mélanomes dont l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfice/risques, pour des mélanomes dont l'épaisseur est supérieure à 4 mm.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer les marges d'exérèse optimales, en termes de bénéfices/risques, pour des mélanomes *in situ*. Pour le cas particulier des mélanomes lentigineux (type Dubreuilh) une marge de 0,5 cm ne semble pas suffisante pour obtenir un taux de guérison acceptable (niveau de preuve B2), et ce d'autant plus que l'extension infraclinique des lésions est responsable d'un nombre important de rechutes.

JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

Il existe actuellement en France deux propositions consensuelles sur la taille des marges d'exérèse : les références médicales établies par l'ANDEM en 1994 et les propositions faites lors de la conférence de consensus française de 1995. Les recommandations proposées par l'ANDEM en 1994, en fonction de l'épaisseur de la tumeur, restent conformes aux nouvelles données identifiées dans la littérature et ont donc été adoptées dans le cadre de ces recommandations pour la pratique clinique :

- marge de 0,5 cm pour les mélanomes *in situ*,
- marges de 1 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow inférieur ou égal à 1 mm,
- marges de 1 à 2 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow compris entre 1,01 et 2 mm,
- marges de 2 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow compris entre 2,01 et 4 mm,
- marges de 2 à 3 cm pour les mélanomes avec un index de Breslow supérieur à 4 mm.

Aucun bénéfice des marges supérieures à 3 cm n'a actuellement été démontré.

Pour les lentigo malins (type Dubreuilh) non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut 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, soit par chirurgie de Mohs, soit par chirurgie en plusieurs temps avant fermeture. Cette proposition peut paraître maximaliste, mais il ne faut pas sous-estimer le fait que c'est justement dans le cas des mélanomes de Dubreuilh que le problème esthétique est le plus crucial, compte tenu de la localisation faciale très prédominante de cette forme clinique.

CONFRONTATION

Les nouvelles données identifiées convergent avec les données présentées dans les documents initiaux et ne modifient pas la classification en Standards et Options. Les marges d'exérèse recommandées ont été globalement revues et légèrement abaissées par rapport aux marges définies par l'ANDEM en 1994 et la conférence de consensus française de 1995. Des recommandations spécifiques ont été ajoutées pour le cas particulier des mélanomes de Dubreuilh.

RECOMMANDATIONS

Les marges d'exérèse doivent être adaptées à l'épaisseur de la tumeur et aucune marge supérieure à 3 cm ne doit être réalisée (standard).

Épaisseur de Breslow (classification)	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome <i>in situ</i> (pTis)	=> 0,5 cm
0-1 mm (Pt1)	=> 1 cm
1,01-2 mm (Pt2)	=> 1-2 cm
2,01-4 mm (Pt3)	=> 2 cm
> 4 mm (Pt4)	=> 2-3 cm

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 (recommandations, accord d'experts).

Exérèse du ganglion sentinelle (patients NO clinique)

MODALITÉS D'IDENTIFICATION ET DE PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE

Les modalités d'identification et de prélèvement sont relativement standardisées et établies. L'utilisation d'un radiocolloïde avec ou sans bleu semble la technique la plus performante (niveau de preuve B2). La conférence de consensus d'Augsburg recommande l'utilisation du ^{99m}Tc associé à l'utilisation d'une sonde gamma quelle que soit la localisation du mélanome et en particulier pour les mélanomes de la tête et du cou, zone dans laquelle la complexité du système lymphatique rend plus difficile l'identification du ganglion sentinelle.

MODALITÉS D'ANALYSE DU GANGLION SENTINELLE

Les modalités de réalisation de l'analyse anatomopathologique du ganglion sentinelle sont hétérogènes et non standardisées. Le nombre de coupes recommandées varie de 1 à 20 selon les études. Le protocole adopté par l'EORTC consiste à faire 20 coupes (étalées sur 6 niveaux) par demi-ganglion (coloration à l'hématoxyline-éosine (HE) et analyse immunohistochimique (IHC) par anticorps anti-protéine S100, HMB45 et PAN melanoma Plus®). Le protocole établi par la conférence de consensus d'Augsburg recommande 10 coupes de 4 microns par demi-ganglion avec alternance de colorations à l'hématoxyline-éosine (coupes 1, 3, 5 et 10) et de marquages immunohistochimiques (anti-protéine S100 pour la coupe 2, HMB45 pour la coupe 4).

L'examen extemporané manque de sensibilité et entraîne une perte de matériel tissulaire potentiellement préjudiciable à l'étude anatomopathologique ultérieure.

Les données disponibles concernant les études de biologie moléculaire restent encore expérimentales et leurs résultats ne peuvent conditionner la conduite thérapeutique.

VALEUR PRONOSTIQUE DU GANGLION SENTINELLE

Le taux de récurrence semble plus élevé en cas de ganglion sentinelle positif (niveau de preuve B2).

Le statut du ganglion sentinelle semble être un facteur pronostique indépendant sur la survie sans récurrence. L'envahissement du ganglion sentinelle semble avoir une valeur péjorative sur la survie sans récurrence (niveau de preuve B2). Les données de la littérature concernant la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle sur la survie globale sont contradictoires (niveau de preuve C).

JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

La technique du ganglion sentinelle, dans le cadre du traitement du mélanome, nécessite une étroite collaboration entre dermatologues, médecins nucléaires, chirurgiens plasticiens et pathologistes. La méthode scintigraphique est actuellement la technique de référence. La technique chirurgicale nécessite un apprentissage. L'examen anatomopathologique fait appel à l'histologie standard, à l'immunohistochimie, et parfois à la biologie moléculaire. L'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être envisagée que comme une technique permettant d'obtenir un nouveau facteur pronostique. Son impact sur la survie et/ou la survie sans récurrence n'est actuellement pas évalué de manière satisfaisante. Le statut du ganglion sentinelle pourra éventuellement permettre d'identifier une sous-population de patients présentant un risque significativement augmenté de récurrence. En l'absence de thérapeutique concernant cette sous-population, la mise en œuvre de l'exérèse du ganglion sentinelle ne peut être qu'une option, sans évidence prouvée en termes d'impact sur l'évolution de la maladie. Il n'est actuellement pas possible de déterminer si la découverte de micrométastases par cette technique doit conduire ou non à proposer un curage ganglionnaire complémentaire ou un traitement adjuvant.

Un curage réalisé en cas de ganglion sentinelle positif conduit à la détection de métastases supplémentaires dans 16 à 28 % des cas selon les études.

Les données présentées par Morton *et al.* au congrès de l'ASCO 2005 n'ont pas été prises en compte pour l'établissement des recommandations. À ce jour, ces données n'ont pas été publiées et les résultats présentés dans l'abstract disponible concernant les données de survie sont très contestables méthodologiquement.

La procédure d'exérèse du ganglion sentinelle ne fait pas partie du traitement standard et doit donc, pour l'instant, être réalisée dans le cadre d'études cliniques. Il ne semble pas raisonnable d'envisager l'exérèse du ganglion sentinelle pour des tumeurs de moins de 1 mm d'épaisseur ou sans ulcération.

Le problème de la standardisation de la technique, lorsque celle-ci est réalisée, est récurrent : on retrouve dans la littérature des pratiques très variées allant de 1 à 3 niveaux avec ou sans immunohistochimie jusqu'aux coupes sériées (eg. 1 000 coupes par tranches de 3 microns), en passant par des intermédiaires plus ou moins compatibles avec l'exercice médical. S'il paraît donc impossible de parler de standard en la matière, il semble cependant acceptable de proposer des recommandations minimales, à savoir l'inclusion en totalité du ganglion coupé en tranches de 3 à 5 mm et l'utilisation de l'immunohistochimie au moins sur un niveau de coupe, voir l'utilisation du protocole accepté par l'EORTC (6 niveaux avec alternance HE et IHC).

CONFRONTATION

La place de l'exérèse du ganglion sentinelle n'a pas été abordée en détail dans les documents initiaux de 1995 et 1998 et n'avait donc pas fait l'objet de recommandations. Les nouvelles données identifiées ont permis de définir des Standards et des Options pour cette intervention. L'exérèse du ganglion sentinelle peut être indiquée en option pour les patients porteurs d'un mélanome supérieur à 1 mm d'épaisseur ou ulcéré, dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation (accord d'experts).

RECOMMANDATIONS

L'exérèse du ganglion sentinelle n'est pas recommandée de façon systématique chez les patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable (standard, accord d'experts).

L'exérèse du ganglion sentinelle, réalisée par une équipe entraînée, peut être proposée dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation pour les mélanomes supérieurs à 1 mm d'épaisseur ou ulcérés (option, accord d'experts).

Traitements adjuvants

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES

L'interféron-alpha 2a est indiqué chez les patients atteints d'un mélanome de stade II (AJCC) (Breslow > 1,5 mm sans

atteinte ganglionnaire, ni extension cutanée) et sans maladie décelable après exérèse chirurgicale (AMM européenne).

L'interféron-alpha 2b est indiqué dans le traitement adjuvant du mélanome chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire des ganglions lymphatiques (clinique ou pathologique) (AMM européenne).

Il n'existe pas d'indication de l'interféron gamma ou bêta dans le traitement des mélanomes malins.

CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Curage ganglionnaire prophylactique systématique

Aucun bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique après exérèse de mélanome n'a été démontré. Le curage ganglionnaire prophylactique systématique n'améliore pas la survie globale par rapport au curage ganglionnaire retardé ou à l'absence de curage ganglionnaire chez les patients atteints d'un mélanome cutané cliniquement NO (niveau de preuve A).

Immunothérapie

Interféron

L'IFN γ n'améliore pas la survie des patients atteints d'un mélanome cutané (niveau de preuve B1).

L'interféron-alpha à très faibles doses (1 MUI) ou de très courte durée (< 3 mois) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané, quel que soit le stade (niveau de preuve B1). Deux essais randomisés sur 5 ont rapporté des résultats en faveur de l'interféron-alpha à faible dose en termes de survie sans récurrence et aucun de ces essais n'a mis en évidence de résultat significatif sur la survie globale. L'interféron-alpha à faibles doses (3 MUI) n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané présentant un envahissement ganglionnaire clinique (niveau de preuve B1). En revanche, l'interféron-alpha à faibles doses (3 MUI) semble améliorer la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable, sans effet sur la survie globale (niveau de preuve B1).

Un seul des 3 essais randomisés a rapporté des résultats en faveur de l'interféron-alpha à haute dose en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Une seule des deux méta-analyses a évalué l'efficacité de l'interféron à haute dose sur le taux de récurrence et sur la survie globale. L'interféron-alpha à hautes doses (20 MUI/m²/jour en intraveineuse pendant 1 mois puis 10 MUI/m² en sous-cutané 3 fois par semaine pendant 48 semaines) semble améliorer la survie sans récurrence (niveau de preuve C), mais ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané (niveau de preuve C).

L'association IL-2 et IFN-alpha ne semble pas améliorer ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints de mélanomes cutanés opérés.

Vaccination

Aucun des procédés de vaccination utilisés jusqu'à ce jour n'a mis en évidence une différence significative sur la survie sans récurrence ou sur la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané résectionné avec ou sans envahissement ganglionnaire et dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm (niveau de preuve B1).

Levamisole

Le levamisole en situation adjuvante n'améliore pas la survie des patients porteurs d'un mélanome cutané opéré (niveau de preuve A).

Chimiothérapie

La dacarbazine en situation adjuvante n'améliore pas la survie des patients porteurs d'un mélanome cutané opéré (niveau de preuve A). Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure sur le bénéfice/risque du méthyl-CCNU en situation adjuvante chez les patients porteurs d'un mélanome cutané.

Hormonothérapie

L'acétate de mégestrol n'améliore ni la survie globale, ni la survie sans récurrence des patients atteints d'un mélanome cutané opéré (niveau de preuve C).

Perfusion de melphalan sur membre isolé

La perfusion de melphalan sur membre isolé ne semble pas améliorer la survie globale des patients atteints d'un mélanome cutané (niveau de preuve C).

Radiothérapie

Les données disponibles sont insuffisantes pour conclure en termes de bénéfice/risque sur l'intérêt de la radiothérapie en situation adjuvante chez les patients atteints d'un mélanome cutané.

JUGEMENT ARGUMENTÉ DES EXPERTS

Il n'existe aucune indication de traitement adjuvant par radiothérapie au stade locorégional de l'évolution du mélanome, même après un curage et rupture capsulaire ganglionnaire. Les données actuellement disponibles concernant la radiothérapie sont insuffisantes pour recommander son utilisation en situation adjuvante en dehors d'essais thérapeutiques.

Aucune indication de chimiothérapie adjuvante ne doit être maintenue dans le cas d'un mélanome localisé. Aucune étude clinique contrôlée n'a pu faire la preuve d'une quelconque efficacité des cytostatiques à ce stade, même dans les tumeurs les plus épaisses. Il est donc logique de ne pas proposer de chimiothérapie adjuvante après exérèse d'un mélanome, ni après exérèse d'adénopathies envahies en dehors d'essais thérapeutiques.

Les études contrôlées sur la chimiothérapie sur membre isolé perfusé en adjuvant ont montré l'absence d'impact de cette méthode sur la survie globale ou la survie sans récurrence. Cette technique n'est donc pas indiquée. Elle ne peut être recommandée que dans le cadre d'essais thérapeutiques et doit être réalisée par des équipes entraînées.

Aucun procédé de vaccination n'a démontré à ce jour une efficacité en situation adjuvante dans les mélanomes. Les données actuellement disponibles ne permettent donc pas de recommander la vaccination dans les traitements des patients atteints d'un mélanome cutané en dehors d'essais thérapeutiques.

L'interféron-alpha dispose d'une AMM en France dans le mélanome de « mauvais pronostic initial ». Cependant, l'efficacité de ce traitement en termes de survie globale est contestée et insuffisamment démontrée pour ne faire considérer cette thérapeutique adjuvante autrement que comme une option. Il est recommandé de poursuivre les études cliniques pour évaluer la balance des bénéfices/risques de l'interféron-alpha, notamment pour les patients porteurs d'un mélanome dont l'épaisseur est supérieure à 1,5 mm et/ou présentant un envahissement ganglionnaire.

L'hétérogénéité des classifications utilisées à travers l'ensemble des études analysées ne permet pas une comparaison aisée des résultats d'une étude à l'autre. Il est donc nécessaire d'établir une description clinique et fonctionnelle des patients. La 6^e édition de la classification AJCC n'a été utilisée dans aucun des essais analysés et ne permet donc pas de définir des sous-groupes de patients liés à cette classification pour établir des recommandations pour la pratique clinique concernant l'interféron adjuvant. Deux groupes de patients doivent être distingués :

- les patients dont l'épaisseur de la tumeur est inférieure ou égale à 1,5 mm et sans envahissement ganglionnaire clinique ou histologique,
- les patients dont l'épaisseur de la tumeur est supérieure à 1,5 mm et/ou présentant un envahissement ganglionnaire clinique ou histologique.

CONFRONTATION

Les nouvelles données identifiées convergent avec les données présentées dans le document initial et ne modifient pas la classification en Standards et Options. L'interféron-alpha reste indiqué en option (accord d'experts). Les caractéristiques des patients auxquels s'appliquent les options et les modalités d'administration de l'interféron ont été précisées. La chimiothérapie sur membre isolé perfusé, la chimiothérapie systémique, l'hormonothérapie, les procédés de vaccination et la radiothérapie ne sont pas indiqués dans le traitement adjuvant des patients opérés d'un mélanome cutané en dehors d'essais thérapeutiques.

RECOMMANDATIONS

Aucun traitement adjuvant n'est indiqué pour les patients porteurs d'un mélanome avec un Breslow \leq 1,5 mm et NO clinique (standard, accord d'experts).

Les patients porteurs d'un mélanome avec un Breslow $>$ 1,5 mm et/ou N+ histologique, le curage prophylactique systématique est contre-indiqué (standard). Trois options thérapeutiques peuvent être envisagées pour ces patients :

- l'absence de traitement adjuvant,

■ l'interféron-alpha à faible dose (3 MUI) pendant 18 mois pour les patients sans envahissement ganglionnaire histologique,

■ l'interféron-alpha à haute dose (20 MUI/m²/jour iv pendant 1 mois, puis 10 MUI/m² sc 3 x/semaine pendant 48 semaines) pendant 1 an pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire histologique.

Les traitements adjuvants systémiques à base de levamisole, BCG ou dacarbazine ne sont pas recommandés en dehors d'essais thérapeutiques.

La perfusion de membre isolé n'est pas recommandée en dehors d'essais thérapeutiques et doit être réalisée par des équipes entraînées.

Bilan et suivi des patients opérés sans métastases à distance

VALEUR DIAGNOSTIQUE DES EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Depuis 1975, la radiologie a vécu une véritable explosion technologique et est devenue l'imagerie médicale. Ceci pose un problème méthodologique : beaucoup de séries prospectives solides qui se sont intéressées à l'apport d'une technique, ou qui ont comparé deux techniques sont « démodées » par les progrès récents. À l'inverse, l'intérêt des avancées technologiques n'est pas toujours étayé par des études cliniques prospectives fiables.

Au total :

■ La radiographie pulmonaire est peu performante pour mettre en évidence une maladie métastatique (niveau de preuve B2).

■ L'échographie « dite ganglionnaire » est plus sensible et spécifique que l'examen clinique (niveau de preuve A). Les rapports de vraisemblance positifs et négatifs de l'échographie ganglionnaire sont supérieurs à la palpation pour la détection précoce des métastases ganglionnaires au cours du suivi des patients opérés de mélanome. La valeur de l'échographie ganglionnaire chez des patients ayant subi la technique du ganglion sentinelle, et qui ont en principe un risque plus faible d'évolution vers l'atteinte ganglionnaire ultérieure, n'a pas été étudiée.

■ La TEP-FDG semble performante pour la détection des métastases à distance, le bilan des rechutes ou la recherche de récurrence mais ces résultats doivent être analysés en regard des possibilités thérapeutiques et confirmés dans le cadre de protocoles évalués. En revanche, la TEP-FDG n'est pas performante pour la recherche de métastases ganglionnaires (niveau de preuve B2).

■ La cytoponction ganglionnaire pratiquée sur les images découvertes par échographie semble performante dans les centres ayant une bonne expérience. Elle n'a cependant en pratique une valeur absolue que si elle est positive.

■ Il n'existe pas à ce jour de marqueur tumoral validé pour le mélanome et les bilans biologiques de routine sont toujours normaux en l'absence de métastases.

QUEL BILAN INITIAL AU MOMENT DU DIAGNOSTIC ?

Jugement argumenté des experts

Un bilan d'extension est réalisé en cas de diagnostic de tumeur maligne. Ce bilan est motivé par la nécessité d'avoir connaissance de l'extension locorégionale de la maladie. Le bilan à distance est indiqué en fonction de l'extension de la tumeur primitive. Les modalités de la réalisation du bilan initial varient fortement d'un pays à l'autre, voire d'un établissement à un autre. Le comportement métastatique du mélanome est très variable et aucun critère ne permet de prédire si la tumeur métastatera d'abord dans les ganglions ou à distance. Cependant, la dissémination locorégionale (métastases ganglionnaires ou métastases en transit) est la plus fréquente (70 % des cas).

Le principal mode de récurrence de cette pathologie étant ganglionnaire, il semble important de mettre en œuvre les moyens nécessaires d'une détection précoce des métastases ganglionnaires et ce d'autant plus qu'il est vraisemblablement intéressant d'opérer précocement une métastase ganglionnaire régionale lorsqu'elle commence à croître avant que plusieurs éléments de la chaîne soient massivement envahis. Cependant, aucune étude n'a évalué correctement l'impact, sur la survie des patients, du bilan initial au moment du diagnostic et s'il est acquis que l'examen clinique corps entier du patient est le seul examen utile, la question d'une imagerie de départ pour optimiser le suivi par la suite reste posée.

Ainsi, l'échographie « dite ganglionnaire » semble pouvoir être proposée en option lors du bilan initial de la tumeur primitive pour les patients atteints d'un mélanome cutané de stades II et III AJCC. Une TDM peut également être proposée pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC) et pour les patients présentant une tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur avec ulcération. Malgré la supériorité probable de l'IRM par rapport à la TDM pour la détection des métastases viscérales abdominales, cérébrales et osseuses, la prise en compte des considérations financières et d'accès aux machines IRM explique que la TDM reste l'examen de référence. Une radiographie du thorax et une échographie abdominale peuvent également être réalisées, en particulier pour les patients de stades IIA et IIB pour lesquels un traitement adjuvant est envisagé (accord d'experts). Un examen TEP peut également être proposé pour les stades III AJCC (accord d'experts).

Toutefois, une réponse fondée et définitive aux problèmes de l'utilité du *staging* initial ne pourra être donnée qu'au moment où des patients présentant une maladie au même stade, avec les mêmes facteurs pronostiques, pourront être randomisés dans une étude comparant, d'une part, une investigation minimale et, d'autre part, une investigation sophistiquée.

Confrontation

Les nouvelles données identifiées convergent globalement avec les données présentées dans les documents initiaux de 1995 et 1998. La conférence de consensus française de 1995 mentionne : « après exérèse d'un mélanome primitif, l'exa-

men clinique du malade nu est le seul examen utile. Une inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques sont recommandées. L'interrogatoire et l'examen complet doivent rechercher des signes fonctionnels ou physiques orientant vers une possible métastase. La faible rentabilité des examens paracliniques incite à les considérer comme inutiles à titre systématique. En raison de leur simplicité, une radiographie pulmonaire et une échographie hépatique sont tout de même conseillées par certains, dans le cadre de la prise en charge globale du malade. »

Les nouvelles données portent sur la place de l'échographie « dite ganglionnaire » qui devient une option pour les patients porteurs d'un mélanome de stades II et III AJCC. La TDM et la TEP sont également des options pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stade III) ou une tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur avec ulcération (stade IIC).

Recommandations

Le bilan initial au moment du diagnostic doit comporter un examen clinique complet (inspection de la totalité du revêtement cutané et la palpation de toutes les aires ganglionnaires à la recherche d'une extension locorégionale, d'un deuxième mélanome, d'un nævus congénital et de nævus atypiques) (standard). L'utilisation de marqueurs biologiques spécifiques n'est pas recommandée (standard).

Pour les mélanomes de stade I AJCC, aucun examen complémentaire n'est recommandé.

Pour les mélanomes de stades IIA et IIB AJCC (NO clinique), une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être envisagée (options). Les autres examens complémentaires ne sont pas recommandés en dehors de signes d'appel.

Pour les mélanomes de stades IIC et III AJCC, une échographie locorégionale de la zone de drainage et une TDM thoracique, abdominopelvienne et cérébrale peuvent être proposées (options). Un examen TEP-FDG peut également être envisagé pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stades III AJCC) (option).

QUELLE STRATÉGIE DE SURVEILLANCE ?

Jugement argumenté des experts

La surveillance des patients ayant développé un mélanome peut avoir deux objectifs principaux : d'une part le diagnostic le plus précoce possible d'un nouveau mélanome, d'autre part le diagnostic le plus précoce possible des récurrences curables éventuelles du premier mélanome. Si la surveillance semble associée à un dépistage plus précoce des deuxièmes mélanomes, aucune étude randomisée n'a précisé si cette différence était due à l'éducation des patients, au protocole de surveillance lui-même ou à d'autres facteurs.

L'hypothèse selon laquelle une surveillance régulière facilite la détection précoce des métastases peut être juste, mais la déduction que cette découverte conduira à un traitement

plus précoce et donc à une meilleure survie, n'a jamais été ni prouvée, ni écartée. De plus, aucun traitement n'a prouvé son intérêt en cas de métastases à distance.

Dans le diagnostic de récurrence, la sensibilité des examens est un paramètre important, qui a fait l'objet d'études. Concernant le rythme de réalisation des examens, les articles sont le plus souvent de qualité moyenne avec une grande majorité d'études rétrospectives qui incluent à la fois des stades I, II et III (parfois IV) d'une part, et une grande variabilité du rythme de suivi et des examens effectués d'autre part, ce qui rend très difficile l'analyse. Aucune de ces études ne démontre un bénéfice éventuel sur la survie des procédures de surveillance, mais certaines abordent de manière indirecte et partielle cette question. Aucune étude n'a cependant montré quelle était la stratégie de surveillance optimale.

Les examens cliniques sont certainement la méthode de diagnostic précoce des métastases la moins critiquable car leur fréquence peut être élevée. Ils sont simples et dépistent les récurrences locorégionales, donnant accès à une chirurgie ganglionnaire précoce à visée curative. L'échographie ganglionnaire relève du même principe, mais quoique plus sensible que l'examen clinique, il n'y a pas encore de preuve qu'elle apporte un bénéfice supérieur dans une stratégie de surveillance. Globalement, la réalisation d'échographies abdominales, de scintigraphies osseuses et d'une TDM cérébrale n'a pas montré d'intérêt en l'absence de signe d'appel clinique et le bénéfice pour le patient d'une surveillance échographique des ganglions n'a pas été suffisamment apprécié.

Face à l'ensemble de ces considérations, il semble raisonnable d'envisager une surveillance minimale, à savoir basée essentiellement sur l'examen clinique et l'éducation du patient à l'autodépistage. Pour les mélanomes de stade I AJCC qui présentent globalement un faible risque de récurrence, l'examen clinique annuel ou bi-annuel aura pour objectif la détection d'un éventuel second mélanome. Pour les patients de stades II et III AJCC, une échographie ganglionnaire de la zone de drainage peut être envisagée en option (accord d'experts). Les autres examens d'imagerie (à la recherche de métastases à distance) n'ont pas apporté la preuve qu'ils pouvaient influencer sur la survie en partie du fait de l'absence de thérapeutique efficace à ce stade.

En l'absence d'études portant spécifiquement sur l'intérêt de la surveillance et de son rythme, il n'est pas possible de formuler des conclusions *evidence-based* à partir de la littérature. De ce fait, les recommandations qui seront établies ne pourront reposer que sur des accords d'experts et seront le reflet d'un consensus pour un protocole de surveillance minimum basé sur l'examen clinique complet et l'éducation du patient à l'autodépistage.

Confrontation

Les nouvelles données identifiées convergent globalement avec les données présentées dans les documents initiaux de 1995 et 1998 et apportent de nouveaux éléments, notamment concernant l'échographie ganglionnaire qui peut être proposée pour le suivi des patients opérés de stades II et III AJCC (option, accord d'experts). L'examen clinique complet

et l'éducation à l'autodépistage du patient restent le standard. La fréquence est à adapter au stade du patient : une à deux fois par an pour les patients atteints d'un mélanome de stade I et tous les 3 mois pour les autres stades.

Recommandations

Le suivi des patients traités pour un mélanome de stade I AJCC doit comporter un examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans pendant toute la vie ainsi qu'une éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence (standard). Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel pour les stades I AJCC (standard, accord d'experts).

Le suivi des patients traités pour un mélanome de stades II et III doit comporter un examen clinique complet tous les

3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà ainsi qu'une éducation du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence (standard).

Une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être réalisée tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années (option).

Pour les stades IIA et IIB AJCC, aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appel ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant. Leur réalisation est à discuter individuellement avec le patient.

Pour les stades IIC et III AJCC, des examens d'imagerie complémentaires (TEP-FDG, TDM abdomino-pelvienne, cérébrale ou thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.