

REFERENTI EL REGIONAL 2006

DERMATOLOGIE

STRATEGIES DE TRAITEMENT ET DE SURVEILLANCE DANS LE MELANOME

INTRODUCTION

Qu'est ce qu'un référentiel de traitement ?

Un ensemble organisé de références médicales qui ne préjuge pas de la supériorité d'une référence sur une autre et qui, au contraire, présente toutes les options possibles.

Pour qui ?

- Pour les patients, leurs proches et leurs familles
- Pour les soignants impliqués
- Pour les Médecins Généralistes qui suivent des patients
- Pour les Dermatologues qui prennent en charge le traitement

Pour quoi faire ?

- Informer
- Actualiser les prises en charges possibles
- Favoriser l'accès de tous les patients aux innovations thérapeutiques.

Comment le réaliser ?

En suivant l'histoire naturelle habituelle de cette tumeur, la conduite à tenir est déclinée par stade, de la découverte initiale, à la récurrence locale puis ganglionnaire jusqu'à la maladie généralisée.

Merci pour votre compréhension

Viser un public aussi large et différent est toujours très délicat.

A chacun de choisir ce qui l'intéresse et surtout de nous contacter pour toute information supplémentaire souhaitée. Des référents sont joignables par mail dans toute la région.

PLAN

1. Quelques rappels

2. Stratégies de prise en charge des mélanomes

- 2.1. Exérèse de la tumeur initiale
- 2.2. Conseils pour le suivi après exérèse d'un mélanome primitif isolé
- 2.3. Prise en charge des mélanomes avec envahissement locorégional
- 2.4. Prise en charge des mélanomes avec envahissement métastatique à distance

3. Les différents traitements du mélanome

- 3.1 Principaux cytostatiques
- 3.2 Interféron
- 3.3 Associations de traitements
- 3.4 Protocoles de recherche clinique

Annexe : Quorum

1. RAPPELS

L'indice de **Breslow** correspond à l'épaisseur maximale de la tumeur, et est exprimé en millimètres. Il s'agit du principal marqueur pronostic dans le mélanome.

Le niveau d'invasion ou Clark est déterminé selon le niveau de pénétration de la tumeur dans les différentes « couches de la peau ». Sa valeur pronostique est moindre que celle du Breslow.

Différentes **classifications** du mélanome peuvent être utilisées.

- La classification la plus simple est la **classification française**, qui peut être schématisée ainsi :

Stades	Critères
I	Maladie localisée au mélanome primitif isolé
II	Maladie loco-régionale IIA : nodule de perméation (dans un rayon < 5 cm autour de la cicatrice) IIB : Atteinte ganglionnaire régionale
III	Métastases à distance

- La classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons et dans la littérature est celle de **l'AJCC /UICC** (UICC 1992) (5ème classification).

Stades	Critères
IA	Mélanome primitif dont l'épaisseur est ≤ 0.75 mm et /ou niveau II de Clark (pT1) ; sans ganglion ni métastase (N0M0)
IB	Mélanome primitif dont l'épaisseur est comprise entre 0.76 et 1.5 mm et /ou de niveau III de Clark (pT2) ; N0M0
IIA	Mélanome primitif dont l'épaisseur est comprise entre 1.51 et 4 mm et /ou de niveau IV de Clark (pT3) ; N0M0
IIB	Mélanome primitif dont l'épaisseur est > 4 et /ou niveau V de Clark (pT4) ; N0M0
III	Atteinte ganglionnaire régionale et/ou métastase en transit (pTx, N1, M0) N1 : métastase ganglionnaire ou en transit < 3 cm dans son plus grand diamètre N2 : métastase ganglionnaire ou en transit > 3 cm dans son plus grand diamètre - N2a : métastase ganglionnaire - N2b : métastase en transit - N2c : les deux
IV	Métastases systémiques (pTx, Nx, M1)

- L'AJCC a proposé une **nouvelle classification TNM** en Mars 2000 (6^{ème} classification).

Classification T : épaisseur tumorale		
T1	≤ 1 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération ou niveau IV ou V de Clark
T2	1,01 à 2 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01 à 4 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
Classification N		
N1	1 ganglion envahi	a : micrométastase b : macrométastase
N2	2-3 ganglions envahis	a : micrométastase b : macrométastase c : métastase en transit ou microsatellite, sans métastase ganglionnaire
N3	4 métastases ganglionnaires ou plus, ganglions infectés ou association avec des métastases en transit /microsatellite ou mélanome ulcéré et ganglions métastatiques	
Classification M		
M1	Métastase à distance cutanée, ganglionnaire ou osseuse	LDH normale
M2	Métastase pulmonaire	LDH normale
M3	Autres métastases viscérales ou métastases à distance	LDH normale LDH élevée

Regroupement par stades :

	Classification clinique			
	0	Tis	N0	M0
Mélanome localisé	IA	T1a	N0	M0
	IB	T1b et T2a	N0	M0
	IIA	T2b et T3a	N0	M0
	IIB	T3b et T4a	N0	M0
	IIC	T4b	N0	M0
	Métastases régionales	IIIA	Tout T1-4a	N1a
IIIB		Tout T1-4a	N2b	N0M0
IIIC		Tout T	N2c et N3	M0
Métastases à distance	IV	Tout T	Tout N	Tout M

2. PRISE EN CHARGE

2.1. Traitement de la tumeur initiale

- **Exérèse** de la tumeur (éviter au maximum de réaliser une biopsie partielle)
- **Reprise** chirurgicale (dans un délai maximal de 4 semaines) avec une marge adaptée à l'épaisseur de la lésion

- Mélanome in situ intraépidermique → marge de 0,5 cm
- Breslow inférieur à 1 mm → marge de 1 cm
- Breslow compris entre 1 et 2 mm → marge de 1 - 2 cm
- Breslow compris entre 2 et 4 mm → marge de 2 cm
- Breslow supérieur à 4 mm → 2 - 3cm

- Il est possible par ailleurs d'organiser en même temps que la reprise une recherche du ganglion sentinelle, mais l'évaluation de cette technique est encore en cours et sa réalisation n'est pas recommandée en routine. Elle peut être proposée dans le cadre d'essais thérapeutiques pour les mélanomes supérieurs à 1 mm d'épaisseur ou ulcérés.

2.2. Conseils pour le suivi des mélanomes stade I

Comme pour tous les stades de la classification, l'inclusion des patients dans des protocoles thérapeutiques (de thérapie génique notamment) ou épidémiologiques sera recherchée, toujours dans l'intérêt du patient et avec son accord naturellement.

Le suivi est avant tout clinique. Il est d'une part cutané à la recherche d'une éventuelle récurrence ou d'un 2^{ème} mélanome. L'examen de toutes les aires ganglionnaires est également essentiel. Il convient ensuite de faire un examen clinique plus « général » de manière à dépister une éventuelle récurrence viscérale.

- **Pour les patients de stade I AJCC (6^{ème} classification)**
 - Il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant
 - Suivi clinique tous les 6 mois pendant 5 ans, puis une fois par an à vie (SOR 2005).
 - Aucun examen complémentaire systématique

- **Pour les patients de stade IIA et IIB AJCC (6^{ème} classification)**

- Si Indice de Breslow > 1,5 mm, on peut proposer un traitement adjuvant (si il n'y a pas de contre indication) par interféron α 3 millions, 3 fois / semaine, pendant 18 mois, selon l'AMM obtenue sur les données d'une étude française multicentrique française. On propose alors un suivi à 1 mois, puis tous les 3 mois pendant 5 ans.
- Si pas de traitement par interféron : suivi tous les 3 mois pendant 5 ans.
- Echo locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années. Aucun autre examen complémentaire n'est recommandé en systématique.
- Après 5 ans : suivi annuel.

2.3. Conseils pour le suivi des mélanomes avec envahissement locorégional

❖ Métastase en transit :

- Si le ou les nodules peuvent être traités chirurgicalement, on choisit cette solution chirurgicale en y associant éventuellement un traitement adjuvant par interféron pendant 18 mois à faibles doses (3 Millions trois fois par semaine).
- Si les nodules de perméation sont multiples, on peut alors discuter un protocole de vaccination (cf critères d'inclusion des protocoles). Il est important de réfléchir à l'inclusion dans un protocole avant tout geste chirurgical (cf protocoles de recherche clinique). Les différents protocoles de vaccination ne peuvent être utilisés à l'heure actuelle que dans un but curatif et non adjuvant.

Si ce protocole de vaccination n'est pas envisageable, on propose un traitement par chimiothérapie systémique (Dacarbazine, Vindésine...) ou locale (miltéfosine) associé éventuellement à de l'interféron.

❖ Stade ganglionnaire locorégional

- Si le ganglion sentinelle prélevé lors de la reprise chirurgicale initiale est le siège de micrométastases, on réalise un curage de l'aire ganglionnaire concernée.

- En cas d'apparition d'une adénopathie suspecte dans l'aire de drainage du mélanome primitif, on conseille la réalisation d'un curage de l'aire ganglionnaire concernée (la cytoponction peut ponctuellement être envisagée en tant qu'aide au diagnostic). Si une inclusion dans le protocole TIL est souhaitée, elle doit être organisée avant la réalisation du curage (cf protocole TIL)
- Après le curage, si l'envahissement ganglionnaire est confirmé, et en l'absence de contre indication on peut adjoindre un traitement par interféron à dose forte ou intermédiaire.
- Si une exérèse chirurgicale complète de l'adénopathie n'est pas envisageable on peut alors s'orienter, comme pour les nodules de perméation, vers une vaccination ou une chimiothérapie .

2.4. Prise en charge des mélanomes au stade métastatique à distance

Au stade métastatique le traitement repose dans la majorité des cas sur la **chimiothérapie**. Les différents cytostatiques à notre disposition sont la dacarbazine, la vindésine, le muphoran, le cisplatine, le témozolomide, la bléomycine, la vincristine et la lomustine.

Il existe différents protocoles thérapeutiques dans cette indication susceptibles d'évoluer au fil des mois.

En l'absence de métastases cérébrales on peut y adjoindre de l'interféron.

La **radiothérapie** peut être utilisée en association avec la chimiothérapie dans les métastases cérébrales ou avec la chirurgie dans les localisations cérébrales uniques. Elle peut également avoir sa place dans certaines localisations osseuses ou cutanées.

3.TRAITEMENTS DU MELANOME

3.1 Principaux cytostatiques utilisés dans le traitement du mélanome

Cytotoxiques	Administration	Principaux effets secondaires
Dacarbazine Déticène® (alkylant)	IVL à l'abri de la lumière	Digestifs : vomissements, diarrhées Myélotoxicité : leucopénie, anémie, thrombopénie.
Fotémustine Muphoran® (alkylant , nitroso-urée)	IVL 1 heure	Myélotoxicité : leucopénie, anémie thrombopénie. Hépatiques : élévation des transaminases, phosphatases alcalines ou γ Gt Digestifs : vomissements, diarrhées
Cisplatine Cisplatine® (Alkylant, organoplatine)	IVL 4 heures, entourée d'une hyperhydratation	Rénaux+++ : insuf. rénale/nécrose tubulaire (importance de l'hyperhydratation) Digestifs : nausées, vomissements+++ Neurologiques : neuropathie, hypoacousie Myélotoxicité : leucopénie, anémie thrombopénie.
Carboplatine Paraplatine® (Alkylant)	IVL	Neurologiques : neuropathie, hypoacousie Digestifs : vomissements, diarrhées Myélotoxicité : leucopénie, anémie, thrombopénie.
Vindésine Eldisine® (poison du fuseau, vinca-alcaloïde)	IV	Neurologiques : neuropathie périphérique ++, iléus paralytique. Digestifs : vomissements, diarrhées Myélotoxicité : leucopénie, anémie, thrombopénie. Bronchospasme
Temozolomide Temodal®	Per os, à jeûn	Digestifs : vomissements, diarrhées Myélotoxicité : leucopénie, anémie, thrombopénie.
Bléomycine Bléomycine®	IVL	Fibrose pulmonaire Réactions hyperthermiques atténuées par la prise d'antihistaminiques
Vincristine Oncovin®	Intratubulaire	Neurologiques : liés à la dose totale et au rythme d'administration.
Lomustine Belustine®	Per os	

3.2 Interféron α : Roféron® ou Introna®

Présentation :

Seringues pré-remplies ou stylos, à conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).

Administration :

Voie sous-cutanée par une IDE (ou éventuellement par le patient s'il le souhaite et après avoir été formé).

Principaux effets secondaires : ils sont en général plus importants en début de traitement mais très variables d'un patient à l'autre.

Syndrome pseudo-grippal : fatigue, fièvre, arthralgies, myalgies, sueurs, tremblements. Ces effets sont très nettement atténués par la prise de paracétamol.

Troubles digestifs : nausées, modification du goût, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée...

Troubles cardiovasculaires : HTA, arythmie et beaucoup plus rarement : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.

Troubles neurologiques : vertiges, troubles visuels, perte de mémoire, troubles de l'attention, dépression, épilepsie.

Altérations de la fonction hépatique : cytolyse, cholestase.

Troubles du système hématopoïétique : anémie, thrombopénie, leucopénie.

Troubles sexuels : baisse de la libido, impuissance.

Cette liste n'est pas exhaustive. Pour plus d'information, vous pouvez vous référer au Vidal.

Surveillance biologique préthérapeutique, puis en moyenne tous les 3 mois, (mais plus rapprochée à fortes doses) : NFS, ionogramme, urée, créatinine, SGOT, SGPT, Ph alcalines, γ GT.

Les « limites » biologiques habituellement fixées sont :

Hémoglobine	< 8 g/dl
Polynucléaires neutrophiles	< 800 / mm ³
Plaquettes	< 50.000/ mm ³
Transaminases	> 3 fois Normale

A partir de ces limites il convient d'arrêter l'interféron jusqu'au retour à la normale, puis d'essayer de reprendre le traitement à la même dose.

Si l'anomalie biologique est majeure ou récidive à la reprise du traitement, on peut discuter de reprendre l'interféron à une dose inférieure de 50 %. Si malgré cette diminution de dose l'anomalie se reproduit on arrêtera alors définitivement l'interféron.

Remarques concernant le bilan hépatique :

On observe souvent une augmentation modérée des phosphatases alcalines et des γ GT, celle-ci ne nécessite pas de modification de dose.

En cas de cytololyse importante survenant sous interféron, il convient de s'assurer de l'absence d'une autre étiologie (hépatite virale, médicamenteuse, localisation secondaire de mélanome, intoxication éthylique) pouvant expliquer ces modifications.

3.3 Modalité des traitements

- **Monochimiothérapie :**

DETICENE® sur 1, 2 ou 5 jours (dose par cure de 400 à 1000 mg/ m²)

MUPHORAN® 100 mg/ m² J1, J8, J15

- **Polychimiothérapie**

Les principales associations de traitements réalisées sont :

❖DETICENE®-CISPLATINE®-INTERFERON:

DETICENE®	400 mg/m ² tous les 28j
CISPLATINE®	100 mg/m ² tous les 28j
ROFERON®	9 M/j pendant 1 mois puis 9 M x 3/semaine

Les doses d'interféron peuvent être adaptées.

❖DETICENE®-ELDISINE®-INTERFERON:

DETICENE®	400 mg/m ² tous les 28 jours
ELDISINE®	3 mg/m ² tous les 14 jours
ROFERON®	9 M/j pendant 1 mois puis 9Mx3/semaine

Les doses d'interféron peuvent être adaptées.

❖DETICENE®-MUPHORAN®

DETICENE®	500 mg/m ² J15-J16
-----------	-------------------------------

	Puis 500 mg/m ² /cure d'entretien tous les 28 jours
MUPHORAN®	100 mg/m ² J1,J8 puis 100 mg/m ² par cure d'entretien tous les 28 Jours

La première cure d'entretien débute à J45

L'interféron peut être associé en l'absence de métastase cérébrale

❖ DETICENE®-INTERFERON

DETICENE®	500 mg/m ² , 2 jours de suite tous les 28 jours ; ou 250 mg/m ² pendant 4 jours tous les 28 jours
ROFERON®	9 M/j pendant 1 mois puis 9 M x 3/semaine

Les doses d'interféron peuvent être adaptées.

❖ TEMODAL®-INTERFERON

TEMODAL®	200 mg/m ² pendant 5 jours tous les 28 jours
ROFERON®	9 M/j pendant 1 mois puis 9Mx3/semaine

❖ DETICENE®-BLEOMYCINE®-VINCRISTINE®-BELUSTINE® : tous les 28 jours

DETICENE®	250 mg/m ² de J1 à J5
BLEOMYCINE ®	15 mg à J2 et J5
VINCRISTINE ®	1 mg/m ² à J1 et J4
BELUSTINE®	80 mg à J1

Une évaluation de ces traitements a lieu environ tous les 2 mois.

3.4 Protocoles de recherche clinique

Ces essais cliniques sont multiples et évoluent rapidement dans le temps ; une actualisation est donc ici plus qu'ailleurs nécessaire.

Remarque : Avant l'inclusion dans un protocole de vaccination il convient de s'assurer que le patient est d'un groupe HLA compatible et que la tumeur du patient exprime les antigènes tumoraux concernés ; il est donc nécessaire de prélever un des nodules, de déposer aussitôt le prélèvement **dans l'azote** et de réaliser une PCR dans un laboratoire spécialisé (cet examen ne peut être fait sur un prélèvement conservé dans le formol).

Schéma récapitulatif des principales conditions d'inclusion dans les protocoles de mélanome au 1^{er} Janvier 2006

Traitements par vaccination **curatifs** :

Type de vaccin	cibles	HLA	peptide ou protéine exprimé nécessairement	Remarques
MelanA-tyrosinase	cutanées ou ganglionnaires	A2	MelanA et tyrosinase	Fermé
Protéine recombinante Mage 3 et peptides	cutanées, ganglionnaires ou viscérales	A1, A2 A24,B18, B35, B44, DP4, DR13, ou CW7	Mage 3	fermé
Prot D-Mage 3/HIS + adjuvant AS02B ou AS15	Cutanées ou ganglionnaires		Mage 3	ouvert

Autres traitements **curatifs** :

Traitement	cibles	critères d'inclusion	HLA	Remarque
Clone MelanA cellules cytotoxiques	Cibles cutanées, ganglionnaires ou viscérales	Expression de MelanA/MART1	A2	ouvert
Cellules dendritiques chargées en peptides	Cutanées, ganglionnaires ou viscérales	Expression de NA 17 A 2 ou Melan-A et NY-ESO-1 ou les trois	A2	ouvert

Deux protocoles utilisables en **adjuvant** :

Traitement	critères d'inclusion	HLA	Remarque
Interféron retard, protocole EADO	Stade I, moins de 75 ans , Breslow = 1,5, reprise à 2 cm effectuée, délai maximum de 56 jours entre la dernière chirurgie et l'inclusion dans le protocole	indifférent	Temporairement fermé
TIL-II 2	III AJCC, après curage ganglionnaire complet, un seul ganglion envahi, obtention des TIL à partir du ganglion métastatique. stérile	indifférent	ouvert

Annexe

ONCO - Pays de la Loire

Réseau de santé régional de cancérologie

QUORUM DERMATOLOGIE

Est obligatoire, la présence d'au moins un :

- Dermatologue
- Chirurgien

Est recommandée la présence d'un :

- Radiothérapeute **ou** Oncologue médical