

TUMEURS MALIGNES CUTANÉES ÉPITHÉLIALES ET MÉLANIQUES

Pr Bernard Guillot, Dr Aurélie Du-Thanh

Département de dermatologie, CHU de Montpellier, hôpital Saint-Eloi, 34295 Montpellier Cedex 5, France

b-guillot@chu-montpellier.fr

OBJECTIFS

DIAGNOSTIQUER une tumeur cutanée, épithéliale ou mélanique.

ARGUMENTER l'attitude thérapeutique et **PLANIFIER** le suivi du patient.

Les tumeurs cutanées malignes figurent parmi les tumeurs les plus fréquentes. Elles comprennent les tumeurs épithéliales, de loin les plus fréquentes mais de bon pronostic, les tumeurs mélaniques, les sarcomes cutanés superficiels et les proliférations lymphoïdes cutanées primitives ou lymphomes cutanés primitifs. Nous n'envisagerons ici que les tumeurs épithéliales et mélaniques, les autres types étant plus rares. Quelle que soit la nature de la tumeur, un diagnostic précoce est indispensable afin de proposer un traitement curatif, associé à une faible morbidité.

Tumeurs cutanées épithéliales

Carcinome basocellulaire

C'est une tumeur développée aux dépens des cellules basales de l'épiderme et des cellules du follicule pileux. Elle est généralement sporadique mais peut survenir dans le cadre de maladies génétiques rares comme le xeroderma pigmentosum, lié à des mutations des enzymes de réparation des lésions induites par les ultraviolets sur les molécules d'ADN ou le syndrome de Gorlin (nævomatose basocellulaire) lié à des mutations du gène *patched*. Ce gène est aussi impliqué dans les carcinomes basocellulaires sporadiques.

1. Épidémiologie

Le carcinome basocellulaire est la plus fréquente des proliférations malignes : son incidence, généralement sous-estimée car les cas ne sont pas toujours recensés, est évaluée en France à 75 pour 100 000 habitants par an pour les hommes et 60 pour les

femmes. Dans certains pays comme l'Australie, elle est bien plus importante du fait du phénotype des populations concernées et de la localisation géographique du pays. Les facteurs de risque de carcinome basocellulaire sont intrinsèques et extrinsèques.

Le principal facteur intrinsèque est le phénotype cutané. Les populations à la peau claire, aux yeux clairs, aux cheveux roux ou blonds et porteurs de nombreuses éphélides sont à risque élevé de carcinome basocellulaire. Le facteur extrinsèque prédominant est l'exposition solaire : une exposition brutale et répétée, notamment dans l'enfance, augmente le risque de carcinome basocellulaire. D'autres facteurs extrinsèques sont également impliqués : les radiations ionisantes, notamment à faibles doses, utilisées autrefois dans le traitement de lésions cutanées bénignes (teignes du cuir chevelu, angiomes tubéreux...) ou de douleurs lombaires, peuvent provoquer 20 à 30 ans plus tard des carcinomes basocellulaires souvent multiples en zone irradiée ; l'arsenic utilisé pour des raisons médicales, dans certaines industries et en agriculture est également à l'origine de carcinomes multiples.

2. Aspects cliniques

Le carcinome basocellulaire débute par une lésion élémentaire caractéristique, la perle basaliomateuse. Il s'agit d'une petite surélévation cutanée, ferme, translucide et parcourue de télangiectasies. Cette lésion augmente progressivement de taille, et à la phase d'état trois types cliniques sont individualisés :

- le carcinome basocellulaire nodulaire (**fig. 1**), le plus fréquent : il correspond à une augmentation de volume de la perle initiale qui prend alors une taille significative. La lésion est bien limitée, ferme, sa couleur est celle d'une peau normale mais elle est parcourue de fines télangiectasies ;
- le carcinome basocellulaire superficiel est une plaque érythémateuse, squameuse dont la périphérie est entourée de très petites perles, à peine visibles mais palpables. Les lésions de carcinomes basocellulaires superficiels sont souvent multiples d'emblée ;
- le carcinome basocellulaire sclérodermiforme (**fig. 2**) ressemble à une cicatrice déprimée. À la palpation, la peau est scléreuse, la lésion est blanchâtre, mal limitée.

Toutes les formes peuvent s'ulcérer ou se pigmenter au cours de l'évolution. La topographie des carcinomes basocellulaires est essentiellement en zone photo-exposée, et notamment le visage. Ils ne siègent jamais sur les muqueuses. Les carcinomes basocellulaires superficiels sont en revanche fréquemment rencontrés sur le tronc.

3. Aspects histologiques

Le carcinome basocellulaire est constitué de cellules basophiles groupées en amas ou en travées. Dans la forme nodulaire, il s'agit d'amas bien limités, appendus à l'épiderme et s'enfonçant plus ou moins profondément dans le derme. Ces amas sont entourés d'une fente de rétraction caractéristique. Dans la forme superficielle, les amas sont de petite taille, souvent multifocaux. Dans la forme sclérodermiforme, les cellules sont peu nombreuses, isolées les unes des autres au sein d'un stroma fibreux. Les limites sont imprécises. Il existe enfin une dernière forme histologique, la forme infiltrante. Elle peut être trabéculaire ou micronodulaire, faite de travées ou de nodules de petite taille et mal limités, descendant profondément dans le derme.

4. Évolution

Le risque évolutif du carcinome basocellulaire est surtout local, avec une extension progressive en surface et en profondeur pouvant atteindre les structures anatomiques de voisinage, muscle et os. Après traitement, le risque est celui d'une récurrence, c'est-à-dire de la réapparition d'un carcinome basocellulaire sur la zone préalablement traitée. Le risque de métastase est exceptionnel. Les métastases siègent alors le plus souvent dans les ganglions ou le poumon. Cette évolution rarissime est le fait de lésions négligées, de très grande taille ou multirécidivées. La mortalité par carcinome basocellulaire est extrêmement faible.

5. Facteurs pronostiques

Ils sont cliniques et histologiques et se mesurent par le risque de récurrence et les difficultés de pratiquer un traitement adapté. Ce sont :

- la localisation : les carcinomes basocellulaires situés autour des orifices naturels de la face sont à risque élevé de récurrence. Ceux qui sont localisés sur le tronc ou les membres sont à risque faible et le risque est intermédiaire dans les autres localisations ;



FIGURE 1 Carcinome basocellulaire nodulaire ulcéré.



FIGURE 2 Carcinome basocellulaire sclérodermiforme.

- la taille : les carcinomes basocellulaires de plus de 1 cm sur les zones à haut risque de récurrence et de plus de 2 cm dans les autres zones sont considérés comme des carcinomes à risque élevé de récurrence ;
- le type clinique a une signification pronostique : les formes cliniquement mal limitées, et donc essentiellement les carcinomes sclérodermiformes, ont un risque élevé de récurrence ;
- la récurrence est elle-même un facteur de risque d'une nouvelle récurrence. Le pronostic des formes récidivées est péjoratif par rapport à celui des formes primaires ;
- les formes mal limitées histologiquement, formes sclérodermiformes et infiltrantes, sont de mauvais pronostic. Une invasion périnerveuse en histologie est de mauvais pronostic.

Une classification pronostique a été proposée par l'Anaes en 2004. Elle est résumée au **tableau I**.

6. Modalités thérapeutiques

La chirurgie : plusieurs techniques chirurgicales peuvent être proposées. La chirurgie en un temps avec fermeture immédiate, la chirurgie en deux temps avec fermeture différée (la fermeture chirurgicale n'est effectuée qu'après le résultat de l'analyse histologique), la chirurgie micrographique de Mohs et ses variantes. Cette technique a pour objectif d'étudier en anatomopathologie la totalité des berges de la tumeur et donc de pouvoir affirmer que l'exérèse est bien totale. Cela aboutit à une épargne de peau saine. Pour la fermeture de la perte de substance, et selon sa taille, la suture directe, les lambeaux ou la greffe cutanée seront utilisées. Globalement, pour les carcinomes basocellulaires primitifs, la chirurgie classique donne des taux de guérison à 5 ans de l'ordre de 90 à 95 %, et la chirurgie de Mohs des taux de l'ordre de 99 %. Dans les formes récidivées, ces taux de guérison sont de 87 à 93 % pour la chirurgie classique et 90 à 95 % pour la chirurgie de Mohs. Cependant, la seule étude randomisée contrôlée comparant chirurgie classique et chirurgie de Mohs ne montre un avantage de cette dernière que dans les formes récidivées.

La radiothérapie : elle impose un contrôle histologique préalable de la tumeur traitée. Elle fait appel à l'utilisation de rayons X de basse énergie, à la radiothérapie de haute énergie (photons ou électrons)

ou à la radiothérapie interstitielle (curiethérapie). Elle permet d'obtenir des taux élevés de guérison, mais les doses délivrées sont incompatibles avec une seconde irradiation en cas de récurrence locale. De plus, la chirurgie en zone irradiée est complexe.

Les traitements médicaux : ils peuvent faire appel à une chimiothérapie locale, (5-fluoro-uracile) ou à un immunomodulateur local (imiquimod). Ces produits provoquent des réactions d'irritation locale forte dont le malade doit être prévenu. Il s'agit de moyens thérapeutiques nécessitant une surveillance stricte des malades après traitement.

Autres traitements : la cryochirurgie consiste à détruire la tumeur par congélation. Elle nécessite une biopsie préalable, car il s'agit d'une technique aveugle. La photothérapie dynamique détruit la tumeur par activation d'un photosensibilisant appliqué localement par une source lumineuse. Son efficacité a été analysée dans des études randomisées qui montrent des taux de réponse corrects dans les formes superficielles. Elle nécessite un suivi régulier après traitement.

7. Indications

La chirurgie est le traitement de choix des carcinomes basocellulaires et doit toujours être proposée en première intention. Les marges de sécurité recommandées sont de 3 à 4 mm pour les carcinomes à faible risque de récurrence, de 4 mm pour les carcinomes à risque intermédiaire et de 5 à 10 mm pour les carcinomes à risque élevé. Dans les formes à haut risque de récurrence, des techniques permettant de s'assurer d'une exérèse complète peuvent être proposées, comme la chirurgie en deux temps ou la technique de Mohs.

Si la chirurgie est contre-indiquée pour des raisons liées à la tumeur (taille, localisation...) ou au patient (comorbidités ou traitements incompatibles...), d'autres techniques peuvent être envisagées. La radiothérapie est à proposer en seconde intention, notamment dans les formes récidivées ou avec invasion profonde. Elle est à éviter chez les patients de moins de 60 ans et dans les formes sclérodermiformes. Elle est formellement contre-indiquée dans les syndromes génétiques de prédisposition aux cancers cutanés telle la nævomatose basocellulaire.

Les traitements locaux par 5-fluoro-uracile ou par imiquimod sont à réserver aux formes superficielles.

La cryochirurgie peut être proposée en seconde intention aux formes superficielles, ou aux formes nodulaires de pronostic intermédiaire.

La photothérapie dynamique est indiquée dans les formes superficielles, notamment en cas de lésions multiples.

8. Surveillance et suivi

Après exérèse d'un carcinome basocellulaire, une surveillance clinique annuelle est préconisée pendant cinq ans et si possible à vie pour dépister une récurrence et diagnostiquer une nouvelle tumeur cutanée maligne. En effet, après un carcinome basocellulaire, un patient a un risque plus élevé que la population générale de faire un autre cancer cutané, basocellulaire, carcinome épidermoïde, voire mélanome. Par ailleurs, ces consultations de suivi permettent le rappel des conseils de prévention, notamment de photoprotection.

Carcinome épidermoïde ou spinocellulaire

Le carcinome épidermoïde est développé aux dépens des cellules du corps muqueux de Malpighi, donc d'un compartiment de cellules épidermiques différenciées.

1. Épidémiologie

Le carcinome épidermoïde survient plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. L'âge moyen au diagnostic est de 74,4 ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes. L'incidence de cette tumeur augmente au cours du temps. Les données du registre des cancers du Doubs montre que pour la période 1983-1987 l'incidence était de 18,45 chez l'homme et de 6,26 chez la femme et qu'elle est passée à 31,47 chez l'homme et 16,87 chez la femme pour la période 1988-2002. La mortalité par carcinome épidermoïde cutané reste faible, inférieure à 1 pour 100 000 habitants par an.

Les facteurs de risque sont là encore intrinsèques et extrinsèques.

Les facteurs de risque intrinsèques sont le phénotype. Les sujets à peau et yeux clairs, à cheveux roux ou blonds et ayant une incapacité à bronzer sont, notamment, les plus à risque. Parmi les facteurs extrinsèques, le soleil est le principal agent responsable de ces tumeurs. Le risque de carcinome épidermoïde est relié à la quantité d'exposition solaire cumulée prise au cours de la vie. Ainsi, certaines professions sont-elles plus exposées au risque (agriculteurs, marins, ouvriers du bâtiment...). D'autres facteurs physiques externes sont également impliqués, notamment les radiations ionisantes, les goudrons de houille et l'arsenic. Les zones d'inflammation chronique peuvent faire le lit du carcinome épidermoïde : cicatrices de brûlures, ulcère chronique de

TABLEAU 1

Classification pronostique des carcinomes basocellulaires (Anaes 2004)

Mauvais pronostic

- Formes cliniques sclérodermiformes ou mal limitées et formes histologiques agressives
- Formes récidivées
- Carcinomes basocellulaires de la zone à haut risque de récurrence et de taille > 1 cm

Bon pronostic

- Carcinomes basocellulaires superficiels primaires
- Carcinomes basocellulaires nodulaires primaires bien limités, < 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récurrence et > 2 cm sur la zone à bas risque

Pronostic intermédiaire

- Carcinomes basocellulaires superficiels récidivés
- Carcinomes basocellulaires nodulaires < 1 cm sur zone à haut risque de récurrence, > 1 cm sur zone à risque intermédiaire et > 2 cm sur la zone à bas risque

jambe... Enfin, deux autres facteurs jouent un rôle dans l'épidémiologie des carcinomes épidermoïdes : l'immunosuppression, au cours du sida ou après greffe d'organe, expose à un risque important de carcinome épidermoïde ; certains virus du groupe des papillomavirus humains sont également impliqués dans l'apparition de certains carcinomes, notamment chez les malades immunodéprimés et pour les carcinomes des muqueuses. Les virus en cause sont essentiellement les papillomavirus type 16, 18 et 31-33 qui ont une activité oncogénique clairement démontrée.

2. Aspects cliniques

Les carcinomes épidermoïdes surviennent très souvent sur des lésions précancéreuses, en particulier les kératoses solaires et la maladie de Bowen.

Les kératoses solaires (fig. 3) [ou kératoses actiniques ou kératoses séniles] : il s'agit de lésions très fréquentes des zones photo-exposées des sujets à peau claire. Le diagnostic est évoqué devant des lésions planes, érythémateuses et squameuses, parfois croûteuses. Elles sont souvent plus palpables que visibles, donnant un aspect rugueux à la peau lors de la palpation. Elles sont souvent de petite taille, parfois isolées ou au contraire multiples, en vastes champs mal limités. Au niveau de la lèvre inférieure, les lésions prennent l'aspect d'une leucoplasie, c'est-à-dire d'un enduit blanchâtre. Le tabac joue un rôle étiologique complémentaire de celui de l'exposition solaire. Le traitement de ces kératoses actiniques repose avant tout sur l'utilisation de la cryothérapie. En cas de formes étendues, le 5-fluoro-uracile, l'imiquimod ou la photothérapie dynamique peuvent aussi être proposés. La surveillance de ces malades est importante, car certaines kératoses peuvent se transformer en carcinome épidermoïde. Les signes suggérant une telle transformation sont un épaissement de la lésion, son ulcération ou un saignement. Devant ces signes, une biopsie est indispensable pour affirmer le caractère invasif ou non de la lésion.

La maladie de Bowen : c'est un carcinome épidermoïde intraépithélial. Son incidence est inconnue, mais cette lésion touche surtout les populations âgées de plus de 70 ans. L'aspect est celui d'une plaque érythémateuse, à bordure festonnée, squameuse ou croû-



FIGURE 3 Kératose solaire.

teuse. Elle siège plutôt en zone couverte et sur les muqueuses. Sur les muqueuses labiales et génitales féminines, elle prend l'aspect d'une plaque érythro-leucoplasique et sur les muqueuses génitales masculines l'aspect d'une érythroplasie (érythroplasie de Queyrat). Les papillomavirus oncogènes jouent un rôle dans le développement des formes muqueuses. Il n'est pas clair dans les formes cutanées sauf chez les immunodéprimés. Le traitement de la maladie de Bowen repose sur la chirurgie, la cryothérapie, la photothérapie dynamique ou l'imiquimod.

Le carcinome épidermoïde : il peut survenir sur une kératose actinique ou sur peau saine. En cas de survenue sur kératose actinique, il s'agit d'une lésion croûteuse, épaissie, parfois saignotante ou ulcérée. Ces signes sont caractéristiques de la transformation maligne et doivent conduire à la biopsie. S'il survient sur peau saine, il prend l'allure d'un nodule, d'une ulcération ou d'un nodule ulcéré. Le caractère chronique et évolutif doit là encore imposer la biopsie. Sur les muqueuses, il peut s'agir d'une modification d'une lésion préexistante qui devient kératosique ou d'une érosion, et toute érosion chronique d'une muqueuse doit faire évoquer le diagnostic et pratiquer une biopsie de confirmation.

3. Aspect histologique

Il retrouve une prolifération de cellules de grande taille disposées en travées ou en lobules mal limités. Le degré de différenciation est variable, et dans les formes différenciées la formation de globes cornés est observée. Les anomalies nucléo-cytoplasmiques et les mitoses sont fréquentes. La tumeur envahit plus ou moins profondément le derme, voire l'hypoderme. Une invasion périnerveuse est à rechercher dans les tumeurs évoluées.

4. Évolution et facteurs pronostiques

Globalement, les carcinomes épidermoïdes sont de bon pronostic, avec une mortalité faible. Les risques évolutifs sont la récurrence et la dissémination métastatique. Cette dernière est généralement le fait de tumeurs négligées ou multirécidivantes. Pour les carcinomes situés en peau photo-exposée, le risque de métastases à 5 ans est évalué à 2,3 % et à 5,2 % au-delà de 5 ans. Ce risque est plus élevé dans les localisations muqueuses. Les facteurs de risque évolutif sont cliniques et histologiques.

Les facteurs cliniques du pronostic dépendent de :

- la localisation : les carcinomes situés sur le tronc et les membres sont à risque faible ; ceux situés sur la partie centro-faciale, les oreilles, les tempes, les organes génitaux, les muqueuses et les zones palmo-plantaires sont à risque évolutif élevé ; les autres localisations ont un risque intermédiaire ;
- la taille : une taille de plus de 20 mm sur la zone à bas risque, de plus de 10 mm sur la zone à risque intermédiaire et de plus de 6 mm sur la zone à haut risque sont des facteurs péjoratifs.

Les autres facteurs de mauvais pronostic sont : une forme récidivée, une tumeur cliniquement mal limitée, une immunodépression, une localisation sur une zone d'inflammation chronique ou sur une radio-lésion, les formes cliniques à croissance rapide, la présence de signes neurologiques évoquant une invasion périnerveuse histologique.

Tumeurs malignes cutanées épithéliales et mélaniques

POINTS FORTS À RETENIR

- 🔴 Les carcinomes cutanés sont liés au phénotype et à l'exposition solaire.
- 🔴 Les carcinomes basocellulaires sont de bon pronostic et un traitement précoce permet une guérison au prix d'une faible morbidité.
- 🔴 Le traitement des carcinomes cutanés est chirurgical.
- 🔴 Le mélanome est une tumeur à fort potentiel métastatique.
- 🔴 Le traitement du mélanome est chirurgical et le pronostic est directement lié à l'épaisseur de la tumeur primitive.



Les facteurs histologiques du pronostic sont une tumeur peu différenciée, envahissant le derme profond ou d'épaisseur supérieure à 4 mm ou avec signes d'invasion périnerveuse (tumeur de mauvais pronostic).

La présence d'un seul facteur clinique ou histologique de mauvais pronostic conduit à considérer le carcinome comme étant à risque significatif de récurrence ou de métastase.

5. Modalités et indications du traitement

La chirurgie est le traitement de référence du carcinome épidermoïde. Elle donne un taux élevé de guérison. Les marges d'exérèse sont à adapter au pronostic de la tumeur. Dans les formes de bon pronostic, une marge de 4 à 6 mm est recommandée. Dans les formes de mauvais pronostic, une marge supérieure à 6 mm, voire 10 mm, est nécessaire pour limiter le risque de récurrence. Le curage ganglionnaire prophylactique n'est pas recommandé. Il est réalisé en cas de lésions décelées cliniquement ou par imagerie, notamment échographie.

La radiothérapie peut faire appel à l'irradiation de faible énergie, aux radiations de forte énergie (photons ou électrons) ou à la radiothérapie interstitielle. La radiothérapie est à réserver aux contre-indications de la chirurgie, que celles-ci soient liées au malade (problèmes anesthésiques, traitements concomitants...) ou à la tumeur (taille, envahissement des plans profonds...).

La chimiothérapie par voie locale n'est pas proposée dans les carcinomes épidermoïdes ; par voie systémique, elle est à réserver aux carcinomes en phase métastatique.

6. Suivi

Un suivi régulier des malades pris en charge pour un carcinome épidermoïde est recommandé. Il est essentiellement clinique, au rythme d'un examen annuel pendant cinq ans dans les formes de bon pronostic. Il sera clinique, au rythme d'une consultation tous les 3 à 6 mois, associé à un suivi échographique des aires ganglionnaires tous les 6 mois pendant 5 ans dans les formes de mauvais pronostic, puis annuel à vie. Ce suivi permet également de rappeler les conseils de prévention.

Tumeurs mélaniques malignes : le mélanome

C'est une tumeur développée aux dépens des cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes.

Épidémiologie

Le mélanome touche un peu plus fréquemment la femme que l'homme, et le pic de fréquence est autour de 50 ans. Il atteint particulièrement les sujets caucasiens et est très rare chez les populations à peau noire.

En France, l'incidence du mélanome est de l'ordre de 7,6 pour 100 000 habitants par an chez l'homme et de 9,5 chez la femme. Cette incidence augmente de manière importante et double tous les dix ans. Elle est très variable dans le monde avec un gradient Nord-Sud, les populations nordiques étant les plus touchées. La mortalité reste à peu près stable, autour de 1,5 décès pour 100 000 habitants par an en France.

Les principaux facteurs de risque de mélanome sont intrinsèques et extrinsèques. Les facteurs de risque intrinsèques sont : une peau claire, des cheveux roux ou blonds, des yeux clairs, une incapacité à bronzer (phototype 1 et 2, **tableau II**), une prédisposition génétique au mélanome (le mélanome est familial dans 8 à 10 % des cas), le phénotype nævique (les malades porteurs de plus de 40 nævus communs ou de nævus cliniquement atypiques sont à risque de mélanome).

Le facteur extrinsèque principal est l'exposition solaire. En effet, l'exposition solaire brutale et répétée est un facteur de risque de mélanome, de même que des antécédents de coups de soleil importants, notamment dans l'enfance. Parmi les autres facteurs de risque extrinsèques, l'utilisation de lampes à bronzer à visée esthétique est considérée aujourd'hui comme un facteur de risque.

Aspects cliniques

1. Circonstances de survenue

Le mélanome survient le plus souvent sur peau saine. Il peut prendre naissance sur un nævus préexistant, mais cette éventualité est rare, sauf dans le cas des nævus géants congénitaux qui peuvent être le siège d'un mélanome. La transformation se fait le plus souvent avant l'âge de 20 ans, mais le pourcentage de transformation est difficile à apprécier.

Le nombre de nævus, et en particulier le nombre de nævus atypiques, est un marqueur de risque de mélanome. En effet, plus un individu a de nævus, plus son risque d'avoir un mélanome est important. Ce risque est majoré si ce phénotype a un caractère familial.

2. Description

Le mélanome se présente sous forme d'une lésion pigmentée répondant dans la plupart des cas aux critères suivants (critères ABCDE) : elle est asymétrique (A), de bords irréguliers (B), de couleur inhomogène (C) [pouvant aller du brun au noir, bleu, rose...], de diamètre supérieur à 6 mm (D) et surtout qui évolue (E) dans le temps. Cette évolution peut concerner la taille, la

TABLEAU 2

Classification des phototypes

Phototype	Phénotype	Aptitude au bronzage
I	Peau blanche, yeux bleus/gris, cheveux roux	Brûle toujours, ne bronze jamais
II	Peau claire, yeux bleus	Brûle facilement, bronze peu
III	Peau légèrement pigmentée	Bronze après coup de soleil initial
IV	Peau brune claire	Peu de coups de soleil, bronze facilement
V	Peau brune	Coups de soleil rares, bronze fortement
VI	Peau noire	Ne brûle jamais, bronze toujours

surface, la couleur ou l'apparition de signes fonctionnels comme le prurit. Elle peut être lente et progressive, la lésion s'étendant en tache d'huile sur plusieurs mois ou au contraire être de croissance rapide en quelques semaines.

Tous ces signes sont hautement évocateurs du diagnostic. Celui-ci peut être affiné par la réalisation d'un examen dermoscopique par un examinateur entraîné. Cet examen peut conforter le diagnostic et surtout aider au diagnostic différentiel avec d'autres lésions pigmentées non mélaniques, au premier rang desquelles les kératoses séborrhéiques.

Cependant, la constatation d'une lésion suspecte doit amener à réaliser une exérèse de la totalité de la lésion pour analyse anatomo-pathologique, seul examen capable d'affirmer le diagnostic et d'indiquer les éléments pronostiques.

Aspects histologiques

Le mélanome est constitué d'une prolifération de cellules mélanocytaires le plus souvent riches en pigment mélanique dans l'épiderme et le derme. Dans la composante intra-épidermique, les mélanocytes sont regroupés en thèques irrégulières avec la présence de cellules isolées réparties dans les couches superficielles de l'épiderme. Dans la composante dermique, les mélanocytes envahissent les structures du derme plus ou moins profondément, constituant la portion invasive de la tumeur. Les anomalies nucléocytoplasmiques sont fréquentes et nombreuses. Lorsque la tumeur est peu pigmentée, le diagnostic histologique peut être plus difficile. Le recours à l'immunohistochimie est alors utile en utilisant des marqueurs spécifiques des mélanocytes tels que l'HMB45, le

Melan A/MART 1 ou la PS100. Outre le diagnostic, l'examen histologique va fournir des indices pronostiques. L'épaisseur tumorale, mesurée à l'aide d'un micromètre, permet de définir l'indice de Breslow. Le niveau d'invasion en profondeur définit le niveau de Clark (**tableau 3**). La présence d'une ulcération, d'embols lymphatiques et la mesure de l'index mitotique sont documentés car ils représentent des facteurs pronostiques.

Formes histocliniques

Quatre formes histocliniques de mélanome sont décrites.

Le mélanome superficiel extensif (fig. 4) : c'est le plus fréquent (60 à 70 % des cas). Il est surtout localisé sur les membres et touche préférentiellement la femme. Il a une croissance horizontale prolongée, puis progressivement devient invasif. Son aspect clinique répond complètement aux critères ABCDE.

Le mélanome nodulaire (fig. 5), plus rare (10 à 20 % des cas), touche surtout les hommes et siège volontiers sur le tronc. Il s'agit d'un mélanome à croissance verticale d'emblée et donc très invasif. Il évolue rapidement. Cliniquement, il s'agit d'un nodule noir ou brun, d'apparition récente, qui augmente rapidement de taille.

Le mélanome acro-lentigineux (4 à 10 % des cas) touche essentiellement des populations âgées, mais c'est la principale forme clinique des populations africaines et asiatiques. Ses localisations électives sont les paumes, les plantes, l'appareil unguéal.

Le mélanome de Dubreuilh (5 à 10 % des cas) survient toujours sur peau insolaée, en particulier le visage, et sur une population âgée. Il s'agit d'une tache brune hétérogène, s'étendant progressivement en tache d'huile. Longtemps superficiel (mélanome *in situ*), il peut devenir invasif après plusieurs années d'évolution. Souvent de grande taille, il peut poser des problèmes thérapeutiques complexes lors de l'exérèse.

Évolution et facteurs pronostiques

L'évolution naturelle du mélanome est la dissémination métastatique et la mort. En fréquence, le premier site de métastases est le relais ganglionnaire régional (2/3 des cas), puis les organes internes, notamment par ordre de fréquence poumon, foie, cerveau, plus rarement os. Les métastases peuvent néanmoins siéger dans tous les organes. Une classification permet de retenir 4 stades cliniques (**tableau III**).

Aux stades I et II, les facteurs pronostiques sont histologiques. Le principal facteur pronostique du mélanome est l'épaisseur tumorale selon le grade de Breslow. Le **tableau IV** résume les durées de survie en fonction du grade de Breslow. Les autres facteurs pronostiques sont la présence d'une ulcération, l'index mitotique, en particulier pour les mélanomes fins. La technique du ganglion sentinelle permet de définir un stade III microscopique. La présence d'un ganglion sentinelle positif est un facteur de mauvais pronostic. Après curage ganglionnaire, les facteurs pronostiques sont le nombre de ganglions atteints (± 3) et la présence ou non d'une rupture capsulaire. Au stade IV, les facteurs pronostiques sont le nombre de sites viscéraux atteints et le taux des LDH sanguins.



FIGURE 4 Mélanome superficiel extensif.



FIGURE 5 Mélanome nodulaire.

TABEAU 3

Classification AJCC du mélanome, 7^e édition

Stade local		Stade ganglionnaire régional	Stade métastatique à distance
Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
<p>Stade IA Breslow < 1 mm, Clark II ou III, sans ulcération, index mitotique < 1</p> <p>Stade IB Breslow < 1 mm, Clark IV ou V ou présence d'une ulcération ou index mitotique > 1 Breslow entre 1 et 2 mm sans ulcération index mitotique < 1</p>	<p>Stade IIA Breslow entre 1 et 2 mm, avec ulcération Breslow entre 2 et 4 mm sans ulcération</p> <p>Stade IIB Breslow entre 2 et 4 mm avec ulcération Breslow > 4 mm sans ulcération</p> <p>Stade IIC Breslow > 4 mm avec ulcération</p>	<p>Stade IIIA Tumeur primaire, toutes épaisseurs, non ulcérée, avec 1, 2 ou 3 ganglions atteints microscopiques, sans métastases viscérales</p> <p>Stade IIIB Tumeur primaire, toutes épaisseurs, non ulcérée, avec 1, 2 ou 3 ganglions atteints macroscopiques, sans métastases viscérales</p> <p><i>OU</i> Tumeur primaire, toutes épaisseurs, ulcérée, avec 1, 2 ou 3 ganglions atteints microscopiques, sans métastases viscérales</p> <p>Stade IIIC Tumeur primaire ulcérée, 1 à 3 ganglions macroscopiques, sans métastase viscérale</p> <p><i>OU</i> Quel que soit le statut de la tumeur primaire avec plus de 4 ganglions macroscopiques</p>	<p>Stade IV M1A Métastase cutanée ou sous-cutanée à distance, ganglions à distance, LDH normales</p> <p>Stade IV M1B Métastases pulmonaires, LDH normales</p> <p>Stade IV M1C Quelle que soit la localisation métastatique, LDH élevées</p>

Pronostic des mélanomes primitifs après exérèse en fonction du grade histologique

	Risque de récurrence	Risque de décès à 5 ans	Risque de décès à 10 ans
In situ	0 %	–	–
Breslow < 0,75 mm	< 10 %	< 5 %	< 5 %
Breslow 0,75-1,5 mm	20 %	10 %	15 %
Breslow 1,5-4 mm	40 %	30 %	40 %
Breslow > 4 mm	70 %	40 %	50 %

Prise en charge

Après le diagnostic, un examen complet comprenant l'inspection et la palpation de la peau, des aires ganglionnaires, de l'abdomen et l'auscultation pulmonaire est réalisé. Une échographie des parties molles comprises entre le site de la tumeur et le relais ganglionnaire régional peut être proposée. Les examens paracliniques sont proposés en cas de signe d'appel clinique.

1. Stades I et II

Le traitement est chirurgical. Il consiste en l'exérèse complète de la lésion, avec une marge de sécurité en fonction de l'épaisseur tumorale. Pour les mélanomes in situ, la marge recommandée est de 0,5 cm ; pour les mélanomes de moins de 1 mm, la marge est de 1 cm ; pour les mélanomes de plus de 1 mm et de moins de 2 mm, la marge est de 1 à 2 cm ; pour les mélanomes d'épaisseur comprise entre 2 et 4 mm, la marge recommandée est de 2 cm et pour les mélanomes de plus de 4 mm, de 2 à 3 cm. La réalisation de la technique du ganglion sentinelle ne modifie pas la survie globale, aussi ce geste n'est-il pas recommandé en standard de prise en charge. Le curage ganglionnaire systématique n'est pas recommandé. Aucun traitement adjuvant n'est recommandé, car aucun ne modifie la survie globale. L'interféron à faible dose (3 millions d'unités 3 fois/semaine pendant 18 mois) est seulement optionnel.

2. Stade III

Le traitement est chirurgical. Il consiste en un curage ganglionnaire extensif. Il n'y a pas de traitement postopératoire recommandé. La radiothérapie n'est pas utilisée en traitement standard. L'interféron à forte dose est une option thérapeutique dont le bénéfice en survie n'est pas démontré et les effets secondaires importants.

3. Stade IV

Si la métastase est unique et opérable, l'option chirurgicale est privilégiée. Dans le cas contraire, le traitement repose sur la chimiothérapie qui a essentiellement une action palliative. Les principales molécules utilisées sont la dacarbazine et la fotemustine. Actuellement, des études ont montré l'intérêt de thérapies ciblées telles que les anti-CTLA 4 et les molécules dirigées contre la protéine Braf mutée. La place de l'immunothérapie à ce stade fait l'objet de très nombreux travaux, mais aucun n'a débouché à ce jour sur une amélioration de la survie globale.

Suivi des patients

Il est clinique et a pour but de dépister une récurrence ou un second mélanome. Au stade I, un suivi tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuel à vie est recommandé. Pour les stades II et III, le suivi sera trimestriel pendant 5 ans, puis annuel à vie. Pour les stades II et III, la réalisation d'échographies régulières peut être proposée en option. Les autres examens d'imagerie sont à proposer en fonction du résultat de l'examen clinique. Ce suivi est aussi le moment privilégié pour rappeler les conseils de photoprotection. De plus, il est conseillé de faire examiner les membres de la famille du premier degré afin de dépister les populations à risque et un éventuel mélanome familial. •

B. Guillot déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (investigateur de traitement à visée anticancéreuse) pour les laboratoires GSK, BMS, Roche, Abraxis, Vical et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par le laboratoire Roche.

A. Du-Thanh déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais thérapeutiques) pour les laboratoires GSK, Roche, Abraxis.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? voir p. 263

POUR EN SAVOIR +



Cahiers du Médicament

Nouveaux traitements du mélanome métastatique : un premier espoir.

Robert C, Mateus C.
Rev Prat 2011;
61(9):S1-S2.

Monographie. Mélanome cutané. Rev Prat 2004;54(11):1179-214

Anaes. Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge du carcinome basocellulaire de l'adulte. Ann Dermatol Venerol 2004;131:665-756.

Carcinome épidermoïde cutané : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Ann Dermatol Venerol 2009;136:S167-242.

Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. Ann Dermatol Venerol 2005;132:10S11-85.

Guillot B. Dépistage et cancers cutanés. Springer éditeur Paris 2008.