

Mélanomes vulvaires et vaginaux

*Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **28 février 2017**.*

Ce référentiel est basé sur des avis d'experts (niveaux de preuve faibles) en raison de la rareté de la pathologie.

■ Généralités

- ▶ **Tumeurs rares** de pronostic plus péjoratif que les mélanomes cutanés en raison :
 - du retard fréquent de diagnostic
 - de la richesse du réseau lymphatique pelvien.
- ▶ Une **attitude de recours** intégrant les compétences d'organe à celles d'une réunion de concertation pluridisciplinaire des tumeurs cutanées est conseillée compte tenu :
 - des particularités anatomiques
 - de l'agressivité de ces atteintes muqueuses
 - de l'absence de traitement standardisé.

■ Epidémiologie

Mélanome vulvaire

([Piura, 2008](#) ; [Tcheung, 2012](#))

- ▶ Second cancer de la vulve après le carcinome épidermoïde.
- ▶ 3 à 7 % des mélanomes de la femme sont localisés à la vulve.
- ▶ Mauvais pronostic : survie à 5 ans variant entre 8 et 55 % (moyenne 36 %) plus faible que le mélanome cutané (entre 72 et 81 %) et le carcinome épidermoïde vulvaire (72 %).
- ▶ Âge au diagnostic entre 50 et 60 ans.
- ▶ Localisations : clitoris, grandes lèvres suivi des petites lèvres et zone péri-urétrale.
- ▶ Origine caucasienne majoritaire.
- ▶ Symptômes les plus fréquents : prurit, saignement.

Mélanome vaginal

([Vaysse, 2013](#) ; [Mihajlovic, 2012](#))

- ▶ Moins de 4 % des cancers du vagin.
- ▶ Moins de 1 % des mélanomes sont localisés au vagin.
- ▶ Localisation : tiers distal du vagin (58 %), paroi antérieure (45 %).
- ▶ Âge au diagnostic : 60-70 ans.
- ▶ Survie à 5 ans : 5 à 25 %.
- ▶ Symptômes les plus fréquents : saignement, masse pelvienne.

■ Bilans initial et d'extension

- ▶ Examen gynécologique complet avec schéma de la lésion en particulier pour la vulve.
- ▶ Examen cutané et muqueux à la recherche d'autres localisations de mélanome.
- ▶ Biopsie pour l'obtention d'un diagnostic fiable (ne pas hésiter à référer en cas de difficulté d'exécution d'un geste fiable).
- ▶ Une discussion en RCP évaluant les bénéfices et les risques est indispensable avant toute décision de chirurgie potentiellement mutilante.
- ▶ **Mélanomes *in situ***
 - Pas de bilan d'extension.
- ▶ **Mélanomes vulvaires (indice de Breslow ≤ 1 mm, non ulcérés)**
 - Echographie ganglionnaire inguinale bilatérale.
- ▶ **Mélanomes vulvaires (indice de Breslow >1 mm ou ≤ 1 mm et ulcérés) et mélanomes du vagin**
 - Echographie des aires ganglionnaires inguinales bilatérales.
 - IRM lombo-pelvien.
 - TDM cérébral et thoraco-abdomino-pelvien.
 - PET-Scan à discuter au cas par cas.

■ Classification

- ▶ Ne pas appliquer la classification TNM FIGO
- ▶ Le pronostic des mélanomes dépend :
 - de l'épaisseur de la tumeur selon l'indice de Breslow ++
 - de l'invasion en profondeur (niveaux de Clark ou Chung pour les muqueuses)
 - et du statut ganglionnaire.
- On utilisera la **[classification AJCC 7^{ème} édition \(2009\) des mélanomes cutanés \(à télécharger\)](#)** prenant en compte l'indice de Breslow, l'index mitotique, l'ulcération tumorale, le statut du ganglion sentinelle, la présence de site métastatique, le taux de LDH.

■ Anato-mo-pathologie

([Omholt, 2011](#))

- ▶ La recherche de mutations BRAF, C-kit et NRAS est indispensable en cas de métastases.

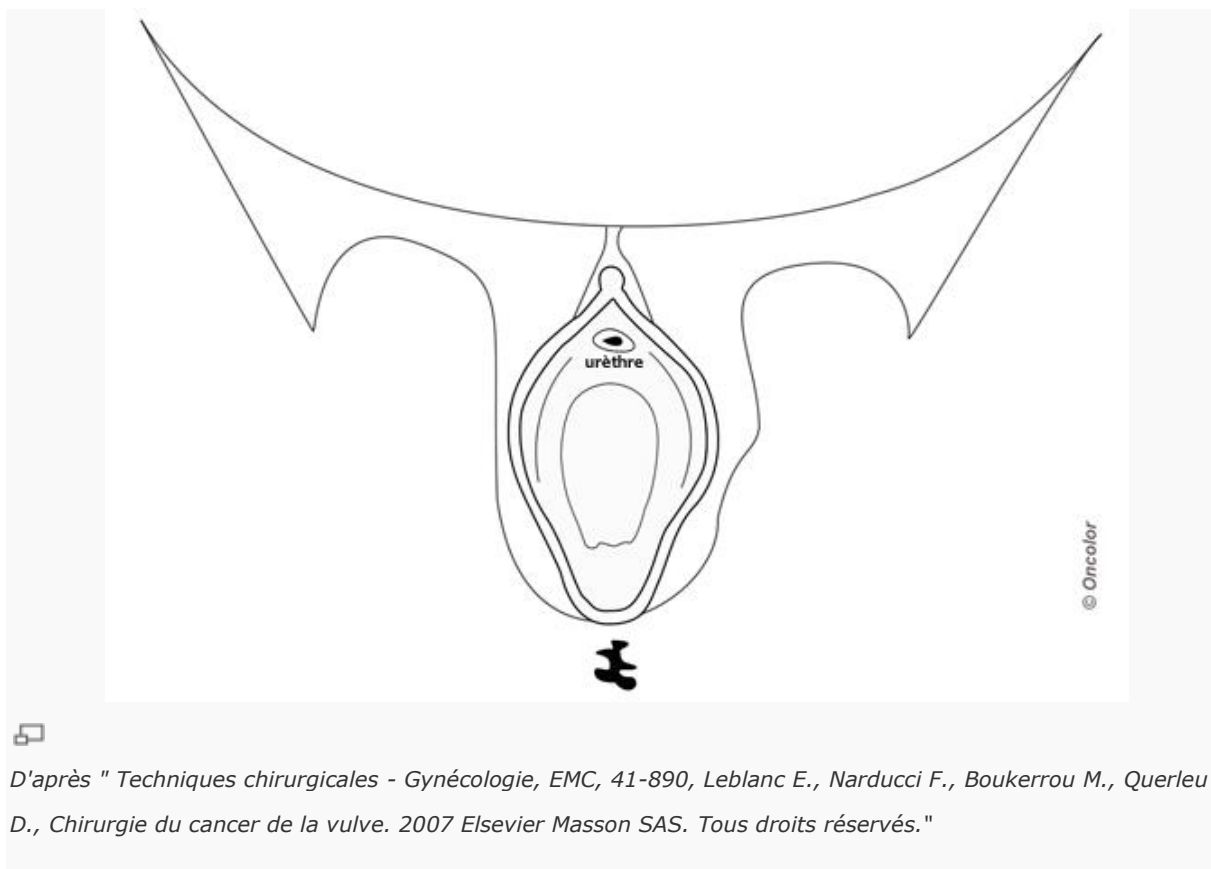
■ Éléments minimums requis pour présentation en RCP

- ▶ **En l'absence de traitement standardisé, le dossier devra être présenté à la fois en RCP de gynécologie et d'onco-dermatologie** en décrivant :
 - la taille du mélanome (en particulier pour les mélanomes du vagin)
 - sa localisation avec [schéma \(cf. ci-dessous\)](#) et photos
 - le statut ganglionnaire clinique
 - le compte-rendu détaillé de l'analyse histologique :
 - type histologique
 - épaisseur tumorale ou indice de Breslow
 - présence ou non d'une ulcération
 - existence ou non de signe de régression
 - index mitotique
 - marge macroscopique de résection
 - le résultat de l'exploration ganglionnaire et du bilan d'extension
 - la preuve d'absence d'autres localisations de mélanome
 - le statut oncogériatrique (score G8) de la patiente.

Schéma de la vulve

- Un schéma de la lésion et des aires ganglionnaires doit être réalisé.

Vous pouvez télécharger ce [schéma](#) à un plus grand format en PDF.



Traitement

- ▶ Il est utile et nécessaire de s'assurer de la négativité du bilan d'extension avant d'envisager une chirurgie qui sera parfois mutilante.

Chirurgie

Mélanomes vulvaires

- ▶ Exérèse locale large à privilégier par rapport à une vulvectomie radicale (pas de différence de survie) ([Pivra, 2012](#) ; [Sugiyama, 2008](#)).

Marges d'exérèse

([Pivra, 2012](#))

- ▶ **Marges latérales** : pas de différence en termes de survie si les marges latérales d'exérèse sont supérieures ou inférieures à 2 cm
 - mélanome *in situ* : marges latérales macroscopiques de 0,5 à 1 cm
 - indice de Breslow ≤ 1 mm : marges latérales macroscopiques de 1 cm
 - indice de Breslow >1 mm : marges latérales macroscopiques de 1 à 2 cm en fonction des possibilités anatomiques.

- ▶ **Marges profondes** (exérèse vulvaire en pleine épaisseur) :
 - au moins 1 cm par rapport à la profondeur tumorale : entre le tissu adipeux sous-cutané et le fascia quelle que soit l'épaisseur tumorale.

Recherche et analyse du ganglion sentinelle

- ▶ Elle est **optionnelle** mais **doit être encouragée** pour les mélanomes vulvo-vaginaux en raison de la fréquence et de la précocité des métastases ganglionnaires.
- ▶ Elle ne doit être envisagée que si l'épaisseur tumorale selon l'**indice de Breslow est supérieure à 1 mm et en l'absence de ganglion suspect au bilan d'extension**.
- ▶ Il est recommandé d'utiliser une **méthode de détection combinée** (méthode colorimétrique au bleu patenté et méthode isotopique), par injection intradermique de part et d'autre du site tumoral, en l'absence d'antécédent allergique ([Pivra, 2012](#)).
 - Si le ganglion sentinelle est envahi d'**un seul côté et tumeur latéralisée** (>1 cm de la ligne médiane) : **curage inguino-fémoral unilatéral** à réaliser.
 - Si le ganglion sentinelle est envahi **des deux côtés et/ou tumeur centrale** : **curage inguino-fémoral bilatéral** à réaliser.
 - En cas d'**échec de détection du ganglion sentinelle** : **pas de curage prophylactique systématique** (mais surveillance échographique des aires de drainage ganglionnaire la première année).

Mélanomes du vagin

- ▶ Selon la localisation anatomique et les possibilités techniques, une exérèse large conservatrice suivie de radiothérapie et/ou curiethérapie en cas d'exérèse incomplète sera mise en balance avec une intervention d'hystérectomie avec colpectomie ([Pivra, 2012](#) ; [Vaysse, 2013](#) ; [Sugiyama, 2008](#)).
- ▶ La détection du ganglion sentinelle est faisable, optionnelle ([Rodier, 1999](#) ; [Nakagawa, 2002](#)).

Métastases ganglionnaires régionales (sans métastase à distance)

- ▶ En cas d'atteinte ganglionnaire locorégionale limitée avec preuve d'un bilan d'extension négatif, la réalisation en sus du traitement local d'un curage ganglionnaire réglé inguino-iliaque au sein d'une équipe entraînée et après information éclairée doit être considérée en RCP pré-thérapeutique.

Radiothérapie

- ▶ On pourra proposer après discussion en RCP :
 - Une **radiothérapie pelvienne et/ou curiethérapie postopératoire** lors des traitements conservateurs des mélanomes du vagin ([Pivra, 2012](#) ; [Vaysse, 2013](#)).
 - Une **radiothérapie postopératoire du site ganglionnaire** en présence de facteurs de risque de récurrence importants (nombre de ganglions atteints, rupture capsulaire).
 - Une **radiothérapie pelvienne exclusive** pour les patientes non opérables ([Pivra, 2012](#)).

Traitements médicaux

- ▶ En cas d'indice de Breslow >1,5 mm ou pour les mélanomes avec atteinte ganglionnaire mis en rémission par la chirurgie, discuter en RCP d'un traitement adjuvant par immunothérapie (interféron).
- ▶ Pour les patientes en stade métastatique inopérable :
 - la décision de traitement médical relève d'une analyse en recours en RCP des tumeurs cutanées.
 - la recherche des mutations BRAF, C-Kit, NRAS est indispensable :
 - le traitement par thérapie ciblée sera privilégié si une mutation est présente
 - un traitement par anticorps anti-PD1 si la recherche de mutation est négative.

Surveillance

([Négrier, 2005](#))

- ▶ **Mélanome de faible épaisseur, Breslow \leq 1 mm** : surveillance clinique semestrielle pendant 5 ans puis annuelle à vie.
- ▶ **Mélanome de plus mauvais pronostic (Breslow >1 mm, localisation ganglionnaire)** :
 - surveillance clinique trimestrielle pendant 5 ans puis annuelle à vie.
 - échographie des aires ganglionnaires, optionnelle tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans.
 - examens d'imagerie complémentaire (IRM pelvienne, TDM corps entier ou PET-Scan) au cours des 5 premières années à discuter au cas par cas pour les tumeurs à haut risque évolutif.

Bibliographie

- ▶ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF *et al.*
Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification.
[J Clin Oncol. 2009;27:199-206.](#)

- ▶ Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V.
Primary mucosal melanomas: a comprehensive review.
[Int J Clin Exp Pathol. 2012;5:739-53.](#)

- ▶ Nakagawa S, Koga K, Kugu K, Tsutsumi O *et al.*
The evaluation of the sentinel node successfully conducted in a case of malignant melanoma of the vagina.
[Gynecol.Oncol, 2002, 86, 387-389.](#)

- ▶ Négrier 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 MO Texte court.
[Ann Dermatol Venereol. 2005;132 :10S3-10S85](#)

- ▶ Omholt K, Grafstrom E, Kanter-Lewensohn L, Hansson J *et al.*
KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites.
[Clin Cancer Res 2011; 17:3933-3942.](#)

- ▶ Piura B.
Management of primary melanoma of the female urogenital tract.
[Lancet Oncol 2008; 9:973-981.](#)

- ▶ Rodier JF, Janser JC, David E, Routiot T *et al.*
Radiopharmaceutical-guided surgery in primary melanoma of the vagina.
[Gynecol.Oncol, 1999,75,308-309.](#)

- ▶ Sugiyama VE, Chan JK, Kapp DS.
Management of melanomas of the female genital tract.
[Curr Opin Oncol 2008; 20:565-569.](#)

- ▶ Tcheung WJ, Selim MA, Herndon JE 2nd, Abernethy AP *et al.*
Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia.
[J Am Acad Dermatol. 2012;67:598-605.](#)

- ▶ Vaysse C, Pautier P, Filleron T, Maisongrosse V *et al.*
A large retrospective multicenter study of vaginal melanomas: implications for new management.
[Melanoma Res. 2013;23:138-46.](#)

Classification tumorale T

- ▶ **T1 ≤ 1 mm**
 - **a** : sans ulcération et index mitotique $< 1/\text{mm}^2$
 - **b** : avec ulcération ou index mitotique $\geq 1/\text{mm}^2$
- ▶ **T2 >1 mm et ≤ 2 mm**
 - **a** : sans ulcération
 - **b** : avec ulcération
- ▶ **T3 >2 mm et ≤ 4 mm**
 - **a** : sans ulcération
 - **b** : avec ulcération
- ▶ **T4 >4 mm**
 - **a** : sans ulcération
 - **b** : avec ulcération.

Classification ganglions : N

- ▶ **N1** : 1 ganglion envahi
 - **a** : micrométastase
 - **b** : macrométastase
- ▶ **N2** : 2-3 ganglions envahis
 - **a** : micrométastase
 - **b** : macrométastase
 - **c** : métastases cutanées en transit/satellite sans ganglions atteints
- ▶ **N3** : 4 ganglions envahis ou plus, métastases cutanées "en transit" avec ganglions atteints.

Classification métastases : M

- ▶ **M1a** : métastases cutanées / sous cutanées à distance/ ganglions à distance ; LDH normales
- ▶ **M1b** : pulmonaire LDH normales
- ▶ **M1c** : autres localisations ; toutes localisations.

Classification en stades pronostiques

▶ Mélanome localisé **N0 M0**

- **Stade 0** : Tis
- **Stade IA** : T1a
- **Stade IB** : T1b et T2a
- **Stade IIA** : T2b et T3a
- **Stade IIB** : T3b et T4a
- **Stade IIC** : T4b.

▶ Métastases régionales **stade III, M0**

- **Stade IIIA** : tout T1-4a, N1a, N2a
- **Stade IIIB** : tout T1-4a : N1b, N2b, N2c ou T1-4b : N1a, N2a
- **Stade IIIC** : tout T1-4b : N1b, N2b, N2c ; tout T, N3.

▶ Métastases à distance = **Stade IV** : tout T, tout N, M1.

Classification histopathologique pTNM

▶ **pT- Tumeur primitive**

- **pTX** : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive (comprend les shaving-biopsies et les mélanomes qui ont régressé)
- **pT0** : Pas de tumeur à l'examen histologique de la pièce
- **pTis** : Mélanome in situ (niveau I de Clark) (l'hyperplasie mélanocytaire atypique et la dysplasie mélanocytaire sévère ne sont pas considérées comme de nature maligne invasive)
- **pT1** : Tumeur ≤ 1 mm d'épaisseur
 - **pT1a** : niveau II ou III de Clark, sans ulcération
 - **pT1b** : niveau IV ou V de Clark, ou avec ulcération
- **pT2** : Tumeur >1 mm et ≤ 2 mm d'épaisseur
 - **pT2a** : sans ulcération
 - **pT2b** : avec ulcération
- **pT3** : Tumeur >2 mm et ≤ 4 mm d'épaisseur
 - **pT3a** : sans ulcération
 - **pT3b** : avec ulcération
- **pT4** : Tumeur >4 mm d'épaisseur
 - **pT4a** : sans ulcération

Classification AJCC 7ème édition (2009) des mélanomes cutanés

- **pT4b** : avec ulcération.

▶ **pN – Adénopathies régionales**

- Les catégories pN correspondent aux catégories N.
- L'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure habituellement 6 ganglions lymphatiques ou plus.
- Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pN0.
- La classification fondée uniquement sur l'exérèse du ganglion sentinelle sans lymphadénectomie ultérieure est désignée (sn) pour ganglion sentinelle par exemple pN1(sn) ;

▶ **pM – Métastases à distance**

- Les catégories pM correspondent aux catégories M.

