

SEPTEMBRE 2017

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

# PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV

Ce document a été élaboré par la Société française de dermatologie qui en détient les droits.

Il a reçu le label de l'Institut national du cancer par décision de son président N°2017-37 en date du 20/11/2017 publiée au Bulletin officiel Santé protection sociale et solidarité.

Cela signifie que le groupe d'experts a été accompagné par les services de l'Institut et que le document a été réalisé dans le respect et des règles de qualité, de méthode et des règles déontologiques.

Il a bénéficié du soutien financier d'UNICANCER dans le cadre du programme des recommandations.



<b>CONTEXTE</b> .....	4
Données épidémiologiques.....	4
Évolutions récentes des traitements du mélanome cutané.....	4
<b>OBJECTIFS</b> .....	6
<b>PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT DU MÉLANOME STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV</b> .....	8
<b>RECOMMANDATIONS PROPOSÉES PAR LE GROUPE DE TRAVAIL</b>	
<b>ARBRE DE DÉCISION 1 : TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE 1<sup>RE</sup> LIGNE, DE 2<sup>E</sup> LIGNE ET DE 3<sup>E</sup> LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RESÉCABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE</b> .....	11
<b>PLACE DE LA CHIRURGIE ET DES TECHNIQUES ABLATIVES DANS LE TRAITEMENT DES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES (HORS MÉTASTASES CÉRÉBRALES)</b> .....	13
<b>RECOMMANDATIONS</b>	
<b>ARBRE DE DÉCISION 2 : TRAITEMENTS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RESÉCABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV)</b> .....	14
<b>GROUPE DE TRAVAIL DE LA SFD ET COORDINATION INCa</b> .....	15
Groupe de travail de la SFD.....	15
Coordination INCa.....	15

## CONTEXTE

### DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le mélanome, actuellement au 6<sup>e</sup> rang des cancers chez la femme et au 8<sup>e</sup> rang chez l'homme, pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Si les formes diagnostiquées à un stade peu avancé sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable, ce qui est expliqué en partie par le fait que le principal facteur pronostique indépendant est l'épaisseur tumorale. En termes d'incidence, le mélanome est l'une des tumeurs qui a le taux de croissance parmi les plus élevés : en France, le nombre de nouveaux cas a plus que doublé en 20 ans. Ainsi, entre 1980 et 2012, l'incidence standardisée du mélanome est passée, chez l'homme, de 2,5 à 10,8 pour 100 000 personnes et, chez la femme, de 4,0 à 11,1 pour 100 000 personnes. La mortalité augmente moins vite et reste presque stable en particulier chez la femme alors qu'elle augmente encore légèrement chez l'homme. Le taux de mortalité est ainsi passé de 0,9 à 1,6 pour 100 000 personnes chez l'homme entre 1980 et 2005 et de 0,8 à 1,1 pour la même période chez la femme. Il existe une certaine stabilité entre 1995 et 2005<sup>1</sup>, une des explications possibles étant l'efficacité des campagnes de prévention et de détection précoce.

### ÉVOLUTIONS RÉCENTES DES TRAITEMENTS DU MÉLANOME CUTANÉ

Au moment de l'élaboration des précédentes recommandations publiées en 2013, seule une thérapie ciblée (le vemurafenib) était disponible sur le marché français (le dabrafénib était autorisé mais non encore pris en charge). L'immunothérapie par l'ipilimumab n'était pas uniformément disponible sur le territoire, en l'absence de financement pour une partie de la population visée par son indication (patients dont la tumeur est porteuse d'une mutation de BRAF).

Actuellement, l'arsenal thérapeutique pour le mélanome non résecable ou métastatique s'est enrichi et comporte :

- Des thérapies ciblées destinées aux malades dont la tumeur porte une mutation activatrice de BRAF en position V600. Il s'agit des molécules anti-BRAF (le vemurafenib et le dabrafénib qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication en question et sont remboursés) et des anti-MEK qui sont disponibles en association aux anti-BRAF. Le cobimetinib et le trametinib ont une AMM et sont remboursés en association respectivement avec le vemurafenib et le dabrafénib. Les anti-BRAF sont associés à des taux de réponse objective de l'ordre de 50 % et des durées médianes de survie globale très significativement supérieures à celles de la chimiothérapie, autour de 13 mois en monothérapie. L'association anti-BRAF et anti-MEK augmente encore le nombre de répondeurs et la durée de survie globale.
- L'immunothérapie repose sur des anticorps monoclonaux anti-CTLA4 et anti-PD1. L'anti-CTLA4 ipilimumab permet d'obtenir des taux de réponse objective limités de l'ordre de 13 % mais des médianes de survie globale supérieures à 15 mois. Les anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab qui ont l'AMM et sont tous deux remboursés) sont associés à des taux de réponse supérieurs à 30 % et à des durées de réponse prolongées. Les associations d'immunothérapie (nivolumab et ipilimumab notamment) viennent d'obtenir l'AMM au vu d'une efficacité démontrée mais au prix d'une toxicité importante.
- La chimiothérapie cytotoxique fait encore partie de l'arsenal thérapeutique : la dacarbazine est la molécule la plus utilisée. Les alternatives sont la fotémustine et le temozolomide, notamment en cas de métastases cérébrales. Cette dernière molécule n'a cependant pas l'AMM dans cette indication. Les polychimiothérapies à bases de platine et de taxoïdes sont parfois utilisées comme comparateurs dans certains essais cliniques. Lors des recommandations 2013, l'utilisation des polychimiothérapies n'était pas recommandée en raison d'une toxicité accrue sans démonstration convaincante d'une efficacité supérieure aux monochimiothérapies.

1. [www.invs.sante.fr/surveillance/cancers](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers)

## OBJECTIFS

Les traitements du mélanome cutané non résecable ou métastatique (stade IIIC, IV) ont fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques, élaborées par l'Institut national du cancer (INCa) en collaboration avec la Société française de dermatologie (SFD) et publiées en octobre 2013. Ces recommandations abordaient trois questions :

- Traitement systémique du mélanome métastatique non résecable (stade IIIC, IV) hors métastases cérébrales : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième intention et chez quels patients ?
- Mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et le cas échéant, quelles techniques recommander ?
- Cas particulier des patients présentant une (des) métastases cérébrales : quel traitement systémique et/ou local proposer ?

Depuis la publication des recommandations INCa/SFD en 2013, plusieurs molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en monothérapie ou en association dans l'indication « mélanome métastatique non résecable » en Europe, modifiant ainsi le paysage thérapeutique du mélanome métastatique et les stratégies à proposer aux malades par rapport à 2013, et rendant obsolètes les recommandations nationales relatives aux stratégies médicamenteuses qui ont été élaborées précédemment.

Les objectifs de cette actualisation sont de mettre à la disposition des praticiens (dermatologues, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, anatomopathologistes, chirurgiens, médecins généralistes, biologistes moléculaires, infirmiers, pharmaciens) traitant des patients atteints de mélanome métastatique (au stade III inopérable ou stade IV), des recommandations de bonnes pratiques et des algorithmes de décision qui prennent en compte l'évolution très rapide des connaissances et la mise à disposition des malades de nouvelles molécules qui, utilisées seules ou en association, permettent d'obtenir des rémissions de durée de plus en plus longue.

Ces recommandations abordent les questions suivantes :

- Traitement systémique du mélanome métastatique non résecable (stade IIIC, IV) : quelle(s) molécule(s) de première, deuxième et troisième intention et chez quels patients ?
- Place d'un traitement locorégional des sites métastatiques et le cas échéant, quelles techniques recommander ?
- Cas particulier des patients présentant une ou des métastases cérébrales : quel traitement systémique et/ou local (aux) proposer ?

La gestion des effets secondaires des traitements proposés dans ces recommandations n'est pas abordée. Des recommandations de bonnes pratiques sur la prévention et la gestion des effets secondaires des thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK ont été élaborées en 2016 par l'INCa<sup>2</sup>. ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).

Certains aspects traités dans les recommandations publiées en 2013 ne font pas l'objet d'une actualisation dans ce document, en raison de l'absence de nouvelles données. Il convient alors, pour ceux-ci, de se référer aux recommandations de 2013.

Il est rappelé que les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis du patient.

La participation à des essais cliniques doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence.

Pour les aspects méthodologiques, se reporter au thésaurus des recommandations pouvant être consulté et téléchargé sur le site de l'Institut national du cancer : ([e-cancer.fr](http://e-cancer.fr)) et de la Société française de dermatologie ([sfdermato.org](http://sfdermato.org)).

2. Recommandations « Médicaments ciblant BRAF en monothérapie : vémurafénib, dabrafénib - médicaments ciblant BRAF ou MEK en association : vémurafénib + cobimétinib, dabrafénib + tramétinib / Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables », INCa, avril 2016. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale/Molecules-de-A-a-D-d.c.i/Dabrafenib>

## PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT DU MÉLANOME STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV

### RECOMMANDATIONS PROPOSÉES PAR LE GROUPE DE TRAVAIL

#### Organisation des traitements

La mise en place des traitements d'un mélanome stade III inopérable et stade IV doit pouvoir bénéficier des outils mis en place par les Plans cancer :

- Discussion systématique du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- Remise d'un plan personnalisé de soins au patient.
- Mise à disposition du dispositif d'annonce, des soins de support et d'une coordination ville/hôpital.
- Informer des possibilités de conservation de gamètes<sup>3</sup>.
- Encourager la mise en place du personnel dûment formé à la coordination (par exemple : infirmier(e)s de coordination).

#### Oncogériatrie

Une évaluation gériatrique a minima doit être faite pour tout patient de 75 ans et plus atteint de mélanome. Elle permet d'évaluer la nécessité ou non d'un recours à un gériatre et/ou à une évaluation gériatrique plus complète et de guider au mieux la discussion en RCP du traitement du cancer et des éventuels soins de support associés.

#### Recherche clinique

Compte tenu des innovations thérapeutiques actuelles et après information du patient, la participation à un essai thérapeutique et à la recherche translationnelle doit être systématiquement envisagée.

#### Taux de LDH et nombre de métastases

Compte tenu de leur importance pronostique, le taux de LDH et le nombre de sites métastatiques font partie de l'évaluation globale du patient.

#### Éléments de décision thérapeutique

##### ● Réalisation d'un génotypage

La réalisation d'un génotypage à la recherche d'une mutation de BRAF V600 doit être systématique et est un préalable au choix thérapeutique. Elle peut être réalisée sur la biopsie d'une métastase accessible ou par défaut, des ganglions du curage ou de la tumeur primitive si ce sont les seuls tissus disponibles.

Chez les patients BRAF sauvages, afin de faciliter l'accès à des essais thérapeutiques, il est recommandé de rechercher d'autres anomalies moléculaires d'intérêt (NRAS, c-Kit, ALK, ROS, MET...).

##### ● Modalités du génotypage

Le génotypage sera réalisé selon le programme d'assurance qualité des plateformes de génétique moléculaires mis en place par l'Institut national du cancer. Les techniques de biologie moléculaires restent le « gold standard » pour la détermination du statut BRAF d'un mélanome. Cependant, dans les situations où un traitement doit être mis en route rapidement, il est possible d'utiliser l'IHC pour détecter une mutation V600E de BRAF et commencer ainsi sans délai un traitement par thérapie ciblée en cas de positivité de la technique. En revanche, en cas de négativité de l'IHC ou si le résultat est ininterprétable, il est impératif d'avoir recours aux techniques de biologie moléculaires. Seules ces techniques permettent d'identifier des mutations activatrices de BRAF plus rares ou des mutations ouvrant la porte à un essai thérapeutique. Ces informations permettront de dispenser au malade un traitement ciblé. Avis d'experts.

##### ● Confirmation histologique de la nature de la métastase avant traitement

La mise en route d'un traitement est précédée de la confirmation histologique de la nature de la métastase si elle est cliniquement indiquée (cancers multiples, délai long entre primitif et métastases) et possible et après discussion en RCP.

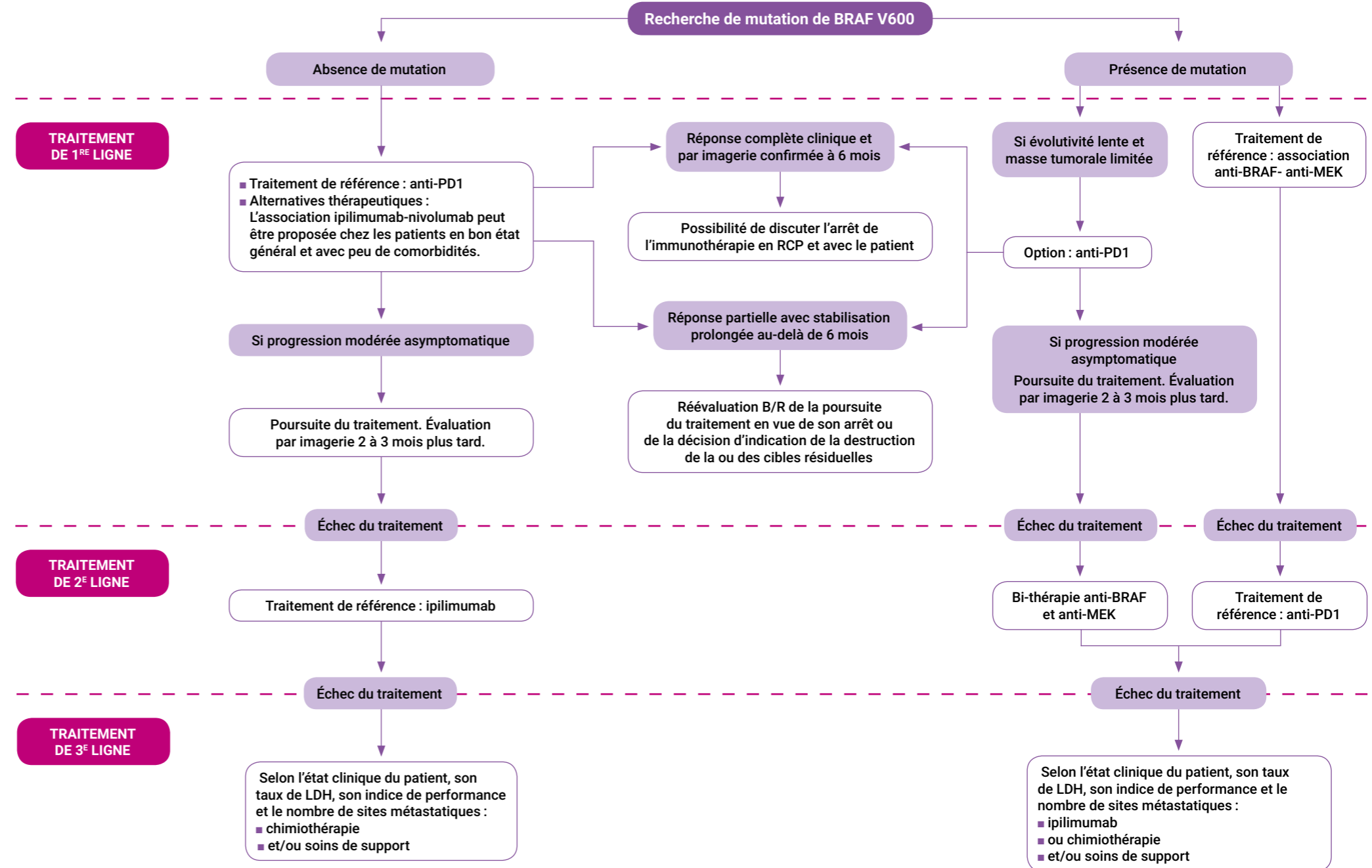
3. « Conséquences des traitements des cancers et préservation de la fertilité », INCA, février 2013, <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Consequences-des-traitements-des-cancers-et-preservation-de-la-fertilité>

**ARBRE DE DÉCISION 1. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE 1<sup>RE</sup> LIGNE, DE 2<sup>E</sup> LIGNE ET DE 3<sup>E</sup> LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSECABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE**

PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV

● **Indication des polychimiothérapies**

En l'absence de données nouvelles depuis la publication des recommandations de 2013, et compte tenu de l'absence de bénéfice clinique et d'une augmentation de la toxicité, les polychimiothérapies n'ont pas de place actuellement dans le traitement du mélanome métastatique.



**ARBRE  
DE DÉCISION 1. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES  
DE 1<sup>RE</sup> LIGNE, DE 2<sup>E</sup> LIGNE ET DE 3<sup>E</sup>  
LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS  
MÉTASTATIQUES NON  
RÉSÉCABLES (STADE III  
INOPÉRABLE ET STADE IV)  
HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE**

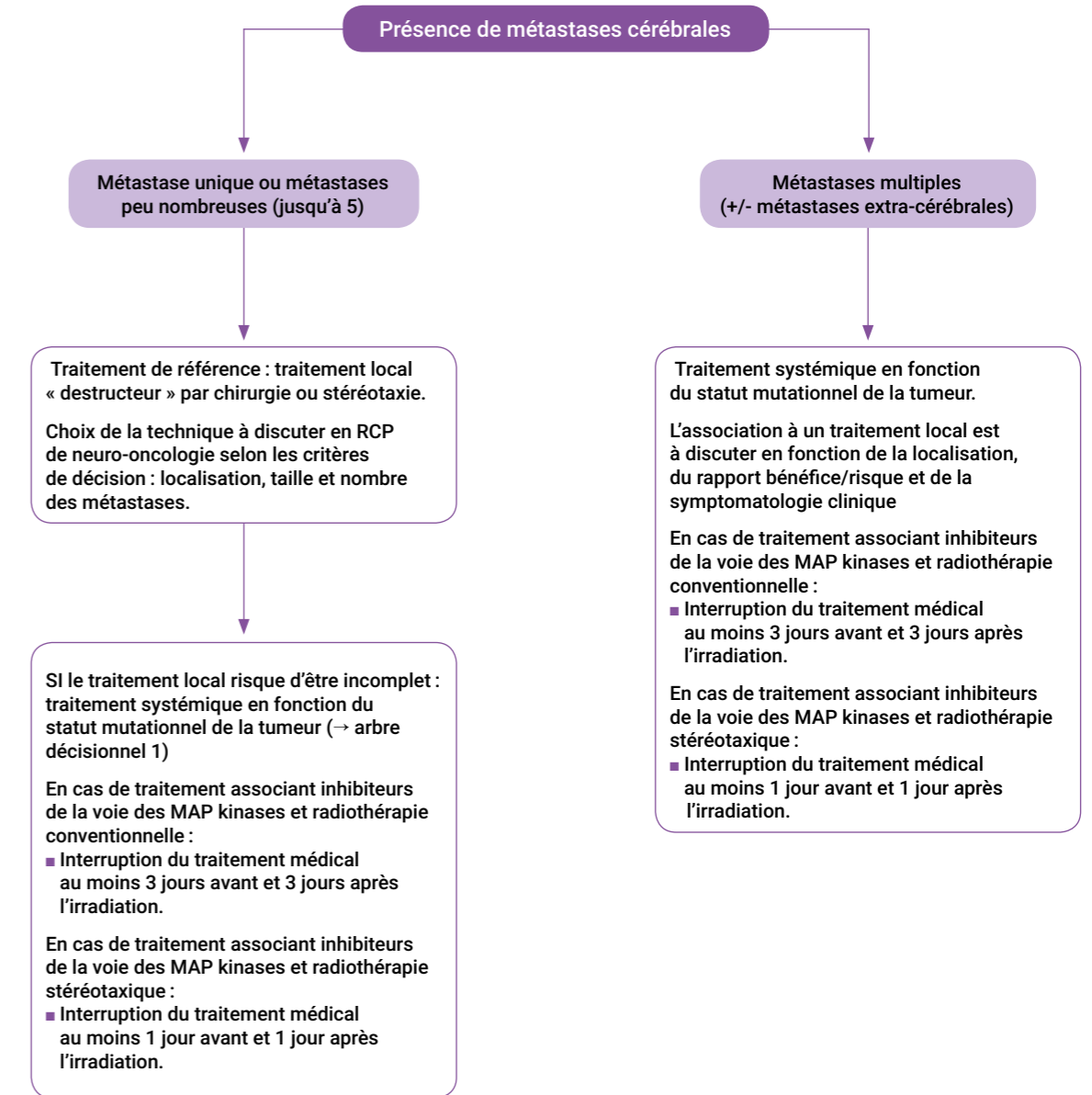
**PLACE DE LA CHIRURGIE  
ET DES TECHNIQUES ABLATIVES  
DANS LE TRAITEMENT  
DES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES  
(HORS MÉTASTASES CÉRÉBRALES)**

**RECOMMANDATIONS**

Les recommandations de 2013 restent d'actualité.

- La résection chirurgicale complète d'une métastase unique, lorsqu'elle s'avère réalisable avec maintien de la qualité de vie, reste recommandée, quelle que soit sa localisation. Les gestes invasifs peuvent avoir une indication, même en l'absence de bénéfice en survie au regard de l'amélioration attendue sur la qualité de vie.
- La destruction d'une métastase ou de métastases peu nombreuses, en particulier par chirurgie, doit être précédée d'une imagerie préopératoire « corps entier » par scanner ou PET-scan et par IRM cérébrale.
- L'utilisation d'un traitement systémique premier peut être proposée afin d'apprécier la cinétique d'évolution du mélanome et/ou de réduire la masse tumorale, facilitant ainsi la réalisation d'un geste curatif. Avis d'experts.
- En cas de réponse dissociée ou en cas de persistance d'une cible résiduelle après traitement systémique, il est recommandé de proposer un traitement ablatif. Ce traitement pourra être chirurgical, par radiothérapie ou le cas échéant par d'autres techniques ablatives après discussion en RCP. Avis d'experts.
- Il n'y a pas de traitement adjuvant reconnu actuellement après exérèse ou destruction carcinologique jugée complète.

**ARBRE DE DÉCISION 2. TRAITEMENTS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES  
NON RÉSÉCABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV)**



Radiothérapie panencéphalique : situations palliatives et symptomatiques

**ARBRE  
DE DÉCISION 2. TRAITEMENTS DES MÉTASTASES  
CÉRÉBRALES DES MÉLANOMES  
CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON  
RÉSÉCABLES (STADE III  
INOPÉRABLE ET STADE IV)**

## **GROUPE DE TRAVAIL DE LA SFD ET COORDINATION INCa**

### **GROUPE DE TRAVAIL DE LA SFD**

- **Pr Bernard GUILLOT**, onco-dermatologue, CHU de Montpellier, coordonnateur du groupe de travail
- **Dr Julie CHARLES**, onco-dermatologue, CHU de Grenoble
- **Dr Didier CUPISSOL**, oncologue, Institut du Cancer de Montpellier
- **Pr Alain DUPUY**, dermatologue CHU Rennes
- **Dr Caroline DUTRIAUX**, onco-dermatologue, CHU Bordeaux
- **Dr Dimitri GANGLOFF**, chirurgie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse
- **Dr Géraldine JEUDY**, onco-dermatologue, CHU de Dijon
- **Pr Nicolas MAGNE**, radiothérapeute, Institut de Cancérologie de la Loire, Saint-Priest-en-Jarez
- **Dr Xavier MIRABEL**, radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille
- **Amel M'SADEK**, infirmière, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **Dr Marc PRACHT**, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **Dr Claude SICHEL**, médecin généraliste, Carnoux en Provence

### **COORDINATION INCa**

- **Dr Gisèle Do Outeiro**, chef de projet, département Bonnes pratiques
- **Marianne Duperray**, responsable du département Bonnes pratiques
- **Sophie Negellen**, responsable du département Médicaments
- **Camille De Peretti**, documentaliste, département Bonnes pratiques
- **Dr Muriel Dahan**, directrice des Recommandations et du Médicament

Édité par l'Institut national du cancer  
Siren 185 512 777  
Conception de la maquette: INCa  
Réalisation: INCa  
Impression: CIA GRAPHIC  
ISBN: 978-2-37219-330-6  
ISBN net: 978-2-37219-331-3

DEPÔT LÉGAL NOVEMBRE 2017



Pour plus d'informations  
**e-cancer.fr**  
**sfdermato.org**

RECOPATMELA17