

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE



Publication : octobre 2013

Copyright

Le présent diaporama est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits.

Sa réutilisation est possible dès lors qu'elle entre dans le champ d'application de la loi n°78-753 du 17 juillet 1978 et qu'elle en respecte les conditions (absence d'altération, de dénaturation de son sens et mention de la source et de la date de sa dernière mise à jour).

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

- Soutien financier d'Unicancer pour la conduite du programme de recommandations



- Sélection de 3 questions cliniques d'actualité :
 - **Traitement systémique de 1^{ère} et 2^{ème} ligne**
(stade IIIc, IV non résecable hors métastase cérébrale)
 - **Traitement locorégional des sites métastatiques**
(mélanome pauci-métastatique hors métastase cérébrale)
 - **Traitement des métastases cérébrales**

Groupe de travail :

- Nomination des experts par l'Institut national du cancer (INCa) selon les principes suivants :
 - Indépendance (analyse des liens d'intérêt)
 - Pluridisciplinarité
 - Diversité des pratiques
 - Sur proposition de sociétés savantes* et suite à un appel à experts

Relecteurs :

- Professionnels désignés par :
 - Les sociétés savantes*,**
 - Les 25 réseaux régionaux de cancérologie

* Société française de dermatologie (SFD), Société française de chirurgie oncologique (SFCO), Société française de médecine nucléaire (SFMN), Société française de neurochirurgie (SFNC), Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)

** Fédération française de s oncologues médicaux (FFOM), Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP)

La méthode d'élaboration des recommandations repose :

- Sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail ;
- Sur la recherche, sélection et l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature.

- ✓ **Niveau A** : il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
- ✓ **Niveau B** : il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation
- ✓ **Niveau C** : les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
- ✓ **Niveau D** : il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

Validation externe (relecture nationale)

- **RELECTURE NATIONALE**

- Couverture nationale avril 2013 : **88 relecteurs**
- Evaluation du document (grille de relecture) :
 - ✓ quantitative ⇒ cotation 1 à 9
 - ✓ qualitative ⇒ commentaires libres
- Synthèse des commentaires revue avec le groupe de travail pour adapter les recommandations

- **PUBLICATION en octobre 2013**

- Document intégral, synthèse, plaquette, diaporama



Marie-Thérèse LECCIA, Dermatologue, Hôpital Michallon, Grenoble (coordonnatrice scientifique)

Christophe BEDANE, Dermatologue, Hôpital Dupuytren, Limoges

Patrick COMBEMALE, Dermatologue, Centre Léon Bérard, Lyon

Didier CUPISSOL, Oncologue médical, ICM, Institut du Cancer de Montpellier Val d'Aurelle, Montpellier

Stéphane DERREY, Neurochirurgien, Hôpital Charles-Nicolle, Rouen

Inna DYGAI-COCHET, Médecin nucléaire, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Laurence LAMANT, Anatomopathologiste, Hôpital Purpan, Toulouse

Vincent LUBRANO, Neurochirurgien, Hôpital Hôtel-Dieu Saint-Jacques, Toulouse

Xavier MIRABEL, Radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille

Philippe Modiano, Dermatologue, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille

Anne Mourrégot, Chirurgien, ICM, Institut du Cancer de Montpellier Val d'Aurelle, Montpellier

Marie-Eve Rougé Bugat, Médecin généraliste, Cabinet médical, Toulouse

Bruno SASSOLAS, Dermatologue, Hôpital Cavale Blanche, Brest

Sophie SIEGRIST, Médecin généraliste, Cabinet médical, Metz

Juliette THARIAT, Radiothérapeute, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Olivier TIFFET, Chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Saint-Etienne

Gilles TRUC, Radiothérapeute, Centre Georges François Leclerc, Dijon



Coordination INCa

Coordination par le département Recommandations et Bon Usage du Médicament
Direction des recommandations et de la qualité de l'expertise

François PLANCHAMP, chargé de projet

Laetitia VERDONI, responsable du département

Valérie MAZEAU-WOYNAR, directrice des recommandations et de la qualité de l'expertise

Henri ADAMSKI, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Rennes
Jean-Philippe ARNAULT, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens
Nicole BASSET-SEGUIN, Dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
Olivier BEATRIX, Chirurgien, Centre hospitalier, Pierre-Bénite
Hervé BENATEAU, Chirurgien maxillofacial, Centre hospitalier universitaire, Caen
Guido BENS, Dermatologue, Centre hospitalier régional, Orléans
René-Jean BENSADOUN, Radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire, Poitiers
Alina BERRIOLO RIEDINGER, Médecin nucléaire, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
Marie BEYLOT-BARRY, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux
Maxime BATTISTELLA, Anatomopathologiste,, Hôpital Saint-Louis, Paris
Olivier BOUSQUET, Neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Dijon
Pierre Etienne CAILLEUX, Radiothérapeute, Centre d'oncologie radiothérapie, Chambray lès Tours
Lysian CARTIER, Radiothérapeute, Institut Sainte Catherine, Avignon
Philippe CELERIER, Dermatologue, Centre hospitalier, Le Mans
Guillaume CHABY, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens
Julie CHARLES, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Grenoble
Pierre CLAVERE, Radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire, Limoges
Frédéric COURBON, Médecin nucléaire, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Ali DADBAN, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens
Sophie DALAC RAT, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Dijon
Stéphane DALLE, Dermatologue, Centre hospitalier, Pierre-Bénite
Isabelle DAVID, Radiothérapeute, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Arnaud DE LA FOUCHARDIERE, Anatomopathologiste, Centre Léon Bérard, Lyon

Michel DE PONTVILLE, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Caen
Sixtine DE RAUCOURT, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Caen
Olivier DEREURE, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Montpellier
Nadia DJERIDI, Dermatologue, Cabinet libéral, Saint Paul
Brigitte DRENO, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nantes
Alain DUPUY, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Rennes
Xavier DURANDO, Oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Damien GIACCHERO, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nice
Francesco GIAMMARILE, Médecin nucléaire, Centre hospitalier, Pierre-Bénite
Céline GIRARD, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Montpellier
Florence GRANEL-BROCARD, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Vandœuvre-lès-Nancy
Florent GRANGE, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Reims
Jean Jacques GROB, dermatologue, Hôpital de la Timone, Marseille
Bernard GUILLOT, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Montpellier
Elif HINDIE, Médecin nucléaire, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux
Damien HUGLO, Médecine nucléaire, Centre hospitalier régional universitaire, Lille
Vincent HUGUIER, Chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Poitiers
Nicolas ISAMBERT, Oncologue médical, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
Idalie JENNESSEAU, Dermatologue, Centre hospitalier, Le Havre
Géraldine JEUDY, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Dijon
Claire JOSSE, Médecin en soins palliatifs, Centre hospitalier universitaire, Amiens
Thomas JOUARY, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux
Bruno LABELLE, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Saint-Etienne

Guillemette LAVAL, Médecin en soins palliatifs, Centre hospitalier universitaire, Grenoble
Céleste LEBBE, Dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
Delphine LEGOUPIL, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Brest
Candice LESAGE, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Reims
Thierry LESIMPLE, Oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
Hugues LOISEAU, Neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux
Catherine LOK, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens
Christine LONGVERT, Dermatologue, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
Raphaël LOPEZ, Chirurgien maxillofacial, Centre hospitalier universitaire, Toulouse
Laurent MACHET, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Tours
Antoine MAHE, Dermatologue, Hôpital Pasteur, Colmar
Olivier MALARD, Chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Nantes
Hamid MAMMAR, Radiothérapeute, Institut Curie, Paris
Sandrine MANSARD, Dermatologue, Centre hospitalier régional universitaire, Clermont-Ferrand
Eve MAUBEC, Dermatologue, Hôpital Bichat, Paris
Jean-Philippe MERLIO, Anatomopathologiste, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux
Véronique MOULLART, Médecin nucléaire, Centre hospitalier universitaire, Amiens
Loïc MOUREY, Oncologue médical, Institut Claudius Regaud, Toulouse
Cécile PAGES, Dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
Jean-Luc PERROT, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Saint-Etienne
Lucie PEUVREL, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nantes
Anne PHAM-LEDARD, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux
Patrice PLANTIN, Dermatologue, Centre hospitalier, Quimper

Groupe de lecture (fin)

Jean REGIS, Neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Marseille
Georges REUTER, Dermatologue, Cabinet libéral, Strasbourg
Nicolas REYNS, Neurochirurgien, Centre hospitalier régional universitaire, Lille
Damien RICARD, Neurologue, Hôpital Inter-Armées du Val-de-Grâce, Paris
Pierre-Hugues ROCHE, Neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Marseille
Omar SACKO, Neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Toulouse
Philippe SAIAG, Dermatologue, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
Mélanie SAINT-JEAN, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nantes
Emmanuel SEVIN, Oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen
François SKOWRON, Dermatologue, Centre hospitalier, Valence
Agnès SPARSA, Dermatologue, centre hospitalier universitaire, Limoges
Andreea STEFAN, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Caen
Pierre-Emmanuel STOEBNER, Dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nîmes
Luc THOMAS, Dermatologue, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite
Domitille THOMAS-BEAULIEU, Dermatologue, Centre hospitalier intercommunal, Saint Germain-en-Laye
Jean-Marc TOURANI, Oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Poitiers
François TRUCHETET, Dermatologue, Centre hospitalier régional, Thionville
Manuelle VIGUIER, Dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
Pierre WOLKENSTEIN, Dermatologue, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Traitement systémique de 1^{ère} et 2^{ème} ligne (stade IIIc, IV non résecable hors métastase cérébrale)

SYNTHÈSE

- ✓ Tout mélanome cutané métastatique doit aujourd'hui bénéficier d'un génotypage pour recherche mutationnelle dans l'une des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers financées par l'INCa et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS)¹ ;
- ✓ Toute décision thérapeutique (choix de la molécule, ligne de traitement) doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ;
- ✓ Au regard du pronostic de la maladie, et malgré l'émergence de nouveaux traitements ayant montré une efficacité par rapport à la chimiothérapie de référence (dacarbazine (agent alkylant/triazène) en monothérapie), l'inclusion des patients dans un essai thérapeutique doit être privilégiée et prioritaire ;
- ✓ Le choix thérapeutique doit tenir compte du statut mutationnel pour les gènes BRAF, RAS et KIT, de l'espérance de vie, de l'indice de performance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du nombre de métastases ;
- ✓ Aucune polychimiothérapie ou immunochimiothérapie en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne n'a montré à ce jour un bénéfice sur la survie globale par rapport à la dacarbazine seule. Par ailleurs, elles s'accompagnent d'une surtoxicité pouvant être sévère et ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

¹ : il est rappelé que cette recherche mutationnelle est effectuée par des techniques de biologie moléculaire réalisées sur matériel fixé en formol tamponné et inclus en paraffine. Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie - Actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques. Rapport INCa disponible à l'adresse suivante (novembre 2011) : <http://www.e-cancer.fr/rapports-et-expertises/recherche>

Traitement systémique de 1^{ère} et 2^{ème} ligne (stade IIIc, IV non résecable hors métastase cérébrale)

SYNTHÈSE (suite)

- ✓ Il n'existe pas à ce jour de molécules, ayant une AMM, ciblant des mutations des gènes KIT ou RAS dans le mélanome cutané métastatique. Les patients présentant ce type de mutations peuvent être éligibles à l'inclusion dans un essai thérapeutique évaluant des inhibiteurs de KIT ou de RAS.
- ✓ Le vémurafénib (inhibiteur de BRAF) a montré un bénéfice sur la survie globale et sur la survie sans progression par rapport à la dacarbazine et dispose d'une AMM. Au regard des rechutes observées à moins d'1 an pour la majorité des patients traités par cet inhibiteur de BRAF et de la comparabilité des taux de réponse en 1^{ère} et 2^{ème} ligne observées en pratique, sa prescription en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne doit prendre en compte l'évolutivité/agressivité du mélanome ;
- ✓ Le dabrafénib (inhibiteur de BRAF) et le tramétinib (inhibiteur de MEK) ont également montré un bénéfice sur la survie (survie globale et survie sans progression) par rapport à la dacarbazine. Toutefois, dans l'attente de leur mise à disposition en France, ils ne peuvent être recommandés lors de la publication de ces recommandations. L'intérêt à venir des inhibiteurs de MEK résidera vraisemblablement dans leur association avec un inhibiteur de BRAF (approche actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques dont les objectifs sont d'augmenter le taux et la durée de réponse avec des profils de tolérance acceptables) ;
- ✓ Compte tenu du recul limité dont nous disposons à ce jour sur l'utilisation de ces nouvelles molécules, une vigilance particulière doit être apportée sur le recueil des effets secondaires.

Traitement systémique de 1^{ère} et 2^{ème} ligne (stade IIIc, IV non résecable hors métastase cérébrale)

SYNTHÈSE (suite)

- ✓ L'ipilimumab (anticorps monoclonal) dispose d'une AMM en 2^{ème} ligne. Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1^{ère} ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1^{ère} ligne n'a pu être réalisée.
- ✓ Le mécanisme d'action retardée de cette immunothérapie doit inciter à la sélection de patients présentant une maladie peu agressive et/ou peu évolutive (délai d'action > 3 mois). Il n'existe pas actuellement de marqueur biologique prédictif de réponse permettant d'identifier les patients répondeurs. Aucune toxicité particulière de l'ipilimumab n'a été publiée à ce jour chez les patients précédemment traités par vémurafénib. Par ailleurs, les données actuellement disponibles ne permettent pas de :
 - ✓ conclure sur une différence potentielle d'efficacité de l'ipilimumab selon le statut BRAF des patients ;
 - ✓ d'évaluer spécifiquement l'efficacité de l'ipilimumab chez les patients préalablement traités par vémurafénib ;
 - ✓ d'évaluer le bénéfice potentiel d'une augmentation de dose à 10 mg/kg.

Traitement systémique de 1^{ère} et 2^{ème} ligne *(stade IIIc, IV non résecable hors métastase cérébrale)*

SYNTHÈSE (fin)

- ✓ Le témozolomide (agent alkylant/triazène) a montré une efficacité comparable à la dacarbazine mais ne dispose pas d'AMM. Toutefois, sa voie d'administration (voie orale, en ambulatoire) pourrait présenter un avantage notamment lorsque l'administration intraveineuse en établissement de santé n'est pas adaptée ;
- ✓ La fotémustine (nitrosourée) a également montré une efficacité comparable à la dacarbazine et dispose quant à elle d'une AMM. Au regard de sa capacité à passer la barrière hématoencéphalique du fait de sa grande liposolubilité, son utilisation sera plutôt discutée en cas d'évolution cérébrale.

Traitement locorégional des sites métastatiques (*mélanome pauci-métastatique hors métastase cérébrale*)

SYNTHÈSE

- ✓ Les données disponibles sur les traitements locaux des sites métastatiques d'un mélanome sont limitées. Il est à noter également un manque de recul concernant certains traitements encore en cours d'évaluation ;
- ✓ Compte tenu des données actuellement disponibles, il est encouragé d'inclure les patients dans des essais thérapeutiques afin d'apporter plus d'informations sur les techniques émergentes ;
- ✓ La résection chirurgicale complète lorsqu'elle s'avère réalisable avec maintien de la qualité de vie reste recommandée, quelle que soit la localisation des métastases. Les gestes invasifs peuvent avoir une indication même en l'absence de bénéfice en survie au regard de l'amélioration de la qualité de vie ;
- ✓ La prise en charge locorégionale des métastases est dépendante de la cinétique tumorale qui est appréciée *via* une évaluation clinico-radiologique en l'absence de marqueurs biologiques d'agressivité tumorale de références validés ;
- ✓ Il est rappelé l'intérêt de confirmer le caractère oligométastatique du mélanome par un bilan adapté (notamment tomographie par émission de positons au [18F]-fluorodésoxyglucose, scanner thoraco-abdomino-pelvien, imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale) avant le recours à un traitement local, quelle que soit la localisation des métastases.

Traitement locorégional des sites métastatiques (mélanome pauci-métastatique hors métastase cérébrale)

SYNTHÈSE (fin)

- ✓ Avant d'envisager un traitement locorégional, il est proposé de réaliser un second bilan de contrôle après un délai de 2-3 mois afin d'évaluer l'évolutivité globale de la maladie en l'absence de métastase cérébrale identifiée lors du bilan initial. Dans l'intervalle, un traitement systémique néoadjuvant peut être discuté en RCP au cas par cas en fonction du statut mutationnel du patient, afin de mieux appréhender le profil évolutif et de faciliter le(s) traitement(s) locorégional(aux) à venir ;
- ✓ Il n'existe pas de données à ce jour pour préciser la place d'un traitement adjuvant après mise en rémission complète par un(des) traitement(s) locorégional(aux) ;
- ✓ Dans le mélanome, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a notamment pour intérêt particulier de contourner une relative résistance à la radiothérapie conventionnelle ;
- ✓ Le choix thérapeutique doit tenir compte de l'espérance de vie, de l'indice de performance de l'OMS et du nombre de métastases ;
- ✓ En cas de rechute, la même stratégie thérapeutique doit être discutée.

SYNTHÈSE

- ✓ Les données disponibles issues d'études incluant spécifiquement des patients atteints d'un mélanome et présentant des métastases cérébrales sont limitées ;
- ✓ La prise en charge des métastases cérébrales est conditionnée par leur nombre, puis leur localisation, leur taille, le contexte général de la maladie et les co-morbidités. Elle privilégie les traitements locaux ;
- ✓ Les progrès de la chirurgie et de l'anesthésie permettent des opérations réalisées dans des conditions de sécurité optimale avec des durées d'hospitalisation courtes. Les approches mini-invasives guidées par imagerie multimodale, et l'utilisation de l'électrophysiologie périopératoire, ont réduit le risque opératoire ;
- ✓ Un suivi régulier est nécessaire avec habituellement une évaluation radiologique de la maladie et de la réponse aux traitements par IRM tous les 3 mois surtout en situation oligométastatique ;
- ✓ Afin d'éviter toute toxicité supplémentaire, un traitement antiépileptique prophylactique n'est pas réalisé en l'absence d'antécédent de crise, sauf en conditions périopératoires ;
- ✓ Une irradiation de l'ensemble de l'encéphale en complément de la chirurgie ou de la radiochirurgie n'apporte pas de bénéfice en survie globale et induit une toxicité cognitive plus élevée par rapport aux traitements locaux seuls.

SYNTHÈSE (suite)

- ✓ En cas de rechute, la même stratégie doit être discutée ;
- ✓ La valeur seuil communément admise en pratique au niveau international concernant la taille de la métastase unique au-delà de laquelle une radiochirurgie ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques n'est plus recommandée est 3 cm ;
- ✓ En cas de métastase unique dont la taille n'excède pas 3 cm, la radiochirurgie ou la radiothérapie en conditions stéréotaxiques s'avère comparable à la chirurgie en termes de contrôle local de la maladie à 1 an et de survie médiane globale ;
- ✓ En cas de métastases multiples, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est validée jusqu'à 3 métastases cérébrales synchrones et consensuelle jusqu'à 6. Elle doit être discutée en RCP au cas par cas au-delà de 6 métastases synchrones ;
- ✓ Les données disponibles concernant le traitement systémique et issues d'études incluant spécifiquement des patients présentant des métastases cérébrales ne permettent pas de conclure. Il est à noter que la présence de métastases cérébrales est un critère de non inclusion dans la majorité des essais thérapeutiques. Aussi, les recommandations ci-après présentées ont été formulées sur la base d'avis d'experts et des données de la littérature analysées pour la question 1 (traitement systémique de 1^{ère} et 2^{ème} ligne (stade IIIC, IV non résecable hors métastase cérébrale)).

SYNTHÈSE (suite)

- ✓ Tout mélanome cutané métastatique doit aujourd'hui bénéficier d'un génotypage pour recherche mutationnelle dans l'une des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers financées par l'INCa et la DGOS¹ ;
- ✓ Toute décision thérapeutique (choix de la molécule, ligne de traitement) doit être discutée en RCP ;
- ✓ Au regard du pronostic de la maladie, et malgré l'émergence de nouveaux traitements, l'inclusion des patients dans un essai thérapeutique doit être privilégiée et prioritaire ;
- ✓ Le choix thérapeutique doit tenir compte du statut mutationnel pour les gènes BRAF, RAS et KIT, de l'espérance de vie, de l'indice de performance de l'OMS et du nombre de métastases ;
- ✓ Aucune polychimiothérapie ou immunochimiothérapie en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne n'a montré à ce jour un bénéfice sur la survie globale par rapport à la fotémustine seule (chimiothérapie de référence au regard de son efficacité hors métastase(s) cérébrale(s) comparable à celle de la dacarbazine en monothérapie (survie globale, durée médiane de la réponse et durée médiane jusqu'à progression) et de sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique du fait de sa grande liposolubilité). Par ailleurs, elles s'accompagnent d'une surtoxicité pouvant être sévère et ne disposent pas d'AMM.

¹ : il est rappelé que cette recherche mutationnelle est effectuée par des techniques de biologie moléculaire réalisées sur matériel fixé en formol tamponné et inclus en paraffine. Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie - Actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques. Rapport INCa disponible à l'adresse suivante (novembre 2011) : <http://www.e-cancer.fr/rapports-et-expertises/recherche>

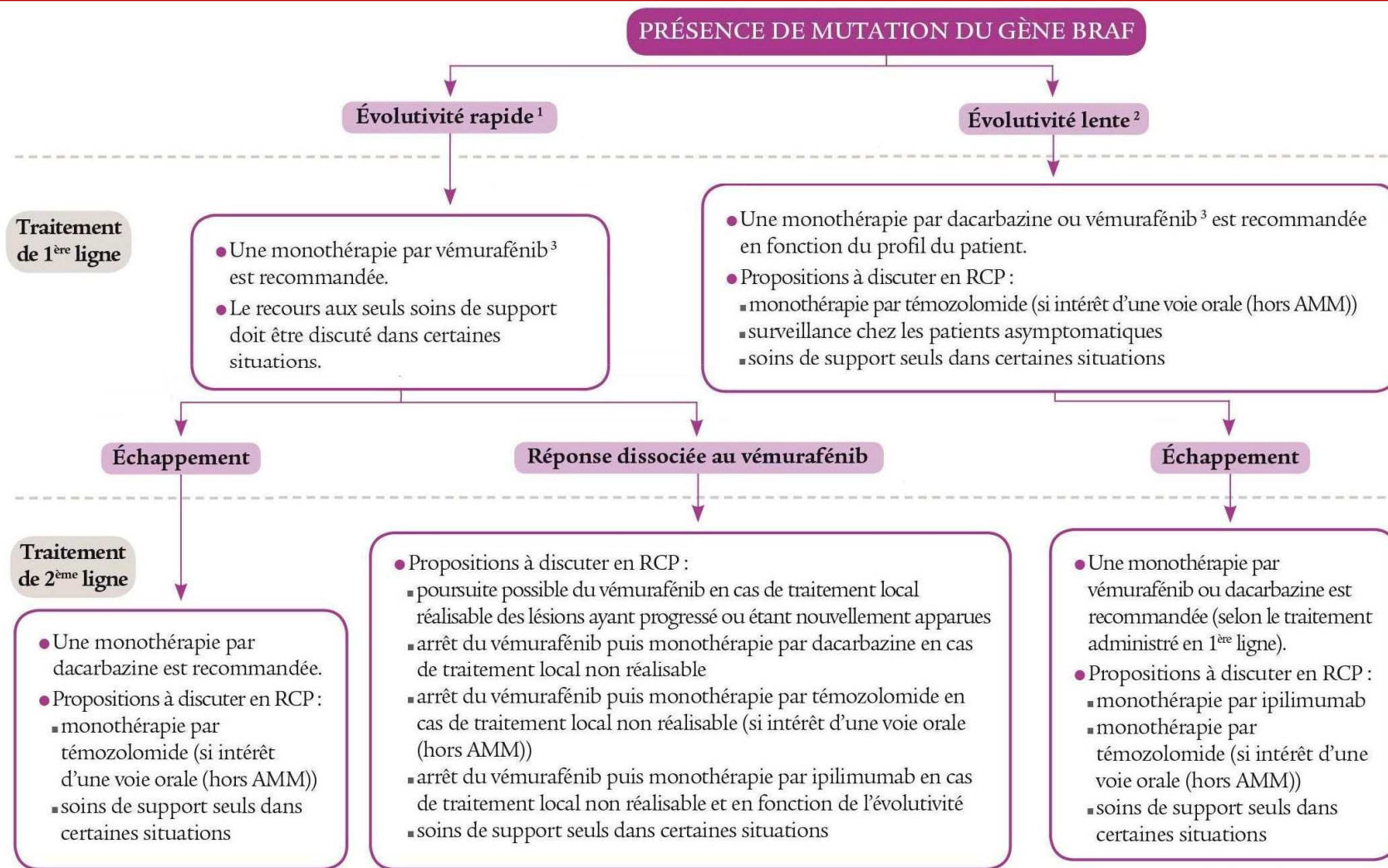
SYNTHÈSE (suite)

- ✓ Il n'existe pas à ce jour de molécules, ayant une AMM, ciblant des mutations des gènes KIT ou RAS dans le mélanome cutané métastatique. Les patients présentant ce type de mutations peuvent être éligibles à l'inclusion dans un essai thérapeutique évaluant des inhibiteurs de KIT ou de RAS.
- ✓ Le vémurafénib a montré un bénéfice sur la survie globale et sur la survie sans progression, indépendamment de la localisation des sites métastatiques, par rapport à la dacarbazine et dispose d'une AMM. Il est à noter que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer par comparaison directe l'efficacité du vémurafénib par rapport à la fotémustine en monothérapie ;
- ✓ Le dabrafénib et le tramétinib ont également montré un bénéfice sur la survie (survie globale et survie sans progression) par rapport à la dacarbazine. Toutefois, dans l'attente de leur mise à disposition en France, ils ne peuvent être recommandés lors de la publication de ces recommandations. Il est à noter également que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer par comparaison directe leur efficacité par rapport à la fotémustine. L'intérêt à venir des inhibiteurs de MEK résidera vraisemblablement dans leur association avec un inhibiteur de BRAF (approche actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques dont les objectifs sont d'augmenter le taux et la durée de réponse avec des profils de tolérance acceptables).
- ✓ Compte tenu du recul limité dont nous disposons à ce jour sur l'utilisation de ces nouvelles molécules, une vigilance particulière doit être apportée sur le recueil des effets secondaires.

SYNTHÈSE (fin)

- ✓ L'ipilimumab dispose d'une AMM en 2^{ème} ligne. Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1^{ère} ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1^{ère} ligne n'a pu être réalisée.
- ✓ Le mécanisme d'action retardée de cette immunothérapie doit inciter à la sélection de patients présentant une maladie peu agressive et/ou peu évolutive (délai d'action > 3 mois). Il n'existe pas actuellement de marqueur biologique prédictif de réponse permettant d'identifier les patients répondeurs. Aucune toxicité particulière de l'ipilimumab n'a été publiée à ce jour chez les patients précédemment traités par vémurafénib. Par ailleurs, les données actuellement disponibles ne permettent pas de :
 - ✓ conclure sur une différence potentielle d'efficacité de l'ipilimumab selon le statut BRAF des patients ;
 - ✓ d'évaluer spécifiquement l'efficacité de l'ipilimumab chez les patients préalablement traités par vémurafénib ;
 - ✓ d'évaluer le bénéfice potentiel d'une augmentation de dose à 10 mg/kg.
- ✓ Le témozolomide a montré une efficacité comparable à la dacarbazine mais ne dispose pas d'AMM. Il est à noter que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer par comparaison directe son efficacité par rapport à la fotémustine en monothérapie. Toutefois, sa voie d'administration (voie orale, en ambulatoire) pourrait présenter un avantage notamment lorsque l'administration intraveineuse en établissement de santé n'est pas adaptée.

Traitement systémique de 1^{ère} et 2^{ème} ligne (stade IIIc, IV non résécable hors métastase cérébrale)

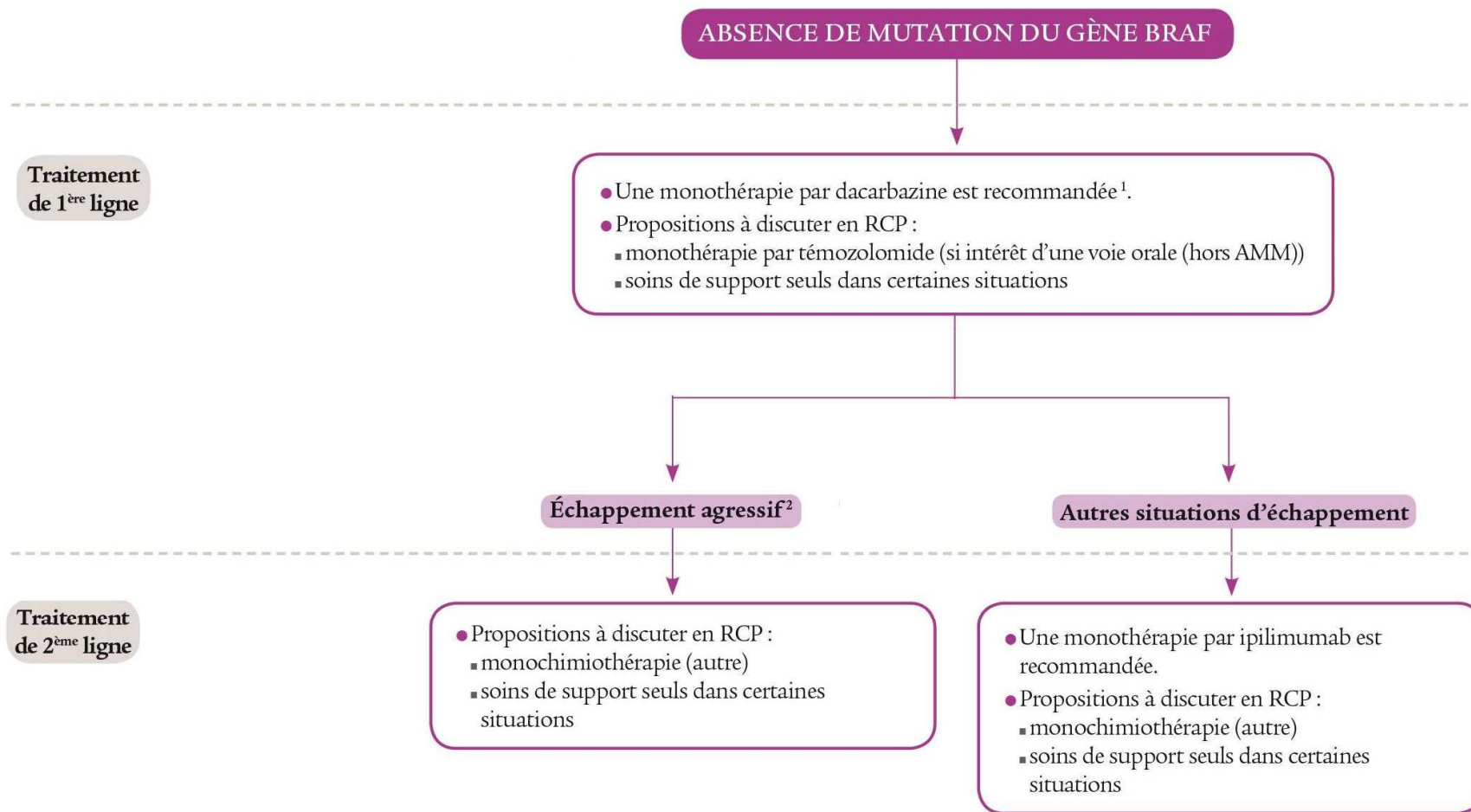


1. Évolutivité rapide : maladie d'emblée multimétastatique, atteinte de plusieurs organes, agressivité.

2. Évolutivité lente : peu de sites métastatiques, peu de métastases, évolution sur plusieurs mois.

3. Le dabrafénib, autre inhibiteur de BRAF, n'est actuellement pas disponible en France. Il ne peut donc être recommandé lors de la publication de ce travail. Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1^{ère} ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1^{ère} ligne n'a pu être évaluée.

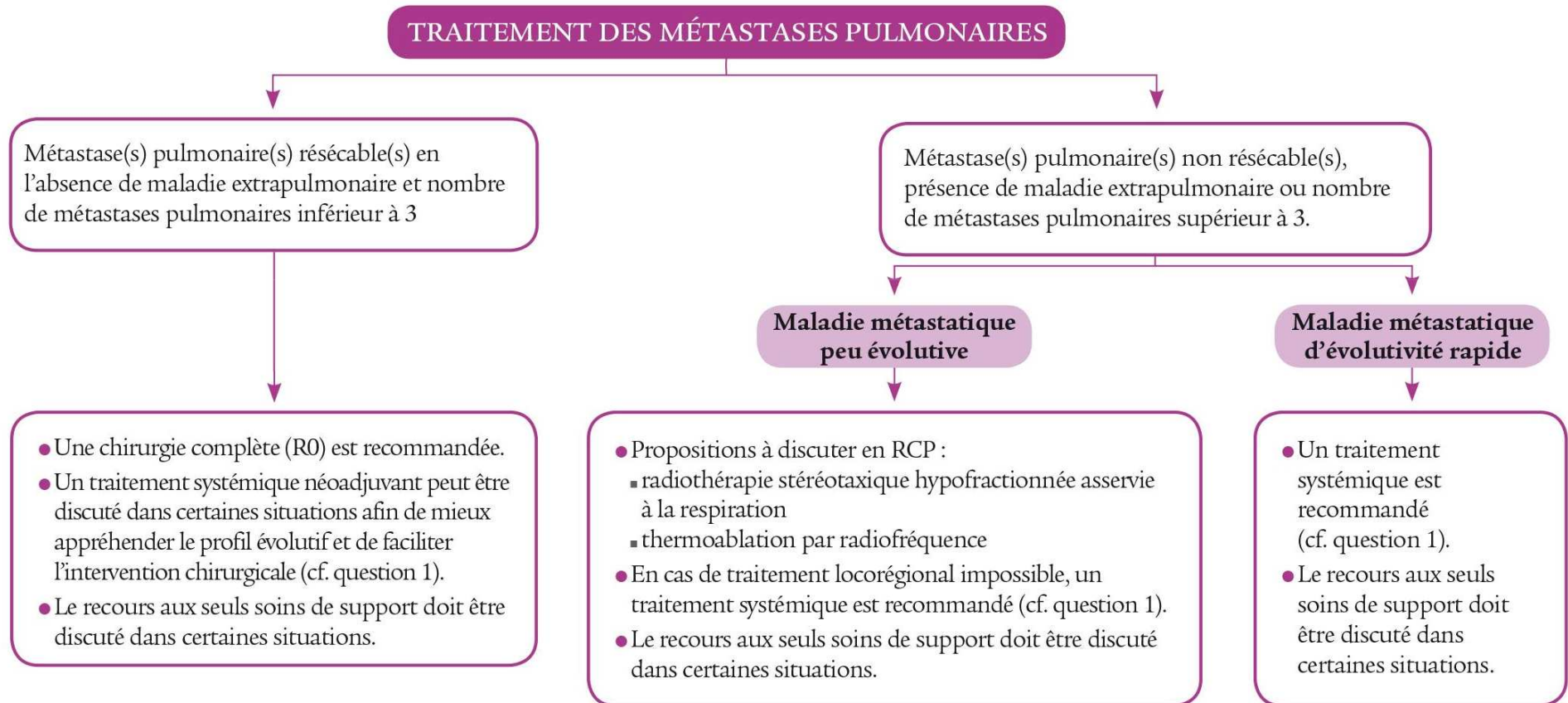
Traitement systémique de 1^{ère} et 2^{ème} ligne (stade IIIc, IV non résecable hors métastase cérébrale)



1. Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1^{ère} ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1^{ère} ligne n'a pu être évaluée.

2. Échappement agressif : évolution multimétastatique rapide, altération de l'état général.

Traitement locorégional des sites métastatiques (mélanome pauci-métastatique hors métastase cérébrale)



Traitement locorégional des sites métastatiques (mélanome pauci-métastatique hors métastase cérébrale)

TRAITEMENT DES MÉTASTASES OSSEUSES

Il n'existe pas de spécificité dans la prise en charge de l'hypercalcémie, du risque fracturaire et des douleurs dans le mélanome cutané métastatique.

Métastases osseuses vertébrales

- Les techniques de radiothérapie (conventionnelle ou stéréotaxique hypofractionnée) sont recommandées.
- En cas de signe neurologique ou de risque fracturaire,

une chirurgie est indiquée préalablement à l'irradiation (radiothérapie conventionnelle uniquement).

- La vertébroplastie peut être proposée comme une alternative à la chirurgie en

cas de risque fracturaire (la radiothérapie conventionnelle est alors toujours associée à cette technique).

- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Métastases osseuses non vertébrales

- Une irradiation est recommandée en cas de localisation symptomatique.
- En cas de risque fracturaire, une chirurgie peut être discutée préalablement à l'irradiation.
- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Traitement locorégional des sites métastatiques (mélanome pauci-métastatique hors métastase cérébrale)

TRAITEMENT DES MÉTASTASES CUTANÉES

Le choix thérapeutique doit tenir compte de la résecabilité de la (des) métastase(s) cutanée(s).

Métastase(s) résecable(s) :

- Une chirurgie (obtention de berges saines) est recommandée.
- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Métastases non résecables : le choix thérapeutique doit tenir compte de la localisation des métastases cutanées.

Métastases localisées sur une unité topographique

- Propositions à discuter en RCP :
 - perfusion isolée de membre
 - radiothérapie externe
 - cryothérapie
 - imiquimod (hors AMM)
 - immunoembolisation
- En cas de traitement locorégional impossible, un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).
- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Métastases localisées sur plusieurs unités topographiques

- Un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).
- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Traitement locorégional des sites métastatiques (mélanome pauci-métastatique hors métastase cérébrale)

TRAITEMENT DES MÉTASTASES HÉPATIQUES

Métastase(s) hépatique(s) limitée(s)
et résécable(s) en l'absence de maladie
extrahépatique

- Une chirurgie complète (R0) est recommandée.
- Un traitement systémique néoadjuvant peut être discuté dans certaines situations afin de mieux appréhender le profil évolutif et de faciliter l'intervention chirurgicale (cf. question 1).
- Des gestes de thermoablation par radiofréquence peuvent être associés en peropératoire si le parenchyme hépatique restant après la résection est le siège d'autres lésions pour lesquelles une résection complémentaire n'est pas compatible avec la fonction hépatique.
- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Métastase(s) hépatique(s) limitée(s) et
non résécable(s) en l'absence de maladie
extrahépatique

- Propositions à discuter en RCP :
 - thermoablation par radiofréquence percutanée
 - chimioembolisation
 - radioembolisation
 - radiothérapie stéréotaxique
 - cryothérapie percutanée
- En cas de traitement locorégional impossible, un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).
- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Maladie métastatique disséminée

- Un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).
- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Traitement locorégional des sites métastatiques (mélanome pauci-métastatique hors métastase cérébrale)

TRAITEMENT DES MÉTASTASES DIGESTIVES

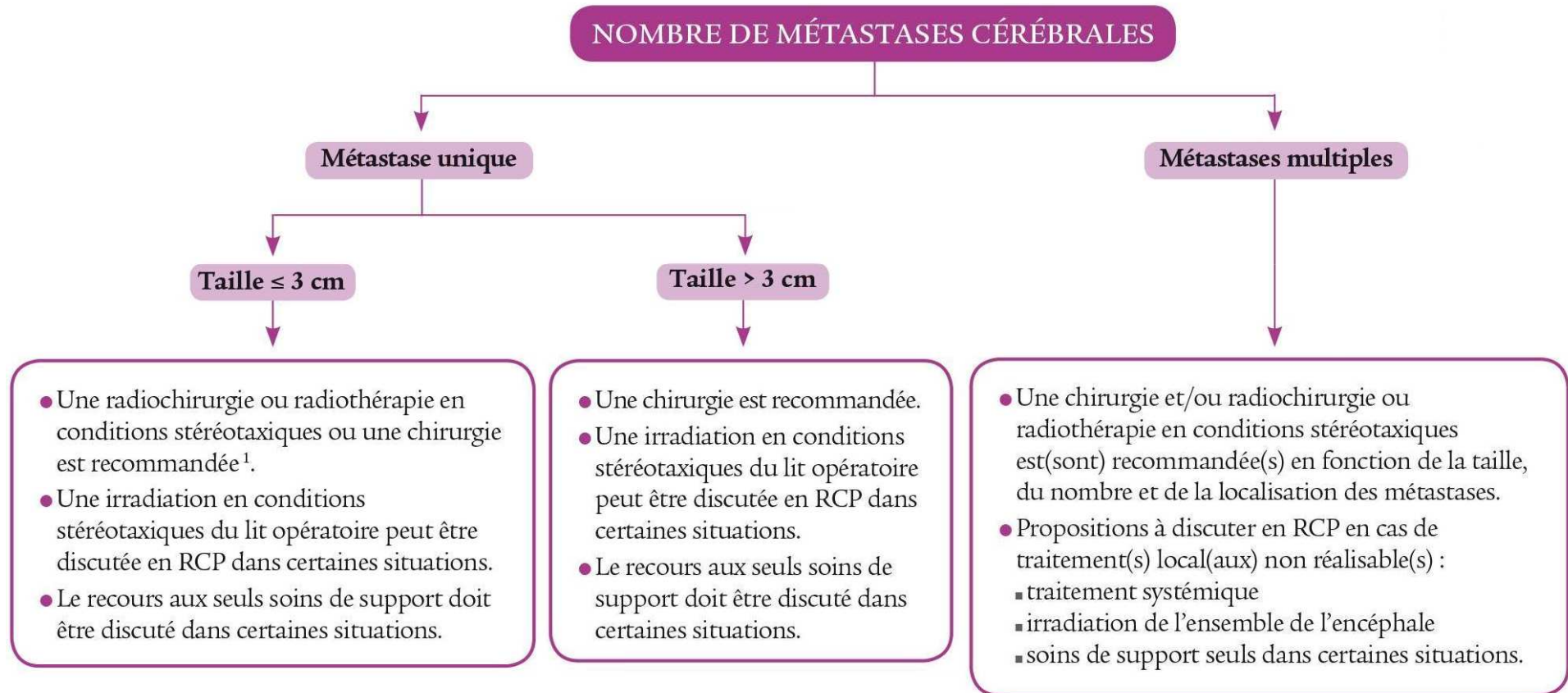
Maladie métastatique limitée,
résécable et peu évolutive

- Une chirurgie complète (R0) est recommandée.
- Un traitement systémique néoadjuvant peut être discuté dans certaines situations afin de mieux appréhender le profil évolutif et de faciliter l'intervention chirurgicale (cf. question 1).
- Il est possible de réaliser des chirurgies itératives digestives en cas de faible évolutivité métastatique sous réserve d'une résection complète (R0) et en l'absence de contre-indication opératoire et fonctionnelle.
- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Maladie métastatique non résécable,
disséminée ou d'évolutivité rapide

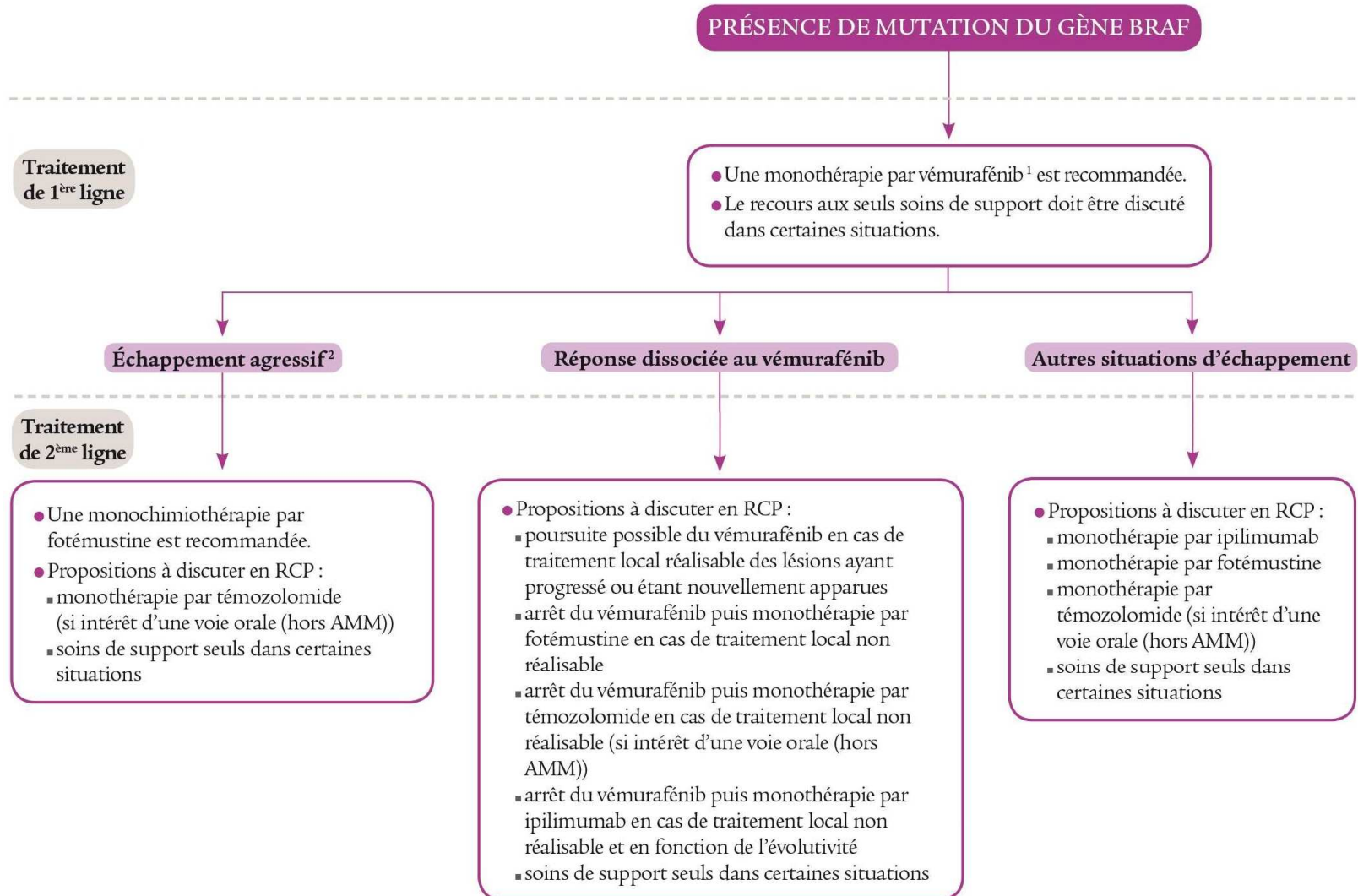
- Un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).
- Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Traitement des métastases cérébrales



1. La radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est à privilégier en cas de localisation profonde tandis que la chirurgie reste le traitement de référence en cas de localisation superficielle ou de métastase hémorragique. Cependant, le choix doit également prendre en compte l'œdème cérébral qui peut être associé à un éventuel déficit neurologique. Dans ces situations, il existe un risque de dépendance aux corticoïdes et la chirurgie, qui permettra d'améliorer plus rapidement l'état fonctionnel, est à privilégier.

Traitement des métastases cérébrales



1. Le dabrafénib, autre inhibiteur de BRAF, n'est actuellement pas disponible en France. Il ne peut donc être recommandé lors de la publication de ce travail. Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1^{ère} ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1^{ère} ligne n'a pu être évaluée.

2. Echappement agressif : évolution multimétastatique rapide, altération de l'état général.

Traitement des métastases cérébrales

Traitement de 1^{ère} ligne

ABSENCE DE MUTATION DU GÈNE BRAF

- Une monochimiothérapie par fotémustine est recommandée¹.
- Propositions à discuter en RCP :
 - monothérapie par témozolomide (si intérêt d'une voie orale (hors AMM))
 - soins de support seuls dans certaines situations

Échappement agressif²

Traitement de 2^{ème} ligne

- Propositions à discuter en RCP :
 - monochimiothérapie (autre)
 - soins de support seuls dans certaines situations

Autres situations d'échappement

- Une monothérapie par ipilimumab est recommandée.
- Propositions à discuter en RCP :
 - monochimiothérapie (autre)
 - soins de support seuls dans certaines situations

1. Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1^{ère} ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1^{ère} ligne n'a pu être évaluée.

2. Échappement agressif : évolution multimétastatique rapide, altération de l'état général.

<http://www.e-cancer.fr/publications>

Ces diapositives peuvent être fournies sur simple demande à INCa_melanome@institutcancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20

