

SEPTEMBRE 2017

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/Synthèse

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

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

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.



Ce document doit être cité comme suit: © *Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV* / Société française de dermatologie, septembre 2017.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr et sfdermato.org

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
OBJECTIFS.....	3
MÉTHODOLOGIE	3
CONTEXTE SCIENTIFIQUE	5
DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	5
ÉVOLUTIONS RÉCENTES DES TRAITEMENTS DU MÉLANOME CUTANÉ	5
ÉTAT DES LIEUX SUR LES PRATIQUES ET L'ORGANISATION DES TRAITEMENTS EXISTANTS.....	6
PÉRIMÈTRE DE L'ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS SUR LES TRAITEMENTS DU MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV	7
PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT DU MÉLANOME STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV	8
RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL	8
TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES MÉLANOMES DE STADE III INOPÉRABLE ET DE STADE IV.....	10
SYNTHÈSE	10
RECOMMANDATIONS.....	11
PLACE DE LA CHIRURGIE ET DES TECHNIQUES ABLATIVES DANS LE TRAITEMENT DES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES (HORS MÉTASTASES CÉRÉBRALES).....	13
SYNTHÈSE	13
RECOMMANDATIONS.....	14
TRAITEMENTS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DU MÉLANOME.....	15
SYNTHÈSE	15
RECOMMANDATIONS.....	16
ARBRES DÉCISIONNELS	17
GROUPE DE TRAVAIL DE LA SFD.....	20
COORDINATION INCA.....	20

INTRODUCTION

Les traitements du mélanome cutané non résecable ou métastatique (stade IIIC, IV) ont fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques, élaborées par l'INCa en collaboration avec la 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 de 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. Ceci modifie totalement le paysage thérapeutique du mélanome métastatique et les stratégies à proposer aux malades par rapport à 2013, rendant obsolètes les recommandations nationales relatives aux stratégies médicamenteuses qui ont été élaborées précédemment.

OBJECTIFS

Les objectifs de cette actualisation sont de mettre à la disposition des praticiens traitant des patients atteints de mélanome métastatique, 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 longues. Ce guide thérapeutique doit faciliter l'accès aux stratégies thérapeutiques les plus pertinentes pour tous les malades atteints de mélanome métastatique.

Ces recommandations concernent les patients adultes atteints d'un mélanome cutané non résecable ou métastatique (stade III non résecable et stade IV). Elles sont destinées aux professionnels de santé impliqués dans les traitements des patients atteints de mélanome cutané métastatique : dermatologues, oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes, anatomopathologistes, chirurgiens, médecins généralistes, biologistes moléculaires, infirmiers, pharmaciens.

MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour la réalisation de cette actualisation repose sur la méthode Recommandations pour la Pratique Clinique (RCP) mise en œuvre par l'INCa dans le cadre de l'élaboration des recommandations nationales de bonnes pratiques en cancérologie.

Une analyse systématique de la littérature sur le thème nécessitant une actualisation et la consultation des recommandations étrangères publiées a été réalisée. Des équations de recherche bibliographique ont été élaborées en collaboration avec l'INCa. La recherche bibliographique, réalisée par l'INCa, a été systématique, effectuée via les bases de données Medline, Embase, Cochrane Database notamment, sur la période comprise entre le 1^{er} octobre 2013 et le 1^{er} juillet 2015. Par la suite, et jusqu'à présentation des recommandations devant la Commission des expertises de l'INCa, une veille bibliographique a été assurée par l'INCa en relation avec le coordonnateur du groupe de travail. Seuls les articles en anglais ou en français concernant le mélanome cutané ont été retenus.

Il n'a pas été tenu compte des communications orales ou comptes rendus de congrès (ces données ne permettant pas une vérification des résultats).

L'analyse critique des études a été réalisée à partir de grilles standardisées adaptées. L'analyse des données a été faite sur la base de la médecine basée sur les faits (evidence based-medicine). Des critères de sélection des études ont été définis a priori pour chacune des questions envisagées (les essais contrôlés randomisés et méta-analyses ont été priorités chaque fois que cela était possible). Les conclusions de l'analyse de la littérature ont été associées à un niveau de preuve en utilisant la grille de cotation présentée dans le tableau 1.

TABLEAU 1. NIVEAUX DE PREUVE

NIVEAU A	Il existe un (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.

Le travail d'analyse de la littérature a été partagé entre plusieurs chargés de projet, membres du groupe de travail qui ont rédigé une première analyse. Celle-ci a été validée par l'ensemble du groupe de travail qui a ensuite formulé des recommandations en fonction des données analysées.

Trois réunions du groupe de travail ont été organisées pour produire la première version des recommandations. Les recommandations ont été formulées de façon collégiale par l'ensemble du groupe de travail.

Les recommandations sont libellées sous forme de grade de recommandations. Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations sont proposés :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis d'experts, mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée.

À l'issue d'une phase de relecture nationale externe de la première version des recommandations établies, les commentaires ont été compilés et discutés lors d'une réunion regroupant l'ensemble des membres du groupe de travail. Les modifications intégrées après relecture nationale ont été indiquées clairement en annexe du document final.

Le groupe de travail et le groupe de lecture (pour la relecture nationale) ont été constitués par des experts proposés par les sociétés savantes et les réseaux régionaux de cancérologie. Ils étaient multidisciplinaires et représentatifs des spécialités médicales impliquées dans les traitements des mélanomes métastatiques cutanés, des modes de pratique et sur le plan géographique. Pour le groupe de travail, une analyse des liens d'intérêt a été réalisée par l'INCa afin de constituer un groupe indépendant ou pour lequel les liens décrits ne sont pas de nature à modifier la neutralité des opinions émises.

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

En France, en termes d'incidence, le mélanome se situe au 6^e rang des cancers chez la femme et au 8^e rang chez l'homme. En 2015, le nombre de cas estimés en France était de 14 325 et le nombre de décès associés au mélanome était estimé à 1 773.

Le taux de survie nette à 5 ans est de 91 %¹. 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.

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est l'une des tumeurs ayant un taux de croissance, en termes d'incidence, 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 2005². L'efficacité des campagnes de prévention et de détection précoce est une des explications possibles de cette faible progression de la mortalité malgré l'augmentation d'incidence. En effet, les formes de mélanome diagnostiquées précocement ont un pronostic nettement meilleur que les formes traitées tardivement. Cela est expliqué en partie par le fait que le principal facteur pronostique indépendant est l'épaisseur tumorale.

ÉVOLUTIONS RÉCENTES DES TRAITEMENTS DU MÉLANOME CUTANÉ

Aujourd'hui, il est possible de définir une stratégie thérapeutique standardisée du mélanome, susceptible d'assurer aux malades les meilleures garanties de qualité des soins au vu des données actuelles de la science. Le circuit de traitement des malades atteints de mélanome métastatique doit inclure un passage des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), dans l'objectif d'homogénéiser les attitudes thérapeutiques sur le territoire français.

Le mélanome est un sujet d'intérêt fort pour les professionnels de santé et le grand public. En effet, les avancées thérapeutiques actuelles ont modifié les traitements des malades et l'existence de survies prolongées rend nécessaire une coordination efficace entre professionnels de santé, surtout pour les malades recevant un traitement systémique quotidien par voie orale. Les patients sont très informés des nouvelles molécules disponibles et sont donc demandeurs de recevoir les traitements les plus appropriés à leur situation clinique.

Au moment de l'élaboration des précédentes recommandations de bonnes pratiques publiées en 2013, seule une thérapie ciblée (le vemurafenib) était disponible sur le marché français (le dabrafénib était autorisé mais non remboursé). 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).

¹ Les cancers en France édition 2016, estimations 2015, e-cancer.fr

² www.invs.sante.fr/surveillance/cancers

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 dabrafenib qui ont l'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 dabrafenib. 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 fotemustine 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. Au moment de la publication 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.

Par ailleurs, toutes ces molécules ont des profils de tolérance très différents. Leurs effets indésirables doivent être prévenus et gérés de manière adaptée afin d'optimiser la compliance au traitement et son efficacité. 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 récemment par l'INCa³.

ÉTAT DES LIEUX SUR LES PRATIQUES ET L'ORGANISATION DES TRAITEMENTS EXISTANTS

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'études de pratiques sur les traitements du mélanome avancé en France. Si, dans la plupart des cas, les traitements des mélanomes de stades IIIC-IV sont discutés en RCP, aucune donnée sur les critères de choix thérapeutique n'a été retrouvée et il n'y a pas eu d'étude d'impact sur les pratiques concernant les recommandations publiées en 2013.

³ Recommandations « Médicaments ciblant BRAF en monothérapie : vemurafénib, dabrafénib - médicaments ciblant BRAF ou MEK en association : vemurafénib + 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>

PÉRIMÈTRE DE L'ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS SUR LES TRAITEMENTS DU MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV

Cette actualisation concerne les mélanomes cutanés en stade III inopérables ou en stade IV. Les mélanomes extracutanés (muqueux ou oculaires) ne sont pas concernés par ces recommandations. De même, les mélanomes de l'enfant ne font pas l'objet de recommandations. Enfin, aucun aspect médico-économique n'est abordé dans le cadre de ce projet.

Ces recommandations aborderont 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. Ils ont fait, pour la plupart, l'objet de recommandations spécifiques disponibles sur le site de l'INCa (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.

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

Les traitements d'un mélanome métastatique obéissent à un certain nombre de règles proposées par les Plans cancer afin d'apporter au malade les meilleurs soins en fonction des données actuelles de la science.

RECOMMANDATIONS DU 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.
- 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 gamètes⁴.
- 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

⁴ « 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-fertilite>

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. Par contre, 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'expert.

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.

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.

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DES MÉLANOMES DE STADE III INOPÉRABLE ET DE STADE IV

SYNTHÈSE

EN L'ABSENCE DE MUTATION BRAF V600

En première ligne, les anticorps anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) ont montré un gain en termes d'efficacité (taux de réponse globale, survie sans progression et survie globale) et de tolérance par rapport à l'ipilimumab ou la chimiothérapie ([ROBERT2014B] [ROBERT2014C] [ROBERT2015A] [ROBERT2015B] [LARKIN2015] [RIBAS2015] [WEBER2015]). Niveau de preuve A.

Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre.

L'association nivolumab et ipilimumab, a montré un meilleur taux de réponse et une amélioration de la survie globale (bien que les résultats soient encore immatures pour la survie globale) par rapport à l'ipilimumab en monothérapie. Cependant, au vu de la toxicité importante de cette association, il est nécessaire de définir des sous-groupes de patients pour mieux sélectionner ceux qui pourraient bénéficier du traitement combiné. Dans l'étude pivot, il s'agissait de patients caractérisés notamment par :

- un performance status ECOG 0 ou 1 ;
- l'absence de métastases leptoméningées et cérébrales (sauf si contrôlées depuis 2 mois après traitement spécifique) ;
- l'absence de co-morbidités notables.

Au vu des résultats actuels, et malgré l'absence de résultats en survie globale, le bénéfice de l'association semble plus important chez les patients au statut PD-L1 négatif (c'est-à-dire < 5 %). Niveau de preuve B1.

Les données concernant cette association ne sont pas encore consolidées et sont susceptibles d'évoluer.

En seconde ligne, un traitement par ipilimumab a montré une amélioration de la survie globale par rapport à un traitement par vaccination par gp100. Niveau de preuve B2.

EN PRÉSENCE D'UNE MUTATION BRAF V600

Les résultats des études contrôlées randomisées COBRIM, COMBI V et COMBI D montrent toutes et de manière cohérente une amélioration de la survie sans récurrence et des taux de réponses importants par rapport à la monothérapie. Niveau de preuve A.

Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour privilégier une association plutôt qu'une autre.

Une monothérapie par anti-BRAF seul a montré un bénéfice en survie globale et en survie sans récurrence par rapport à la chimiothérapie. Cependant, la monothérapie donne des résultats inférieurs à ceux obtenus avec l'association anti-BRAF et anti MEK. Niveau de preuve A.

Les analyses en sous-groupes a posteriori des essais de phase III des anti-PD1 montrent que les patients mutés BRAF ne semblent pas répondre de manière différente que les patients BRAF sauvages mais l'analyse en sous-groupe expose au risque de manque de puissance. Niveau de preuve C.

EN PRÉSENCE D'UN AUTRE TYPE DE MUTATION

Les mutations de c-Kit sont très rares (fréquence de 5,2 % ; rapport INCa « Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013 ») et les essais thérapeutiques avec les anti-c-Kit portent sur des études de phase II montrant des taux de réponses de 20 à 53 % avec l'imatinib et inférieurs à 30 % avec le nilotinib. Niveau de preuve C.

Les mutations de NRAS sont de l'ordre de 25 % (rapport INCa : « Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013 »).

Les données actuelles de la littérature sur les anti-MEK chez les malades NRAS mutés ne montrent pas de bénéfice en survie globale mais des taux de réponses élevés et un bénéfice en survie sans progression. Niveau de preuve B1.

Pour les mutations de c-Kit et de NRAS : aucun médicament ciblant ces mutations n'a actuellement l'AMM dans le mélanome.

CONDITIONS D'ARRÊT DES TRAITEMENTS MÉDICAUX (HORS TOXICITÉ LIMITANTE)

Les critères d'évaluation classiquement utilisés pour la chimiothérapie (RECIST) ne semblent pas parfaitement adaptés aux nouvelles modalités thérapeutiques utilisées dans le mélanome. Cependant aucun critère de substitution actuellement proposé (IrRC, iRECIST) n'est aujourd'hui utilisé en pratique courante hors protocole de recherche clinique. Niveau de preuve C.

Thérapies ciblées : aujourd'hui, la littérature ne permet pas de répondre à la question de l'arrêt du traitement, hors contexte de tolérance jugée inacceptable ou progression documentée par imagerie. Niveau de preuve C.

Immunothérapies : aujourd'hui, la littérature ne permet pas de répondre à la question de l'arrêt du traitement, hors contexte de tolérance jugée inacceptable. Chez un petit nombre de malades un bénéfice a pu être observé au moins 16 semaines après arrêt du pembrolizumab. Niveau de preuve C.

RECOMMANDATIONS

Traitement médical chez les malades BRAF sauvages

En première ligne

- L'utilisation d'un anti-PD1 selon les modalités de l'AMM est recommandée.
- L'association nivolumab et ipilimumab peut être proposée chez des patients en bon état général, porteurs de peu de comorbidités. Il est important de disposer d'un environnement médical permettant le traitement des complications. Compte tenu de la fréquence des effets secondaires de grade 3 ou 4, cette association ne doit être utilisée que par des équipes entraînées à l'utilisation de l'immunothérapie anti cancéreuse et dans des centres disposant des ressources médicales indispensables à la gestion de ces effets indésirables (réanimation polyvalente, compétences multidisciplinaires...). Avis d'experts.
- Il n'y a pas d'indication pour l'ipilimumab seul.

En deuxième ligne

L'utilisation de l'ipilimumab est recommandée selon les modalités et posologies de l'AMM.

En troisième ligne

La chimiothérapie ou des soins de support peuvent être proposés selon l'état clinique du malade, son taux de LDH, son indice de performance et le nombre de sites métastatiques. Avis d'experts.

Place du T-VEC

Le T-VEC qui a une AMM européenne n'est pas disponible actuellement en France et la recherche clinique se poursuit pour mieux déterminer la place de ce traitement.

Traitement médical chez les malades porteurs d'une mutation BRAF

En première ligne

- Une association anti BRAF et anti MEK est recommandée. Il n'y a pas d'argument pour privilégier une association plutôt qu'une autre.
- L'utilisation d'un anti-BRAF seul n'est pas recommandée sauf en cas de contre-indication formelle, notamment cardiaque ou ophtalmologique, ou d'intolérance aux anti-MEK. Avis d'experts.
- Chez les maladies à évolution lente et avec une masse tumorale limitée, l'utilisation d'un anti-PD1 peut être proposée. Avis d'experts.
- En raison de la toxicité potentielle sévère, l'association ipilimumab-nivolumab n'est pas recommandée en 1ère ligne chez les patients BRAF mutés (avis d'experts).

En deuxième ligne

- L'utilisation d'un anti-PD1 aux posologies de l'AMM est recommandée.
- Si le traitement de première ligne était un anti-PD1, une combinaison anti-BRAF et anti-MEK sera proposée.

En troisième ligne

L'ipilimumab, une chimiothérapie et/ou des soins de support sont à discuter en fonction de l'état clinique du malade, son taux de LDH, son indice de performance et le nombre de sites métastatiques. Avis d'experts.

Traitement médical chez les malades porteurs de mutations NRAS ou c-Kit

- En l'absence de mutation BRAF, la recherche de mutation NRAS ou c-Kit reste du domaine de la recherche clinique.
- Les malades porteurs d'une anomalie de c-Kit ou de NRAS doivent bénéficier d'un traitement de première ligne par anti-PD1. En cas d'échec, le dossier de ces malades nécessite une discussion en RCP. Avis d'experts.

Conditions d'arrêt des traitements médicaux (hors toxicité limitante)

Pour l'immunothérapie

- En cas de progression modérée lors d'un bilan d'évaluation, il est conseillé de ne pas arrêter le traitement avant d'avoir documenté cette progression par une seconde imagerie, 2 à 3 mois plus tard. Avis d'experts.
- En cas de réponse complète clinique et par imagerie confirmée à 6 mois, il est envisageable de discuter de l'arrêt de l'immunothérapie en RCP et avec le patient. Avis d'experts.
- En cas de réponse partielle suivie d'une stabilisation prolongée au-delà de 6 mois, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement doit être réévalué en vue de l'arrêt du traitement ou de la décision de proposer la destruction de la ou des cibles résiduelles. Avis d'experts.

Pour les thérapies ciblées

- Dans l'état actuel des connaissances, hors progression documentée, compte tenu du mode d'action des thérapies ciblées, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement.

Pour tous les traitements médicaux

- En cas d'arrêt de tout traitement spécifique, une première évaluation par imagerie est recommandée à 3 mois maximum après l'arrêt. Par la suite, le rythme du suivi sera adapté à la situation clinique. Avis d'experts.

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

SYNTHÈSE

Les données disponibles sur les traitements locaux des sites métastatiques d'un mélanome sont limitées. Il existe une grande hétérogénéité des populations incluses dans les études ayant évalué les différentes techniques en termes de type de cancer pris en compte. Il est à noter également un manque de recul concernant certains traitements encore en cours d'évaluation.

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. C'est en effet le seul traitement qui permet un contrôle histologique de la nature de la lésion et du caractère complet ou non de la résection. 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.

Dans le mélanome, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a notamment pour intérêt particulier de contourner une relative résistance à la radiothérapie conventionnelle. Elle permet ainsi d'obtenir des résultats thérapeutiques prolongés. Par contre, la place de la radiothérapie panencéphalique est amenée à se réduire. En effet, les résultats thérapeutiques sont limités et les risques sur le parenchyme sain ne sont pas négligeables avec de possibles détériorations des fonctions cognitives chez des malades qui ont actuellement des médianes de survie prolongée en raison des résultats des traitements médicaux associés.

Les données concernant les autres techniques ablatives alternatives sont encore actuellement limitées et leur utilisation doit être discutée notamment lorsqu'une chirurgie radicale n'est pas envisageable et en fonction des moyens techniques dont disposent les centres et de l'expérience des praticiens dans ces techniques.

Le traitement locorégional des métastases est dépendant de la cinétique tumorale qui est appréciée via une évaluation clinicoradiologique en l'absence de marqueurs biologiques d'agressivité tumorale de référence validés. Il est rappelé l'intérêt de confirmer le caractère oligométastatique du mélanome par un bilan adapté (notamment examen TEP au FDG, TDM thoraco-abdominopelvienne, IRM cérébrale) avant le recours à un traitement local, quelle que soit la localisation des métastases. 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, afin de mieux appréhender le profil évolutif et de faciliter le(s) traitement(s) locorégional (aux) à venir. Le choix de la molécule est à discuter, le cas échéant, en fonction du statut mutationnel du patient.

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). Le choix thérapeutique doit tenir compte de l'espérance de vie, de l'indice de performance OMS et du nombre de métastases. Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

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.

TRAITEMENTS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES DU MÉLANOME

SYNTHÈSE

Bien qu'il n'y ait pas d'étude comparant de manière contrôlée des groupes de malades avec et sans métastases cérébrales, les données de la littérature font apparaître une efficacité moindre des anti-BRAF sur les sites cérébraux par rapport aux sites viscéraux. Cependant, avec des taux de réponses objectives intracérébrales de 20 à 50 %, des médianes de survies sans récurrence de 3 à 4 mois et de survies globales de 4 à 12 mois, les anti-BRAF sont supérieurs à la chimiothérapie dans cette indication. Les facteurs pronostiques péjoratifs sont un score ECOG supérieur à 2, un nombre de métastases supérieur à 5, une taille de métastase supérieure à 10 mm et une maladie extracérébrale évolutive et comportant plus de 2 sites métastatiques. Niveau de Preuve C.

La seule étude disponible sur la combinaison anti-BRAF et anti-MEK, l'étude COMBI-MB, étude de phase 2 ouverte [DAVIES2017] concerne l'association dabrafenib et trametinib. Elle montre un TROIC et des médianes de survie sans progression et globale supérieures à la monothérapie anti-BRAF et doit donc être privilégiée. Niveau de preuve B2.

TRAITEMENT MÉDICAL DES MÉTASTASES PAR IMMUNOTHÉRAPIE

Les données concernent essentiellement l'ipilimumab, puisqu'une seule étude avec un anti PD-1 en monothérapie a été identifiée. Aucune étude avec l'association anti-PD1 et anti CTLA-4 n'a été identifiée.

Bien qu'il n'y ait pas d'études comparant de manière contrôlée des groupes de malades avec et sans métastases cérébrales, les données de la littérature font apparaître une efficacité moindre de l'ipilimumab sur les sites cérébraux par rapport aux sites viscéraux. En effet, le taux de réponses objectives est de 8 à 13 % et la médiane de survie globale de 3,3 à 12,7 mois. Dix à 20 % des malades sont de longs répondeurs. Un bénéfice est observé pour les patients ayant des facteurs pronostiques favorables : asymptomatiques, sans corticothérapie, avec un score ECOG de 0 ou 1 et porteurs de seulement 1 à 3 métastases cérébrales. Niveau de Preuve C.

La toxicité est équivalente à celle connue pour les anti-CTLA4 utilisés en dehors de la présence de métastases cérébrales.

La seule étude publiée à ce jour sur le recours aux anti PD-1 est rétrospective et montre un TROIC supérieur à celui de la monothérapie anti CTLA-4 (PARAKH2017). Elle incite comme les données chez les patients métastatiques indemnes de métastases cérébrales à privilégier les anti PD-1 aux anti-CTLA-4 dans cette indication. Niveau de preuve D.

ASSOCIATION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE À LA RADIOTHÉRAPIE

Les données de la littérature ne permettent de conclure formellement sur la toxicité liée à cette association. L'utilisation concomitante de la radiothérapie avec une immunothérapie peut donc être réalisée. Niveau de preuve C.

ASSOCIATION DE THÉRAPIES CIBLÉES À LA RADIOTHÉRAPIE

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure formellement sur l'augmentation du risque de toxicité lié à l'association de thérapies anti-BRAF et anti-MEK et de radiothérapie. Cependant, une tendance se dégage pour une augmentation du risque cérébral, cutané, pulmonaire et hépatique. Les recommandations proposées par l'ECOG semblent adaptées aux situations cliniques pour le groupe de travail. Niveau de preuve C.

L'utilisation des techniques ablatives montre des taux importants de réponse tumorale après chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique. Plusieurs études montrent une optimisation des résultats lorsque les malades reçoivent également un traitement systémique par immunothérapie ou thérapies ciblées. Niveau de preuve C.

RECOMMANDATIONS

Devant un patient porteur de métastases cérébrales, deux situations sont à distinguer :

- En cas de métastase cérébrale unique (ou peu de métastases : 1 à 5 maximum) : le traitement de première intention à privilégier est le traitement local « destructeur » (chirurgie ou stéréotaxie à discuter en RCP de neuro-oncologie selon les critères de décision : localisation, taille et nombre des métastases). Si le traitement local risque d'être incomplet, il est recommandé d'ajouter un traitement systémique choisi en fonction du statut mutationnel de la tumeur. Chez les patients BRAF mutés, un traitement par bithérapie ciblée est à privilégier par rapport à un anti-PD1.
- En cas de métastases cérébrales multiples, et surtout s'il existe aussi des métastases extracérébrales, le traitement repose sur un traitement systémique choisi selon le statut mutationnel de la tumeur. L'association à un traitement local est à discuter en fonction de la localisation, du rapport bénéfice/risque et de la symptomatologie clinique. Chez les patients BRAF mutés, un traitement par bithérapie ciblée est à privilégier, par rapport à un anti-PD1.

Situations palliatives et/ou symptomatiques : prise en charge globale, soins palliatifs, radiothérapie panencéphalique à discuter.

Dans le cas du choix d'une radiothérapie externe panencéphalique faisant suite à une radiothérapie externe stéréotaxique, une protection hippocampique pourrait être utile afin de protéger le patient d'éventuelles complications neuro-cognitives à moyen et long terme. Avis d'experts.

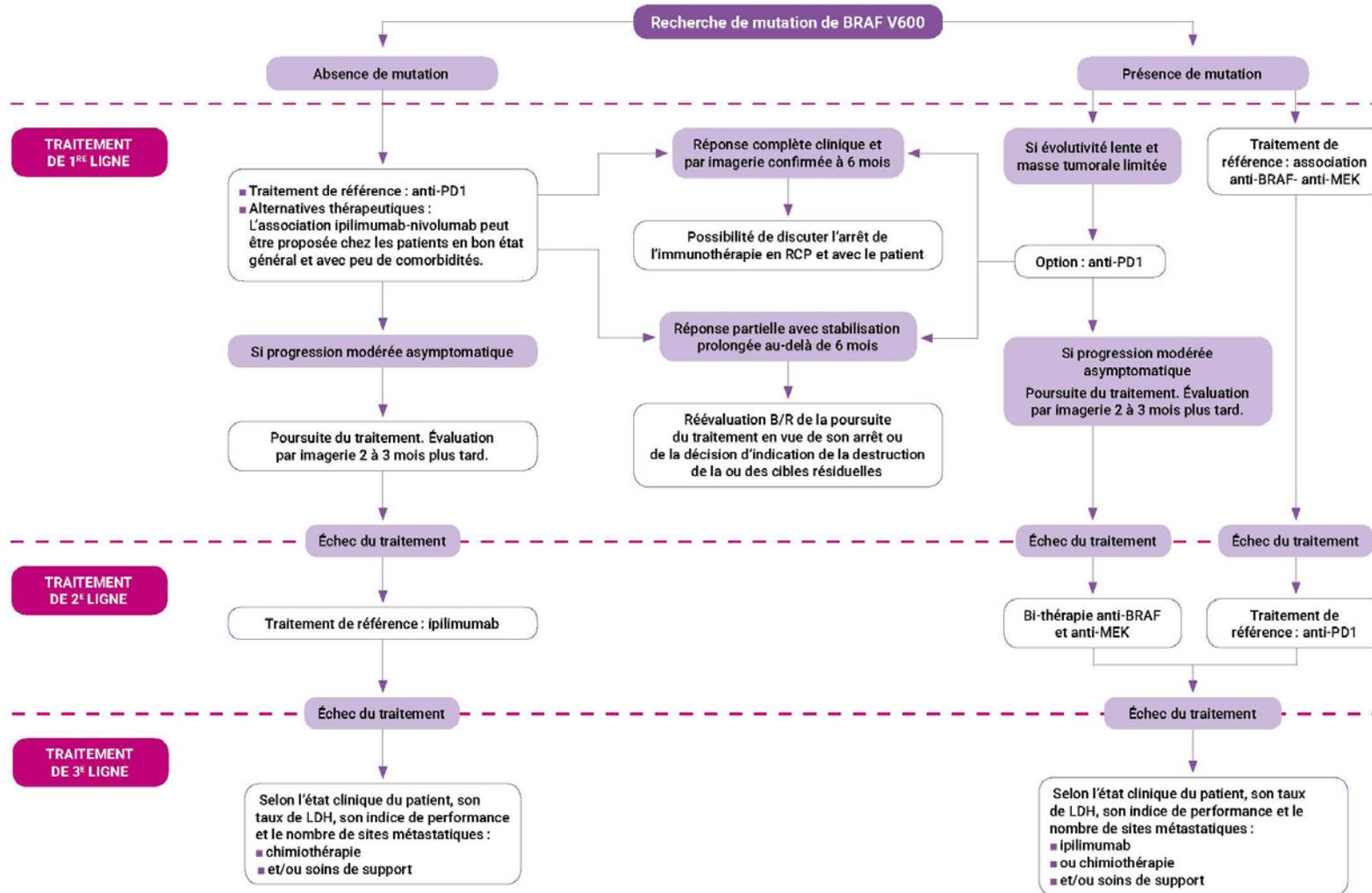
En cas de traitement systémique et local associant inhibiteurs de la voie des MAP Kinases et radiothérapie conventionnelle, il est recommandé d'interrompre le traitement médical au moins 3 jours avant et jusqu'à 3 jours après l'irradiation. Avis d'expert.

En cas de traitement associant inhibiteurs de la voie des MAP Kinases et radiothérapie stéréotaxique, il est recommandé d'interrompre le traitement médical au moins 1 jour avant et 1 jour après l'irradiation. Avis d'experts.

En cas de traitement associant immunothérapie et radiothérapie, il n'y a pas d'indication à interrompre l'immunothérapie. Avis d'experts.

ARBRES DÉCISIONNELS

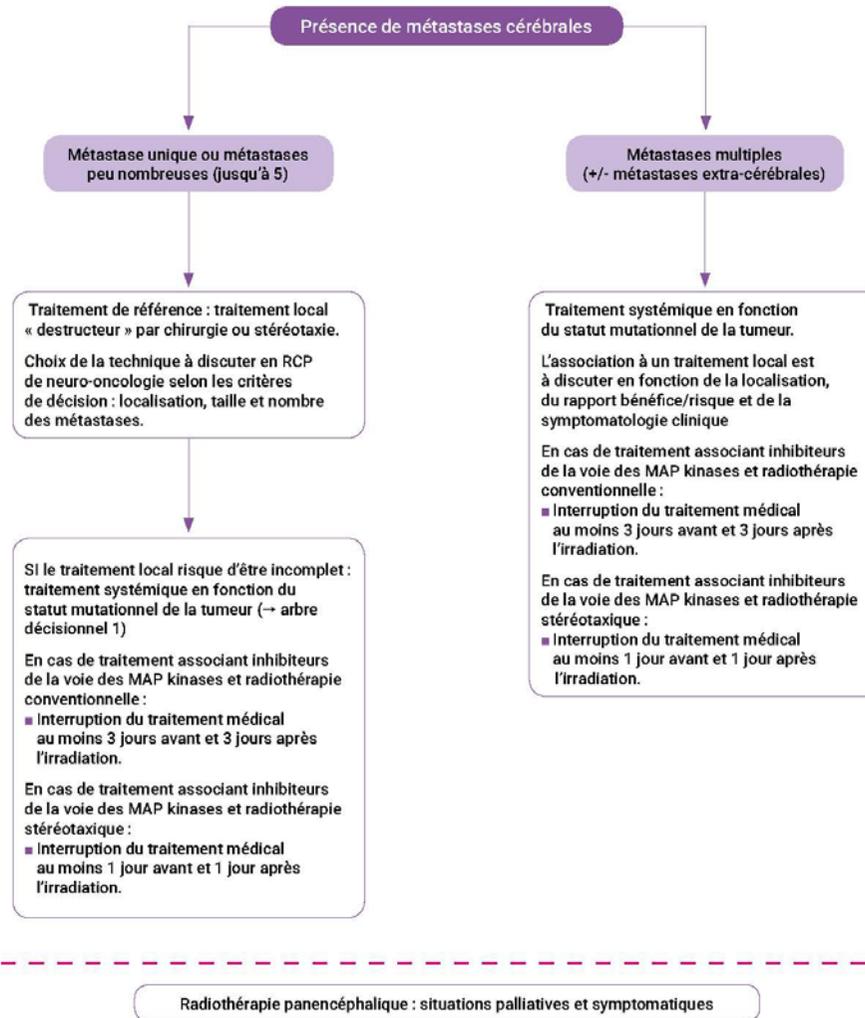
ARBRE DE DÉCISION 1. TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE 1^{RE} LIGNE, DE 2^E LIGNE ET DE 3^E LIGNE DES MÉLANOMES CUTANÉS MÉTASTATIQUES NON RÉSECABLES (STADE III INOPÉRABLE ET STADE IV) HORS MÉTASTASE CÉRÉBRALE



RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES

SYNTHÈSE | TRAITEMENTS DES PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV |

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



RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES

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 de Rennes
Dr Caroline DUTRIAUX, onco-dermatologue, CHU de 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

ISBN : 978-2-37219-332-0
ISBN net : 978-2-37219-333-7

DEPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2017

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

RECOMELASYNTH17