



## **ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DU MELANOME STADE I à III**

Travail réalisé à l'initiative de la Société Française de Dermatologie

Président du groupe de travail

GUILLOT Bernard (CHU Montpellier)

Groupe de travail :

DALAC Sophie (CHU Dijon)

DENIS Marc (CHU Nantes)

DUPUY Alain (CHU Rennes)

EMILE Jean François (AP-HP Ambroise Paré Boulogne)

De La FOUCHARDIERE Arnaud (Centre Léon Bérard Lyon)

HINDIE Elif (CHU Bordeaux)

JOUARY Thomas (CH Pau)

LASSAU Nathalie (Institut Gustave Roussy Villejuif)

MIRABEL Xavier (Centre Oscar Lambret Lille)

PIPERNO NEUMANN Sophie (Institut Curie Paris)

De RAUCOURT Sixtine (Caen)

VANWIJCK Romain (Université Catholique de Louvain)

## INTRODUCTION

Le mélanome représente la 13<sup>ème</sup> cause de cancer chez la femme et la 7<sup>ème</sup> chez l'homme. En 2012, 11176 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France. Cette même année, 1672 décès par mélanome étaient enregistrés. La survie spécifique au mélanome à 5 ans est de 85 % (La situation du Cancer en France en 2013, INCA [[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)]). Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable. L'arrivée de nouvelles molécules et notamment de thérapies ciblées et d'immunothérapie a modifié le paysage thérapeutique mais sans changer fondamentalement le pronostic.

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 la tumeur qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés et en France, celle-ci double tous les 20 ans. Ainsi, entre 1980 et 2005, l'incidence standardisée du mélanome chez l'homme est passée de 2,4 à 7,6 et de 3,9 à 8,8 pour 100 000 personnes chez la femme. La mortalité augmente moins vite et reste presque stable chez la femme. Le taux de mortalité est passé de 0,9 à 1,6 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

([www.invs.sante.fr/surveillance/cancers](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers)). L'efficacité des campagnes de prévention et de dépistage précoce est une des explications de cette faible progression de la mortalité malgré l'augmentation d'incidence. En effet, il est certain que les formes de mélanome prises en charge précocement ont un pronostic nettement meilleur que les formes traitées tardivement. En effet, le principal facteur pronostic indépendant est l'épaisseur tumorale.

Aujourd'hui, il est possible de définir une prise en charge standardisée du mélanome, prise en charge susceptible d'assurer au malade les meilleures garanties de qualité au vue des données actuelles de la science. Le circuit de prise en charge des malades atteints de mélanome qui devrait inclure un passage systématique des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), conformément au plan cancer, devrait être de nature à homogénéiser les attitudes sur le territoire français.

Le mélanome correspond à une préoccupation forte des professionnels et des usagers. En effet, alors que cette tumeur est le plus souvent accessible à un diagnostic précoce par sa

localisation, des retards au diagnostic ou des prises en charge inadaptées sont encore rencontrées. De plus, la population est de mieux en mieux prévenue des dangers des expositions solaires et des différentes formes de cancers cutanés. La gravité potentielle du mélanome est généralement connue des patients.

Il n'existe pas d'enquête exhaustive des pratiques sur la prise en charge du mélanome stade I à III en France. Cependant, une étude sur la prise en charge du mélanome dans 5 régions française a été publiée en 2008 [GRANGE, 2008]. Ce travail montre qu'il existe une assez grande variabilité dans la prise en charge des malades et des discordances entre les recommandations et les pratiques. La variabilité concerne notamment les marges d'exérèses, la prescription d'interféron adjuvant et la pratique du ganglion sentinelle. Les discordances avec les recommandations portent essentiellement sur les procédures de surveillance et le recours aux examens complémentaires systématiques.

Une étude spécifique a été également réalisée en France sur la pratique du ganglion sentinelle à partir d'un questionnaire envoyé à 49 hôpitaux [LOURARI, 2011]. Bien que la pratique du ganglion sentinelle n'apparaisse pas comme un standard de prise en charge dans les recommandations 2005, 53 % des centres interrogés ont inclus cette procédure dans leurs recommandations locales, en discordance avec les recommandations nationales.

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'enquête sur les pratiques au niveau international.

La prise en charge du mélanome de stades I à III a fait l'objet d'une Conférence de Consensus par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé [ANDEM 1995] en 1995 et de recommandations selon la méthodologie Standard - Options - Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) en 1998 [NEGRIER 1998]. En 2001, une enquête de pratique a été réalisée par l'ANAES faisant ressortir la nécessité d'actualiser les recommandations de 1995 sur 5 thèmes (marges d'exérèse, classification, place des traitements adjuvants, place de la technique du ganglion sentinelle, actualisation du suivi). C'est finalement en 2005 qu'une actualisation de ces deux documents a été réalisée par un partenariat entre la SFD, la FNCLCC et l'Institut National du Cancer (INCa). L'actualisation a porté sur les 6 thèmes suivants [NEGRIER 2005] :

- La classification ;
- Les marges d'exérèse ;
- Le ganglion sentinelle ;
- Les traitements adjuvants ;

- Le bilan initial et le suivi des patients;
- La place des examens de biologie moléculaire.

Depuis cette date, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés sur le mélanome et rendent nécessaire une mise à jour des données publiées en 2005.

La Société Française de Dermatologie (SFD) s'est engagée depuis plusieurs années dans une démarche volontariste de production de guides et de recommandations de bonne pratique (RBP) afin d'améliorer les prises en charge de différentes pathologies. L'actualisation des recommandations publiées en 2005 sur la prise en charge du mélanome cutané de stades I à III s'inscrit dans cette démarche. Ce travail a été mené par une collaboration entre la SFD et les principales sociétés savantes concernées par le thème (voir annexe 1 liste des sociétés savantes contactées et annexe 2 la liste des participants au GT).

Les objectifs sont de mettre à disposition des praticiens prenant en charge des mélanomes des recommandations actualisées au plus près des données fiables de la littérature afin de faire bénéficier aux malades des innovations scientifiques les plus récentes et de réduire les écarts de prise en charge qui sont encore constatés sur le terrain.

Ce projet s'inscrit également dans le cadre de la mesure 19 du Plan cancer 2009-2013, visant à renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer.

### **Patients concernés par le thème**

Ces recommandations concernent les patients adultes atteints d'un mélanome cutané en stade I à III de la classification AJCC. Les mélanomes oculaires ou muqueux ne rentrent pas dans le champ de ces recommandations de même que les mélanomes non opérables ou avec métastases viscérales. Les mélanomes de l'enfant ne rentrent pas dans le cadre de ce travail. Pour les mélanomes stades III inopérables et les mélanomes stades IV, des recommandations spécifiques ont été publiées en 2013 par l'INCa à la suite d'une demande de la SFD ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) Recommandations professionnelles : Mélanome cutané métastatique). Elles sont en cours d'actualisation.

### **Professionnels de santé concernés par le thème**

Ces recommandations de bonne pratique sont destinées aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané : dermatologues, oncologues

médicaux, radiothérapeutes, anatomopathologistes, chirurgiens, médecins généralistes, radiologues, médecins nucléaires, biologistes moléculaires.

### **Méthodologie**

La méthodologie utilisée pour la réalisation de cette actualisation a été la suivante:

- Une analyse systématique de la littérature sur les questions identifiées pour chaque thème nécessitant une actualisation et la consultation des recommandations étrangères publiées ;
- La recherche bibliographique a été réalisée sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 30 Mai 2015 dans les bases de données suivantes : Medline, Cochrane database.

L'analyse des données a été faite sur la base de la médecine factuelle. Les articles ont été retenus en fonction de leur qualité méthodologique. Dans le domaine thérapeutique, les essais contrôlés randomisés et méta-analyses ont été priorités et retenus au détriment des articles de niveau de preuve moins élevé qui n'ont pas été retenus.

#### Niveaux de preuve scientifique fournis par la littérature

- Niveau 1 : essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- Niveau 2 : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ;
- Niveau 3 : études cas-témoin ;
- Niveau 4 : études comparatives comportant des biais importants, études rétrospectives, séries de cas.

Les communications orales ou comptes rendus de congrès n'ont pas été pris en compte car ces données ne permettent pas une vérification des résultats et sont donc fragiles sur le plan des conclusions.

Le groupe de travail s'est réuni à trois reprises, les 15 mai 2013, 10 octobre 2013 et 15 janvier 2014.

Les recommandations sont libellées sous forme de grade de recommandations selon la classification de la HAS :

- Niveau de preuve A : preuve scientifique établie ;
- Niveau de preuve B : présomption scientifique ;

- Niveau de preuve C : faible niveau de preuve.

Si la littérature ne permettait pas d'apporter des réponses à la question posée, la recommandation est proposée comme "avis d'expert".

## **PREAMBULE**

Le mélanome est une tumeur maligne pour laquelle la survie nette spécifique est en France de 85% sur les données 1989-2004. Le taux de guérison est lié à l'épaisseur tumorale. La prise en charge du mélanome relève des notions générales de qualité de prise en charge des cancers préconisées par les trois plans cancer. Ainsi, tous les cas de mélanomes doivent faire l'objet d'un enregistrement ou d'une discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, y compris les formes *in situ*. Les malades doivent pouvoir bénéficier d'un dispositif d'annonce du diagnostic et un Plan Personnalisé de Soins doit pouvoir leur être remis.

L'âge médian au diagnostic en 2012 était de 64 ans chez la femme et de 61 ans chez l'homme (La situation du Cancer en France en 2013, INCA, [ww.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)). Ainsi, un nombre élevé de malades a un âge supérieur à 70 ans. Les recommandations de prise en charge en oncogériatrie doivent également être prises en compte dans cette sous population de malades. L'évaluation oncogériatrique fait ainsi partie de la prise en charge lors des décisions thérapeutiques qu'elles soient d'ordre chirurgical ou médicamenteuse, notamment la prescription d'interféron. L'utilisation d'échelles d'évaluation validées telles que l'outil d'évaluation gériatrique G-8 [Bellera CA 2012] constitue une aide à la prise de décision. Cette échelle est diffusée par l'INCa sous le terme ONCODAGE ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).

## THEME 1 : CLASSIFICATION

La mise à jour 2005 des recommandations avait proposé d'utiliser en pratique la 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> édition de la classification AJCC/UICC. Ce choix avait été fait en raison de la très large diffusion de cette stratification, de son mode de construction basée sur un nombre très important de malade suivis de manière prospective et sur les courbes de survie. Elle prend donc en compte les facteurs pronostiques du mélanome et détermine des groupes de pronostic homogène facilitant notamment les inclusions dans les essais thérapeutiques.

Actuellement, cette classification a fait elle même l'objet d'une actualisation et le groupe de travail propose d'utiliser en pratique la 7<sup>ème</sup> édition de la stratification AJCC/UICC [BALCH 2009].

Cette édition comporte les modifications suivantes par rapport à la stratification précédente :

- Le niveau de Clark a disparu. L'index mitotique est pris en compte et remplace le niveau d'invasion de Clark dans les mélanomes de moins de 1mm d'épaisseur
- Les micrométastases ganglionnaires détectées par immuno histochimie sont intégrées dans le groupe N1

Par contre la classification des stades IV n'est pas modifiée.

Tableau 1: 7<sup>ème</sup> édition de la classification AJCC

Tumeur primitive		
Classification T	Epaisseur Breslow en mm	Ulcération/mitose
T1	≤ 1mm	<b>a</b> : sans ulcération et mitoses < 1/mm <sup>2</sup> <b>b</b> : avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1,01 – 2mm	<b>a</b> : sans ulcération <b>b</b> : avec ulcération
T3	2,01 – 4mm	<b>a</b> : sans ulcération <b>b</b> : avec ulcération
T4	>4,01mm	<b>a</b> : sans ulcération <b>b</b> : avec ulcération

Ganglions lymphatiques régionaux		
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Masse métastatique ganglionnaire
N1	1 ganglion	<b>a</b> : micrométastase <b>b</b> : macrométastase
N2	2 à 3 ganglions	<b>a</b> : micrométastase <b>b</b> : macrométastase <b>c</b> : métastase(s) en transit satellite(s) sans ganglion métastatique
N3	≥ 4 ganglions Ou Conglomérat d'adénopathies Ou Métastase(s) en transit/satellite(s) avec ganglion métastatique	

Métastases à distance		
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M1a	Métastase(s) cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance	normal
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s)	normal
M1c	Toutes autres métastases viscérales	Normal
	Toute localisation métastatique	Elevé

Stades de la maladie AJCC 7<sup>ème</sup> édition

stades	T	N	M
0	In situ	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b		
	T2a		
IIA	T2b		
	T3a		
IIB	T3b		
	T4a		
IIC	T4b		
IIIA	Tout T mais non ulcéré (T1 - 4a)	Micrométastases (N1a ou N2a)	M0
IIIB	Tout T ulcéré (T1 – 4b)	Micrométastases (N1a ou N2a)	
	Tout T mais non ulcéré (T1 - 4 a)	N1b ou N2b ou N2c	
IIIC	Tout T ulcéré (T1 – 4b)	N1b ou N2b ou N2c	
	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

## Jugement argumenté des experts

Afin de simplifier la communication entre les équipes, d'homogénéiser les critères de classification et compte tenu de la robustesse de la méthodologie utilisée pour aboutir à la classification AJCC, la 7<sup>ème</sup> édition de la classification de l'AJCC est la plus apte à fournir un outil pratique et consensuel.

Recommandation du groupe de travail

Pour la classification des mélanomes,

Il est recommandé d'utiliser la 7<sup>ème</sup> édition de la classification AJCC

## THEME 2 : MARGES D'EXERESE

Depuis la mise à jour 2005 des recommandations mélanome, la recherche bibliographique fait apparaître

- Plusieurs recommandations actualisées de groupes coopératifs ou d'agences
  - Recommandations Britanniques [MARSDEN 2010]
  - Recommandations des Pays Bas [VEERBEECK 2013]
  - Recommandations Allemandes [PLUGFELDER 2013]
  - Recommandations Suisses [DUMMER 2011]
  - Recommandations du NCCN américain [COIT 2013]
  - Recommandations du NHMRC [NHMRC 2009]
  - Recommandations de l'American Academy of Dermatology [BICHAKJIAN 2011]
  - Recommandations de l'Ontario [WRIGHT 2011]
  - Recommandations Européennes (European Dermatological Forum, EADO et EORTC) [GARBE 2012]
  - Recommandations de l'European Scholl of Medical Oncology [DUMMER 2012]
  - Recommandations de la Mayo Clinic [GROTZ 2011]. Cette dernière recommandation s'intéresse uniquement aux marges d'exérèse profondes.

Lorsque plusieurs actualisations ont été retrouvées, seule la plus récente a été retenue.

- Trois méta analyses dont une émanant de la revue Cochrane
- Un essai randomisé

**Tableau 2 : Résumé des données des recommandations publiées : les marges d'exérèse recommandées sont exprimées en fonction du grade de Breslow**

	<b>In situ</b>	<b>&lt;1mm</b>	<b>1,01-2 mm</b>	<b>2,01-4 mm</b>	<b>&gt;4 mm</b>	<b>profondeur</b>
BAD [MARSDEN	0,5 cm	1 cm	1 à 2cm	2 à 3 cm	3 cm	NR*

2010]						
Pays Bas [VEERBEECK 2013]	0,5cm	1cm	1cm	2cm	2cm	Enlever le fascia lors de la reprise
Allemagne [PLUGFELDER 2013]	0,5cm	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm	NR
Suisse [DUMMER 2011]	0,5cm	1 cm	1 cm.	2 cm	2 cm	NR
NCCN [COIT 2013]	0,5cm	1cm	1 à 2cm	2cm	2cm	NR
NHMRC [NHMRC 2009]	0,5 cm	1 cm	1 à 2 cm	1 à 2 cm	2 cm	NR
AAD [BICHAKJIAN 2011]	0,5 à 1 cm	1 cm	1 à 2 cm	2 cm	2 cm	Hypoderme ou aponévrose musculaire respectée
Ontario [WRIGHT 2011]	0,5 cm	1 cm	1 à 2 cm	1 à 2 cm	2 cm	Jusqu'à l'aponévrose musculaire à respecter
EDF [GARBE 2012]	0,5 cm	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm	NR
ESMO [DUMMER 2012]	0,5 cm	1 cm	1 cm	2 cm	2 cm	NR
Mayo Clinic [GROTZ 2011]	NR	NR	NR	NR	NR	Jusqu'à l'aponévrose musculaire à respecter

\*NR : pas de recommandation indiquée

### **Analyse de la revue systématique Cochrane [SLADDEN 2010]**

Entre 1988 et 2004, 5 essais contrôlés randomisés multicentriques ont été identifiés, ayant donné lieu à 11 publications portant sur la marge d'exérèse optimale visant à améliorer la survie globale. Une méta analyse a été réalisée à partir de ces 5 essais.

Les conclusions des auteurs étaient qu'aucun des essais ni la méta analyse réalisée ne retrouvait de différence significative (HR 1,04 IC95% = 0,95-1,15) pour la survie globale entre le groupe excision large et le groupe excision limitée.

De même, la probabilité de survie sans récurrence était plus élevée dans le groupe "excision large" que dans le groupe "excision limitée", mais de façon non significative : HR = 1,13 (IC95% = 0,99-1,28)

L'analyse selon les grades de Breslow montrait que :

- Pour les mélanomes de moins de 1 mm, le nombre de patients traités avec une marge de 1 cm était insuffisant pour proposer des recommandations
- Pour les mélanomes de 1 à 2 mm d'épaisseur, aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux types de marge choisis.
- Pour les mélanomes de moins de 2 mm d'épaisseur, il n'y avait pas de différence significative en survie globale quel que soit le type de marge utilisé.
- Pour les mélanomes de 2 à 4 mm, il n'y avait pas de différence significative en survie globale entre une exérèse à 1 cm ou à 3 cm.
- Pour les mélanomes de plus de 4 mm d'épaisseur, le nombre de patients inclus dans les études était insuffisant pour conclure.

#### **Analyse de la méta-analyse de Lens *et al.* [LENS 2007]**

Il s'agit d'une analyse systématique des essais prospectifs randomisés sur l'étude des marges d'exérèse du mélanome primitif. Cinq études ont été retenues par les auteurs dont 4 étaient incluses dans la méta analyse Cochrane. Ces études ont inclus globalement 3313 malades atteints de mélanomes primitifs et l'objectif principal était d'étudier la mortalité et la survie globale. Parmi les objectifs secondaires, l'étude visait à évaluer la survenue de rechutes locorégionales. La comparaison a été réalisée entre les exérèses larges et limitées.

L'analyse poolée des données montrait qu'il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale entre les deux groupes (OR 0,98 IC95% 0,72-1,22). Il n'y avait pas non plus de différence significative pour le taux de rechutes loco-régionales (OR 1,18 IC95% 0,98 – 1,41). Les auteurs concluent qu'il n'existe pas de preuve suffisante pour déterminer des marges optimales pour tous les types de mélanome.

#### **Analyse de la méta analyse de Wheatley *et al* [WHEATLEY 2016]**

Cette méta analyse publiée après la fin de la veille bibliographique a été retenue en raison de son caractère discordant par rapport aux autres données récentes de la littérature. Elle analyse 6 études contrôlées randomisées dont une non publiée mais présentée en congrès (ASCO 2015).. Au total, 4233 malades ont été inclus. Les marges étroites sont définies comme étant de 1 à 2 centimètres et les marges larges de 3, 4 ou 5 centimètres autour de la tumeur.

Globalement et sans stratifier selon l'épaisseur, il existe une tendance non significative en faveur des marges larges sur la survie globale mais une tendance significative sur la survie globale spécifique au mélanome (HR = 1,17 IC95% : 1,03 – 1,34). La survie sans récurrence et la survie sans récurrence locale n'est pas statistiquement différente selon les marges utilisées. Sur ces résultats, les auteurs remettent en cause l'attitude proposée par la plupart des guidelines de réduire les marges d'exérèse à 2 centimètres y compris dans les mélanomes épais. Cependant, les données apportées, y compris les analyses en sous groupe, ne permettent pas de remettre en cause la proposition retenue d'une marge de 1 à 2 centimètres selon l'épaisseur de Breslow.

### **Analyse de l'essai contrôlé randomisé de Gillgren *et al* [GILLGREN 2011]**

Cette étude a été publiée en 2011. Elle est donc postérieure aux méta-analyses retenues. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé, multicentrique incluant 936 malades âgés de moins de 75 ans, atteints de mélanome cutané d'épaisseur supérieure à 2 mm, localisés sur le tronc ou les membres et sans atteinte ganglionnaire clinique. Parmi ces 936 malades, 270 avaient un mélanome de plus de 4 mm d'épaisseur. Les malades étaient randomisés en deux groupes : excision chirurgicale avec une marge de 2 cm et excision chirurgicale avec une marge de 4 cm. En profondeur, l'exérèse atteignait ou enlevait le fascia sous jacent. A la fin de la période d'inclusion, les patients ont bénéficié de la technique du ganglion sentinelle. Le suivi a été effectué tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les six mois jusqu'à 5 ans. L'objectif principal de l'étude était la survie globale. Le nombre de patients prévu initialement était de 1000 pour réaliser une analyse intermédiaire suivi du recrutement de 1000 malades supplémentaires. En pratique, seulement 465 malades ont eu une excision à 2 cm et 471 à 4 cm. Un malade par groupe a été perdu de vue mais inclus dans l'analyse. Après un suivi médian de 6,7 ans, le nombre de décès était de 181 dans le groupe 2 cm et 177 dans le groupe 4 cm (HR 1,05 IC95% = 0,85-1,29, p = 0.64). Le taux de survie à 5 ans était de 65% dans les deux groupes. Le nombre de rechutes locales était de 20 dans le groupe 2 cm et 9 dans le groupe 4 cm mais cette différence n'était pas significative.

Malgré le défaut de puissance et les possibles biais de sélection par la mise en place de la procédure du ganglion sentinelle cette étude ne montre pas de modification de la survie globale selon la marge de résection utilisée pour des mélanomes de plus de 2 mm d'épaisseur. Les auteurs concluent en proposant de réaliser une marge d'exérèse de 2 cm dans cette population.

### Jugement argumenté des experts

Les données nouvelles comportant un essai randomisé et trois méta analyses ne permettent pas de privilégier une marge d'exérèse large par rapport à un traitement plus conservateur. Par ailleurs, toutes les recommandations consultées, sauf les recommandations britanniques, considèrent qu'il n'y a pas de place pour des marges supérieures à 2 centimètres.

#### Recommandation du groupe de travail

Les marges d'exérèse latérales pour un mélanome cutané primitif doivent être adaptées à la profondeur d'infiltration du mélanome selon le schéma suivant :

Mélanome in situ : marge 0.5 cm

Mélanome 0.1 – 1 mm : marge 1 cm

Mélanome 1.1 – 2 mm : marge 1 à 2 cm

Mélanome > 2 mm : marge 2 cm

(Grade de recommandations B)

Concernant la profondeur d'exérèse, en l'absence de données robustes, le GT propose de réaliser une exérèse jusqu'au fascia tout en le respectant (Grade de recommandations C)

**Cas particulier du mélanome Dubreuilh ou lentigo malin** : en ce qui concerne le traitement chirurgical, il n'a pas été identifié de données complémentaires par rapport à 2005.

Par contre, deux revues systématiques portant sur les cas de contre-indication ou d'impossibilité opératoire ont été analysées.

La revue systématique Cochrane [TZELIOS 2014] analyse les données obtenues dans les mélanomes in situ et les lentigo malins. Un unique essai contrôlé randomisé utilisant l'Imiquimod (topique) associé ou non au tazarotene (topique) a été identifiée. Dans cette étude, les patients étaient opérés deux mois après la fin du traitement. Une réponse complète à 5 mois était observée dans respectivement 66% et 59% des patients selon que les malades recevaient la bithérapie locale ou la monothérapie.

La revue systématique de Fogarty et al [FOGARTY 2014] porte spécifiquement sur la radiothérapie. Neuf études ont été retenues par les auteurs. Toutes les études identifiées étaient monocentriques. Le taux de rechute brute était de 5% sur les 349 patients qui avaient au moins 3 ans de recul médian. Compte tenue de l'hétérogénéité des techniques utilisées, les données de cette revue systématique n'ont pas permis de réaliser une méta analyse sur ce sujet.

Jugement argumenté des experts :

En ce qui concerne la chirurgie, le GT propose de garder en l'état des recommandations 2005 pour les lentigos malins in situ. Les données sur l'Imiquimod (qui n'a pas d'AMM dans cette indication) et la radiothérapie ne permettent pas de proposer de conclusion sur leur place en pratique courante. Cependant, dans les très rares cas d'inopérabilité et si possible dans la cadre d'essais cliniques, l'utilisation de la radiothérapie ou de l'Imiquimod peut être discutée au cas par cas.

#### Recommandation du groupe de travail

Dans le mélanome de Dubreuilh,

Une marge de 1 centimètre est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges, c'est-à-dire chirurgie de Mohs ou équivalent ou chirurgie avec contrôle extemporané des berges ou chirurgie en deux temps. (Avis d'expert)

Dans les très rares formes inopérables, l'utilisation de la radiothérapie ou de l'Imiquimod (hors AMM) peut être discutée en RCP (Avis d'expert)

### **THEME III : ANALYSE DU GANGLION SENTINELLE**

Depuis les recommandations 2005, l'essai multicentrique prospectif randomisé de Morton (étude MSLT1) a fait l'objet d'une publication intermédiaire et d'une publication finale.

Analyse intermédiaire de l'essai MSLT1

Les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude prospective randomisée comparant la pratique de la biopsie du ganglion sentinelle versus observation dans le mélanome ont été publiés dans le New England Journal of Medicine en 2006 [MORTON 2006], peu de temps après la sortie des recommandations. La randomisation était stratifiée sur l'épaisseur tumorale (1.20 à 1.79 versus 1.80 à 3.50) et la localisation du mélanome primitif (extrémités versus autres sites). L'objectif principal était d'étudier la survie globale dans les deux groupes.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier :

- La survie sans récurrence
- La survie globale et sans récurrence des patients ayant un ganglion sentinelle positif versus ganglion sentinelle négatif
- L'incidence de métastases ganglionnaires décelées en histologie dans les deux groupes

- La survie avec ou sans métastase ganglionnaire détectée par biopsie ou pendant l'observation.

1347 malades ont été randomisés entre janvier 1994 et mars 2004 et 1327 ont pu être analysés. Le suivi médian a été de 59.8 mois.

Le résultat sur l'objectif principal montre que la réalisation d'une biopsie du ganglion sentinelle ne modifie pas la survie globale des malades atteints de mélanome dont l'épaisseur est comprise entre 1,20 et 3,50 mm ( $86,6 \pm 1.6\%$  dans le groupe observation versus  $87,1 \pm 1.3\%$  dans le groupe biopsie ( $p=0,58$ ); le risque relatif est 0,92 (IC95% 0,67 à 1,25)

Résultats des objectifs secondaires:

- La survie sans récurrence est significativement plus longue chez les malades ayant bénéficié de la procédure
- La présence de micro métastases est un facteur pronostique important puisque la survie sans récurrence et la survie globale sont meilleures dans le groupe ganglion sentinelle négatif que dans le groupe ganglion sentinelle positif
- L'incidence de métastases ganglionnaires est comparable dans les deux groupes (16,0 % dans le groupe ganglion sentinelle versus 15,6 % dans le groupe observation)
- Les malades dont la métastase ganglionnaire est détectée par biopsie du ganglion sentinelle ont une survie globale plus longue que ceux dont la métastase est détectée au cours de l'observation.

L'étude est de bonne qualité méthodologique et les résultats sont robustes.

Analyse finale de l'essai MSLT1

L'analyse finale de l'essai MSLT a été publiée également dans le NEJM en février 2014 [MORTON 2014].

L'objectif principal et les objectifs secondaires n'ont bien entendu pas été modifiés.

La population étudiée porte sur 1661 malades suivis 10 ans.

Les résultats ont été stratifiés selon l'épaisseur tumorale :

- Mélanomes d'épaisseur intermédiaire soit 1,20 à 3,50 mm de Breslow
- Mélanomes de forte épaisseur soit supérieure à 3,50 mm de Breslow.

Les résultats sur l'objectif principal montrent qu'il n'y a pas de différence en survie globale dans les deux groupes de traitement. La probabilité de survie à 10 ans était de  $81,4\% \pm 1,5$

dans le groupe ganglion sentinelle et de  $78,3\% \pm 2,0$  dans le groupe observation pour les mélanomes d'épaisseur intermédiaire. (HR = 0,84 IC95%: 0,64-1,09). Cette absence de différence à 10 ans était également observée pour les mélanomes épais.

Pour les objectifs secondaires, la survie sans progression était meilleure pour le groupe ganglion sentinelle que pour le groupe observation ( $71,3\% \pm 1,8$  versus  $64,7\% \pm 2,3$  HR 0,76, IC95% = 0,62-0,94) dans le groupe de mélanome d'épaisseur intermédiaire. Ces résultats sont retrouvés dans le groupe des mélanomes épais.

Pour les malades avec métastases ganglionnaire de mélanome d'épaisseur intermédiaire, la survie est significativement meilleure dans le groupe ganglion sentinelle ( $62,1\% \pm 4,8$  versus  $41,5 \pm 5,6\%$ , HR 0,56, IC95% : 0,37-0,84). Cette différence n'est pas retrouvée pour les mélanomes épais. Pour les mélanomes d'épaisseur intermédiaire qui n'ont pas de métastase ganglionnaire, il n'y a pas de différence en survie globale entre les deux groupes;

Tableau 3 : Position des recommandations internationales

	Stade	Ganglion sentinelle
BAD [MARSDEN 2010]	Stade IA	Non recommandé
	Stade IB et au delà	A proposer dans centres spécialisés
Pays Bas [VEERBEECK 2013]	Stade IA	Non recommandé
	Stade IB et au delà	A proposer
Allemagne [PLUGFELDER 2013]	MM>1mm	standard
Suisse [DUMMER 2011]	MM>1mm	option
NCCN [COIT 2013]	MM > 0,75mm	A proposer
Australie [NHMRC 2009]	MM > 0,75mm	option
AAD [BICHAKJIAN 2011]	MM>1mm	Standard
	MM entre 0,75 et 1mm	Option
	MM<0,75mm	Non recommandé

Ontario [GROTZ 2011]	MM>1mm, ulcération, jeune âge	Option
EDF [GARBE 2012]	MM<1mm	Non recommandé
	MM>1mm	Proposé en routine
ESMO [DUMMER 2012]	MM>1mm, ulcération, jeune âge	option

Jugement argumenté des experts:

La technique du ganglion sentinelle permet une stratification précise des mélanomes. Il s'agit d'un marqueur pronostic indépendant fort. Cependant, cette procédure n'a pas démontré de bénéfice en survie globale. En conséquence, elle ne peut être considérée comme un standard. Dans les mélanomes de plus de 1 mm d'épaisseur, elle peut être proposée au malade en le prévenant de l'absence de bénéfice thérapeutique. Elle doit être réalisée dans un centre entraîné.

#### Recommandation du groupe de travail

La pratique du ganglion sentinelle est une option dans les mélanomes de plus de 1mm. Si elle est réalisée, elle doit être pratiquée dans un centre ayant l'expérience de cette technique.

Elle n'est pas recommandée dans les mélanomes de moins de 1mm. (Grade de recommandation A)

Cette technique peut également être proposée dans le cadre d'essais cliniques notamment en cas de traitement adjuvant (Avis d'expert)

#### PLACE DU CURAGE GANGLIONNAIRE

En l'absence de la réalisation de la technique du ganglion sentinelle, les données de la littérature concernant le curage ganglionnaire systématique n'ont pas évolué depuis les dernières recommandations de 2005. Dans ces conditions, les recommandations de l'époque restent d'actualité [NEGRIER 2005].

Si la technique du ganglion sentinelle est réalisée, la recherche bibliographique n'a pas fait apparaître de données permettant de déterminer si la découverte d'un ganglion sentinelle positif imposait la réalisation d'un curage immédiat. En l'absence des résultats publiés de l'étude MSLT2, il n'est pas possible de déterminer une attitude argumentée. Dans l'état actuel des pratiques en France, lorsque la technique est réalisée et qu'il est mis en évidence un ganglion sentinelle positif l'attitude est le plus souvent de proposer un curage ganglionnaire

immédiat [LOURARI 2012] mais cette celle-ci ne repose sur aucun niveau de preuve. L'étude MSLT 2 devrait répondre prochainement à cette question.

#### Recommandation du groupe de travail

En l'absence de réalisation de la technique du ganglion sentinelle dans les mélanomes des stades I à II, le curage ganglionnaire systématique n'est pas recommandé. (Niveau de preuve A).

Si la technique du ganglion sentinelle est réalisée, il n'y a à ce jour aucun argument pour privilégier un curage immédiat ou différé lors de la rechute clinique. Le groupe de travail propose de poursuivre l'attitude actuelle la plus souvent réalisée d'un curage immédiat. (Avis d'expert).

## THEME 4 : TRAITEMENTS ADJUVANTS

### TRAITEMENTS ADJUVANTS SYSTEMIQUES

#### Interféron

Résumé des recommandations publiées :

Il n'y a pas de consensus entre les différentes recommandations consultées, ni sur l'indication de l'interféron, ni sur la dose ou la durée.

**Tableau 4 : propositions des principales recommandations publiées**

Reco	Année	Stades	Schéma thérapeutique	Durée	Niveau de preuve	Commentaire
<u>BAD</u> [MARSDE N 2010]	2010	I II III	Toutes doses	Non recommandé	Niveau Ia Grade A	
German [PLUGFE LDER 2013]	2008	-II III -III -III	-Faible dose 3 MU x 3 /sem -Forte dose 20 MU/m <sup>2</sup> /j x 5/sem puis 10 MU x 3/sem - Pegylé 6 mcg/kg/sem puis 3	-18-24 mois -1 puis 11 mois -2 mois puis 5 ans		

Swiss [DUMER 2011]	2011	-Ulcéré ; N1a	mcg/kg/sem  Dose intermédiaire; Interféron pegylé	« can be recommended »	III	<b>Dose et durée n précisée</b>
Pays Bas [VEERBE ECK 2013]	2012	II III	Toutes doses	Non recommandé	Niveau 1	
NHMRC [NHMRC 2009]	2008	-I-III -Patients à haut risque		-Observation acceptable -Forte dose (20 MU /m <sup>2</sup> ) (selon balance bénéfice risque individuelle)	Grade B	<b>Modalités non précisées</b>
NCCN [COIT 2013]	2014	-IB-IIA -IIB-IIC- III	- - Forte dose ou Peginterféron	-Observation -Observation ou Interféron (1 an forte dose ; 5 ans peginterféron)	-2B -2B	
Ontario [WRIGHT 2011]	2009	IIB-IIC- IIIA	-Forte dose 20 Mu/m <sup>2</sup> /j x 5/sem puis 10 MU x 3/sem - Pegylé 6 mcg/kg/sem puis 3 mcg/kg/sem	-1 mois puis 11 mois -2 mois puis 5 ans		
EADO- EDF- EORTC [GARBE 2012]	2012	-II III -III -III	-Faible dose 3 MU x 3 /sem -Forte dose 20 Mu/m <sup>2</sup> /j x 5/sem puis 10 MU x	-18 mois  -1 mois puis 11 mois -2 mois puis 5		

			3/sem - Pegylé 6 mcg/kg/sem puis 3 mcg/kg/sem	ans	
--	--	--	--	-----	--

Analyse des essais randomisés et des méta analyses publiées depuis 2005 :

Plusieurs essais randomisés testant l'interféron-alpha en traitement adjuvant dans le mélanome pour les stades II et III ont été publiés depuis 2005. L'interféron-alpha en traitement adjuvant est la question qui a donné lieu au plus grand nombre d'études dans la prise en charge du mélanome, rendant nécessaire un travail de synthèse. La synthèse la plus actuelle et la plus complète est constituée par la méta-analyse Cochrane publiée en juin 2013, par Mocellin et al. [MOCELLIN 2013], actualisation d'une méta-analyse antérieure des mêmes auteurs [MOCELLIN 2010].

#### **Analyse de la méta analyse de Mocellin 2013 [MOCELLIN 2013]**

Cette méta-analyse a sélectionné les essais randomisés ayant comparé l'interféron-alpha à l'observation ou à un autre traitement. Les essais comparant deux modalités d'utilisation de l'interféron n'étaient pas retenus. Dix-sept essais rassemblant 10345 patients, publiés entre 1995 et août 2012, ont contribué à l'analyse de la survie sans récurrence. La survie sans récurrence était meilleure dans le groupe interféron avec un risque relatif de 0,83 (IC95% : 0,78-0,87 ;  $P < 0,00001$ ). Quinze de ces 17 essais, rassemblant 9927 patients, ont contribué à l'analyse de la mortalité. La survie globale était meilleure dans le groupe interféron avec un risque relatif de 0,91 (IC95% : 0,85-0,97 ;  $P < 0,003$ ). En considérant, pour une population de patients atteints de mélanome stade II-III, une proportion de sujets vivants à 5 ans de 60%, le nombre de sujets à traiter pour éviter un décès était de 35 (IC95% : 21-108).

Les schémas d'administration étaient de dose et de durée variable. Les analyses par sous-groupes selon la posologie distinguaient les schémas forte dose (20 MU/m<sup>2</sup> ; 7 essais), dose intermédiaire (10 MU/m<sup>2</sup> ; 2 essais), et faible dose (1 à 3 MU/m<sup>2</sup> ; 7 essais). Ni le groupe « forte dose », ni le groupe « dose intermédiaire », ne faisaient la démonstration d'une survie globale significativement supérieure à leur comparateur. Une meilleure survie globale pour les patients sous interféron par rapport à leur comparateur était observée seulement pour le

groupe « faible dose », avec un risque relatif de 0,88 (IC95% : 0,79-0,98). La tolérance était moins bonne pour l'interféron forte dose comparée à l'interféron faible dose.

La distinction de l'effet de l'interféron en fonction du stade n'était possible que sur un petit nombre d'essais, et montrait un bénéfice de l'interféron dans les stades II (1 seul essai ; HR 0,70 IC95% : 0,50-0,98) et non dans les stades III (5 essais ; HR 0,95 IC95% : 0,85-1,05).

### **Autres publications retenues**

Depuis la date de clôture de l'analyse de la revue Cochrane, aucun nouvel essai randomisé comparant un groupe recevant de l'interféron en adjuvant à un groupe sans interféron n'a été publié. Seul un article [EGGERMONT 2012] a rapporté l'actualisation des données d'un essai précédemment rapporté et inclus dans la méta-analyse [EGGERMONT 2008], sans en modifier notablement les conclusions. L'interféron pegylé (6µg/kg x 8 sem puis 3µg/kg x 5 ans) testé dans cet essai portant sur 1256 patients randomisés n'a pas montré de supériorité par rapport au groupe observation, ni sur la mortalité, ni sur l'apparition des métastases. Une analyse en sous-groupes plaide en faveur d'une survie significativement meilleure dans le groupe interféron que dans le groupe observation pour les stades III N1a. [EGGERMONT 2012]. Un essai promu par l'EADO a comparé l'interféron faible dose pendant 18 mois au PEG Interféron (100µg par semaine pendant 36 mois). Il n'y avait pas de supériorité du PEG interféron par rapport à l'interféron et les effets secondaires de grade 3 ou 4 étaient plus nombreux sous PEG interféron [GROB 2013].

Des analyses en sous-groupes de certains essais [EGGERMONT 2012A, EGGERMONT 2012] ont fait soulever l'hypothèse d'un bénéfice de l'interféron plus prononcé sur les mélanomes ulcérés pour les stades II, et sur les stades III avec micro métastases plutôt que macro métastases. Un essai randomisé évaluant l'effet de l'interféron dans les mélanomes ulcérés est actuellement en cours sous l'égide de l'EORTC.

### **Ganglioside**

Un essai contrôlé randomisé multicentrique de vaccination par ganglioside a été publié en 2013 [EGGERMONT 2013]. Dans cet essai, 1314 patients atteints de mélanome de plus de 1,5 mm d'épaisseur recevaient des injections sous cutanées du ganglioside GM2-KLH/QS-21 ou étaient sous simple surveillance. Le traitement durait 3 ans. Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence. La survie globale était un critère de jugement

secondaire. L'essai a dû être interrompu pour futilité après 1,8 ans lors de la seconde analyse intermédiaire. En effet, les résultats faisaient apparaître l'absence de bénéfice en survie sans récurrence et une tendance pour de meilleurs résultats en survie globale dans le bras observation.

### **Ipilimumab** [EGGERMONT 2015]

L'essai clinique de l'EORTC (EORTC 18071) a évalué l'intérêt de l'Ipilimumab, un anticorps anti CTLA4, en traitement adjuvant chez les malades atteints de mélanome en stade III. Les malades étaient randomisés en deux bras : Ipilimumab 10mg/kg, 4 perfusions à trois semaines d'intervalle ou placebo. L'objectif principal de l'étude était la survie sans récurrence analysée en intention de traiter par un comité indépendant

Au total, 951 malades ont été randomisés (475 dans le bras Ipilimumab et 476 dans le bras placebo). Après un suivi médian de 2,74 ans, il y a eu 234 événements dans le bras traité et 294 dans le bras placebo. La durée médiane de survie sans récurrence était de 26,1 mois (IC95% : 19,3 – 39,3) dans le bras Ipilimumab et de 17,1 mois (IC95% : 13,4 – 21,6) dans le bras placebo (HR 0,75; IC95% : 0,64 – 0,90;  $p = 0,0013$ ). La survie sans récurrence à 3 ans était de 46,5% dans le bras Ipilimumab et de 34,8% dans le bras placebo.

Les effets secondaires de grade 3 et 4 ont été essentiellement des effets secondaires d'ordre immunologique notamment digestif, hépatique ou endocrinien. Pendant le traitement, 5 décès liés au traitement à l'étude ont été notifiés (colite, myocardite et défaillance multiviscérale avec syndrome de Guillain Barré).

En conclusion, cet essai ne permet pas de montrer un bénéfice de l'Ipilimumab en traitement adjuvant sur la survie globale, mais ce n'était pas l'objectif principal de l'étude. Il montre une amélioration significative de la survie sans récurrence au prix d'une toxicité sévère. La fréquence de 1% de décès iatrogène est élevée pour un traitement adjuvant. Les auteurs eux même concluent que la balance bénéfice- risque doit être revue à la lumière de la survie sans métastases et de la survie sans récurrence pour pouvoir apprécier la valeur réelle de ce traitement. Il n'a pas l'AMM en France actuellement et au vu des résultats de l'étude pivot, il ne peut pas être recommandé comme traitement adjuvant.

### **Bevacizumab** [CORRIE 2014]

Un essai contrôlé randomisé de phase III a été mené chez 1343 malades atteints de mélanomes en stade IIB, IIC et III, comparant le bevacizumab intraveineux à la dose de 7,5 mg/kg toutes les trois semaines pendant un an à un bras observation. L'objectif principal était

la survie globale. Dans l'analyse intermédiaire prévue au protocole et publiée, les auteurs n'observent pas de différence en survie globale entre les bras traités et observation (HR 0,97 IC95% = 0,78-1,22). Ce résultat persiste après ajustement sur les variables de stratification (selon le grade de Breslow de la tumeur primitive, le stade N selon la classification AJCC, la présence d'une ulcération de la tumeur primitive et le sexe des patients). Les effets secondaires sont marqués essentiellement par un taux élevé d'hypertensions artérielles de grade 3 (6% versus 1%). Ce médicament n'a pas d'AMM dans cette indication et les résultats de cette étude intermédiaire ne permettent pas de le retenir actuellement comme traitement adjuvant.

### **Autres traitements adjuvants médicamenteux**

Des essais adjuvants vaccinaux notamment à l'aide de la protéine MAGE 3 ont été menés récemment; leurs résultats sont en attente. Les essais adjuvants basés sur les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité dans les stades IV (Inhibiteurs de BRAF, association inhibiteurs de BRAF et MEK) ont été menés plus récemment ou sont en cours de recrutement ; leurs résultats sont attendus dans les prochaines années.

A ce jour seul l'interféron se discute en traitement adjuvant, avec des résultats sur la mortalité qui restent d'interprétation difficile. En témoigne le large éventail de recommandations étrangères, qui vont de « non recommandé » à « souhaitable » (tableau 4).

Le groupe de travail propose les recommandations suivantes :

#### Recommandation du groupe de travail

Traitement adjuvant médicamenteux :

1. Au vu du progrès important pour le contrôle de la maladie que représenterait un traitement adjuvant efficace, il est légitime d'encourager les patients à participer à des essais thérapeutiques de qualité. Un bras observation reste un comparateur scientifiquement acceptable dans un essai randomisé testant un nouveau traitement adjuvant.
2. La surveillance sans traitement adjuvant est une option.

3. Le seul traitement systémique adjuvant qui se discute à l'heure actuelle est un traitement à base d'interféron (dans sa forme non pegylée) à faible dose.
4. Les régimes d'interféron « forte dose » ne sont pas recommandés.  
(Grade de recommandation B)

### **Radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires après curage positif**

Trois études ont été retenues depuis l'analyse de la littérature réalisée pour les recommandations 2005 : deux études rétrospectives et un essai contrôlé randomisé multicentrique.

Les deux études rétrospectives récentes ont étudié en analyse multivariée les facteurs pronostiques de récurrence après curage inguinal positif.

[AGRAWAL 2009] actualise l'expérience du MD Anderson, déjà plusieurs fois publiée. Ce sont 650 patients qui ont bénéficié d'un curage pour mélanome et sont considérés à haut risque de récurrence dans l'aire ganglionnaire inguinale. 509 ont bénéficié d'une irradiation adjuvante. 109 ont été surveillés. Le suivi médian est de 5 ans.

Le taux de contrôle de la maladie dans l'aire ganglionnaire régionale à 5 ans était de 81 %. En analyse multivariée, la radiothérapie était associée à une réduction du risque de récurrence locale ainsi qu'à une amélioration de la survie sans maladie.

L'équipe Lilloise [BIBAULT 2011] rapporte une série monocentrique de patients suivis après curage. 60 patients ont été irradiés avec des doses de 50 à 70 Gy, 26 n'ont pas été irradiés. L'analyse multivariée mettait en évidence comme facteurs pronostiques indépendants de récurrence locale l'existence d'une rupture capsulaire et l'absence de radiothérapie.

L'apport de la radiothérapie adjuvante, suggéré par plusieurs études rétrospectives plus anciennes en analyse univariée, semble donc confirmé par ces deux analyses multivariées.

L'étude prospective randomisée de phase III de l'intergroupe Australien a été publiée dans Lancet Oncology [BURMEISTER 2012]. 250 patients à haut risque de récurrence locale après

curage ganglionnaire ont été randomisés entre surveillance ou radiothérapie adjuvante à la dose de 46 Gy. Le suivi médian était de 40 mois. A 3 ans, l'adjonction d'une irradiation permet de faire baisser le taux de récurrence locale de 31 % à 19 % ( $p=0,042$ ), au prix d'une toxicité très modérée (pas de différence entre les deux bras). Il n'y a par contre pas de bénéfice en termes de survie globale.

### Toxicité

Dans l'étude d'Agrawal, la radiothérapie adjuvante augmente légèrement mais significativement le risque de lymphoedème de grade 2 (9% vs 7,5 %).

Ni l'étude de Bibault, ni l'étude randomisée de Burmeister n'objectivent d'augmentation significative du risque de lymphoedème. Les toxicités dans les publications récentes semblent moins fréquentes que dans les expériences plus anciennes, traduisant probablement une amélioration des techniques chirurgicales et de radiothérapie.

### Conclusion

Après curage N+, chez les patients à haut risque de récurrence locale dans les aires ganglionnaires concernées, l'irradiation adjuvante diminue le risque de récurrence locale sans modifier la survie globale.

#### Recommandation du groupe de travail

Place de la radiothérapie :

La radiothérapie adjuvante après curage N+ est une option à discuter en RCP, chez les patients à haut risque de récurrence locale (présence d'une rupture capsulaire, ou nombre de ganglions positifs supérieur à 3 ou ganglion de plus de 3 cm de diamètre), non métastatiques à distance et non incluables dans des études de traitement adjuvant.

(Dose de 48 – 50 Gy en fractionnement standard). (Grade de recommandation B)

### **Perfusion de membre isolée**

Trois articles ont été retenus : deux revues systématiques des essais randomisés et ou observationnels et un essai contrôlé randomisé comparant l'utilisation du Melphalan seul versus Melphalan plus TNF alpha. Ces études concernent cependant surtout des stades III inopérables ou IV. Elles sont de qualité moyenne ne permettant pas de retenir un effet prouvé

sur la survie globale. Elles comparent le plus souvent des modalités techniques différentes et l'objectif le plus fréquemment retrouvé est seulement le taux de réponse.

La première revue systématique [MORENO MARTINEZ 2010] a inclus 22 études, essentiellement des études observationnelles et seulement deux essais contrôlés randomisés. Les 2018 malades analysés étaient en stade IIIC ou IVA. Le critère de jugement principal était le taux de réponse et la survie globale. Le taux de réponse complète était de 58,20%. La survie médiane à 5 ans était de 36,50% mais compte tenu de l'hétérogénéité des études et du faible nombre d'étude contrôlées, aucune comparaison n'a pu être effectuée. La toxicité est évaluée comme acceptable.

La seconde revue systématique [KROON 2014] comparait les essais utilisant melphalan et actinomycine D. Cette revue systématique n'est pas informative sur la place de cette technique dans la stratégie.

L'essai contrôlé de Cornett *et al.* [CORNETT 2006] comparait la technique avec Melphalan seul versus Melphalan plus TNF chez 124 malades en stade IIIB ou IVA. Le critère de jugement principal était le taux de réponse. L'adjonction de TNF n'améliorait pas la réponse à court terme et augmentait les complications.

#### Recommandation du groupe de travail

Place de la perfusion sur membre isolé :

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de proposer une chimiothérapie sur membre isolé dans les mélanomes localement avancés ou récidivants des membres (Grade de recommandation C) Dans certains cas très sélectionnés, cette technique peut être discutée en RCP.

## **THEME 5 : BILAN INITIAL ET SUIVI DES MALADES OPERES D'UN MELANOME**

### Thème 5A : Bilan initial par imagerie

Le but du bilan initial est de préciser le stade précis du patient dans sa maladie, afin de proposer le traitement le mieux adapté. La découverte d'un ganglion infra-clinique ou d'une métastase à distance synchrone du mélanome primitif change le stade du patient et donc sa prise en charge thérapeutique.

Le suivi des patients atteints de mélanome dépend du stade de la maladie. Quatre-vingt-dix pour cent des premières métastases surviennent avant la fin de 3<sup>ème</sup> année qui suit le diagnostic [LEITER 2012]. Malgré cela les métastases tardives sont possibles.

Les buts du suivi clinique sont la détection d'une récurrence du mélanome connu, la recherche d'un second mélanome (risque de 2 à 4% [MARSDEN 2010, LEITER 2012] ou d'un autre cancer cutané, l'éducation du patient à l'auto-surveillance et à la photo-protection et la gestion d'un traitement adjuvant le cas échéant (standard ou essai clinique).

#### Analyse de la littérature et des recommandations existantes

Les recommandations existantes ont été revues

- Recommandations britanniques [MARSDEN 2010]
- Recommandations de NCCN américain [COIT 2013]
- Recommandations de l'American Academy of Dermatology [BICHAKJIAN 2011]
- Recommandations Européennes (European Dermatological Forum, EADO et EORTC) [GARBE 2012]
- Recommandations de l'European School of Medical Oncology (ESMO) [GARBE 2012]

Tableau 5 : Synthèse des recommandations

<b>Bilan Initial</b>	Stade I	Stade IIA et IIB	Stades IIC et III	
SFD/FLNCC/INCa [NEGRIER 2005]	Standard : Examen clinique seul	Standard : Examen clinique Option : échographie ganglionnaire	Standard : Examen clinique Option : échographie ganglionnaire, TDM, 18FDG-TEP-TDM (stade III)	
ESMO [DUMMER 2012]	Standard : Examen clinique seul	Standard : Examen clinique, RT, LDH, NFS, phosphatases alcalines, échographie ganglionnaire et abdominale		

BAD [MARSDEN 2010]	Standard: Examen. clinique seul	Standard : Examen clinique Option : TDM (stade III)	
AAD[BICHAKJIAN 2011]	Standard : Examen clinique seul	Standard : Examen clinique Option : imagerie	
EADO/EDF/EORTC [GARBE 2012]	Standard : Examen clinique. Option : échographie ganglionnaire, TDM, 18FDG-TEP-TDM, LDH		
NCCN 2013 [COIT 2013]	Standard : Examen clinique seul (inclus stade IIC)	Standard : Examen clinique et imagerie (TDM, 18FDG-TEP-TDM, IRM) (option pour stade IIIa)	

#### Place des différents types d'imagerie

La réalisation ou non d'un bilan d'extension, par scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral avec injection de produit de contraste (TAPC), tomographie par émission de positrons au Fluoro-déoxy-glucose couplé au scanner (18FDG-TEP-TDM), ou échographie de la zone de drainage ganglionnaire (EDG) va dépendre de la probabilité de mettre en évidence une maladie infra-clinique.

Les critères d'analyse des articles sélectionnés pour l'utilité du bilan d'extension initial ou de suivi étaient : le pourcentage de détection de métastases infra-cliniques, le pourcentage des examens d'imagerie réalisés conduisant à un changement dans la prise en charge du patient, les taux de vrais positifs, faux positifs, faux négatifs et vrais négatifs. Certaines études ont évalué le coût de la détection d'une récurrence, le coût total des examens d'imagerie ou le coût par métastase détectée.

Les stades étudiés d'un article à l'autre sont souvent variables et non comparables. De même, les techniques d'imagerie utilisées varient, et les critères de comparaison entre examens aussi. La sélection de la bibliographie a retenu les articles suivants : méta-analyse avec méthodologie claire, étude prospective avec critères de jugement clairement définis, études rétrospectives d'envergure et de bonne qualité.

Echographie ganglionnaire : Des études bien menées ont démontré la meilleure sensibilité de l'échographie par rapport à l'examen clinique seul pour la détection des métastases

ganglionnaires : il s'agit d'une méta-analyse [BAFOUNTA 2004] et d'une analyse systématique dont les résultats sont concordants [SOLIVETTI 2006], plusieurs études prospectives concordantes [MACHET 2005 ; SAIAG 2005]. En revanche, aucune étude n'a été en mesure de définir des modalités de suivi avec un avantage en termes de survie globale. La méta-analyse de BAFOUNTA et coll. en 2004 a concerné 12 études, avec 6642 patients en décembre 2003. Cette étude a montré que l'échographie ganglionnaire avait un meilleur pouvoir discriminant bénin / malin que la palpation clinique avec des odds ratio de 1755 (intervalle de confiance 95% 726-4238) contre 21 (IC 95 % : 4-111), respectivement. Les auteurs concluaient à la supériorité de l'échographie ganglionnaire pour la détection des métastases ganglionnaires par rapport à l'examen clinique.

De nombreuses études présentent des résultats concordants pour ne pas recommander de bilan d'extension ou de suivi systématique par scanner TAPC ou 18FDG-TEP-TDM en l'absence de signe clinique d'appel (niveau de preuve 2 grade B) [FRANKEN 2005 ; VEIT-HAIBACH 2009; WAGNER 2005; KLODE 2010; SAWYER 2009; ROMANO 2009; YANCOVITZ 2007].

L'étude prospective de Veit-Haibach et coll. [VAIT HAIBACH 2009] a inclus 56 patients évalués par 18FDG-TEP-TDM après exérèse de leur mélanome primitif. L'objectif principal de l'étude était la classification correcte des patients à partir des résultats du scanner seul, du PET seul et de la fusion d'images TEP-TDM. Ces examens radiologiques étaient évalués pour la détection de métastases ganglionnaires et à distance. La sensibilité des différentes techniques était faible pour la détection d'une maladie métastatique lors du bilan initial au moment du diagnostic du primitif. En effet, la sensibilité du scanner et du 18 FDG-TEP-TDM pour la détection des métastases ganglionnaires était de 23 à 38%, respectivement, avec une valeur prédictive négative de 81 à 83% et une valeur prédictive positive de 100%. De même, la sensibilité de détection des métastases à distance était de 25 à 41%, avec une valeur prédictive négative de 82 à 85% pour le scanner et 18 FDG-TEP-TDM, respectivement. Il n'y avait pas de différence de résultats (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative) entre les différentes techniques d'imagerie. Les auteurs ne recommandaient pas d'imagerie au bilan initial ni au suivi.

L'étude prospective de Wagner et coll. [WAGNER 2005] a comparé les données du 18FDG-TEP-TDM au bilan initial lors du diagnostic de la tumeur primitive avec les résultats soit de l'histologie, soit d'autres examens radiologiques pour calculer les sensibilités et spécificités. Ainsi, chaque anomalie des examens d'imagerie était vérifiée soit par un prélèvement avec analyse histologique (ganglion sentinelle, biopsie dirigée), soit par l'évolution de cette

anomalie au cours du temps. La lecture des résultats des examens était en aveugle. L'étude a inclus 144 patients avec un mélanome primitif de stade II et un suivi médian de 41,4 mois. La sensibilité de la détection de la 18 FDG-TEP-TDM était de 21% pour les métastases ganglionnaires, et de 4% pour les métastases distantes. Les auteurs ne recommandaient pas la réalisation de la TEP-TDM lors du bilan initial.

Le 18FDG-TEP-TDM serait supérieur au scanner TAPC en termes de sensibilité et de spécificité (niveau de preuve 2 grade A) [VEIT-HAIBACH 2009; REINHARDT 2006; XING 2011]. Il a également l'avantage de donner des informations sur les tissus mous des membres. Néanmoins, il est difficile de proposer préférentiellement un 18FDG-TEP-TDM ou un scanner TAPC, en raison de l'hétérogénéité de la disponibilité des équipements sur le territoire, de l'absence d'étude de coûts comparés et de l'absence de données sur les risques liés aux examens irradiants.

La méta-analyse de Xing et coll. [XING 2011] a inclus 74 études avec 10528 patients. L'analyse étudiait les résultats de sensibilité et de spécificité d'un comparateur standard avec l'échographie ganglionnaire, le scanner, le PET et la TEP-TDM au 18FDG pour la détection des métastases ganglionnaires d'une part et la détection de métastases à distance d'autre part chez des patients avec un mélanome primitif de stade I ou II. Le comparateur standard était soit l'analyse histologique du ganglion pour les études portant sur la détection des métastases ganglionnaires dans la zone de drainage, soit les données de la surveillance à 6 mois ou plus, soit toute méthode de prélèvement guidé avec analyse histologique. L'échographie ganglionnaire avait la meilleure sensibilité (60%) pour la détection de métastase ganglionnaire au bilan initial. Le 18FDG-TEP-TDM avait la meilleure sensibilité (80%) et spécificité (87%) pour la détection des métastases à distance au bilan initial. Des données comparables étaient trouvées pour le suivi après le traitement de la tumeur primitive pour la détection des métastases ganglionnaires ou à distance. Les auteurs concluaient donc à la supériorité de l'échographie ganglionnaire pour la détection de métastase ganglionnaire et du 18FDG-TEP-TDM pour la détection des métastases à distance au bilan initial et pendant le suivi.

Jugement argumenté des experts

Stade IA - IB

Les recommandations sont toutes concordantes pour ne pas proposer d'examen radiologique systématique dans le bilan initial. Le bilan initial sera donc essentiellement clinique comprenant un examen clinique complet incluant l'examen de tout le tégument et des aires ganglionnaires. Un temps d'explication au patient (éducation thérapeutique, prévention solaire et auto-surveillance) sera proposé dans le cadre de la consultation d'annonce du diagnostic.

Recommandation du groupe de travail

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IA et IB:

Examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires.

Aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé (Avis d'expert)

Jugement argumenté des experts

Stade IIA et IIB

Des études bien menées ont démontré la meilleure sensibilité de l'échographie par rapport à l'examen clinique seul pour la détection des métastases ganglionnaires. En revanche, aucune étude ne permettait de démontrer un bénéfice direct pour le malade en termes de survie globale

Le groupe de travail propose la réalisation d'une échographie ganglionnaire de la zone de drainage dans le bilan initial.

Recommandation du groupe de travail

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIA et IIB:

Examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires.

Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage. (Avis d'experts)

Jugement argumenté des experts

Stade IIC et IIIA

Les études prospectives et rétrospectives sur l'intérêt de l'imagerie sont multiples et contradictoires. La réalisation d'un examen d'imagerie (scanner ou 18FDG-TEP-TDM) est une option (niveau de preuve 2 grade B). Bien que le 18FDG-TEP-TDM semble plus

performant que le scanner classique, il n'est pas possible de recommander formellement l'un plutôt que l'autre des examens en raison de l'accessibilité inhomogène des appareils sur le territoire.

Si la technique du ganglion sentinelle est proposée en stade IIC ou avant curage ganglionnaire dans les stades IIIA, le bilan d'extension par imagerie peut être justifié pour éviter une chirurgie morbide si une maladie métastatique à distance est mise en évidence. L'imagerie servira d'examen de référence dans la suite du suivi.

Recommandation du groupe de travail

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIC et IIIA :

Examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires.

Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage stade IIC.

En option: examen d'imagerie par Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18FDG-TEP-TDM, notamment si la technique du ganglion sentinelle est proposée en stade IIC ou avant curage en stade IIIA (Avis d'expert)

Jugement argumenté des experts

Stade IIIB et IIIC

La réalisation d'un examen d'imagerie est recommandée avant un geste chirurgical tel que le curage ganglionnaire. Cet examen peut permettre de détecter une atteinte ganglionnaire en dehors de l'aire conventionnelle du curage. De même, il conviendra d'éliminer une métastase distante synchrone de l'atteinte ganglionnaire par un 18FDG-TEP-TDM ou un scanner TAPC. Toute lésion suspecte à distance découverte par le 18FDG-TEP-TDM ou le scanner TAPC, modifiant l'attitude sur les ganglions métastatiques, requiert une confirmation histologique chaque fois que cela est médicalement indiqué

Recommandation du groupe de travail

Lors de l'évaluation diagnostique initiale des stades IIIB et IIIC

Examen clinique complet de tout le tégument et des aires ganglionnaires.

Examen d'imagerie par 18FDG-TEP-TDM ou Scanner cérébral et thoraco abdomino pelvien (Avis d'expert)

#### Situation particulière:

Dans l'hypothèse où une option de prise en charge adjuvante est proposée au malade, notamment réalisation du ganglion sentinelle ou mise en route d'un traitement adjuvant par interféron faible dose, la réalisation d'une imagerie préalable est justifiée afin de ne pas méconnaître un stade plus évolué de la maladie

#### Recommandations du groupe de travail

Dans l'hypothèse où la technique du ganglion sentinelle ou un traitement adjuvant par interféron faible dose est proposé au malade, un bilan d'imagerie initial est à discuter au cas par cas. (Avis d'expert)

#### **Marqueurs du pronostic en immunohistochimie des mélanomes.**

Les mélanomes constituent un groupe de tumeurs de nature très hétérogène. Le but sous-jacent à l'identification de sous-groupes de mauvais pronostic est la mise place éventuelle de traitement adjuvant. L'épaisseur du mélanome mesuré selon la technique décrite en 1970 par Breslow demeure actuellement le principal facteur pronostique. Pourtant de très nombreuses équipes scientifiques sont à la recherche de marqueurs de pronostic plus pertinents et la littérature dans le domaine abonde depuis de nombreuses années avec plusieurs centaines d'articles utilisant des puces d'expression, des PCR, la CGH-array ou l'immunohistochimie et décrivant une multitude de gènes ou de protéines plus ou moins corrélés avec la survie. La liste devient moins longue dans des séries de patients plus longue. Nombre de ces études ont été menées sur des lignées cellulaires ou des prélèvements métastatiques alors qu'elles devraient être réalisées sur des tumeurs primitives avec suivi prospectif. De nombreux résultats de TMA (Tissue Micro Array) n'ont pas été validés sur des coupes entières de mélanome. Malgré la description de nombreux marqueurs candidats potentiellement intéressants aucun n'est pour l'instant proposé en pratique clinique dans les recommandations publiées [NHMRC 2008, MARDSEN 2010, BICHAKJIAN 2011, DUMMER 2012).

#### Recommandation du groupe de travail

Il n'y a pas d'indication à réaliser systématiquement de marqueurs en immuno histochimie à visée pronostique pour les stades I-III dans l'état actuel des connaissances. (Grade de recommandation A)

### **Place de la consultation d'oncogénétique dans la prise en charge d'un mélanome.**

Des recommandations françaises viennent d'être publiées récemment [AVRIL 2015]. Pour cette raison, le groupe de travail n'a pas abordé cette question ni refait l'analyse de la littérature. Pour mémoire, les gènes actuellement reconnus comme impliqués dans la survenue d'un mélanome sont des gènes associés à un risque élevé (CDKN2A, CDK4 et BAP1) et des gènes de susceptibilité intermédiaire (MC1R et MITF).

Les situations pour lesquelles une consultation d'oncogénétique est recommandée sont les suivantes :

Présence d'au moins deux mélanomes invasifs avant 75 ans chez des apparentés du premier ou de second degré ou chez un même malade

Présence, chez un même individu ou dans ses apparentés d'un mélanome cutané invasif et d'un mélanome oculaire, d'un cancer du pancréas, d'un cancer du rein, d'un mésothéliome ou d'une tumeur du système nerveux central.

Les détails de cette prise en charge sont disponibles dans l'article mentionné ci-dessus.

### **Thème 5B : SUIVI**

Tableau 6 : Analyse des recommandations existantes

<b>Suivi</b>	<b>Stade I</b>	<b>Stade IIA et B</b>	<b>Stade IIC et III</b>	
SFD/FLNCC/INCa [NEGRIER 2005]	Standard : Examen. clinique / 6 mois x 5 ans, puis annuel à vie	Standard : Examen clinique / 3 mois x 5 ans, puis annuel à vie Option : échographie	Standard : Examen clinique / 3 mois x 5 ans, puis annuel à vie Option : échographie ganglionnaire tous les 3 à 6 mois x 5	

		ganglionnaire tous les 3 à 6 mois x 5 ans	ans ; TDM et PET au cas par cas	
ESMO [DUMMER 2012]	Examen clinique tous les 3 mois x 2 ans, puis tous les 6 à 12 mois x 5 ans	Examen clinique tous les 3 mois x 2 ans, puis tous les 6 à 12 mois x 10 ans		
BAD [MARDSEN 2010]	IA : 2 à 4 visites pour 1 an	Tous les 3 mois x 3 ans, puis tous les 6 mois x 2 ans (inclus stade IB et IIIA)	Tous les 3 mois x 3 ans, puis tous les 6 mois x 2 ans, puis annuel Option : TDM	Tis : pas de suivi
AAD [BICHAKJIAN 2011]	Annuel tous les 3 à 12 mois Option : imagerie en stades IIC et III max pendant 5 ans			
EADO/EDF/EORTC [GARBE 2012]	Examen clinique tous les 3 mois x 5 ans, puis tous les 6 mois 5-10 ans	Examen clinique tous les 3 mois x 5 ans, puis tous les 6 mois 5-10 ans Option : TDM		

### Analyse de la littérature

Les articles sélectionnés par la revue de la littérature sont majoritairement des études rétrospectives avec des effectifs très variables (de 340 à 33 384 patients suivis), des schémas de suivi hétérogène, des critères d'analyses variés (taux de détection de récurrence, de second cancer, sites de 1<sup>ère</sup> récurrence et méthode de détection, cout-efficacité), des médianes de suivi variables (2,6 ans à plus de 10 ans).

Une seule méta-analyse [FRANCKEN2005] à ce jour a étudié le suivi et ses modalités en parallèle avec le taux de récurrence et la survie globale.

La méta-analyse de Franken en 2005 a étudié la période janvier 1985 à Février 2004, incluant 72 articles. Le but de l'étude était d'identifier des preuves de l'efficacité du suivi et de la surveillance après traitement pour un mélanome primitif. Les critères de sélection des études étaient : récurrence et moyen de détection (taux de récurrence, type de détection de la récurrence), schémas de suivi, apparition et mode de détection d'un second mélanome, surveillance et type d'examen complémentaires, satisfaction / bien-être du patient. Les auteurs concluaient à l'absence d'arguments en faveur de la supériorité d'un schéma de surveillance par rapport à un autre. 62% des récurrences étaient détectées par les patients et aucun schéma de surveillance ne pouvait être validé. Enfin, les auteurs précisaient qu'aucune étude n'avait montré un gain

en survie sans progression ou en survie globale en faveur d'un schéma de suivi ou d'un autre, ni que la détection d'une maladie infra-clinique améliorait la survie globale du patient.

Malgré cela, il était précisé que la majorité des études étaient rétrospectives et/ou manquaient de puissance, et que des études prospectives plus larges étaient nécessaires. Les auteurs proposaient un suivi allégé avec 1 à 2 visites annuelles pour tous les patients avec un mélanome primitif de stade I et II.

La plupart des études montraient que, en stade localisé, les récurrences étaient détectées soit par le patient soit par le médecin lors du suivi. Ainsi, le suivi clinique et l'éducation à la surveillance semblent être les seules méthodes cout-efficaces.

Pour conclure sur cette méta-analyse, les auteurs insistent sur la nécessité de mener des études prospectives évaluant l'efficacité du suivi, la satisfaction des patients, la survie globale selon les différentes méthodes de suivi utilisées.

Le stade de la maladie est le principal facteur de risque de récurrence. Les présentes recommandations se basent donc sur le risque de récurrence et reposent majoritairement sur un accord d'expert avec un faible niveau de preuve.

Les recommandations de la HAS 2005 [NEGRIER 2005] et le guide des affections longues durée "Mélanome cutané" publié en 2012 restent valables (disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) ou sur [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)). Ces recommandations insistent sur l'éducation thérapeutique du patient et de ses proches (enfants en particulier) à la photo-protection, l'apprentissage de l'auto-surveillance et de la reconnaissance des signes d'alerte de récurrence.

Pour la suite, une « visite » inclura donc un examen cutané de l'ensemble du tégument et des aires ganglionnaires, un examen au dermoscope si besoin. Suivant les situations, un temps de soutien, d'accompagnement, de gestion d'un traitement adjuvant peut être nécessaire.

La fréquence des visites est aussi à adapter au cas par cas, en fonction des éléments suivants : mélanomes multiples, mélanomes familiaux, nævus atypiques multiples, syndrome des nævus atypiques, compliance du patient, réceptivité du patient à l'éducation thérapeutique.

L'impact des examens de suivi en terme de radiation cumulée (TDM ; 18FDG-TEP) ou de l'injection répétée de produit de contraste (TDM) mérite également d'être soulevé.

Jugement argumenté des experts

Stade IA - IB

Le risque de récurrence à 5 ans en stade I varie entre 1 à 7,1 % en stade IA [EINWATCHER-THOMPSON 2008, FRANCKEN 2008, HENGGE 2007, LEITER 2012] et 18 % en stade IB [FRANCKEN2008]. Les récurrences sont par ordre décroissant de fréquence : cutanées locales ou en-transit, ganglionnaires et à distance. Certaines récurrences peuvent être tardives voire très tardives, après 10 ans. Malgré cela, le risque de récurrence après 3 ans est <5 %.

#### Recommandation du groupe de travail

##### Suivi des mélanomes stades IA et IB

Un suivi clinique complet (notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires) seul avec 2 visites par an pendant 3 ans puis annuel à vie.

Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence.

Rappel des conseils de photoprotection.

Il n'y a pas d'indication à des examens paracliniques de suivi à ce stade de la maladie.

(Grade de recommandation C)

#### Jugement argumenté des experts

##### Stade IIA - IIB

Le risque de récurrence à 5 ans varie de 22 à 40 % [FRANCKEN2008, HENGGE2007, LEITER2012]. La majorité des récurrences se produisent avant 3 ans.

#### Recommandation du groupe de travail

##### Suivi des mélanomes de stades IIA et IIB

Un suivi clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires avec 2 à 4 visites par an pendant 3 ans puis annuel à vie

Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence

Rappel des conseils de photoprotection

(Grade de recommandation C)

Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans (Grade de recommandation C)

Il n'y a pas d'indication à une autre imagerie en l'absence de point d'appel clinique.

Jugement argumenté des experts :

Stade IIC – IIIA

Le risque de récurrence à 5 ans varie de 35 à 45% [FRANCKEN 2008, ROMANO 2010, LEITER 2012, HENGGE 2007].

#### Recommandation du groupe de travail

Suivi des mélanomes de stade IIC et IIIA

Un suivi clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires avec 4 visites par an pendant 3 ans, 2 visites / an en 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année, puis annuel à vie.

Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence

Rappel des conseils de photoprotection

(Grade de recommandation C).

Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans (Grade de recommandation C)

En option : autres examens d'imagerie, Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18 FDG PET TDM une fois par an pendant 3 ans.

Jugement argumenté des experts:

Stade IIIB – IIIC

Le risque de récurrence à 5 ans varie de 42 à 51 % en stade IIIB [FRANCKEN 2008, HENGGE 2007, LEITER 2012], et de 55 à 80% en stade IIIC [ROMANO 2010].

Dans ce groupe de patients, la majorité des métastases détectables se produisent avant 3 ans, avec moins de 5 % de récurrence après 36 mois.

La majorité des récurrences se produit dans la 1<sup>ère</sup> année, puis le risque diminue progressivement pour être inférieur à 5% après 3 ans.

#### Recommandation du groupe de travail

Suivi des mélanomes de stades IIIB et IIIC

Un suivi clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires avec 4 visites par an pendant 3 ans, 2 visites par an pendant les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> années puis annuel.

Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récurrence

Rappel des conseils de photoprotection

(Grade de recommandation C).

Ce suivi clinique sera à adapter en cas de traitement adjuvant

Echographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans (Grade de recommandation C)

Réalisation d'imagerie complémentaire par Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18 FDG PET TDM est proposée au malade tous les 6 mois pendant 3 ans (avis d'experts)

#### **Place de la dermoscopie dans le suivi des malades en stade I à III.**

Ce sujet ayant fait l'objet d'une recommandation de la HAS en 2007 n'a pas fait l'objet d'une nouvelle analyse spécifique de la littérature. Le texte complet peut être retrouvé sur

#### **DERMATOSCOPIE [DERMOSCOPIE] POUR SURVEILLANCE CUTANÉE**

(<http://www.has-sante.fr>)

Rappel des conclusions du groupe de travail HAS:

*" Compte tenu de l'enjeu du diagnostic précoce du mélanome et des résultats encourageants des études de faible niveau de preuve publiées, le service attendu (SA) de la surveillance dermoscopique est considéré suffisant dans les indications, et avec les conditions d'exécution définies par la HAS."*

*Les indications retenues sont les malades à haut risque de mélanome"*

Recommandation du groupe de travail

La dermoscopie est indiquée dans le suivi des patients atteints de mélanome, quelque soit le stade de la maladie. Son rythme ne peut être précisé (Grade de recommandation B).

### Place des examens biologiques et identification de marqueurs d'évolution dans le suivi des patients présentant un mélanome cutané de stade I à III

#### Marqueurs sériques

#### Analyse des recommandations existantes

Depuis la mise à jour 2005 des recommandations, la recherche bibliographique fait apparaître des recommandations de groupes coopératifs ou d'agences :

Tableau 7 : recommandations des groupes coopératifs sur l'intérêt du dosage de PS100 et LDH

		LDH	Protéine S100 $\beta$	Ref
BAD [MARDSEN 2010]	2010	Stades I et II : Non recommandé Recommandé si envahissement ganglionnaire	Non mentionné	(Marsden et al., 2010)
ESMO [DUMMER 2012]	2012	Pas de consensus sur l'utilité de tests sanguins pour les patients après résection	Augmentation plus spécifique que LDH pour le suivi des patients. Mais pas de recommandation	(Dummer et al., 2012)
European Dermatology Forum [GARBE 2012]	2012	« LDH and serum protein S100 are routinely used as markers of relapse in some countries »		(Garbe et al., 2012)
German Dermatologic Society Dermatologic Cooperative Oncology Group [PLUGFELDER 2013]	2013	Staging initial jusqu'au stade IIB : Non recommandé  Staging stades IIC et III : Recommandé	Staging initial stade IB à IIB : Option  Staging stades IIC et III : Recommandé	(Pflugfelder et al., 2013)

## Analyse de la littérature

### *LDH*

Deux articles ont été retenus en raison de leur caractère prospectif.

La LDH est un marqueur sérique non spécifique.

La LDH plasmatique est un marqueur pronostique mais dont l'utilisation est restreinte aux stades IV. Sa valeur est d'ailleurs importante et utilisée dans la version actuelle de la classification AJCC pour distinguer les stades M1a, M1b et M1c [BALCH 2009].

Mais chez les patients asymptomatiques, la LDH n'a pas d'intérêt pronostique au diagnostic.

Nowecki et al [NOVECKI 2008] ont mené une étude prospective sur les marqueurs moléculaires et la LDH chez 255 patients de stade III. Ils observent une différence significative de survie globale en fonction de la valeur de LDH préopératoire ( $p = 0,007$ ). La survie globale estimée à 3 ans est de 55,3% (IC95% : 45,8 – 64,9) pour les malades avec un taux de LDH préopératoire normal, versus 41,3% (IC95% : 28,4 – 54,6) pour les malades ayant un taux de LDH élevé ( $p = 0,007$ ). Le résultat se confirme en analyse multivariée ( $p = 0,05$  ; HR = 1,5).

Egberts et al [EGBERTS 2010] – ont réalisé le dosage de LDH chez 259 patients avant exérèse du ganglion sentinelle. La sensibilité de la LDH est de 5,88% en cas de ganglion sentinelle positif mais il n'y a pas de corrélation avec la survie sans récurrence ni la survie globale. La valeur de LDH n'est pas prédictive de la positivité du ganglion sentinelle.

### *Protéine S100*

Une méta analyse publiée en 2008 et 3 études prospectives postérieures à la méta analyse ont été retenues.

La méta-analyse de Mocellin [MOCELLIN 2008] a repris 22 séries comprenant au total 3393 patients de stade I à IV (Mocellin et al., 2008). L'objectif était d'étudier la valeur pronostique de ce paramètre. La plupart des études (20/22) identifiait une association entre concentration sérique de S100 et survie globale des patients. La méta-analyse montrait qu'une concentration élevée en S100 est associée à une survie plus courte (HR = 2,23, 95%CI : 1,92-2,58,  $p < 0,0001$ ). Pour les stades I à III ( $n = 1594$ ), le risque reste significatif (HR = 2,28, 95%CI :

1,8-2,89 ;  $p < 0,0001$ ). Malgré cela, les auteurs recommandent la réalisation d'études complémentaires avant une utilisation en routine.

Egberts et al [EGBERTS 2010] a réalisé le dosage de S100 chez 259 patients avant exérèse du ganglion sentinelle. La sensibilité de la S100 en cas de ganglion sentinelle positif était de 16,13%. Il n'y avait pas d'association avec la survie sans récurrence, ni la survie globale.

Kruijff et al [KRUIJFF 2009] ont mené une étude sur la valeur préopératoire de S100 chez les patients de stade III avant curage ganglionnaire ( $n = 62$ ). La survie sans maladie (DFS) est réduite (31,1%) chez les patients avec une S100 élevée ( $HR = 3,1$  ;  $p = 0,02$ ) par rapport aux patients avec S100 normale (44,6%). Conclusion : les auteurs recommandent ce dosage pour la stratification des essais cliniques.

Dans une étude ancillaire de l'essai EORTC 18952 (INF alpha 2b vs observation) Bouwhuis et al ont analysé 211 patients : 51 stades IIB, 46 stades III N1, 114 stades III N2. [BOUWHUIS 2011] Une valeur de S100 élevée initiale ou en cours de suivi est associée à une moins bonne survie sans métastase à distance (DMFS). En analyse multivariée, le HR est de 2,14 (95% CI 0,71-6,42) pour les stades IIB et 6,76 (95% CI 4,50-10,16) pour les stades III. Les auteurs concluent que les stades III avec une S100 augmentée devraient faire l'objet d'une recherche plus fréquente de métastases à distance.

Synthèse : La concentrations sériques en LDH a une valeur pronostique peu discriminante en stade I à III et, en pratique courante sa détermination ne se traduit pas par une adaptation thérapeutique.

Plusieurs études, dont la méta analyse de Mocellin [MOCELLIN 2008], montrent que le taux de PS100 bêta a une valeur pronostique. Cependant le caractère prédictif de rechute n'est pas documenté de manière robuste et une élévation de PS100 ne modifie pas l'attitude thérapeutique. Seules les recommandations allemandes proposent son dosage systématique.

Jugement argumenté du groupe de travail : Bien que les concentrations sériques en LDH et S100b aient probablement une valeur pronostique, en pratique courante leur détermination ne se traduit pas par une adaptation thérapeutique aux stades I à III.

### Recommandation du groupe de travail

Il n'y a pas d'indication à un dosage systématique de la LDH ni de la PS100 sérique dans le diagnostic initial ou le suivi d'un mélanome de stade I à III. (Niveau B)

La place exacte de ces marqueurs dans les stades III nécessite des études prospectives complémentaires (Avis d'expert)

## **THEME 6 : LA PLACE DES EXAMENS DE BIOLOGIE MOLECULAIRE (GENOTYPAGE DE LA TUMEUR)**

Les critères de validation des biomarqueurs sont assez similaires à ceux utilisés pour les médicaments. Pour les niveaux de preuves élevés, qui sont exigés pour la rédaction des recommandations, une différence importante est qu'il est possible de travailler rétrospectivement, à condition que ce soit sur une cohorte de patients inclus dans une étude clinique prospective, et que l'hypothèse de validation du test (exemples : seuil de positivité, ou différence de pourcentage de survie ou de réponse à un traitement) ait été posée et déclarée avant la réalisation des analyses correspondantes [Simon 2009].

Après résection chirurgicale complète d'un mélanome cutané localisé (stade I et II) ou régional (stade III), il n'y a pas actuellement d'AMM pour des thérapies ciblées des mélanomes cutanés localisés en situation adjuvante. Toutefois, le risque de récurrence à 5 ans est variable selon le stade de la maladie [EINWATCHER-THOMPSON 2008, FRANCKEN 2008, HENGGE 2007, LEITER 2012]

- Stade IA: 1 à 7.1% de risque de récurrence
- Stade IB : 18% de risque de récurrence
- Stade IIA – IIB : 22 à 40% de risque de récurrence
- Stade IIC – IIIA : 35 à 45% de risque de récurrence
- Stade IIIB – IIIC : 42 à 51% de risque de récurrence.

Lorsque le risque de récurrence est important (à partir des stades IIC notamment), il semble utile d'avoir à disposition le génotypage de la tumeur de manière précoce afin de pouvoir proposer un traitement au malade en cas de rechute inopérable dans les meilleurs délais.

Les recherches doivent porter sur les mutations pour lesquelles des essais cliniques prospectifs ont permis d'observer une réponse tumorale dans les mélanomes de stade III inopérables et IV. En l'absence d'incidence thérapeutique immédiate, il paraît raisonnable de limiter la recherche aux types de mélanomes dans lesquels la fréquence des mutations est au moins égale à 10% des cas (cf tableau 8).

Tableau 8 : fréquence des mutations selon le type de mélanome

Mutation ( <i>GENE</i> : type ou localisation dans le gène)	Type A extension superficielle ou nodulaire	Type Acral lentigineux	Type Lentigineux de Dubreuilh
<i>BRAF</i> : p.V600E	40 à 50%	15 à 20%	10%*
<i>BRAF</i> : p.V600K	5 à 15%	<5%	
<i>BRAF</i> : autres sur codon V600	<3%		
<i>NRAS</i> : p.Q61	15 à 25%	8 à 10%	
<i>NRAS</i> : autres	<5%		
<i>KIT</i> : exon 11, 13 ou 17	<3%	10 à 15%	

Les fréquences de mutation sur les formes plus rares de mélanomes cutanés (Desmoplastique, Spitzoïde) ne sont pas encore étudiées sur un nombre suffisant de cas.

\*faibles effectifs

La recherche des mutations sur la tumeur primaire ou sur la récurrence ganglionnaire pose le problème de l'homogénéité d'expression des mutations entre tumeur primaire et métastase, quel qu'en soit le type. Par ailleurs, lors du passage en stade IV, les métastases ne sont pas toujours accessibles à un geste biopsique permettant de réaliser l'examen de biologie moléculaire.

Plusieurs études ont analysé la corrélation entre l'expression des mutations sur la tumeur primitive et sur les métastases.

Colombino et al [COLOMBINO 2012] ont étudié la corrélation entre la présence d'une mutation de BRAF ou NRAS dans la tumeur primaire et dans les métastases ganglionnaires ou viscérales. Dans une série de 99 patients, le taux de concordance entre le statut mutationnel de la tumeur primitive et d'une métastase ganglionnaire ou viscérale est de 85%. La concordance entre mélanome primitif et ganglion est de 93% et de 96% entre mélanome primitif et métastases viscérales. Ces taux sont inférieurs en ce qui concerne les métastases cutanées (75%) et cérébrales (80%). La discordance peut concerner aussi bien la présence d'un type sauvage dans le primitif et muté dans la métastase que le contraire.

Boursault et al [BOURSAULT 2013] ont recherché la concordance entre les mutations observées sur les mélanomes primitifs et les métastases chez 99 patients par deux techniques (biologie moléculaire et immunohistochimie). Les deux tests montrent une bonne concordance et les taux de concordance entre le statut mutationnel des mélanomes primitifs et des métastases est bon (90.9% de concordance entre la tumeur primaire et une métastase). Chez un même malade, la concordance est de 100% entre deux sites tumoraux. Les rares discordances observées sont là encore hétérogènes : type sauvage sur le primitif et muté au niveau de la métastase ou l'inverse.

Heinzerling et al [HEINZERLING 2013] ont observés pour leur part un taux de discordance de 18.9% sur une série de 50 patients analysés au niveau de plusieurs échantillons tumoraux d'une même malade.

Saroufim et al [SAROUFIM 2014] ont étudié 95 prélèvements (40 mélanomes primitifs, 42 métastases, 9 récurrences et 4 seconds mélanomes). Neuf malades ont été testés sur plusieurs sites métastatiques. La concordance est de 100% entre les différents sites métastatiques d'un même malade, la concordance est beaucoup moins bonne entre la tumeur primitive et les métastases (32.3% de discordance). Les mélanomes des hommes et les métastases ganglionnaires sont moins souvent discordants que les mélanomes des femmes et les métastases viscérales.

Pour Menzies et al [MENZIES 2014] au contraire il existe 100% de concordance intra individuelle en immuno histochimie entre les statuts mutationnels des différents prélèvements d'un même patient;

Au total, il existe des variations importantes dans les résultats de la littérature sur la concordance entre les statuts mutationnels d'une tumeur primaire et de sa métastase. Il est donc difficile actuellement de conclure à la pertinence d'une analyse systématique de la

tumeur primaire pour anticiper une décision thérapeutique lors du passage en stade métastatique. Cette hétérogénéité de résultats peut être en partie liée à une absence d'homogénéité des techniques utilisées pour rechercher les mutations. Cependant, dans une même série, les auteurs ont utilisé la ou les mêmes techniques pour rechercher les mutations dans les tumeurs primaires ou secondaires

#### Jugement argumenté du groupe de travail

Compte tenu des résultats obtenus avec les thérapies ciblées dans le traitement du mélanome métastatique, il faut absolument pouvoir bénéficier systématiquement du statut *BRAF* des malades. Il n'y a pas d'élément bibliographique permettant de déterminer le moment optimum pour faire cette recherche. Cependant, pour le groupe de travail, afin de ne pas retarder la mise en route d'un traitement et compte tenu des risques de récurrence en fonction du stade de la maladie, il apparaît raisonnable de proposer la recherche de la mutation V600 de *BRAF* à partir des stades IIC et a fortiori III.

Les données de la littérature sur les discordances intra individuelles selon les sites métastatiques sont hétérogènes. Cependant, l'utilisation des résultats du génotypage obtenu sur la tumeur primaire ou sur les ganglions issus d'un curage est acceptable, d'autant que toutes les métastases viscérales ne sont pas toujours accessibles à un geste biopsique. En l'absence de traitement ayant actuellement l'AMM pour les autres mutations, la recherche des mutations de *NRAS*, *cKIT* et d'un réarrangement de *ALK* restent du domaine de la recherche clinique.

#### Recommandation du groupe de travail

Il n'y a pas d'indication à faire une recherche de mutation de *BRAF* sur les mélanomes primitifs à faible risque de rechute.

Pour les mélanomes à fort risque de rechute (IIC) ou pour les mélanomes en stade III, la recherche de mutation peut être proposée. (Avis d'experts)

La connaissance du statut mutationnel est indispensable au stade IV (Niveau A). Elle peut être issue de l'analyse du génotypage 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.

La recherche de mutations doit répondre aux exigences de l'INCa sur les bonnes pratiques de biologie moléculaires (Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides INCa 2010, [www.e.inca.fr](http://www.e.inca.fr) ).

Les stratégies de recherche des mutations sur des tissus tumoraux peuvent associer plusieurs techniques différentes (14 stratégies différentes étaient signalées dans le contrôle de qualité externe INCa 2013 [Emile 2013]).

Les prélèvements tumoraux analysés doivent avoir été fixés dans de bonnes conditions. Le praticien réalisant les prélèvements doit utiliser du formol tamponné et noter la date et l'heure d'immersion de la biopsie ou de la pièce de résection.

Un contrôle histologique est toujours nécessaire, avec une évaluation du pourcentage de cellules tumorales. Les comptes rendus d'analyse doivent indiquer la sensibilité des tests utilisés. Cette sensibilité doit être similaire à celle des tests ayant démontrés l'utilité clinique des thérapies ciblées. Les laboratoires réalisant les analyses doivent être engagés dans une démarche qualité, selon la norme ISO 15189, et doivent participer régulièrement à des contrôles externes de qualité couvrant l'ensemble de leur processus.

## REFERENCES

- Grange F, Vitry F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Aubin F, Hedelin G et al. Variations in management of stage I to stage III cutaneous melanoma: a population-based study of clinical practices in France. *Arch Dermatol* 2008;144:629-36.
- Lourari S, Paul C, Gouraud PA, Tavitian S, Viraben R, Leccia MT et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma is becoming a consensus: a national survey of French centres involved in melanoma care in 2008. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1230-5
- ANDEM. Suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Conférence de consensus Paris 1995. *Ann Dermatol Venereol* 1995 125 sup 2
- Negrier S, Fervers B, Bailly C, Beckendorf V, Cupissol D, Doré JF, Dorval T, Garbay JR, Vilmer C. Mélanome cutané; Paris, John Libbey Eurotext 1998 Standards, Options et Recommandations vol 6
- Negrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C, Cupissol D, Dalac S, Danino A, Dreno B, Grob JJ, Leccia MT, Renaud Vilmer C, Bosquet L. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: sup2
- Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool.. *Annals of Oncol* 2012; 23: 2166-72
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ,

Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-209

- Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C; British association of dermatologists Clinical Standards Unit. *Br J Dermatol* 2010; 163: 238-56
- Veerbeek L, Kruit WH, De Wilt J, Mooi WJ, Bergman W; Multidisciplinaire Richtlijnwerkgroep. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157: A6136
- Plugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, Dill D, Dippel E, Eigentler T, Feyer P, Follmann M, Frerich B, Ganten MK, Gartner J, Gutzmer R, Hassel J, Hauschild A, Hohenberg P, Hubner J, Kaatz M, Kleeberg UR, Kolbl O, Kortmann RD, Krause-Bergmann A, Kurschat P, Leiter U, Link H, Loquai C, Loser C, Mackensen A, Meier F, Mohr P, Mohrle M, Nashan D, Reske S, Rose C, Sander C, Satzger I, Schiller M, Schlemmer HP, Strittmatter G, Sunderkotter C, Swoboda L, Trefzer U, Voltz R, Vordermark M, Werner A, Wesselmann S, Weyergraf AJ, Wick W, Garbe C, Schadendorf D; German Dermatological Society; Dermatologic cooperative Oncology Group. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 Sup 6 1-116
- Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13320
- Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE 3rd, Daud A, Dimaio D, Flemming MD, Guild V, Halpern AC, Hodi FS Jr, Kelley MC, Khushalani NI, Kudchadkar RR, Lange JR, Lind A, Marini MC, Olzanski AJ, Pruitt SK, Ross MI, Swetter SM, Tanabe KK, Thompson JA, Trisal V, Urist MM, McMillan N, Ho M; National Comprehensive Cancer Network *J Natl Compr Cancer Netw* 2013; 11: 395-407
- NHMRC : Clinical Practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. 2009

- Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, Grichnik JM, Swetter SM, Tsao H, Holloway Barbosa V, Chuang TY, Duvic M, Ho VC, Sober AJ, Beutner KR, Bhushan R, Begolka S. Guidelines of care for the treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1032-47
- Wright F, Spithoff K, Easson A, Murray C, Toye J, McCready D, Petrella T; Melanoma disease site group of cancer care Ontario's program in evidence-based care. *Clin Oncol (R coll Radiol)* 2011; 23: 572-8
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvety J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM; European Dermatology forum; European Association of Dermato-Oncology; European Organization of Research and Treatment of Cancer. *Eur J cancer* 2012; 48: 2375-90
- Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working group. *Ann Oncol* 2012; 23: vii87-vii91
- Grotz TE, Markovic SN, Erickson LA, Harmsen WS, Huebner M, Farley DR, Pockaj BA, Donohue JH, Sim FH, Grant CS, Bagaria SP, Shives TC, Balch CM, Jakub JW. Mayo clinic consensus recommendations for the depth of excision in primary cutaneous melanoma. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 522-28
- Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, Berg D, Freiman A, Handiside T, Hollis S, Lens MB, Thompson JF.. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; 4: 1 -37
- Lens MB, Nathan P, Bataille V. Excision margins for primary cutaneous melanoma. Updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2007; 142: 886-91
- Wheatley K, Wilson JS, Gaunt P, Marsden JR. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: a meta-analysis and bayesian probability evaluation. *Cancer Treatment Reviews* 2016; 42: 73-81.

- Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Mansson-Brahme E, Ingvar C, Ringborg U. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *The Lancet* 2011; 378: 1635 – 42
- Tzelios T, Kyrgidis A, Mocellin S, Chan AW, Pilati P, Apalla Z. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Dec 19: 12)
- Fogarty GB et al Radiotherapy for lentigo maligna: a littérature review and recommandations for treatment. *Brit J Dermatol* 2014; 170: 52-8
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ, MSLT Group. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puelo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB for the MSLT Group. *N Engl J Med* 2014; 370: 599- 609
- Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 18; 6
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 493-501
- Eggermont AM, Suci S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Sales F, Dummer R, Robert C, Schadendorf D, Patel PM, de Schaetzen G, Spatz A, Keilhotz U. Long term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of

adjuvant therapy with pegylated interferon alpha-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3810-8

- Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Sales F, Gore M, Mackie R, Kusic Z, Dummer R, Hauschild A, Musat E, Spatz A, Keilhotz U. EORTC Melanoma Group Adjuvant therapy with pegylated interferon alpha-2b versus observation alone in resected stage III melanoma.: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial *Lancet* 2008; 372: 117-25
- Grob JJ, Jouary T, Dreno B, Asselineau J, Gutzmer J, Hauschild A, Leccia MT, Landthaler M, Garbe C, Sassolas B, Herbst RA, Guillot B, Chene G, Pehamberger H. Adjuvant therapy with pegylated interferon alpha-2b (36 months) versus low-dose interferon alpha-2b (18 months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: an open-label, randomised, phase3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 166-74
- Eggermont AM, Suci S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Santinami M, Sales F, Schadendorf D, Patel P, Dummer R, Robert C, Keilhotz U, Yver A, Spatz A. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and 18991 *Eur J Cancer* 2012 48: 218-25
- Eggermont AM, Suci S, Rutkowski P, Marsden J, Santinami M, Corrie P, Aamdal S, Ascierto PA, Patel PM, Kruit WH, Bastholt L, Borgognoni L, Bernengo MG, Davidson N, Polders L, Praet M, Spatz A. Adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation after resection of primary tumor > 1.5 mm in patients with stage II melanoma: results of the EORTC 18961 Phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3831- 7
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbe C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Hoos A, de Pril V, Gurunath RK, de Schaetzen G, Suci S, Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-

risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase III trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 522-30

- Corrie PG, Marshall A, Dunn JA, Middleton MR, Nathan PD, Gore M, Davidson N, Nicholson S, Kelly CG, Marples M, Danson SJ, Marshall E, Houston SJ, Board RE, Waterston AM, Nobes JP, Harries M, Kumar S, Young G, Lorigan P. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 620-30
- Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009; 115: 5836-44
- Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, Lartigau E. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011 Feb 6; 6:12
- Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, Hong A, Shannon K, Scolyer RA, Carruthers S, Coventry BJ, Babington S, Duprat J, Hoekstra HJ, Thompson JF. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node fields relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 589-97
- Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandez L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: a systematic review on effectiveness and safety. *The Oncologist* 2010; 15: 416-27
- Kroon HM, Huismans AM, Kam PCA, Thompson JF. Isolated limb perfusion with melphalan and actinomycin D for melanoma; a systematic review. *Journal of Surg Oncol* 2014; 109: 348-51

- Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD, Sussman JJ, Kraybill WG, Kane III JM, Alexander HR, Lee JE, Mansfield PF, Pingpank JF, Winchester DJ, White Jr RL, Chadaran V, Herndon JE, Fraker DL, Tyler DS. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4196-201
- Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Brocker EB, Voit C, Gollnick H, Marsch W, Wollina U, Meier F, Garbe C. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 37-45
- Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; 5: 673-80
- Solivetti FM, Di Lucca Sidozzi A, Pirozzi G, Coscarella G, Brgida R, Eibenshutz L. Sonographic evaluation of clinically occult in-transit and satellite metastases from cutaneous malignant melanoma. *Radiol Med* 2006; 111: 702-8
- Machet L, Nemeth-Normand F, Giraudeau B, Perrinaud A, Tiguemounine J, Ayoub J, Alison D, Vaillant L, Lorette G. Is ultrasound lymph node examination superior to clinical examination in melanoma follow-up? A monocentric cohort study of 373 patients. *Br J Dermatol* 2005; 152: 66-70
- Saiag P, Berbarid M, Beauchet A, Bafounta ML, Bourgault-Villada I, Chagnon S. Ultrasonography using simple diagnostic criteria vs palpation for the detection of regional lymph node metastases of melanoma. *Arch Dermatol* 2005; 141: 183-9
- Franken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 6: 608-21
- Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, Kuehl H, Bockisch A, Beyer T, Dahmen G, Rosenbaum S, Antoch G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in

primary staging of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 910-8

- Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ3rd, Hutchins G, Love C, Wenck S, Daggy J. Inefficacy of F-18 fluodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005; 104: 570-9
- Klode J, Dissemond J, Grabbe S, Hillen U, Poeppel T, Boeing C. Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: a retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American Joint Committee on Cancer stages I and II. *Dermatol Surg* 2010; 36:439-45
- Sawyer A, McGoldrick RB, Mackey SP, Allan R, Powell B. Does staging computerized tomography change management in thick malignant melanoma? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62: 453-6
- Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3042-7
- Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, Christos PJ, Mazumdar M, Shapiro RL, Pavlick AC, Osman I, Polsky D, Berman RS. Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 2007; 110: 1107-14
- Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J, Roedel R, Strunk H, Bieber T, Biersack HJ, Tuting T. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1178-87
- Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and

surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 129-42

- Avril MF, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardiere A, Demenais F, Desjardins L, Frebourg T, Hammel P, Leccia MT, Lesueur F, Mahé E, Martin L, Maubec E, Remenieras A, Richard S, Robert C, Soufir N, Stoppa-Lyonnet D, Thomas L, Vabres P, Bressac-de-Paillerets B. Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma. *Ann dermatol Venereol* 2015; 142: 26-36
- Eintwacher-Thompson J, MacKie RM. An evidence for reconsidering current follow-up guidelines for patients with cutaneous melanoma less than 0.5 mm thick at diagnosis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 337-41
- Hengge UR, Wallerand A, Stutzki A, Kockel N. Cost-effectiveness of reduced follow-up in malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 898-907
- Nowecki, Z. I., Rutkowski, P., Kulik, J., Siedlecki, J. A. and Ruka, W. Molecular and biochemical testing in stage III melanoma: multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of lymph fluid after lymph node dissection and preoperative serum lactate dehydrogenase level. *Br J Dermatol* 2008; 159:597-605.
- Egberts, F., Momkvist, A., Egberts, J. H., Kaehler, K. C. and Hauschild, A. Serum S100B and LDH are not useful in predicting the sentinel node status in melanoma patients. *Anticancer Res* 2010; 30:1799-1805.
- Mocellin, S., Zavagno, G. and Nitti, D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 123:2370-6
- Kruijff, S., Bastiaannet, E., Kobold, A. C., van Ginkel, R. J., Suurmeijer, A. J. and Hoekstra, H. J. S-100B concentrations predict disease-free survival in stage III melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:3455-62.

- Bouwhuis, M. G., Suci, S., Kruit, W., Sales, F., Stoitchkov, K., Patel, P., Cocquyt, V., Thomas, J., Lienard, D., Eggermont, A. M., Ghanem, G., European Organisation for, R. and Treatment of Cancer Melanoma, G. Prognostic value of serial blood S100B determinations in stage IIB-III melanoma patients: a corollary study to EORTC trial 18952. *Eur J Cancer* 2011; 47:361-8.
- Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, Massi D, Fonsatti E, Staibano S, Nappi O, Pagani E, Casula M, Manea A, Sini MC, Franco R, Botti G, Caraco C, Mozzillo N, Ascierto PA, Palmieri G. *BRAF/NRAS* mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2522-29
- Boursault L, Haddad V, Vergier B, Cappellen D, Verdon S, Bellocq JP, Jouary T, Merlio JP. Tumor homogeneity between primary and metastatic sites for BRAF status in metastatic melanoma determined by immunohistochemical and molecular testing. *PloS One* 2013; 8 : e70826
- Heinzerling L, Baiter M, Kuhnappel S, Schuler G, Keikavoussi P, Agaimy A, Kiesewetter F, Hartmann A, Schneider-Stock R. Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations. *Br J Cancer* 2013; 109: 2833-41
- Saroufim M, Habib RH, Gerges R, Saab J, Loya A, Amr SS, Sheikh S, Satti M, Oberkanins C, Khalifeh I.. Comparing BRAF mutation status in matched primary and metastatic cutaneous melanoma: implications on optimized targeted therapy. *Exp Mol Pathol* 2014, 97: 315-20
- Menzies AM, Lum T, Wilmott JS, Hyman J, Kefford RF, Thompson JF, O'Toole S, Long GV, Scolyer RA.. Inpatient homogeneity of BRAF V600E expression in melanoma. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 377-82
- Simon J, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *Natl Cancer Inst* 2009;101: 1446 – 1452).

- Emile JF, Tisserand J, Bergougnoux L, Nowak F, Faucher G, Surel J, Lamy A, Helias-Rodzewicz Z, Hofman P, Sabourin JC, Laurent-Puig P, BRAF EQA Group. Improvement of the quality of BRAF testing in melanomas with nationwide external quality assessment, for the BRAF EQA Group. *BMC Cancer* 2013; 11: 472

## ANNEXE 1 : liste des sociétés savantes contactées

Société Française de Dermatologie

Collège National de la Cancérologie

Société Française de Chirurgie Plastique Réparatrice et esthétique

Société Française de Radiologie

Société Française de Pathologie

Société Française de Médecine Nucléaire

Coordination des Plateformes de Biologie Moléculaires labellisées par l'INCa

Trois associations contactées n'ont pas donné suite à notre demande :

Société Française de Médecine Générale

Collectif Inter associatif pour la Santé

Ligue Nationale contre le Cancer

## ANNEXE 2 : composition du groupe de travail

Président du groupe de travail

GUILLOT Bernard, Oncodermatologue (CHU Montpellier)

Groupe de travail :

DALAC Sophie, Oncodermatologue (CHU Dijon)

DENIS Marc, Biologiste (CHU Nantes)

DUPUY Alain, Oncodermatologue (CHU Rennes)

EMILE Jean François, Biologiste (AP-HP Ambroise Paré Boulogne)

De La FOUCHARDIERE Arnaud, Anatomopathologiste (Centre Léon Bérard Lyon)

HINDIE Elif, Médecin nucléaire (CHU Bordeaux)

JOUARY Thomas, Oncodermatologue (CH Pau)

LASSAU Nathalie, Radiologue (Institut Gustave Roussy Villejuif)

MIRABEL Xavier, Radiothérapeute (Centre Oscar Lambret Lille)

PIPERNO NEUMAN Sophie, Oncologue Médicale (Fondation Curie Paris)

De RAUCOURT Sixtine, Dermatologue (Caen)

VANWIJCK Romain, Chirurgien Oncologue (Université Catholique de Louvain)

Annexe 3 : liens d'intérêt des membres du groupe de travail en rapport avec le sujet  
"Mélanome"

DALAC Sophie,

DENIS Marc,

Board scientifique Qiagen

Travaux scientifiques pour Roche, Qiagen Astra Zeneca

Conférences pour Astra Zeneca, Qiagen, Roche, Boehringer

DUPUY Alain,

Travaux scientifiques pour Abbvie, Janssen, Leo Pharma

Expertise pour MSD, Pierre Fabre

Co investigateur ROCHE, GSK

EMILE Jean François,

Consultant Roche et GSK

De La FOUCHARDIERE Arnaud,

Participation à des réunions scientifique avec Roche et BMS

GUILLOT Bernard,

Board scientifique Roche

Co investigateur Roche, GSK, BMS, MSD

HINDIE Elif,

Aucun

JOUARY Thomas,

Co investigateur Roche, GSK, BMS, Amgem, ABSscience, Merck Serono

Participation à des réunions scientifique Roche

Invitation congrès : Roche, BMS

Board scientifiques : Roche, BMS

LASSAU Nathalie,

Co investigateur études IGR promoteur et Sanofi Aventis

MIRABEL Xavier,

PIPERNO NEUMAN Sophie,

Aucun

De RAUCOURT Sixtine,

Co investigateur PHRC Nantes

VANWIJCK Romain,

Aucun

## Annexe 4

## Liste des relecteurs

AUBIN François	Onco dermatologue	Besançon
BEAULIEU Philippe	Dermatologue	Pontoise
BORU Blandine	Radiologue	Boulogne
CATALA Stéphanie	Oncologue	Perpignan
CELERIER Philippe	Onco dermatologue	La Rochelle
CHABY Guillaume	Dermatologue	Amiens
COMBEMALE Patrick	Onco dermatologue	Lyon
CUPISSOL Didier	Oncologue	Montpellier
DALLE Stéphane	Onco dermatologue	Lyon
DUTRIAUX Caroline	Onco dermatologue	Bordeaux
FROUIN Eric	Anatomopathologiste	Poitiers
GANGLOFF Dimitri	Chirurgien	Toulouse
GARRIDO Ignacio	Chirurgien	Toulouse
GEOFFROIS Lionel	Oncologue	Nancy
GIAMMARILE Francesco	Médecine Nucléaire	Lyon
GRANEL-BROCARD Florence	Onco dermatologue	Nancy
GRANGE Florent	Onco dermatologue	Reims
GROLLEAU Jean Louis	Chirurgien Plasticien	Toulouse
HENRY Philippe	Médecin Généraliste	Royan
JEUDY Géraldine	Onco dermatologue	Dijon
LACOUR Jean Philippe	Onco dermatologue	Nice
LEBBE Celeste	Onco dermatologue	Paris
LECCIA Marie Thérèse	Onco dermatologue	Grenoble
LESAGE Candice	Onco dermatologue	Montpellier
LESIMPLE Thierry	Oncologue	Rennes
MACHET Laurent	Onco dermatologue	Tours
MANSARD Sandrine	Onco dermatologue	Clermont Ferrand
MEYER Nicolas	Onco dermatologue	Toulouse
MORTIER Laurent	Onco dermatologue	Lille
MOURREGOT Anne	Chirurgien	Montpellier
NEGRIER Sylvie	Oncologue	Lyon
PENICAUD Marie	Médecin Généraliste	Aubervilliers
QUEREUX Gaele	Onco dermatologue	Nantes
RICHARD Marie Aleth	Onco dermatologue	Marseille
SAIAG Philippe	Onco dermatologue	Boulogne
SOLASSOL Jérôme	Biologiste moléculaire	Montpellier
TRAN Viet-Thi	Médecin Généraliste	Paris
VERECKEN Pierre	Onco dermatologue	Bruxelles