

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

Texte court

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^{ème} cause de cancer chez la femme et la 7^{ème} 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]). 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). 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.

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. 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.

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^{er} 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.

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".

THEME 1 : CLASSIFICATION

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^{ème} édition de la classification de l'AJCC est la plus apte à fournir un outil pratique et consensuel.

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

Recommandation

Pour la classification des mélanomes,

Il est recommandé d'utiliser la 7^{ème} édition de la classification AJCC

La classification est annexée au tableau 1.

THEME 2 : MARGES D'EXERERESE

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

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 la chirurgie du mélanome de Dubreuilh, 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

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

Les données de la littérature s'appuient essentiellement sur les résultats intermédiaires et définitifs de l'étude MSLT1.

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

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.

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

Recommandation

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 médicaux

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 ».

Les autres traitements médicamenteux analysés (gangliosides, ipilimumab ou bevacizumab) n'ont pas apporté la preuve d'une efficacité en termes de survie globale et ne peuvent être proposés. Ils n'ont d'ailleurs pas d'AMM dans l'indication mélanome.

Recommandation

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.

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

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 inclusibles 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.

Recommandation

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

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

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)

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

Recommandation

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)

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.

Recommandation

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)

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

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

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.**Recommandation**

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 Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma. Ann Dermatol Venereol 2015; 142: 26-36]. 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.

Thème 5B : SUIVI

Stade IA - IB

Le risque de récurrence à 5 ans en stade I varie entre 1 à 7,1 % en stade IA et 18 % en stade IB. 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

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)

Stade IIA - IIB

Le risque de récurrence à 5 ans varie de 22 à 40 %. La majorité des récurrences se produisent avant 3 ans.

Recommandation

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.

Stade IIC – IIIA

Le risque de récurrence à 5 ans varie de 35 à 45%.

Recommandation

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^{ème} et 5^{ème} 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.

Stade IIIB – IIIC

Le risque de récurrence à 5 ans varie de 42 à 51 % en stade IIIB, et de 55 à 80% en stade IIIC.

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^{ère} année, puis le risque diminue progressivement pour être inférieur à 5% après 3 ans.

Recommandation

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^{ème} et 5^{ème} 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

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

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.

Recommandations

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)

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

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.

Annexe 1: 7^{ième} édition de la classification AJCC

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

Ganglions lymphatiques régionaux		
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Masse métastatique ganglionnaire
N1	1 ganglion	a : micrométastase b : macrométastase
N2	2 à 3 ganglions	a : micrométastase b : macrométastase c : 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 AJCC7ème 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

Annexe é : membre 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, Anatomo pathologiste (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 : membres du groupe de lecture

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 Gaëlle	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