

FICHE MEDICALE

Pathologie	Analyse
Mélanome	<i>BRAF / mutations</i>

But : Accès à une thérapie ciblée

Identifier les patients atteints de mélanome qui pourront bénéficier d'un traitement par un inhibiteur de BRAF.

Indications

Analyse nécessaire : Pour les patients adultes atteints d'un mélanome cutané localement évolué inopérable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Analyse nécessaire (expertise collective) : Mélanome avec atteinte ganglionnaire; mélanome avec métastases à distance

Recommandations générales concernant les prélèvements

ATTENTION : ces informations restent générales et le demandeur d'analyses doit se référer aux « Bon de demande et Fiche d'informations pratiques » avant d'envoyer son échantillon.

- Prélèvements tumoraux (pièce opératoire, biopsie,...) sur lésion primitive ou métastatique. La recherche de mutation est généralement plus facile sur les métastases ganglionnaires ou à distance, en raison de la petite taille des tumeurs primitives.
- De préférence sur prélèvement fixé en formol tamponné pendant moins de 48H.
- Contrôle histologique indispensable permettant d'indiquer le pourcentage de cellules tumorales
- Macrodissection sur lame préférable si moins de 50% de cellules tumorales.

Principales techniques utilisées et validées

ATTENTION : ces informations restent générales et chaque site d'analyse peut utiliser des techniques qui lui sont spécifiques (cf Fiche d'informations pratiques).

1. Séquençage des produits d'amplification (méthode de Sanger ou pyroséquençage).
2. Discrimination allélique par PCR temps réel : détection des 2 mutations les plus fréquentes V600E et V600K
3. HRM + séquençage des produits de PCR

Délai moyen de rendu de résultat

7 à 15 jours

Informations complémentaires

Le mélanome métastatique est une affection de pronostic redoutable (médiane de survie 6,2 mois). La chimiothérapie de référence, le Dédicène®, permet d'obtenir des taux de réponse de 7.5% de courte durée. L'ipilimumab, anticorps monoclonal anti CTLA4, augmente la survie de patients prétraités de 30%. Environ 40 à 50% des mélanomes métastatiques

présentent des mutations activatrices sur le gène *BRAF*. La quasi-totalité des mutations de *BRAF* des mélanomes sont localisées sur le codon 600, et les 2 mutations les plus fréquentes sont la V600E (74%) et la V600K (20%) (Long et al. J Clin Oncol 2011).

Plus de la moitié des patients porteurs de la mutation V600 sont répondeurs aux inhibiteurs de *BRAF* (Flaherty et al. 2010). Le vemurafenib a obtenu l'AMM le 17 février 2012 pour le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique avec mutation *BRAF* V600. Les dernières données de BRIM3 (1^{ère} ligne) et BRIM2 (2^{ème} ligne) montrent une survie globale médiane entre 13 et 16 mois sous vemurafenib (Zelboraf®).

Le Dabrafénib (Tafinlar®) est également disponible dans la même indication depuis novembre 2014 avec des résultats comparables. Des associations de *BRAF* et MEK inhibiteurs sont en cours d'évaluation.

Références (sur les indications et les techniques)

1. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB.
Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma
N Engl J Med. 2010; Aug 26;363 (9):809-19.
2. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R et al
Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib
N Engl J Med. 2012 ; february 23; 366 (8) : 707-14
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al
Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation
N Engl J Med. 2011 ; june 5; 364 : 2507-16

Auteurs

- | | |
|---|---------------|
| • Rédacteurs V3 : S. Mourah, C. Lebbé, J.F. Emile | Le 26/05/2014 |
| • Relecteurs : M.F. Avril, B. Crickx, E. Maubec | Le 27/05/2014 |
| • Validation Comité de Coordination | Le 27/05/2014 |