

Prise en charge des patients atteints de cancers cutanés avancés

Managing patients with advanced cutaneous cancers

Barouyr Baroudjian¹
Cécile Pagès²
Ouidad Zehou³
Emilie Routier⁴
Florence Brunet-Posenti⁵
Philippe Saiag⁶
Céleste Lebbé^{1,7}

¹ Hôpital Saint-Louis
Centre d'oncologodermatologie
1, avenue Claude Vellefaux
75010 Paris
France
<barouyr.baroudjian@aphp.fr>

² Cancéropôle
Avenue Irène Joliot-Curie
Toulouse
France
<pageslaurent.cecile@iuct-oncopole.fr>

³ Hôpital Henri Mondor
Service de dermatologie
51, avenue du Maréchal de Lattre
de Tassigny
Créteil
France
<ouidad.zehou@aphp.fr>

⁴ Gustave Roussy
Service d'onco-dermatologie
114, rue Edouard Vaillant
Villejuif
France
<emilie.routier@gustaveroussy.fr>

⁵ Hôpital Bichat
Service de dermatologie
46, rue Henri Huchard
Paris
France
<florence.brunet-possenti@aphp.fr>

⁶ Hôpital Ambroise Paré
Service de dermatologie générale
et oncologique
9, avenue Charles de Gaulle
Boulogne-Billancourt
France
<philippe.saiag@uvsq.fr>

RÉSUMÉ

La prise en charge des patients atteints de mélanome avancé a connu une véritable révolution ces dernières années. À l'ère des immunothérapies (anticorps anti-PD-1, anticorps anti-CTLA-4) et des thérapies ciblées (association d'inhibiteurs de BRAF et MEK), des rémissions prolongées sont désormais possibles effaçant presque complètement les chimiothérapies de l'arsenal thérapeutique de cette maladie. Plus récemment, ces traitements ont démontré leur efficacité en situation adjuvante chez les patients à haut risque de récurrence.

Développés initialement dans le mélanome, les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ont plus récemment montré une efficacité majeure dans d'autres tumeurs cutanées comme les carcinomes épidermoïdes cutanés avancés et le carcinome de Merkel métastatique.

● **Mots clés** : mélanome ; carcinome cutané ; immunothérapies ; thérapies ciblées ; traitements adjuvants.

ABSTRACT

The management of patients with advanced melanoma has undergone a revolution in recent years. In the era of immunotherapies (anti-PD-1 and anti-CTLA4 antibodies) and targeted therapies (combination of BRAF and MEK inhibitors), prolonged remission is now possible, thus eradicating chemotherapy from the therapeutic arsenal for this disease. More recently, these new treatments have been shown to be highly effective in adjuvant settings for patients at high risk of relapse.

Initially developed with regards to melanoma, anti-PD-1 / PDL-1 antibodies have also been shown to be very effective against other cutaneous tumours such as advanced cutaneous squamous cell carcinoma and metastatic Merkel carcinoma.

● **Key words**: melanoma; skin carcinoma; immunotherapies; targeted therapies; adjuvant treatments.

Actualités dans le traitement du mélanome

Les avancées dans les domaines de la biologie du mélanome et la meilleure connaissance des interactions immunité et cancer ont définitivement écarté les chimiothérapies conventionnelles du paysage thérapeutique du mélanome avancé.

L'incidence de cette tumeur est en constante augmentation, estimée à 14 000 cas en France en 2017 avec environ 2 000 décès par an. La relative stabilité de la mortalité liée au mélanome est probablement expliquée par un dépistage plus précoce et par une meilleure prise en charge des maladies avancées. En effet, les chimiothérapies qui étaient autrefois des traitements de référence, comme la dacarbazine

Pour citer cet article : Baroudjian B, Pagès C, Zehou O, Routier E, Brunet-Posenti F, Saiag P, Lebbé C. Prise en charge des patients atteints de cancers cutanés avancés. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 103-108. doi : 10.1684/ito.2019.0154

⁷ Institut national de la santé et de la recherche médicale U976
Paris
France

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : B. Baroudjian : BMS, Pierre Fabre, Novartis. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : B. Baroudjian

Notons que la procédure du ganglion sentinelle (GS), autrefois uniquement réalisée à visée pronostique en cas de mélanome de Breslow > 1 mm, permet désormais aux patients d'accéder aux traitements adjuvants en cas de positivité. La réalisation du GS prend donc une place très importante dans la prise en charge du mélanome primitif. Avant l'ère des traitements adjuvants hautement efficaces (immunothérapie et thérapie ciblée), un curage ganglionnaire après GS positif était systématiquement discuté dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). Désormais, le curage qui n'apporte pas de bénéfice sur le risque métastatique à distance et la survie globale sera volontiers abandonné au profit du traitement adjuvant qui réduira le risque de récurrence d'environ 50 % à un an. Des essais adjuvants à des stades plus précoces de la maladie (IIB et IIC) sont actuellement en cours.

Traitement des patients avec mélanome de stade IV ou III inopérable

L'obtention du statut mutationnel *BRAF* de la tumeur est primordiale avant toute décision thérapeutique. Cette détermination se fera idéalement sur une localisation métastatique par biologie moléculaire. Il existe des anticorps anti-*BRAF* V600E permettant de rechercher la mutation par immunohistochimie, mais ces anticorps ne permettent pas la détection d'autres mutations plus rares de *BRAF* et également sensibles aux inhibiteurs de *BRAF*.

Certains facteurs pronostiques liés à la maladie et au patient vont être déterminants dans la décision thérapeutique : statut ECOG, valeur des lactates déshydrogénases (LDH), présence de métastases cérébrales ou hépatiques qui sont de plus mauvais pronostic, nombre de sites métastatiques, cinétique tumorale...

La prise en charge du mélanome doit se faire dans des centres experts afin de permettre aux patients une inclusion dans des essais thérapeutiques qui sera systématiquement privilégiée.

ou la fotémustine, n'apportent pas de bénéfice sur la survie globale des patients et ont des taux de réponse très faibles de l'ordre de 15 %.

Si la très grande majorité des mélanomes cutanés seront guéris par la chirurgie avec des marges adaptées à l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow), certains patients vont développer des métastases ganglionnaires locorégionales (stade III) ou viscérales (stade IV).

Traitement des patients avec mélanome de stade III

En cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique de l'aire de drainage du mélanome primitif et après s'être assuré de l'absence de métastase à distance, le traitement de choix sera la chirurgie. Un génotypage de la tumeur à la recherche de mutations des gènes *BRAF*, et dans une moindre mesure *NRAS* et *KIT*, sera systématiquement réalisé sur la tumeur. Le curage ganglionnaire sera suivi d'un traitement adjuvant qui fera l'objet d'un chapitre spécifique.

● Immunothérapies

Anticorps anti-CTLA-4

L'ipilimumab est la première immunothérapie ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge du mélanome avancé et la première molécule à avoir démontré un bénéfice sur la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique. L'utilisation de cette molécule, premier immunomodulateur anticancéreux du genre qui n'est désormais plus un traitement de première ligne, est rendue impossible suite à son retrait récent de la liste en sus.

Cette molécule, administrée à la dose de 3 mg/kg toutes les trois semaines pour un total de quatre perfusions, a montré un bénéfice significatif sur la survie globale des malades bien que seuls 20 % d'entre eux répondaient au traitement [1]. Avec cette immunothérapie, nous avons vu pour la première fois se dessiner des courbes de survie prolongées avec des plateaux. Une partie des répondeurs avaient des survies prolongées. Avec cette première immunothérapie du genre, les dermatologues ont appris à reconnaître et prendre en charge de nouveaux effets indésirables à médiation immunologique.

Dans l'étude princeps, l'ipilimumab +/- vaccin peptidique GP100 était comparé au GP100 seul. La médiane de survie globale était de 10 mois dans le groupe ipilimumab + GP100 versus 6,4 mois dans le groupe GP 100 seul (HR : 0,68 ; p < 0,001). La médiane de survie globale dans le bras ipilimumab seul était de 10,1 mois (HR comparé au GP 100 seul : 0,66 ; p = 0,003). Dans cette étude, 10 à 15 % d'effets indésirables de grade 3 et 4 étaient observés [2].

« L'ipilimumab n'est plus une immunothérapie de première ligne »

Anticorps anti-PD-1

Les anticorps anti-PD-1, dont l'utilisation a aujourd'hui très largement dépassé le cadre du mélanome, ont permis

non seulement d'obtenir de meilleures réponses que l'anti-CTLA-4 mais également de réduire les effets indésirables.

Deux molécules ont actuellement l'AMM dans cette indication avec des schémas d'administration qui ont évolué depuis l'obtention des premières AMM.

Le nivolumab initialement administré à la dose de 3 mg/kg tous les 15 jours peut désormais être perfusé avec deux doses fixes : 240 mg/15 jours ou bien 480 mg de façon mensuelle permettant ainsi de réduire la fréquence de venue des patients. Le pembrolizumab est administré à la dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines ou en dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines.

Les deux molécules ont montré un bénéfice très important sur la survie sans progression et sur la survie globale des patients.

Dans l'étude princeps du nivolumab [3], 418 patients étaient randomisés pour recevoir le nivolumab ou le traitement de référence de l'époque, la dacarbazine. Le taux de survie globale à un an était de 72,9 % (IC 95 % : 65,5 à 78,9) dans le bras nivolumab contre 42,1 % (IC 95 % : 33,0 à 50,9) dans le groupe dacarbazine (HR : 0,42 ; IC 99,79 % : 0,25 à 0,73 ; $p < 0,001$). Dans cet essai, la médiane de survie sans progression était de 5,1 mois dans le groupe nivolumab *versus* 2,2 dans le bras chimiothérapie avec un taux objectif de réponse de 40,0 % (IC 95 % : 33,3 à 47,0) dans le groupe nivolumab *versus* 13,9 % (IC 95 % : 9,5 à 19,4) dans le groupe dacarbazine (*odds ratio* : 4,06 ; $p < 0,001$). Des résultats tout à fait comparables étaient retrouvés avec le pembrolizumab.

Nous disposons désormais de données de survie à plus long terme chez les patients atteints de mélanome (tableau 1).

Association anti-CTLA-4 + anti-PD-1

Dans l'étude de phase III publiée en 2017, les patients étaient randomisés de manière équilibrée dans trois bras de traitement : nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg pour quatre doses, puis entretien par nivolumab seul à

3 mg/kg tous les 15 jours ou nivolumab seul 3 mg/kg tous les 15 jours ou ipilimumab seul 3 mg/kg toutes les trois semaines pour quatre doses. Avec un suivi minimal de 36 mois, la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le bras association alors qu'elle était de 37,6 mois dans le bras nivolumab et de 19,9 mois dans le groupe ipilimumab (HR avec nivolumab + ipilimumab *versus* ipilimumab : 0,55 [$p < 0,001$] ; HR avec nivolumab *versus* ipilimumab : 0,65 [$p < 0,001$]). Les taux de survie globale à trois ans étaient de 58 %, 52 % et 34 % dans les groupes association, nivolumab seul, ipilimumab seul, respectivement [4].

La combinaison, plus efficace, est également significativement plus toxique avec près de 59 % d'événements indésirables de grade 3 et 4. L'association a été interrompue chez environ 30 % des patients en médiane après trois perfusions avec une efficacité semblant similaire aux patients complétant l'ensemble des cycles prévus. Dans les études de qualité de vie, comme pour la monothérapie par anti-PD-1, ces effets indésirables à la fois plus fréquents et plus graves ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la qualité de vie des patients [5].

**« L'association ipilimumab
3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg
est pourvoyeuse de plus de 55 %
de toxicité de grade 3 et 4 »**

Il n'y a pour le moment pas de biomarqueur biologique permettant de définir quels seront les patients qui bénéficieront davantage de l'association et, ainsi, de ne pas exposer inutilement certains d'entre eux à des toxicités sévères. Dans les analyses en sous-groupes, il semblerait que l'association soit plus profitable aux patients dont la tumeur exprime plus faiblement PD-L1 en immunohistochimie (< 5 %).

Ce marquage PD-L1 n'est probablement pas un marqueur suffisamment discriminant. En effet, plusieurs anticorps sont commercialisés et les pratiques ne sont pas homogènes ; l'interprétation du marquage est

Tableau 1. Données d'efficacité des traitements du mélanome avancé.

Table 1. Efficacy data for advanced melanoma treatments.

	Traitement	SSP (mois)	SSP à 2 ans %	SG médiane (mois)	SG à 1 an (%)	SG à 2 ans (%)	SG à 3 ans (%)	SG à 4 ans (%)
Inhibiteurs de points de contrôle immunologiques	Ipilimumab 3 mg/kg	2,7		10,1	46	24		
	Pembrolizumab	5,6	31	Non atteint	71	55	40	
	Nivolumab	5,1	38	32,6	71	58	42	35
	Ipilimumab + nivolumab	11,7	43	Non atteint	73	64	58	
Thérapies ciblées Inhibiteurs de BRAF + Inhibiteurs de MEK	Dabrafénib + tramétinib	12,1	30	26,1	74	53	44	30
	Vémurafénib + cobimétinib	12,3		22,3	75	48	37	35
	Encorafénib + binimétinib	14,9						

SSP : survie sans progression ; SG : survie globale.

soumise à variabilité interindividuelle, il n’y a pas de seuil d’expression clairement établi, les patients avec un faible niveau d’expression tumorale de PD-L1 répondent aux anticorps anti-PD-1.

Lebbé *et al.* ont très récemment publié dans le *Journal of Clinical Oncology* que l’association anti-CTLA-4 + anti-PD-1, mais avec une dose moindre d’ipilimumab (ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg), est moins toxique que les doses de la publication princeps (nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg) [6].

● **Thérapies ciblées**

Environ 50 % des mélanomes cutanés sont porteurs d’une mutation *BRAF* V600. Plus de 90 % de ces mutations sont des mutations V600E détectables en immunohistochimie avec une bonne sensibilité et spécificité. Il existe toutefois d’autres mutations *BRAF* V600 (E, K, D, R) sensibles aux inhibiteurs de *BRAF* et qui seront recherchées en biologie moléculaire, faisant de cette technique la méthode de référence. Cette activation constitutive de la voie des MAP kinase est fortement impliquée dans la prolifération et la survie cellulaire.

Les patients atteints de mélanome avancé avec mutation *BRAF* pourront donc recevoir une thérapie ciblée qui associera systématiquement un inhibiteur de *BRAF* à un inhibiteur de MEK.

Trois couples disposent en France d’une AMM (*tableau 2*) : vémurafénib + cobimétinib, dabrafénib + tramétinib et encorafénib + binimétinib. Cette dernière association est en attente d’un remboursement par la sécurité sociale. Ces associations permettent d’obtenir des taux de réponse globale très importants, de l’ordre de 70 %, avec des réponses généralement rapides. La médiane de survie sans progression est d’environ 12 mois et la médiane de survie globale d’environ 24 mois.

Le profil de tolérance est globalement similaire pour les trois inhibiteurs de *BRAF* et MEK, avec toutefois quelques spécificités selon la drogue.

● **Essais thérapeutiques**

L’inclusion des patients dans les essais thérapeutiques sera toujours privilégiée. De nombreux essais de phases

précoces et de phase III sont actuellement ouverts aux inclusions.

Seuls 40 % des patients bénéficient de la monothérapie par anti-PD-1, et la survie sans progression sous thérapie ciblée étant courte trouver une première ligne de traitement plus efficace est un enjeu majeur afin d’améliorer la survie globale des patients. Le développement de stratégies thérapeutiques de deuxième ligne et plus est également un enjeu très important, notamment pour les patients *BRAF* sauvages. De nombreuses stratégies prometteuses d’associations sont en cours : association d’immunothérapies (anti-PD-1, anti-LAG-3, I12, agonistes TLR, etc.), associations d’immunothérapies et de thérapies ciblées ainsi que des traitements séquentiels d’immunothérapie et de thérapies ciblées, etc.

Populations particulières

La prise en charge des patients avec métastases cérébrales est un défi majeur. En effet, ces patients ont un pronostic plus réservé. Les taux de réponses intracrâniennes des traitements du mélanome sont en règle moins élevés qu’en extracrânien, notamment pour les immunothérapies. Le taux de réponse intracrânien chez des patients asymptomatiques en première ligne de traitement est de 21 %, 55 % et 58 % avec les anti-PD-1, l’association anti-PD-1 + anti-CTLA-4 et l’association inhibiteurs de *BRAF* + MEK respectivement [7, 8].

Plusieurs études récentes ont montré que l’association systématique d’un traitement médical du mélanome à la radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales permet d’augmenter la survie des patients [9, 10].

L’autre groupe de patients nécessitant une prise en charge spécifique est celui des mélanomes muqueux. En effet, dans ce sous-groupe de patients moins fréquemment mutés *BRAF*, la combinaison par nivolumab + ipilimumab semble plus efficace que la monothérapie par anti-PD-1. La médiane de survie sans progression étant de trois mois (IC 95 % : 2,2 à 5,4 mois) et 5,9 mois (IC 95 % : 2,2 à non atteint) avec le nivolumab et la combinaison, respectivement. Les taux de réponse objective sont de 23,3 % (14,8 à 33,6) et 37,1 % (21,5 à 55,1) avec le nivolumab et la combinaison respectivement [11].

Arrêts de traitement

Nous disposons de données grandissantes sur les arrêts de traitement chez les patients en réponse complète sous immunothérapie. Dans l’étude Keynote-001, parmi les 655 patients traités par pembrolizumab, 105 (16 %) étaient en réponse complète après un suivi médian de 43 mois. Chez ces 105 patients en réponse complète, le taux de survie sans progression à 24 mois était de 90,9 %. Chez 67 patients, le pembrolizumab était arrêté sans instauration d’un autre traitement anticancéreux avec un suivi. Le taux de survie sans progression à 24 mois dans ce sous-groupe était de 89,9 % [12].

Tableau 2. Modalité d’administration des thérapies ciblées.

Table 2. Administration method for targeted treatments.

Inhibiteur de <i>BRAF</i> / inhibiteur de MEK	Posologie
Vémurafénib / Cobimétinib	960 mg matin et soir / 60 mg par jour / 21 jours sur 28
Dabrafénib / Tramétinib	150 mg matin et soir / 2 mg par jour / À jeun
Encorafénib / Binimétinib	450 mg par jour / 45 mg deux fois par jour

Ces données associées à d'autres données similaires récemment rapportées à l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ont conduit le groupe de cancérologie de la Société française de dermatologie (SFD) à modifier les recommandations de prise en charge du mélanome avancé en laissant désormais la possibilité au médecin, chez les patients en rémission complète confirmée à six mois, de discuter de l'arrêt de l'immunothérapie.

Nous ne disposons pas de données similaires pour les arrêts de traitement par thérapie ciblée chez les patients en rémission complète. Il n'y a donc pas de stratégie d'arrêt de traitement chez ces patients.

Immunothérapies des carcinomes cutanés avancés

Carcinome de Merkel

Dans une étude de phase II, 88 patients présentant un carcinome de Merkel (MCC) de stade IV, réfractaires à la chimiothérapie, ont été traités par avélumab (anticorps anti-PD-L1) 10 mg/kg toutes les deux semaines. Avec une médiane de suivi de 16,4 mois, l'ORR (*Overall Response Rate*) était de 33 % (réponse complète (RC) : 9 % ; réponse partielle (RP) : 23 %). Il est intéressant de noter que ces réponses étaient rapides (médiane : 6,1 semaines ; extrêmes : 6-36), indépendantes du statut PD-L1 ou MCPyV de la tumeur et durables avec 74 % de réponses persistantes à un an. La survie sans progression et la survie globale à un an étaient respectivement de 30 % et 52 % et la survie globale médiane était de 12,9 mois, ce qui est plus de deux fois plus élevé que ce qui était historiquement observé avec les chimiothérapies de première ligne. Néanmoins, cette comparaison est basée sur des cohortes historiques rétrospectives et il n'existe aucun essai prospectif randomisé comparant l'efficacité de la chimiothérapie et de l'immunothérapie. Le traitement par avélumab était bien toléré, puisque 5 % d'effets indésirables de grade 3 ont été rapportés et aucun effet indésirable de grade 4 ou décès lié au traitement n'ont été observés.

Les données d'efficacité à deux ans présentes au congrès ASCO 2018 rapportent un bénéfice durable avec une survie globale médiane et une survie globale à deux ans de 26 % et 36 % respectivement. La démonstration de l'efficacité de l'avélumab en deuxième ligne ou plus chez les patients avec MCC métastatique a conduit à son évaluation en première ligne. Dans une étude de phase II incluant 39 patients avec MCC avancé traité par avélumab en première ligne, une analyse intermédiaire portant sur 29 patients avec au moins trois mois de suivi a montré une efficacité majeure avec un ORR de 62 % (RC : 14 % ; RP : 48 %). Devant ces résultats, l'avélumab a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) et de l'*European Medical Association* (EMA) en 2017 pour le traitement du MCC, indépendamment de l'administration préalable ou non de chimiothérapie [13, 14].

En première ligne, l'inclusion dans un protocole de recherche clinique doit être systématiquement privilégiée. Dans le cas contraire, un traitement systémique par immunothérapie anti-PD-L1, éventuellement associé à une radiothérapie ou chirurgie complémentaire, doit être discuté au sein d'une RCP.

Il existe également des données d'efficacité des anti-PD-1 chez les patients atteints de MCC métastatique [15].

Carcinome épidermoïde cutané avancé

Dans les formes avancées ou métastatiques de carcinome épidermoïde cutané, le traitement de choix était une chimiothérapie essentiellement palliative associant comme dans les carcinomes ORL un sel de platine au 5 FU +/- cétuximab.

Récemment, une étude de phase I/II a été publiée sur l'efficacité du cémplimab, un anticorps anti-PD-1, dans les carcinomes épidermoïdes cutanés inopérables (localement avancés ou métastatiques) [16].

Dans cette étude, il s'agit majoritairement de patients en deuxième ligne et plus préalablement traités par chimiothérapie. Le cémplimab a été administré à la dose de 3 mg/kg tous les 15 jours par voie intraveineuse. Dans la phase I, une réponse était observée chez 13/26 patients (50 % ; IC 95% : 30 à 70). Dans ce groupe, parmi les patients évaluable, il était observé 13 réponses partielles, six stabilités, trois progressions et aucune réponse complète. Dans la cohorte de patients métastatiques de la phase II, une réponse était observée chez 28/59 patients (47 % ; IC 95% : 34 à 61) avec une médiane de suivi de 7,9 mois. La réponse était complète chez quatre patients, partielle chez 24. Une stabilité était notée chez neuf patients. Parmi les 28 patients répondeurs, la durée de la réponse était de plus de six mois chez 57 % des patients et 82 % d'entre eux étaient toujours répondeurs et sous traitement au moment de l'analyse des données. Le profil de tolérance ne semblait pas différent de ce qui est habituellement observé avec les anticorps anti-PD-1. D'autres essais sont en cours, notamment une étude française en première ligne (étude Carskin).

« Ces essais thérapeutiques vont modifier nos stratégies de prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés avancés »

Autres tumeurs

Comme le MCC, le sarcome de Kaposi est une tumeur virale induite dont l'expression est très dépendante de l'immunosuppression relative des patients, y compris en dehors du contexte post-transplantation ou VIH. Un essai académique français (KAPKEY) est en cours pour évaluer l'efficacité des anti-PD-1 dans cette indication. Des essais d'anticorps anti-PD-1 sont également en cours dans le carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique résistant aux inhibiteurs de Sonic Hedgehog.

Conclusion

Le champ d'action des immunothérapies, initialement développées dans le mélanome métastatique, ne cesse de s'étendre permettant désormais d'obtenir des réponses prolongées dans des pathologies autrefois réputées mortelles à court terme (MCC métastatique, carcinome épidermoïde cutané métastatique).

En matière de mélanome, on notera l'obtention d'AMM de la thérapie ciblée et des anticorps anti-PD-1 en situation adjuvante chez des patients à haut risque de rechute (stades III et IV opérés).

Pour les patients atteints d'un mélanome métastatique, des avancées majeures ont été observées ces dernières années permettant d'obtenir des réponses durables et parfois même des arrêts de traitement. Il reste néanmoins une grande proportion de patients qui n'aura pas de bénéfice à long terme de ces molécules et chez qui il va falloir développer de nouvelles stratégies de traitement. Des essais d'association de traitements sont en cours : thérapie ciblée et immunothérapies, immunothérapies et virus oncolytiques, immunothérapie entre elles (anti-PD-1, anti-LAG-3, I12, agonistes TLR).

RÉFÉRENCES

- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 1889-94.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 711-23.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 320-30.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1345-56.
- Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer* 2017 ; 82 : 80-91.
- Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from the phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (11) : 867-75.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 722-30.
- Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 (7) : 863-73.
- Rauschenberg R, Bruns J, Brütting J, et al. Impact of radiation, systemic therapy and treatment sequencing on survival of patients with melanoma brain metastases. *Eur J Cancer* 2019 ; 110 : 11-20.
- Amaral T, Tampouri I, Eigentler T, et al. Immunotherapy plus surgery/radiosurgery is associated with favorable survival in patients with melanoma brain metastasis. *Immunotherapy* 2019 ; 11 : 297-309.
- D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 226-35.
- Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 1668-74.
- Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 1374-85.
- Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018 ; 6 : 7.
- Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 2542-52.
- Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 341-51.