



Actualités dans le mélanome cutané

C. Longvert, P. Saiag

► To cite this version:

C. Longvert, P. Saiag. Actualités dans le mélanome cutané. La Revue de Médecine Interne, 2019, 40, pp.178 - 183. <10.1016/j.revmed.2018.11.005>. <hal-03486730>

HAL Id: hal-03486730

<https://hal.science/hal-03486730v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Actualités dans le mélanome cutané

Melanoma update

C. Longvert*, P. Saiag

Service de dermatologie, Hôpital Ambroise Paré, APHP, et EA4340 Biomarqueurs en cancérologie et onco-hématologie, UVSQ, Université Paris Saclay, Boulogne-Billancourt, France

***Correspondance**

C. Longvert, Service de dermatologie, Hôpital Ambroise Paré, APHP, et EA4340 Biomarqueurs en cancérologie et onco-hématologie, UVSQ, Université Paris Saclay, Boulogne-Billancourt, France

e-mail : christine.longvert@aphp.fr

Résumé

L'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter depuis les années 1980. Au stade localisé, la chirurgie reste le traitement de référence. Le mélanome a un potentiel métastatique élevé et le pronostic des formes avancées était jusqu'à récemment catastrophique. Depuis 2011, une véritable révolution a eu lieu dans le traitement du mélanome métastatique. Elle est liée à l'amélioration considérable de la compréhension des mécanismes moléculaires du mélanome et de l'immunologie du cancer. Ainsi, deux nouvelles stratégies thérapeutiques sont maintenant disponibles : l'immunothérapie (inhibiteurs de checkpoint immunologiques) qui augmente la réponse immunitaire anti-tumorale, et les thérapies ciblées (inhibiteur de BRAF et de MEK) pour les patients dont le mélanome est muté *BRAF* V600. La survie globale atteint maintenant 2 ans et plus, avec pour certains patients des espoirs de guérison. Mais l'efficacité de ces traitements pourrait encore être améliorée ; ainsi de nombreux travaux sont en cours pour tenter d'identifier des biomarqueurs prédictifs et de multiples combinaisons sont évaluées afin d'augmenter les taux de réponses. L'efficacité de ces traitements a également été montrée en situation adjuvante pour les mélanomes à haut risque de récurrence, ils vont prochainement être disponibles dans le cadre de recommandations temporaires d'usage puis d'AMM.

Summary

Incidence of malignant melanoma has been increasing since the 1980s. For loco-regional stages, surgery is still the best treatment. Melanoma has a high distant metastatic potential and prognosis of advanced stages was until recently very poor. Since 2011 however, a real revolution has taken place in the treatment of metastatic melanoma. This is based upon considerably improved knowledge of the molecular

mechanisms of melanoma and cancer immunology. Thus, two new classes of systemic therapeutic agents are now available: immunotherapies (immunological checkpoint inhibitors) which increase the antitumor immune response, and targeted therapies (BRAF and MEK inhibitor) for patients with *BRAF* V600-mutant melanoma. Overall survival is now 2 years or above, with hope for a cure in some cases. Unfortunately, the efficacy of these treatments is incomplete and many studies are underway to try to identify predictive biomarkers, and multiple combinations are being evaluated to increase response rates. The efficacy of these treatments has also been shown in the adjuvant setting in high-risk melanoma, they should be available shortly.

Mots clés : Mélanome, immunothérapie, thérapie ciblée

Key words : Melanoma, immunotherapy, targeted therapy

1. Epidémiologie

Il existe trois principaux types de cancers de la peau : le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde et le mélanome. Bien qu'il ne représente que 4 % des cancers de la peau, le mélanome est responsable de 80 % des décès dus à un cancer cutané dans le monde. En France, en 2015, les projections d'incidence et de mortalité sont respectivement de 14325 nouveaux cas et de 1773 décès. L'incidence du mélanome est en forte augmentation depuis 1980, avec toutefois un léger ralentissement de l'incidence et de la mortalité de 2005 à 2012 [1]. En France, la survie à 5 ans pour les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 est de 91 %, avec de grandes variations en fonction du stade : 93 à 98 % pour les stades très localisés, 40 à 78 % pour les stades locorégionaux, 9 à 19 % pour les métastases à distance [1,2]. En cas de maladie localisée et opérable, le traitement chirurgical peut être curatif. Mais le mélanome a un potentiel métastatique élevé, et le pronostic des patients avec un mélanome métastatique était jusqu'à récemment très sombre. Nous verrons que le traitement des mélanomes au stade avancé a fait l'objet d'une véritable révolution.

2. Facteurs de risque

L'exposition solaire dans sa globalité apparaît comme le principal facteur de risque environnemental de mélanome (risque relatif 1,34). L'exposition solaire intermittente et les antécédents de coups de soleil confèrent respectivement un risque de 1,61 et 2,03 [3,4]. L'augmentation du risque lié à l'utilisation de lampes artificielles d'UV (cabine de bronzage) a également été montré [5].

Les facteurs génétiques tels que les antécédents familiaux, le nombre de naevus ou le phototype clair sont également impliqués dans le développement des mélanomes. Ainsi, en cas d'antécédent familial de mélanome, le risque de développer un

mélanome est alors doublé [6]. A l'échelon individuel, un grand nombre de naevus communs confère un risque relatif de 1,5 pour les patients ayant 16 à 40 naevus, un risque relatif de 7 pour les patients ayant 101 à 120 naevus et un risque relatif de 10 chez les patients ayant au moins 5 naevus atypiques [7].

3. Diagnostic

L'âge médian au diagnostic est de 64 ans chez l'homme et 61 ans chez la femme [1].

La plupart des mélanomes naissent *de novo*, en peau saine. Environ 25 % des mélanomes surviennent sur un naevus pré-existant [8]. Le diagnostic de mélanome est suspecté cliniquement lorsqu'une lésion pigmentée a les critères classiques ABCDE, pour A : asymétrie, B : bordure irrégulière, C : couleur inhomogène (brun, noir, rosé, marron, dépigmentée), D : diamètre supérieur à 6 mm et E : évolutivité récente (modification en taille, forme, couleur) (fig. 1). Toutefois ces critères cliniques sont absents dans certaines formes telles que les mélanomes nodulaires ou achromiques.

L'examen dermoscopique (lentille grossissante couplée à une source de lumière) complète l'examen clinique des lésions pigmentées, et augmente significativement la performance du diagnostic de mélanome [9,10].

Le diagnostic doit être confirmé par l'examen histologique de la lésion après exérèse. Cette analyse va confirmer la nature mélanocytaire et la malignité de la lésion à partir de critères architecturaux et cytologiques. Cet examen permet également d'évaluer le niveau d'invasion de la tumeur en profondeur (niveau de Clark), de mesurer son épaisseur (indice de Breslow) d'identifier la présence ou non d'une ulcération et d'évaluer l'index mitotique. Ces éléments morphologiques représentent une partie des facteurs pronostiques de la classification AJCC (American Joint Committee on

Cancer) (détaillée plus loin) et sont utilisés pour guider la prise en charge thérapeutique.

4. Classification et données moléculaires

Le mélanome est une des tumeurs comportant la charge mutationnelle la plus importante [11–13]. Les mutations somatiques les plus fréquentes concernent *BRAF*, *NRAS*, *NF1*, *PTEN*, *KIT* qui sont des gènes impliqués dans les voies MAPK (mitogen-activated protein kinase) et PI3K (phosphoinositol-3-kinase), contrôlant la prolifération, la différenciation ou encore la survie (fig. 2) [14]. La voie MAPK est celle qui est le plus souvent activée dans le mélanome.

La mutation activatrice sur le codon 600 pour l'oncogène *BRAF* est la plus fréquente, retrouvée dans 50 % des mélanomes [15]: 80 à 90 % de mutations *BRAF* V600E (substitution d'une valine en acide glutamique), 5 à 12 % *BRAF* V600K (substitution d'une valine en lysine) [16]. Ces mutations entraînent une activation anormale de la voie MAPK. Les autres mutations sont moins fréquentes : 15 à 30 % de mutations *NRAS* (exclusive de la mutation *BRAF*), 10 à 15 % de mutations pour *NF1* et moins de 10 % de mutations pour *KIT* [17–20].

Ainsi, une classification moléculaire des mélanomes a été établie, prenant en compte ces données moléculaires et la relation avec le mode d'exposition aux UV. Les mélanomes survenant en zones d'exposition solaire intermittente telles que le tronc ou les régions proximales des membres touchent plutôt des personnes de moins de 55 ans, et sont le plus souvent mutés pour *BRAF* V600E. Les mélanomes en zones de photo-exposition chronique apparaissent plutôt chez les patients de plus de 55 ans, sur des zones telles que le visage et le cou et sont principalement mutés pour *NRAS*, *NF1* ou *BRAF* non V600E (V600K) [12,21].

5. Classification AJCC et bilan d'extension

Différents éléments permettent d'établir la classification AJCC qui a été remise à jour en 2017, définissant ainsi des groupes de pronostic homogène facilitant la prise en charge des patients (tableau 1) [22]. Cette classification est affinée par le bilan d'extension. Il comporte toujours un examen physique, complété par une échographie de la zone locorégionale de drainage pour les stades IIA et plus, et un scanner cérébral et thoraco-abdominopelvien (ou un TEP-scan au 18-FDG) à partir des stades IIC.

Pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow, lorsque ce bilan ne met pas en évidence d'atteinte ganglionnaire, l'analyse du ganglion sentinelle est proposée afin de rechercher des micrométastases, qui constituent un marqueur pronostic indépendant fort.

6. Recommandations thérapeutiques actuelles.

Conformément au plan cancer, il est indispensable de valider les traitements en réunion de concertation pluridisciplinaire.

6.1. Stades locorégionaux (stades I à III)

Le traitement de la tumeur primitive consiste en une exérèse chirurgicale avec des marges élargies variant de 5 mm à 2 cm, déterminées en fonction de l'indice de Breslow. Pour les mélanomes dont le Breslow est supérieur à 1 mm, l'exérèse du ganglion sentinelle est proposée mais n'est, à l'heure actuelle, qu'une option dans les recommandations françaises [23]. En effet, le statut du ganglion sentinelle n'est qu'un facteur pronostique et n'apporte pas de bénéfice en terme de survie [24]. Cependant

l'arrivée prochaine de traitements adjuvants prometteurs pour les patients au stade III (micro- et macro-métastases ganglionnaires) va probablement augmenter la pratique du ganglion sentinelle afin d'identifier les patients pouvant bénéficier de ces traitements.

En cas de positivité du ganglion sentinelle, il était jusqu'à présent recommandé de pratiquer un curage ganglionnaire. Ce curage systématique est maintenant largement remis en cause depuis les publications de 2 essais randomisés de très bonne qualité démontrant l'absence de bénéfice en terme de survie globale [25,26]. Le curage ganglionnaire reste cependant le traitement de référence en cas de macrométastases ganglionnaires (détectées cliniquement ou radiologiquement).

La surveillance dépend du stade initial : examen clinique 2 à 4 fois par an, échographie de la zone locorégionale de drainage 2 à 4 fois par an (à partir du stade IIA), scanner cérébral (ou IRM) et thoraco-abdominopelvien (ou un TEP-scan au 18-FDG) 1 à 2 fois par an (à partir des stades IIC). Les examens radiologiques ne sont pratiqués que pendant les 3 premières années [23].

6.2.Stades avancés (III non opérables et IV)

Pendant plus de 30 ans, le traitement de référence des stades avancés a été une chimiothérapie avec la dacarbazine avec des taux de réponse de 5 à 15 %. La survie médiane des patients n'était que de 6 à 9 mois, alors qu'elle dépasse maintenant 2 ans, avec même l'espoir de guérir certains patients [27,28]. Les options thérapeutiques ont complètement changé depuis 2011, avec l'AMM de 8 nouveaux traitements dont tous les objectifs principaux des études de phase III ont été obtenus.

Cette révolution est liée au développement de 2 nouvelles stratégies thérapeutiques : d'une part l'immunothérapie, et d'autre part les thérapies ciblées pour les patients dont le mélanome a une mutation *BRAF* V600.

6.2.1. Immunothérapie

La découverte du rôle fondamental des points de contrôle immunologique dans l'inhibition de la réponse immunitaire anti-tumorale a permis le développement d'anticorps antagonistes, appelés les inhibiteurs de checkpoint immunologique (ICP). Le principe de ces ICP est d'augmenter l'immunité cellulaire anti-tumorale en levant l'inhibition des lymphocytes T.

Le premier ICP a été l'ipilimumab, un anticorps monoclonal ciblant le CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Le CTLA-4 inhibe la phase initiale de stimulation des lymphocytes T au sein des organes lymphoïdes secondaires. L'ipilimumab bloque ce signal négatif et stimule ainsi le développement d'une immunité anti-tumorale. Il s'agit de la première molécule à avoir montré un bénéfice sur la survie des patients ayant un mélanome stade IV [29,30]. Les taux de réponse objective ne concernaient que 10 % des patients, mais la survie globale était significativement augmentée avec une survie à un an de 45 %, contre 30 % pour les thérapies antérieures. De plus, les données de survie à long terme montrent l'apparition d'un plateau, avec environ 20 % de patients toujours vivants à 3 ans du début du traitement, suggérant qu'un patient vivant à 3 ans le restera [31].

Les effets indésirables de l'ipilimumab sont le plus souvent de nature immunologiques, dont 15 à 30 % de grade 3 ou 4 [29,32]. Ils sont principalement cutanés, digestifs (avec en particulier des colites inflammatoires ressemblant à des maladies de Crohn), hépatiques ou endocriniens, et nécessitent une vigilance

particulière afin de ne pas retarder le traitement qui repose essentiellement sur les corticoïdes [33].

L'ipilimumab a obtenu son AMM en 2014 pour le traitement des mélanomes métastatiques non mutés *BRAF* V600 en 1^{ère} ligne, mais a rapidement été dépassé par d'autres ICP que sont les anti-PD-1 (programmed cell death protein 1). Le PD-1 bloque l'activation des lymphocytes T durant la phase effectrice dans les tissus périphériques. Deux anti-PD-1 sont disponibles depuis 2015 pour le mélanome, le nivolumab et le pembrolizumab, en 1^{ère} ligne, y compris pour les patients avec mélanome muté *BRAF* V600. Les taux de réponse de 30 à 40 % sont plus élevés qu'avec l'ipilimumab, et ils ont tous deux démontré leur supériorité en termes de survie globale et de survie sans progression par rapport à l'ipilimumab. La tolérance est également meilleure, avec 10 à 15 % d'effets indésirables immunologiques de grade 3 ou 4 [32,34,35].

Enfin, la combinaison associant l'ipilimumab au nivolumab vient d'obtenir son AMM pour le traitement des mélanomes métastatiques non mutés *BRAF* V600 en 1^{ère} ligne. Les taux de réponse sont encore plus élevés, avec une survie globale à 3 ans de 58 % (contre 52 % pour le nivolumab seul), mais au prix d'une toxicité majeure avec 55 % d'effets indésirables de grade 3 à 4 [32,36]. Cette association a également montré des résultats prometteurs pour les patients avec des métastases cérébrales [37]

Par ailleurs, une autre stratégie d'immunothérapie innovante oncolytique a été développée, à base de virus herpès simplex-1 génétiquement modifié pour infecter les cellules cancéreuses et produire du GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Il s'agit du talimogène laherparepvec (T-VEC) indiqué pour le mélanome métastatique non résecable sans atteinte osseuse, cérébrale, pulmonaire ou d'autres organes internes (soit les stades III et IV M1a). L'injection intra-tumorale de

T-VEC (dans les métastases cutanées et/ou ganglionnaires) induit une réaction lytique directe (régression des tumeurs injectées) et indirecte (induction d'une réponse immunitaire systémique). Les taux de réponse sont de 26 %, avec un taux de réponse durable de 16 % (versus 2 % pour le GM-CSF seul) [38]. Il est actuellement testé en association avec d'autres immunothérapies (ipilimumab et anti-PD-1). Le T-VEC a une AMM européenne mais n'est pas encore disponible en France.

6.2.2. Thérapies ciblées

La mutation de *BRAF* V600 est l'altération génétique la plus fréquente des mélanomes, et concerne 50 % des patients, faisant de la kinase BRAF une cible thérapeutique privilégiée [15]. Le vemurafenib est le premier inhibiteur sélectif de *BRAF* V600 à avoir obtenu une AMM en 2012, rapidement suivi par le dabrafenib. Ces 2 molécules ont montré des bénéfices cliniques globalement équivalents, qui n'avaient jamais été observés dans le mélanome métastatique : taux de réponse à 50 % versus 5 % avec la chimiothérapie, survie sans progression de 6 à 7 mois, et survie médiane de 13 à 18 mois [39,40]. Ces inhibiteurs ont des toxicités spécifiques telles que la photosensibilité pour le vemurafenib et la fièvre pour le dabrafenib. Par ailleurs, 15 à 20 % des patients développent des carcinomes épidermoïdes, en raison d'une activation paradoxale de la voie MAPK dans les cellules normales [39–41].

L'étude des mécanismes d'échappement à la monothérapie par inhibiteur de BRAF ainsi qu'une meilleure compréhension du fonctionnement de la voie MAPK ont permis d'identifier le rôle fondamental de MEK au cours de la résistance aux inhibiteurs de BRAF, et la synergie potentielle entre inhibiteurs de BRAF et inhibiteurs de MEK. Les études de phase II puis de phase III ont montré que l'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK (respectivement

vemurafenib avec cobimetinib et dabrafenib avec trametinib) était plus efficace que la monothérapie par inhibiteur de BRAF. Ainsi, les taux de réponse sont de 76 % pour l'association versus 54 % pour la monothérapie, la survie sans progression de 12 mois versus 8,8 mois et la survie médiane de 25 mois versus 18 mois. La toxicité de l'association est similaire à celle de la monothérapie, avec cependant plus de syndromes fébriles pour l'association dabrafenib-trametinib, et plus de photosensibilité pour l'association vemurafenib-cobimetinib [42–44]. Par contre le taux de carcinomes épidermoïdes cutanés et les effets indésirables liés à l'activation paradoxale de la voie MAPK sont significativement plus faibles avec l'association. Les inhibiteurs de MEK ont une toxicité essentiellement cutanée et digestive, ainsi qu'un risque de moins de 10 % de cardiopathie et de rétinopathie justifiant d'une vigilance ophtalmologique et d'une surveillance régulière de l'échographie cardiaque [45]. Ces traitements sont globalement bien tolérés, avec moins de 10 % des patients qui arrêtent le traitement pour toxicité. Une étude comparant indirectement les 2 associations retrouve une efficacité similaire mais moins d'effets indésirables avec dabrafenib plus trametinib [46].

Les 2 associations (V+C et D+T) sont disponibles depuis 2015. Il s'agit maintenant du traitement de référence chez les patients mutés pour *BRAF* V600, sauf contre-indication aux inhibiteurs de MEK justifiant une monothérapie par anti-BRAF [47]. Une autre association, non encore commercialisée, l'encorafenib et le binimetinib, est prometteuse en terme d'efficacité et de tolérance, avec des résultats de survie sans progression et de survie globale qui semblent encore meilleurs qu'avec les combinaisons de première génération [48].

7. Stratégies thérapeutiques et perspectives

A l'heure actuelle, seule la recherche de la mutation *BRAF* est essentielle pour décider du traitement. Pour les patients métastatiques dont le mélanome est muté *BRAF* V600, le traitement de 1^{ère} ligne peut être une thérapie ciblée par inhibiteur de BRAF et MEK, ou une immunothérapie par anti-PD-1. Le choix entre ces 2 thérapeutiques est difficile. En effet, l'association d'inhibiteur de BRAF et de MEK a une efficacité spectaculaire, rapide et fréquente, mais avec un risque d'échappement augmentant avec le temps, alors que les taux de réponse avec l'immunothérapie sont plus bas, mais avec des durées de réponse le plus souvent prolongées. Pour les patients très symptomatiques avec progression tumorale rapide, la thérapie ciblée est le traitement de choix. Pour les patients dont les métastases ne sont pas menaçantes à court terme, le choix est moins évident. Les résultats d'études évaluant le devenir des patients traités par thérapie ciblée suivie par l'immunothérapie ou vice versa permettra d'aider à la décision (NCT02224781).

Pour les patients dont le mélanome n'est pas muté pour *BRAF*, le traitement de 1^{ère} ligne est l'immunothérapie par anti-PD-1. Quant à l'ipilimumab (anti-CTLA-4) il peut être utilisé en 1^{ère} ligne en association au nivolumab ou en 2^{ème} ligne après échappement à l'anti-PD-1. Toutefois, en raison de sa toxicité, l'association ipilimumab et nivolumab ne doit être discutée que chez des patients en bon état général avec peu de comorbidités et non mutés pour *BRAF*. Cependant, à l'heure de la rédaction de cet article, l'ipilimumab est retiré de la liste en sus depuis le 1^{er} mars 2018 ne permettant plus sa prescription hospitalière.

En ce qui concerne la durée des traitements, la situation est variable en fonction des thérapeutiques. Les thérapies ciblées sont poursuivies jusqu'à intolérance ou progression. L'immunothérapie quant à elle semble pouvoir être arrêtée après l'obtention d'une réponse complète voire d'une stabilisation. Les conditions d'arrêt

des immunothérapies ne sont pas encore codifiées. Des données rassurantes concernant le maintien de réponses prolongées après arrêt du traitement sont maintenant rapportées, mais elles devront être confirmées à plus long terme [49]. Cependant, de nombreuses difficultés persistent. En effet, l'histoire naturelle des mélanomes métastatiques est très hétérogène, que ce soit sur le rythme de progression ou les sites métastatiques. Plus d'un tiers des patients ont une maladie multifocale et rapidement évolutive, et/ou des métastases cérébrales. Ces patients dont la situation est très critique ont peu de réponses durables au traitement, que ce soit par thérapie ciblée ou immunothérapie.

De nombreux travaux sont en cours pour tenter d'identifier des biomarqueurs prédictifs. Ainsi l'expression de PD-L1, le ligand de PD-1, a été évaluée en tant que marqueur de réponse aux anticorps anti-PD-1 : l'amélioration de la survie est retrouvée quel que soit le statut PD-L1, qui ne peut donc être utilisé afin de sélectionner les patients [35]. L'optimisation de ces recherches de biomarqueurs est impérative.

De plus, de nombreuses combinaisons sont évaluées afin d'augmenter les taux de réponses : immunothérapie avec radiothérapie, anti-PD-1 associé à d'autres ICP tels que les anti-TIGIT, anti-TIM-3 ou anti-LAG-3, associations de thérapie ciblée et immunothérapie (NCT02967692, NCT02908672), dont les études de phase 3 sont en cours [50,51]. En ce qui concerne les traitements adjuvants, pendant de nombreuses années, seul l'interféron alfa avait une AMM pour les stades I à III opérés, sans bénéfice évident sur la survie globale [23].

Pour les mélanomes au stade III opérés, l'ipilimumab en adjuvant est le 1^{er} inhibiteur de checkpoint immunologique à avoir montré un bénéfice sur la survie globale avec un taux de survie à 5 ans de 65 % versus 54 % pour le placebo. Le traitement dure 3

ans, la posologie de 10 mg/kg est plus élevée que celle utilisée pour les stades métastatiques (3 mg/kg), entraînant une toxicité considérable (dont 5 décès toxiques parmi 495 patients), limitant ainsi sa prescription au stade adjuvant [52]. Il est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) depuis 2015 mais n'est pas disponible en Europe dans cette indication.

Cette situation va probablement évoluer rapidement : en effet, une étude a montré un bénéfice sur la survie sans récurrence du nivolumab en comparaison à l'ipilimumab pour le traitement adjuvant des stades III et IV pendant 1 an, avec une toxicité beaucoup plus acceptable (10 % versus 43 % d'arrêt pour toxicité). Les résultats sur la survie globale ne sont pas encore disponibles en raison d'un suivi trop court [53]. Le pembrolizumab a, quant à lui, montré son efficacité, comparé au placebo dans cette même indication, pendant 1 an : diminution du risque de récurrence ou de décès de 43 % dans le bras pembrolizumab par rapport au bras placebo, avec un profil de tolérance superposable aux données connues (14 % de grade 3 à 4) [54]. Quant aux thérapies ciblées, l'association dabrafénib et tramétinib pendant 1 an a été comparée au placebo, avec une amélioration significative sur la survie sans récurrence à 3 ans pour les mélanomes mutés *BRAF* V600 (58 % versus 39 %) [55].

Le nivolumab et l'association dabrafénib + tramétinib viennent d'obtenir une AMM européenne dans cette indication. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a annoncé fin juillet la mise en place de recommandations temporaires d'utilisation (RTU) pour ces 3 traitements en situation adjuvante, permettant ainsi aux patients de bénéficier d'un accès précoce et sécurisé à ces médicaments. Ces RTU pourront débuter dès la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.

8. Conclusion

Au cours des dernières années, des avancées thérapeutiques considérables ont permis de révolutionner la prise en charge du mélanome métastatique, avec une amélioration spectaculaire des taux de survie. Certains patients ont maintenant une maladie chronique, et pour d'autres peut-être une maladie guérie. Cependant, des stratégies d'optimisation sont encore nécessaires afin d'augmenter le nombre de patients répondeurs et de diminuer la toxicité des traitements. La prochaine étape sera l'utilisation de ces traitements à des stades plus précoces, en prévention pour des mélanomes opérés à haut risque de récurrence.

Conflits d'intérêts : CL. Interventions ponctuelles. Activité de conseil : Bristol-Myers Squibb, Novartis. Support non financier : Merck Sharp & Dohme.

PS. Interventions ponctuelles. Activité de conseil : Amgen, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck-Serono, Pfizer, Roche-Genentech, Pierre Fabre, Novartis. Support non financier : Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Roche-Genentech, Novartis.

Références

1. Les cancers en France [Internet]. [cité 1 mai 2018]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=1
2. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199-206.

3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005;41:45-60.
4. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008;18:614-27.
5. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1557-68.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040-59.
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44.
8. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol* 2003;139:1620-4; discussion 1624.
9. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-50.
10. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008;159:669-76.

11. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415-421.
12. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015;161:1681-1696.
13. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017;545:175-180.
14. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol* 2018;52:1071-1080.
15. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954.
16. Lovly CM, Dahlman KB, Fohn LE, Su Z, Dias-Santagata D, Hicks DJ, et al. Routine multiplex mutational profiling of melanomas enables enrollment in genotype-driven therapeutic trials. *PLoS One* 2012;7:e35309.
17. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-2147.
18. Maertens O, Johnson B, Hollstein P, Frederick DT, Cooper ZA, Messiaen L, et al. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov* 2013;3:338-349.
19. Handolias D, Salemi R, Murray W, Tan A, Liu W, Viros A, et al. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites

associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:210-25.

20. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008;14:6821-28.
21. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:3242-9.
22. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:472-92.
23. Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardiere A, et al. French updated recommendations in Stage I to III melanoma treatment and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:594-602.
24. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.
25. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:757-67.
26. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-22.

27. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:1587-66.
28. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5277-34.
29. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:7117-23.
30. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:25177-26.
31. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, 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;33:18897-94.
32. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:237-34.
33. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:26917.

34. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521-2532.
35. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-330.
36. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-1356.
37. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:672-681.
38. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780-2788.
39. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516.
40. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-365.
41. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464:427-430.

42. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-76.
43. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-9.
44. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:444-51.
45. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107-14.
46. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol* 2017;10:3.
47. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV - Synthèse - Ref : RECOMELASYNTH17 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 6 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-de-melanome-de-stade-III-inoperable-ou-de-stade-IV-Synthese>
48. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:603-15.

49. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1668-1674.
50. Rotte A, Jin JY, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Ann Oncol* 2018;29:71-83.
51. Roger A, Finet A, Boru B, Beauchet A, Mazon J-J, Otmeguin Y, et al. Efficacy of combined hypo-fractionated radiotherapy and anti-PD-1 monotherapy in difficult-to-treat advanced melanoma patients. *Oncoimmunology* 2018;7:e1442166.
52. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:522-30.
53. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-35.
54. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.
55. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813-23.

Légendes

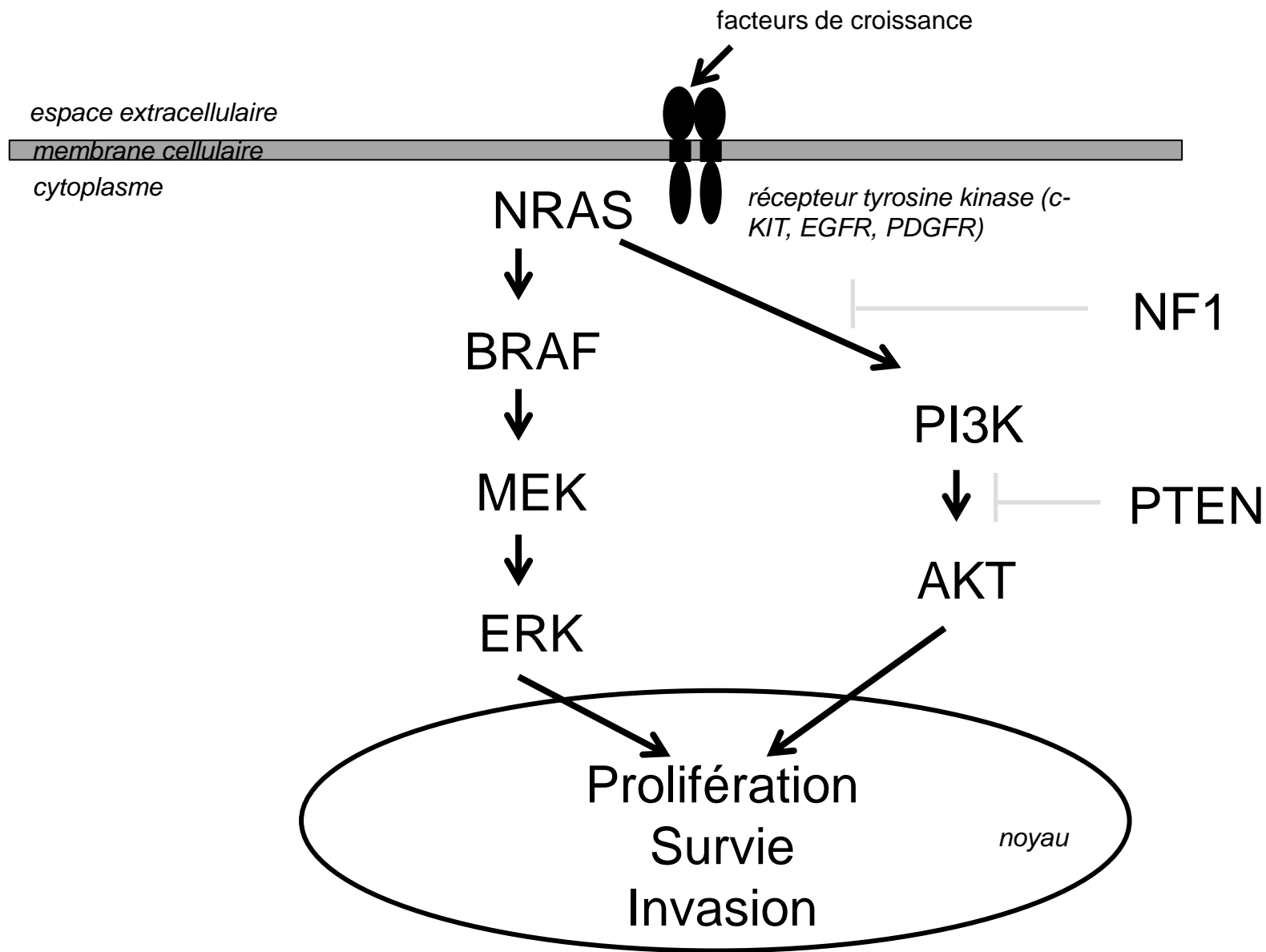
Fig. 1. Mélanome du dos chez une patiente de 55 ans : lésion pigmentée évolutive, hétérogène en couleur avec apparition récente d'un nodule ulcéré.

Fig. 2. Représentation linéaire simplifiée des voies de signalisation MAPK et PI3K.

Les facteurs de croissance se lient au récepteur tyrosine kinase et l'active. NRAS est ensuite stimulé et se lie à BRAF qui est activé provoquant une cascade de phosphorylation qui active MEK puis ERK. ERK passe dans le noyau et active des facteurs de transcription qui provoquent des signaux de prolifération, de survie, d'invasion. NRAS peut également activer la voie PI3K-AKT. Cette voie est inhibée par PTEN et NF1. Les voies MAPK et PI3K sont fréquemment coactivées au cours du mélanome.

Tableau 1. Stadification AJCC, 8^{ème} édition. Pour la tumeur primitive : le Breslow correspond à l'épaisseur de la tumeur ; l'ulcération est une définition histologique. Pour l'atteinte ganglionnaire : cette classification distingue les « micrométastases » (cliniquement occultes) des « macrométastases » (cliniquement apparentes). D'après Gershenwald 2017.





T (tumeur primitive)	N (ganglions lymphatiques régionaux)	M (métastases à distance)
T1: Breslow ≤ 1 mm <i>a: $\leq 0,8$ mm sans ulcération</i> <i>b: $0,8$ mm avec ulcération ou $> 0,8$ mm et < 1 mm avec ou sans ulcération</i>	N1: 1 ganglion ou métastases régionales intralymphatiques sans métastases ganglionnaires <i>a: micrométastases</i> <i>b: macrométastases</i> <i>c: métastase(s) en transit/satellite(s) sans métastase régionale ganglionnaire</i>	M1a: métastase(s) cutanée(s), sous-cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance <i>0: taux de LDH sérique normal</i> <i>1: taux de LDH sérique élevé</i>
T2: Breslow $>1,0$ - $2,0$ mm <i>a: sans ulcération</i> <i>a: avec ulcération</i>	N2: 2 ou 3 ganglions ou métastases régionales intralymphatiques avec métastases ganglionnaires <i>a: micrométastases</i> <i>b: macrométastases</i> <i>c: métastase(s) en transit/satellite(s) avec une seule métastase régionale ganglionnaire</i>	M1b: métastase(s) pulmonaire(s) <i>0: taux de LDH sérique normal</i> <i>1: taux de LDH sérique élevé</i>
T3: Breslow $>2,0$ - $4,0$ mm <i>a: sans ulcération</i> <i>b: avec ulcération</i>	N3: ≥ 4 ganglions ou conglomérat d'adénopathies ou métastase(s) en transit/satellite(s) avec régionales intralymphatiques avec ≥ 2 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques <i>a: micrométastases</i> <i>b: macrométastases</i> <i>c: métastase(s) en transit/satellite(s) avec ≥ 2 métastases régionales ganglionnaires</i>	M1c: autres localisations métastatiques non associées au système nerveux central <i>0: taux de LDH sérique normal</i> <i>1: taux de LDH sérique élevé</i>
T4: Breslow > 4 mm <i>a: sans ulcération</i> <i>a: avec ulcération</i>		M1d: métastases associées au système nerveux central <i>0: taux de LDH sérique normal</i> <i>1: taux de LDH sérique élevé</i>

Stades AJCC 8 ^{ème} édition	
Stades I et II	Tumeur primitive, N0 et M0
Stades IIIA, IIIB, IIIC et IIID	Tumeur primitive avec métastase(s) locorégionale(s), M0
Stades IV	Métastases à distance