L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans les pathologies tumorales cutanées ?

S. MONESTIER, C. GAUDY-MARQUESTE, M.-A. RICHARD, J.-J. GROB
Service de Dermatologie et Oncodermatologie, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

En 2017, on retiendra en oncodermatologie essentiellement l'arrivée de traitements adjuvants efficaces et "tolérables" (bithérapies ciblées et immunothérapie), un changement de la classification AJCC des mélanomes, une AMM française pour la combinaison ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO), qui survient 2 ans après les États-Unis et 1 an après l'Europe ! Compte tenu de la toxicité des combinaisons d'immunothérapies, la recherche avance heureusement dans le champ de l'optimisation des anti-PD1, avec diverses associations prometteuses (T-VEC, anti-IDO, etc.), peut-être mieux tolérées que la combinaison anti-CTLA-anti-PD1.

Le mélanome continue de tuer, mais l'augmentation de la survie est bien palpable dans notre "file active" de patients et, pour un certain nombre d'entre eux, la question d'un arrêt de traitement se pose de plus en plus souvent lorsque la maladie métastatique n'est plus évolutive. Même si les données très calibrées des essais sont indispensables pour déterminer les choix thérapeutiques, il ne faut pas perdre de vue la représentativité des patients inclus dans les essais : une analyse du registre national danois montre que moins de la moitié des patients de la "vraie vie" auraient pu être inclus dans les grands essais d'immunothérapie !

Mélanome

1. La classification AJCC version 8 est arrivée !

La dernière version de la classification AJCC, élaborée à partir des données d'une base de plus de 46 000 patients atteints de mélanomes de stades divers, est désormais disponible [1]. Le but de cette classification est de fournir des informations pronostiques mises à jour pour chaque stade, permettant ainsi de guider au mieux la prise en charge. Les principaux changements concernent les catégories (***tableau I***) :
– T : apparition d'un seuil à 0,8 mm au lieu de 1 mm ; disparition du critère index mitotique ;
– N : requalification de la micro/macrométastase en "cliniquement non/détectable" ; un seul ganglion sentinelle est N1a ; un seul ganglion palpable est N1b ; une métastase en transit sans ganglion est N1c ; distinction de 3 sous-catégories pour N3 en fonction du nombre de ganglions atteints ;
– M : apparition de sous-catégories en fonction de l'élévation ou non des LDH ; introduction du stade M1d pour les métastases cérébrales ;
– stades : apparition du stade IIID si T4b et N3 (a/b/c).

Cette nouvelle version est déjà imposée dans certains essais cliniques, ce qui va compliquer à l'avenir les comparaisons entre les essais effectués avant et après 2018, à un moment pourtant clé de la prise en charge adjuvante des mélanomes de stade III.

2. Chirurgie et ganglion sentinelle : la fin du "*more is better*" ?

Comme l'indique D. Coit dans son éditorial du *NEJM*, l'attitude chirurgicale maximaliste a longtemps prévalu en matière de cancer, y compris appliquée au mélanome. En 2016, une étude allemande de plus petite taille (DeCOG-SLT, 483 patients randomisés sur 1 200) commençait à remettre en question le dogme du curage complémentaire post-ganglion sentinelle positif (GS +). En 2017, la vaste étude multicentrique MSLT-II publiée dans le *NEJM* confirme de manière définitive l'absence d'intérêt prouvé de ce curage complémentaire comparé à la surveillance en termes de survie spécifique liée au mélanome [2]. Plus de 1 900 patients avec GS + étaient randomisés soit en curage ganglionnaire complet, soit en surveillance active (échographie ganglionnaire tous les 4 mois pendant 2 ans puis semestrielle jusqu'à 5 ans, puis annuelle). Avec un suivi médian de 42 mois, le taux de survie spécifique liée au mélanome à 3 ans ne différait pas dans les 2 groupes (86 %), que ce soit en analyse en intention de traiter (IT, 1 934 patients) ou per protocole (pp, 1 755). Les auteurs n'identifiaient pas de sous-groupe pour lequel le curage pourrait avoir un bénéfice. Dans le bras curage systématique, on observait néanmoins une diminution du taux de récidive régionale : taux de contrôle de la maladie régionale de 92 % *versus* 77 % dans le bras surveillance. Le taux de lymphœdème dans le bras "curage" était de 24 % contre 6 % dans le bras surveillance.

L'Année thérapeutique

Classification T	Épaisseur (mm)	Ulcération
TX	Épaisseur tumorale ne pouvant être déterminée	
T0	Primitif inconnu	
Tis	Mélanome *in situ*	
T1	≤ 1,0	T1 : inconnue ou non spécifiée
	< 0,8	T1a : sans ulcération
	< 0,8 0,8 - 1,0	T1b : avec ulcération T1b : avec ou sans ulcération
T2	> 1,0 - 2,0	T2 : inconnue ou non spécifiée
		T2a : sans ulcération
		T2b : avec ulcération
T3	> 2,0 - 4	T3 : inconnue ou non spécifiée
		T3a : sans ulcération
		T3b : avec ulcération
T4	> 4,0	T4 : inconnue ou non spécifiée
		T4a : sans ulcération
		T4b : avec ulcération
Classification N	**Nombre de ganglions métastatiques régionaux**	**Présence de métastases en transit, satellites ou microsatellites**
NX	Pas d'évaluation des ganglions régionaux	Non
N0	0	Non
N1	1 ganglion infraclinique (ex : ganglion sentinelle positif)	N1a : Non
	1 ganglion clinique	N1b : Non
	Pas de ganglions métastatiques régionaux	N1c : Oui
N2	2 ou 3 ganglions infracliniques	N2a : Non
	2 ou 3 ganglions dont au moins 1 clinique	N2b : Non
	1 ganglion infraclinique ou clinique	N2c : Oui
N3	≥ 4 ganglions infracliniques	N3a : Non
	≥ 4 ganglions dont au moins 1 clinique ou conglomérat d'adénopathies	N3b : Non
	≥ 2 ganglions infracliniques ou cliniques et/ou conglomérat d'adénopathies	N3c : Oui
Classification M	**Site métastatique**	**Taux de LDH sériques**
M0	Pas de métastase à distance	Non applicable
M1a	Métastase(s) cutanée(s), des tissus mous dont le muscle, ou ganglionnaire(s) à distance	M1a : Non connu
		M1a(0) : Normal
		M1a(1) : Élevé
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites M1a	M1b : Non connu
		M1b(0) : Normal
		M1b(1) : Élevé
M1c	Métastase(s) viscérale(s) hors SNC avec ou sans sites M1a ou M1b	M1c : Non connu
		M1c(0) : Normal
		M1c(1) : Élevé
M1d	Métastase(s) au SNC avec ou sans sites M1a, M1b ou M1c	M1c : Non connu
		M1c(0) : Normal
		M1c(1) : Élevé

v8	Histo-logique		
Statut T	**Statut N**	**Statut M**	**Donc le stade est :**
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1a/b-T2a	N1a-N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c, N2b	M0	IIIB
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T2b-T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0	IIIC
T1a-T3a	N2c, N3a/b/c	M0	IIIC
T3b-T4a	Tout N ≥ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Tout T	Tout N	M1	IV

v8	Clinique		
Statut T	**Statut N**	**Statut M**	**Donc le stade est :**
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Tout T	≥ N1	M0	III
Tout T	Tout N	M1	IV

Tableau I : 8e version Classification AJCC (*American Joint Committee on Cancer*).

L'Année thérapeutique

À noter que la population de l'étude avait une charge tumorale ganglionnaire assez faible (70 % avaient un seul ganglion atteint) et que le suivi clinique et échographique était très serré. Les conclusions s'appliquent donc à ce type de population, suivie avec ces méthodes. Ces résultats sont néanmoins tout à fait de nature à changer nos pratiques. Même si le GS reste un indicateur pronostique puissant permettant un accès aux traitements adjuvants, la morbidité du curage complémentaire et l'absence de bénéfice de survie spécifique consistante sur 2 études constituent maintenant des arguments suffisants pour abandonner cette procédure systématique.

3. Traitements adjuvants : bienvenue aux thérapies ciblées et aux anti-PD1 !

Après les progrès considérables dans le traitement du mélanome métastatique, le temps est enfin venu d'avancer en situation adjuvante, où seul l'interféron disposait d'une AMM en Europe, mais avec un usage contesté du fait de son très mauvais rapport bénéfice/risque. L'ipilimumab 10 mg/kg est disponible en adjuvant aux États-Unis depuis 2015, mais pas en Europe. Il avait montré une amélioration de la survie globale par rapport au placebo (HR 0,72), au prix d'un traitement long (3 ans) et toxique (plus de 50 % d'effets indésirables [EI] de grades sévères). Deux essais majeurs viennent d'être publiés en 2017, prouvant que les traitements innovants efficaces au stade métastatique le sont également en situation adjuvante (***fig. 1 et tableau II***).

Un essai multicentrique randomisé de phase III a comparé en double aveugle l'ipilimumab 10 mg/kg (4 cures d'attaque toutes les 3 semaines, puis entretien trimestriel) au nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours) pour une durée totale de 1 an [3]. 906 patients de stade IIIB/C ou IV opérés ont été inclus (dont 19 % de stade IV). 60 % des patients avec atteinte ganglionnaire présentaient une atteinte macroscopique. 397 patients ont pu compléter l'année de traitement (61 % dans le bras NIVO et seulement 27 % dans le bras IPI). Avec un suivi minimum de 18 mois, l'objectif principal était atteint : une diminution du risque de récidive ou décès de 35 % était observée dans le bras NIVO par rapport au bras IPI (HR : 0,65 ; p < 0,0001). Le bénéfice était observé quel que soit le statut PDL1 (seuil ≥ 5 %) ou BRAF.

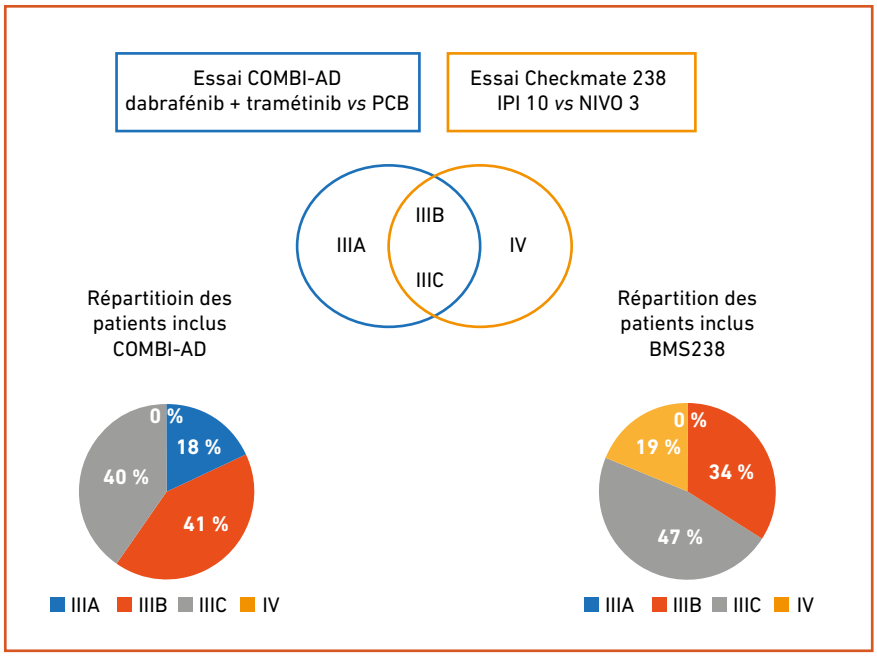

Fig. 1 : Populations cibles des essais adjuvants COMBI-AD et CheckMate 238.

	Population	Suivi	Hazard Ratio SSR	Hazard Ratio SG	SG 2 ans	SG 3 ans
COMBI-AD Dabrafénib + tramétinib *versus* placebo n = 870 patients	Stade IIIA 18 % Stade IIIB 41 % Stade IIIC 40 % Pas de stade IV	Médian 2,8 ans	0,47* p < 0,001	0,57 p = 0,0006 (NS)***	91 %	86 %
CheckMate 238 IPI 10 mg/kg *versus* NIVO 3 mg/kg n = 906 patients	Pas de stade IIIA Stade IIIB 34 % Stade IIIC 46,5 % Stade IV 18,5 %	Minimum 18 mois	Stades III 0,65** p < 0,0001 Stades IV 0,70 NS	-	-	-

SSR : Survie sans récidive ; SG : survie globale ; NS : non significatif. * HR 0,47 correspond à une réduction du risque de récidive de 53 %. ** HR 0,65 correspond à une réduction du risque de récidive de 35 %. *** p NS car > limite préspécifiée de 0,000019.

Tableau II : Résultats des essais adjuvants CheckMate 238 (ipilimumab *versus* nivolumab) et COMBI-AD (dabrafénib + tramétinib *versus* placebo).

À noter que, pour les patients de stade IV (n = 169), la différence n'était pas significative (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,45-1,10). La survie sans progression à distance était également améliorée sous NIVO (HR : 0,73 ; p = 0,0204). De façon non surprenante, la tolérance était meilleure sous NIVO et superposable aux données au stade métastatique : 14 % d'EI de grade 3 ou 4 liés au traitement contre 46 % sous IPI. Le taux d'arrêt de traitement pour un EI (quel que soit le grade) était de 10 % sous NIVO et 43 % sous IPI. Deux décès liés au traitement étaient observés sous IPI (colite et aplasie médullaire) contre zéro sous NIVO.

Le nivolumab est ainsi le premier anti-PD1 à démontrer clairement sa supériorité en termes de survie sans récidive sur l'ipilimumab 10 mg/kg, qui avait déjà démontré une augmentation de la survie globale par rapport au placebo. Le bon profil de tolérance du nivolumab est tout à fait adapté à la situation adjuvante, où l'interféron et l'ipilimumab n'ont désormais plus leur place. Un essai adjuvant comparant NIVO à une combinaison IPI + NIVO est également en cours de recrutement, mais avec une dose et une fréquence réduites d'IPI.

Dans un essai multicentrique de phase III, 870 patients atteints de mélanomes stade III opérés avec mutation *BRAF* étaient traités pendant 1 an, soit par la bithérapie ciblée dabrafénib (D) + tramétinib (T), soit par placebo, en double aveugle [4]. Les patients étaient majoritairement IIIB (41 %) ou IIIC (40 %) et 18 % de stade IIIA. Seulement 10 % avaient eu des métastases en transit. Avec un suivi médian de 2,8 ans, un bénéfice évident en termes de survie sans récidive (SSR) du D + T sur le placebo était constaté : HR 0,47 (p < 0,001), soit des SSR sous D + T à 2 ans de 67 % et à 3 ans de 58 % contre 39 % pour le placebo. Dès cette première analyse intermédiaire, une différence significative de SSR viscérale et de la survie globale était également observée (SG à 3 ans de 86 % contre 77 % ; HR : 0,57 ; IC 95 % : 0,42-0,79, mais avec un seuil *p* supérieur au seuil de significativité préétabli).

Néanmoins, la survie globale doit être analysée en prenant en compte la somme des traitements pris, y compris après la récidive : 1 patient sur 2 était opéré et ¾ des patients en récidive ont au final reçu un traitement systémique (majoritairement une thérapie ciblée dans le groupe placebo et assez logiquement une immunothérapie dans le groupe initialement traité par D + T). La tolérance était similaire aux essais réalisés en phase métastatique, avec 63 % de fièvre (tous grades), 41 % d'EI de grade 3-4. On note quand même un taux élevé d'EI ayant entraîné un arrêt prématuré du traitement : 26 %, contre 15 % dans les essais métastatiques, les patients en adjuvant étant probablement moins enclins à supporter la toxicité dans une maladie moins "menaçante".

Cet essai COMBI-AD est le premier qui montre une réduction de plus de moitié du risque de récidive de mélanomes stade III opérés sous bithérapie ciblée prise pendant 1 an. Un bénéfice en termes de survie globale est également observé, bien que plus difficile à interpréter du fait des thérapies post-récidive susceptibles d'impacter la survie globale. Il faut espérer que cette exposition "précoce" aux BRAFi/MEKi n'induise pas de résistance ultérieure aux thérapies ciblées en cas de récidive métastatique.

4. Traitements en phase métastatique

● *L'horizon reste sombre pour les mélanomes avec mutation NRAS*

La révolution des thérapies ciblées pour les mélanomes porteurs d'une mutation *BRAF* (40-50 % des mélanomes) n'a pas encore eu lieu pour les mélanomes avec mutation *NRAS* (20 %), dont le pronostic est moins bon. L'étude NEMO a comparé un anti-MEK, le binimétinib (45 mg x 2/jour), à la dacarbazine (DTIC) chez 402 patients naïfs ou après immunothérapie (randomisation 2 :1). 13 % avaient reçu antérieurement de l'ipilimumab et seulement 5 % un anti-PD1 [5]. Une différence significative de survie sans progression était observée pour le binimétinib : médiane de 3 mois contre 1,8 pour le DTIC (HR 0,63 ; p < 0,001), mais pas de différence de médiane de survie globale (11 et 10,1 mois). Le taux de réponse objective (réponse partielle + réponse complète) était de 15 % contre 7 % pour la dacarbazine. La fréquence des EI sévères sous binimétinib était de 33,8 %, l'EI sévère le plus fréquent étant une élévation des CPK (19 % de grade 3-4), le plus souvent asymptomatique. Un *rash* folliculaire était présent dans 35 % des cas. Le taux d'arrêt de traitement pour toxicité était de 25 % pour le binimétinib contre 8 % pour la chimiothérapie. Les causes d'arrêt les plus fréquentes pour le binimétinib étaient la fonction cardiaque diminuée (4 %), les CPK augmentées (2 %), l'occlusion de la veine centrale de la rétine (2 %) ou le décollement rétinien (1 %).

Pour l'instant, les inhibiteurs de MEK utilisés en monothérapie pour les mélanomes *NRAS* mutés ne sont pas prêts de détrôner les anti-PD1, qui demeurent le traitement de référence.

● *Re-challenge BRAFi/MEKi : quelle efficacité ?*

Y a-t-il un intérêt à un deuxième traitement par BRAFi/MEKi chez des patients ayant déjà reçu antérieurement une thérapie ciblée (TC) ? Peu de données existaient sur ce sujet en dehors de cas anecdotiques, bien sûr toujours favorables. Deux articles parus en 2017 et 2018 traitent de cette question que l'on se pose assez régulièrement.

>>> Le premier est une étude rétrospective multicentrique portant sur 116 patients préalablement traités par un BRAFi/MEKi (dont 63 % en monothérapie BRAFi) qui recevaient à nouveau une TC, une bithérapie dans 70 % des cas [6]. La raison de l'arrêt du BRAFi/MEKi était majoritairement la progres-

L'Année thérapeutique

sion (72 %). La durée médiane entre l'arrêt du 1er BRAFi et le re-challenge était de 7,7 mois. Le taux de réponse lors du re-challenge était de 43 %, et de 37 % pour les patients ayant progressé lors de la 1re exposition à la TC, ce qui est non négligeable pour une population de pronostic défavorable : au moins 3 lignes de traitement, LDH élevées pour 59 %, 44 % de métastases cérébrales, etc. Après un suivi médian de 15 mois, 74 % des patients avaient progressé et 59 % étaient décédés, soit une survie médiane de 9,8 mois.

>>> Le second est un essai prospectif belge portant sur 25 patients ayant déjà progressé sous TC (dont 36 % en monothérapie) et qui recevaient, après un traitement par immunothérapie (IT) avec un intervalle d'au moins 12 semaines, la combinaison dabrafénib + tramétinib (D + T) [7]. À noter que le délai minimum entre la dernière perfusion d'IT et le début du D + T était de 4 semaines. Une réponse partielle était observée dans 32 % des cas et une stabilité dans 40 %, sur une population peut-être de meilleur pronostic que l'article précédent (LDH élevées 28 %, ECOG PS 0/1 = 80 %). Aucune réponse n'était observée en cas de LDH élevées à la *baseline*.

Ces résultats plutôt positifs sont d'autant plus surprenants qu'ils sont obtenus dans des situations défavorables. Le re-challenge mérite d'être donc d'être tenté en cas d'impasse thérapeutique, surtout si les LDH sont normales et le nombre d'organes atteints < 3.

• *COMBI-MB : les bithérapies ciblées sont efficaces dans les métastases cérébrales*

Malgré les progrès thérapeutiques récents, l'atteinte cérébrale de mélanome reste de très mauvais pronostic, d'où la classique exclusion des maladies cérébrales actives dans les essais thérapeutiques. Dans l'essai COMBI-MB [8], l'intérêt de l'association dabrafénib + tramétinib a été évalué en ouvert chez des patients atteints de mélanome avec métastases cérébrales (MC), répartis en 4 cohortes, suivant le type de mutation *BRAF*, la présence de symptômes ou d'un éventuel traitement local antérieur. L'efficacité cérébrale était évaluée par IRM suivant les critères RECIST modifiés. 125 patients ont été inclus, dont 76 dans la cohorte A (de pronostic plus favorable : BRAFV600E, asymptomatiques et naïfs de traitement local) et une quinzaine dans chacune des autres cohortes. 37 % des patients de la cohorte A avaient des LDH élevées et 22 % avaient reçu un traitement systémique antérieur. Avec un suivi médian de 9 mois, on observait dans la cohorte A une réponse intracrânienne (RIC) de 58 %, extracrânienne (REC) de 55 %, soit une réponse globale de 58 %. Malheureusement, la durée médiane de réponse était inférieure en IC (6,5 mois) par rapport à l'EC (10,2 mois). La médiane de survie globale était de 10,8 mois et la survie globale à 1 an était de 46 % dans la cohorte A.

La nature et la fréquence des EI n'étaient pas différentes de celles obtenues dans les essais précédents (48 % d'EI de grade 3 ou 4), avec seulement 10 % d'arrêts liés au traitement et, d'après les auteurs, pas de surtoxicité cérébrale.

• *Quelle efficacité des anti-PD1 dans les métastases cérébrales ?*

Nous disposons de peu de données sur l'efficacité des anti-PD1 en monothérapie dans les métastases cérébrales, alors qu'ils sont utilisés en routine, seuls ou en association avec un traitement local, en particulier la radiochirurgie stéréotaxique. Une série rétrospective australienne de 70 patients atteints de mélanome avec cibles cérébrales traités par nivolumab ou pembrolizumab (sans atteinte leptoméningée et naïfs d'anti-PD1) permet de donner quelques éléments d'efficacité, malgré le caractère hétérogène des patients, pour la plupart de pronostic péjoratif, donc plus conformes aux patients de "vraie vie" que des essais cliniques : 42 % avec MC lors du diagnostic, 50 % de LDH élevées, 32 % d'ECOG PS ≥ 2, 64 % avec traitement local cérébral antérieur, seulement 21 % de patients naïfs, 30 % de patients symptomatiques (dont les ¾ sous corticoïdes) et 39 % ayant un nombre de MC ≥ 5.

Le taux de réponse objective intracrânienne était de 21 % (dont 8 % de réponse complète) et le taux de progression était de 44 % [9]. La survie médiane sans progression cérébrale était de 5,3 mois, mais bien moindre chez les patients asymptomatiques : 2,7 mois contre 7,4 si asymptomatique. La médiane de survie était de 9,9 mois, avec une grande variabilité : 5,7 mois en cas de symptômes contre 13 mois chez les patients asymptomatiques et 4,8 mois si corticoïdes associés. En attendant la publication d'essais cliniques d'immunothérapie spécifiquement dédiés aux atteintes cérébrales de mélanome (essais ABC et CheckMate 204 présentés à l'ASCO 2017), ces chiffres ont le mérite d'être plus représentatifs de notre exercice quotidien qui ne "sélectionne pas les patients" contrairement aux essais.

• *Atteinte leptoméningée : un pronostic qui reste sombre, mais moins depuis les thérapies innovantes*

Dans une petite série rétrospective australienne de 14 patients avec atteinte leptoméningée traités entre 2012 et 2015 par des thérapies innovantes (IPI, anti-PD1, thérapies ciblées ± radiothérapie ou stéréotaxie), la survie médiane était certes courte (5,2 mois), mais moins que la survie historique attendue (de l'ordre de 2-10 semaines) [10]. Les meilleures survies étaient observées en cas d'association de traitements local et systémique, voire de traitements successifs par thérapies ciblées et anti-PD1.

• *Ipilimumab 10 ou 3 mg/kg ? Aux oubliettes !*

À l'heure où le nivolumab confirme sa supériorité sur l'ipilimumab en situation adjuvante et où l'ipilimumab n'est plus

remboursé aux établissements de santé depuis mars 2018, les résultats de l'étude comparant deux doses d'ipilimumab (3 *versus* 10 mg/kg) en phase métastatique arrivent bien tard (étude démarrée en 2012 !) [11]. Néanmoins, cette étude multicentrique en double aveugle portant sur plus de 700 patients confirme une supériorité de l'IPI 10 mg/kg en termes de survie globale (médiane de SG de 15,7 mois *versus* 11,5 mois pour l'IPI 3 mg/kg ; HR 0,84 ; p = 0,04) mais au prix d'un excès de toxicité attendu :
– doublement de la fréquence des EI de grade 3-4 liés au traitement sous IPI 10 : 34 % contre 18 % sous IPI 3 ;
– ¼ des patients sous IPI 10 arrêtaient le traitement à cause des EI contre 10 % sous IPI 3 ;
– l'effet immun le plus fréquent étant la diarrhée (37 % sous IPI 10 contre 23 % sous IPI 3), puis le rash (26 % sous IPI 10 contre 14 % sous IPI 3).

Ces résultats confirment que la dose est importante, à la fois en termes d'efficacité et de toxicité, mais leur intérêt a fondu à mesure que le paysage thérapeutique du mélanome a évolué avec des traitements plus efficaces que l'ipilimumab (lire l'édito de Menzies et Long : "*Too little, too late*").

● *Confirmations et données de survie à long terme*

En 2017, des données à plus long terme ont été publiées concernant le pembrolizumab (survie à 3 ans de l'étude KEYNOTE-006 *versus* IPI [12], la combinaison ipilimumab + nivolumab (survie à 3 ans de l'étude CheckMate 067 *versus* IPI) [13] et l'association dabrafénib + tramétinib (survie à 3 ans de la phase III COMBI-D *versus* dabrafénib + placebo) [14], résumées dans le ***tableau III***. Ces études ne peuvent être comparées entre elles sans prendre en compte les caractéristiques initiales des populations de chaque étude (***tableau IV***). On sait en particulier que le stade, le taux de LDH, le nombre d'organes atteints ou le *Performans status* à la *baseline* sont des facteurs impactant fortement le risque de réponse. Cela a été clairement démontré avec la combinaison dabrafénib + tramétinib, mais reste valable pour tout traitement systémique. Il faut également noter qu'avec la disponibilité de traitements innovants efficaces, la survie globale reflète le bénéfice apporté par tous les traitements successifs entrepris chez un même patient, dont certains ont montré qu'ils peuvent avoir un effet prolongé en cas de réponse.

● *Faut-il poursuivre l'immunothérapie après une toxicité immune ?*

La fréquence des effets indésirables (EI) immuns sévères (grades 3-4) sous anti-PD1 est de l'ordre de 10-14 % contre 55 % pour la combinaison IPI + NIVO aux doses standard, aboutissant à un arrêt prématuré chez près de 40 % des patients pour la combinaison. Certains de ces EI peuvent être menaçants (colites, hépatites, atteintes cardiaques ou neurologiques). Se pose alors la question de la reprise de l'immunothérapie après résolution de la toxicité.

	Population	SG 1 an	SG 2 ans	SG 3 ans	Références
Pembrolizumab (Keynote 006) 10 mg/Kg, q2w/q3w	834 patients 1re/2e ligne	68-74 % [1]	55 % [2]	50 % [3]	1. Robert, *NEJM*, 2015. 2. Schachter, *Lancet*, 2017. 3. ESMO, 2017.
Ipilimumab + nivolumab (CheckMate 067) Ipi 3 mg/Kg + nivo 1 mg/kg)	945 patients 1re ligne	73 % [4]	64 % [5]	58 % [5]	4. Larkin, *NEJM*, 2015. 5. Woldchok, *NEJM*, 2017.
Dabrafénib + tramétinib (COMBI-D)	423 patients 1re ligne	74 % [6]	52 % [7]	44 % [7]	6. Long, *NEJM*, 2014. 7. Long, *Ann Oncol*, 2017.
q2w = toutes les 2 semaines ; q3w = ttes les 3 semaines ; SG = survie globale.					

Tableau III : Mélanome métastatique : actualisation des données publiées en 2017 (études Keynote 006, CheckMate 067, COMBI-D).

Populations	LDH élevées	Stades M1c	ECOG PS = 0	Naïfs	PDL1+	BRAF mutés	Métastases cérébrales
Pembrolizumab (Keynote 006)	32 %	65 %	67 %	66 %	80 %	36 %	10 %
Ipilimumab + nivolumab (CheckMate 067)	36 %	58 %	73 %	100 %	24 %	31,5 %	3,6 %
Dabrafénib + tramétinib (COMBI-D)	35 %	66 %	72 %	100 %	NA	100 %	?

Tableau IV : Mélanome métastatique : caractéristiques des populations (études Keynote 006, CheckMate 067, COMBI-D).

L'Année thérapeutique

>>> Un premier élément de réponse concerne le pronostic des patients ayant arrêté prématurément l'immunothérapie pour toxicité immune [15]. Une analyse poolée *post hoc* de 2 essais évaluant la combinaison IPI (3 mg/kg) + NIVO (1 mg/ kg) chez 409 patients naïfs (CheckMate 069 et 067) s'est intéressée au pronostic des patients ayant arrêté la combinaison précocement à cause de la toxicité (n = 176 ; 43 %, dont 96 [23 %] en phase d'induction) comparativement aux patients sans toxicité limitante (n = 233). L'arrêt pour toxicité survenait avec une médiane de 1,5 mois. Avec un suivi minimum de 18 mois, les taux de réponse, la SSP et la survie globale n'étaient pas différents pour le groupe ayant arrêté pour toxicité par rapport aux autres patients, alors que ceux-ci avaient reçu le traitement plus longtemps. Les auteurs avancent l'hypothèse que la toxicité immune est un marqueur de stimulation immunitaire, et donc de réponse anti-tumorale. À noter toutefois que les stades M1c et le taux de LDH élevé (de pronostic plus sombre) étaient légèrement sous-représentés dans la population ayant arrêté le traitement pour toxicité, ce qui peut déséquilibrer les résultats. Cette étude donne néanmoins des éléments rassurants pour nos patients parfois inquiets de suspendre ou arrêter leur immunothérapie du fait de sa toxicité.

>>> Un second élément de réponse consiste à savoir s'il existe un surrisque de toxicité sous anti-PD1 chez les patients ayant subi auparavant sous IPI + NIVO des EI immuns assez significatifs pour motiver l'arrêt de la combinaison [16]. Une étude rétrospective portant sur 80 patients dans cette situation ensuite re-traités par anti-PD1 montre que 40 % d'entre eux feront un EI immun significatif (récurrent ou distinct de la toxicité initiale) et que 30 % arrêteront l'anti-PD1 à cause de ces effets immuns. Seulement 18 % des patients verront récidiver l'EI qui avait justifié l'arrêt de la combinaison, la colite semblant l'EI ayant la plus faible probabilité de récurrence (6 %), comparée aux hépatites (17 %), pancréatites ou atteintes pulmonaires. Lors du re-challenge par anti-PD1, on note un taux relativement élevé (21 %) d'EI cliniquement significatifs mais distincts de l'EI initial sous combinaison. Il faut néanmoins rester prudent car cette étude rétrospective ne prend en compte que les patients ayant bénéficié d'un re-challenge d'anti-PD1, donc pas les patients pour lesquels le re-challenge avait été exclu du fait d'une toxicité très menaçante.

• *Que deviennent les patients répondeurs à l'arrêt des anti-PD1 après 2 ans de traitement ?*

Contrairement à l'ipilimumab, les anti-PD1 n'ont pas été évalués avec une durée préétablie : ils sont généralement poursuivis tant qu'un bénéfice est observé (réponse ou stabilité). La question que tous les praticiens se posent désormais est : quand arrêter les anti-PD1 en cas de réponse partielle et de maladie non évolutive ? Un élément de réponse est apporté avec cette analyse présentée à l'ASCO sur le devenir des patients inclus dans l'étude KEYNOTE 006 (qui avait démontré une claire supériorité du pembrolizumab sur l'ipilimumab) [12]. Sur les 556 patients traités par pembrolizumab, 104 (19 %) sont allés au terme du traitement de 2 ans. Avec un suivi médian de 9,7 mois après l'arrêt du pembrolizumab, 98 % des patients étaient encore vivants, avec persistance d'un bénéfice pour la plupart : 91 % des 104 patients n'avaient pas rechuté. La meilleure survie sans récidive était obtenue pour les patients en réponse complète (95 %), contre 91 % pour les patients en réponse partielle et 83 % pour les patients avec une maladie stable. À noter qu'environ ¼ des patients sous pembrolizumab avaient reçu de l'IPI après la sortie d'étude. Bien que le recul soit court, ces données confortent l'idée d'une réponse durable des anti-PD1, même après leur arrêt, chez les patients ayant eu un bénéfice initial même partiel.

• *La compilation des toxicités sous combinaison IPI + NIVO*

Depuis la présentation en séance plénière à l'ASCO 2015 de l'étude pivot CheckMate 067 qui a permis la commercialisation de la combinaison ipilimumab (3 mg/kg) + nivolumab (1 mg/kg), les chiffres de toxicité sont maintenant bien établis. Reprises dans une revue récente [17], les données poolées d'essais testant la combinaison à la dose de l'AMM confirment que les EI sous combinaison sont plus fréquents, plus sévères et surviennent plus rapidement que sous monothérapie ipilimumab ou nivolumab (***tableaux V et VI***). Sous IPI

Effets indésirables (EI)	IPI + NIVO CheckMate 067/069 n = 407		NIVOLUMAB CheckMate 037/066/067 n = 787		IPILIMUMAB CheckMate 067/069 n = 3 57	
Grades CTCAE	Tous grades %	Grades 3-4 %	Tous grades %	Grades 3-4 %	Tous grades %	Grades 3-4 %
EI liés au traitement	94,6	54,1	77,4	13,7	86,2	27,3
EI immuns	88	39,6	62	7,7	73,2	18,6
EI conduisant à l'arrêt	38,8		7,7		15,1	

Tableau V : Fréquence et retentissement des effets indésirables des immunothérapies : données poolées de 5 essais pivots (d'après [17]).

Effets indésirables (EI)	IPI+NIVO Checkmate 067/069 n=407		NIVOLUMAB Checkmate 037 / 066 / 067 n=787		IPILIMUMAB Checkmate 067 / 069 n=357	
Grades CTCAE	Tous grades %	Grades 3-4 %	Tous grades %	Grades 3-4 %	Tous grades %	Grades 3-4 %
Peau (rash, prurit, vitiligo)	62	6,4	38,4	1,1	54,6	2,5
Diarrhée/colite	46,4	15,7	17,7	1,7	4	11,5
Endocrinologiques	29,7	4,9	10,8	0,6	11,8	2,5
Hépatiques	29	17,4	6,9	2,2	0,7	0,1
Pulmonaires	7,6	1,2	2	0,1	2,2	0,6
Rénaux	4,7	1,7	1,5	0,5	NR	NR

Tableau VI : Fréquence des effets indésirables immuns des immunothérapies : données poolées de 5 essais pivots (d'après [17]).

+ NIVO, on note 55 % d'EI sévères liés au traitement, avec un taux d'arrêt du traitement pour toxicité non négligeable de 39 % (contre 7,7 % pour le nivolumab et 15 % pour l'ipilimumab). Les EI le plus souvent responsables d'arrêt de traitement étaient la diarrhée (16 % de grade 3-4 sous combinaison) et l'hépatite (17 % de grade 3-4 sous combinaison).

Avec l'AMM et le développement de la combinaison dans d'autres tumeurs, le nombre de patients exposés à ces toxicités va naturellement augmenter. Le supplément d'*Ann Oncol* contemporain de l'ESMO 2017 reprenant les algorithmes de prise en charge des différentes toxicités des immunothérapies sera alors bien utile à tous.

● *KEYNOTE 029 : l'autre combinaison anti-CTLA4 + anti-PD1*

Le prix à payer pour l'efficacité de la combinaison IPI + NIVO est une toxicité nécessitant un réel apprentissage des équipes médicales. Depuis 2 ans, différentes stratégies d'optimisation de cette combinaison puissante sont étudiées, dont la réduction de la dose d'ipilimumab qui semble jouer un rôle clé dans cette mauvaise tolérance.

Dans une étude de phase Ib (cohorte d'expansion), 153 patients naïfs d'inhibiteur de *checkpoint* étaient traités en ouvert par pembrolizumab 2 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (dose réduite par rapport à la combinaison IPI + NIVO), 4 cures espacées de 3 semaines puis un entretien par pembrolizumab seul jusqu'à un maximum de 2 ans [18]. Avec un suivi médian de 17 mois, 72 % des patients ont pu recevoir les 4 cures pembrolizumab + IPI et 42 % restaient sous pembrolizumab. L'objectif principal de cette étude était la tolérance : 45 % des patients avaient eu au moins un EI sévère (grade 3-4) lié au traitement et 27 % avaient eu au moins un EI immun sévère. Les EI immuns les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (16 %), l'hyperthyroïdie (11 %), l'hypophysite (10 %), l'atteinte pulmonaire inflammatoire (10 %). Le taux de réponse objective était de 61 % (dont 15 % de réponses complètes) et le taux de survie globale à 1 an était de 89 %. Il est utile de noter que la population de cette étude avait des caractéristiques plutôt favorables pour une phase précoce :
– en 1re ligne pour 87 % (seulement 10 % ayant eu une TC) ;
– le taux de PDL1 positifs était de 83 % ;
– 56 % des patients avaient un stade M1C et seulement 25 % des LDH élevées.

Cette étude de phase I semble conforter l'hypothèse que la réduction de la dose d'IPI (1 mg/kg au lieu de 3 mg/kg) associée au pembrolizumab permet de conserver une bonne efficacité, avec une toxicité jugée acceptable mais restant élevée par rapport à la monothérapie anti-PD1. D'autres modalités d'administration et de doses d'IPI (toutes les 6 ou 12 semaines), associé à un anti-PD1 sont en cours d'évaluation, aussi bien en situation adjuvante que métastatique.

● *T-VEC : un OGM au secours des immunothérapies ?*

Parmi les stratégies d'optimisation des anti-PD1, l'association au T-VEC est une piste sérieuse pour augmenter l'infiltrat T CD8 + tumoral. Le T-VEC (talimogene laherparepvec) est la première immunothérapie oncolytique injectable ayant obtenu une AMM aux États-Unis en 2015 sur la base d'un essai de phase III sur une population de mélanomes peu agressifs (étude OPTIM). Injecté directement dans la tumeur (cutanée ou ganglionnaire), le T-VEC est un herpès virus HSV1 génétiquement modifié pour diminuer sa pathogénicité et se répliquer sélectivement dans les cellules tumorales jusqu'à les lyser. Il y a alors libération d'antigènes tumoraux et de GM-CSF (qui augmente le recrutement des cellules dendritiques), d'où une stimulation de la réponse immunitaire anti-tumorale, non seulement locale mais aussi à distance. Très bien toléré (syndromes pseudo-grippaux modérés et douleurs au point d'injection), il s'est avéré efficace essentiellement dans les mélanomes locorégionaux lentement évolutifs. Il est désormais testé en association avec d'autres immunothérapies systémiques, comme l'ipilimumab ou le pembrolizumab.

Les premiers résultats de l'association IPI (3 mg/kg) + T-VEC (tous les 15 jours) dans une étude de phase Ib portant sur 19 patients (NTC017400297) avaient montré en 2016 des taux de réponse objective de 50 % (dont 22 % de RC) avec 26 % d'EI de grade 3-4.

L'Année thérapeutique

Dans la phase II publiée en 2017, 198 patients étaient randomisés soit en IPI (3 mg/kg), soit en IPI + T-VEC [19]. Avec une évaluation en irRC (plus "favorable" que la méthode RECIST), une meilleure réponse était observée dans le bras IPI + T-VEC (39 % *versus* 18 % pour l'IPI seul ; p = 0,002). On n'observait toutefois pas de différence de SSP entre les 2 bras et les données de survie globale sont encore immatures. La fréquence des EI sévères était de 45 % pour la combinaison et de 35 % pour l'IPI seul.

L'association pembrolizumab (200 mg tous les 15 jours) + T-VEC a montré dans une belle étude de phase Ib publiée dans *Cell* [20] un taux de réponse de 62 % (dont 33 % de RC ; critères irRC) sur 21 mélanomes métastatiques, dont 43 % de stades peu avancés (IIIB/IIIC/IVM1a). Ces résultats très encourageants – bien que sur un effectif réduit et une population "favorable" – demandent à être confirmés dans un essai de phase III (pembrolizumab + T-VEC *versus* pembrolizumab + placebo) dont le recrutement vient de se terminer (essai MASTERKEY-NCT02263508). Toutefois, les données de recherche translationnelle (issues de biopsies multiples) de cette étude précoce confortent déjà l'idée que le T-VEC injectable est à même de modifier le micro-environnement tumoral pour potentialiser les effets de l'anti-PD1 (augmentation de l'infiltrat T CD8 +, expression de PDL1, signature IFN γ, etc.)

Ces différents résultats, quoique précoces, confortent l'idée que l'association du T-VEC à une immunothérapie permettrait quasiment de doubler le taux de réponse de la monothérapie, au prix d'une augmentation de la toxicité qui ne semble pas limitante. Il faut néanmoins rester vigilants dans l'analyse de ces études où la présence de lésions injectables est requise, car le risque de sélection de maladies lentement progressives existe. Il convient donc de bien regarder les caractéristiques pronostiques des populations. L'association anti-PD1 + T-VEC est également évaluée dans d'autres cancers, notamment ORL.

Microbiote : ces micro-organismes qui nous gouvernent…

Depuis 2015, nous savons que les micro-organismes qui nous habitent (peau, tube digestif et autres) et qui constituent le microbiote interagissent de façon importante avec notre système immunitaire, y compris dans sa fonction antitumorale. L'équipe de Gustave Roussy confirme certaines hypothèses préclinIques sur une cohorte de 26 patients atteints de mélanome traités par ipilimumab, chez lesquels des prélèvements de selles étaient effectués prospectivement avant et tout au long du traitement, avec séquençage de l'ARN 16S [21]. On n'observait pas de modification notable de la flore sous IPI, sauf en cas de survenue de colite. Les auteurs retrouvent une association entre un certain phénotype microbiotal à la *baseline* et la réponse sous IPI (avec notamment une plus grande représentation de *Bacteroides* chez les patients peu répondeurs et sans colite) mais aussi chez les patients développant une colite (plus grande fréquence du genre *Firmicutes*). Même si nous ne contrôlons pas tous les facteurs qui influent sur la composition du microbiote, ces résultats sont très intéressants dans la recherche de marqueurs prédictifs de réponse ou de toxicité immune, qui manquent encore cruellement pour guider nos choix thérapeutiques.

CBC multiples, syndrome de Gorlin : que penser des schémas de prises intermittentes de vismodegib ?

Le vismodegib est le premier inhibiteur de Hedgehog ayant obtenu une AMM pour les carcinomes basocellulaires (CBC) localement avancés ou métastatiques ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie. Son efficacité dans les CBC multiples chez les patients atteints de syndrome de Gorlin-Goltz (ou nævomatose basocellulaire) avait été mise en évidence en 2012, mais avec un taux d'arrêt du traitement pour EI supérieur à 50 %, ce qui est problématique dans une maladie génétique, donc chronique. Afin d'améliorer l'observance, deux schémas d'administration discontinue de vismodegib ont été testés dans une étude de phase II multicentrique chez des patients porteurs de CBC multiples (dont 37 % avec syndrome de Gorlin). 229 patients ont été randomisés en double aveugle dans 2 bras pendant 73 semaines [22] :
– bras A : vismodegib 150 mg/j en continu pendant 3 mois, puis alternance de périodes de 2 mois sous placebo et de 3 mois sous vismodegib ;
– bras B : vismodegib 150 mg/j pendant 6 mois, puis alternance de périodes de 2 mois sous placebo et de 2 mois sous vismodegib.

En intention de traiter, le pourcentage moyen de réduction du nombre de CBC par rapport à la *baseline* était de 62 % dans le bras A et de 54 % dans le bras B (différence non significative, sauf pour le sous-groupe de patients sans syndrome de Gorlin). Seulement 52 % des patients ont pu compléter les 73 semaines de traitement prévues. Le profil d'EI était similaire entre les 2 bras en termes de crampes (A : 72,8 % ; B : 82,3 %), dysgueusie (A : 65,8 % ; B : 66,4 %) ou alopécie (A : 63,2 % ; B : 64,6 %), mais le taux d'arrêt prématuré était supérieur dans le bras B : 50 % contre 44 % dans le bras A, majoritairement pour cause de tolérance. Un EI lié au traitement de grade ≥ 3 était rapporté chez 30 % des patients, soit un chiffre inférieur à l'étude STEVIE (CBC localement avancés), qui était de 44 %. L'article ne mentionne pas le taux de "rechute" des CBC traités à l'arrêt du traitement, ni bien sûr le risque potentiel de développement de résistance ou de développement de carcinomes épidermoïdes cutanés sous traitement, qui sont des préoccupations non négligeables au quotidien.

Lymphomes T cutanés

Les lymphomes T cutanés (LTC) constituent un groupe de lymphomes rares, très hétérogènes par leur présentation et leur pronostic, avec un fort impact sur la qualité de vie. Les inhibiteurs des histones déacétylases (vorinostat, romidepsine) sont approuvés par la FDA mais pas en Europe. Ils sont disponibles en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Parmi les anticorps monoclonaux innovants qui devraient prochainement obtenir une AMM, on notera particulièrement le brentuximab vedotin et le mogamulizumab.

Le brentuximab vedotin (BV) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD30 conjugué à un agent cytotoxique antimicrotubule provoquant une apoptose cellulaire, très efficace dans les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes anaplasiques à larges cellules (ALCL). Dans les études de phase II sur divers LTC (y compris la papulose lymphomatoïde), les taux de réponse se situaient aux alentours de 70 %, avec des résultats un peu moins bons dans les mycosis fongoïde (MF) et syndromes de Sézary (SS). Une étude de phase III publiée en 2017 dans *The Lancet* [23] comparait le BV (perfusion tous les 21 jours) à un traitement conventionnel (méthotrexate ou bexarotène) dans des LTC CD30 + préalablement traités : 97 MF et 31 ALCL primitivement cutanés (pc-ALCL). Le taux de réponse pour le BV était de 56 % contre 12 % pour le comparateur conventionnel. Le taux d'EI sévères était de 41 % sous BV, le principal EI limitant étant la neuropathie sensitive, retrouvée dans plus de 65 % des cas.

CCR4 est une chémokine surexprimée dans certains lymphocytes tumoraux et dans les T régulateurs. Le mogamulizumab (Moga) est un anticorps monoclonal anti-CCR4 qui augmente la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Il avait déjà montré une particulière efficacité sur la composante circulante de lymphomes T très agressifs. Une étude de phase III présentée en décembre 2017 à l'ASH [24] a montré une nette supériorité du Moga sur le vorinostat chez 372 MF ou SS prétraités, à la fois en termes de SSP (7,7 mois contre 3,1 mois), de taux de réponse objective (28 % contre 4,8 %) et d'amélioration de la qualité de vie. Le taux de réponse était encore meilleur dans les SS (37 %) et les principaux EI étaient un *rash* cutané et des réactions lors de la perfusion.

La révolution qu'a connue le mélanome avec les anticorps monoclonaux est peut-être en passe d'arriver pour les LTC pour lesquels on manquait cruellement de traitements efficaces et bien tolérés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
2. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;376:2211-2222.
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M *et al.* Adjuvant Nivolumab *versus* Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1824-1835.
4. Long GV, Hauschild A, Santinami M *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1813-1823.
5. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA *et al.* Binimetinib *versus* dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:435-445.
6. Valpione S, Carlino MS, Mangana J *et al.* Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 2018;91:116-124.
7. Schreuer M, Jansen Y, Planken S *et al.* Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:464-472.
8. 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;18:863-873.
9. Parakh S, Park JJ, Mendis S *et al.* Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer*, 2017;116:1558-1563.
10. Arasaratnam M, Hong A, Shivalingam B *et al.* Leptomeningeal melanoma-A case series in the era of modern systemic therapy. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018;31:120-124.
11. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C *et al.* Ipilimumab 10 mg/kg *versus* ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:611-622.
12. Schachter J, Ribas A, Long GV *et al.* Pembrolizumab *versus* ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl*, 2017;390:1853-1862.
13. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1345-1356.
14. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D *et al.* Dabrafenib plus trametinib *versus* dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*, 2017;28:1631-1639.
15. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS *et al.* Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*, 2017;35:3807-3814.
16. Pollack MH, Betof A, Dearden H *et al.* Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*, 2018;29:250-255.

L'Année thérapeutique

17. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J *et al*. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev*, 2017;57:36-49.
18. Long GV, Atkinson V, Cebon JS *et al*. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:1202-1210.
19. Chesney J, Puzanov I, Collichio F *et al*. Randomized, Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab *Versus* Ipilimumab Alone in Patients With Advanced, Unresectable Melanoma. *J Clin Oncol*, 2017;JCO2017737379.
20. Ribas A, Dummer R, Puzanov I *et al*. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell*, 2017;170:1109-1119.e10.
21. Chaput N, Lepage P, Coutzac C *et al*. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*, 2017;28:1368-1379.
22. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A *et al*. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:404-412.
23. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM *et al*. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet Lond Engl*, 2017;390:555-566.
24. Mogamulizumab Tops Standard of Care for CTCL. *Cancer Discov*, 3 janv 2018;

Les auteurs ont déclaré les conflits d'intérêts suivants : BMS, ROCHE (consultant) ; BMS, ROCHE, GSK/Novartis, MSD (support for travel/congress) ; BMS, ROCHE-Genentech, GSK, Amgen, GSK/Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca (clinical trials).