Revues générales

Mélanome : où en sommes-nous aujourd'hui ?

RÉSUMÉ : Le mélanome représente un problème majeur de santé publique dont l'incidence est en constante augmentation. Le développement de nouvelles techniques d'imagerie cutanée non invasives facilite le diagnostic précoce de mélanome et le suivi des patients à risque.
Ces dernières années, la compréhension des mécanismes moléculaires et immunologiques impliqués dans le développement du mélanome a conduit à l'avènement de deux nouveaux traitements : l'immunothérapie et la thérapie ciblée. Ces nouvelles armes thérapeutiques ont considérablement amélioré le pronostic des patients métastatiques avec, dans certains cas, des possibilités de guérison.
Les données d'efficacité au stade métastatique ont conduit à l'utilisation de ces molécules en situation adjuvante avec des résultats spectaculaires, puis très récemment en situation néoadjuvante où un signal d'efficacité encourageant est observé. Néanmoins, des progrès sont encore nécessaires. De nombreuses études sont en cours pour développer de nouvelles molécules en monothérapie ou en association aux traitements existants ainsi que pour définir des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements dans le but de développer une stratégie thérapeutique personnalisée pour chaque patient.

P. TÉTU, B. BAROUDJIAN, J. DELYON, C. LEBBÉ
Service de Dermatologie, Université Diderot-Paris 7, Inserm U976, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

De nombreux progrès dans la prise en charge du mélanome ont été réalisés ces dernières années avec l'amélioration des stratégies de dépistage et le développement de nouvelles armes thérapeutiques. Les inhibiteurs des *check-points* immunitaires et les inhibiteurs de BRAF et MEK ont révolutionné le traitement du mélanome métastatique, conduisant à leur utilisation en situation adjuvante chez les patients à haut risque, puis très récemment en indication néoadjuvante dans de petites séries. La technique du ganglion sentinelle et l'arrivée d'une nouvelle classification AJCC (*American Joint Committe on Cancer*) ont permis de mieux définir les patients à haut risque pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant.

Néanmoins, le choix de la meilleure option thérapeutique au moment le plus propice au cours de la prise en charge du patient reste un défi majeur ainsi que l'identification de facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement. Le but de cet article est de synthétiser les avancées récentes dans la prise en charge du mélanome, depuis le dépistage jusqu'au stade métastatique, afin d'aider le clinicien à définir la prise en charge thérapeutique la plus adaptée à chaque patient.

Dépistage du mélanome

Le dépistage du mélanome est un enjeu majeur de santé publique. Plusieurs études ont mis en évidence que l'association de la dermatoscopie à l'examen clinique était supérieure à la clinique seule pour poser le diagnostic de mélanome. Récemment, les progrès informatiques et notamment la création de base de données de masse ont permis le développement d'algorithme d'apprentissage

profond (*deep learning*), pouvant être appliqué à de nombreux domaines et notamment au dépistage de mélanome. Dans une étude publiée en 2018 dans *Annals of Oncology*, la performance du diagnostic de mélanome à partir d'images dermatoscopiques du système réseau neuronal convolutif (CNN) de GoogleNet Inception v4 a été comparée à celle de 58 dermatologues membres de la Société internationale de dermatoscopie dont 30 experts [1]. Après un entraînement du CNN sur 300 lésions (20 % de nævi bénins et 80 % de mélanomes), une série de 100 cas devant être classés de façon binaire en lésion bénigne ou maligne était proposée au CNN et aux dermatologues (1er niveau : dermatoscopie seule ; 2e niveau : dermatoscopie + informations cliniques).

En utilisant la même sensibilité diagnostique que celle des dermatologues, le CNN montrait une spécificité supérieure (82,5 % *versus* 71,1 % ; p < 0,01 pour le 1er niveau et 82,5 % *versus* 75,7 % ; p < 0,01 pour le 2e niveau) [1]. Ces résultats sont concordants avec les données publiées en 2017 dans *Nature* par Esteva *et al.*, montrant que les performances du CNN dans le diagnostic différentiel entre carcinomes cutanés et kératoses séborrhéiques et entre nævi et mélanomes étaient équivalentes à celles d'un panel de 21 dermatologues certifiés [2]. Bien que nécessitant une validation médicale en situation de vie réelle et une utilisation prudente, ce nouvel outil scientifique représente une aide majeure au diagnostic de mélanome et pourrait considérablement améliorer les performances du dépistage.

De façon parallèle, les avancées technologiques récentes ont permis le développement de consultations de télédermatologie avec la possibilité d'envoi de clichés de dermatoscopie. Une étude rétrospective publiée en janvier 2019 dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* a comparé l'efficacité de ce nouveau mode de dépistage à distance à un dépistage organisé en "face à face" entre le patient et le dermatologue [3]. En comparaison avec le dépistage "face à face", la télédermatologie *via* Stentor® avec envoi de clichés de dermatoscopie était associée à une augmentation de 9 % de la probabilité de détection d'un cancer cutané, une diminution de 4 % de la probabilité d'une biopsie cutanée (RR : 0,96 : IC 95 % : 0,93-0,99) et une diminution de 39 % du nombre de consultations "face à face" (RR : 0,61 ; IC 95 % : 0,57-0,65) [3]. Dans l'avenir, le développement de la télédermatologie pourrait faciliter l'accès au dépistage des cancers cutanés des populations les plus isolées et des populations à risque, réduire les délais de consultation et ainsi augmenter la précocité du diagnostic.

Facteurs prédictifs de réponse aux traitements

Plusieurs facteurs prédictifs de réponse ont été récemment mis en évidence mais de nouvelles études sont nécessaires pour identifier comme facteurs prédictifs d'autres paramètres cliniques, biologiques, immunologiques ou moléculaires.

Dans une large étude rétrospective incluant 2 046 patients avec mélanome métastatique, l'obésité était associée à une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression en comparaison des patients présentant un indice de masse corporelle normal en cas de traitement par immunothérapie ou par thérapie ciblée mais pas en cas de traitement par chimiothérapie [4]. Cette association inverse entre obésité et survie était présente chez les patients de sexe masculin mais pas chez les patients de sexe féminin [4].

Le rôle protecteur du sexe masculin sur la survie globale a été mis en évidence [5] récemment dans une méta-analyse incluant 11 351 patients présentant un cancer avancé ou métastatique dont 32 % de mélanomes traités par immunothérapie.

Le rôle de l'âge a aussi été démontré comme facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie puisque, chez 538 patients traités par anti-PD1 pour un mélanome avancé, la réponse au traitement était meilleure chez les patients âgés de plus de 60 ans [6].

Ces données ont été confirmées dans un modèle murin de mélanome où les souris jeunes présentaient une population de lymphocytes T régulateurs plus importante que les souris âgées, ce qui pourrait expliquer les résultats cliniques [6].

Classification AJCC 8e édition

En 2017, une nouvelle classification de l'AJCC pour le mélanome a été publiée afin de mieux définir des groupes homogènes de malades présentant un pronostic similaire. Cette classification est particulièrement utile à l'ère actuelle des traitements adjuvants.

Les principaux changements observés avec la 8e classification de l'AJCC sont les suivants [7] :
– concernant la tumeur primitive : la définition d'un nouveau stade T1 (T1a : < 0,8 mm sans ulcération ; T1b : < 0,8 mm avec ulcération ou entre 0,8 et 1 mm avec ou sans ulcération) ;
– concernant les ganglions lymphatiques : le nombre de ganglions atteints différencie les stades N1, N2 et N3. On distingue l'atteinte ganglionnaire infraclinique (N1a, N2a, N3a), clinique (N1b, N2b, N3b) et la présence de métastases en transit, satellites ou microsatellites (N1c, N2c, N3c) ;
– concernant le stade III, celui-ci a été divisé en 4 sous-catégories IIIA, IIIB, IIIC et IIID (contre 3 précédemment) ;
– pour ce qui concerne les métastases à distance : une nouvelle catégorie comprenant les atteintes du système nerveux central a été différenciée dans les stades M1d, de même, une sous-catégorie a été créée au sein de chaque stade M1, 2, 3 et 4 selon le niveau de LDH (normal ou élevé).

Revues générales

Prise en charge thérapeutique du mélanome

1. Procédure du ganglion sentinelle et conduite à tenir en cas de ganglion sentinelle positif

Le statut du ganglion sentinelle est un facteur pronostique important du mélanome primitif et conditionne aujourd'hui la possibilité d'un traitement adjuvant. L'exérèse du ganglion sentinelle est systématiquement recommandée en cas de mélanome de Breslow supérieur à 1 mm et peut être proposée dans les mélanomes de Breslow de 0,8 à 1 mm quel que soit le statut de l'ulcération ou de moins de 0,8 mm ulcérés. Il n'y a pas d'indication à pratiquer la recherche du ganglion sentinelle dans les mélanomes de Breslow inférieurs à 0,8 mm non ulcérés. En cas de positivité du ganglion sentinelle, il a longtemps été recommandé de pratiquer un curage ganglionnaire. Cependant, suite à la publication de deux études prospectives randomisées multicentriques récentes, l'intérêt du curage ganglionnaire chez les patients présentant un mélanome avec ganglion sentinelle positif a été fortement remis en question [8, 9] conduisant à un abandon de cette procédure.

>>> Dans l'étude MSLT2 (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*), 1 934 patients présentant un ganglion sentinelle positif (micrométastases à l'examen histologique standard ou détection par RT-PCR) ont été divisés en 2 groupes : curage ganglionnaire *versus* surveillance clinico-radiologique [8]. L'analyse en per-protocole ne montrait pas de différence de survie spécifique à 3 ans (86 % ± 1,3 % dans le groupe "curage" et 86 % ± 1,2 % dans le groupe "surveillance" ; p = 0,42) avec une médiane de suivi de 43 mois [8]. Le taux de survie sans maladie à 3 ans était discrètement supérieur dans le groupe "curage" (68 % *versus* 63 % ; p = 0,05), en lien avec une augmentation du taux de contrôle de la maladie au niveau régional à 3 ans dans ce même groupe (92 % *versus* 77 % ; p < 0,001) [8]. La présence de ganglions non sentinelles pathologiques au sein du curage (11,5 % des cas) était un facteur pronostique indépendant du risque de récurrence (HR : 1,78 ; p = 0,005) [8].

>>> Une seconde étude incluant 1 269 patients avec ganglion sentinelle positif précédemment publiée rapportait l'absence de différence en termes de survie globale et de survie sans récidive entre les patients traités par curage ganglionnaire et les patients bénéficiant d'une surveillance clinico-radiologique [9]. Ces résultats concordants sur l'absence de bénéfice en survie globale et survie sans récidive du curage en cas de ganglion sentinelle positif [8, 9] ont conduit à abandonner cette pratique thérapeutique. Le curage ganglionnaire reste cependant recommandé en cas de macrométastases ganglionnaires.

2. Traitement adjuvant dans le mélanome

Suite aux résultats encourageants d'études randomisées de grande taille évaluant les différentes molécules indiquées dans le traitement du mélanome métastatique en situation adjuvante, les patients présentant un mélanome de stade III ou IV réséqués peuvent maintenant bénéficier des traitements adjuvants.

Les données des différentes molécules thérapeutiques évaluées en situation adjuvante sont décrites dans le ***tableau I***.

>>> Immunothérapie

- ***Ipilimumab***

L'ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses puis tous les 3 mois pendant 3 ans) a été évalué en situation adjuvante chez les patients présentant un mélanome de stade IIIA, B ou C après curage ganglionnaire complet dans une étude de phase III randomisée en double aveugle *versus* placebo [10]. Avec une médiane de suivi de 5,3 ans, le taux de survie sans récurrence à 5 ans et le taux de survie globale à 5 ans étaient significativement supérieurs avec l'ipilimumab (40,8 % et 65,4 % dans le groupe ipilimumab *versus* 30,3 % et 54 % dans le groupe placebo respectivement) [10]. Cependant, ce bénéfice en survie globale et sans récidive était à mettre en balance avec une toxicité très élevée : 41 % d'effets indésirables imputables (EI) de grade 3 ou 4 et 5 décès liés à la toxicité de l'ipilimumab [10]. L'ipilimumab a ainsi obtenu une autorisation de la FDA (*Food and Drug Administration*) en situation adjuvante mais n'a pas l'AMM européenne dans cette indication. En effet, une toxicité particulièrement élevée ne paraît pas acceptable en situation

	RFS médiane	RFS à 1 an (%)	RFS à 2 ans (%)	RFS à 3 ans (%)	RFS à 4 ans (%)	EI grade 3 – 4 (%)
Ipilimumab [11]	NA	60,8 %	-	-	-	45,9 %
Nivolumab [11]	NA	70,5 %	-	-	-	14,4 %
Pembrolizumab [12]	-	75,4 %	-	-	-	7,1 %
Vemurafenib [14]	G1 : NA G2 : 23,1 mois	-	-	-	-	57 %
Dabrafenib et trametinib [13]	NA	88 %	67 %	59 %	54 %	41 %

Tableau I : Efficacité et toxicité des thérapeutiques évaluées en situation adjuvante dans le mélanome. NA : non atteinte ; - : données non disponibles ; RFS : survie sans récurrence ; EI : effets indésirables ; G1 : stade IIC-IIIA-IIIB ; G2 : stade IIIC.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- L'âge, le sexe masculin et l'obésité sont des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie.
- Le curage ganglionnaire en cas de ganglion sentinelle positif ne montre aucun bénéfice sur la survie globale.
- L'immunothérapie par anti-PD1 et la thérapie ciblée par anti-BRAF et anti-MEK en situation adjuvante augmentent la survie sans progression chez les patients à haut risque de récidive après résection complète.

adjuvante et l'utilisation de l'ipilimumab en adjuvant n'est actuellement pas recommandée. Néanmoins, la posologie de 10 mg/kg est plus élevée que celle recommandée actuellement en situation métastatique (3 mg/kg). Une étude comparant l'ipilimumab aux posologies de 10 mg/kg et 3 mg/kg *versus* l'interféron à hautes doses est actuellement en cours dans les mélanomes de stades IIIB, IIIC et IV réséqués avec des résultats attendus prochainement (ECOG-E1609).

● *Anti-PD1*

Une étude de phase III prospective randomisée multicentrique en double aveugle a comparé le nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours pendant 1 an) *versus* l'ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses puis tous les 3 mois pour une durée totale de 1 an) en traitement adjuvant des patients ayant des mélanomes de stade IIIB, IIIC ou stade IV entièrement réséqués [11]. Un gain significatif en survie sans récidive à 12 mois était observé avec le nivolumab (70,5 % dans le groupe nivolumab *versus* 60,8 % dans le groupe ipilimumab ; HR : 0,65) [11]. La tolérance du nivolumab apparaissait acceptable avec 14 % d'effets indésirables (EI) imputables de grade 3 ou 4 et aucun décès imputable au traitement (*versus* 46 % d'EI de grade 3 ou 4 et 2 décès sous ipilimumab) [11].

Le pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines pendant 1 an chez les patients présentant un mélanome de stade IIIA, B ou C après curage complet a démontré sa supériorité sur le placebo avec un taux de survie sans récidive à 1 an de 75,4 % *versus* 61 % respectivement (HR : 0,57 ; p < 0,0001). Concernant la toxicité, des EI imputables de grade 3 ou 4 étaient observés chez 7,1 % et 0,6 % des patients sous pembrolizumab et placebo respectivement et un décès sous pembrolizumab des suites d'une myosite a été observé [12].

Le nivolumab et le pembrolizumab ont ainsi obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2018 pour la prise en charge adjuvante des patients atteints de mélanome de stade III ou IV (AJCC 8e édition) après résection complète.

● *Association nivolumab et ipilimumab*

L'association nivolumab et ipilimumab est actuellement en cours d'évaluation en situation adjuvante après résection complète d'un mélanome de stade IIIA/B/C/D ou stade IV en comparaison du nivolumab seul (CheckMate 915).

>>> Thérapie ciblée

Chez les patients présentant un mélanome muté BRAF V600E ou V600K de stade III complétement réséqué, le traitement par association dabrafenib et trametinib pendant 1 an a démontré un bénéfice en survie sans récidive, avec un risque de récidive ou de décès diminué de 53 % *versus* placebo, et un bénéfice en survie sans métastase à distance, avec un risque de métastases à distance ou de décès diminué de 47 % *versus* placebo [13]. Des EI de grade 3 ou 4 liés au traitement étaient rapportés chez 41 % *versus* 14 % des patients des groupes association et placebo respectivement. Le dabrafenib en association au trametinib a ainsi obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2018 pour la prise en charge adjuvante des patients atteints de mélanome BRAF muté de stade III ou IV (AJCC 8e édition) après résection complète. En revanche, la monothérapie par vemurafenib en adjuvant chez les patients avec mélanome BRAF muté de stade IIC, IIIA, B ou C évaluée dans l'étude BRIM8 a échoué à montrer sa supériorité sur le placebo en survie sans récidive [14].

>>> Synthèse en situation adjuvante

Les patients atteints de mélanomes de stade IIIA/B/C/D ou stade IV complétement réséqués sont éligibles à un traitement adjuvant. Le statut mutationnel BRAF doit être déterminé avant l'instauration du traitement adjuvant, soit sur la lésion primitive, soit sur les lésions secondaires. En cas de mutation BRAF, l'association par dabrafenib et trametinib ou une immunothérapie par anti-PD1 peuvent être prescrites sans qu'une option ne puisse être privilégiée par rapport à l'autre. Chez les mélanomes BRAF sauvages, seule l'immunothérapie par anti-PD1, nivolumab ou pembrolizumab est recommandée. Le traitement adjuvant par interféron, ipilimumab ou anti-BRAF en monothérapie n'est pas recommandé en raison d'un mauvais rapport bénéfice/risque.

3. Traitement néoadjuvant

Plusieurs études précliniques ont suggéré que l'utilisation de l'immunothérapie en traitement néoadjuvant pourrait être supérieure à une prise en charge adjuvante. Quelques études de petite taille ont ainsi exploré la faisabilité de cette approche en situation clinique.

Dans une étude publiée récemment dans *Nature Medicine*, 20 patients avec mélanome de stade III macroscopique ont été randomisés pour recevoir une combithérapie par nivolumab et ipilimumab en situation adjuvante (4 cycles après chirurgie) ou en situation néoadjuvante (2 cycles avant chirurgie et 2 cycles après chirurgie) [15]. La prise en charge néoadjuvante a permis des taux de réponses majeurs tant sur le plan clinique (aucune rechute à une médiane de suivi de 25,6 mois) qu'histologique (78 % de réponses anatomopathologiques) et immunologique (plus de clones cellulaires T résident dans la tumeur que dans le groupe "adjuvant") [15]. Cependant, la toxicité était majeure avec 90 % d'EI de grade 3 ou 4 dans les 2 groupes [15].

Parallèlement, une étude de phase II randomisée a comparé le nivolumab à la combithérapie par nivolumab et ipilimumab dans la prise en charge néoadjuvante de 23 patients avec mélanome à haut risque de récidive résécable [16]. La combithérapie entraînait un taux de réponse majeur, supérieur à celui observé sous nivolumab en monothérapie (73 % *versus* 25 % de réponses objectives selon RECIST et 45 % *versus* 25 % de réponses anatomopathologiques respectivement) mais au prix d'une toxicité élevée (73 % d'EI de grade 3 *versus* 8 % respectivement) [16].

La faisabilité de cette approche néoadjuvante en situation de vie réelle a été validée dans une étude rétrospective incluant 23 patients avec mélanome de stade III [17]. Sur les 7 patients avec maladie non résécable initialement, 5 ont pu être reclassés en stade résécable après traitement néoadjuvant [17]. Une réponse complète a été observée chez 26 % des patients et le taux de survie à 5 ans était de 84 % [17]. Néanmoins, 65 % des patients avaient progressé avec une médiane de survie sans progression de 11 mois [17]. Bien que l'approche néoadjuvante semble prometteuse, cette stratégie doit continuer d'être évaluée au sein d'études cliniques. Des essais randomisés sont nécessaires pour optimiser le schéma thérapeutique en situation néoadjuvante et mettre au point des biomarqueurs pertinents.

4. Prise en charge au stade métastatique

Les traitements actuellement disponibles au stade métastatique sont, d'une part, l'immunothérapie avec les anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) et un anti-CTLA4 (ipilimumab) et, d'autre part, la thérapie ciblée avec les associations d'inhibiteurs de BRAF et de MEK (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib et plus récemment encorafenib + binimetinib).

Avec une médiane de suivi de 4 ans pour l'étude CheckMate 067 comparant la combithérapie par nivolumab et ipilimumab et la monothérapie par nivolumab à la monothérapie par ipilimumab dans le mélanome avancé en 1re ligne de traitement, la combithérapie restait le traitement le plus efficace même si le bénéfice par rapport à la monothérapie par nivolumab restait faible [18]. La principale limitation de la combithérapie est la toxicité majeure avec 59 % d'EI de grade 3 ou 4, largement supérieure à celle du nivolumab en monothérapie (22 % d'EI de grade 3 ou 4) [18]. La combithérapie semble donc actuellement à réserver aux patients en bon état général, sans comorbidités majeures, avec un taux de LDH élevé, un volume tumoral important, des localisations menaçantes ou encore une cinétique d'évolution rapide. Des facteurs pronostiques et prédictifs sont en cours de développement afin de définir la prise en charge thérapeutique la mieux adaptée à chaque patient et d'optimiser le rapport bénéfice/risque.

Concernant les patients avec un mélanome muté BRAF, une nouvelle association d'anti-BRAF et anti-MEK, l'encorafenib et le binimetinib, est aujourd'hui disponible. Cette association a démontré une efficacité élevée avec une médiane de survie de 33,6 mois *versus* 16,9 mois pour le vemurafenib seul [19]. Le profil de tolérance apparaissait excellent puisque les EI de grade 3 ou 4 observés chez plus de 5 % des patients sous encorafenib et binimetinib étaient une augmentation des gamma-glutamyl transférases (9 %), une augmentation des CPK (créatine phosphokinase) (7 %) et une hypertension (6 %). Les EI de grade 3 ou 4 de type photosensibilité et fièvre étaient tous deux observés chez moins de 5 % des patients [19].

En cas de métastases cérébrales de mélanome, un traitement par radiothérapie cérébrale stéréotaxique associé au traitement systémique doit être systématiquement envisagé. En effet, dans une étude incluant 262 patients avec métastases cérébrales de mélanome traitées par immunothérapie ou thérapie ciblée, un traitement par radiothérapie concomitante au traitement systémique était associé à une réduction significative de 40 % du risque de décès [20]. Une étude de phase II évaluant l'association dabrafenib et trametinib chez les patients présentant un mélanome BRAF muté avec métastases cérébrales a montré une efficacité satisfaisante avec un taux de réponse intracrânienne de 44 à 59 % et extracrânienne de 41 à 75 % mais les durées de réponse étaient courtes avec une médiane de réponse intracrânienne de 5,5 à 8,3 mois [21]. Deux études évaluant la combithérapie par nivolumab et ipilimumab chez les patients présentant des métastases cérébrales de mélanome ont montré une efficacité majeure avec un taux de réponse intracrânienne de 57 % et 46 % respectivement et extracrânienne de 56 % et 57 % respectivement, faisant de cette thérapeutique une option à envisager en 1re ligne chez les patients avec métastases cérébrales de mélanome [22, 23].

Afin d'améliorer l'efficacité des traitements actuellement disponibles, des associations sont actuellement en cours d'évaluation. Un essai randomisé de phase II comparant le pembrolizumab en monothérapie ou en association à

Revues générales

l'epacadostat, un inhibiteur d'IDO1, était malheureusement négatif. Les données d'efficacité d'autres molécules en association aux anti-PD1 sont attendues : T-VEC (virus oncolytique dérivé du virus herpès : *Talimogène Laherparepvec*), agonistes de TLR9, anti-TIGIT, anti-TIM3 ou anti-LAG3. De plus, pour les patients avec mélanome muté BRAF, les résultats des essais combinant anti-PD1 et thérapie ciblée seront bientôt disponibles.

Conclusion

La prise en charge du mélanome a bénéficié ces dernières années de l'amélioration des stratégies de dépistage et de suivi. La découverte de nouvelles molécules thérapeutiques a considérablement amélioré la survie des patients au stade métastatique puis leur développement en situation adjuvante et bientôt néoadjuvante. L'identification de nouvelles associations thérapeutiques afin d'améliorer les taux de réponse et de nouveaux biomarqueurs prédictifs constituent les défis de ces prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R *et al.* Man against machine: diagnostic performance of a *deep learning* convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*, 2018;29:1836-1842.
2. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA *et al.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 2017;542:115-118.
3. Marwaha S, Fevrier HB, Alexeeff SE *et al.* Comparative Effectiveness Study of Face-to-Face and Teledermatology Workflows for Diagnosing Skin Cancer. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:1099-1106.
4. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR *et al.* Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol*, 2018;19:310-322.
5. Conforti F, Pala L, Bagnardi V *et al.* Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2018;19:737-746.
6. Kugel CH, Douglass SM, Webster MR *et al.* Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res*, 2018;24:5347-5356.
7. 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.
8. 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.
9. Leiter U, Stadler R, Mauch 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;17:757-767.
10. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ *et al.* Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016;375:1845-1855.
11. 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.
12. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M *et al.* Adjuvant Pembrolizumab *versus* Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2018;378:1789-1801.
13. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D *et al.* Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*, 2018:JCO1801219.
14. Maio M, Lewis K, Demidov L *et al.* Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:510-520.
15. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF *et al.* Neoadjuvant *versus* adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*, 2018;24:1655-1661.
16. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA *et al.* Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*, 2018;24:1649-1654.
17. Jakub JW, Racz JM, Hieken TJ *et al.* Neoadjuvant systemic therapy for regionally advanced melanoma. *J Surg Oncol*, 2018;117:1164-1169.
18. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone *versus* ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol,* 2018;19:1480-1492.
19. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ *et al.* Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib *versus* vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1315-1327.
20. Tétu P, Allayous C, Oriano B *et al.* Impact of radiotherapy administered simultaneously with systemic treatment in patients with melanoma brain metastases within MelBase, a French multicentric prospective cohort. *Eur J Cancer*, 2019;112:38-46.
21. 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.
22. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*, 2018;379:722-730.
23. Long GV, Atkinson V, Lo S *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.

P. Tétu, B. Baroudjian et J. Delyon ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.
C. Lebbé a déclaré les liens d'intérêts suivants : Roche, BMS (subventions et honoraires), Novartis, MSD, Amgen, Pierre Fabre, Pfizer, Incyte (honoraires).