Revues générales

Le mélanome en 2021 : que faut-il savoir ?

RÉSUMÉ : L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge du mélanome ne cesse de se développer à la fois sur les classes de molécules actuellement disponibles, leur combinaison, en association ou en séquentiel, mais aussi sur leurs indications d'utilisation (mélanome métastatique, situation adjuvante ou néoadjuvante). Il s'agit d'un véritable changement de paradigme nous obligeant à repenser notre quotidien et celui des patients en termes de durée de traitement, de gestion des "flux", de prise en charge des toxicités…

L'immunothérapie se démarque comme le traitement de première intention aujourd'hui dans le mélanome au stade avancé, mais des progrès sont encore à faire pour définir au mieux les stratégies de traitement, notamment chez des sous-groupes de patients restant malgré tout de mauvais pronostic (forte charge tumorale et LDH élevées). Le traitement adjuvant du mélanome est maintenant entré dans le quotidien de la prise en charge des patients à haut risque de récidive et il est en cours d'essai pour les mélanomes de stade II. L'intervention dès le stade néoadjuvant semble être une approche prometteuse.

C. PAGÈS
Département d'oncologie médicale,
IUCT-O TOULOUSE.

L'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter et, bien qu'il ne s'agisse pas de la tumeur cutanée la plus fréquente, il est responsable à lui seul de 90 % de la mortalité par cancer cutané. Le diagnostic est souvent clinique et dermatoscopique, confirmé dans un second temps par l'analyse anatomopathologique. La classification actuelle TNM se fait selon la 8e version de l'AJCC. La prise en charge thérapeutique, à la fois au stade adjuvant et au stade avancé métastatique, a été révolutionnée ces dernières années par l'arrivée de nouvelles molécules comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Aussi, nous orienterons ce focus sur les changements récents dans ce domaine.

Nouvelle classification AJCC 8e édition

Avec l'avènement de ces nouvelles options thérapeutiques, "classifier" correctement les patients prend tout son sens afin d'évaluer au mieux leur pronostic et/ou risque de récidive. La 8e version de la classification AJCC du mélanome a été publiée en 2018 et présente un certain nombre de différences par rapport à la 7e version [1]. Les principaux points à souligner pouvant amener à une modification de la prise en charge sont les suivants :

– la distinction pour les T1 entre T1a et T1b sur un *cut-off* de Breslow à 0,8 mm pour la 8e version : la technique du ganglion sentinelle peut désormais être discutée dès le stade T1b, à savoir mélanome de Breslow < 0,8 mm et ulcéré ou mélanome de Breslow compris entre 0,8 et 1 mm ± ulcération. L'index mitotique n'apparaît plus pour les T1 dans cette 8e version, il reste cependant un facteur histopronostique important qui doit être renseigné. La survie spécifique liée au mélanome (MSS, *melanoma specific survival*) des patients stades I et II de la 8e édition est ainsi meilleure que celle

de ce même groupe de patients dans la 7e version. Cela tient au fait que la population de patients dans la 8e version est stadifiée selon le statut du ganglion sentinelle dès le stade II ;
– pour les stades III, un 4e sous-groupe est intégré dans la 8e version, les stades IIID correspondant aux tumeurs classées T4bN3 a, b ou c ;
– le taux de LDH fait partie intégrante de la classification 8e version, il s'agit d'un outil pronostique majeur indispensable à documenter, notamment pour les stades avancés (M1 [0] : LDH normales ; M1 [1] : LDH élevées) ;
– pour les stades IV, le groupe M1d correspond aux patients avec métastases du système nerveux central.

L'immunothérapie : extension du domaine des possibles

1. Au stade métastatique

Chacun d'entre nous sait aujourd'hui, y compris le grand public, que l'immunothérapie a révolutionné le domaine de la cancérologie. Pour le mélanome, les oncodermatologues ont été les premiers à assister à cette révolution avec l'ipilimumab, anticorps anti-CTLA4, première molécule à montrer une amélioration de la survie globale des patients. Depuis, d'autres inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires ont été développés et généralisés avec notamment les anticorps anti-PD1, plus efficaces et moins toxiques que l'ipilimumab et aujourd'hui indiqués en première ligne métastatique, ne laissant plus de place à l'ipilimumab utilisé seul en monothérapie.

Ces derniers mois ont été marqués par l'actualisation des données à 5 ans de la combinaison ipilimumab + nivolumab dans la prise en charge des patients atteints de mélanome avancé, naïfs de traitement quel que soit le statut mutationnel *BRAF* [2]. Dans cet essai comparant trois bras (nivolumab [1 mg/kg] + ipilimumab [3 mg/kg] toutes les 3 semaines pour 4 cycles suivis de nivolumab seul en entretien *versus* nivolumab seul *versus* ipilimumab seul), la médiane de survie globale n'est pas atteinte pour le bras d'association, elle est de 36,9 mois pour le bras nivolumab et de 19,9 mois pour l'ipilimumab. Le taux de survie globale à 5 ans est respectivement de 52 % pour la combinaison, 44 % pour le nivolumab, 26 % pour le bras ipilimumab. Le taux de réponse complète – dont on sait aujourd'hui qu'il est un marqueur important à considérer, notamment pour la notion de maintien de cette réponse dans le temps – est de 22 % dans le bras d'association. Cette supériorité de la combinaison est observée dans les sous-groupes de mauvais pronostic comme les patients à taux de LDH élevés, mais aussi pour les patients mutés *BRAF* (taux de survie à 5 ans de 60 %).

L'immunothérapie présente l'intérêt d'accéder enfin peut-être à la notion de "guérison" pour certains patients. En effet, à 5 ans, dans la cohorte de patients traités par ipilimumab + nivolumab, 74 % d'entre eux ne recevaient pas de ligne de traitement supplémentaire (*versus* 58 % des patients traités par nivolumab seul).

Le profil de toxicité observé était celui désormais bien connu sous immunothérapie avec les cibles privilégiées que sont la peau, le tube digestif, le système endocrinien et la toxicité hépatique. Les effets secondaires de grade 3-4 étaient rapportés dans 59 % des cas pour la combinaison *versus* 23 % pour le nivolumab seul *versus* 28 % pour le bras ipilimumab. Ces effets secondaires reconnus et pris en charge précocement bénéficient d'algorithmes de prise en charge et font partie de notre gestion au quotidien de ces patients. Cependant, certains d'entre eux peuvent conduire au décès (atteinte cardiaque et/ou neurologique et/ou pulmonaire notamment) et ce, de façon plus fréquente chez les patients traités par combinaison anti-CTLA4 + anti-PD1 (1,23 %) par rapport aux patients sous anti-PD1 seul (0,36 %) [3].

L'efficacité de la combinaison ipilimumab + nivolumab se retrouve aussi chez les patients porteurs de métastases cérébrales comme observé dans l'essai CheckMate 204 montrant chez des patients asymptomatiques un taux de réponse intracrânien de 55 %, dont 26 % de réponses complètes avec un taux de survie sans progression à 6 mois de 64,2 % [4]. Les recommandations d'experts publiées en 2020 proposent pour ce sous-groupe de patients de mauvais pronostic de discuter en première intention une immunothérapie au mieux en combinaison [5] associée à un traitement local éventuel si réalisable (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique).

La combinaison ipilimumab + nivolumab a aujourd'hui l'AMM en France pour le mélanome métastatique avec des conditions de remboursement néanmoins restreintes à la première ligne et chez des patients non *BRAF* mutés et non porteurs de métastases cérébrales actives.

2. Au stade adjuvant

Là encore, l'ipilimumab a été le premier inhibiteur de *checkpoint* immunitaire à montrer un bénéfice dans la prise en charge des patients atteints de mélanome stade III AJCC, à haut risque de récidive, avec une différence statistiquement significative en termes de survie sans récidive (SSR) mais aussi de survie globale *versus* placebo. Cependant, utilisé dans cet essai à la posologie de 10 mg/kg, on déplorait dans le bras ipilimumab la survenue de 5 décès par toxicités immuno-médiées. Les anticorps anti-PD1, nivolumab et pembrolizumab ont ensuite été validés dans cette indication au travers notamment de deux essais de phase III *versus* ipilimumab pour le nivolumab (essai CheckMate 238) et *versus* placebo pour le pembrolizumab (essai KEYNOTE-054) [6, 7].

L'essai CheckMate 208 randomisant nivolumab *versus* ipilimumab en adjuvant s'adressait aux patients atteints de mélanome à haut risque de récidive

Revues générales

stade III mais aussi aux stades IV reséqués. L'actualisation des données à 3 ans de l'essai KEYNOTE-054 (ASCO 2020) confirme le bénéfice obtenu avec le pembrolizumab *versus* placebo : taux de survie sans récidive à 3 ans de 63,7 % *versus* 44 % (HR : 0,56).

La durée théorique du traitement adjuvant est de une année et, là encore, le profil de toxicité des anticorps anti-PD1 apparaît plus favorable que celui de l'ipilimumab avec, dans l'essai CheckMate 238, 14,4 % d'effets secondaires graves pour le bras nivolumab et 45,9 % pour le bras ipilimumab (utilisé à la posologie de 10 mg/kg).

Des essais sont actuellement en cours pour intervenir encore plus précocement en adjuvant pour les mélanomes de stade IIB-IIC.

3. Au stade néoadjuvant

Les données de l'essai OpACIN-neo, essai de phase II néoadjuvant randomisé comparant trois schémas différents de la combinaison ipilimumab + nivolumab et dont l'objectif principal était d'évaluer la toxicité sévère, ont été actualisées à 2 ans à l'ASCO cette année. Elles confirment qu'un traitement néoadjuvant de deux cycles de la combinaison avant chirurgie des stades III macroscopiques permet une SSR chez près de 80 % des patients sans traitement adjuvant post-chirurgie. La réponse histologique apparaît comme un excellent marqueur de SSR et la tolérance est celle habituellement observée avec la double immunothérapie [8].

Thérapies ciblées : inhibiteurs de BRAF + inhibiteurs de MEK

Au stade métastatique

Une nouvelle combinaison de BRAFi + MEKi est aujourd'hui disponible en pharmacie de ville : encorafenib (E) + binimetinib (B). La partie 1 de l'essai de phase III randomisé, COLOMBUS, comparait E + B *versus* vemurafenib en monothérapie [9]. La survie médiane était de 33,6 mois pour la combinaison *versus* 16,9 mois pour le vemurafenib (HR : 0,61 ; IC 95 % : 0,47-0,79 ; p < 0,0001) ; le taux de survie à 2 ans pour le bras E + B était de 57,6 %. Ces données d'amélioration de la survie globale se retrouvaient dans tous les sous-groupes, excepté le groupe de patients à taux de LDH élevés. Le profil de toxicité est différent de celui des autres combinaisons disponibles en France, avec notamment en comparaison à dabrafenib + trametinib une fréquence de survenue de syndrome fébrile moindre (fièvre ≥ grade 3 : 4 % pour la combinaison E + B *versus* 6 % pour dabrafenib + trametinib).

Récemment, les données poolées à 5 ans de la combinaison dabrafenib + trametinib ont été publiées et confirment le possible effet plateau avec les thérapies ciblées, notamment en cas de "situation idéale" à savoir patient en bon état général, non porteur de métastase cérébrale avec faible masse tumorale et à taux de LDH normal [10]. L'importance également de l'obtention d'une réponse tumorale complète dans la durée de celle-ci apparaît. En effet, le taux de survie à 5 ans dans la population globale de ces deux essais couplés (COMBI-v et COMBI-d) était de 34 %, s'élevant à 71 % chez les patients répondeurs complets et 55 % chez ceux à faible masse tumorale (moins de 3 sites métastatiques) et taux de LDH normal. Les effets secondaires étaient ceux habituellement connus de cette combinaison avec 18 % d'entre eux menant à une interruption du traitement (en majorité pour syndrome fébrile et diminution de la fraction d'éjection).

Les recommandations européennes de prise en charge du mélanome au stade métastatique publiées en 2020 ne tranchent pas vraiment sur l'administration des thérapies ciblées en première ou seconde ligne après immunothérapie chez les patients *BRAF* mutés. Certains principes sont cependant formulés indiquant notamment que l'immunothérapie (anti-PD1 monothérapie ou combinaison anti-PD1 + anti-CTLA4) doit être discutée dès la première ligne chez ces patients en l'absence d'essai randomisé portant sur la meilleure séquence de traitement [11].

Chez les patients porteurs de métastases cérébrales, ces mêmes recommandations européennes proposent une stratégie de traitement première par double immunothérapie. Dans l'essai CheckMate 204, pour la cohorte de patients asymptomatiques, le taux de réponse intracrânien avec la combinaison d'immunothérapie était de 55 %, avec un taux de survie à 6 mois de 92 %. À l'inverse, pour les patients porteurs de métastases cérébrales symptomatiques, la combinaison ipilimumab + nivolumab montrait des résultats moindres avec 22 % de réponse et un taux de survie à 6 mois de 66 % [4]. Les taux de réponse intracrâniens pour l'ipilimumab et le nivolumab utilisés en monothérapie chez une petite cohorte de patients symptomatiques étaient décevants, d'environ 5-6 %. Des essais sont en cours, notamment pour des combinaisons de traitement d'immunothérapie en administration intrathécale/intraveineuse.

Les recommandations d'experts pour la prise en charge de patients porteurs de mélanome avec métastases cérébrales publiées en 2020 soulignent la possibilité, en cas de mutation *BRAF* positive, d'initier une association de BRAFi + MEKi "en option". L'essai COMBI-MB, testant la combinaison dabrafenib + trametinib, montrait 58 % de taux de réponse chez les patients sans symptômes neurologiques. Cependant, la durée de cette réponse était seulement de 6,5 mois (4,5 mois chez les patients symptomatiques) [5].

Immunothérapie + thérapies ciblées

Associer ces deux stratégies pour gagner en efficacité et en durée de réponse dans le temps est un concept séduisant, aussi

POINTS **FORTS**

- La classification TNM actuellement utilisée pour le mélanome correspond à la 8e édition AJCC. Elle définit mieux notamment l'hétérogénéité pronostique des stades III avec atteinte ganglionnaire micro/macroscopique et intègre le taux de LDH comme outil pronostique majeur dans les stades avancés.
- L'immunothérapie, notamment la combinaison anti-CTLA4 + anti-PD1, se démarque comme traitement de première intention du mélanome métastatique quel que soit le statut mutationnel, avec un taux de survie à 5 ans de 52 %.
- Les données actualisées à 5 ans des associations inhibiteurs de *BRAF* + inhibiteurs de MEK retrouvent des taux de survie à 5 ans de 34 %, pouvant aller jusqu'à 71 % à 5 ans chez les patients de meilleur pronostic.
- Une nouvelle combinaison d'inhibiteur de *BRAF* + inhibiteur de MEK, encorafenib + binimetinib, est aujourd'hui disponible en France, avec un profil de toxicité un peu différent de celles déjà développées.
- La prise en charge adjuvante, par immunothérapie ou thérapies ciblées, est aujourd'hui consensuelle au stade III avec un impact démontré statistiquement significatif sur la survie sans récidive. L'immunothérapie en adjuvant est en cours d'essai pour les stades II.

plusieurs essais couplant inhibiteurs de *BRAF* + inhibiteurs de MEK + anti-PD1/PDL1 ont été développés et les résultats des trois essais de combinaison sont disponibles avec :

>>> Un essai positif, IMspire150, essai de phase III randomisant vemurafenib (V) + cobimetinib (C) + atezolizumab *versus* V + C : médiane de survie sans progression de 15,1 mois pour la triplette *versus* 10,6 mois pour le bras de combinaison de thérapies ciblées, cette différence était significative mais non significative sur l'évaluation faite par le comité de revue indépendant. Les taux de réponse étaient similaires dans les deux bras (réponse objective de l'ordre de 65 %), en revanche l'ajout de l'atezolizumab prolongeait la durée médiane de réponse : 21 mois contre 12,6 mois pour le bras thérapies ciblées seules [12].

>>> Deux essais négatifs, KEYNOTE-022 (dabrafenib + trametinib ± pembrolizumab) et COMBI-i (dabrafenib + trametinib ± spartalizumab), dont les résultats ont été donnés à l'ESMO cette année : pas de différence statistiquement significative sur la survie sans progression médiane de 16,2 mois pour la triplette *versus* 12 mois pour dabrafenib + trametinib, la médiane de durée de réponse n'était cependant pas atteinte pour la triplette dans cet essai [13, 14].

Les essais KEYNOTE-022 et COMBI-i retrouvaient plus de toxicités et d'interruptions de traitement dans les bras triplette de combinaison thérapies ciblées + immunothérapie. Les taux d'effets indésirables (EI) sévères étaient non négligeables avec pour exemple dans la KEYNOTE-022 (dabra + trame + pembrolizumab) 73 % d'EI de grade 3-4 pour la triplette. Le profil de toxicité portait essentiellement sur des symptômes digestifs (diarrhée, nausées), cutanés (*rash*) et biologiques (rhabdomyolyse et cytolyse hépatique). Dans l'essai IMspire150, le profil de toxicité était plutôt comparable entre les deux bras avec ou sans immunothérapie, cela étant vraisemblablement expliqué par le schéma posologique de cet essai.

Conclusion

En synthèse, les progrès dans la prise en charge du mélanome se poursuivent, même si les avancées peuvent paraître moins spectaculaires que ces dernières années. La participation aux essais cliniques, quel que soit le stade de la maladie, doit rester une priorité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ramalingam K, Allamaneni S. Staging melanoma: what's old and new? *Surg Clin North Am*, 2020:100:29-41.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Grob JJ *et al.* Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Eng J Med*, 2019;381:1535-1546.
3. Wang DY, Salem JE, Cohen JV *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors. *JAMA Oncol*, 2018;4:1721-1728.
4. 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.
5. Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC *et al.* Melanoma brain metastases-interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev*, 2020; 89:102083.
6. 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.
7. 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.
8. Rozeman EA, Reijers ILM, Hoefsmit EP *et al.* Twenty-four months RFS and

Revues générales

updated toxicity data from OpACIN-neo: a study to identify the optimal dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in stage III melanoma. ASCO 2020, abstract 10015.

9. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ *et al.* Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib + binimetinib *versus* vemurafenib or encorafenib: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1315-1327.
10. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
11. Garbe C, Amaral T, Peris K *et al.* European Consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: treatment-update 2019. *Eur J Cancer*, 2020;126:159-177.
12. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H *et al.* Atezolizumab, vemurafenib and cobimetinib as first line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation positive melanoma: primary analysis of the randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1835-1844.
13. Dummer R, Lebbe C, Atkinson C *et al.* Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nat Med*, 2020;26:1557-1563.
14. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R *et al.* Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*, 2019;25:941-946.

L'auteure a déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires BMS, MSD, Pierre Fabre, Novartis.