

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



S. MONESTIER

Service de Dermatologie et Oncodermatologie,
Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

Dans le mélanome, malgré des progrès thérapeutiques constants depuis 10 ans, une partie des patients vont finir par décéder de leur maladie. Le nombre des traitements augmente plus vite que notre compréhension des séquences thérapeutiques optimales et des populations réellement bénéficiaires. Depuis 5 ans, la tendance consiste à traiter les patients de plus en plus tôt, aux stades III, et désormais aux stades IIB/IIC. Ces thérapies adjuvantes réduisent le risque de récurrence pour une fraction seulement des patients, que l'on ne sait déterminer au préalable en routine. L'avenir semble être à la stratégie néoadjuvante, pour l'instant évaluée dans des essais avec de petits effectifs et encore peu de recul. L'efficacité des traitements en cas d'immunorésistance reste limitée, sans compter leur accessibilité (pas d'AMM pour le lenvatinib dans le mélanome, coût élevé et difficultés d'accès aux traitements par lymphocytes infiltrant la tumeur [TIL]).

Pour les cancers cutanés hors mélanome (carcinome basocellulaire [CBC], carcinome épidermoïde cutané [CEC], Merkel, Kaposi), le développement de l'immunothérapie se poursuit, non seulement au stade avancé inopérable, mais également en néoadjuvant (CEC, Merkel), avec l'avantage de la bonne tolérance que l'on connaît des anti-PD1 dans ces populations âgées et souvent comorbides.

■ Mélanome

1. Mélanomes de stades I et II : des pronostics pas si favorables ?

Même si le risque de récurrence et de métastase augmente avec l'épaisseur du mélanome primitif, il n'y a pas de seuil au-dessous duquel ce risque devient nul. En chiffres absolus, les décès par mélanomes de stade T1 sont plus importants que les stades T4 (qui sont numériquement bien plus rares). La version 8 (de 2017) de la classification AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) est largement utilisée dans le monde. Elle est issue de données internationales IMDDP regroupant plus de 46 000 mélanomes, permettant d'établir un pronostic en fonction du stade.

Une étude allemande a exploité les données d'un registre allemand incluant plus de 17 000 cas de mélanomes invasifs de stade I et II diagnostiqués entre 2000 et 2015, en utilisant deux cohortes : une cohorte exploratoire unicentrique de plus de 6 000 patients et une cohorte de confirmation incluant près de 11 000 cas [1]. Les chiffres de survie spécifique au mélanome (SSM) obtenus dans ces

cohortes allemandes sont systématiquement plus défavorables que ceux de l'AJCC (**tableau I**). Les chiffres de survie globale n'ont pu être comparés aux chiffres AJCC, non disponibles (**tableau II**).

Ces différences, particulièrement plus marquées pour les stades IIB et IIC sont intrigantes et plusieurs hypothèses peuvent être discutées : des durées de suivi médian différentes, des populations différentes en fonction des centres (surtout spécialisés dans l'AJCC), une différence de fiabilité sur les causes de décès (davantage de perdus de vue dans l'AJCC) ? Toujours est-il que ces données de mortalité sont importantes pour fixer les modalités de suivi d'un patient, et essentielles pour discuter le rapport bénéfice/risque d'un traitement adjuvant.

2. Immunothérapie adjuvante pour les mélanomes de stade II : c'est parti !

Le pronostic des mélanomes sans atteinte ganglionnaire est particulièrement d'actualité puisque le pembrolizumab (P) est le premier anti-PD1 approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en décembre 2021, puis en Europe en 2022, comme traitement adjuvant des mélanomes de stades IIB et IIC, sur la base d'un essai de phase III présenté à l'ESMO 2021. Dans cette étude KEYNOTE-716 ont été inclus 976 mélanomes de stades IIB et IIC opérés, traités en double aveugle pendant 1 an, soit par pembrolizumab (200 mg IV toutes les 3 semaines), soit par placebo. L'objectif principal, une différence de survie sans récurrence (SSR) en intention de traiter, était atteint dès la première analyse (suivi médian de

SSM = survie spécifique mélanome	Base de données internationale IMDDP n = 15 691	Registre allemand cohorte exploratoire n = 6 725	Registre allemand cohorte de confirmation n = 10 819
Stade IA			
5 ans	99 %	98,4 %	98,5 %
10 ans	98 %	95,1 %	95,6 %
Stade IB			
5 ans	97 %	96 %	96,1 %
10 ans	94 %	90,9 %	89,7 %
Stade IIA			
5 ans	94 %	88,7 %	92,6 %
10 ans	88 %	80,7 %	83,1 %
Stade IIB			
5 ans	87 %	82,8 %	86,5 %
10 ans	82 %	72 %	79,9 %
Stade IIC			
5 ans	82 %	70 %	76,6 %
10 ans	75 %	57,6 %	64,7 %

Tableau I : Estimation des survies spécifiques au mélanome (SSM) à 5 et 10 ans, selon la base de données internationale IMDDP et le registre allemand du mélanome, pour des patients atteints de mélanomes de stade I à II, selon la version 8 de la classification AJCC [1].

Survie globale	Registre allemand cohorte exploratoire n = 6 725	Registre allemand cohorte de confirmation n = 10 819
Stade IA		
5 ans	96,7 %	94,1 %
10 ans	91,1 %	83,1 %
Stade IB		
5 ans	94 %	94 %
10 ans	85,8 %	84,8 %
Stade IIA		
5 ans	84,4 %	88,3 %
10 ans	73,9 %	76,8 %
Stade IIB		
5 ans	77,7 %	82,3 %
10 ans	66 %	71,2 %
Stade IIC		
5 ans	68,5 %	70,4 %
10 ans	50,4 %	53,7 %

Tableau II : Taux de survie globale à 5 ans et 10 ans selon le registre allemand du mélanome, pour des patients atteints de mélanomes de stade I à II, selon la version 8 de la classification AJCC [1].

14 mois), avec un *hazard ratio* (HR) de 0,65 (IC95 % : 0,46-0,92 ; p = 0,0066), soit une réduction du risque de récurrence de 35 % sous P par rapport au placebo [2]. Avec un suivi médian de 21 mois, le bénéfice en termes de SSR était maintenu (HR : 0,61 ; IC95 % : 0,45-0,82), soit une SSR à 24 mois estimée à 81 % sous P vs 73 % sous placebo. La médiane de SSR était de 37 mois.

Concernant l'un des objectifs secondaires, la survie sans métastase à distance (SSMD), on observait également une différence significative en faveur du P (HR : 0,64 ; IC95 % : 0,47-0,88 ; p = 0,0029), avec un taux de SSMD à 2 ans de 88 % vs 82 % sous placebo [3]. On comptait plus de récurrences à distance comme premier site de récurrence dans le groupe placebo : 16 % contre 9 % sous P.

Les effets indésirables (EI) liés au pembrolizumab les plus fréquents étaient l'asthénie (21 %) le prurit (25 %) et l'hypothyroïdie (17 %). La fréquence des EI endocriniens tous confondus était de 25 % sous P et 5 % sous placebo. Sous P, le taux d'EI sévères (grades 3-4) reliés au traitement était de 17 %, sans décès toxique. La toxicité conduisait à arrêter le P dans 18 % des cas, contre 5 % sous placebo.

Dans la population des mélanomes de stade IIB ou IIC, où le risque de récurrence est de l'ordre de 40 % et la mortalité liée au mélanome finalement non négligeable, le pembrolizumab est le premier anti-PD1 permettant non seulement une réduction du risque de récurrence, mais aussi un bénéfice de survie sans métastase à distance. Dans la discussion avec le patient, la toxicité de l'immunothérapie, rarement sévère mais potentiellement définitive (notamment endocrinienne), devra être mise en balance avec le risque d'évolution métastatique. Ces résultats sont clairement de nature à changer nos pratiques, non seulement dans le traitement adjuvant des stades IIB et IIC, mais aussi en matière de recherche du ganglion sentinelle (GS).

I L'Année thérapeutique

En effet, l'exérèse du GS n'avait pas montré en soi d'impact sur le cours de la maladie mais restait jusqu'à présent le seul moyen d'accéder à un traitement adjuvant. Le 7 décembre 2022, la Commission de la Transparence de la HAS a donné un avis favorable au remboursement du pembrolizumab dans cette indication, en même temps que son extension aux patients de 12 à 18 ans (au stade métastatique). En attendant, il est désormais disponible en accès précoce depuis mars 2023.

3. Faut-il opter pour la monothérapie anti-PD1 néoadjuvante plutôt qu'adjuvante dans les stades III-IV opérables ?

L'immunothérapie néoadjuvante dans le mélanome avec atteinte ganglionnaire est, à bien des titres, un concept séduisant : les antigènes tumoraux présents dans le ganglion lors de la stimulation immunitaire pourraient amplifier la réponse immune systémique. L'analyse du tissu tumoral ensuite réséqué permettrait d'orienter rapidement et de façon plus optimale la suite de la prise en charge. De nombreux essais néoadjuvants sont en cours, mais aucun essai n'avait comparé les deux stratégies, adjuvante et néoadjuvante.

Dans un essai de phase II multicentrique américain [4], des patients atteints de mélanomes de stades IIIB à IV opérables recevaient soit un traitement adjuvant (ADJ) de 18 cycles de pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines), soit un traitement néoadjuvant (NADJ) constitué de 3 cycles de pembrolizumab (P) suivis de la chirurgie, puis de 15 cycles de P. L'objectif principal était la survie sans événement (SSE). La définition d'"événement" comprenait, en plus de la récurrence post-chirurgie, l'impossibilité d'opérer liée à la toxicité ou la progression, l'absence de traitement adjuvant débuté dans les 84 jours post-chirurgie, et le décès, quelle qu'en soit la cause. 313 patients étaient randomisés, soit plus de 150 patients par bras.

Les stades IIID ou IV ne représentaient que 15 % des patients.

Avec un suivi médian de 14,7 mois, la SSE à 2 ans était de 72 % dans le bras NADJ et de 49 % dans le bras ADJ, soit un HR de 0,58 (IC95 % : 0,39-0,87 ; $p = 0,004$) en faveur du traitement néoadjuvant. On retrouve 67 événements dans le bras ADJ, dont 16 récurrences empêchant de débuter le P adjuvant (soit 11 %) et 44 récurrences après début du P adjuvant. Sur les 38 événements dans le bras NADJ, on notait 12 progressions empêchant la chirurgie (soit 8 %), 9 récurrences après chirurgie empêchant le P adjuvant (6 %) et 9 récurrences après avoir débuté le P adjuvant. Dans le bras NADJ, la progression ou la toxicité conduisant à l'impossibilité d'opérer concernaient moins de 10 % des patients.

Les EI étaient attendus pour une mono-immunothérapie et similaires entre les deux bras, notamment les EI sévères (grades 3 ou plus) : 12 % en NADJ et 14 % en ADJ.

Il s'agit du premier essai comparant une immunothérapie "périchirurgicale" au traitement adjuvant classique. Le choix de la SSE telle qu'elle est utilisée dans cet essai permet de comparer à égalité ces deux traitements, puisqu'un patient ne parvenant pas recevoir le traitement adjuvant sera comptabilisé, alors que dans les essais adjuvants les progressions rapides étaient des *screen failures* (échecs de sélection). Ces données sont encore préliminaires (données pathologiques centralisées manquantes, SG immature, etc.), mais nous permettent clairement d'encourager nos patients à recevoir une immunothérapie néoadjuvante. À noter qu'un essai d'envergure comparant ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO) en néoadjuvant au NIVO en adjuvant (essai NADINA) est en cours.

4. Quid de la double immunothérapie adjuvante dans les stades IV ?

Actuellement, seul le nivolumab est approuvé en traitement adjuvant d'un

mélanome stade IV opéré, sur la base de l'essai CheckMate 238, dont 18 % étaient des stades IV opérés (soit 168 patients). Un essai allemand de phase II en double aveugle appelé IMMUNED a comparé l'intérêt du nivolumab seul (NIVO) ou de la combinaison ipilimumab + nivolumab à la dose classique (IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg) vs placebo (PCB), en situation adjuvante de stades IV sans maladie décelable (soit opérés, soit traités par radiothérapie), avec une phase de maintenance par NIVO 3 mg/kg (ou PCB pour le 3^e bras), toutes les 2 semaines jusqu'à 1 an ou jusqu'à progression [5]. Les patients devaient être naïfs d'immunothérapie et en bon état général. L'objectif principal était la différence de SSR évaluée par l'investigateur, avec analyse en intention de traiter. Les résultats définitifs avec données de survie globale ont été publiés en 2022.

167 patients ont été randomisés, dont 75 % traités par chirurgie et 12 % par radiothérapie. Seulement 18 % des mélanomes étaient de stade M1c, contre 40 % de stade M1a et 30 % de stades M1b. La durée moyenne sous traitement était beaucoup plus courte sous IPI + NIVO (6,5 semaines) contre 22 et 24 semaines pour le bras NIVO et le bras PCB, vraisemblablement liée aux arrêts pour toxicité. Avec un suivi médian de 49 mois, la SSR à 4 ans était de 64 % pour IPI + NIVO, de 31,4 % pour NIVO et de 15 % pour le placebo. Sous IPI + NIVO, le risque de récurrence était réduit de 75 % comparé au placebo (HR : 0,25 ; IC95 % : 0,13-0,48 ; $p < 0,0001$). Sous NIVO, le risque était réduit de 40 % comparé au placebo (HR : 0,60 ; IC95 % : 0,36-1,00 ; $p = 0,024$). En termes de survie globale (SG), la médiane n'était pas atteinte dans les différents groupes. Le HR de SG était en faveur de IPI + NIVO comparé au PCB (HR : 0,41 ; IC95 % : 0,17-0,99 ; $p = 0,040$) mais non significatif entre le bras NIVO et le PCB (HR : 0,75 ; IC95 % : 0,36-1,56 ; $p = 0,44$). La SG à 4 ans était de 83,8 % sous IPI + NIVO contre 72,6 % sous NIVO et 63,1 % sous PCB, en intégrant le fait que les patients sous PCB ont pu

I L'Année thérapeutique

ensuite recevoir un traitement actif après récurrence, ce qui "fausse" la SG, d'où l'intérêt de regarder la SSR qui, elle, ne prend pas en compte l'impact des traitements ultérieurs à la récurrence.

Comme attendu, la toxicité immunitaire sévère (grades 3-4) était plus fréquente dans le bras IPI + NIVO : 71 % contre 29 % pour le NIVO et 5,9 % pour le placebo. 52,7 % des patients sous IPI + NIVO arrêtaient le traitement pour toxicité, contre seulement 8,9 % sous NIVO et 2 % sous PCB.

Dans IMMUNED, on notait une population probablement moins favorable que les stades IV inclus dans l'essai Checkmate 238 (qui comparait ipilimumab au NIVO), où la part des stades M1a était plus importante (61 % contre 40 % dans IMMUNED), et où les stades M1b étaient sous-représentés (14,6 % contre 30 % dans IMMUNED), d'où de meilleurs chiffres de SSR sous NIVO dans CM238 que dans IMMUNED : SSR à 2 ans de 58 % dans CM238, contre 42 % dans IMMUNED.

Il s'agit du premier essai adjuvant randomisé consacré exclusivement aux mélanomes cutanés de stade IV sans maladie décelable après chirurgie ou irradiation. Dans une population très "sélectionnée" (stade métastatique certes, mais unique et opéré), cette étude de petite taille montre néanmoins un bénéfice de la double immunothérapie par rapport à l'abstention thérapeutique, avec une toxicité sévère très fréquente (70 % d'EI sévères). Cette option a d'ailleurs été ajoutée en 2022 dans les recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) et européennes EADO/EORTC/EDF, mais n'est pas officiellement validée en France.

5. Le mélanome est multiple

Les sous-types anatomocliniques de mélanomes décrits depuis longtemps illustraient déjà la diversité de cette

tumeur. Avec les analyses génomiques remontant au début des années 2010, on a progressé sur l'identification des différents sous-types et la compréhension de leur biologie, sans compter l'ouverture sur d'éventuelles cibles thérapeutiques. En 2022 est parue la plus large étude de séquençage de l'exome entier (WES pour *Whole Exome Sequencing*) réalisée dans le mélanome [6]. Le WES permet de séquencer en une seule étape l'ensemble des régions codantes du génome humain à un prix abordable, grâce à des outils de nouvelle génération.

Ainsi, sur 570 mélanomes analysés, les auteurs ont pu mettre en lumière les différences et les similitudes entre les sous-types, avec un potentiel impact sur la compréhension des mécanismes et des pistes thérapeutiques. Ils confirment que le mélanome uvéal est très différent des autres mélanomes sur le plan génomique, avec entre autres une faible charge mutationnelle. Les autres types de mélanomes partagent des anomalies au niveau de voies comme les MAP kinases, PI3K ou p53, avec des fréquences variables suivant le type et/ou la localisation.

6. Le mélanome acral : un mélanome pas comme les autres

Les mélanomes acraux (MA) constituent un sous-groupe particulier au sein des mélanomes cutanés : ils sont indépendants des UV, leur pronostic est plus sévère que le mélanome cutané dont ils se distinguent sur le plan moléculaire (mutation BRAF dans seulement 15-20 %, mutation C-KIT et CDK4 plus fréquentes) et par leur plus faible immunogénicité (charge mutationnelle faible). C'est le mélanome le plus fréquent chez les non-Caucasiens (asiatiques ou de phototypes foncés), même si son incidence est identique à celle des Caucasiens. Ils ne sont pas exclus des essais thérapeutiques mais rarement analysés séparément, d'où le manque de données sur la réelle efficacité des thérapeutiques.

Deux études publiées en 2022 se sont intéressées aux performances des immunothérapies dans le MA :

>>> Une première étude rétrospective multicentrique a rassemblé 325 MA, dont 72 % de localisation plantaire, 21 % sous-unguéale et 7 % palmaire [7]. Les immunothérapies reçues en première ligne étaient dans 57 % des cas un anti-PD1, dans 18 % un anti-PD1 associé à l'ipilimumab et dans 25 % l'ipilimumab seul. Les patients traités par IPI + anti-PD1 étaient plus jeunes et plus souvent de stade avancé (M1c ou M1d). Le taux de réponse était de 26 % sous anti-PD1, 43 % sous combinaison et 15 % sous ipilimumab. On notait une tendance non significative à une meilleure survie sans progression (SSP) à 1 an sous combinaison : 34 % contre 26 % sous anti-PD1, et 10 % sous ipilimumab. Les SSP médianes étaient de 5,4 mois sous combinaison, 4,7 mois sous anti-PD1 et 3,5 mois sous ipilimumab. Malgré des taux de réponse meilleurs, la combinaison n'a pas montré de supériorité non plus en termes de survie globale (résistance secondaire ou influence des traitements ultérieurs ?). Pour les 12 % de MA avec mutation BRAF, les taux de réponse sous inhibiteurs de BRAF/MEK reçus ultérieurement étaient similaires aux taux rencontrés dans le mélanome cutané (67 %).

>>> La deuxième étude, issue d'un registre hollandais de plus de 2000 patients traités pour mélanome [8], retrouvait 88 MA et 1970 mélanomes cutanés (MC). Malgré un indice de Breslow plus élevé et plus souvent ulcéré, les MA avaient un stade AJCC moins avancé. La fréquence de la mutation BRAF était de 10 %. Les MA avaient reçu en première immunothérapie un anti-PD1 dans 80 % des cas et une combinaison dans 20 % seulement. Pour les MA, les taux de réponse en première ligne étaient de 34 % sous anti-PD1 (contre 54 % pour les MC) et de 31 % sous IPI + NIVO (contre 52 % dans les MC). La SSP sous anti-PD1 était

significativement plus courte pour les MA : 3,1 mois contre 10,1 pour les MC ($p < 0,001$) mais n'était pas significativement différente sous IPI + NIVO : SSP de 3 mois pour les MA et de 6,7 mois pour les MC ($p = 0,23$), mais avec la limite de petits effectifs.

Malgré une plus faible efficacité dans les mélanomes acraux et en l'absence de traitement plus adapté, les recommandations thérapeutiques restent les mêmes que pour les mélanomes cutanés.

7. Le mélanome conjonctival : plus proche du mélanome cutané que du mélanome uvéal

Le mélanome conjonctival ne représente que 10 % des mélanomes oculaires, majoritairement représentés par le mélanome uvéal (MU). Contrairement au MU, leur profil biomoléculaire semble assez proche des mélanomes cutanés. Ils sont pourtant exclus des essais thérapeutiques au même titre que les MU et les séries publiées comportent très peu de cas. Une étude rétrospective multicentrique allemande portant sur 34 mélanomes conjonctivaux métastatiques [9] permet de recueillir les caractéristiques et des données d'efficacité en "vraie vie" sous thérapie ciblée (TC) ou immunothérapie (IT). 34 % des cas étaient issus de zones photoexposées de la conjonctive, avec des taux de charge mutationnelle élevés.

Sur les 15 tumeurs analysées en NGS, on comptait 46 % de mutation *BRAF V600E*, 26 % de mutations *NRAS* et 20 % de mutation de *NF1*. Le temps médian entre le diagnostic initial et la première récurrence était de 13,2 mois. Le temps médian entre le diagnostic et le stade métastatique était de 27,9 mois. Les sites métastatiques les plus fréquents étaient : poumon, ganglion et foie. La SSR médiane était de 10,2 mois et la médiane de survie de 22,1 mois. 76 % des patients avaient reçu une IT en premier traitement, dont 42 % la double IT. Le meilleur taux de réponse sous IT comme premier

traitement était une maladie contrôlée dans 38,5 % des cas (RP 11,5 % + stabilité 26,9 %). Le meilleur taux de réponse sous TC comme 1^{er} traitement était une maladie contrôlée dans 38,5 % des cas (RP 12,5 % + stabilité 25 %), ce qui est bien plus faible que les réponses observées dans le mélanome cutané, mais doit être rapporté aux caractéristiques péjoratives de la cohorte (58 % de stades M1c/d et 47 % de LDH élevées).

8. Quels progrès dans le mélanome uvéal ?

Le mélanome uvéal (MU) est rare. Il diffère des mélanomes cutanés par bien des points : pas de mutation *BRAF* ou *NRAS*, mais fréquentes mutations *GNAQ* et *GNA11*, faible charge mutationnelle et faible expression de PDL1. Il répond mal à l'immunothérapie, en particulier la monothérapie. Le tebentafusp est une protéine de fusion bispécifique permettant une redirection des lymphocytes T vers les cellules mélanocytaires exprimant la glycoprotéine gp100 via le complexe HLA-A*02:01. En 2022, le tebentafusp a été approuvé dans le MU inopérable, sur la base d'une étude de phase III portant sur 378 patients naïfs qui avait montré la supériorité du tebentafusp *versus* traitement conventionnel (pembrolizumab dans 81 % des cas) en termes de SG. La SG à 1 an était de 73 % sous tebentafusp, malgré un taux de réponse faible de 9 %. La médiane de SG sous tebentafusp était de 21,7 mois, contrastant avec une médiane de SSP courte : 3,3 mois [10].

Dans une étude de phase II en ouvert, 127 MU métastatiques progressant malgré au moins un traitement systémique étaient traités par tebentafusp [11]. Là encore, on constatait des chiffres de SG favorables (SG à 1 an de 62 %, médiane de SG de 16,8 mois), malgré un taux de réponse antitumorale selon RECIST très faible : 5 %. Les effets secondaires les plus fréquents étaient soit cutanés (*rash* 87 %, prurit 67 %), soit d'origine cytokinique (syndrome de relargage

cytokinique 86 %, fièvre 80 %). La toxicité était moins fréquente et d'intensité réduite après la 3^e perfusion.

Sous tebentafusp, l'évaluation radiologique classique (critères RECIST) était clairement mise en défaut. D'autres marqueurs permettant de mieux mesurer le bénéfice sont indispensables pour guider ce traitement très coûteux (12 400 € par semaine). Il semble qu'une réduction précoce de l'ADN tumoral circulant soit associée à une meilleure survie, y compris chez des patients classés en progression radiologique.

9. Thérapies ciblées ou immunothérapie en 1^{re} ligne métastatique dans les mélanomes avec mutation *BRAF* ?

Aucun essai pivot ayant permis l'approbation des traitements innovants n'a comparé l'immunothérapie (IT) à une thérapie ciblée (TC). La durabilité de l'effet de l'immunothérapie, lorsqu'elle fonctionne, est un argument fort pour son utilisation en 1^{re} ligne. La survie à 5 ans de l'IPI + NIVO dans l'étude CheckMate 067 est de 52 %. Elle est de 34 % sous dabrafénib + tramétinib dans l'analyse poolée des études COMBI-D/COMBI-V, et de 35 % sous encorafenib + binimétinib dans l'étude COLUMBUS [12]. Plusieurs essais académiques ou sponsorisés par l'industrie se sont néanmoins attelés à déterminer quelle stratégie prioriser chez les mélanomes *BRAF* mutés.

>>> L'essai de phase II SECOMBIT a analysé de façon prospective et randomisée, chez des patients métastatiques naïfs de traitement, 3 bras comprenant chacun environ 70 patients [13] :

- bras A : encorafenib + binimétinib (ENCO/BINI) puis *switch* pour ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg (IPI + NIVO) en cas de progression ;
- bras B : IPI + NIVO puis *switch* pour ENCO/BINI en cas de progression ;
- bras C (dit sandwich) : ENCO/BINI pendant 2 mois puis IPI/NIVO avec *switch* pour ENCO/BINI à la progression.

L'Année thérapeutique

L'objectif principal était la SG à 2 ans, avec évaluation par l'investigateur. Avec un suivi médian de 32 mois, les médianes de SG n'étaient atteintes dans aucun des bras. En termes de survie globale, la courbe la moins favorable était celle du bras A (ENCO/BINI puis IPI + NIVO à la progression), mais sans différence significative. Les SG à 2 ans et 3 ans étaient respectivement de 65 % et 54 % dans le bras A, de 73 % et 62 % dans le bras B, et de 69 % et 60 % dans le bras C. Le taux de réponse de la bi-immunothérapie après progression sous TC était réduit (25 %) alors qu'il était de 45 % chez les patients naïfs. Dans la séquence inverse, le taux de réponse sous TC après immunothérapie restait élevé (61 %), ainsi qu'en cas de retraitement par TC après immunothérapie dans le bras sandwich (57 %).

En termes de tolérance, la fréquence des effets indésirables sévères liés aux traitements était plus élevée dans la séquence IPI + NIVO puis ENCO/BINI (bras B), à savoir de 59 %, alors qu'elle était de 39 % dans le bras ENCO/BINI puis IPI + NIVO et de 38 % dans le bras "sandwich" (C).

Bien que l'étude ne soit pas construite pour comparer les bras entre eux (effets réduits), il persiste une tendance d'allure plus favorable pour le bras immunothérapie puis TC (bras B) et pour le bras sandwich (bras C), alors que les patients du bras B avaient des caractéristiques un peu plus défavorables que les autres bras (plus grande fréquence des LDH élevées et davantage de patients avec plus de trois organes atteints).

>>> Le deuxième essai évaluant les séquences thérapeutiques en 1^{re} ligne métastatique, DREAMseq [14], est un essai de phase III où 265 mélanomes *BRAF* mutés étaient randomisés, soit dans le bras A (IPI + NIVO), soit dans le bras B (dabrafénib [D] + tramétinib [T]) jusqu'à progression. Ils recevaient alors l'association inverse : bras C (D + T) et bras D (IPI + NIVO). L'objectif principal était là encore une différence de SG à 2 ans. Avec un suivi médian de 27 mois, la SG était

meilleure chez les patients ayant d'abord reçu IPI + NIVO puis D + T. La SG à 2 ans du bras A → C était de 72 % contre 52 % pour le bras B → D. La SG à 3 ans (66,2 % vs 42,8 %), la médiane de SSP (11,8 mois vs 8,5 mois ; $p = 0,054$) ainsi que la durée médiane de réponse étaient également en faveur du bras A, double immunothérapie en premier. Comme dans l'étude SECOMBIT, le taux de réponse sous IPI + NIVO après D + T (bras B → D) était bien inférieur (29 %) que dans le bras A (46 %), alors que la réponse sous D + T après IPI + NIVO était de 47,8 %. Toutefois, la supériorité de l'IPI + NIVO en 1^{re} ligne n'apparaissait qu'après 10 mois, au cours desquels l'immunothérapie n'avait pu inverser le cours de maladies rapidement progressives. Il serait intéressant d'identifier des biomarqueurs dans cette population en vue d'un *switch* plus rapide vers la thérapie ciblée.

Au final, ces deux études vont dans le sens de plusieurs recommandations internationales, dont celle du groupe européen EADO/EORTC/EDF de considérer l'immunothérapie (mono ou bi) comme première ligne métastatique, indépendamment du statut *BRAF* [15].

10. Quid de la combinaison IPI + NIVO en vraie vie ?

Nous bénéficions d'un recul désormais important sur la combinaison d'immunothérapie IPI + NIVO, notamment pour l'essai pivot (CheckMate 067), qui ne concernait que des patients naïfs de traitement, à l'exclusion des métastases cérébrales (MC). Les effectifs des essais spécifiques sur l'efficacité dans les MC (CheckMate 204 et ABC) sont plus réduits. Une étude rétrospective "en vraie vie", portant sur 697 mélanomes métastatiques naïfs (67 %) ou non (32 %) traités par IPI + NIVO, permet de vérifier les résultats issus des essais [16]. Dans cette étude multicentrique en vie réelle, 40 % des patients avaient des LDH élevées, 32 % étaient de stade M1c et 34 % de stade M1d. 29 % des patients naïfs avaient des MC et 45 % des patients prétraités.

Avec un suivi médian de 26 mois, la médiane de survie globale était de 38 mois dans la population totale, de 53 mois chez les patients naïfs et sans MC, de 38,7 mois chez les naïfs avec MC, de 37,6 mois chez les naïfs avec MC et de 7,6 mois chez les prétraités avec MC.

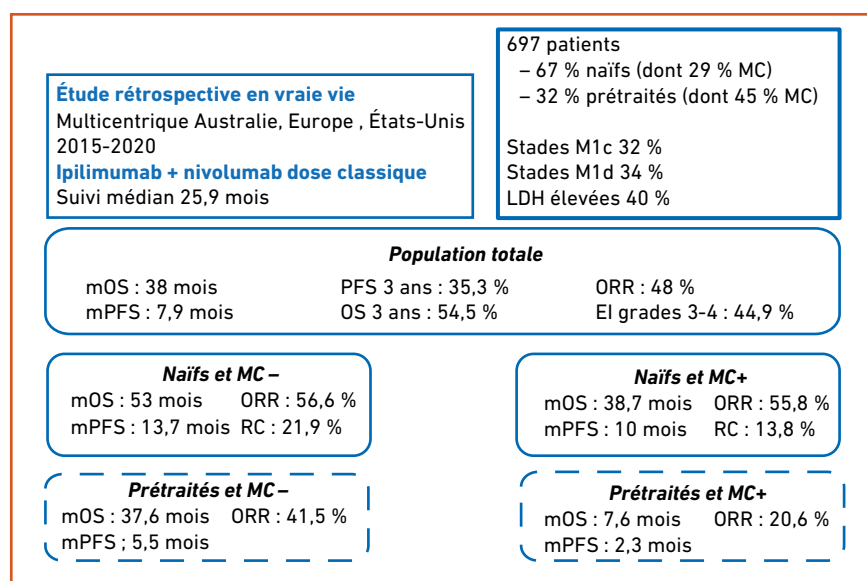


Fig. 1 : Résumé des données de l'étude en vraie vie ipilimumab + nivolumab [16]. MC : métastase cérébrale ; mOS : médiane de survie globale ; mPFS : médiane de survie sans progression ; ORR : taux de réponse globale ; El : effet indésirable ; RC : réponse complète.

sauf peut-être les taux de réponse intracrânienne légèrement inférieurs (49 % au lieu de 56 % dans les essais CM204 et ABC), expliqués par des caractéristiques plus péjoratives (nombre de MC, corticothérapie, etc.).

Pour les patients naïfs de traitement, les chiffres de SSR et SG sont assez proches des chiffres des essais. Comme attendu, les performances de l'IPI + NIVO chez les patients prétraités étaient moins bonnes qu'en 1^{re} ligne, *a fortiori* en cas de MC. Le taux d'EI sévères était moindre dans cette étude rétrospective : 45 % contre 55-59 % dans les essais, sans doute lié à un recueil des EI moins strict en routine. Pour les mélanomes acraux, le taux de réponse était de 43 %, de 28 % pour les mélanomes muqueux et de 6 % pour les mélanomes uvéaux. Finalement, il est assez rassurant de voir que les données de vraie vie se rapprochent des données issues des essais pour la double immunothérapie qui constitue désormais un standard de la prise en charge du mélanome métastatique.

11. Que se passe-t-il quand on arrête les BRAF/MEK inhibiteurs ?

Contrairement à l'immunothérapie, les thérapies ciblées sont généralement poursuivies jusqu'à progression, par crainte d'une récurrence à l'arrêt. De ce fait, on dispose de peu d'informations sur l'évolution des patients ayant arrêté les BRAF/MEK inhibiteurs (BRAF/MEKi) pour une autre raison que la progression.

Dans une étude rétrospective multicentrique, 94 patients ayant stoppé leur TC, soit pour réponse complète (40 %) soit pour toxicité (43 %), ont été suivis à long terme [17]. 60 % n'avaient reçu qu'un BRAFi et 40 % une association BRAF/MEKi. Avec un suivi médian après arrêt de la TC de 42 mois, 38 % avaient progressé (dont 19 % avec métastases cérébrales). La progression survenait majoritairement (78 %) dans les 12 premiers mois et, pour la plupart, sous forme de nouvelles lésions.

Le temps médian de progression était court, de 4,7 mois. La durée de traitement par TC était fortement associée au risque de progression : 18 mois chez les patients en progression et 34 mois chez les non-progresseurs. Cependant, les taux de réponse des traitements reçus au moment de la progression semblaient bons : 68 % en cas de retraitement par TC et 45 % sous immunothérapie.

Ces données confirment le risque relativement élevé de récurrence à l'arrêt de la TC, y compris chez des patients en réponse complète. La longueur du traitement par TC semble avoir un effet protecteur de ce risque, mais l'identification par des biomarqueurs des patients bénéficiaires à long terme des BRAF/MEKi reste à déterminer.

12. Un anti-angiogénique à la mode : le lenvatinib

Malgré les progrès thérapeutiques récents dans le mélanome métastatique, nous sommes encore démunis en cas de progression malgré l'immunothérapie (résistances primaires ou secondaires), particulièrement chez les mélanomes *BRAF* sauvages, pour qui les BRAF/MEK inhibiteurs ne sont pas indiqués car inefficaces. Parmi les associations en cours d'évaluation en oncologie, le lenvatinib semble prometteur, et pas seulement dans le mélanome, puisque deux AMM en association avec un anti-PD1 ont été obtenues dans le cancer du rein et de l'endomètre. Le lenvatinib est un inhibiteur de multikinases oral, agissant entre autres sur les récepteurs de VEGF et FGF, initialement approuvé dans le cancer thyroïdien et le carcinome hépatocellulaire. Il est impliqué dans l'angiogenèse, possiblement dans la prolifération cellulaire et l'immuno-modulation au niveau du micro-environnement.

Dans l'étude de phase II mono-bras (LEAP-004), 103 patients atteints de mélanome avancé ayant progressé sous anti-PD1 recevaient du pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) associé à

20 mg/j de lenvatinib oral [18]. L'objectif principal était le taux de réponse objective (RO) évaluée selon RECIST 1.1 par un comité indépendant.

Comme attendu, les patients étaient lourdement atteints et prétraités : 56 % avaient un stade M1c, 14,6 % une atteinte cérébrale, 55 % des LDH élevées (dont 20 % de LDH $\geq$ 2 fois LSN). 58 % des patients avaient reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, et notamment 29 % avaient progressé sous anti-CTLA4 + anti-PD1. Avec un suivi médian de 15,3 mois, la RO était de 21,4 % (réponse partielle RP 18,4 % + réponse complète RC 2,9 %) dans la population globale, et de 33 % sur le petit effectif de 30 patients ayant progressé malgré anti-CTLA4 + anti-PD1. La durée médiane de réponse était de 8,3 mois (3,2-15,91). La survie médiane sans progression (SSP) était de 4,2 mois et la survie globale médiane était de 14 mois.

La fréquence des EI de grade 3-5 était de 45,6 %. Seulement 8 % des patients ont arrêté un des deux traitements à cause de la tolérance, mais plus de la moitié des patients ont dû réduire leur dose de lenvatinib. Parmi les EI les plus fréquents, on comptait : HTA (56 %), diarrhée (37 %), nausées (36 %), pour la plupart de grade 1-2. Les EI d'intérêt spécifique liés au lenvatinib étaient : HTA, hépatotoxicité, protéinurie et hémorragies, la plupart gérés par interruptions ou réductions de doses.

L'association pembrolizumab + lenvatinib confirme ainsi une activité antitumorale intéressante en situation de progression sous anti-PD1 (RO 21,4 %), y compris chez des patients antérieurement exposés à la combinaison anti-CTLA4 + anti-PD1 (RO 31 %), et ce, au prix d'une toxicité jugée acceptable par les auteurs. Sous réserve de confirmation ultérieure sur un plus grand nombre de patients, cette association pourrait devenir une option thérapeutique valable après progression sous anti-PD1. À noter que l'association pembrolizumab + len-

I L'Année thérapeutique

vatinitib en 1^{re} ligne métastatique n'a pas montré de supériorité *versus* pembrolizumab seul dans un essai de phase III récent (non encore publié).

13. TIL, le retour ?

Le transfert de lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL) est une modalité de thérapie cellulaire du cancer explorée depuis les années 1980, mais dont la diffusion est restée limitée par la complexité du processus de fabrication et la toxicité. Cette technique consiste à prélever chirurgicalement un échantillon tumoral, à en extraire les lymphocytes T, puis les expandre et les réinjecter par voie intraveineuse au patient avec de l'IL2 et après chimiothérapie lymphoablatrice préalable. Le but étant que les TIL "dopés" à distance d'un micro-environnement devenu délétère soient à nouveaux compétitifs, diffusent et induisent leur effet cytotoxique sur les sites tumoraux. En 2021, une étude de phase II sur des TIL manufacturés par un laboratoire pharmaceutique (Lifileucel), administrés chez des patients atteints de mélanomes immunorésistants, avait montré des taux de réponse de 31 % [19].

À l'ESMO 2022 a été présenté le premier essai de phase III randomisé comparant les TIL à un traitement systémique, l'ipilimumab, chez des mélanomes avancés en 1^{re} ou 2^e ligne au maximum, mais naïfs d'ipilimumab [20]. Les patients devaient être âgés de moins de 75 ans, avoir un *performance status* de 0 ou 1 et des LDH $\leq 2 \times$ la normale. L'ipilimumab était administré à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 cures au total. Les TIL étaient administrés en une seule perfusion, associée à de l'interleukine 2 IV, après conditionnement par cyclophosphamide + fludarabine. L'objectif principal était la SSP, évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.

168 patients ont été randomisés, constituant de fait une population très sélectionnée : moyenne d'âge de 58 ans, ECOG

PS 0 dans 83 % des cas, LDH normales dans 83 % des cas. 89 % des patients avaient échappé aux anti-PD1 : 62 % avaient reçu un anti-PD1 en 1^{re} ligne et 23 % en adjuvant. Avec un suivi médian de 33 mois, il existait une différence significative en termes de SSP en faveur des TIL, avec un HR de 0,50 (IC95 % : 0,35-0,72 ; $p < 0,001$), soit une réduction de 50 % du risque de progression/décès par rapport à l'ipilimumab. La PFS médiane était de 7,2 mois pour les TIL et de 3,1 mois pour l'ipilimumab. La médiane de survie globale était de 25,8 mois sous TIL *versus* 18,9 mois sous ipilimumab. La différence en termes de SG n'était toutefois pas significative (HR = 0,83 ; IC95 % : 0,54-1,27 ; $p = 0,39$). Le meilleur taux de réponse objective était de 48,8 % pour les TIL (dont 20 % de RC) et 21,4 % pour l'ipilimumab (dont 7 % de RC). Sur le plan de la tolérance, 100 % des patients en phase de chimiothérapie ont eu des effets indésirables et 96 % sous TIL-IL2 contre 57 % dans le bras ipilimumab.

Cet essai comparatif académique bicentrique (Pays-Bas et Danemark) est le premier à montrer un bénéfice en termes de SSP d'une thérapie cellulaire dans un cancer solide, bien que l'ipilimumab ne soit pas un comparateur très compétitif en 2^e ligne dans le mélanome. Néanmoins, ces résultats sont positifs même si les TIL sont, de fait, réservés à une population restreinte : plutôt jeune, en parfait état général, dont la cinétique de la maladie permet d'attendre la production des TIL et d'endurer une chimio lymphoablatrice préalable, ce qui est loin de concerner la majorité des patients progressant sous anti-PD1 rencontrés en vraie vie.

Carcinomes épidermoïdes cutanés

Avec le vieillissement de la population, l'incidence des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) est en nette augmentation. Leur prise en charge chirurgicale peut être délabrante et souvent limitée par un terrain fragile.

L'immunothérapie anti-PD1 a montré son intérêt pour les CEC ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie mais est également en évaluation en situation adjuvante post-chirurgie complète et radiothérapie. En 2021, une étude pilote portant sur 20 CEC avait souligné l'intérêt d'un traitement néoadjuvant de deux doses de cémipimab, avec des taux de réponse pathologique complète ou quasi complète très encourageants, respectivement de 55 % et 75 %.

Dans une étude multicentrique de phase II, 79 patients atteints de CEC opérables recevaient 2 à 4 doses de cémipimab (350 mg IV toutes les 3 semaines) avant chirurgie [21]. On notait, comme objectif principal, le taux de réponse pathologique complète (RCp) évalué par un comité de relecture indépendant, et comme objectif secondaire la réponse pathologique majeure (RMP ; définie par un % de cellules tumorales viables ≤ 10 %).

79 patients ont été inclus, majoritairement mâles (84 %), caucasiens (87 %), d'âge moyen 73 ans, avec un *performance status* de 0 dans 76 % des cas. 60 % avaient une atteinte ganglionnaire. Avec une durée médiane de suivi de 9,7 mois, une RCp était observée chez 51 % des patients et une RMP chez 13 % des patients. Une réponse objective à l'imagerie était retrouvée dans 68 % des cas selon l'investigateur, avec une nette sous-estimation des réponses complètes par la radiologie. 62 patients (78 %) avaient pu recevoir les 4 doses prévues. Sur les 22 % restant, le motif principal de non-réalisation des 4 cures était la progression tumorale radiologique ou clinique.

La fréquence des EI de grade ≥ 3 était de 18 %, avec un seul arrêt pour toxicité. Quatre décès se sont produits pendant la durée de l'étude, dont un seul considéré comme relié au traitement (aggravation d'une insuffisance cardiaque chez un patient de 93 ans avec comorbidités cardiaques).

I L'Année thérapeutique

L'administration en néoadjuvant de cémplimab (jusqu'à 4 doses) avant chirurgie curative pour un CEC permet l'obtention d'une réponse complète pathologique chez 51 % des patients. Ces données sont encore préliminaires et des questions demeurent : y a-t-il bien une corrélation entre la RCp et la survie sans récurrence ? Quelle est la durabilité de l'effet ? Faut-il 2 ou 4 cures ? Quoi qu'il en soit, l'immunothérapie néoadjuvante gagne du terrain, également dans les carcinomes cutanés.

■ Carcinomes basocellulaires

La chirurgie reste le *gold standard* du traitement des carcinomes basocellulaires (CBC). Les CBC métastatiques sont très rares, mais un certain nombre de CBC, dits localement avancés, ne relèvent pas non plus d'une prise en charge chirurgicale, pour des raisons variées mais bien identifiées par un groupe d'experts européens de l'EADO (European Academy of Dermato Oncology) qui distinguent 5 cas de figure différents (**tableau III**) [22]. Chez ces patients, les inhibiteurs de Hedgehog (IHH), à savoir le vismodégib et le sonidégib, disposent d'une AMM

en France. Toutefois, des résistances primaires ou secondaires existent, et la tolérance des IHH est souvent limitante dans la durée.

Du fait d'une forte charge mutationnelle et d'un marquage PDL1 souvent positif dans les CBC, l'immunothérapie semblait une piste thérapeutique raisonnable. Un anti-PD1, le cémplimab, a été approuvé en 2021 aux États-Unis dans les CBC avancés sur la base d'un essai portant sur 84 patients résistants aux IHH, montrant des taux de réponse globale de 31 %. Sous l'égide d'Unicancer et de CARADERM (Réseau français des cancers cutanés rares), une étude de phase II a évalué l'intérêt du nivolumab (240 mg tous les 15 jours pendant 2 ans) chez 32 patients atteints de CBC en échec après IHH (29 localement avancés et 3 métastatiques) [23]. Les patients étaient souvent multitraités (53 % par chimiothérapie, 75 % par radiothérapie). Avec un suivi médian de 17 mois, le taux de réponse objective à 3 mois était de 21,9 % (RC 3,1 % + RP 18,8 %), avec 43 % de stabilité et 31 % de progression. Le taux d'EI de grade 3-4 était de 40 %, contre 48 % dans l'étude avec cémplimab, soit un chiffre plus élevé que dans

le mélanome (entre 10-15 %), avec une surreprésentation des diabètes et pas de dysthyroïdie.

Cette étude, bien que montrant des résultats moins bons que l'essai ayant permis l'approbation du cémplimab aux États-Unis (peut-être en lien avec une population plus hétérogène et multitraitée), confirme que l'immunothérapie peut être tentée en cas d'échec des IHH. Ce type d'étude se heurte à la grande difficulté de mesurer la réponse sur des tumeurs cutanées comme les CBC ou les CEC, moins évidente que les mesures RECIST obtenues par scanner dans les autres tumeurs solides.

■ Carcinomes neuroendocrines cutanés de Merkel

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est un carcinome neuroendocrine cutané impliquant un polyomavirus, survenant préférentiellement en zone photo-exposée et chez les sujets âgés et/ou immunodéprimés. C'est une tumeur cutanée rare (< 1 %) mais son pronostic est redoutable. Les taux de réponse sous immunothérapie anti-PD1/PDL1

CBC communs	IIA	CBC communs mais difficiles à traiter	CBC communs, de prise en charge plus complexe que d'autres, pour des raisons : – liées à la tumeur (topographie requérant des compétences techniques, bords mal limités, récidivante) et/ou – liées au patient (mauvais état général, comorbidités, refus de prise en charge) → Bons résultats et faible taux de récurrence attendus avec une chirurgie, même si techniquement compliquée, quand le patient est compliant
	IIB	CBC difficiles car multiples	Très grand nombre de CBC communs (>10) ou CBC complexes multiples (> 5), qu'il s'agisse de cas sporadiques ou de syndrome de Gorlin
CBC avancés	IIIA	CBC localement avancés en dehors de zones critiques	Vaste tumeur et/ou destructrice en zone non critique ou sans conséquence fonctionnelle → Jugé curable chirurgicalement sans mutilation fonctionnelle attendue
	IIIB	CBC localement avancés dans des zones critiques	Vaste tumeur et/ou destructrice en zone critique ou avec conséquence fonctionnelle (périorifacial, nez, etc.) → Jugé curable chirurgicalement mais au prix d'une altération fonctionnelle ou mutilation inévitables
	IIIC	CBC extrêmement avancés	Tumeur géante ou très invasive en profondeur, avec extension aux tissus extracutanés (muscle, os, organes sensoriels ou vitaux) rendant la situation extrêmement critique → Chirurgie jugée non curatrice, quelle qu'en soit l'étendue

Tableau III : Classification des CBC "difficiles à traiter", par ordre croissant de difficulté et de risque de récurrence, d'après un consensus d'experts européens de l'EADO (European Academy of Dermato Oncology) [22].

au stade avancé (local ou métastatique) sont de l'ordre de 33 à 58 % suivant les études. La chimiothérapie expose à des résultats souvent peu durables, avec une mauvaise tolérance sur un terrain âgé et souvent comorbide. En France, seul l'avélumab dispose d'un remboursement dans le CCM, après échec ou contre-indication à la chimiothérapie.

Dans une étude de phase II randomisée en ouvert, 50 patients atteints de CCM avancés (non résécables, récidivants ou métastatiques) étaient randomisés en 2 bras [24] :

- bras A associant nivolumab (240 mg tous les 15 j) + dose réduite d'ipilimumab (1 mg/kg toutes les 6 semaines) ;
- bras B même traitement associé à une irradiation stéréotaxique d'au moins une lésion (24 grays en 3 fractions à la semaine 2).

L'objectif principal était le taux de réponse objective (RO). La moitié des patients étaient déjà exposés à une immunothérapie (IT), mais naïfs de chimiothérapie dans 90 % des cas. Les populations étaient globalement comparables, avec une atteinte de stade IV dans 52 % des cas. Avec un suivi médian de 14,6 mois, le taux de RO pour les patients naïfs d'ICI (24 patients sur 50) était de 100 % : 41 % de réponses complètes (RC) et 59 % de réponses partielles (RP). En cas d'exposition antérieure à une IT, le taux de RO était de 31 % (RC 15 %, RP 15 %).

La durée médiane de réponse, la médiane de SSR et de SG étaient supérieures chez les patients naïfs. Il n'y avait pas de différence chez les patients irradiés (mais effectifs réduits). La fréquence des EI de grade ≥ 3 était de 40 % dans le groupe A et de 32 % dans le groupe B. La toxicité était responsable d'un arrêt du traitement dans 16 % des cas (8/50).

Chez des patients en bon état général, l'association nivolumab + ipilimumab (schéma réduit) permet d'obtenir un fort taux de réponse chez les patients IT naïfs,

au prix d'une toxicité notable pour une population généralement fragile. Même si les médianes de durée de réponse et de survie apparaissent favorables, le recul est limité. Malgré la radiosensibilité connue du CCM, l'étude ne permet pas de confirmer l'intérêt de l'association à une irradiation stéréotaxique dans la limite des effectifs réduits. Le taux de réponse de 31 % chez les patients antérieurement exposés à l'IT reste très acceptable en l'absence d'alternative dans cette situation.

BIBLIOGRAPHIE

1. GARBE C, KEIM U, AMARAL T *et al*. Prognosis of patients with primary melanoma stage i and ii according to american joint committee on cancer version 8 validated in two independent cohorts: implications for adjuvant treatment. *J Clin Oncol*, 2022;40:3741-3749.
2. LUKE JJ, RUTKOWSKI P, QUEIROLO P *et al*. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*, 2022;399:1718-1729.
3. LONG GV, LUKE JJ, KHATTAK MA *et al*. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022;23:1378-388.
4. PATEL SP, OTHUS M, CHEN Y *et al*. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2023;388: 813-823.
5. LIVINGSTONE E, ZIMMER L, HASSEL JC *et al*. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet*, 2022;400:1117-1129.
6. NEWELL F, JOHANSSON PA, WILMOTT JS *et al*. Comparative Genomics Provides Etiologic and Biological Insight into Melanoma Subtypes. *Cancer Discov*, 2022;12:2856-2879.
7. BHAVE P, AHMED T, LO SN *et al*. Efficacy of anti-PD-1 and ipilimumab alone or in combination in acral melanoma. *J Immunother Cancer*, 2022;10:e004668.
8. VAN NOT OJ, DE MEZA MM, VAN DEN EERTWEGH AJM *et al*. Response to immune checkpoint inhibitors in acral melanoma: a nationwide cohort study. *Eur J Cancer*, 2022;167:70-80.
9. LODGE GC, JANSEN P, MÖLLER I *et al*. Genetic characterization of advanced conjunctival melanoma and response to systemic treatment. *Eur J Cancer*, 2022;166:60-72.
10. NATHAN P, HASSEL JC, RUTKOWSKI P *et al*. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*, 2021;385:1196-1206.
11. CARVAJAL RD, BUTLER MO, SHOUSHARI AN *et al*. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. *Nat Med*, 2022;28: 2364-2373.
12. DUMMER R, FLAHERTY KT, ROBERT C *et al*. COLUMBUS 5-Year Update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:4178-4188.
13. ASCIERTO PA, MANDALA M, FERRUCCI PF *et al*. Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated braf-mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): a randomized, three-arm, open-label phase II trial. *J Clin Oncol*, 2023;41: 212-221.
14. ATKINS MB, LEE SJ, CHMIELOWSKI B *et al*. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF -mutant melanoma: the DREAMseq trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*, 2023;41:186-197.
15. GARBE C, AMARAL T, PERIS K *et al*. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*, 2022;170:256-284.
16. SERRA-BELLVER P, VERSLUIS JM, OBEROI HK *et al*. Real-world outcomes with ipilimumab and nivolumab in advanced melanoma: a multicentre retrospective study. *Eur J Cancer*, 2022;176:121-132.
17. LEE J, AHMED T, MAURICHI A *et al*. BRAF inhibitor cessation prior to disease progression in metastatic melanoma: long-term outcomes. *Eur J Cancer*, 2023;179:87-97.
18. ARANCEA A, DE LA CRUZ-MERINO L, PETRELLA TM *et al*. Phase II LEAP-004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for mel-

L'Année thérapeutique

- noma with confirmed progression on a programmed cell death protein-1 or programmed death ligand 1 inhibitor given as monotherapy or in combination. *J Clin Oncol*, 2023;41:75-85.
19. SARNAIK AA, HAMID O, KHUSHALANI NI *et al.* Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2021;39:2656-2666.
 20. ROHAAN MW, BORCH TH, VAN DEN BERG JH *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022;387:2113-2125.
 21. GROSS ND, MILLER DM, KHUSHALANI NI *et al.* Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2022;387:1557-1568.
 22. GROB JJ, GAUDY-MARQUESTE C, GUMINSKI A *et al.* Position statement on classification of basal cell carcinomas. Part 2: EADO proposal for new operational staging system adapted to basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:2149-2153.
 23. VÉRON M, CHEVRET S, GROB JJ *et al.* Safety and efficacy of nivolumab, an anti-PD1 immunotherapy, in patients with advanced basal cell carcinoma, after failure or intolerance to sonic Hedgehog inhibitors: UNICANCER AcSé NIVOLUMAB trial. *Eur J Cancer*, 2022;177:103-111.
 24. KIM S, WUTHRICK E, BLAKAJ D *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase II trial. *The Lancet*, 2022;400:1008-1019.

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