

I Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Quand proposer un traitement adjuvant dans le mélanome ?

RÉSUMÉ : Les dernières avancées thérapeutiques dans le mélanome ont considérablement changé le pronostic des patients métastatiques, mais la moitié d'entre eux finissent par succomber à leur maladie. Les immunothérapies et les thérapies ciblées ont donc été développées en situation adjuvante, dans l'objectif d'éradiquer la maladie microscopique résiduelle après la chirurgie. Ces traitements ont montré, chez des patients avec un mélanome à haut risque de récurrence, un avantage significatif en termes de survie sans récurrence et de survie sans métastase à distance. Les patients de stade AJCC III et IV avec métastases réséquées (et bientôt ceux de stade IIB/IIC) sont ainsi éligibles à un traitement adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée en fonction de leur statut BRAF. Certaines nuances méritent cependant d'être soulevées : nous ne savons pas si les traitements adjuvants, tels que proposés actuellement, allongent la survie globale à long terme, et nous n'avons pas de biomarqueurs permettant d'identifier les meilleurs candidats à un traitement, et donc de décider de traiter ou simplement surveiller un patient, sur des critères plus fiables que le stade AJCC.



F. AMATORE

Service de Dermatologie – CHU Nord, MARSEILLE.

Les immunothérapies et les thérapies ciblées anti-BRAF/MEK ont révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique. Toutefois, ces traitements ne permettent pas de bénéfice prolongé chez plus de la moitié des patients. Ils ont donc été naturellement développés en amont de la situation métastatique, c'est-à-dire en situation adjuvante. Cela concerne les patients opérés qui n'ont plus de lésion macroscopique décelable, mais qui sont à haut risque d'avoir des lésions microscopiques et donc de récidiver sous une forme métastatique.

Les mélanomes actuellement considérés comme à haut risque de récurrence sont ceux : ayant un indice de Breslow entre 2 et 4 mm avec ulcération ou > 4 mm sans ulcération (stade IIB AJCC v8) ; ou un Breslow > 4 mm avec ulcération (stade IIC) ; ou associés à une ou plusieurs métastases en transit ou ganglionnaires (stade III) [1].

Le taux de survie à 10 ans de ces patients varie entre plus de 80 % pour les stades IIB, à moins de 20 % pour les stades IIID [2]. En revanche, les mélanomes de stade I et II sont plus fréquents que ceux de stade III, et si on regarde quels patients décèdent de leur mélanome, ceux qui avaient initialement un stade I ou II sont plus nombreux que ceux qui avaient un stade III [1]. Cela illustre toute la complexité de la définition du "candidat idéal" à un traitement adjuvant.

Historiquement, l'interféron- α a été le premier médicament à avoir montré, en situation adjuvante, un avantage en termes de survie sans récurrence (SSR) et même de survie globale, au prix d'une tolérance médiocre. Il a été abandonné à la suite de l'avènement des immunothérapies par inhibiteur du checkpoint immunitaire et des thérapies ciblées anti-BRAF/MEK. En France, les anti-PD-1 en monothérapie (nivolumab et pembrolizumab) et la combinaison dabrafenib-

I Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

trametinb ont l'AMM en adjuvant pendant 12 mois chez les patients ayant un stade III opéré. Les patients porteurs d'une mutation BRAF V600 E/K peuvent avoir accès aux deux types de traitement. Le nivolumab a également l'AMM chez les patients ayant un stade IV, après résection complète des métastases à distance.

Dans cet article, nous passerons en revue les principaux résultats obtenus chez les patients ayant un stade III ou un stade IV après chirurgie complète, mais aussi les patients ayant un stade IIB/IIC. Enfin, nous amènerons des pistes de réflexion pour tenter de répondre à une question encore sujette à débat : qui devrait bénéficier d'un traitement adjuvant ?

Immunothérapie adjuvante pour les stades III et IV opérés

La première immunothérapie moderne évaluée contre placebo en adjuvant chez des patients au stade ganglionnaire opéré est l'ipilimumab, un anti-CTLA-4, à la dose de 10 mg/kg toutes les 3 semaines, pendant 12 semaines [3]. Bien que permettant une SSR, une survie sans métastase à distance (SSMD) et même une survie globale significativement supérieure au placebo, l'ipilimumab adjuvant n'a pas été approuvé en Europe, notamment du fait de sa toxicité (94 % d'effets indésirables auto-immuns dont 54 % de grade 3-4).

Plus tard, l'essai Checkmate 238 a comparé le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 1 an à l'ipilimumab 10 mg/kg chez les patients au stade ganglionnaire (IIB/C de l'AJCC v7) et métastatique après résection complète [4]. Le nivolumab était supérieur à l'ipilimumab en termes de SSR à 4 ans : 51,7 % dans le groupe nivolumab vs 41,2 % dans le groupe ipilimumab (HR : 0,71 [IC95 % : 0,60-0,86] ; $p = 0,0003$). Il n'y avait pas de différence significative concernant la survie globale à 4 ans, qui était d'environ 76 % dans les deux groupes. En revanche, le nivolumab avait un bien meilleur profil de tolérance, avec

14 % d'effets indésirables de grade 3-4 contre 46 % pour l'ipilimumab.

Le pembrolizumab a été évalué contre placebo dans l'essai EORTC 1325/KEYNOTE 054 à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines pendant 1 an, chez des patients avec un stade IIIA (micrométastase > 1 mm)/B/C [5]. Avec un recul de 3,5 ans, la SSR était significativement supérieure dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo : 59,8 % vs 41,4 % (HR : 0,59), quel que soit le statut BRAF. La SSMD était également supérieure chez les patients traités par pembrolizumab, avec un HR de 0,61 et une différence de 16,7 %. À ce jour, les données de survie globale n'ont pas été publiées. Concernant la tolérance, le taux d'effet indésirable grade 3-4 était de 15 % dans le groupe pembrolizumab (avec un décès dû à une myosite), contre 3 % dans le groupe placebo.

La combinaison nivolumab + ipilimumab vs nivolumab seul pendant 1 an chez les patients de stade IIB/C et IV opérés a été évaluée dans l'essai CheckMate 915 [6]. La combinaison n'a pas montré de bénéfice en termes de SSR par rapport au nivolumab seul et, comme attendu, était associée à un taux supérieur d'effets indésirables graves et de décès. En revanche, un essai de phase II récent, IMMUNED, a inclus uniquement des patients ayant un stade IV en rémission après chirurgie ou radiothérapie, et a comparé la combinaison ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg à raison de quatre doses espacées de 3 semaines, suivie de nivolumab 1 mg/kg toutes les deux semaines, vs nivolumab seul, vs placebo [7]. La SSR à 24 mois était de 70 % dans le groupe combinaison, contre 42 % dans le groupe nivolumab et 14 % dans le groupe placebo, avec un HR de 0,23. Dans le groupe combinaison, environ 70 % des patients ont développé un effet indésirable de grade 3-4, et 62 % ont arrêté le traitement en raison de la toxicité, contre respectivement 27 % et 13 % dans le groupe nivolumab. Bien que la tolérance soit une considération importante en situation adjuvante,

la combinaison nivolumab + ipilimumab pourrait représenter un avantage en termes de survie chez les patients avec des métastases à distance en rémission après chirurgie ou radiothérapie, c'est-à-dire une population à très haut risque de récurrence.

D'autres combinaisons d'immunothérapie sont en cours d'essai thérapeutique dans les stades III, avec l'objectif d'augmenter l'efficacité par rapport aux anti-PD-1 seuls, mais avec une toxicité < à la combinaison anti-PD-1/anti-CTLA-4. La combinaison nivolumab/anti-LAG-3 (Relativity 098), récemment approuvée aux États-Unis et dans certains pays européens dans les stades métastatiques, pourrait atteindre ce but.

Thérapies ciblées en adjuvant pour les stades III opérés

Nous disposons, à présent, des données d'efficacité à 5 ans de l'essai adjuvant COMBI-AD, comparant la combinaison Dabrafenib (150 mg × 2/jour) – Trametinib (2 mg/jour) vs placebo pendant 12 mois chez des patients de stade IIIA (> 1 mm)/B/C porteurs d'un mélanome muté BRAF V600 E/K [8]. Avec un suivi d'au moins 59 mois, la SSR était de 52 % dans le groupe DT vs 36 % dans le groupe placebo (HR : 0,51), et la SSMD de 65 % vs 54 % (HR : 0,55). Une évaluation intermédiaire de la survie globale après un suivi de 3 ans montrait un avantage pour le groupe DT comparé au groupe placebo, avec un HR de 0,57 et une différence de 13 %, bien que considérée non significative.

Concernant la tolérance, quasiment tous les patients ont eu une fièvre de grade 1-2, mais seulement 5 % de grade 3-4. Environ 26 % des patients dans le groupe DT ont dû interrompre définitivement leur traitement en raison de la toxicité, mais aucun décès lié au traitement n'a été rapporté, ni aucune toxicité à long-terme avec 5 ans de recul. Pour remédier au problème de la fièvre,

l'étude COMBI-Aplus a été menée pour proposer un algorithme de prise en charge [9]. Les deux drogues étaient temporairement suspendues dès l'apparition d'une fièvre (température $\geq 38^\circ\text{C}$) ou d'un symptôme apparenté (frissons, sueurs, etc.), puis réintroduites à la même dose après 24 heures d'apyrexie. Cette stratégie a permis de réduire le taux de fièvre de grade 3-4, le nombre d'hospitalisations et surtout le nombre d'interruptions définitives de traitement sans, *a priori*, diminuer l'efficacité.

■ Cas particulier du stade IIIA

Le stade IIIA comprend les mélanomes de Breslow < 1 mm avec ou sans ulcération, ou de Breslow < 2 mm sans ulcération, et associés à la présence d'un à trois ganglions sentinelles positifs (non détectables cliniquement). Ce groupe est de plutôt bon pronostic, avec une probabilité de survie spécifique à 10 ans estimée à 88 %.

Dans les essais thérapeutiques dont nous avons parlé jusqu'à présent, seuls les patients ayant un stade IIIA dont la taille de la métastase intra-ganglionnaire était > 1 mm, considérés comme à plus haut risque de récurrence, étaient inclus. Pourtant, l'AMM des traitements adjuvants concerne tous les patients de stade III, indépendamment de la taille des micrométastases intra-ganglionnaires.

Cela pose le problème d'un possible "sur-traitement" en vie réelle des patients de stade IIIA dont la métastase ganglionnaire est infra-millimétrique. Dans cette situation, les recommandations européennes de l'EORTC suggèrent que la balance bénéfice/risque d'un traitement adjuvant, dont l'intérêt est incertain, doit être évaluée au cas par cas [1].

Pour mieux stratifier le risque de récurrence des patients de stade IIIA, une étude multicentrique internationale a récemment été menée [10]. Environ 3 600 patients ont été rétrospectivement

inclus sur une période de 15 ans, avec un suivi médian de 34 mois. Les analyses de survie ont permis d'identifier un seuil à partir duquel le pronostic s'assombrit, correspondant à une taille de métastase intra-ganglionnaire supérieure à 0,3 mm. La survie spécifique à 5 ans diminue notamment de 94,1 % à 80,3 % lorsque la métastase dépasse 0,3 mm (HR : 1,26 [1,11-1,44] ; $p < 0,0001$). Les auteurs suggèrent que les stades IIIA avec métastase $> 0,3$ mm devraient être inclus dans les essais thérapeutiques adjuvants, contrairement à ceux dont la métastase est $< 0,3$ mm qui devraient être pris en charge comme des stades IB.

■ Traitement adjuvant pour les stades IIB/IIC

Après avoir montré l'efficacité des traitements adjuvants dans les stades III, la communauté scientifique s'est attaquée à un autre groupe à risque : les patients ayant un stade IIB ou IIC.

Le pembrolizumab a été le premier candidat, testé à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines pendant un an, contre placebo, pour les patients de stade IIB/IIC dans l'essai KEYNOTE 716 [11]. Environ 1 000 patients ont été inclus, 500 dans chaque groupe. Avec un suivi de médian de 27 mois, 13 % des patients du groupe pembrolizumab contre 19 % dans le groupe placebo ont récidivé à distance (HR 0,64 [0,47-0,88], $p = 0,0029$). La médiane de survie sans récurrence dans le groupe placebo était de 37,2 mois. Les patients avec un mélanome T3b (Breslow entre 2 et 4 mm sans ulcération) avaient le meilleur bénéfice thérapeutique. En termes de tolérance, 16 % des patients ont eu un effet indésirable grade 3-4 dans le groupe pembrolizumab contre 4 % dans le groupe placebo, et aucun décès imputable au traitement n'a été rapporté. Le pembrolizumab adjuvant pour les stades IIB/IIC a ainsi été approuvé aux États-Unis, mais pas encore partout en Europe. Il est disponible en accès précoce en France depuis mars 2023.

Les thérapies ciblées sont, elles aussi, à l'étude dans cette indication, dans le cadre de l'essai COLOMBUS-AD évaluant la combinaison encorafenib-binitinib vs placebo.

■ Qui seraient les meilleurs candidats ?

Les dernières recommandations européennes de l'EORTC suggèrent d'introduire un traitement adjuvant pour tous les patients de stade III opérés (par anti-PD-1 quel que soit le statut BRAF, ou anti-BRAF/MEK pour les patients avec mutation BRAF V600 E/K), et pour les patients stade IV après résection complète des métastases (par nivolumab). Ces recommandations sont en accord avec les AMM françaises. Pour les stades IIIA avec métastase ganglionnaire infra-millimétrique, l'EORTC suggère une discussion au cas par cas. Le **tableau I** expose les différentes données d'efficacité et de tolérance des traitements adjuvants approuvés ou bientôt approuvés.

Mais avons-nous vraiment raison de proposer un traitement adjuvant à tous les patients de stade III dont l'état général le permet ?

À l'heure actuelle et faute de mieux, la tendance est au oui. Rappelons que, bien que les immunothérapies aient révolutionné le pronostic du mélanome métastatique, environ 50 % des patients finissent par décéder de leur maladie. Sans nul doute, une approche thérapeutique supplémentaire est nécessaire. Les traitements adjuvants, dont l'objectif est d'éradiquer la maladie microscopique résiduelle, sont historiquement considérés comme potentiellement curatifs. Traiter le malade avant l'apparition de la première métastase cliniquement décelable pourrait en effet permettre de diminuer la mortalité mais aussi la morbidité liée au traitement de la phase métastatique. De plus, dans tous les essais adjuvants pour les mélanomes à haut

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Traitement	Essai	Population	Comparateur	SSR	HR (SSR)	Effets indésirables grade 3-4
Nivolumab	CheckMate 238	IIIB/C-IV	Ipilimumab 10mg/kg	4 ans : 51,7 %	0,71	14 %
Pembrolizumab	EORTC 1325/KEYNOTE 054	IIIA (> 1 mm)/B/C	Placebo	3,5 ans : 59,8 %	0,59	15 %
Dabrafenib-Trametinib	COMBI-AD	IIIA (> 1 mm) /B/C	Placebo	5 ans : 52 %	0,51	41 %

Tableau I : Données d'efficacité et de tolérance des traitements adjuvants approuvés en France. SSR : survie sans récidive. HR : hazard ratio.

risque de récidive dont nous avons parlé dans cet article, les patients du groupe placebo récidivaient plus fréquemment à distance qu'en locorégional [12]. Dans l'essai Checkmate 238, les trois sites les plus atteints étaient le poumon, le foie et le cerveau, ces deux dernières localisations étant associées à un risque élevé de décès [4]. Cela justifierait de traiter précocement tous les patients exposés à ce risque, avec l'espoir d'en guérir certains à la première opportunité.

Il y a, en revanche, certaines limites au traitement adjuvant systématique de tous les patients, tel que nous le faisons actuellement. Comme nous le disions en introduction, une proportion importante des patients à "haut risque de récidive" (stades IIB/IIC/III) ne récidiveront finalement jamais ; et *a contrario*, parmi les patients qui décèdent de leur mélanome, une proportion importante avait initialement un stade I ou II. Cela pointe du doigt notre incapacité actuelle à sélectionner les meilleurs candidats à un traitement adjuvant. La recherche de biomarqueurs suffisamment fiables pour décider de traiter ou non un patient indépendamment de son stade AJCC est donc primordiale. À ce jour, ces biomarqueurs n'ont pas encore été identifiés. L'étude prospective NivoMela (NCT04309409) sélectionne les patients de stade II sur la base d'une signature génétique pronostique, pour un traitement adjuvant par nivolumab vs surveillance. L'essai DETECTION (NCT04901988) utilise un autre levier potentiel, celui de l'ADN tumoral circulant (ADNtc). Dans cette étude, les patients de stade IIB/IIC opérés sont biologiquement surveillés par la recherche d'ADNtc. Lorsque celui-ci

est détecté, les patients sont randomisés en surveillance standard vs nivolumab. Les résultats nous permettront de savoir si l'ADNtc est un biomarqueur prédictif de la récidive, et si un traitement précoce par immunothérapie lors de la "récidive biologique moléculaire" permet d'empêcher la "récidive clinique".

De plus, nous ne savons pas, à ce jour, si les traitements adjuvants augmentent réellement la survie globale des patients. Il n'est pas certain que l'efficacité de l'immunothérapie, qui requiert une reconnaissance des antigènes tumoraux par le système immunitaire *via* le microenvironnement tumoral, soit optimale dans un contexte de maladie microscopique. Elle est clairement utile chez certains patients, à en juger par l'allongement de leur SSR, mais il est possible que ces mêmes patients auraient eu un bénéfice égal (voire supérieur) si le traitement leur avait été proposé au moment de la survenue de métastases cliniquement décelables. Les données de survie globale, lorsqu'elles seront publiées, nous aideront à y voir plus clair. Cette réflexion nous mène à considérer que les traitements néo-adjuvants pourraient peut-être, un jour, suppléer les traitements adjuvants.

Enfin, concernant la toxicité des traitements, rappelons que l'immunothérapie expose au risque d'effet indésirable définitif ou mortel, et les thérapies ciblées à une diminution de la qualité de vie. Il est complexe de peser la balance bénéfice/risque d'une attitude systématique, notamment pour les patients de stades IIB/IIC qui sont fréquents et dont une faible proportion récidivera. Est-ce que

les "dommages collatéraux", c'est-à-dire la quantité importante de patients traités "pour rien" avec des molécules onéreuses, et dont certains vont développer des effets indésirables graves, se justifient réellement ? Il n'est pas possible, à ce jour, de répondre à cette question.

Pour terminer, comment choisir entre un anti-PD-1 et une thérapie ciblée chez un patient muté BRAF V600 E/K ? Les deux types de traitement étant *a priori* équivalents en termes d'efficacité, la première étape de réflexion doit se faire en fonction du terrain du patient. Immunodépression, antécédent de maladie auto-immune, isolement géographique, sont autant d'arguments qui plaideraient pour le choix d'une thérapie ciblée ; alors que la polymédication avec risques d'interactions médicamenteuses, ou tout état physique, psychologique ou social qui rendrait difficile la gestion de la fièvre et de la fatigue orienteraient plutôt pour une immunothérapie. Dans tous les cas, le choix doit être fait en accord avec le patient, en lui exposant clairement les principales caractéristiques de la tolérance des traitements : pour l'immunothérapie, ils sont peu fréquents mais potentiellement définitifs ou mortels ; pour les thérapies ciblées, ils sont fréquents et impactent la qualité de vie mais sont très rarement graves.

Conclusion

Les patients de stade III et IV avec métastases réséquées sont éligibles à un traitement adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée, en fonction de leur statut BRAF. Cette indication est actuellement

étendue en Europe pour les stades IIB/IIC dans les prochains mois ou prochaines années. Le traitement systématique de tous les patients tel que nous le faisons actuellement n'est, en revanche, pas satisfaisant sur le long terme. La découverte de biomarqueurs fiables, et les données d'efficacité de l'approche néoadjuvante pourront peut-être changer la tendance.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. GERSHENWALD JE, SCOLYER RA, HESS KR *et al.* *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
3. EGGERMONT AMM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*, 2019;119:1e10.
4. ASCIERTO PA, DEL VECCHIO M, MANDALA M *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020;21:1465-1477.
5. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021;22:643-654.
6. WEBER JS, SCHADENDORF D, DEL VECCHIO M *et al.* Adjuvant therapy with nivolumab combined with ipilimumab vs nivolumab alone in patients with resected stage IIIB-D/IV melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol*, 2023;41:517-527.
7. ZIMMER L, LIVINGSTONE E, HASSEL JC *et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2020;395:1558-1568.
8. DUMMER R, HAUSCHILD A, SANTINAMI M *et al.* Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2020;383:1139-1148.
9. ATKINSON V, ROBERT C, GROB JJ *et al.* Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-Aplus. *Eur J Cancer*, 2022;163:79-87.
10. MONCRIEFF MD, LO SN, SCOLYER RA *et al.* Clinical outcomes and risk stratification of early-stage melanoma micrometastases from an international multicenter study: implications for the management of american joint committee on cancer IIIA disease. *J Clin Oncol*, 2022;40:3940-3951.
11. 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;23:1378-1388.
12. LAO CD, KHUSHALANI NI, ANGELES C *et al.* Current state of adjuvant therapy for melanoma: less is more, or more is better? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022;42:1-7.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.