



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



OPINION D'EXPERT

Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée



New guidelines for stage III melanoma (the French Cutaneous Oncology Group)

B. Guillot^{a,*}, A. Dupuy^b, M. Pracht^c, G. Jeudy^d,
E. Hindie^e, E. Desmedt^f, T. Jouary^g, M.-T. Leccia^h

^a Département de dermatologie, université de Montpellier, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier, France

^b Service de dermatologie, CHU de Rennes, 35033 Rennes, France

^c Département d'oncologie médicale, centre Eugène-Marquis, 35000 Rennes, France

^d Service de dermatologie, CHU de Dijon, Dijon, 21079 France

^e Service de médecine nucléaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux, 33076 France

^f Service de dermatologie, CHU de Lille, 59037 Lille, France

^g Service d'oncologie, centre hospitalier de Pau, 64000 Pau, France

^h Service de dermatologie, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble, France

Reçu le 31 octobre 2018 ; accepté le 15 janvier 2019

Disponible sur Internet le 2 mars 2019

MOTS CLÉS

Mélanome stade III ;
Thérapie ciblée ;
Immunothérapie ;
Ganglion sentinelle ;
Recommandations

Résumé Les résultats des études sur le ganglion sentinelle et des essais de thérapies ciblées ou d'immunothérapie en situation adjuvante dans le mélanome ont rendu indispensable une actualisation des recommandations de prise en charge des mélanomes de stade III. À la demande du Groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie, une actualisation a donc été réalisée en utilisant les méthodes classiques d'analyse de la littérature selon les principes de la médecine fondée sur les preuves.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b-guillot@chu-montpellier.fr (B. Guillot).

KEYWORDS

Stage III melanoma;
Targeted therapy;
Immunotherapy;
Sentinel node;
Guidelines

Summary Improved knowledge of sentinel node procedures coupled with the results of adjuvant clinical trials in stage III melanoma have prompted the French Cutaneous Oncology Group to propose new guidelines for the management of stage III melanoma. These guidelines comply with the principles of the evidence-based medicine.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Le mélanome représente la 6^e cause de cancer chez la femme et la 8^e chez l'homme. Des projections pour 2017 font état de 15 404 nouveaux cas diagnostiqués en France et de 1783 décès par mélanome pour cette même année. La survie spécifique au mélanome à 5 ans est de 91 % (incidence et mortalité projetées en 2017 du mélanome cutané INCa [<http://www.e-cancer.fr/>]). Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment métastatiques sont de pronostic redoutable. L'arrivée de nouvelles molécules, en particulier thérapies ciblées et immunothérapie, a modifié le paysage thérapeutique en phase métastatique.

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Les études épidémiologiques montrent qu'il a un des taux de croissance les plus élevés parmi les cancers en France, avec une incidence qui double tous les 20 ans. Ainsi, entre 1980 et 2012, l'incidence standardisée du mélanome a augmenté chaque année en moyenne de 2,9 % chez l'homme et 1,7 % chez la femme. Sur cette même période, la mortalité a augmenté en moyenne chaque année de 0,1 % chez l'homme alors qu'elle a diminué de 1,8 % chez la femme.

En 2016, le Groupe de cancérologie cutané publiait des recommandations pour la prise en charge des mélanomes de stades I à III [1]. Ces recommandations sont rappelées en [Annexe 1](#). Depuis cette date, les données scientifiques ont considérablement évolué. En effet, les résultats des études sur l'intérêt du curage après mise en évidence d'un ganglion sentinelle positif et surtout les résultats des essais adjuvants avec l'immunothérapie ou les thérapies ciblées ont été publiés. Une actualisation des recommandations devenait donc nécessaire.

Ces recommandations se positionnent dans la perspective de mise à disposition prochaine des traitements adjuvants par l'intermédiaire de leurs autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une éventuelle recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en attente de l'AMM.

Patients concernés

Ces recommandations concernent tous les patients atteints de mélanome pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant. Dans l'état actuel des connaissances, il s'agit des patients atteints d'un mélanome de stade III ou de stade IV pauci-métastatique selon la 8^e édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), après résection complète de leurs métastases et s'ils sont en rémission complète, cliniquement et par imagerie.

Professionnels concernés

Ce travail concerne l'ensemble des personnels de santé prenant en charge des patients atteints de mélanome en stades III et IV, notamment dermatologues, oncologues, chirurgiens oncologues, médecins nucléaires, radiologues, médecins généralistes, infirmières de coordination en cancérologie et pharmaciens.

Méthodologie

Une analyse de la littérature concernant la pratique du ganglion sentinelle et les traitements adjuvants dans le mélanome en stade III a été effectuée. Une recherche des publications d'intérêt a été réalisée à partir de la base de données Medline[®]. Seules les études contrôlées randomisées et les méta-analyses de bonne qualité ont été retenues, qu'elles soient publiées ou présentées dans un congrès international. Les séries de cas, les études rétrospectives et les études de faible niveau de preuve n'ont pas été analysées. Pour cela, un groupe de travail composé sur proposition du Groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie a été constitué. Des praticiens de différentes spécialités impliquées dans le traitement du mélanome ont été réunis pour l'analyse de la littérature et la rédaction des recommandations.

Les liens d'intérêt des membres du groupe ont été identifiés.

Les recommandations émises ont été proposées à un groupe de lecteurs externes choisis pour leur compétence dans le domaine. Chaque recommandation a été cotée selon une échelle de 1 à 9. Les cotations de 1 à 3 signifient un désaccord, de 7 à 9 un accord avec la proposition. Lorsqu'une recommandation n'était pas retenue par la majorité des relecteurs, le groupe de travail a pu être amené à reformuler la recommandation concernée. La liste des relecteurs est mentionnée en [Annexe 2](#). Les points ayant fait l'objet de modifications du document initial après relecture externe sont indiqués en [Annexe 3](#).

Pour la facilité de l'analyse, les résultats des études sont présentés en utilisant la classification utilisée au cours des études, c'est-à-dire la classification AJCC-Union for International Cancer Control (UICC), 7^e édition ([Annexe 4](#)). Les recommandations sont par contre proposées en utilisant la 8^e classification de l'AJCC ([Annexe 5](#)).

Ganglion sentinelle

Analyse des résultats des essais publiés

Deux études ont été identifiées. Il s'agit de deux études contrôlées randomisées multicentriques, le protocole MSLT2 et le protocole DeCOG-SLT.

MSLT2

Le premier essai entrepris était l'essai MSLT2, dont les résultats ont été publiés par Faries et al. [2]. Il visait à comparer deux attitudes différentes devant un ganglion sentinelle positif : curage ganglionnaire d'emblée ou bien surveillance clinique et échographique. Le critère principal de jugement était la survie spécifique (absence de décès lié au mélanome). Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la survie sans maladie et le taux de ganglions « non-sentinelles ». La phase de *screening* a inclus 3531 patients entre décembre 2004 et mars 2014, parmi lesquels 1939 avaient un ganglion sentinelle positif par examen histologique standard ou détection par RT-PCR, et ont pu être randomisés ainsi : 971 dans le groupe « dissection » (D), dont 824 ont eu un curage ; 968 dans le groupe « observation » (O), dont 931 ont pu être suivis. Le taux de survie spécifique à 3 ans était similaire dans les deux groupes (respectivement $86 \pm 1,3$ % et $86 \pm 1,2$ % ; $p=0,42$). Le taux de survie sans maladie était un peu plus élevé dans le groupe D que dans le groupe O (respectivement $68 \pm 1,7$ % et $63 \pm 1,7$ % ; $p=0,05$). On observait un meilleur contrôle de la maladie au niveau régional à 3 ans dans le groupe D ($92 \pm 1,0$ % vs $77 \pm 1,5$ % dans le groupe O ; $p < 0,001$). Cette différence en termes de contrôle de la maladie s'explique par la présence de 11,5 % de ganglions « non-sentinelles » pathologiques, réséqués lors du curage dans le groupe D.

Cette étude a confirmé la valeur pronostique de la présence de ganglion « non-sentinelle », représentant dans le groupe D un facteur indépendant important de risque de récurrence (*hazard ratio* [HR] = 1,78 ; $p=0,005$). Un lymphœdème était observé chez 24,1 % des patients du groupe D contre 6,3 % du groupe O. Signalons que l'étude n'a pas permis d'identifier de groupes à risque plus élevé (métastase > 1 mm, ou plusieurs ganglions positifs, ou indice de Breslow > 3,5 mm), pour lesquels le curage aurait pu avoir un effet bénéfique sur la survie.

En conclusion, le curage ganglionnaire d'emblée en cas de positivité du ganglion sentinelle permet d'améliorer le contrôle ganglionnaire local du mélanome mais n'a pas d'impact sur la survie spécifique.

DeCOG—SLT

Cette seconde étude a été réalisée en Allemagne et ses résultats publiés par Leiter et al. [3]. Les patients de 41 centres allemands présentant un mélanome du tronc, des bras ou des jambes avec ganglion sentinelle positif étaient inclus puis randomisés soit dans un groupe « dissection » (D), où ils avaient un curage ganglionnaire d'emblée, soit dans un groupe « observation » (O), où ils avaient une surveillance seule mais avec stratification selon l'épaisseur et l'ulcération de la tumeur initiale, pour proposer un éventuel traitement adjuvant par interféron. L'objectif principal était l'évaluation de la survie sans métastase à distance, en intention de traiter. Entre 2006 et 2014, 5547 patients ont été évalués, dont 1269 (23 %) avec un ganglion sentinelle positif ; parmi eux, 483 ont été randomisés dans l'étude : 241 dans le groupe O (dont 233 analysés en intention de traiter) et 242 dans le groupe D (240 analysés). En raison des difficultés de recrutement, l'essai s'est arrêté prématurément en décembre 2014.

Trois cent onze patients (66 %), soit 158 du groupe O et 153 du groupe D, présentaient une micrométastase inférieure ou égale à 1 mm. La survie sans métastase à distance était de 77 % dans le groupe O et 74,9 % dans le groupe D ($p=0,87$; HR = 1,03 ; IC95 % [0,7–1,50]). Il n'existait pas de différence entre les deux groupes, ni pour la survie globale (81,7 % pour le groupe O et 81,2 % pour le groupe D ; $p=0,87$; HR = 0,96 ; IC95 % [0,67–1,38]) ni pour la survie sans récurrence (64,7 % pour le groupe O et 66,8 % pour le groupe D, $p=0,75$; HR = 0,95 ; IC95 % [0,72–1,25]). Le taux de récurrence locale ganglionnaire était de 15 % dans le groupe O contre 8 % dans le groupe D. Des événements indésirables de grade 3 étaient trouvés respectivement chez 6 % des patients du groupe O et 8 % des patients du groupe D, principalement à type de lymphœdème, écoulement lymphatique, lymphocèle et infections. Au total, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de survie sans métastase à distance à 3 ans, ni en termes de survie globale ou de survie sans récurrence. Néanmoins, la puissance de cette étude est limitée en raison d'un arrêt prématuré par manque de recrutement et d'un faible taux de récurrence.

Discussion

Ces deux essais présentent des résultats concordants, d'une part, en survie spécifique [2], d'autre part, en survie sans métastase à distance [3]. Le curage complémentaire en présence d'une micrométastase du ganglion sentinelle n'est pas supérieur à l'observation.

Dans les deux études, le pourcentage de micrométastases (< 1 mm) était de 60 à 66 % environ au sein des patients N+ sentinelle, avec un nombre de récurrences faible dans l'essai Leiter et al. [3]. Les deux populations étudiées étaient donc de bon pronostic global. Cependant, dans l'essai Faries et al. [2], le nombre de ganglions envahis lors du curage complémentaire (11 % des patients avec curage) ajoutait une information pronostique et permettait d'inclure les patients dans un groupe à risque plus élevé. Ces deux remarques sont à prendre en compte, d'une part, pour la proposition du curage complémentaire (avec donc des informations pronostiques supplémentaires), d'autre part, et surtout pour la discussion d'un traitement adjuvant (thérapies ciblées et immunothérapie), car le stade de la maladie ne sera pas le même si le patient est évalué avec un ganglion sentinelle seul ou avec un curage complémentaire (cela concerne 11 % des patients). Les patients avec des métastases ganglionnaires de plus de 1 mm ou avec des métastases ganglionnaires additionnelles dans le curage semblent justifier encore plus un traitement adjuvant. Néanmoins, le curage complémentaire n'est pas thérapeutique au sens de la survie spécifique ni de la survie sans métastase à distance.

Traitements adjuvants

L'analyse de la littérature fait apparaître cinq essais contrôlés randomisés multicentriques sur le sujet : trois concernent l'immunothérapie et deux les thérapies ciblées.

Recommandations sur la procédure du ganglion sentinelle

Après l'exérèse initiale d'un mélanome primitif cutané, la réalisation de la procédure du ganglion sentinelle est recommandée lorsqu'un traitement adjuvant est envisagé (grade A).

En l'absence de traitement adjuvant envisagé (contre-indication ou refus du malade), la recherche du ganglion sentinelle reste une option compte tenu de sa valeur pronostique (grade B).

Avant de procéder à la technique du ganglion sentinelle, il est nécessaire d'éliminer par la clinique et l'imagerie la présence d'une métastase régionale ou à distance selon le stade anatomoclinique. Les recommandations 2016 restent d'actualité (voir [Annexe 1](#)) (avis d'expert).

Si la procédure de recherche du ganglion sentinelle est retenue :

- elle est recommandée pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow sans ganglion identifié (stade T2–T3–T4 AJCC 8^e édition) (grade A) ;
- elle peut être proposée dans les mélanomes de Breslow 0,8 à 1 mm, quel que soit le statut de l'ulcération, et les mélanomes de moins de 0,8 mm ulcérés (T1b AJCC 8^e édition) (grade B) ;
- il n'y a pas d'indication à faire la recherche du ganglion sentinelle dans les mélanomes de moins de 0,8 mm de Breslow non ulcérés (stade T1a AJCC 8^e édition) (grade A).

En cas de ganglion sentinelle positif, il n'y a pas d'indication à faire un curage ganglionnaire immédiat systématique (grade A). Il peut se discuter en RCP au cas par cas.

Immunothérapie

Ipilimumab

Un article [4] rapporte les résultats d'un essai de phase III randomisé en double insu comparant l'ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses, puis tous les 3 mois pendant 3 ans jusqu'à récurrence ou toxicité inacceptable) à un placebo, chez des malades atteints de mélanome de stade IIIA, B ou C et sans métastase en transit, après curage ganglionnaire complet. Le critère principal de jugement était la survie sans récurrence et la survie globale était un critère secondaire. Les auteurs avaient déjà publié les résultats sur le critère principal, montrant que l'ipilimumab augmentait significativement la survie sans récurrence [5]. Dans l'article publié en 2016, ils rapportent les résultats sur la survie globale.

Neuf cent cinquante et un malades ont été inclus dans l'essai : 475 dans le bras ipilimumab et 476 dans le bras placebo. Le taux de survie sans récurrence (critère principal) à 5 ans était de 40,8 % dans le bras ipilimumab et de 30,3 % dans le bras placebo (HR=0,76 ; IC95 % [0,64–0,89] ; $p < 0,001$). La survie globale à 5 ans était de 65,4 % (IC95 % [60,8–69,6]) dans le groupe ipilimumab et de 54,4 % (IC95 % [49,7–58,9 %]) dans le bras placebo. La survie globale était plus longue dans le bras traité par ipilimumab (HR :

0,72 ; IC95 % [0,58–0,88] ; $p = 0,001$). Cet essai n'était pas construit pour des analyses en sous-groupes, qui ne peuvent donner que des informations exploratoires. L'analyse en sous-groupe semble montrer une meilleure réponse dans les stades IIIC avec au moins 4 ganglions positifs, et une faible efficacité dans les stades IIIA. Sur le plan de la tolérance, cet essai a montré des taux d'effets secondaires de grade III et IV importants puisqu'observés chez 54,1 % des patients traités. Par ailleurs, cinq malades (1,1 % des patients du protocole) sont décédés d'effets secondaires immuno-médiés.

Cette molécule est disponible aux États-Unis à la suite d'une autorisation de la Food and Drug Administration (FDA). Elle n'a pas d'AMM européenne et son rapport bénéfice/risque est défavorable du fait de la survenue de décès iatrogènes difficilement acceptables en situation adjuvante.

Nivolumab

La publication de Weber et al. en 2017 [6] rapporte les résultats d'un essai clinique de phase III multicentrique prospectif randomisé en double insu visant à comparer l'efficacité d'un traitement adjuvant par nivolumab pendant un an à celle d'un traitement par ipilimumab de même durée, chez des patients opérés et en rémission d'un mélanome stade IIIB/IIIC (après curage) ou stade IV (réséqué). Le critère principal de jugement de cette étude était la survie sans récurrence (absence de récurrence et de décès quelle qu'en soit la cause) et les objectifs secondaires la survie globale, la tolérance, l'analyse des survies sans récurrence en fonction de l'expression de PD-L1 au niveau du tissu tumoral, ainsi que la qualité de vie. La survie sans survenue de métastase à distance était simplement exploratoire.

Neuf cent six patients ont été randomisés, dont 453 dans le bras nivolumab (3 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 1 an, soit un total de 26 doses) et 453 dans le bras ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses, puis toutes les 12 semaines ; soit 7 doses au total en un an). La randomisation était stratifiée en fonction du stade et du statut PD-L1 (≥ 5 % vs < 5 %) (parmi les 867 patients avec résultats PD-L1 disponible, 35 % avaient une expression ≥ 5 %). Trois cent onze patients étaient de stade IIIB, 422 de stade IIIC et 169 (18,5 %) de stade IV (principalement M1a). Parmi les 792 patients avec statut BRAF connu, 48 % étaient porteurs d'une mutation et 52 % non mutés. Les deux bras de l'essai étaient assez bien équilibrés, avec une médiane d'âge voisine de 55 ans.

L'analyse intermédiaire (programmée après un amendement mais en maintenant l'aveugle) a été faite après un suivi minimum de 18 mois (médiane : 19,5 mois). L'objectif principal était atteint avec un gain significatif en survie sans récurrence : HR=0,65 ; IC97,56 % [0,51–0,83] ; $p < 0,001$. La survie sans récurrence à 12 mois était de 70,5 % dans le bras nivolumab contre 60,8 % dans le bras ipilimumab (à 18 mois : 66,4 % vs 52,7 %). La différence était significative au sein de la majorité des sous-groupes de patients. La supériorité du nivolumab sur l'ipilimumab était un peu plus prononcée lorsque l'expression de PD-L1 était supérieure ou égale à 5 % (HR=0,5 ; IC95 % [0,32–0,78]) que lorsqu'elle était inférieure à 5 % (HR=0,71 ; IC95 % [0,56–0,91]). Ce bénéfice du nivolumab était présent dans les sous-groupes BRAF muté (HR=0,72) et non muté (HR=0,58) ; dans le stade IIIB (HR=0,67) et dans le stade IIIC (HR=0,65) ; il

n'était pas significatif dans le sous-groupe des stades IV par manque de puissance.

Dans cette analyse intermédiaire, les autres données de survie ne sont pas rapportées. Dans l'analyse « à titre exploratoire », les patients traités par nivolumab avaient une amélioration significative de leur survie sans métastase (HR=0,73 ; IC95 % [0,55–0,95]). La tolérance était elle aussi meilleure dans le groupe nivolumab, où les toxicités de grade 3 ou 4 concernaient 14,4 % des patients contre 45,9 % sous ipilimumab ; les arrêts de traitement pour effet secondaire, 9,7 % contre 42,6 % et les décès par toxicité, aucun patient sous nivolumab contre deux sous ipilimumab.

Cette étude apporte la preuve statistique et la démonstration clinique de la supériorité du nivolumab par rapport à l'ipilimumab, en termes de tolérance et d'efficacité, en situation adjuvante chez les patients porteurs de mélanomes cutanés de stade III B/C ou IV réséqués.

Pembrolizumab

Il s'agit d'un essai contrôlé contre placebo (étude EORTC 1325 – Keynote 054) qui étudiait l'intérêt d'un traitement adjuvant par pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines versus placebo pendant un an chez des malades atteints de mélanomes stade IIIA (uniquement si métastase > 1 mm), B ou C après curage ganglionnaire complet [7]. L'objectif principal était la survie sans récurrence. L'analyse intermédiaire réalisée par un comité indépendant a montré que le traitement par pembrolizumab administré après résection ganglionnaire permettait d'augmenter la survie sans récurrence de manière significative par rapport au placebo. En effet, le taux de survie sans récurrence à 1 an était de 75,4 % dans le groupe traité contre 61,0 % dans le groupe placebo (HR=0,57 ; IC98,4 % [0,43–0,74] ; $p < 0,0001$). Il était prévu au protocole que si une augmentation de la survie sans progression (*progression free survival* [PFS]) était observée sur l'ensemble de la population, une étude en sous-groupes serait réalisée selon l'expression de PD-L1 (au seuil de 1 %). Dans le sous-groupe de malades dont la tumeur comportait au moins 1 % de cellules exprimant PD-L1, la survie sans récurrence à 12 mois était de 77,1 % pour le groupe pembrolizumab contre 62,6 % pour le groupe placebo (HR=0,54 ; IC95 % [0,42–0,69] ; $p < 0,001$). Le profil de toxicité du pembrolizumab était conforme aux données de tolérance du produit. Le taux d'effets secondaires de nature immunologique était de 37,3 % sous pembrolizumab contre 9 % sous placebo. Des effets secondaires de grade 3 à 4 et de nature immunologique étaient présents chez 7,1 % des patients traités contre 0,6 % de ceux recevant le placebo. Il s'agissait essentiellement de colites, hypophysites ou hypopituitarismes et diabètes de type I. Un patient sous pembrolizumab est décédé durant l'étude, des suites d'une myosite.

Thérapies ciblées

Vémurafénib en monothérapie [8]

Il s'agit d'un essai clinique de phase III international, multicentrique, prospectif, randomisé (1:1), en double insu, comparant placebo et traitement adjuvant par vémurafénib (dose AMM) pendant un an chez des patients opérés d'un mélanome cutané de stade IIC ou IIIA ou IIIB (cohorte 1), ou de stade IIIC (cohorte 2), muté BRAFV600 (E ou non E). Le

critère principal de cette étude était la survie sans maladie en ITT (intention de traiter).

Quatre cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été inclus, dont 314 dans la cohorte 1 (157 : 157) et 184 dans la cohorte 2 (91 : 93). Les patients recevaient le vémurafénib à raison de 960 mg 2 fois par jour, ou un placebo. La stratification se faisait selon le stade et la région géographique. Une analyse hiérarchique de la cohorte 2 avant la cohorte 1 était pré-définie, rendant non significatifs les résultats de la cohorte 1 (quels qu'ils soient) si ceux de la cohorte 2 étaient non statistiquement significatifs. Ce design à 2 cohortes parallèles avec analyse conditionnelle de la cohorte 1 selon les résultats de la cohorte 2 a été retenu par les auteurs en raison du risque de récurrence plus élevé des stades IIIC et pour ne pas masquer un bénéfice pour les stades les moins à risque de la cohorte 1.

L'objectif principal n'a pas été atteint avec un recul de 33,5 mois pour la cohorte 2, avec une médiane de survie sans maladie de 23,1 vs 15,4 mois pour le placebo (HR=0,80 ; IC95 % [0,54–1,18] ; $p = 0,26$). L'étude est donc négative même si pour la cohorte 1 la différence était significative (NA vs 36,9 mois ; HR=0,54 ; IC95 % [0,37–0,78] ; $p = 0,001$) du fait du conditionnement des résultats de la cohorte 1 à la positivité de ceux de la cohorte 2.

La toxicité était significativement plus fréquente dans le groupe vémurafénib (57 % de grade 3 à 4 vs 15 %), comme attendu avec les effets indésirables classiques de cette molécule (kératoacanthomes, arthralgies, carcinomes épidermoïdes cutanés, éruptions, cytolysse hépatique). Cette toxicité était responsable d'un taux élevé d'interruptions thérapeutiques prématurées, de 20 % dans le groupe vémurafénib contre 2 % pour le placebo.

Cette étude n'apporte donc pas la preuve statistique ni la démonstration clinique de l'intérêt du vémurafénib seul en situation adjuvante chez les patients porteurs de mélanomes cutanés BRAF V600 mutés de stade IIC ou III A/B/C réséqués.

Association dabrafénib et tramétinib [9]

Il s'agit d'un essai clinique de phase III multicentrique prospectif randomisé en double insu comparant un traitement adjuvant associant dabrafénib et tramétinib pendant un an à un double placebo, chez des patients opérés et en rémission d'un mélanome stade III muté BRAFV600E ou V600K. Les patients étaient inclus après curage ganglionnaire. Les patients de stade IIIA étaient inclus uniquement en cas de métastase supérieure à 1 mm. Le critère principal était la survie sans récurrence (SSR) et les objectifs secondaires la survie globale, la survie sans métastase et la survie spécifique sans récurrence (tenant compte de toute récurrence locale ou à distance et de tout décès lié au mélanome, mais pas des décès non liés au mélanome ni de ceux liés à la toxicité du traitement).

Huit cent soixante-dix patients ont été inclus, dont 438 dans le bras combinant dabrafénib (150 mg deux fois par jour) et tramétinib (2 mg par jour) et 432 dans le groupe placebo. Les patients étaient randomisés selon le statut BRAF (V600E ou K) et le stade (IIIA, IIIB ou IIIC). Au total, 18 % des patients ($n = 154$) étaient au stade IIIA, 41 % ($n = 357$) au stade IIIB et 40 % ($n = 347$) au stade IIIC. Les mutations BRAF V600E et V600K étaient présentes respectivement chez 91 % et 9 % des patients. De façon inattendue, le caractère

micro- ou macroscopique de l'atteinte ganglionnaire n'était pas connu pour 26 % et 29 % des patients respectivement dans les bras placebo et combinaison.

L'analyse intermédiaire a été faite après un suivi minimum de 2,5 ans (médiane à 2,8 ans). L'objectif principal était atteint, avec une diminution du risque de récurrence ou de décès de 53 % pour les patients traités par la combinaison par rapport au placebo (HR=0,47 ; IC95 % [0,39–0,58] ; $p=0,001$) et la différence était significative pour tous les sous-groupes de patients. Les taux de survie sans récurrence à 3 ans étaient de 58 % pour les patients traités par la combinaison et de 39 % pour le placebo. La médiane de SSR n'était pas atteinte pour le groupe traitement (IC95 % [44,5–NA]) ; elle était de 16,6 mois pour le groupe placebo (IC95 % [12,7–22,1]). Les taux de survie globale à 3 ans étaient de 86 % dans le groupe association contre 77 % dans le groupe placebo (HR=0,57 ; IC95 % [0,42–0,79] ; $p=0,0006$). Malgré une *p-value* faible, la différence entre les deux groupes n'a pas été considérée comme significative car l'objectif statistique initial fixé était à $p=0,000019$. Les patients traités par la combinaison avaient une amélioration significative de leur survie sans métastase (HR=0,51 ; IC95 % [0,4–0,65]).

La toxicité était significativement plus fréquente dans le groupe combinaison (41 % de grade 3 à 4 versus 14 % sous placebo). Cette toxicité était responsable d'un taux élevé d'interruptions thérapeutiques prématurées (26 %). Les effets secondaires présents dans plus de 10 % des cas étaient une fièvre, de la fatigue et des nausées.

Cette étude apporte la preuve statistique et la démonstration clinique de l'intérêt majeur de la combinaison de dabrafénib et de tramétinib en situation adjuvante chez les patients porteurs de mélanomes cutanés BRAF mutés de stade III A/B/C réséqués.

Discussion

Le design des études n'est pas superposable, ni pour les durées de traitements (3 ans pour l'ipilimumab, 1 an pour les autres essais), ni pour les bras comparateurs (nivolumab comparé à l'ipilimumab alors que tous les autres essais ont été réalisés versus placebo), ni pour les populations concernées (IIIA, IIIB ou IIIC dans les essais ipilimumab, pembrolizumab et association dabrafénib et tramétinib ; IIIB, IIIC, IV dans l'étude nivolumab ; IIC, IIIA et B dans la cohorte 1 de l'essai vémurafénib ; IIIC dans la cohorte 2 de ce même essai). Cela rend plus complexe une évaluation globale.

Pour le stade IIIA, les essais ont limité l'inclusion aux patients avec métastase de plus de 1 mm. L'analyse des résultats de l'essai nivolumab nécessite de prendre en compte les résultats précédents de l'étude ipilimumab contre placebo, avec deux difficultés : les différences de durée maximale de traitement (3 ans pour l'étude ipilimumab vs 1 an pour le nivolumab) et les différences de stades des patients inclus : l'ipilimumab est efficace vs placebo chez les patients stade III en termes d'amélioration de la survie sans récurrence et dans l'analyse en sous-groupes, plus précisément dans les sous-groupes IIIB et IIIC. Enfin, l'analyse montre aussi de manière formelle une amélioration en survie globale sous ipilimumab. D'une manière générale, l'analyse en survie globale risque d'être fortement brouillée par les traitements systémiques post-récidives ; non seulement les traitements ciblés chez les

Tableau 1 Molécules testées selon le stade du mélanome.

	Stades III	Stade IV après chirurgie radicale
BRAF sauvage	Nivolumab ou pembrolizumab	Nivolumab
BRAF muté	Nivolumab ou Pembrolizumab Ou association dabrafénib et tramétinib	Nivolumab

malades BRAF mutés mais aussi les *cross-over* entre les deux groupes et la forte utilisation du pembrolizumab (notamment dans le groupe ipilimumab). Enfin, il faut noter l'inefficacité de l'ipilimumab comparé au placebo dans le groupe IIIA, ce qui rend risquée l'extrapolation d'une efficacité du nivolumab dans ce sous-groupe alors que, inversement, le rapport de risques (HR) est très élevé dans l'essai pembrolizumab.

Recommandations sur le traitement adjuvant

Il est recommandé de connaître le statut mutationnel de BRAF avant l'instauration d'un traitement adjuvant. La recherche peut se faire sur la tumeur primitive ou sur une lésion secondaire (grade A).

Les patients atteints de stade III A, B, C, D et stade IV après résection complète de leur métastase sont éligibles à un traitement adjuvant (grade A) (cf. [Tableau 1](#)).

Les patients atteints de stade III A, B, C ou D et dont le mélanome exprime une mutation V600 de BRAF sont éligibles à un traitement par association dabrafénib/tramétinib ou à une immunothérapie (grade A). En l'absence d'étude face à face entre ces deux stratégies, il n'y a pas de donnée permettant de recommander un traitement plutôt que l'autre.

Pour l'immunothérapie, il n'y a pas d'argument relatif au rapport bénéfice/risque pour privilégier un anti-PD-1 (nivolumab versus pembrolizumab) par rapport à l'autre.

Dans les stades III, il n'y a pas d'indication à proposer un traitement adjuvant par interféron, par ipilimumab (grade B), ni par vémurafénib en monothérapie (grade A) devant un rapport bénéfice/risque défavorable.

Chez les malades recevant un traitement adjuvant, la recherche d'une récurrence de la maladie par imagerie corps entier (scanner ou PET scanner) peut être proposée tous les 3 ou 6 mois en fonction de son stade lors de la mise en route du traitement. La surveillance de la toxicité dépendra du type de molécule utilisée (avis d'expert). La radiothérapie adjuvante après curage N+ est une option à discuter en RCP chez les patients à haut risque de récurrence locale : présence d'une rupture capsulaire, nombre de ganglions supérieur à 3 ou ganglion de plus de 3 cm de diamètre (grade B). Elle peut être associée à un traitement médical systémique.

Annexe 1. Rappel des recommandations 2016

- **GANGLION SENTINELLE**
 - La pratique du ganglion sentinelle est une option dans les mélanomes de plus de 1 mm. Si elle est réalisée, elle doit être pratiquée dans un centre ayant l'expérience de cette technique.
 - Elle n'est pas recommandée dans les mélanomes de moins de 1 mm (Grade de recommandation A).
 - Cette technique peut également être proposée dans le cadre d'essais cliniques notamment en cas de traitement adjuvant (Avis d'expert).
 - En l'absence de réalisation de la technique du ganglion sentinelle dans les mélanomes des stades I à II, le curage ganglionnaire systématique n'est pas recommandé (Grade de recommandation A).
 - Si la technique du ganglion sentinelle est réalisée, il n'y a à ce jour aucun argument pour privilégier un curage immédiat ou différé lors de la rechute clinique. Le groupe de travail propose de poursuivre l'attitude actuelle la plus souvent réalisée d'un curage immédiat (Avis d'expert).
- **TRAITEMENT ADJUVANT (Grade B)**
 - Au vu du progrès important pour le contrôle de la maladie que représenterait un traitement adjuvant efficace, il est légitime d'encourager les patients à participer à des essais thérapeutiques de qualité. Un bras observation reste un comparateur scientifiquement acceptable dans un essai randomisé testant un nouveau traitement adjuvant.
 - La surveillance sans traitement adjuvant est une option.
 - Le seul traitement systémique adjuvant qui se discute à l'heure actuelle est un traitement à base d'interféron (dans sa forme non pégylée) à faible dose.
 - Les régimes d'interféron « forte dose » ne sont pas recommandés.
 - La radiothérapie adjuvante après curage N+ est une option à discuter en RCP, chez les patients à haut risque de récurrence locale (présence d'une rupture capsulaire, ou nombre de ganglions positifs supérieur à 3 ou ganglion de plus de 3 cm de diamètre), non métastatiques à distance et non inclusibles dans des études de traitement adjuvant (dose de 48–50 Gy en fractionnement standard).
- **BILAN INITIAL**
 - Stades IA et IB : examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires ; aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé (Avis d'expert).
 - Stades IIA et IIB : examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires ; échographie ganglionnaire de l'aire de drainage (Avis d'experts).
 - Stades IIC et IIIA : examen clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires ; échographie ganglionnaire de l'aire de drainage stade IIC ; en option : examen d'imagerie par Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien, 18FDG-TEP-TDM, notamment si la technique du ganglion sentinelle est proposée en stade IIC ou avant curage en stade IIIA (Avis d'expert).
 - Stades IIIB et IIIC.

Examen clinique complet de tout le tégument et des aires ganglionnaires.

Examen d'imagerie par 18FDG-TEP-TDM ou scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien (Avis d'expert).

Annexe 2. Groupe de relecteurs externes

AUBIN François	Oncodermatologue, CHU de Besançon
BORU Blandine	Radiologue, AP-HP, Paris
De BOUTRAY Marie	Chirurgie maxillo-faciale, CHU de Montpellier
CATALA Stéphanie	Oncologue, clinique Saint-Pierre, Perpignan
CELERIER Philippe	Oncodermatologue, centre hospitalier La Rochelle
CHABY Guillaume	Oncodermatologue, CHU d'Amiens
COMBEMALE Patrick	Oncodermatologue, centre Léon-Bérard, Lyon
CUPISSOL Didier	Oncologue, institut du cancer, Montpellier
DALLE Stéphane	Oncodermatologue, HC de Lyon
DUTRIAUX Caroline	Oncodermatologue, CHU de Bordeaux
De la FOUCHARDIERE Arnaud	Anatomo-pathologiste, centre Léon-Bérard, Lyon
FROUIN Eric	Anatomo-pathologiste, CHU de Poitiers
GANGLOFF Dimitri	Chirurgien oncologue, Oncopôle Toulouse
GEOFFROIS Lionel	Oncologue, centre Alexis-Vautrin Nancy
GRANEL-BROCARD Florence	Oncodermatologue, CHU de Nancy
GRANGE Florent	Oncodermatologue, CHU de Reims
LEBBE Céleste	Oncodermatologue, AP-HP, Paris
LESAGE Candice	Oncodermatologue, CHU de Montpellier
LESIMPLE Thierry	Oncologue, centre Eugène-Marquis, Rennes
MACHET Laurent	Oncodermatologue, CHU de Tours

MANSARD Sandrine	Oncodermatologue, CHU de Clermont-Ferrand
MEYER Nicolas	Oncodermatologue, CHU de Toulouse
MONTAUDIE Henri	Oncodermatologue, CHU de Nice
MORTIER Laurent	Oncodermatologue, CHU de Lille
MOURREGOT Anne	Chirurgien oncologue, institut du cancer de Montpellier
NEGRIER Sylvie	Oncologue, centre Léon-Bérard, Lyon
QUEREUX Gaelle	Oncodermatologue, CHU de Nantes
PIPERNO NEUMANN Sophie	Oncologue, institut Curie, Paris
De RAUCOURT Sixtine	Dermatologue libérale, Caen
RICHARD Marie Aleth	Oncodermatologue, AP-HM, Marseille
SAIAG Philippe	Oncodermatologue, hôpital Raymond-Poincaré, Boulogne
SICHEL Claude	Médecin généraliste, Carnoux-en-Provence
VERECKEN Pierre	Dermatologue libéral, Anderlecht, Belgique

Annexe 3. Principales modifications apportées au texte initial après relecture externe

- Il a été tenu compte de la place du ganglion sentinelle en option en l'absence de traitement adjuvant prévu.
- La place de l'échographie ganglionnaire dans le bilan initial a été précisée.
- La place des autres traitements adjuvants a été précisée.
- Les critères de sélection des malades pouvant bénéficier de la technique du ganglion sentinelle ont été hiérarchisés.
- Les stades retenus dans l'énoncé des recommandations font appel à la 8^e classification AJCC.

Annexe 4. 7^e édition de la classification AJCC

Tumeur primitive		
Classification T	Épaisseur Breslow en mm	Ulcération/mitose
T1	≤ 1 mm	a : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01–2 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01–4 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4,01 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
Ganglions lymphatiques régionaux		
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Masse métastatique ganglionnaire
N1	1 ganglion	a : micrométastase b : macrométastase
N2	2 à 3 ganglions	a : micrométastase b : macrométastase c : métastase(s) en transit satellite(s) sans ganglion métastatique
N3	≥ 4 ganglions Ou Conglomérat d'adénopathies Ou Métastase(s) en transit/satellite(s) avec ganglion métastatique	

Métastases à distance

Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M1a	Métastase(s) cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance	Normal
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s)	Normal
M1c	Toutes autres métastases viscérales	Normal
	Toute localisation métastatique	Élevé

Stades de la maladie selon la 7^e édition AJCC

Stades	T	N	M
0	In situ	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b T2a		
IIA	T2b T3a		
IIB	T3b T4a		
IIC	T4b		
IIIA	Tout T mais non ulcéré (T1 – 4a)	Micrométastases (N1a ou N2a)	M0
IIIB	Tout T ulcéré (T1 – 4b) Tout T mais non ulcéré (T1 – 4 a)	Micrométastases (N1a ou N2a) N1b ou N2b ou N2c	
IIIC	Tout T ulcéré (T1 – 4b) Tout T	N1b ou N2b ou N2c N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe 5. 8^e édition de la classification AJCC

Tumeur primitive		
Classification T	Épaisseur Breslow en mm	Ulcération
Tx	Épaisseur ne pouvant être déterminée	
T0	Primitif inconnu	
Tis	Mélanome in situ	
T1	≤ 1 mm < 0,8 mm < 0,8 mm 0,8–1 mm	T1 ulcération non spécifiée T1a sans ulcération T1b avec ulcération T1b avec ou sans ulcération

T2	> 1,0–2,0 mm	T2 ulcération non spécifiée T2a sans ulcération T2b avec ulcération
T3	> 2,0–4,0 mm	T3 ulcération non spécifiée T3a sans ulcération T3b avec ulcération
T4	> 4,0 mm	T4 ulcération non spécifiée T4a sans ulcération T4b avec ulcération

Ganglions lymphatiques régionaux

Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Présence de métastases en transit, satellites ou microsattellites
Nx	Pas d'évaluation des ganglions régionaux	
N0	Pas de ganglion	Non
N1	1 ganglion infraclinique 1 ganglion clinique Pas de ganglion métastatique régional	N1a non N1b non N1c oui
N2	2 à 3 ganglions infracliniques 2 ou 3 ganglions dont au moins 1 clinique	N2a non N2b non N2c oui
N3	≥ 4 ganglions infracliniques Ou ≥ 4 ganglions dont au moins un clinique ou conglomérat d'adénopathies Ou ≥ 2 ganglions infracliniques ou cliniques et/ou conglomérat d'adénopathies	N3a non N3b non N2c oui

Métastases à distance

Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sérique
M0	Pas de métastase à distance	
M1A	Métastase(s) cutanée(s), des tissus mous dont le muscle ou ganglionnaire à distance	M1A : non connu M1A (0) : normal M1A (1) : élevé
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites M1A	M1B : non connu M1B(0) : normal M1B(1) : élevé
M1c	Métastases viscérales hors SNC avec ou sans sites M1A ou M1B	M1C : non connu M1C(0) : normal M1C(1) : élevé
M1d	Métastases du SNC avec ou sans site M1A, M1B ou M1C	M1D : non connu M1D(0) : normal M1D(1) : élevé

Stades	T	N	M
0	In situ	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b T2a		
IIA	T2b T3a		
IIB	T3b T4a		
IIC	T4b		
IIIA	T1a/b–T2a	N1a–N2a	M0
IIIB	T1a/b–T2a T2b T3a	N1a–N2b N1b/c	
IIIC	T0 T1a–T3a T3b–T4a T4b	N2b, N2c, N3a/b/c N2c, N3a/b/c Tout N ≥ 1 N1a–N2c	
IIID	T4b	N3a–N2c	
IV	Tout T	Tout N	M1

Stades de la maladie selon la 8^e édition AJCC

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardière A, et al. Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III. *Ann Dermatol Venerol* 2016;143:629–52.
- [2] Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211–22.
- [3] Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:757–67.
- [4] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845–55.
- [5] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:522–30.
- [6] Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824–35.
- [7] Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789–801.
- [8] Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandala M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation positive melanoma (BRIM 8): a randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre, phase III trial. *Lancet Oncol* 2018;19:510–20.
- [9] Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813–23.