

Mélanome localement avancé et métastatique: nouveautés

Dr^s ALEXANDRE HUBER^a, SOFIYA LATIFYAN^a, ASTERIA NIKOLOPOULOU^a, KRISZTIAN HOMICSKO^{a,b}, GRÉGOIRE BERTHOD^{a,c}, Pr OLIVIER MICHIELIN^a et Dr BERNA C. ÖZDEMİR^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1092-7

L'évolution de la prise en charge des patients atteints d'un mélanome a été accélérée avec l'avènement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et des inhibiteurs BRAF et MEK. Les guidelines de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) ont été révisées en septembre 2019 pour intégrer les résultats des récentes études, élargissant les indications de ces traitements en situation adjuvante. La place du curage ganglionnaire en cas d'atteinte du ganglion sentinelle dans les mélanomes localement avancés est aussi rediscutée. Nous détaillons ici les principales nouveautés des guidelines de l'ESMO 2019.

Locally advanced and metastatic melanoma: novelties

The standard of care of melanoma patients has evolved at a rapid pace with the advent of immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors. ESMO guidelines were revised in September 2019 to integrate the results of recent studies that broaden the indication of these treatments to the adjuvant setting and validated new limitations to completion lymph node dissection in the case of a positive sentinel lymph node biopsy in locally advanced melanoma. We hereby detail the main novelties of the revised ESMO 2019 guidelines.

INTRODUCTION

La prise en charge des patients atteints d'un mélanome a fait des progrès considérables ces dernières années avec l'extension des indications des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) et les thérapies ciblées par inhibiteurs des kinases BRAF et MEK (BRAFi/MEKi). Les IPCI sont des anticorps visant à empêcher les interactions de récepteurs membranaires (*Programmed Cell Death 1* (PD1) et *Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4* (CTLA-4)) avec leurs ligands de surface afin de restaurer et amplifier la réponse immunitaire antitumorale. Les mutations BRAF V600E/K sont responsables de l'activation constitutionnelle de la voie de signalisation des *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAP kinases) et sont présentes dans environ 40 à 50% des mélanomes cutanés. Les

BRAFi sont utilisés en combinaison avec les MEKi, qui bloquent la même voie de signalisation plus en aval, pour en augmenter l'efficacité.

Les guidelines de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) pour la prise en charge des mélanomes cutanés ont été révisées en septembre 2019. Elles intègrent un nombre de changements sans précédent avec les résultats des dernières études sur la prise en charge chirurgicale des mélanomes localement avancés, l'extension des thérapies par IPCI et BRAFi/MEKi en situation adjuvante ainsi que leurs résultats à long terme en situation métastatique (**tableau 1**). Dans cet article, nous détaillons ces principales révisions et explorons certaines pistes de recherche dans la lignée de ces développements.

MÉLANOME LOCALEMENT AVANCÉ

Place du curage ganglionnaire

La recherche des ganglions sentinelles (GS) est reconnue par les guidelines de l'ESMO depuis 2005 et est recommandée dès un indice de Breslow $\geq 0,8$ mm ou $\geq 0,76$ mm avec ulcération. L'étude prospective MSLT-I a permis de valider sa valeur pronostique et sa contribution au staging des patients sans effet significatif sur la survie spécifique.¹ Le curage ganglionnaire en l'absence d'atteinte clinique ou radiologique n'est en revanche pas recommandé.²

Chez des patients avec GS positif, les études MSLT-II et DeCOG-SLT ont comparé prospectivement une observation par échographie et un curage complémentaire. Ce dernier n'a pas montré d'impact significatif sur la survie spécifique (MSLT-II)³ ou la survie sans métastase à distance (DeCOG-SLT)⁴ et est associé à une morbidité plus élevée sous la forme de lymphœdème. Il n'est donc plus recommandé selon les guidelines ESMO 2019² (**figure 1**). Il reste cependant indiqué en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique. À noter que ces études ont été menées avant l'arrivée des traitements systémiques adjuvants qui, en réduisant le risque de récurrence, diminuent possiblement le bénéfice potentiel d'un curage complémentaire, bien qu'ils n'aient été testés que chez des patients chez qui un curage ganglionnaire avait été réalisé.^{5,6}

Traitements systémiques adjuvants

La révision des guidelines de l'ESMO 2019 a été l'occasion d'intégrer la récente approbation des IPCI anti-PD1 et des BRAFi/MEKi comme traitements adjuvants. L'historique des études et leurs résultats validant leur indication en adjuvant

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne,

^bInstitut suisse de recherche expérimentale sur le cancer, École polytechnique fédérale de Lausanne, SV 2818, Station 19, 1015 Lausanne, ^cService d'oncologie médicale, Centre hospitalier du Valais romand, Avenue Grand-Champsec 80, 1951 Sion

alexandre.huber@chuv.ch | sofiya.latifyan@chuv.ch
asteria.nikolopoulou@chuv.ch | krisztian.homicsko@chuv.ch
gregoire.berthod@chuv.ch | olivier.michielin@chuv.ch
berna.ozdemir@chuv.ch | krisztian.homicsko@epfl.ch
gregoire.berthod@hopitalvs.ch

TABLEAU 1
Comparaison des guidelines ESMO 2019 et 2015

GS: ganglions sentinelles; IPCI: inhibiteurs de points de contrôle immunitaire; IRM: imagerie par résonance magnétique; LDH: lactate déshydrogénase; LSN: limite supérieure de la norme; NGS: Next Generation Sequencing – séquençage nouvelle génération; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PET-CT: Positron Emission Tomography-Computed tomography – tomographie par émission de positrons-tomodensitométrie.

^a Lésion d'apparence singulière par rapport aux autres naevi d'un même patient.

	Guidelines 2019	Guidelines 2015	Questions futures
Diagnostic			
Critères cliniques	Règles ABCD et signe du «vilain petit canard» ^a		
Dermatoscopie	Recommandée		
Exérèse	Exérèse complète avec marges minimales Une biopsie partielle peut être considérée pour des raisons esthétiques ou fonctionnelles		
Caractérisation moléculaire			
Indication	Obligatoire pour les stades III-IV Recommandé dès un stade IIC		
Mutations recherchées	Mutation <i>BRAF</i> V600E/K Si <i>BRAF</i> non muté, rechercher les mutations <i>BRAF</i> de classes II et III, <i>NRAS</i> et <i>KIT</i> Alternative: panel NGS		
PD-L1 (% des cellules tumorales)	Stade III non résecable et IV		
Bilan d'extension			
Clinique	Toujours indiqué		
Radiologique	Stades ≥ pT1b: CT thoraco-abdominal ou PET-CT Stade ≥ pT3b: IRM cérébrale		
Recherche de ganglion sentinelle	Breslow ≥ 0,8 mm sans ulcération Breslow ≥ 0,76 mm avec ulcération		
Traitement du mélanome localisé/localement avancé			
Reprise de marges latérales	Marges: • <i>In situ</i> : 0,5 cm • Breslow ≤ 2 mm: 1 cm • Breslow > 2 mm: 2 cm Marges réduites acceptables pour mélanome facial ou acral avec technique Slow Mohs («staged excision»)		
Curage ganglionnaire	Extension ganglionnaire clinique ou radiologique		
	-	GS positif	
Anti-PD1 adjuvant	Pembrolizumab: stade IIIA (GS > 1 mm) à IIIC sans métastase en transit Nivolumab: stades IIIB à IV	-	Études pour les stades IIB-C
Inhibiteurs BRAF/MEK adjuvant	Mélanomes V600E/K Dabrafénib/tramétinib: stade ≥ IIIA (GS > 1 mm)		
Traitement du mélanome avancé non résecable/métastatique			
Chirurgie et radiothérapie	À considérer en cas de maladie oligométastatique et résection ou radiothérapie possible		
IPCI	Indépendamment du statut mutationnel <i>BRAF</i> Ipilimumab/nivolumab Anti-PD1 seul		Durée du traitement? Critères d'interruption?
	En 1 ^{re} ligne si sûrs pour les premiers mois de traitement	-	
Critères pour ipilimumab/nivolumab plutôt qu'anti-PD1 seul	Score ECOG bas Métastases cérébrales asymptomatiques PD-L1 < 5% LDH > 2 × LSN <i>BRAF</i> V600E/K	Score ECOG bas <i>BRAF</i> V600E/K	
Inhibiteurs BRAF/MEK	Mélanomes <i>BRAF</i> V600E/K		Efficacité relative des BRAFi/MEKi
	En 2 ^e ligne si IPCI sûrs pour les premiers mois de traitement	-	Combinaison concomitante ou séquentielle avec les IPCI

ont déjà fait l'objet d'un article dans cette même revue vers lequel nous redirigeons le lecteur.⁷ Nous nous contenterons de résumer ici les indications actuelles ainsi que les études en cours.

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

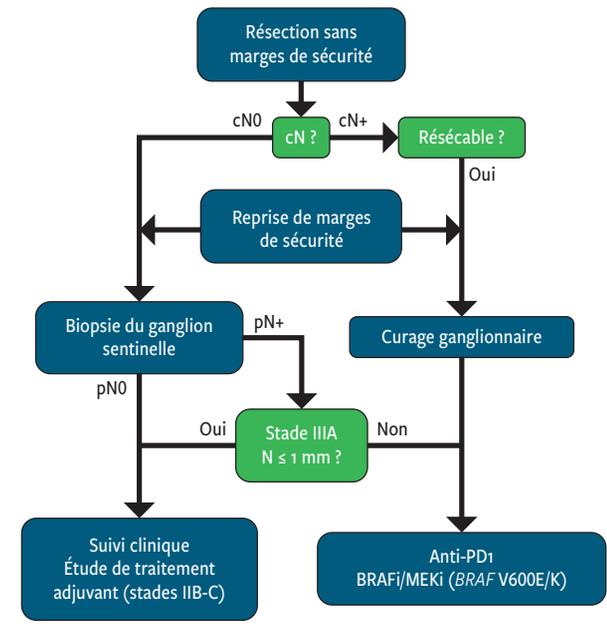
Le pembrolizumab et le nivolumab sont les deux IPCI anti-PD1 approuvés pour le traitement adjuvant avec quelques différences d'indication, découlant des critères d'inclusion de

leurs études respectives. Le pembrolizumab (étude KEY-NOTE-054) peut être proposé du stade IIIA (American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7^e édition) avec métastase ganglionnaire > 1 mm au stade IIIC sans métastase en transit.⁶ Le nivolumab (étude CheckMate-238) est, lui, approuvé pour les stades IIIB à IV résecables.⁵ Bien que les données de survie globale ne soient pas encore définitives, les deux traitements ont montré une réduction significative de récurrence avec un risque relatif (RR) de récurrence diminué à 0,57 (pembrolizumab vs placebo) et 0,65 (nivolumab vs ipilimumab).

FIG 1

Prise en charge du mélanome cutané localisé ou localement avancé

Proposition d'algorithme de prise en charge du mélanome cutané localisé ou localement avancé selon les guidelines ESMO 2019. L'algorithme ne tient pas compte de situations particulières, notamment les métastases en transit ou les lésions satellites.



Les analyses de sous-groupe montrent un bénéfice de survie sans récurrence des anti-PD1 très constant au travers des stades, posant la question de leur indication à des stades inférieurs à haut risque. Des études de phase III sont en cours pour évaluer le rapport risque/bénéfice des anti-PD1 comparés au placebo après résection complète de mélanomes de stades IIB-C (KEYNOTE-716, CheckMate-76K).

Inhibiteurs BRAF/MEK

L'efficacité adjuvante de la combinaison du dabrafénib (BRAFi) et du tramétinib (MEKi) a été démontrée par l'étude de phase III COMBI-AD avec un RR de récurrence réduit à 0,47 et une amélioration de la survie (RR: 0,57) par rapport au placebo chez des patients de stade III avec métastase ganglionnaire de plus de 1 mm.⁸ Le bénéfice du traitement était également distribué dans les analyses de sous-groupe et ce traitement est maintenant approuvé pour les mélanomes mutés BRAF V600E/K. À noter que l'étude BRIM8 comparant le vémurafénib (BRAFi) seul à un placebo n'a pas montré de bénéfice. Une monothérapie BRAFi n'est donc pas indiquée.

MÉLANOME AVANCÉ NON RÉSECABLE OU MÉTASTATIQUE

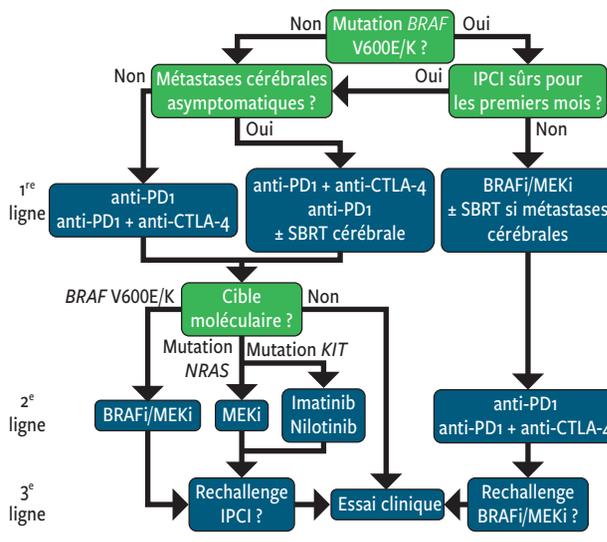
Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Les IPCI sont admis en première ligne pour le traitement des mélanomes métastatiques (figure 2), soit comme anti-PD1 seul (pembrolizumab ou nivolumab) ou en combinaison avec un anti-CTLA-4 (ipilimumab et nivolumab pour 4 cycles suivis d'un traitement d'entretien de nivolumab seul). L'effi-

FIG 2

Prise en charge du mélanome cutané métastatique ou non résecable

Proposition d'algorithme pour les mélanomes cutanés métastatiques ou non résecables selon les guidelines ESMO 2019. SBRT: Radiothérapie stéréotaxique.



cacité du pembrolizumab a été montrée dans l'étude de phase III KEYNOTE-006 en comparaison avec l'ipilimumab. Le pembrolizumab a produit un taux supérieur de réponses objectives (42 vs 17%), et un bénéfice significatif de survie sans progression (RR de progression ou décès 0,57) et de survie globale (RR de décès: 0,73) par rapport à l'ipilimumab.⁹ La combinaison d'ipilimumab/nivolumab ou le nivolumab en agent unique ont été comparés dans l'étude de phase III CheckMate-067 à l'ipilimumab seul. Le nivolumab seul s'est montré supérieur à l'ipilimumab avec un meilleur taux de réponses (43,7 vs 19%), une amélioration de la survie sans progression (RR: 0,57) et globale (RR: 0,63) avec un taux inférieur d'effets indésirables de grades 3-4 (16,3 vs 27,3%).¹⁰ La combinaison a montré une efficacité numériquement supérieure encore, avec un taux de réponses de 57,7% et risque de progression inférieur (RR: 0,42). En revanche, le taux d'événements indésirables sévères (grades 3 et 4) liés à la combinaison est nettement plus élevé, à 55%.

Anti-PD1 seul ou en combinaison avec un anti-CTLA-4?

Bien que la comparaison du nivolumab et de sa combinaison avec l'ipilimumab reste exploratoire dans l'étude CheckMate-067 en raison d'un manque de puissance statistique, la combinaison semble tout de même légèrement plus efficace que le nivolumab seul, au prix d'une toxicité plus élevée. Des analyses de sous-groupe ont montré un enrichissement du bénéfice relatif de la combinaison par rapport au nivolumab seul chez les patients avec une expression < 5% de *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1) dans les cellules tumorales, avec mutation BRAF V600E/K et avec un niveau de lactate déshydrogénase (LDH) > 2 fois la limite supérieure de la norme (LSN).

Chez les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques, une étude de phase II a montré que la combinaison

d'ipilimumab/nivolumab résultait en un plus haut taux de réponse intracrânien (46%) que le nivolumab seul (20%).¹¹ La survie sans progression intracrânienne était également prolongée (médiane non atteinte vs 2,5 mois) Il n'y avait toutefois pas de différence de survie globale entre les deux groupes. Bien que le nombre de patients de cette étude soit limité, la présence de métastases cérébrales asymptomatiques est proposée dans les nouvelles guidelines de l'ESMO comme une indication supplémentaire au choix de la combinaison par rapport à un anti-PD1 seul² (figure 2).

Inhibiteurs BRAF/MEK

Trois combinaisons de BRAFi/MEKi ont montré leur efficacité en première ligne pour le traitement de mélanomes métastatiques ou non résecables avec mutation BRAF V600E/K dans des études de phase III les comparant au BRAFi seul: vémurafénib/cobimétinib (étude coBRIM), dabrafénib/tramétinib (COMBI-V, COMBI-D) et encorafénib/binimétinib (COLUMBUS). Les dernières analyses¹²⁻¹⁴ montrent des risques relatifs de progression significativement et similairement diminués avec les trois combinaisons (RR: 0,58, 0,61 et 0,54, respectivement par rapport au vémurafénib seul). Le RR de décès était également significativement réduit à 0,70, 0,69 et 0,61, respectivement. Ces traitements ciblés ont fait preuve des taux de réponse les plus élevés de tous les traitements de première ligne à 64-68%. Ils sont donc particulièrement utiles lorsqu'une réponse rapide est souhaitée et dans une situation où les IPCI seraient contre-indiqués ou trop lents à agir.

Bien qu'aucune comparaison directe des trois combinaisons ne soit disponible, la survie médiane sans progression sous encorafénib/binimétinib (14,9 mois) est numériquement supérieure au vémurafénib/cobimétinib (9,9 mois) et au dabrafénib/tramétinib (11,0-12,1 mois).^{15,16} Il n'est pas clair si ceci est dû à une demi-vie de dissociation de la protéine cible plus longue (30 heures) par rapport au vémurafénib (0,5 heure) et dabrafénib (2 heures).

Priorité aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire?

Les IPCI sont les seuls traitements systémiques de première ligne pour les mélanomes BRAF non mutés en l'absence d'alternative d'efficacité comparable. Les bénéfices de survie des anti-PD1 et de la combinaison d'ipilimumab/nivolumab dans les études KEYNOTE-006 et CheckMate-067 sont toutefois indépendants du statut mutationnel BRAF. La révision des guidelines de l'ESMO propose de nouveaux algorithmes de prise en charge du mélanome métastatique où la priorité est donnée aux IPCI également sur les BRAFi/MEKi dans les mélanomes mutés BRAF V600E/K, s'ils sont jugés sûrs dans la situation clinique du patient² (figure 2).

Cette recommandation est basée sur la comparaison indirecte des courbes de survie des divers essais cliniques de phases I à III des diverses combinaisons BRAFi/MEKi et des IPCI,¹⁵ qui suggère une meilleure efficacité des IPCI à long terme (> 12 mois) grâce à une stabilisation en plateau des courbes de survie globale et sans progression, qui n'est pas observée avec les BRAFi/MEKi. Ceux-ci montrent en revanche un meilleur contrôle de la maladie et un bénéfice de survie durant les 6 à

12 premiers mois de traitement, par rapport aux IPCI, avant inversion. Des études sont en cours pour déterminer la meilleure séquence de traitement en commençant par la combinaison d'ipilimumab/nivolumab ou les BRAFi/MEKi: dabrafénib/tramétinib (NCT02224781) ou encorafénib/binimétinib (SECOMBIT) pour les mélanomes métastatiques BRAF muté.

Combinaison BRAFi/MEKi et IPCI: simultanés ou séquentiels?

Les IPCI et BRAFi/MEKi présentent des caractéristiques complémentaires avec d'une part, un espoir de réponses au long terme pour les IPCI et d'autre part, un taux de réponses rapide et élevé avec les BRAFi/MEKi. Une combinaison est donc potentiellement intéressante. En outre, plusieurs études précliniques et translationnelles ont montré un effet positif des BRAFi/MEKi sur l'expression d'antigènes,^{17,18} l'expression de PD-L1,^{17,19} le microenvironnement immunitaire^{17,18} et l'infiltration lymphocytaire^{17,20,21} du mélanome à court terme (< 1 mois de traitement), suggérant une potentielle synergie avec les IPCI. En revanche, une diminution de l'infiltration lymphocytaire est observée lors d'une progression sous BRAFi,^{20,21} parlant contre une séquence de BRAFi/MEKi suivis d'IPCI lors de la progression. Suivant ces observations, plusieurs études sont en cours pour déterminer la faisabilité de combinaison des anti-PD1 avec les BRAFi/MEKi, en concomitance ou en séquence.

La combinaison du dabrafénib/tramétinib avec le pembrolizumab ou un placebo a été testée dans l'étude de phase II KEYNOTE-022.²² Le triplet a montré une diminution numérique du risque de progression non significative (RR: 0,66; IC 95%: 0,40-1,07). Le taux de réponses objectives était numériquement plus élevé dans le bras placebo (71,7 vs 63,3%) mais la durée de réponse était significativement prolongée dans le bras pembrolizumab (RR progression après réponse: 0,41). Le taux d'événements indésirables de grades 3-5 était plus élevé dans le bras pembrolizumab (70,0 vs 45,0%). L'étude de phase III COMBI-i, compare l'association du dabrafénib/tramétinib avec l'anti-PD1 spartalizumab ou un placebo. Des résultats préliminaires font état d'un taux de réponses objectives prometteur de 75%, et de 33% de réponses complètes au prix d'une prévalence élevée (75%) d'événements indésirables de grade \geq 3.²³

L'étude de phase II ImmunoCobiVem compare une séquence de traitement de vémurafénib/cobimétinib avec relais par atézolizumab après 3 mois à une poursuite du vémurafénib/cobimétinib avec pour objectif principal la survie sans progression en deuxième ligne.

CONCLUSION ET QUESTIONS FUTURES

La prise en charge des patients avec un mélanome localement avancé ou métastatique a considérablement évolué ces dernières années avec un impact majeur des nouvelles thérapies. Le curage ganglionnaire en cas de GS positif n'est plus recommandé. Les traitements adjuvants anti-PD1 ou BRAFi/MEKi sont recommandés dès le stade IIIA avec atteinte du GS de > 1 mm. Les nombreuses nouveautés intégrées par la

révision des guidelines de l'ESMO 2019 ouvrent autant de questions d'étude.

Aucun traitement néoadjuvant n'est recommandé, mais des études sont en cours avec les avantages théoriques de pouvoir débiter un traitement systémique sans délai et de stimuler le système immunitaire alors que les antigènes tumoraux sont présents en grande quantité. Une étude de phase II (OpACIN-neo) rapporte un taux de réponses pathologiques de 77% avec une combinaison d'ipilimumab (1 mg/kg) et nivolumab (3 mg/kg). Ce taux est similaire à celui de la posologie usuelle d'ipilimumab 3 mg/kg et nivolumab 1 mg/kg (80%), avec une toxicité moindre (20% d'effets indésirables sévères vs 40%). De nombreuses modalités néoadjuvantes d'IPCI et de BRAFi/MEKi sont actuellement en cours d'étude.

La durée du traitement adjuvant anti-PD1 a été fixée à une année et il n'est pas repris en cas d'effets immuns indésirables ayant mené à son interruption et d'absence de récurrence. En situation métastatique, la durée des traitements d'IPCI en situation métastatique reste plus difficile à définir. Les analyses rétrospectives des études KEYNOTE-006 et CheckMate-067 indiquent que le pronostic des patients avec réponse complète à un traitement anti-PD1 qui l'ont interrompu précocement n'est pas significativement impacté par rapport à ceux qui ont complété les deux ans arbitrairement prédéfinis.²⁴ Le *Positron Emission Tomography-Computed Tomography* (PET-CT) pourrait contribuer à déterminer le moment opportun de l'arrêt des IPCI, les patients avec réponse métabolique complète mais morphologique incomplète ayant un pronostic aussi favorable que les patients avec réponse morphologique complète.²⁵ Toutefois, la récente analyse d'une série institutionnelle de 108 patients avec réponse complète et interruption de traitement anti-PD1 montre un taux de récurrences de 27% à 3 ans avec un taux de réponses limité (15%) à une reprise d'un anti-PD1.²⁶ Ce taux de réponses était numériquement plus élevé avec une combinaison d'ipilimumab/nivolumab (25%).

De nombreux résultats importants sont donc attendus pour les futures révisions des guidelines de prise en charge des mélanomes cutanés.

Conflit d'intérêts: Olivier Michielin est le bénéficiaire de financements de recherche de Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb et Roche et a une activité de consultant et/ou a participé à des advisory boards chez Novartis, Merck Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Amgen, Roche et GlaxoSmithKline. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le curage ganglionnaire en cas de ganglion sentinelle positif n'est plus recommandé. Il reste indiqué en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique
- Les traitements adjuvants anti-*Programmed Cell Death 1* (PD1) ou BRAFi/MEKi sont recommandés dès le stade IIIA avec atteinte du GS de > 1 mm. Des études d'anti-PD1 pour les stades locaux à haut risque (IIB-C) sont en cours
- Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire sont à préférer aux BRAFi/MEKi en première ligne métastatique chez les patients avec mélanome BRAF V600E/K en l'absence de contre-indication et s'ils peuvent être administrés de manière sûre pour les premiers mois
- La combinaison d'ipilimumab (anti-*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*) et nivolumab (anti-PD1) est à préférer aux anti-PD1 seuls chez les patients avec métastases cérébrales asymptomatiques, une forte charge tumorale, une faible expression de *Programmed Cell Death-Ligand 1*, une mutation BRAF V600E/K ou un taux de lactate déshydrogénase élevé

1 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* [En ligne]. 2014;370:599-609. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521106.

2 *Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [En ligne]. 2019;30:1884-901. Disponible sur : academic.oup.com/annonc/article/30/12/1884/5578477.

3 *Faries B, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-22.

4 *Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Final Analysis of DeCOG-SLT Trial: No Survival Benefit for Complete Lymph Node Dissection in Patients With Melanoma With Positive Sentinel Node. *J Clin Oncol* [En ligne]. 2019;37:3000-8. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31557067.

5 *Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus

ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-35.

6 *Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.

7 Merat R. Dermatologie. Avancées récentes du traitement adjuvant du mélanome à haut risque métastatique. *Rev Med Suisse* [En ligne]. 2019;15:34-7. Disponible sur : www.revmed.ch/RMS/2019/RMS-N-632-633/Dermatologie.-Avances-recentes-du-traitement-adjuvant-du-melanome-a-haut-risque-metastatique.

8 *Long G V, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813-23.

9 *Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [En ligne]. 2019;20:1239-51. Disponible sur : dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2.

10 *Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and

ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* [En ligne].

2015;373:23-34. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431.

11 *Long G V, Atkinson V, Lo S, et al.

Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* [En ligne]. 2018;19:672-81. Disponible sur : dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30139-6.

12 *Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF (V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1248-60.

13 *Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-9.

14 *Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E - mutant melanoma. *Eur J Cancer* [En ligne]. 2020;126:33-44.

Disponible sur : doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.016.

15 **Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer* [En ligne]. 2017;83:247-57. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756137.

16 Carr MJ, Sun J, Eroglu Z, Zager JS. An evaluation of encorafenib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Pharmacother* [En ligne]. 2020;21:155-61. Disponible sur : doi.org/10.1080/1465566.2019.1694664.

17 Hu-Lieskován S, Mok S, Homet Moreno B, et al. Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF (V600E) melanoma. *Sci Transl Med* [En ligne]. 2015;7:279ra41. Disponible sur : www.sciencetranslationalmedicine.org.

18 Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* [En ligne]. 2013;19:1225-31. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307859.

19 Kakavand H, Wilmott JS, Menzies AM, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes Define Different Subsets of MAPK Inhibitor-Treated Melanoma Patients. Clin Cancer Res [En ligne]. 2015;21:3140–8. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609064.
20 Long GV, Wilmott JS, Haydu LE, et al. Effects of BRAF inhibitors on human melanoma tissue before treatment, early during treatment, and on progression. Pigment Cell Melanoma Res [En ligne]. 2013;26:499–508. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23557327.

21 Kakavand H, Wilmott JS, Menzies AM, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes Define Different Subsets of MAPK Inhibitor-Treated Melanoma Patients. Clin Cancer Res [En ligne]. 2015;21:3140–8. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609064.
22 Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. Nat Med [En ligne]. 2019;25:941–6. Disponible sur : [dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0448-9](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0448-9).
23 Long G V, Lebbe C, Atkinson V, et al.

The anti – PD-1 antibody spartalizumab (S) in combination with dabrafenib (D) and trametinib (T) in previously untreated patients (pts) with advanced BRAF V600 – mutant melanoma: Updated efficacy and safety from parts 1 and 2 of COMBI-i. J Clin Oncol [En ligne]. 2019;37. Disponible sur : doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9531.
24 Banks LB, Sullivan RJ. When is it OK to Stop Anti-Programmed Death 1 Receptor (PD-1) Therapy in Metastatic Melanoma? Am J Clin Dermatol [En ligne]. 2020 epub ahead of print. Disponible sur : doi.

[org/10.1007/s40257-020-00506-2](https://doi.org/10.1007/s40257-020-00506-2).
25 Tan AC, Emmett L, Lo S, et al. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. Ann Oncol 2018;29:2115–20.
26 *Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, et al. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. J Clin Oncol 2020 epub ahead of print.

* à lire
** à lire absolument