

ACTUALISATION DES DONNEES CONCERNANT LE MELANOME STADE III :
NOUVELLES RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE CANCEROLOGIE CUTANEE

NEW GUIDELINES FOR STAGE III MELANOMA (FRENCH GROUP FOR CUTANEOUS
ONCOLOGY)

GUILLOT Bernard¹, DUPUY Alain², PRACHT Marc³, JEUDY Géraldine⁴, HINDIE Elif⁵, DESMEDT
Eve⁶, JOUARY Thomas⁷, LECCIA Marie Thérèse⁸.

¹ Département de dermatologie, CHU de Montpellier, Université Montpellier

² Service de Dermatologie, CHU de Rennes

³ Département d'Oncologie Médicale Centre Eugène Marquis, Rennes

⁴ Service de Dermatologie, CHU de Dijon

⁵ Service de Médecine Nucléaire, CHU de Bordeaux

⁶ Service de Dermatologie, CHU de Lille

⁷ Service d'Oncologie, CH de Pau

⁸ Service de Dermatologie, CHU de Grenoble

Résumé :

Les résultats des études sur le ganglion sentinelle et des essais des thérapies ciblées ou de l'immunothérapie en situation adjuvante dans le mélanome ont rendu indispensable une actualisation des recommandations de prise en charge des mélanomes de stade III.

A 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.

Abstract

Progress in the knowledge of sentinel node procedure and results of adjuvant clinical trial in stage III melanoma prompt the French Cutaneous Group of Cutaneous oncology to propose new guidelines for the management of stage III melanoma. These guidelines have been realized according to the principles of the evidence based medicine.

Mots clés : mélanome stade III, thérapie ciblée, immunothérapie, ganglion sentinelle, recommandations.

Key words : stage III melanoma, targeted therapy, immunotherapy, sentinel node, guidelines.

INTRODUCTION

Le mélanome représente la 13^{ème} cause de cancer chez la femme et la 7^{ème} chez l'homme. En 2015, 14 325 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France. Cette même année, 1773 décès par mélanome étaient enregistrés. La survie spécifique au mélanome à 5 ans est de 91 % (Les Cancers en France, 2016, INCA [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 les formes métastatiques sont de pronostic redoutable. L'arrivée de nouvelles molécules et notamment de thérapies ciblées et d'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 que le mélanome est la tumeur qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés en France, celle-ci 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 de 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 du mélanome stade I à III [GUILLOT2016]. Ces recommandations sont rappelées en annexe I. 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 AMM ou d'une éventuelle RTU en attente de l'AMM.

PATIENTS CONCERNES

Ces recommandations concernent tous les patients atteints de mélanome pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant. Dans l'état actuel des connaissances, les patients concernés sont ceux atteints d'un mélanome de stades III ou de stades IV pauci métastatiques (8^{ème} édition AJCC) après résection complète de leurs métastases et qui sont en rémission complète clinique et par imagerie.

PROFESSIONNELS CONCERNES

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 et Radiologues, Médecins Généralistes, Infirmières de coordination en cancérologie, Pharmaciens.

METHODOLOGIE

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 ou 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 ou 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 4. Les points ayant fait l'objet de modifications du document initial après relecture externe sont indiqués en annexe 5.

Pour la facilité de l'analyse, les résultats des études seront présentées en utilisant la classification utilisée au cours des études c'est à dire la classification AJCC-UICC 7^{ème} édition (annexe 2). Les recommandations sont par contre proposées en utilisant la 8^{ème} classification de l'AJCC (annexe 3).

Analyse des résultats des essais publiés

GANGLION SENTINELLE

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

La première étude initiée est celle publiée par Faries et col [FARIES2017] et rapporte les résultats de l'essai MSLT2

Il s'agit d'une étude randomisée visant à comparer 2 attitudes différentes suite à un ganglion sentinelle positif : curage ganglionnaire d'emblée ou surveillance clinique et échographique. L'objectif principal était l'évaluation de la survie spécifique au mélanome. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la survie sans maladie et le taux de ganglions « non-sentinelles ».

3531 patients ont été inclus dans la phase de screening entre décembre 2004 et mars 2014 dont 1939 randomisés avec ganglion sentinelle positif par examen histologique standard ou détection par RT-PCR. 971 patients étaient randomisés dans le groupe « dissection » = D dont 824 ont eu un curage et 968 patients étaient randomisés dans le groupe « observation » = O dont 931 suivis.

Le taux de survie spécifique (liée au mélanome) à 3 ans était similaire dans les 2 groupes ($86\pm 1.3\%$ et $86\pm 1.2\%$, respectivement; $p = 0,42$). Le taux de survie sans maladie était un plus élevé dans le groupe D que dans le groupe O ($68\pm 1.7\%$ et $63\pm 1.7\%$, respectivement; $p = 0,05$). 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. L'étude confirme la valeur pronostique de la présence de ganglion « non-sentinel », représentant dans le groupe D un facteur indépendant important de risque de récurrence (hazard ratio, 1.78; $P = 0.005$). Un lymphœdème était observé chez 24,1% des patients dans le groupe D vs 6,3% dans le groupe O.

Signalons que l'étude de Faries n'a pas permis d'identifier de groupe à risque plus élevé (métastase $> 1\text{mm}$ ou > 1 ganglion positif ou Breslow $> 3.5\text{mm}$) pour lesquels le curage aurait 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.

La seconde étude rapporte les résultats d'un essai réalisé en Allemagne et publié par Leiter et col. [LEITER2016]. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase 3, randomisée. Les patients de 41 centres allemands présentant un mélanome du tronc, des bras ou des jambes avec ganglion sentinelle positif étaient inclus dans cette étude. Les patients étaient randomisés dans le groupe Dissection : groupe D et bénéficiaient d'un curage ganglionnaire d'emblée ou dans le groupe Observation : groupe O avec surveillance seule avec une stratification selon l'épaisseur et l'ulcération de la tumeur initiale, et 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 étaient évalués, dont 1269 (23%) avec un ganglion sentinelle positif. 483 patients étaient 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. 311 (66%) patients (158 groupe O et 153 groupe D) présentaient une micro métastase $\leq 1\text{ mm}$.

La survie sans métastase à distance était de 77% groupe O et 74,9% groupe D ($p = 0,87$; HR = 1,03 [0,7-1,50]). Il n'existait pas de différence pour la survie globale (81,7 % groupe O et 81,2% groupe D ; $p = 0,87$; HR = 0,96 [0,67 – 1,38]) et pour la survie sans récurrence (64,7 % groupe O et 66,8% groupe D $p = 0,75$; HR = 0,95 [0,72 – 1,25]) entre les 2 groupes. Le taux de récurrence locale ganglionnaire était de 15% dans le groupe O versus 8% dans le groupe D. Les événements indésirables de grade 3 étaient retrouvés respectivement chez 6% et 8% des patients du groupe D, principalement lymphœdème, écoulement lymphatique, lymphocèle, et infections.

Au total, il n'y avait pas de différence entre les 2 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 un faible taux de récurrence.

Ces 2 essais présentent des résultats concordants, d'une part en survie spécifique [FARIES2017], d'autre part en survie sans métastase à distance [LEITER2016]. Le curage complémentaire en présence d'une micro métastase du ganglion sentinelle n'est pas supérieur à l'observation.

Discussion

Dans les 2 études le pourcentage de micro métastases < 1 mm était de 60-66% environ au sein des patients N+ sentinelle, avec un nombre de récurrence faible dans l'essai Leiter et al. [LEITER2016]. Les 2 populations étudiées étaient donc de bon pronostic global.

A l'inverse, dans l'essai Faries et al. [FARIES2017], le nombre de ganglions envahis lors du curage complémentaire (11% des patients avec curage) ajoutait une information pronostique et permettait d'upgrader les patients.

Ces 2 remarques sont à prendre en compte d'une part pour la proposition du curage complémentaire (avec donc des informations pronostiques supplémentaires) et d'autre part 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 > 1 mm ou avec des métastases ganglionnaires additionnelles dans le curage semblent justifier encore plus d'un traitement adjuvant.

Néanmoins, le curage complémentaire n'est pas thérapeutique au sens de la survie spécifique et de la survie sans métastase à distance.

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 anatomo-clinique. 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^{ème} 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^{ème} 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 ulcéré (stade T1a AJCC 8^{ème} 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.**

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.

IMMUNOTHERAPIE

- IPILIMUMAB adjuvant

Cet article [EGGERMONT2016] rapporte les résultats d'un essai de phase III randomisé en double aveugle comparant l'ipilimumab à un placebo (10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses puis tous les 3 mois pendant 3 ans jusqu'à récurrence ou toxicité inacceptable) chez des malades atteints de mélanome de stade IIIA, B ou C et sans métastase en transit, après curage ganglionnaire complet. L'objectif principal était la survie sans récurrence et la survie globale était un objectif secondaire. Les auteurs avaient déjà publié les résultats sur l'objectif principal, montrant que l'ipilimumab augmentait significativement la survie sans récurrence [EGGERMONT2015].

Dans l'article publié en 2016, les auteurs rapportent les résultats sur la survie globale. 951 malades ont été inclus dans l'essai (475 dans le bras ipilimumab et 476 dans le bras placebo). Le taux de survie sans récurrence (objectif principal) à 5 ans était de 40,8% dans le bras ipilimumab et de 30,3% dans le groupe 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 IC 95,1% 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 peu efficace 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, 5 malades (1,1% des patients du protocole) sont décédés d'effets secondaires immuno-médiés.

Cette molécule est disponible aux Etats Unis suite à l'autorisation de la FDA. Elle n'a pas d'AMM européenne et le rapport bénéfice/risque est défavorable du fait de la survenue de décès iatrogènes difficilement acceptable en situation adjuvante.

- NIVOLUMAB en adjuvant

Cet essai a été publié par Weber en 2017 [WEBER 2017]. Il s'agit d'un essai clinique de phase III multicentrique prospectif randomisé en double aveugle pour comparer l'efficacité d'un traitement adjuvant par nivolumab pendant un an versus un traitement par ipilimumab de même durée pour des patients opérés et en rémission d'un mélanome stade IIIB/IIIC (après curage) ou stade IV (réséqué). L'objectif principal de cette étude était la survie sans récurrence (définie par la survenue d'une récurrence ou par un décès de toute 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, la qualité de vie. La survie sans survenue de métastase à distance était simplement exploratoire.

906 patients ont été randomisés, dont 453 patients dans le bras nivolumab (3mg/kg en IV toutes les 2 semaines pendant 1an ; soit un total de 26 doses) et 453 dans le bras ipilimumab (10mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) puis toutes 12 semaines ; soit 7 doses au total en 1an). La randomisation était stratifiée en fonction du stade, et du statut PD-L1 ($\geq 5\%$ vs $< 5\%$). (Parmi les 867 patients avec résultats PD-L1 disponible, 35% avaient une expression $\geq 5\%$). 311 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 porteur d'une mutation et 52% non mutés.

Les 2 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 a été atteint avec un gain significatif en survie sans récurrence : HR 0,65 (IC97,6 % : 0,51-0,83 ; $P < 0,001$). La survie sans récurrence à 12 mois était de 70,5% dans le bras nivolumab vs 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. Le bénéfice du nivolumab vs ipilimumab était un peu plus prononcé lorsque PD-L1 était $\geq 5\%$ (HR 0,5 ; IC95% : 0,32-0,78) que dans le groupe PD-L1 $< 5\%$ (HR 0,71 ; IC95% : 0,56-0,91). Il était présent dans le sous-groupe *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 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 ; IC 95% 0,55-0,95).

La tolérance était meilleure dans le groupe nivolumab ; toxicités de grade 3-4: 14,4% vs 45,9% ; décès toxique: 0 vs 2 ; arrêt Tt pour effet secondaire: 9,7% vs 42,6%.

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

PEMBROLIZUMAB adjuvant :

Il s'agit d'un essai contrôlé versus placebo (étude EORTC 1325 – Keynote 054) qui étudiait l'intérêt d'un traitement adjuvant par pembrolizumab à la dose de 200mg toutes les 3 semaines versus placebo pendant un an chez des malades atteints de mélanomes stade IIIA (uniquement si métastase >1mm), B ou C après curage ganglionnaire complet [EGGERMONT 2018]. L'objectif principal était la survie sans récurrence. L'analyse intermédiaire réalisée par le comité indépendant montre 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 versus 61,0% dans le groupe placebo (HR=0.57; 98.4% CI, 0.43-0.74; p<0.0001). Il était prévu au protocole que si une augmentation de la PFS était observée sur l'ensemble de la population, une étude en sous-groupe serait réalisée selon l'expression de PD-L1 (cut-off à 1%). Dans le sous-groupe de malades dont la tumeur exprimait au moins 1% de cellules marquées par PD-L1, la survie sans récurrence à 12 mois était de 77,1% dans le groupe pembrolizumab versus 62,6% dans 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 versus 9% sous placebo. Les effets secondaires de grade 3/4 de nature immunologique était de 7,1% versus 0,6%. Il s'agissait essentiellement de colites, hypophysite ou hypopituitarisme, diabète de type I. Un patient sous Pembrolizumab est décédé durant l'étude des suites d'une myosite.

THERAPIES CIBLEES

- VEMURAFENIB adjuvant en monothérapie [MAIO 2018]

Il s'agit d'un essai clinique de phase III international, multicentrique, prospectif, randomisé (1 : 1), en double aveugle comparant l'efficacité d'un traitement adjuvant par vemurafenib (dose AMM) pendant un an versus un placebo pour 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). L'objectif principal de cette étude était la survie sans maladie en ITT.

498 patients ont été inclus, dont 314 patients dans la cohorte 1 (157 : 157) et 184 (91 : 93) dans la cohorte 2. Les patients recevaient vemurafenib 960mg 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 prédéfinie et 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 par la cohorte 2 a été retenu par les auteurs devant le 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 ; IC 95% 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 ; IC 95% 0,37-0,78 ; p=0,001) du fait du conditionnement prédéfini des résultats de la cohorte 1 à la positivité de ceux de la cohorte 2. La toxicité était significativement plus fréquente dans le groupe vemurafenib (57 % de grade 3-4 versus 15%) comme attendu et avec les effets indésirables classiques de cette molécule (kératoacanthomes, arthralgies, carcinome épidermoïde cutané, rash, cytolyses hépatiques). Cette toxicité était responsable d'un taux élevé d'interruption thérapeutique prématurée de 20% dans le groupe vemurafenib vs 2% pour le placebo.

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

- Association DABRAFENIB et TRAMETINIB en adjuvant [LONG 2017].

Il s'agit d'un essai clinique de phase III multicentrique prospectif randomisé en double aveugle pour comparer l'efficacité d'un traitement adjuvant associant dabrafenib et trametinib pendant un an versus un double placebo pour 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 si métastase >1mm. L'objectif principal de cette étude était la survie sans récurrence (définie par la survenue d'une récurrence ou par un décès de toute cause) et les objectifs secondaires la survie globale, la survie sans métastase (définie par la survenue de métastase(s) à distance ou par un décès de toute cause) et la survie sans récurrence spécifique (définie par toute récurrence locale ou à distance ou par un décès lié au mélanome excluant les décès toxique ou non lié au mélanome)

870 patients ont été inclus, dont 438 patients dans le bras combinaison dabrafenib (150 mg deux fois par jour) et trametinib (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) stade IIIB et 40% (n=347) stade IIIC. Les mutations BRAF V600E et V600K étaient retrouvées pour 91% et 9% des patients respectivement. 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 a été 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 ; IC 95% 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% par le placebo. La médiane de SSR n'était pas atteinte pour le groupe traitement (IC 95 %, 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 2 groupes n'a pas été retenue 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 ; IC 95% 0,4-0,65).

La toxicité était significativement plus fréquente dans le groupe combinaison (41 % de grade

3-4 versus 14%). Cette toxicité était responsable d'un taux élevé d'interruption thérapeutique prématurée de 26%. Les effets secondaires, retrouvés dans plus de 10% des cas, étaient la fièvre, la fatigue et les nausées.

Cette étude apporte la preuve statistique et la démonstration clinique de l'intérêt majeur de la combinaison de dabrafenib et de trametinib 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 puisque le nivolumab s'est comparé à l'ipilimumab alors que tous les autres essais ont été réalisés versus placebo, ni pour les critères d'inclusion : IIIA, IIIB ou IIIC dans les essais ipilimumab, pembrolizumab et association dabrafenib et trametinib ; IIIB, IIIC, IV dans l'étude nivolumab et IIC, IIIA et B dans la cohorte 1 de l'essai vemurafenib et IIIC dans la cohorte 2 de ce même essai., ce qui peut rendre complexe une évaluation globale.

Pour le stade IIIA, les essais ont limité l'inclusion aux patients avec métastase >1mm.

L'analyse des résultats de l'essai nivolumab nécessite de prendre en compte les résultats précédents de l'étude ipilimumab vs placebo avec 2 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-récurrences ; non seulement les traitements ciblés chez les malades BRAF mutés mais aussi les cross-over entre les 2 groupes et la forte utilisation du pembrolizumab (notamment dans le groupe ipilimumab). Enfin, il faut noter l'inefficacité de l'ipilimumab versus placebo dans le groupe IIIA ce qui rend risqué l'extrapolation d'une efficacité du nivolumab dans ce sous-groupe alors que, inversement, le HR est très fort 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.

	Stades III	Stade IV après chirurgie radicale
BRaf sauvage	Nivolumab ou Pembrolizumab	Nivolumab
BRaf muté	Nivolumab ou Pembrolizumab Ou association Dabrafenib et Trametinib	Nivolumab

- 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 dabrafenib/trametinib 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 vemurafenib 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.**

REFERENCES

[GUILLOT2016] Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardière A, Hindie E, Jouary T, Lassau N, Mirabel X, Piperno Neumann S, De Raucourt S, Vanwijck R.

Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III. Ann Dermatol Venereol. 2016 Oct;143(10):629-652.

[FARIES2017] Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, Hoekstra HJ, Moncrieff M, Ingvar C, Wouters MWJM, Sabel MS, Levine EA, Agnese D, Henderson M, Dummer R, Rossi CR, Neves RI, Trocha SD, Wright F, Byrd DR, Matter M, Hsueh E, MacKenzie-Ross A, Johnson DB, Terheyden P, Berger AC, Huston TL, Wayne JD, Smithers BM, Neuman HB, Schneebaum S, Gershenwald JE, Ariyan CE, Desai DC, Jacobs L, McMasters KM, Gesierich A, Hersey P, Bines SD, Kane JM, Barth RJ, McKinnon G, Farma JM, Schultz E, Vidal-Sicart S, Hoefler RA, Lewis JM, Scheri R, Kelley MC, Nieweg OE, Noyes RD, Hoon DSB, Wang HJ, Elashoff DA, Elashoff RM. **Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma.** N Engl J Med. 2017 Jun 8;376(23):2211-2222

[LEITER2016] Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Martus P, Garbe C; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). **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 Jun;17(6):757-767. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8.

[EGGERMONT2015] Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Shaetzen G, Suci S, Testori A. **Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy.** Lancet Oncol 2015 ; 16 : 522-30

[EGGERMONT2016] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suci S, Testori A. **Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy.** N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1845-1855

[WEBER2017] Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA, for the CheckMate 238 Collaborators. **Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected stage III or IV melanoma.** New Engl J Med 2017; 377:1824-1835

[EGGERMONT2018] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert

C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018 Apr 15

[MAIO2018] Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandala M, Bondarenko I, Ascierto PA, Herbert C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Guminski A, Goodman GR, Simmons B, Ye C, Yan Y, Shadendorf D and the BRIM8 investigators.

Adjuvant Vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation positive melanoma (BRIM 8) : a randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre, phase III trial
Lancet Oncol 2018; 1 9: 510-20

[LONG2017] Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. **Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma.** N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823.

ANNEXE I

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS 2016 :

- **GANGLION SENTINELLE**
 - La pratique du ganglion sentinelle est une option dans les mélanomes de plus de 1mm. 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 1mm. (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 pegylée) 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 incluables 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.

- Echographie 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.

- Echographie 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

7^{ième} édition de la classification AJCC

Tumeur primitive		
Classification T	Epaisseur Breslow en mm	Ulcération/mitose
T1	≤ 1mm	a : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01 – 2mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01 – 4mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	>4,01mm	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	Elevé

Stades de la maladie AJCC7ème édition

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)	Micrométastases (N1a ou N2a)	
	Tout T mais non ulcéré (T1 - 4 a)	N1b ou N2b ou N2c	
IIC	Tout T ulcéré (T1 - 4b)	N1b ou N2b ou N2c	
	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

ANNEXE 3

8^{ème} édition de la classification AJCC

Tumeur primitive		
Classification T	Epaisseur Breslow en mm	Ulcération
Tx	Epaisseur 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	>4,0mm	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	N1a non

	1 ganglion clinique Pas de ganglion métastatique régional	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 de la maladie selon la 8^{ème} 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	T1a/b- T2a	N1a - N2a	M0
IIIB	T1a/b- T2a T2b	N1a N2b	
	T3a	N1b/c	
IIIC	T0	N2b, N2c, N3a/b/c	
	T1a-T3a	N2c, N3a/b/c	
	T3b-T4a	Tout N \geq 1	
	T4b	N1a-N2c	
IIID	T4b	N3a-N2c	
IV	Tout T	Tout N	M1

ANNEXE 4 : Groupe de relecteurs externes

AUBIN François	Oncodermatologue CHU Besançon
BORU Blandine	Radiologue AP-HP Paris
De BOUTRAY Marie	Chirurgie maxillo-faciale CHU Montpellier
CATALA Stéphanie	Oncologue Clinique St Pierre Perpignan
CELERIER Philippe	Oncodermatologue, CH La Rochelle
CHABY Guillaume	Oncodermatologue CHU 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 Bordeaux
De la FOUCHARDIERE Arnaud	Anatomo pathologiste Centre Léon Bérard Lyon
FROUIN Eric	Anatomo pathologiste CHU Poitiers
GANGLOFF Dimitri	Chirurgien oncologue, Oncopôle Toulouse
GEOFFROIS Lionel	Oncologue Centre Alexis Vautrin Nancy
GRANEL-BROCARD Florence	Oncodermatologue CHU Nancy
GRANGE Florent	Oncodermatologue CHU Reims
LEBBE Céleste	Oncodermatologue AP-HP Paris
LESAGE Candice	Oncodermatologue CHU Montpellier
LESIMPLE Thierry	Oncologue Centre Eugène Marquis Rennes
MACHET Laurent	Oncodermatologue CHU Tours
MANSARD Sandrine	Oncodermatologue CHU Clermont Ferrand
MEYER Nicolas	Oncodermatologue CHU Toulouse
MONTAUDIE Henri	Oncodermatologue CHU Nice
MORTIER Laurent	Oncodermatologue CHU Lille
MOURREGOT Anne	Chirurgien oncologue Institut Cancer de Montpellier
NEGRIER Sylvie	Oncologue Centre Léon Bérard Lyon
QUEREUX Gaëlle	Oncodermatologue CHU 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 R. Poincaré Boulogne
SICHEL Claude	Médecin généraliste Carnoux en Provence
VERECKEN Pierre	Dermatologue libéral Anderlecht Belgique

ANNEXE 5 : 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^{ème} classification AJCC