

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

**19<sup>e</sup> colloque 2019**

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :  
comment les intégrer ?**

---

## **Les mélanomes**

**Christine Longvert**

Service de Dermatologie, Hôpital Ambroise Paré  
Boulogne Billancourt, France

---

## Abstract

*L'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter depuis les années 1980. Au stade localisé, la chirurgie reste le traitement de référence. Le mélanome a un potentiel métastatique élevé et le pronostic des formes avancées était jusqu'à récemment catastrophique. Depuis 2011, l'amélioration de la compréhension des mécanismes moléculaires du mélanome et de l'immunologie du cancer ont permis la mise au point de deux nouvelles stratégies thérapeutiques : l'immunothérapie (présentée dans cet article) et les thérapies ciblées. La médiane de survie globale atteint maintenant 3 ans et plus, avec pour certains patients des espoirs de guérison. Malheureusement, l'efficacité de ces traitements est incomplète et de nombreux travaux sont en cours pour tenter d'identifier des biomarqueurs prédictifs, et de multiples combinaisons sont évaluées afin d'augmenter les taux de réponse. L'efficacité de ces traitements a également été montrée en situation adjuvante des mélanomes à haut risque de récurrence, et ils viennent d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché.*

L'incidence du mélanome est en augmentation d'environ 10 % par an depuis 50 ans. En France, en 2017, les données d'incidence et de mortalité étaient respectivement de 15 404 nouveaux cas et de 1783 décès, avec un âge moyen au diagnostic de 60 ans (source : INCa). En cas de maladie localisée et opérable, le traitement chirurgical est en général curatif. Mais le mélanome a un potentiel métastatique élevé et le pronostic des patients avec un mélanome métastatique était jusqu'à récemment très sombre. Pendant plus de 30 ans, le traitement de référence des stades avancés était une chimiothérapie, la dacarbazine, avec des taux de réponse de 5 à 15 % et une survie médiane qui n'était que de 6 à 9 mois.

Depuis 2012, une véritable révolution a eu lieu dans le traitement du mélanome métastatique. Elle est liée à l'amélioration considérable de la compréhension des mécanismes moléculaires du mélanome et de l'immunologie du cancer. Deux nouvelles stratégies thérapeutiques sont maintenant disponibles : d'une part l'immunothérapie (avec les inhibiteurs de checkpoint immunologique [ICP] qui sont présentés dans cet article), et d'autre part les thérapies ciblées (inhibiteurs de BRAF et de MEK) pour les patients dont le mélanome est muté *BRAF* V600.

## ANTICORPS ANTI-CTLA-4

Le premier ICP a été l'ipilimumab, un anticorps monoclonal ciblant le CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*).<sup>[1]</sup> Le CTLA-4 inhibe la phase initiale de stimulation des lymphocytes T au sein des organes lymphoïdes secondaires. L'ipilimumab bloque ce signal négatif et stimule ainsi le développement d'une immunité anti-tumorale. Il s'agit de la première molécule à avoir montré un bénéfice sur la survie des patients ayant un mélanome stade IV.<sup>[2]</sup> Les taux de réponse objective ne concernaient que 10 % des patients, mais la survie globale était significativement augmentée avec une survie à un an de 45 %, contre 30 % pour les thérapies antérieures. De plus, les données de survie à long terme montrent l'apparition d'un plateau, avec environ 20 % de patients toujours vivants 3 ans après le début du traitement, suggérant qu'un patient vivant à 3 ans le restera.<sup>[3, 4]</sup> L'ipilimumab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2011.

Avec l'immunothérapie, de nouveaux profils de réponse non conventionnels ont été décrits,<sup>[5, 6]</sup> tels que les profils de pseudo progression apparaissant au début du traitement et dus à l'infiltration des cellules immunitaires au sein de la tumeur. Ce phénomène concerne peu de patients (moins de 10 %) mais est important à connaître afin de ne pas conclure à tort à l'inefficacité du traitement. Il a également fallu se familiariser avec de nouvelles toxicités de nature immunologique, liées aux mécanismes d'action de ces médicaments. Elles sont principalement cutanées, digestives (avec en particulier des colites inflammatoires ressemblant à des maladies de Crohn), hépatiques ou endocriniennes, et nécessitent une vigilance particulière afin de ne pas retarder le traitement qui repose essentiellement sur les corticoïdes. Ainsi l'ipilimumab est associé à 20-30 % de toxicité de grade 3 et 4.<sup>[7, 8]</sup>

## ANTICORPS ANTI-PD-1

L'ipilimumab a rapidement été dépassé par d'autres ICP que sont les anti-PD-1 (*programmed cell death protein 1*). Le PD-1 bloque l'activation des lymphocytes T durant la phase effectrice dans les tissus périphériques. Deux anti-PD-1 sont disponibles depuis 2015 pour le mélanome, le nivolumab et le pembrolizumab, en 1<sup>ère</sup> ligne, y compris pour les patients avec mélanome muté *BRAF* V600. Les taux de réponse de 30 à 40 % sont plus élevés qu'avec l'ipilimumab, avec une survie à un an de 74 %. Ils ont tous deux démontré leur supériorité en termes de survie globale et de survie sans progression dans des études de phase III,<sup>[9, 10]</sup> soit en comparaison avec la chimiothérapie (dacarbazine) en première ligne pour le nivolumab, soit en comparaison à l'ipilimumab, pour le pembrolizumab, en première et en deuxième ligne. La tolérance est également meilleure, avec 10 à 15 % d'effets indésirables immunologiques de grade 3 ou 4. Les données actualisées à 3 ans ont confirmé le bénéfice du traitement par le nivolumab par rapport à la chimiothérapie, avec un taux de survie de 51 % contre 22 % avec la dacarbazine. Les taux de réponse restaient stables (43 %) et 20 % des patients étaient en réponse complète avec une survie médiane de 37,5 mois (contre 11 mois pour la chimiothérapie).<sup>[11]</sup>

L'actualisation des données de survie à cinq ans a confirmé la supériorité du pembrolizumab par rapport à l'ipilimumab avec un taux de survie à 5 ans de 39 % (contre 31 %) ; les taux de réponse étaient de 42 % avec 14 % de réponses complètes et une survie médiane de 33 mois (contre 16 mois avec l'ipilimumab).<sup>[8]</sup> La survie médiane des patients traités en première ligne atteignait 39 mois.

## ASSOCIATION ANTI-PD-1 ET ANTI-CTLA-4

La combinaison associant l'ipilimumab au nivolumab vient d'obtenir son AMM pour le traitement des mélanomes métastatiques non mutés *BRAF* V600 en 1<sup>ère</sup> ligne. Une étude de phase III a été publiée en 2015 et comparait le nivolumab seul ou l'association ipilimumab + nivolumab à l'ipilimumab seul.<sup>[12]</sup> Les données actualisées à 5 ans de cette étude ont montré que, par rapport aux données publiées initialement, les taux de réponse restaient stables (58 % avec l'association anti-PD-1 / anti-CTLA-4, 45 % avec anti-PD-1 en monothérapie et 19 % avec l'anti-CTLA-4 en monothérapie) mais que les taux de réponse complète augmentaient (22 % avec l'association anti-PD-1 / anti-CTLA-4, 19 % avec anti-PD-1 en monothérapie et 6 % avec l'anti-CTLA-4 en monothérapie).<sup>[7]</sup> À 5 ans, le taux de survie des patients traités par l'association nivolumab + ipilimumab était de 52 %, 44 % avec le nivolumab en monothérapie et 26 % avec l'ipilimumab seul. La survie médiane pour le groupe de patients recevant l'association nivolumab + ipilimumab n'a pas été atteinte et était supérieure à 5 ans ; les survies médianes des patients traités par le nivolumab et l'ipilimumab étaient respectivement de 37 et 20 mois.<sup>[7]</sup> La toxicité de l'association nivolumab + ipilimumab était élevée, avec 60 % de grade 3/4. L'AMM a été obtenue en 2016 et en France, le remboursement est restreint aux patients en première ligne, qui sont *BRAF* non muté et sans métastases cérébrales actives.

## TRAITEMENTS ADJUVANTS

Ils sont actuellement disponibles et destinés aux patients dont le mélanome est de stade III, correspondant aux atteintes ganglionnaires et/ou aux métastases en transit opérées. Ces patients ont une probabilité de survie globale plus faible (69 % à 10 ans) par rapport aux patients aux stades I (95 %) et II (84 %).<sup>[13]</sup>

L'ipilimumab en adjuvant est le premier ICP à avoir montré un bénéfice sur la survie globale avec un taux de survie à 5 ans de 65 % versus 54 % pour le placebo.<sup>[14]</sup> Le traitement dure 3 ans, la posologie de 10 mg/kg est plus élevée que celle utilisée pour les stades métastatiques (3 mg/kg), entraînant une toxicité considérable (dont 5 décès toxiques parmi 495 patients), ce qui limite sa prescription au stade adjuvant. Il est approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) depuis 2015 mais n'est pas disponible en Europe dans cette indication.

Une étude a montré un bénéfice sur la survie sans récurrence (70,5 % versus 60,8 %) du nivolumab en comparaison à l'ipilimumab pour le traitement adjuvant des stades III (et IV opérés) pendant 1 an, avec une toxicité beaucoup plus acceptable (10 % versus 43 % d'arrêt pour toxicité). Les résultats sur la survie globale ne sont pas encore disponibles en raison de la durée de suivi trop courte.<sup>[15]</sup> Le nivolumab a obtenu l'AMM en 2018.

Le pembrolizumab a quant à lui montré son efficacité, comparé au placebo dans cette même indication, pendant 1 an : diminution du risque de récurrence ou de décès de 43 % dans le bras pembrolizumab par rapport au bras placebo, avec un profil de tolérance superposable aux données connues (14 % de grade 3 à 4). Les données de survie globale ne sont pas encore matures.<sup>[16]</sup> Le pembrolizumab a également obtenu l'AMM en 2018.

## TRAITEMENTS NÉOAJUVANTS

Des études de traitements néoadjuvants ont récemment été publiées pour des patients porteurs de mélanome de stade III opérable. Ce sont essentiellement des essais de phases I et II, aux designs et objectifs différents, incluant des effectifs assez faibles.<sup>[17-20]</sup> Le design du traitement néoadjuvant n'est pas encore très bien défini. Comme testé dans l'étude OpACIN-neo,<sup>[20]</sup> ce peut être l'association d'un anti-PD-1 (nivolumab) et

d'un anti-CTLA-4 (ipilimumab) à faible dose pour limiter la toxicité, pendant 6 à 8 semaines, suivie d'une exérèse chirurgicale (limitée aux ganglions atteints pour éviter un curage), qui permet ainsi une évaluation histologique. La réponse pathologique complète (pCR), correspondant à l'absence de cellules tumorales dans les ganglions, pourrait être un marqueur prometteur pour les futurs essais thérapeutiques, car dans cette étude, les patients présentant une pCR après un traitement néoadjuvant ne rechutaient pas.<sup>[20]</sup>

L'intérêt du traitement néoadjuvant pour les patients porteurs de mélanome de stade III opérable pourrait être de i) réduire la masse tumorale, ii) faciliter la chirurgie, iii) améliorer le contrôle locorégional, et peut-être la survie, et iv) permettre un contrôle anatomo-pathologique en plus du contrôle clinique et radiologique.

Des grands essais vont se mettre en place afin de définir la place du traitement néoadjuvant.

## CONCLUSION

Au total, les patients atteints de mélanome métastatique peuvent bénéficier aujourd'hui d'une immunothérapie par des anti-PD-1, qui permet d'atteindre des survies médianes à 3 ans avec une tolérance acceptable ; l'association anti-PD-1 et anti-CTLA-4 permet d'obtenir une survie médiane à plus de 5 ans, mais au prix d'une toxicité non négligeable. Pour ces traitements, il nous manque encore des biomarqueurs prédictifs d'efficacité et de toxicité. Les traitements adjuvants reposent sur l'efficacité des anti-PD-1 que l'on commence à prescrire avec des améliorations attendues en termes de survie sans progression et peut-être de survie globale. Les traitements néoadjuvants semblent très prometteurs dans les études de phase I et II mais leur supériorité par rapport aux traitements adjuvants reste à confirmer au cours d'études de phase III.

---

## RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] Boutros C, Tarhini A, Routier E, Lambotte O, Ladurie FL, Carbonnel F et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:473-86.
- [2] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23.
- [3] Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J Clin Oncol 2015;33:1191-6.
- [4] Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase ii and phase iii trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol 2015;33:1889-94.
- [5] Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. J Clin Oncol 2016;34:1510-7.
- [6] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15:7412-20.
- [7] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2019;381:1535-46.
- [8] Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L 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 2019;20:1239-51.
- [9] Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372:320-30.
- [10] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521-32.

- [11] [Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM et al. Survival outcomes in patients with previously untreated braf wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. JAMA Oncol 2019;5:187-94.](#)
  - [12] [Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34.](#)
  - [13] [Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:472-92.](#)
  - [14] [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.](#)
  - [15] [Weber J, Mandala M, Del VM, 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.](#)
  - [16] [Eggermont AMM, 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.](#)
  - [17] [Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. Nat Med 2018;24:1649-54.](#)
  - [18] [Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. Nat Med 2018;24:1655-61.](#)
  - [19] [Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, Mick R, George SM, Yan PK et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. Nat Med 2019;25:454-61.](#)
  - [20] [Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma \(OpACIN-neo\): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2019;20:948-60.](#)
-