Machine Translated by Google

Mélanome cutané

Georgina V Long, Susan M Swetter, Alexander M Menzies, Jeffrey E Gershenwald, Richard A Scolyer

Le mélanome cutané est une tumeur maligne provenant des mélanocytes de la peau. Les taux d'incidence augmentent, en particulier dans les populations blanches. Le mélanome cutané est généralement provoqué par l'exposition au rayonnement ultraviolet de la lumière naturelle du soleil et du bronzage artificiel, bien qu'il existe plusieurs sous-types qui ne sont pas liés à l'exposition au rayonnement ultraviolet. Les mélanomes primaires sont souvent pigmentés de manière foncée, mais peuvent être mélanotiques, le diagnostic étant basé sur une combinaison de résultats cliniques et histopathologiques. Le mélanome primaire est traité par excision large, avec des marges déterminées par l'épaisseur de la tumeur. Le traitement ultérieur dépend du stade de la maladie (après examen histopathologique et, le cas échéant, biopsie du ganglion sentinelle) et peut inclure une intervention chirurgicale, une immunothérapie au point de contrôle, une thérapie ciblée ou une radiothérapie. Les traitements médicamenteux systémiques sont recommandés en complément de la chirurgie chez les patients présentant des métastases locorégionales résécables et constituent le pilier du traitement du mélanome avancé. La prise en charge du mélanome avancé est complexe, en particulier chez les personnes présentant des métastases cérébrales. Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable. Les thérapies médicamenteuses systémiques, en particulier les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, ont considérablement augmenté la survie au mélanome suite à une série d'approbations historiques à partir de 2011.

Publié en ligne
24 juillet 2023
https://doi.org/10.1016/
S0140-6736(23)00821-8

Institut du mélanome Australie,
Sydney, Nouvelle-Galles du Sud, Australie
(Professeur GV Long PhD,
AM Menzies PhD,
Pr RA Scoyler MD); Charles
Centre Perkins (Professeur GV Long,
Prof RA Scoyler) et Faculté de
La médecine et la santé
(Professeur GV Long, AM Menzies,
Prof RA Scoyler), l'Université de Sydney,
Sydney, NSW,
Australie; Département de
Oncologie médicale, Royal
Hôpital de la Rive-Nord,
Sydney, Nouvelle-Galles du Sud, Australie
(Professeur GV Long, AM Menzies);
Département de médecine
Oncologie, Hôpital Mater,
Sydney, Nouvelle-Galles du Sud, Australie
(Professeur GV Long, AM Menzies);
Département de Dermatologie et Lésion
Pigmentée et
Programme de mélanome, Stanford
Centre Médical Universitaire et
Institut du cancer, Stanford, Californie,
États-Unis (Professeur SM Swetter MD);
Département de dermatologie,
VA Palo Alto Soins de santé
Système, Palo Alto, Californie, États-Unis
(Professeur SM Swetter); Département
d'oncologie chirurgicale et
Département de biologie du cancer,
L'Université du Texas MD
Centre de cancérologie Anderson,
Houston, Texas, États-Unis
(Professeur JE Gershenwald MD);
Pathologie tissulaire et
Oncologie diagnostique, Royal
Hôpital Prince Alfred,
Sydney, Nouvelle-Galles du Sud, Australie
(Professeur RA Scoyler); Santé NSW
Pathologie, Sydney, NSW,
Australie (Prof RA Scoyler)

Correspondance à :
Prof Georgina V Long, Melanoma Institute
Australia, Sydney, NSW 2065,
Australie
georgina.long@sydney.edu.au

Introduction

Le mélanome est une tumeur maligne issue des mélanocytes. Les mélanocytes sont des cellules qui produisent le pigment de mélanine et se trouvent principalement dans la peau, mais également dans les yeux, les oreilles, les leptoméninges, le tractus gastro-intestinal et les muqueuses buccales, génitales et nasosinusiennes.
Le mélanome cutané représente l'essentiel des diagnostics de mélanome (> 90 %) dans les populations blanches majoritaires, les mélanomes d'origine muqueuse et uvéale étant plus rares (<1 à 5 % des diagnostics, avec des variations spécifiques à chaque pays). Les mélanomes cutanés (généralement acraux) sont également les plus fréquents chez les personnes à la peau noire ou brune et dans les populations d'Asie de l'Est. Bien que la plupart des mélanomes cutanés soient provoqués par l'exposition aux rayons ultraviolets (UV), il existe plusieurs sous-types plus rares qui ne sont pas liés à l'exposition aux UV.1,2

La prise en charge du mélanome cutané a subi plusieurs transformations au cours de la dernière décennie.
Les taux de mortalité dans les populations blanches ont diminué de 18 % dans les 3 ans suivant l'introduction de thérapies systémiques efficaces,3 qui comprenaient un traitement efficace des métastases cérébrales asymptomatiques. Ces thérapies, en particulier l'immunothérapie aux points de contrôle, ont été utilisées avec succès dans le cadre adjuvant et ont maintenant établi une nouvelle norme dans le cadre néoadjuvant.4 Simultanément, d'importants essais chirurgicaux ont considérablement modifié la pratique autour de la dissection des ganglions lymphatiques dans le mélanome résécable.5,6 La prise en charge contemporaine du mélanome continue de se développer à mesure que notre capacité à personnaliser les soins s'améliore.

Tendances épidémiologiques

L'incidence du mélanome cutané a augmenté régulièrement dans les populations blanches du monde entier depuis les années 1950, en raison de l'augmentation de l'exposition aux rayons UV due à la lumière naturelle du soleil et au bronzage artificiel.7,8 et l'évocation histopathologique des néoplasmes mélanocytaires qui pourraient autrement ne causer aucun dommage.9 L'incidence du mélanome est d'environ 25 nouveaux cas pour 100 000 habitants en Europe, 30 cas par 100 000 habitants aux États-Unis et 60 cas pour 100 000 habitants en Australie et en Nouvelle-Zélande (figure 1).10 Dans une analyse de six pays à revenu élevé avec un héritage principalement européen, les taux d'incidence du mélanome invasif ont doublé, voire quadruplé entre 1982 et 2011.13 Depuis le milieu des années 1990 et le début des années 2000, l'incidence du mélanome mince a diminué en jeunes adultes aux États-Unis14 et en Australie,15 suggérant les avantages de programmes de prévention primaire s'étendant sur des décennies.14,16 Les taux de mortalité ont chuté dans les populations blanches des pays à revenu élevé depuis 2013 environ en raison de l'essor des thérapies systémiques efficaces pour le mélanome avancé. 3 Cependant, aucune réduction de la mortalité n'a été observée dans les populations non blanches ou les populations de statut socio-économique inférieur, qui ont plutôt montré une augmentation des mélanomes épais de mauvais pronostic.17

Stratégie de recherche et critères de sélection

Nous avons effectué une recherche dans PubMed (du 1er janvier 2000 au 31 octobre 2022) en utilisant les termes « mélanome » en combinaison avec les termes MeSH « incidence » ou « mortalité » ou « surdiagnostic » ou « facteurs de risque » ou « dépistage de masse » ou « dermoscopie » ou « diagnostic » ou « intelligence artificielle » ou « profilage de l'expression génique » ou « actinologie » ou « pathologie » ou « histopathologie de la biopsie » ou « pronostic » ou « traitement » ou « classification » ou « génomique » ou « stadification du cancer ». Nous avons également recherché des résumés de conférences (2020-22) des congrès annuels de l'American Society of Clinical Oncology, de l'European Society of Medical Oncology et de la Society for Melanoma Research en utilisant le terme « mélanome » en combinaison avec les termes « immunothérapie » ou « thérapie ciblée » ou « néoadjuvant » ou « adjuvant » ou « ADN libre circulant » ou « radiothérapie » ou « métastases cérébrales » ou « essai clinique ». Nous nous sommes concentrés sur publications des 3 dernières années, et sélectionnez des publications plus anciennes qui ont considérablement affecté le domaine du mélanome et du cancer.

Machine Translated by Google

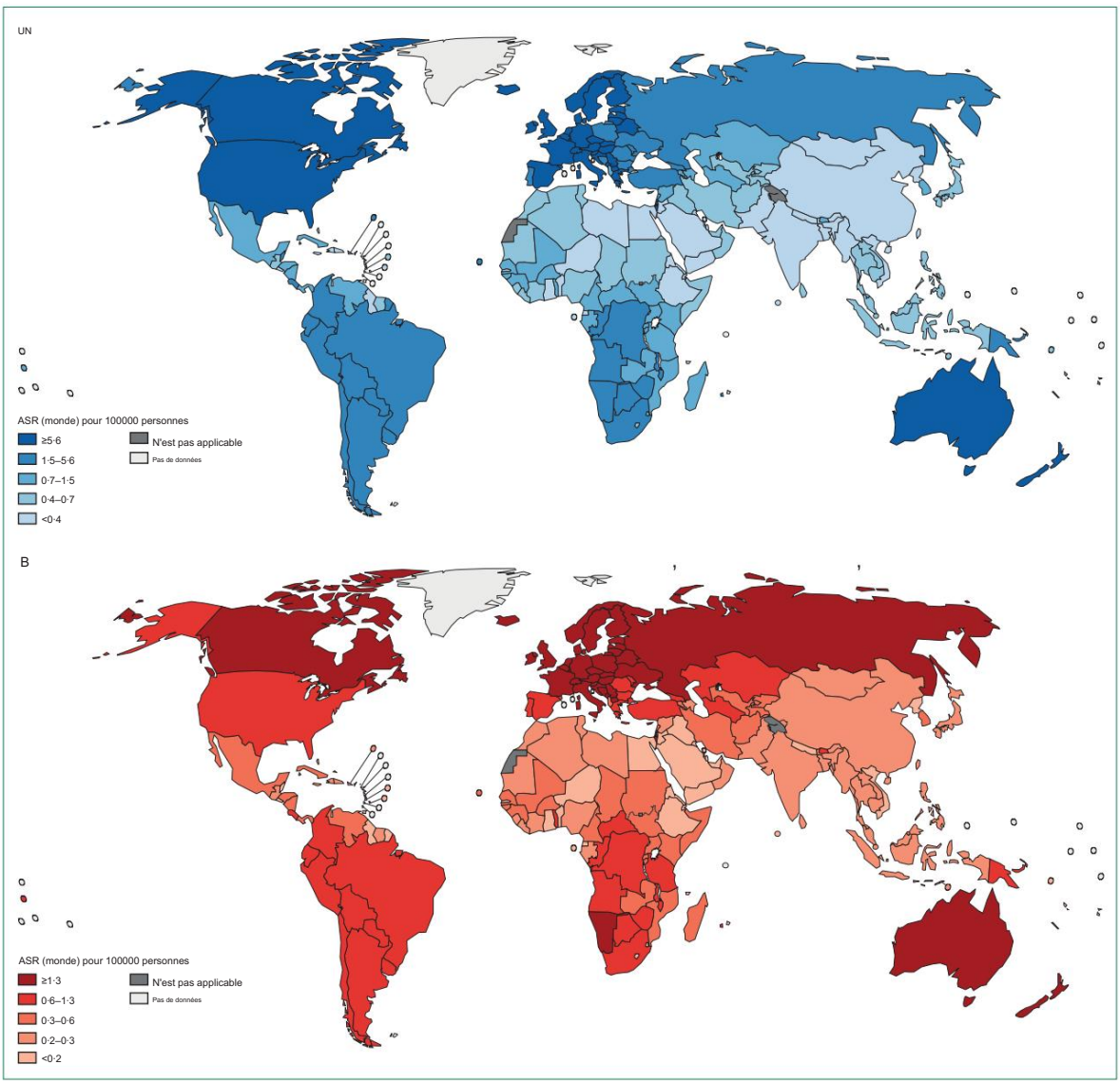


Figure 1 : Fardeau géographique du mélanome cutané
Estimation des taux mondiaux d'incidence (A) et de mortalité (B) du mélanome cutané normalisés selon l'âge en 2020. Reproduit de Ferlay et ses collègues 10,11 et Sung et ses collègues,12 avec l'autorisation du Centre international de recherche sur le cancer de l'OMS. TSA = taux standardisé selon l'âge.

Pour en savoir plus sur le Centre international de recherche sur le cancer, voir https://gco.iarc.fr/today/home

causes

Le mélanome cutané résulte de l'accumulation progressive de mutations génétiques qui altèrent la prolifération, la différenciation et la mort cellulaires (tableau 1)29.

On estime que plus de 75 % des mélanomes cutanés dans les populations blanches sont dus à l'effet mutagène des rayons UV.7,30–32 Il a été démontré que l'exposition aux rayons UV induisait une réponse de type dépendance chez les humains et les modèles précliniques, médiée par la production de l'opioïde β-endorphine.33

La transformation maligne résulte d'une interaction complexe d'aberrations oncogènes initiées par les rayons UV (par exemple, des mutations dans BRAF, NRAS ou KIT), des modificateurs génétiques hérités de la lignée germinale (par exemple, CDKN2A, MC1R ou BAP1) et des facteurs de risque phénotypiques, y compris une peau plus claire tonus, sensibilité au soleil ou nombre ou type de naevus (p. ex., dysplasie ou gros grains de beauté ; tableau 1)18–28,34. Les mélanomes sur la peau protégée du soleil, comme le tronc, ont tendance à se développer chez les patients présentant un exposition intermittente aux UV et sont fréquemment porteurs de mutations somatiques BRAF ou NRAS . Les mélanomes sur la peau exposée au soleil de la tête, du cou et des bras sont associés à un faible nombre de naevus, à une exposition chronique aux rayons UV, à de graves dommages causés par le soleil et à des mutations du NRAS.35,36 Un nombre élevé de naevus et la présence de grains de beauté cliniquement atypiques (également appelés naevus dysplasiques) sont les facteurs de risque phénotypiques les plus importants pour le développement du mélanome,22 en particulier lorsqu'ils sont associés à des antécédents familiaux de mélanome. Le mélanome familial fait référence aux mélanomes qui surviennent chez au moins deux parents au premier degré et qui pourraient résulter de mutations héré

Machine Translated by Google

risque environnemental partagé. Les personnes ayant une peau Fitzpatrick de type I (c.-à-d. cheveux roux avec yeux bleus ou verts) présentent également un risque élevé26. Un risque accru de mélanome a été associé à une perturbation immunitaire après une greffe d'organe solide ou de cellules hématopoïétiques, à d'autres immunodéficiences27 et à certaines génodermatoses (ex., xeroderma pigmentosum).28

La prévention primaire visant à réduire l'exposition aux rayons UV et à accroître les comportements de protection contre le soleil est recommandée par les autorités de prévention du cancer du monde entier.37,38 L'utilisation régulière d'écran solaire réduit l'incidence des cancers de la peau, y compris le mélanome, dans un essai prospectif randomisé mené en Australie.39 Les filtres solaires UV varient d'un pays à l'autre et les problèmes de sécurité des consommateurs entravent souvent leur utilisation. L'écran solaire est un complément à l'utilisation de vêtements de protection, de chapeaux et de lunettes, tout comme l'évitement du soleil pendant les heures de pointe des rayons UV.

Sous-types de mélanome et caractéristiques moléculaires

Au début des années 2010, une meilleure compréhension des caractéristiques moléculaires, cliniques et pathologiques interdépendantes des tumeurs du mélanome a commencé à émerger40-43, ce qui a abouti au développement d' un nouveau système de classification avec neuf sous-types ou voies de mélanome (tableau 2).2 Ce nouveau système a été développé par l'OMS et s'appuie sur le système clinicopathologique traditionnel de Clark-McGovern.49,50
Chacun des sous-types est caractérisé par des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histopathologiques et génomiques distinctes. Parmi les neuf sous-types, les lésions précurseurs et les formes intermédiaires de progression néoplasique (appelées collectivement mélanocytomes)51 ont été formellement reconnues par l'OMS pour la première fois. Contrairement aux nævi, les mélanocytomes se caractérisent par une deuxième mutation génétique et un risque accru, bien qu'encore faible, de progression vers le mélanome.

Les deux principales voies de formation du mélanome comprennent le mélanome à propagation superficielle (mélanome à faible dommage solaire cumulatif) et le mélanome à lentigo malin (mélanome à dommage solaire cumulatif élevé). Les mélanomes à propagation superficielle apparaissent généralement sur la peau exposée au soleil avec peu d'élastose solaire sur le tronc ou le dos des patients adultes plus jeunes, souvent en association avec un naevus précurseur, alors que les mélanomes à lentigo malin ont tendance à apparaître sur la tête et le cou des patients plus âgés et sont associés avec élastose solaire sévère. Les mélanomes à propagation superficielle possèdent fréquemment des mutations BRAFV600E (c'est-à-dire Val600Glu), alors que les mélanomes à lentigo malin n'en ont souvent pas, portant plutôt des mutations dans NF1 (perte de fonction) ou NRAS. 40,52
Le mélanome desmoplasique est un sous-type rare qui survient généralement sur la peau de la tête et du cou gravement endommagée par le soleil chez les patients âgés et peut être difficile à diagnostiquer, tant sur le plan clinique que pathologique. Comparativement aux autres sous-types, le mélanome desmoplasique pur (≥ 90 %) a une atteinte moins fréquente du ganglion sentinelle (GS)53
et une meilleure réponse à l'immunothérapie,54 probablement due en partie à son fardeau plus élevé de mutations tumorales.44,55

	Mesure du risque relatif
Surexposition aux rayons ultraviolets	
Lumière naturelle du soleil	
Exposition totale au soleil*18	1·3
Antécédents de coup de soleil18	2·0
Premier épisode de coup de soleil dans l'enfance (âge <13 ans)19	2·3
Coups de soleil graves (dix brûlures ou plus)20	2·4
Lits de bronzage intérieur21	
Toute utilisation (une ou plusieurs séances)	1·3
Exposition précoce (âge ≤20 ans)	1·5
Utilisation à haute fréquence (dix séances ou plus par an)	1·5
Non modifiable	
Sexe masculin20	1·7
Nombre élevé de naevus (>100)†22	6·9
Nævi atypique22	10·1
Parent au premier degré atteint de mélanome23	1·7
Mélanome antérieur24	10·4
Antécédent de cancer de la peau autre que le mélanome25	2·7
Couleur des cheveux roux26	2·4
Couleur des yeux bleus26	1·6
Immunosuppression27	2·1–3·4
Xeroderma pigmentosum28	193

La plupart des études ont été menées dans des populations blanches. * Antécédents de tout type d'exposition au soleil, y compris l'exposition intermittente, l'exposition chronique ou les coups de soleil. †Comparativement aux patients ayant moins de 15 naevi.

Tableau 1 : Facteurs de risque du mélanome cutané

Rôle du dépistage

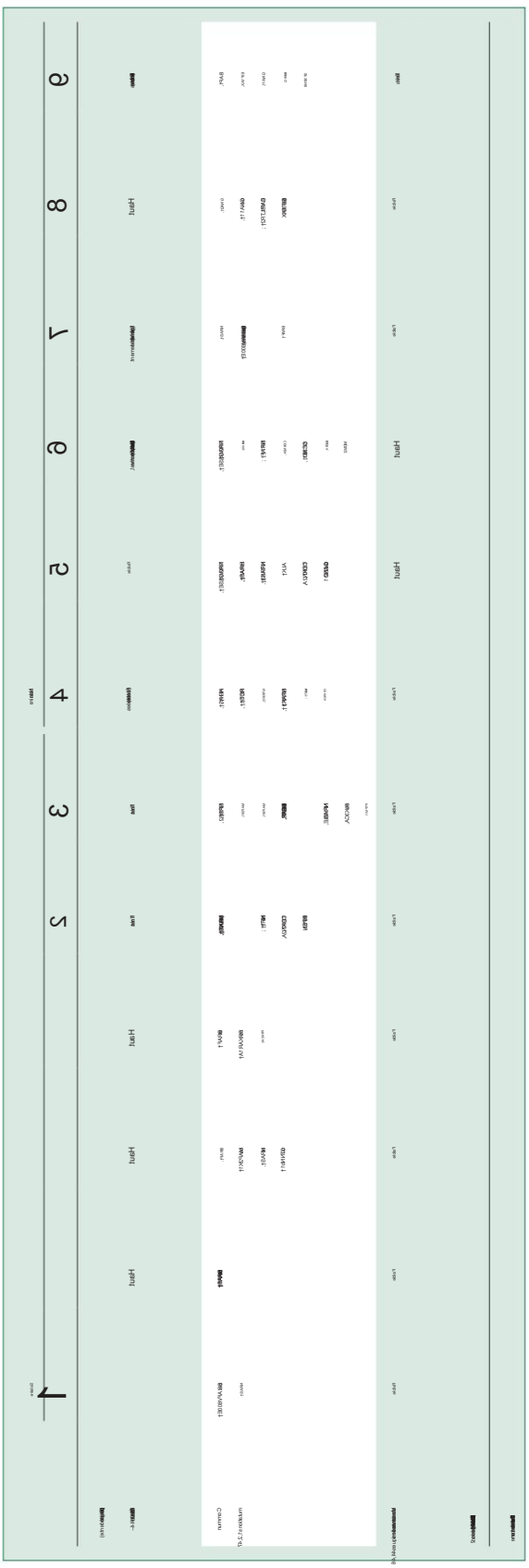
Le dépistage du mélanome, qu'il soit mené par des patients ou des médecins, devrait faciliter la détection précoce de tumeurs qui auront un potentiel métastatique ou mortel si elles ne sont pas traitées. Les mélanomes détectés par les médecins ont tendance à être plus minces, et sont donc associés à un meilleur pronostic, que ceux détectés par les patients ou les membres de la famille. Cependant, les programmes de dépistage n'ont montré aucune réduction ultérieure de la mortalité spécifique au mélanome (mis à part un effort de dépistage concerté dans le nord de l'Allemagne,56,57 où le bénéfice de survie a été perdu lorsque le programme a été déployé à l'échelle nationale).58,59 En l'absence des essais prospectifs randomisés pour confirmer un bénéfice de survie, le US Preventive Services Task Force considère qu'il n'y a « pas suffisamment de preuves pour équilibrer les avantages et les inconvénients » du dépistage du cancer de la peau.60

Le dépistage basé sur les soins primaires à la suite d'une formation dirigée sur le cancer de la peau aux États-Unis a entraîné une détection accrue des mélanomes in situ et minces sur 5 ans de suivi, mais aucune réduction des mélanomes plus épais (figure 2).63,64 Nouvelles technologies pour faciliter le dépistage des efforts, y compris des approches de classification d'images basées sur l'intelligence artificielle (IA), sont en cours de développement. Dans l'ensemble, cependant, le dépistage du mélanome dans la population n'est pas recommandé dans la plupart des pays. Les efforts de dépistage actuels ciblent les personnes à haut risque (p.

Machine Translated by Google

www.thelancet.com Mis en ligne le 24 juillet 2023 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00821-8

Machine Translated by Google



parents au premier degré de patients atteints de mélanome). En Australie, des études observationnelles ont montré les avantages du dépistage du mélanome dans les groupes à haut risque65–67. Des essais cliniques examinant le dépistage ciblé sur la base du risque génotypique, phénotypique et moléculaire sont en cours.68

Diagnostic

Diagnostic clinique

À l'œil nu, les mélanomes sont généralement des lésions pigmentées de manière foncée dans différentes nuances de bronzage, de brun et de noir (figure 3A). Cependant, ils peuvent également être de la couleur de la peau d'un patient ou roses (amélanotiques), ce qui peut entraver la détection précoce. Toute lésion cutanée pigmentée ou cliniquement mélanotique changeante ou croissante nécessite une évaluation clinique, de préférence par un dermatologue ou un médecin de soins primaires ayant l'expertise appropriée. L'utilisation de la dermoscopie (figure 3B) a révolutionné notre capacité à examiner les lésions cutanées suspectes, bien que la formation soit essentielle pour la précision du diagnostic.69 La photographie du corps entier et la dermoscopie numérique en série sont des approches standard pour surveiller les patients atteints de plusieurs grains de beauté atypiques (ou syndrome de naevus dysplasique) pour faciliter la détection précoce. Des techniques d'imagerie supplémentaires, notamment la microscopie confocale à réflexion, la tomographie par cohérence optique, la spectroscopie d'impédance électrique et l'IA, peuvent guider la prise de décision concernant la nécessité d'une biopsie cutanée. Les progrès des techniques de diagnostic moléculaire pourraient également réduire le besoin de biopsie cutanée. Cependant, bon nombre de ces techniques (en particulier le profilage de l'expression génique) présentent une sensibilité élevée et une faible spécificité pour le mélanome, et pourraient conduire à davantage de biopsies de néoplasmes mélanocytaires banals Bien que les approches d'IA pour la détection du mélanome aient montré de hautes performances au cours de leur développement,70 des pièges dans la précision du diagnostic et des sources de biais71 ont été observés dans l'utilisation dans le monde réel.72 Des études prospectives sont nécessaires avant que la mise en œuvre clinique généralisée de l'IA ne soit justifiée.73) sont généralement issus de populations à la peau claire, ce qui entraîne de moins bonnes performances chez les personnes à la peau noire ou brune.74,75

Pour en savoir plus sur l' International Collaboration en imagerie cutanée voir https://www.isic-archive.com/#!/topWithHeader/wideContentTop/main

Le développement continu d'outils d'IA et d'autres technologies d'imagerie devrait améliorer la détection précoce du mélanome à l'avenir.

Diagnostic pathologique

Bien que le mélanome puisse être suspecté cliniquement, une biopsie et une évaluation pathologique sont nécessaires pour un diagnostic définitif dans la plupart des cas. Une biopsie appropriée (une biopsie par excision avec des marges étroites est généralement recommandée) et des informations cliniques sont essentielles pour un diagnostic précis et une prise en charge initiale optimale.76 Les informations importantes pour contextualiser la pathologie incluent l'âge du patient, le site de la lésion, si la lésion est nouvelle ou non. il existe des preuves récentes

Machine Translated by Google

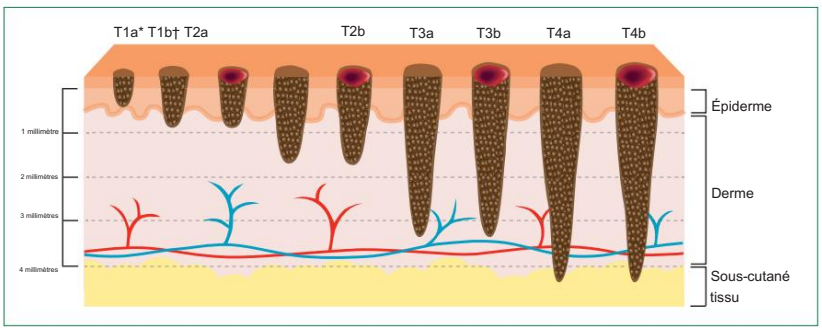


Figure 2 : Catégories T de mélanome cutané
Représentation des catégories T de mélanome cutané selon le manuel de stadification de la 8e édition de l'American Joint Committee on Cancer. 61,62 Les catégories T sont définies par l'épaisseur de la tumeur et la présence ou l'absence d'ulcération dans la tumeur primitive. Tis = mélanome in situ. *Plus fin que 0,8 mm sans ulcération. †Plus mince que 0,8 mm avec ulcération ou 0,8–1,0 mm d'épaisseur avec ou sans ulcération.

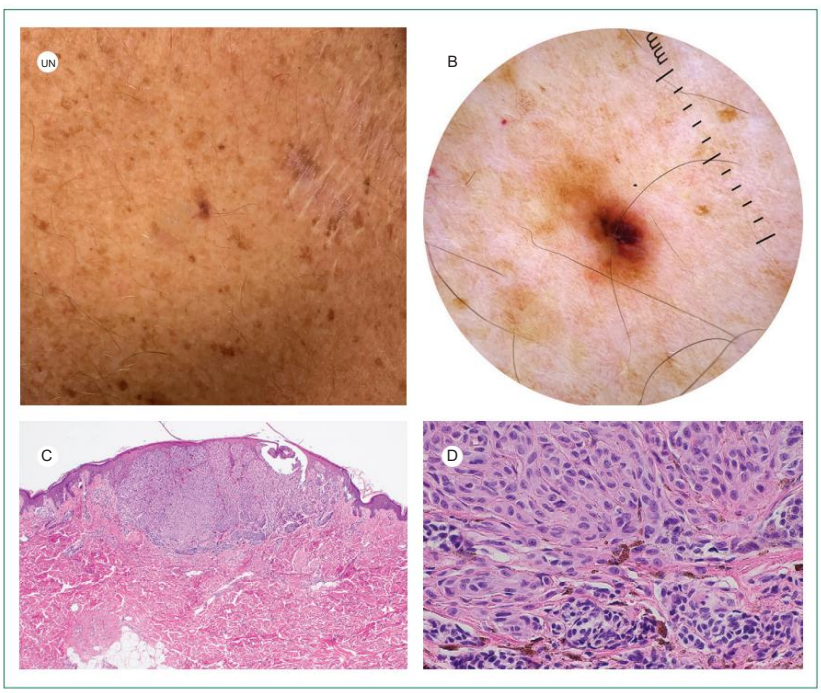


Figure 3 : Caractéristiques cliniques, dermoscopiques et histopathologiques du mélanome cutané primitif
Mélanome cutané primitif issu d'un naevus préexistant de la région interscapulaire droite d'un homme de 66 ans. La lésion avait récemment changé avec le développement d'un foyer brun foncé asymétrique et panaché élargi au sein de la macule brun pâle préexistante (photo clinique [A] et photo dermoscopique [B]). L'histopathologie a montré un mélanome non ulcéré de 1,0 mm d'épaisseur (pT1b)61,62 avec un naevus associé (grossissement 40x [C] et grossissement 400x [D]).

Voir en ligne pour l'annexe

changement au sein d'une lésion préexistante, et tout traumatisme lésionnel antérieur ou biopsie. Les photographies cliniques (figure 3A) aident souvent à l'interprétation pathologique.

L'histopathologie (figure 3C, D), interprétée dans le contexte clinique, est le gold standard pour un diagnostic de mélanome, parfois complétée par l'immunohistochimie ou les tests moléculaires, ou les deux. La classification de neuf sous-types de mélanome (tableau 2)47 en 2018 a entraîné le développement de nouveaux outils pour faciliter la classification des tumeurs, y compris divers anticorps immunohistochimiques.77–82 Hybridation in situ par fluorescence,83

hybridation génomique comparative, gène ciblé

le séquençage84 et le profilage de l'expression génique85 sont utiles dans certains cas. Parfois, la classification d'une tumeur mélanocytaire est incertaine. De telles lésions ont été décrites sous plusieurs termes, y compris les tumeurs borderline et les tumeurs mélanocytaires au potentiel malin incertain.86,87

L'identification pathologique des lésions mélanocytaires bénignes comme des mélanomes (p. ex., des naevus sévèrement dysplasiques diagnostiqués à tort comme des mélanomes in situ ou des mélanomes invasifs minces) est apparue comme une préoccupation importante . dans la faible reproductibilité interobservateur du diagnostic pathologique.89 En outre, il existe des preuves de dérive (abaissement) du seuil diagnostique du mélanome au fil du temps.90

Les caractéristiques pathologiques sont essentielles pour éclairer la prise en charge initiale de la maladie et doivent être clairement signalées. Les caractéristiques pathologiques pronostiques, y compris l'épaisseur et l'ulcération de la tumeur (figure 2), le taux de mitose, l'invasion lymphovasculaire, les lymphocytes infiltrant la tumeur et la régression, sont particulièrement importantes.91–93 Les facteurs associés à la récidive locale, y compris l'atteinte des marges tumorales, la présence et l'étendue d'une composante de mélanome desmoplasique et l'atteinte nerveuse (connue sous le nom de neurotropisme) doivent également être documentées. L'utilisation d'un format synoptique ou structuré (annexe p 2) garantit que toutes les fonctionnalités pertinentes sont documentées et facilite les communications ; cette approche est désormais obligatoire dans de nombreux pays.94

Déterminer si un patient a évolué vers une maladie métastatique nécessite également une confirmation histopathologique, généralement obtenue avec une aiguille fine ou une biopsie au trocart.

Prise en charge contemporaine du mélanome précoce

Prise en charge du mélanome cutané primitif

Chirurgie

Le mélanome cutané primitif est généralement pris en charge par une large excision (parfois appelée excision avec marge de sécurité). Les marges chirurgicales sont radiales et doivent être mesurées à partir du bord du site de biopsie ou du composant résiduel intact. La largeur de la marge est déterminée par l'épaisseur de la tumeur évaluée histologiquement. Une large excision est réalisée jusqu'au fascia musculaire sous-jacent, mais non compris, dont l'étendue peut être modifiée pour tenir compte de considérations anatomiques ou fonctionnelles. Pour les patients atteints de mélanome invasif avec une épaisseur de tumeur (figure 2) de 1·0 mm ou moins (T1) ou supérieure à 2 mm (T3–T4), une marge chirurgicale radiale de 1 cm et 2 cm, respectivement, est recommandée.95 –97 En Australie, une marge de 1 à 2 cm peut être envisagée pour les mélanomes T2 et T3.61,62,97 Pour les patients dont le mélanome a une épaisseur comprise entre 1 mm et 2 mm (T2), les approches basées sur les lignes directrices varient et comprennent 1– marges d'excision de 2 cm.95–97 Le potentiel de marges d'excision plus étroites chez les patients atteints de tumeurs primitives à haut risque (≥T2b) est de

www.thelancet.com Mis en ligne le 24 juillet 2023 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00821-8

Machine Translated by Google

grand intérêt, car cette approche pourrait améliorer la morbidité chirurgicale, réduire le besoin de greffes de peau ou d'autres reconstructions plus avancées, améliorer les résultats rapportés par les patients et harmoniser les directives internationales. À cette fin, l'essai international Melanoma Margins Trial (NCT02385214) étudie actuellement si une marge chirurgicale de 1 cm est non inférieure à une marge de 2 cm pour les patients atteints de mélanome T2b-T4. Pour le mélanome in situ, des marges d'excision de 0,5 cm sont généralement recommandées. Des marges de plus de 0,5 cm peuvent être nécessaires pour obtenir des marges histologiquement négatives pour le lentigo maligna (un type de mélanome in situ) résultant d'une extension subclinique.95

L'excision contrôlée par la marge (également connue sous le nom de chirurgie micrographique de Mohs) et l'excision par étapes avec des sections permanentes fournissent une évaluation complète de la marge histopathologique et sont largement utilisées pour l'excision des cancers de la peau non mélaniques (kératinocytes). Ces techniques ne sont généralement pas recommandées pour le mélanome, sauf dans certains cas de mélanome in situ ou de mélanome lentigo malin T1a, en particulier sur des sites anatomiquement contraints (par exemple, le visage)95. Des techniques chirurgicales qui réduisent l'erreur d'échantillonnage lors de l'évaluation de l'état de la marge et permettent le dégagement chirurgical rapide des marges positives reste un domaine d'investigation actif,98 et leur considération devrait être dans le contexte de la gestion d'une équipe multidisciplinaire.99

Approches non chirurgicales

Des approches non chirurgicales du lentigo maligna, y compris l'utilisation d'une crème topique d'imiquimod à 5 % et d'une radiothérapie, ont été suggérées, mais semblent inférieures à l'excision chirurgicale.100 L'utilisation de deuxième intention de l'imiquimod par rapport à la radiothérapie pour le lentigo malin est actuellement à l'étude dans l'essai randomisé RADICAL (NCT02394132).

Procédures de stadification et autres outils de pronostic

Rôle de la biopsie du ganglion sentinelle

Outre l'excision large de la tumeur primitive, la prise en charge d'un mélanome nouvellement diagnostiqué comprend l'évaluation du ou des bassins ganglionnaires régionaux du patient. Chez les patients atteints d'une maladie cliniquement ganglionnaire, la cartographie lymphatique (LM) et la biopsie du SLN (SLNB) sont couramment utilisées pour identifier les métastases ganglionnaires régionales occultes par identification et examen histologique du ou des SLN. La signification pronostique de cette approche a été établie.101,102

Si LM et SLNB sont indiqués, ils doivent être réalisés en même temps que l'excision large, si possible.103

LM et SLNB sont généralement recommandés pour les patients dont le risque de posséder un SLN histologiquement positif est d'au moins 5 à 10 % .

catégorie T de mélanome primitif de T2 ou plus et un sous-ensemble de patients atteints de mélanome T1 à haut risque (c.-à-d. mélanomes T1b ou T1a avec des caractéristiques à haut risque, y compris un taux de mitose ≥ 2/mm², une invasion lymphovasculaire ou une biopsie profonde positive marge, notamment dans patients plus jeunes [la positivité du SLN est inversement associée à l'âge]104). Seul un petit nombre de patients atteints de mélanome T1a se voient généralement proposer LM et SLNB ; le seuil de leur utilisation est également influencé par la comorbidité et la préférence du patient. La régression tumorale primaire ne semble pas être un facteur de risque de positivité du SLN,105 et n'est plus utilisée pour recommander un patient pour le SLNB. Les données suggèrent que l'immunothérapie adjuvante est efficace indépendamment de l'atteinte ganglionnaire,106-108 et il pourrait y avoir un argument pour omettre la GSNB dans le cas où la prise en charge est inchangée.106-108 Actuellement, cependant, la GSNB reste la meilleure méthode pour stadifier avec précision le ganglion drainant. bassins de patients cliniquement sans envahissement ganglionnaire qui sont considérés comme présentant un risque suffisant d'héberger des métastases ganglionnaires régionales occultes, fournissant des informations pronostiques, un meilleur contrôle du bassin régional et une aide à la sélection du traitement après la chirurgie initiale.

Stadification systémique au moment du diagnostic

La stadification systémique doit être effectuée chez tous les patients avec un nouveau diagnostic de mélanome invasif. Cela implique un examen clinique de tous les bassins cutanés et nodaux pour évaluer une lymphadénopathie régionale cliniquement suspecte, des métastases en transit ou satellites et des mélanomes primaires supplémentaires. Chez les patients atteints d'une maladie de stade IIB61,62 ou plus, les directives recommandent l'imagerie en coupe (CT, PET-CT ou IRM), l'imagerie CT ou PET-CT conventionnelle et l'imagerie cérébrale (CT ou IRM). Le PET-CT est particulièrement utile chez les patients atteints de tumeurs primaires aux extrémités. L'imagerie est importante même chez les patients à haut risque avec une maladie cliniquement ganglionnaire (c'est-à-dire, stade IIB ou IIC), pour exclure les métastases locorégionales ou à distance occultes qui indiqueraient un traitement systémique. Dans l'ensemble, cependant, l'incidence des signes radiographiques synchrones uniquement de maladie régionale ou distante au moment du diagnostic est faible.

Les études d'imagerie servent également de référence pour la surveillance ou de composante de dépistage pour les essais cliniques.

Pour les patients dont l'examen clinique des ganglions est associé à des résultats suspects ou équivoques, un suivi guidé par l'image (généralement par échographie) est recommandé. En raison de sa faible sensibilité, l'échographie de routine des bassins ganglionnaires régionaux n'est pas recommandée chez les patients atteints de mélanome cliniquement négatif109,110. Si cela est envisagé, tous les bassins ganglionnaires régionaux à risque (par imagerie lymphoscintigraphique) doivent être imagés. Cette technique nécessite une expertise spécifique et l'appréciation des résultats qui sont préoccupants pour les métastases ganglionnaires.95 Il est important de noter que l'échographie ne remplace pas la SLNB.109,110

Outils de prévision des risques

Divers outils ont été développés pour améliorer l'évaluation prédictive et pronostique des patients atteints de mélanome. Ces outils comprennent des nomogrammes et d'autres modèles qui intègrent des facteurs clinicopathologiques pondérés pour prédire le risque de positivité du SLN,111 ainsi que le risque d'implication tumorale non-SLN,112,113 dans l'ensemble

Machine Translated by Google

la survie spécifique au mélanome, les métastases et la récidive spécifique au site.111,114–116 Le taux de mitose et la charge tumorale du SLN sont des facteurs pronostiques conventionnels particulièrement importants (mais ne sont pas actuellement utilisés pour la stadification).62,116,117 Les approches de profilage de l'expression génique peuvent également être utilisées dans prédiction du risque, soit en tant que test autonome, soit intégré à des paramètres de stadification.118,119 Malgré les directives nationales aux États-Unis recommandant de ne pas utiliser en routine le profilage de l'expression génique (en raison de l'absence d'utilisation clinique prouvée au-delà de plusieurs facteurs cliniques et pathologiques pertinents),95, 98 l'adoption par les praticiens varie et peut être source de confusion pour les patients, en particulier dans le stade I de la maladie dans laquelle les résultats faussement positifs sont fréquents. D'autres approches à l'étude comprennent la charge de mutation tumorale et les signatures géniques de l'interféron gamma (IFN-γ), cette dernière étant une mesure de l'expression génique sensible à l'IFN-γ dans les cellules tumorales, qui sont exprimées dans un microenvironnement tumoral où l'IFN-γ est produit par cellules immunitaires. Ces outils sont conçus pour identifier les patients à haut risque de récidive120 et les autres patients qui pourraient bénéficier d'une immunothérapie adjuvante à base d'anti-PD-1.

Le rôle de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) comme outil prédictif dans le mélanome à un stade précoce se développe.
Des études sur le mélanome de stade II ou III réséqué suggèrent que la positivité de l'ADNct est associée à une récidive accrue et à de moins bons résultats de survie (bien que la prévalence de la positivité de l'ADNc après résection complète du mélanome soit faible, allant de 12 % à 16 %).121–123 Perte d' ADNc la positivité pendant le traitement adjuvant a été associée à un risque réduit de récidive.122

Prise en charge des métastases locorégionales résécables

Chirurgie

La prise en charge chirurgicale des patients porteurs de métastases locorégionales évolue. Bien que la dissection complète des ganglions lymphatiques ait toujours été la norme de soins pour les patients présentant des ganglions cliniquement négatifs mais une positivité du SLN, cette approche n'est plus systématiquement recommandée. Les essais randomisés MSLT-II5 et DeCOG-SLT6 n'ont trouvé aucun avantage de survie spécifique au mélanome avec un curage ganglionnaire complet par rapport à l'observation ganglionnaire (via une échographie du bassin ganglionnaire, appelée surveillance active) pour les patients positifs au SLN (ces essais ont été réalisés avant l' émergence de thérapies systémiques efficaces). Observations suite à l'essai MSLT-II124 suggèrent que la récidive isolée des ganglions régionaux peut être sauvée chez les patients positifs au SLN recevant un traitement adjuvant et une surveillance active.

Pour les patients atteints d'une maladie ganglionnaire régionale prouvée par biopsie sans métastase à distance, la dissection thérapeutique des ganglions lymphatiques est généralement réalisée en même temps que l'excision primaire de la tumeur. Plusieurs essais ont exploré le rôle du traitement néoadjuvant dans ce contexte,125,126 inaugurant une transition vers une thérapie néoadjuvante multidisciplinaire en équipe95,126,127 qui pourrait exclure la nécessité d'une dissection thérapeutique des ganglions lymphatiques chez certains patients.

Thérapie périopératoire d'appoint

La récidive post-chirurgicale est fréquente, en particulier chez les patients atteints de mélanome résécable à haut risque (stades IIB ou IIC, IIIB-IIID et IV), et peut être ciblée par un traitement médicamenteux périopératoire. Il existe deux approches de la pharmacothérapie périopératoire : la thérapie adjuvante, qui est administrée après la chirurgie, et la thérapie néoadjuvante, qui est administrée avant la chirurgie. L'immunothérapie anti-PD-1 adjuvante au point de contrôle ou la thérapie ciblée par BRAF est la norme actuelle pour les patients atteints de mélanome résécable à haut risque, et il a été démontré qu'elle réduit le risque de récidive et améliore la survie sans métastase à distance (tableau 3). Un bénéfice global en termes de survie n'a pas encore été établi pour la plupart des agents. L'immunothérapie néoadjuvante au point de contrôle est en train de devenir la nouvelle norme dans le mélanome de stade III cliniquement détectable et résécable,141 mais n'est pas encore entré dans les soins de routine (tableau 3).

L'ipilimumab adjuvant (un anticorps anti-CTLA-4) a été la première immunothérapie de point de contrôle à montrer des bénéfices sans récidive et de survie globale statistiquement significatifs et cliniquement significatifs dans le mélanome de stade III réséqué par rapport au placebo ; cependant, il avait un profil d'innocuité médiocre et n'a pas été adopté comme traitement standard.128–130 Le traitement adjuvant anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) a montré un avantage significatif et durable132,136 en termes de survie sans récidive par rapport à l'ipilimumab (risque ratio [HR] 0·65, IC 97·56 % 0·51–0·83 ; p<0·001) ou placebo (HR 0·57, IC 95 % 0·43–0·74 ; p<0· 001) dans le Checkmate-238131 respectif
et EORTC 1325/KEYNOTE-054134 essais de phase 3 sur le mélanome réséqué de stade III (et IV pour Checkmate-238).
Il y avait une amélioration significative similaire de la survie sans métastases à distance dans les deux études,132,135,137 mais aucune amélioration de la survie globale pour le nivolumab par rapport à l'ipilimumab.132 Le nivolumab et le pembrolizumab étaient nettement plus tolérables que l'ipilimumab.131,142 L'essai Checkmate 915133 a examiné si les résultats avec le nivolumab adjuvant pourrait être encore améliorée pour le mélanome de stade IIIB-IV réséqué, sans compromettre la sécurité, en ajoutant un schéma thérapeutique à faible dose et à faible fréquence d'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines. Il n'y avait aucune différence dans la survie sans récidive et une augmentation de 20 % du taux d'événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement chez les patients ayant reçu de l'ipilimumab par rapport à ceux qui n'en avaient pas reçu.133 Ce résultat était en contraste avec la phase 2 randomisée IMMUNED, qui a trouvé un bénéfice de survie globale avec l'ipilimumab adjuvant (à la dose standard de 3 mg/kg) plus nivolumab versus placebo, mais pas nivolumab en monothérapie versus placebo, dans le mélanome de stade IV réséqué.143 En 2023, une étude de phase 2 randomisée de pembrolizumab plus un vaccin personnalisé contre le mélanome à base d'ARNm a montré une réduction de 44 % du risque de récidive (HR 0·56, IC à 95 % 0·31–1·02 ; p=0·0266) par rapport au pembrolizumab seul chez les patients atteints de mélanome de stade IIIB-IV réséqué140 et a reçu la désignation de traitement révolutionnaire par la Food and Drug Administration des États-Unis144 .

Machine Translated by Google

	Phase	AJCC stage (8e édition sauf indication contraire)	Résultats d'efficacité							
			Rapport de risque RFS (valeur p)*	pRR	RFS 2 ans	RFS de 5 ans	2 ans DMFS	5 ans DMFS	2 ans OS	OS de 5 ans
Adjuvant										
Méta-analyse (2017;128 N=7744)										
Groupe IFN-α	2–3	III	0·86 (p<0·00001)	..	49 %†	38%	CE	CE	69 %†	49%
Pas de groupe IFN-α	2–3	III	0·86 (p<0·00001)	..	45 %†	34%	CE	CE	67 %†	46%
EORTC 18071 (2015129 et 2016;130 N=951)										
Groupe Ipilimumab 10 mg/kg	3	IIIA (> 1 mm de métastases), IIIB et IIIC‡	0·75 (p=0·0013)	..	52 %†	41%	62 %†	48%	83 %†	65%
Groupe placebo	3	IIIA (> 1 mm de métastases), IIIB et IIIC‡	0·75 (p=0·0013)	..	44 %†	30%	53 %†	39%	75 %†	54%
CheckMate-238 (2017131 et 2020 ;132 N=906)										
Groupe Nivolumab 3 mg/kg	3	IIIB–IV‡	0·65 (p<0·001)	..	62 %†	CE	70 %†	CE	88 %†	CE
Ipilimumab 10 mg/ groupe de kilogrammes	3	IIIB–IV‡	0·65 (p<0·001)	..	50 %†	CE	64 %†	CE	89 %†	CE
CheckMate 915 (2023;133 N=1833)										
Groupe Ipilimumab 1 mg/kg plus nivolumab 240 mg§	3	IIIB–IV	0·92 (p=0·269)	..	65%	CE	75%	CE	90%	CE
Groupe Nivolumab 480 mg	3	IIIB–IV	0·92 (p=0·269)	..	63%	CE	77%	CE	92%	CE
KEYNOTE-054 (2018,1342020,135 2021,136 et 2022 ;137 N=1019)										
Groupe pembrolizumab 200 mg	3	IIIA (> 1 mm de métastases), IIIB et IIIC‡	0·57 (p<0·001)	..	68%	55%	74%	61%	CE	CE
Groupe placebo	3	IIIA (> 1 mm de métastases), IIIB et IIIC‡	0·57 (p<0·001)	..	47%	38%	56%	44%	CE	CE
COMBI-AD (2017138 et 2020 ;139 N=870)										
Groupe Dabrafenib 150 mg plus trametinib 2 mg	3	IIIA (> 1 mm de métastases), IIIB et IIIC‡	0·47 (p<0·001)	..	67%	52%	78 %†	65%	91%	CE
Groupe placebo	3	IIIA (> 1 mm de métastases), IIIB et IIIC‡	0·47 (p<0·001)	..	44	36%	60 %†	54%	83%	CE
KEYNOTE-716 (2022;107,108 N=976)										
Groupe pembrolizumab 200 mg	3	IIB et IIC	0·65 (p=0·0066)	..	69 %†	CE	90 %†	CE	CE	CE
Groupe placebo	3	IIB et IIC	0·65 (p=0·0066)	..	74 %†	CE	83 %†	CE	CE	CE
CheckMate 76K (2022;106 N=790)										
Groupe Nivolumab 480 mg	3	IIB et IIC	0·42 (p<0·0001)	..	75 %†	CE	83 %†	CE	CE	CE
Groupe placebo	3	IIB et IIC	0·42 (p<0·0001)	..	53 %†	CE	70 %†	CE	CE	CE
KEYNOTE-942 (2023;140 N=157)										
groupe ARNm-4157 plus pembrolizumab 200 mg	2b	III et IV	0·56 (p=0·0266)	..	CE	CE	CE	CE	CE	CE
Groupe pembrolizumab 200 mg	2b	III et IV	0·56 (p=0·0266)	..	CE	CE	CE	CE	CE	CE

(Le tableau 3 continue à la page suivante)

Machine Translated by Google

	Phase	Stade AJCC (8e édition sauf indication contraire)	Résultats d'efficacité							
			Rapport de risque RFS (valeur p)*	pRR	RFS 2 ans	RFS de 5 ans	2 ans DMFS	5 ans DMFS	2 ans OS	OS de 5 ans
(Suite de la page précédente)										
Néoadjuvant										
Analyse groupée (2021 ; 126 N = 189)										
Groupe Dabrafenib 150 mg plus trametinib 2 mg	1–2	III	CE	67%	47%	CE	CE	CE	86%	CE
Anti-monoagent Groupe PD-1	1–2	III	CE	34%	59%	CE	CE	CE	76%	CE
Anti-PD-1 plus anti Groupe CTLA-4	1–2	III	CE	75%	80%	CE	CE	CE	96%	CE
SWOG S1801 (2023 ; 4 N = 345)										
Groupe pembrolizumab 200 mg néoadjuvant	2	III et IV	0·58 (p=0·004)	CE	72 %¶	CE	CE	CE	CE	CE
Groupe pembrolizumab adjuvant 200 mg	2	III et IV	0·58 (p=0·004)	..	49 %¶	CE	CE	CE	CE	CE

Pourcentages arrondis à l'entier le plus proche. AJCC = Comité mixte américain sur le cancer. DMFS = survie sans métastase à distance. NA=non disponible. OS = survie globale. pRR = taux de réponse pathologique.
RFS = survie sans récidive. *Rapport de risque lors de l'analyse primaire pour le critère d'évaluation principal RFS. †Estimé à partir de la courbe de Kaplan-Meier. ‡AJCC 7e édition. §Toutes les 6 semaines. ¶ Survie sans événement

Tableau 3 : Principaux essais portant sur le traitement médicamenteux systémique du mélanome réséqué ou résécable

patients atteints de mélanome de stade III ou IV réséqué (tableau 3).95–97 La monothérapie anti-PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) a également montré une réduction statistiquement significative du risque de récidive et de métastases à distance chez les patients atteints de mélanome de stade IIB ou IIC réséqué par rapport au placebo (tableau 3) .106–108

Des thérapies ciblées sur BRAF et ciblées sur MEK sont également disponibles pour une utilisation adjuvante chez 40 % des patients atteints de mélanome avec mutation BRAFV600 . Comparativement au placebo dans l'essai COMBI-AD, le dabrafenib associé au trametinib a significativement amélioré la survie sans récidive (HR 0,47, IC à 95 % 0,39–0,58 ; p<0,001) et la survie sans métastase à distance (HR 0,51, IC à 95 % 0,40–0,65 ; p<0,001) chez les patients atteints d'un mélanome de stade III avec mutation BRAF138, un effet qui s'est maintenu dans le temps.139 Un avantage en termes de survie globale a également été observé au analyse primaire, sans franchir la limite préspécifiée de signification (HR 0,57, IC à 95 % 0,42–0,79 ; p = 0,0006).138 La sélection optimale du traitement médicamenteux adjuvant pour les patients atteints de BRAFV600
le mélanome à mutation positive n'est pas clair. Les résultats d'efficacité dans le cadre avancé favorisent l'immunothérapie, et cette expérience sous-tend souvent le choix du traitement dans le cadre adjuvant. Cependant, la réversibilité des toxicités avec le traitement ciblant BRAF, contrairement à certaines toxicités associées à l'immunothérapie au point de contrôle, pourrait offrir un profil risque-bénéfice plus favorable pour l'utilisation du traitement ciblant BRAF chez les patients atteints de BRAFV600 de stade III à faible risque
mélanome à mutation positive. Un essai de thérapie ciblée par BRAF dans le mélanome de stade II est en cours (NCT05270044).

Une enquête sur la pharmacothérapie néoadjuvante est en cours (tableau 3).141 Les inhibiteurs de point de contrôle devraient être particulièrement efficace dans ce contexte en raison de la présence d'une cible tumorale importante et hétérogène. Un critère d'évaluation clé dans les essais néoadjuvants est le taux de réponse pathologique, qui fait référence au pourcentage de tumeur viable restant dans l'échantillon réséqué après le traitement (soit une réponse complète [c'est-à-dire pas de tumeur viable], une réponse quasi-complète [c'est-à-dire tumeur viable], réponse partielle [c.-à-d. tumeur viable > 10 % et ≤ 50 %] ou non-réponse [c.-à-d. tumeur viable > 50 %]) . OpACIN neo147 entre autres,125,148–150 a trouvé une réponse pathologique majeure (complète ou quasi-complète) chez 47 % des patients ayant reçu un traitement ciblant BRAF et 52 % des patients ayant reçu une immunothérapie (cette dernière étant motivée par les réponses à l'association ipilimumab plus nivolumab [61 %], et moins par la monothérapie anti-PD-1 [26 %]), corrélée à une amélioration de la survie sans récidive et globale.150

Le nivolumab néoadjuvant associé à un inhibiteur du point de contrôle anti-LAG-3, le relatlimab, a montré un taux de réponse pathologique et une durabilité tout aussi élevés.151 La thérapie ciblée par BRAF est associée à des taux de réponse élevés, mais à une faible durabilité de la réponse.126 Dans une analyse de survie mise à jour, l'ipilimumab néoadjuvant plus nivolumab ont atteint un taux de survie globale à 4 ans de 90 % (OpACIN) et un taux de survie globale à 2 ans de 95 % (OpACIN-neo) chez les patients atteints d'un mélanome de stade III résécable à haut risque.152

L'essai SWOG S1801 de phase 2 a rapporté un bénéfice significatif en termes de survie sans événement avec le pembrolizumab néoadjuvant par rapport au pembrolizumab adjuvant (HR 0·58, IC à 95 % 0·39–0·87 ; p=0·004), avec une période sans événement sur 2 ans. taux de survie de 72 % et 49 %, respectivement.4 La phase 3 de NADINA

www.thelancet.com Mis en ligne le 24 juillet 2023 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00821-8

Machine Translated by Google

(NCT04949113) compare le nivolumab adjuvant au nivolumab néoadjuvant plus ipilimumab, et inclut une prise en charge post-chirurgicale personnalisée.

Sur la base des résultats de SWOG S1801,4 la thérapie néoadjuvante a remplacé la thérapie adjuvante comme norme de soins pour le mélanome de stade III cliniquement détectable et résécable. Un traitement adjuvant devra probablement être utilisé chez les patients ayant une mauvaise réponse pathologique au traitement néoadjuvant ; de même, la désescalade du traitement futur, y compris la chirurgie, pourrait être possible pour ceux qui ont une bonne réponse pathologique.153 Une expression élevée du gène IFN-γ et une charge de mutation tumorale élevée sont indépendamment associées à un meilleur pronostic120 et à une meilleure réponse au traitement résultats avec l'immunothérapie anti-PD-1 dans le cadre avancé154,155). Un IFN-γ élevé, mais un faible fardeau de mutation tumorale, sont associés à de meilleurs résultats avec un traitement adjuvant ciblant le BRAF, probablement en raison d'un nombre moindre de mutations induisant une résistance.120 Dans les essais cliniques, un IFN-γ faible et un faible fardeau de mutation tumorale sont utilisés pour sélectionner les patients mieux adaptés à l'escalade de la thérapie via des thérapeutiques expérimentales ;152

cette approche est susceptible d'être adoptée dans la pratique clinique future.

Avant que des thérapies systémiques efficaces ne soient disponibles, la radiothérapie adjuvante du bassin nodal réduisait le risque de récidive locale par rapport à l'observation (HR 0·56, IC à 95 % 0·32–0·98 ; p = 0·041) chez les patients atteints mélanome de stade III réséqué et caractéristiques ganglionnaires à haut risque (c.-à-d. nombre ou taille élevés, ou propagation extra-ganglionnaire)156. Aucun effet n'a été constaté sur la survie sans récidive ou globale156,157. La radiothérapie adjuvante n'est plus d'usage courant mais doit être discutée par l'équipe pluridisciplinaire du patient pour un contrôle local, dans les situations où la chirurgie de rattrapage (en cas d'échec local) est susceptible d'être associée à une morbidité élevée (p. et le cou).

Surveillance et suivi du mélanome réséqué

Les directives de surveillance et de suivi fondées sur des données probantes sont généralement stratifiées selon le stade du mélanome,61,62 à la fois en ce qui concerne l'intensité et l'intervalle des visites.95–97 Les recommandations vont de larges intervalles sans imagerie pour les patients à un stade précoce de la maladie (p. ex., stade I-IIA : 6 à 12 mois pendant 2 à 5 ans) à des visites plus fréquentes accompagnées d'une imagerie en coupe pour les patients à risque plus élevé (p. ex., stade IIB–IV réséqué : 3 à 6 mois pendant 2 ans, puis 6 à 12 mois pendant 3 ans).95–97

La plupart des lignes directrices (et leurs études à l'appui) ont été détaillées avant l'ère de la thérapie systémique efficace et ont précédé les progrès du profilage moléculaire et immunitaire des tumeurs et du microenvironnement tumoral. Les lignes directrices évolueront probablement rapidement à mesure que les modèles de risque multimodalité validés incorporant des facteurs cliniques, pathologiques, spécifiques au patient, moléculaires et immunitaires avant le traitement (et, le cas échéant, après le traitement) éclaireront la prise de décision clinique améliorée.95–97

Prise en charge contemporaine du mélanome avancé

Avant 2010, le pronostic des mélanomes associés à des sites locorégionaux non résécables (c'est-à-dire ganglions lymphatiques régionaux et métastases en transit, stade III) ou à distance (c'est-à-dire stade IV) était sombre. Avec une chimiothérapie inefficace et une thérapie cellulaire adoptive traditionnelle (c.-à-d. lymphocytes infiltrant la tumeur) appropriée pour seulement une minorité de patients, moins de 10 % des patients atteints de mélanome avancé ont survécu au-delà de quelques années.158,159 L'avènement de la thérapie ciblée et, plus impressionnant , l'immunothérapie au point de contrôle a considérablement amélioré les résultats.

Le contrôle durable de la maladie, et potentiellement la guérison, se produit maintenant chez environ 50 % des patients (annexe p 3).160–162 Le pronostic du mélanome avancé, autrefois un diagnostic mortel, a ainsi été transformé.3

Thérapie médicamenteuse

Comme dans le cadre adjuvant, les patients atteints d'un mélanome mutant BRAF avancé peuvent recevoir un traitement ciblé avec une combinaison d'inhibiteurs de BRAF et de MEK. Trois combinaisons (c.-à-d. dabrafenib plus trametinib, vemurafenib plus cobimetinib et encorafenib plus binimetinib) ont des taux de réponse initiale élevés, avec un certain degré de régression tumorale chez presque tous les patients, accompagné d'une amélioration rapide des symptômes.163–166 La toxicité est légère et réversible , avec pyrexie (dabrafenib plus trametinib), hépatite (vemurafenib plus cobimetinib) et photosensibilité (vemurafenib plus cobimetinib) plus fréquentes avec certains agents. Bien qu'aucun essai comparatif n'ait été réalisé, des comparaisons entre essais suggèrent que l'encorafenib plus binimetinib est le régime le plus actif et le moins toxique des trois. Ce résultat est probablement dû, en partie, au fait que l'encorafenib est dosé plus haut en association qu'en monothérapie, alors que le vémurafénib est dosé sur la base de sa dose maximale tolérée en monothérapie et que le dabrafenib est dosé à la phase 2 recommandée dose (pharmacodynamique). Malgré une activité précoce impressionnante, le principal facteur limitant de la thérapie ciblée est la résistance acquise. Cette résistance survient chez environ 50 % des patients dans un délai d'un an et chez 80 % des patients dans un délai de 5 ans ;160,167,168 pour environ 30 % des patients, la résistance se développe dans le cerveau.169 Ainsi, la thérapie ciblée est utilisée comme thérapie palliative pour les patients présentant une amélioration rapide des symptômes ou qui n'ont pas d'autres options de traitement,160 et pour les patients pour lesquels les inhibiteurs de point de contrôle ne conviennent pas.

L'immunothérapie au point de contrôle (c'est-à-dire ciblant PD-1, CTLA-4 et LAG-3) convient aux patients atteints à la fois d'un mélanome mutant BRAF et d'un mélanome de type sauvage. Bien que les inhibiteurs de point de contrôle aient moins d'activité initiale que la thérapie ciblée, ils ont le potentiel de contrôler durablement la maladie, et probablement de guérir la maladie, chez de nombreux patients (quoique au prix d'événements indésirables liés au système immunitaire).161,162,170 L'ipilimumab a été le premier médicament à montrer une amélioration de la survie globale dans le mélanome avancé.171–173 Bien que les taux de réponse soient faibles (10–15 %),

Machine Translated by Google

environ 20 % des patients survivent au-delà de 10 ans.170
Les anticorps anti-PD-1 pembrolizumab et nivolumab ont une efficacité supérieure à l'ipilimumab, avec des taux de réponse (33-44 %) et de survie plus élevés (survie sans progression à 5 ans 38-44 %), et une toxicité réduite.154,155,161,174-176
L'association ipilimumab (3 mg/kg) plus nivolumab (1 mg/kg) a le taux de réponse le plus élevé (58 %) et la survie la plus durable (survie sans progression à 5 ans 52 %) de toutes les immunothérapies à ce jour, mais au prix de toxicité plus fréquente et plus sévère (événements indésirables de grade 3 ou 4 55 %).162,175 L'ipilimumab, à des doses inférieures à 3 mg/kg, en association avec le nivolumab ou le pembrolizumab a une toxicité moindre, mais les études d'efficacité ne sont pas concluantes, en particulier compte tenu de la relation dose-réponse connue de l'ipilimumab seul.177–179 Une nouvelle combinaison de nivolumab plus relatlimab (un anticorps anti-LAG-3) a montré une efficacité améliorée (48 % contre

36 % de survie sans progression à 1 an) par rapport au nivolumab seul, avec peu de toxicité supplémentaire.180 Il n'existe aucune donnée comparant nivolumab plus relatlimab à ipilimumab plus nivolumab.

Avec plusieurs options systémiques disponibles pour le traitement du mélanome avancé, le choix du traitement est difficile. L'ipilimumab plus nivolumab semble avoir une efficacité supérieure lorsqu'il est utilisé comme traitement de première intention, par rapport au traitement de deuxième intention ou ciblé, chez les patients présentant des mutations BRAF.181,182 Le statut PD-L1 n'est pas un biomarqueur utile pour exclure l'immunothérapie basée sur PD-1 , ni pour déterminer si l'immunothérapie en monothérapie ou en association sera plus appropriée (bien que certains régulateurs exigent cette mesure).

Les patients qui semblent bénéficier le plus de l'ipilimumab plus nivolumab comprennent ceux qui présentent des métastases cérébrales asymptomatiques,183,184 un mélanome BRAFV600E , une élévation de la lactate déshydrogénase, une charge de morbidité plus élevée, des métastases hépatiques et éventuellement des sous-types muqueux et acraux de mélanome.162,185–187 Essais de trithérapie (BRAF inhibiteur plus inhibiteur de MEK avec des agents anti-PD-1 ou anti-PD-L1) ont montré des résultats peu impressionnants par rapport à la thérapie ciblée seule, et aucun n'a été comparé à l'immunothérapie combinée.188,189 les métastases qui ne conviennent pas à l'ipilimumab plus nivolumab ou les patients atteints d'une maladie symptomatique ou dépendante des stéroïdes . la combinaison apparaissant la plus efficace (annexe p 4).191–194 Les premières données suggèrent que le mélanome résistant au relatlimab (en association avec le nivolumab) sera également résistant à l'ipilimumab, l'inverse étant également susceptible d'être vrai.195

Plusieurs études ont exploré les biomarqueurs de la réponse et de la résistance au traitement, y compris les marqueurs cliniques, tissulaires et sanguins. Aucun marqueur n'est suffisamment robuste pour éclairer les décisions de traitement dans un cadre de pratique de routine au-delà du statut de mutation BRAF.196

Gestion multidisciplinaire

Le mélanome avancé est une maladie complexe, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. La chirurgie, autrefois fréquemment utilisée dans les situations oligométastatiques comme traitement de première intention, est désormais principalement réservée aux maladies oligométastatiques ou symptomatiques résistantes aux médicaments.197
La radiothérapie est également généralement réservée à ce contexte et aux patients naïfs de traitement présentant des lésions symptomatiques nécessitant une régression tumorale rapide. . La radiothérapie et la thérapie systémique concomitantes ne semblent pas augmenter la toxicité ; cependant, il n'y a pas de données démontrant un effet abscopal survenant chez une proportion cliniquement significative de patients pour recommander l'ajout systématique de la radiothérapie au traitement sy
Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques peuvent éviter en toute sécurité une chirurgie initiale ou une radiothérapie stéréotaxique s'ils conviennent à l'association ipilimumab plus nivolumab (atteignant une survie globale à 3 ans de 72 %199 et une survie globale à 5 ans de 51 %200 dans ce contexte). Les patients présentant des métastases cérébrales symptomatiques tirent peu d'avantages des thérapies systémiques actuelles (y compris seulement de brefs avantages avec une thérapie ciblée),201 de sorte que la chirurgie et la radiothérapie sont souvent considérées comme minimisant la charge de stéroïdes et atténuant les symptômes.183,202 Lorsqu'elle est utilisée, la radiothérapie cérébrale stéréotaxique peut entraîner une radionécrose. , en particulier chez les patients qui répondent finalement à l'immunothérapie, ce qui peut créer une morbidité importante.203,204 Des données randomisées sont nécessaires pour établir le rôle de la radiothérapie cérébrale de routine chez les patients asymptomatiques recevant une immunothérapie (NCT03340129). Les patients atteints d'un mélanome en transit résistant aux médicaments ou inadaptés à la pharmacothérapie présentent un défi unique. Les thérapies locales, y compris les thérapies intralésionnelles telles que le talimogène laherparepvec, sont utiles dans cette population, en particulier chez les patients atteints d'une maladie plus indolente. .206,207 La prise en charge des patients après une toxicité, y compris la reprise du traitement, nécessite également un soutien multidisciplinaire.208 La fréquence et la modalité de la surveillance par imagerie du mélanome avancé sont dynamiques, reflétant les sites initiaux de la maladie, ainsi que le type, la réponse et la durée de thérapie systémique. L'imagerie en coupe qui inclut le cerveau est effectuée initialement à des intervalles de 3 mois, après quoi elle peut réduire sa fréquence.

Malgré les progrès récents de la dernière décennie, environ la moitié des patients atteints de mélanome avancé meurent de leur maladie et de nouvelles thérapies sont nécessaires.
La thérapie par cellules adoptives (c'est-à-dire les lymphocytes infiltrant la tumeur) a fait une résurgence, avec des données montrant une activité dans le cadre réfractaire anti-PD-1.209,210 Cependant, le traitement est coûteux, laborieux et toxique, ce qui limite son potentiel chez de nombreux patients. Plusieurs nouveaux agents, y compris des vaccins personnalisés contre le mélanome (à base d'ARNm ou utilisant d'autres technologies émergentes)209 ou des médicaments ciblant des points de contrôle immunitaires (p. ex., TIGIT, LAG-3),211 des cellules immunitaires (p.

www.thelancet.com Mis en ligne le 24 juillet 2023 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00821-8

Machine Translated by Google

lymphocytes T), le microenvironnement tumoral ou le système vasculaire,212 entre autres (annexe p 4), se sont révélés prometteurs dans les premiers essais, mais des données randomisées en première ligne, deuxième ligne ou troisième ligne sont nécessaires.

L'avenir de la prise en charge du mélanome cutané

On prévoit que les décès dus au mélanome continueront de diminuer au cours de la prochaine décennie,3 grâce à l'amélioration de la précision diagnostique (c.-à-d. séparer le vraiment malin du bénin), de la précision pronostique (c.-à-d. déterminer quels patients auront une récidive de la maladie après l'excision chirurgicale, et qui ne le seront pas), et la sélection précise de la thérapie médicamenteuse chez les patients dont on prévoit une récidive de la maladie. Ces améliorations seront étayées par des outils diagnostiques et prédictifs qui intègrent les caractéristiques clinicopathologiques classiques du mélanome avec une analyse multiomique de la tumeur, du microenvironnement tumoral et des facteurs de l'hôte, et s'appuieront sur les progrès de l'imagerie clinique et histopathologique affinée par des programmes d'IA avec de grandes bases de données. Cependant, la prévention de nouveaux mélanomes par la réduction de la surexposition aux rayons UV et la détection plus précoce de tumeurs plus fines à potentiel létal ou métastatique restent les deux interventions de santé publique les plus notables qui réduiront l'incidence et la mortalité du mélanome cutané.30–32

Contributeurs

GVL et RAS ont contribué à la conception, à la conception et à la planification du manuscrit. Tous les auteurs ont contribué à la première ébauche. Tous les auteurs ont participé à la révision et à l'édition du manuscrit et ont approuvé le projet soumis.

Déclaration d'intérêts

GVL est consultant pour Agenus, AMGEN, Array Biopharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Evaxion, Hexal (Sandoz Company), Highlight Therapeutics, Innovent Biologics USA, Merck Sharpe & Dohme, Novartis, OncoSec, PHMR, Pierre -Fabre, Provectus Biopharmaceuticals Australie, Qbiotics et Regeneron.

AMM est consultant consultant pour Bristol-Myers Squibb, Merck Sharpe & Dohme, Novartis, F Hoffmann-La Roche, Pierre-Fabre et QBiotics. JEG est conseiller consultant pour Merck. RAS a reçu des honoraires pour des services professionnels de MetaOptima Technology, F Hoffmann-La Roche, Evaxion, Provectus Biopharmaceuticals Australia, Qbiotics, Novartis, Merck Sharp & Dohme, NeraCare, AMGEN, Bristol-Myers Squibb, Myriad Genetics et GlaxoSmithKline. SMS ne déclare aucun intérêt concurrent.

Remerciements

GVL est soutenu par une bourse de recherche du National Health and Medical Research Council (NHMRC) (2021/GNT2007839) et par la University of Sydney Medical Foundation. AMM est soutenu par une bourse d'investigation du NHMRC et le Melanoma Institute Australia. JEG est soutenu par la chaire Dr John M Skibber, la Robert and Lynne Grossman Family Foundation et le Michael and Patricia Booker Melanoma Research Endowment. RAS est soutenu par une subvention de chercheur du NHMRC (APP2018514). La rédaction médicale et l'assistance éditoriale ont été fournies par Kristen A Perry, soutenue par GVL et le Melanoma Institute Australia.

Note éditoriale : The Lancet Group adopte une position neutre en ce qui concerne les revendications territoriales dans les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.

Les références

1 Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. La classification 2018 de l'Organisation mondiale de la santé des mélanomes cutanés, muqueux et uvéaux : analyse détaillée de 9 sous-types distincts définis par leur voie évolutive. Arch Pathol Lab Med 2020 ; 144 : 500–22.

2 Elder DE, Barnhill RL, Bastian BC, Cook MG, de la Fouchardiere A, Gerami P. Classification des tumeurs mélanocytaires et concept de voie de la pathogenèse du mélanome. Dans : Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, eds. Classification OMS des tumeurs cutanées, 4e éd. Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2018 : 66-71.

3 Berk-Krauss J, Stein JA, Weber J, Polsky D, Geller AC. Nouvelles thérapies systématiques et tendances des décès par mélanome cutané chez les Blancs américains, 1986-2016. Am J Public Health 2020; 110 : 731–733.

4 Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Pembrolizumab néoadjuvant-adjuvant ou adjuvant seul dans le mélanome avancé. N Engl J Med 2023 ; 388 : 813–23.

5 Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Dissection complète ou observation des métastases du ganglion sentinelle dans le mélanome. N Engl J Med 2017 ; 376 : 2211–22.

6 Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Analyse finale de l'essai DeCOG-SLT : aucun bénéfice de survie pour la dissection complète des ganglions lymphatiques chez les patients atteints de mélanome avec ganglion sentinelle positif. J Clin Oncol 2019 ; 37 : 3000–08.

7 Cust AE, Armstrong BK, Gums C, et al. Utilisation du lit de bronzage pendant l'adolescence et le début de l'âge adulte sont associés à un risque accru de mélanome précoce. Int J Cancer 2011; 128 : 2425–35.

8 Chang C, Murzaku EC, Penn L, et al. Plus de peau, plus de soleil, plus de bronzage, plus de mélanome. Am J Public Health 2014; 104 : e92–99.

9 Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. L'augmentation rapide des diagnostics de mélanome cutané. N Engl J Med 2021 ; 384 : 72–79.

10 Ferlay J, Ervik M, Lam FC, et al. Observatoire mondial du cancer : le cancer aujourd'hui. 2020. Centre international de recherche sur le cancer. https://gco.iarc.fr/today (consulté le 1er décembre 2022).

11 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Statistiques du cancer pour l'année 2020 : un aperçu. Int J Cancer 2021 ; 149 : 778–89.

12 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Statistiques mondiales sur le cancer 2020 : Estimations GLOBOCAN de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays. CA Cancer J Clin 2021; 71 : 209–49.

13 Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. Le fardeau croissant de mélanome invasif : projections des taux d'incidence et du nombre de nouveaux cas dans six populations sensibles jusqu'en 2031. J Invest Dermatol 2016 ; 136 : 1161–1171.

14 Holman DM, Freeman MB, Shoemaker ML. Tendances de l'incidence du mélanome chez les Blancs non hispaniques aux États-Unis, 2005 à 2014. JAMA Dermatol 2018 ; 154 : 361–362.

15 Aitken JF , Youlden DR , Baade PD , Soyer HP , Green AC , 2005 . Smithers BM. Changement générationnel de l'incidence et de la mortalité du mélanome dans le Queensland, Australie, 1995-2014. Int J Cancer 2018 ; 142 : 1528–1535.

16 Iannacone MR, Youlden DR, Bade PD, Aitken JF, Green AC. Tendances de l'incidence du mélanome et survie chez les adolescents et les jeunes adultes du Queensland, en Australie. Int J Cancer 2015 ; 136 : 603–09.

17 Chen ML, de Vere Hunt IJ, John EM, Weinstock MA, Swetter SM, Linos E. Différences d'incidence spécifique à l'épaisseur et facteurs associés au mélanome cutané aux États-Unis de 2010 à 2018. JAMA Oncol 2022 ; 8 : 755–59.

18 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Méta-analyse des facteurs de risque de mélanome cutané : ii. Exposition au soleil. Eur J Cancer 2005; 41 : 45–60.

19 Park SL, Le Marchand L, Wilkens LR, et al. Facteurs de risque de mélanome malin dans les populations blanches et non blanches/non afro-américaines : la cohorte multiethnique. Cancer Prev Res 2012; 5 : 423–34.

20 Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Facteurs de risque et probabilités individuelles de mélanome pour les Blancs. J Clin Oncol 2005; 23 : 2669–75.

21 An S, Kim K, Moon S, et al. Bronzage artificiel et risque global et précoce de mélanome et de cancer de la peau non mélanique : revue systématique et méta-analyse. Cancers 2021 ; 13 : 5940.

22 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Méta-analyse des facteurs de risque de mélanome cutané : i. Nævus communs et atypiques. Eur J Cancer 2005; 41: 28–44.

23 Wei EX, Li X, Nan H. Avoir un parent au premier degré atteint de mélanome augmente le risque à vie de mélanome, de carcinome épidermoïde et de carcinome basocellulaire. J Am Acad Dermatol 2019; 81 : 489–499.

24 van der Leest RJ, Flohil SC, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risque de malignité cutanée ultérieure chez les patients atteints de mélanome antérieur : une revue systématique et une méta-analyse. J Eur Acad Dermatol Vénéréol 2015 ; 29 : 1053–62.

Machine Translated by Google

25 Lee W, Black J, Alberg AJ. Cancer de la peau autre que le mélanome et risque de seconds cancers primitifs : une revue systématique. Biomarqueurs de l'épidémiol du cancer Prev 2010 ; 19 : 1686–1695.

26 Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, et al. Risque de mélanome cutané associé aux caractéristiques de pigmentation et aux taches de rousseur : aperçu systématique de 10 études cas-témoins. Int J Cancer 1995; 62 : 367–376.

27 Kubica AW, Brewer JD. Mélanome chez les patients immunodéprimés. May Clin Proc 2012; 87 : 991–1003.

28 Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer et dégénérescence neurologique du xeroderma pigmentosum : le suivi à long terme caractérise le rôle de la réparation de l'ADN. J Med Genet 2011 ; 48 : 168–76.

29 Bastien av. La pathologie moléculaire du mélanome : une approche intégrée taxonomie des néoplasies mélanocytaires. Annu Rev Pathol 2014 ; 9 : 239–71.

30 Arnold M, de Vries E, Whiteman DC, et al. Fardeau mondial de mélanome cutané attribuable aux rayonnements ultraviolets en 2012. Int J Cancer 2018 ; 143 : 1305–14.

31 Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion et nombre de cas de cancer et de décès attribuables à des facteurs de risque potentiellement modifiables aux États-Unis. CA Cancer J Clin 2018; 68 : 31–54.

32 Keim U, Gandini S, Amaral T, et al. Mélanome cutané attribuable à l'exposition aux UV au Danemark et en Allemagne. Eur J Cancer 2021; 159: 98–104.

33 Nguyen NT, Fisher DE. MITF et réponses UV dans la peau : de la pigmentation à la dépendance. Mélanome à cellules pigmentaires Res 2019 ; 32 : 224–36.

34 Wu XC, Eide MJ, King J, et al. Variations raciales et ethniques de l'incidence et de la survie du mélanome cutané aux États-Unis, 1999-2006. J Am Acad Dermatol 2011; 65 (supplément 1) : 26–37.

35 Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Déterminants des mutations BRAF dans les mélanomes primaires. J Natl Cancer Institute 2003; 95 : 1878–90.

36 Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, AC vert. Naevus mélanocytaires, kératoses solaires et voies divergentes vers le mélanome cutané. J Natl Cancer Institute 2003; 95 : 806–12.

37 Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC. Signes vitaux : incidence du mélanome et tendances et projections de la mortalité aux États-Unis, 1982-2030. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015 ; 64 : 591–96.

38 Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Conseils comportementaux pour prévenir le cancer de la peau : déclaration de recommandation du US Preventive Services Task Force. JAMA 2018 ; 319 : 1134–1142.

39 Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Réduit mélanome après l'utilisation régulière d'un écran solaire : suivi d'un essai randomisé. J Clin Oncol 2011; 29 : 257–63.

40 Bauer J, Büttner P, Murali R, et al. Les mutations BRAF dans le mélanome cutané sont indépendamment associées à l'âge, au site anatomique de la tumeur primaire et au degré d'élastose solaire au site de la tumeur primaire. Pigment Cell Melanoma Res 2011; 24 : 345–51.

41 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Ensembles distincts d'altérations génétiques dans le mélanome. N Engl J Med 2005; 353 : 2135–47.

42 Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. mutations somatiques de GNAQ dans le mélanome uvéal et le naevi bleu. Nature 2009; 457 : 599–602.

43 Viros A, Fridly et J, Bauer J et al. Améliorer le mélanome classification en intégrant les caractéristiques génétiques et morphologiques. PLoS Med 2008 ; 5 : 120 e.

44 Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Génome entier paysages des principaux sous-types de mélanome. Nature 2017 ; 545 : 175–80.

45 Newell F, Johansson PA, Wilmott JS, et al. La génomique comparative fournit des informations étiologiques et biologiques sur les sous-types de mélanome. Découverte du cancer 2022 ; 12 : 2856–79.

46 Newell F, Kong Y, Wilmott JS, et al. Paysage du génome entier de le mélanome muqueux révèle divers moteurs et cibles thérapeutiques. Nat Commun 2019; 10: 3163.

47 Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, et al. L'évolution génétique de mélanome à partir de lésions précurseurs. N Engl J Med 2015 ; 373 : 1926–36.

48 Decatur CL, Ong E, Garg N, et al. Mutations conductrices dans l'uvée mélanome : associations avec le profil d'expression génique et les résultats pour les patients. JAMA Ophtalmol 2016 ; 134 : 728–733.

49 McGovern VJ. La classification du mélanome. Minn Med 1971; 54 : 426–28.

50 Clark WHJ. Une classification du mélanome malin chez l'homme corrélé à l'histogenèse et au comportement biologique. Dans : Montagna W, Hu F, éd. Les progrès de la biologie du volume cutané VIII. New York, New York : Pergamon Press, 1967 : 621–647.

51 Zembowicz A, Scolyer RA. Naevus/mélanocytome/mélanome : un paradigme émergent pour la classification des néoplasmes mélanocytaires ? Arch Pathol Lab Med 2011; 135 : 300–06.

52 Broekaert SM, Roy R, Okamoto I, et al. Caractéristiques génétiques et morphologiques pour la classification du mélanome. Mélanome à Cellules Pigmentaires Res 2010 ; 23 : 763–70.

53 Murali R, Shaw HM, Lai K, et al. Facteurs pronostiques du mélanome desmoplasique cutané : une étude de 252 patients. Cancer 2010 ; 116 : 4130–38.

54 Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, et al. Taux de réponse élevé au blocage de PD-1 dans les mélanomes desmoplasiques. Nature 2018; 553 : 347–350.

55 Shain AH, Garrido M, Botton T, et al. Séquençage de l'exome le mélanome desmoplasique identifie des mutations récurrentes du promoteur NFKBIE et diverses mutations activatrices de la voie MAPK. Nat Genet 2015 ; 47 : 1194–1199.

56 Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, et al. Dépistage systématique du cancer de la peau dans le nord de l'Allemagne. J Am Acad Dermatol 2012; 66 : 201–211.

57 Katalinic A, Eisemann N, Waldmann A. Dépistage du cancer de la peau en Allemagne : documentation de l'incidence et de la mortalité du mélanome de 2008 à 2013. Dtsch Arztebl Int 2015 ; 112 : 629–634.

58 Boniol M, Autier P, Gandini S. Mortalité du mélanome suite au dépistage du cancer de la peau en Allemagne. BMJ ouvert 2015 ; 5 : e008158.

59 Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, et al. Participation au dépistage du cancer de la peau et impact sur l'incidence du mélanome en Allemagne— une étude observationnelle sur les tendances de l'incidence dans les régions avec et sans dépistage basé sur la population. Br J Cancer 2012; 106 : 970–74.

60 Groupe de travail américain sur les services préventifs. Dépistage du cancer de la peau : Déclaration de recommandation du US Preventive Services Task Force. JAMA 2023 ; 329 : 1290–1295.

61 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR. Mélanome de la peau. Dans : Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. Manuel de stadification du Comité mixte américain sur le cancer, 8e éd. Suisse : Springer Cham, 2017 : 563–85.

62 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Mise en scène du mélanome : modifications fondées sur des données probantes dans le manuel de stadification du cancer de la huitième édition de l'American Joint Committee on Cancer. CA Cancer J Clin 2017 ; 67 : 472–92.

63 Ferris LK, Saul MI, Lin Y, et al. Une grande initiative de qualité du dépistage du cancer de la peau : description et résultats de la première année. JAMA Oncol 2017 ; 3 : 1112–15.

64 Risica PM, Matthews NH, Dionne L, et al. Psychosocial Conséquences du dépistage du cancer de la peau. Préc Med Rep 2018 ; 10 : 310–316.

65 Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. L'examen clinique de la peau du corps entier réduit l'incidence des mélanomes épais. Int J Cancer 2010; 126 : 450–58.

66 McPherson M, Elwood M, DR anglais, Baade PD, Youl PH, Aitken JF. Présentation et détection du mélanome invasif dans une population à haut risque. J Am Acad Dermatol 2006; 54 : 783–92.

67 Moloney FJ, Guitera P, Coates E, et al. Détection du primaire mélanome chez les personnes à risque extrêmement élevé : une étude de suivi prospective de 5 ans. JAMA Dermatol 2014 ; 150 : 819–27.

68 Lo SN, Smit AK, Espinoza D, et al. La génomique du mélanome Gestion de votre risque Étude essai contrôlé randomisé : plan d'analyse statistique. Essais 2020 ; 21 : 594.

69 Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Dermoscopie, avec et sans inspection visuelle, pour le diagnostic du mélanome chez l'adulte. Cochrane Database Syst Rev 2018 ; 12 : CD011902.

70 Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Niveau dermatologue classification des cancers de la peau à réseaux de neurones profonds. Nature 2017 ; 542 : 115–18.

71 Kaushal A, Altman R, Langlotz C. Répartition géographique des Cohortes américaines utilisées pour former des algorithmes d'apprentissage en profondeur. JAMA 2020 ; 324 : 1212–13.

72 Young AT, Fernandez K, Pfau J, et al. Les tests de résistance révèlent des lacunes dans la préparation clinique des modèles d'intelligence artificielle de diagnostic basés sur l'image. NPJ Digit Med 2021 ; 4 : 10.

Machine Translated by Google

73 Kovarik C, Lee I, Ko J, et al. Commentaire : prise de position sur intelligence augmentée (AuI). J Am Acad Dermatol 2019; 81 : 998–1000.

74 Daneshjou R, Vodrahalli K, Novoa RA, et al. Disparités dans performances de l'IA en dermatologie sur un ensemble d'images cliniques diversifié et organisé. Sci Adv 2022 ; 8 : eabq6147.

75 Adamson AS, Smith A. Apprentissage automatique et soins de santé disparités en dermatologie. JAMA Dermatol 2018 ; 154 : 1247–1248.

76 Scolyer RA, Soyer HP, Kelly JW, et al. Amélioration de la précision du diagnostic pour les lésions cutanées mélanocytaires suspectes : les nouvelles lignes directrices australiennes sur la pratique clinique du mélanome soulignent l'importance du clinicien/communication pathologiste. Aust J Gen Pract 2019 ; 48 : 357–362.

77 Wiesner T, He J, Yelensky R, et al. Les fusions de kinases sont fréquentes dans Tumeurs de Spitz et mélanomes spitzoïdes. Nat Commun 2014 ; 5 : 3116.

78 Busam KJ, Kutzner H, Cerroni L, Wiesner T. Résultats cliniques et pathologiques des naevus de Spitz et des tumeurs atypiques de Spitz avec des fusions ALK. Suis J Surg Pathol 2014 ; 38 : 925–33.

79 Gerami P, Kim D, Compres EV, et al. Résultats cliniques, morphologiques et génomiques dans les néoplasmes de Spitz fusion ROS1. Mod Pathol 2021 ; 34 : 348-57.

80 Yeh I, Busam KJ, McCalmont TH, et al. Crêtes de rete en filigrane, des nids lobulés, des structures en forme de rosette et une maturation exagérée caractérisent les tumeurs de Spitz avec fusion NTRK1. Suis J Surg Pathol 2019 ; 43 : 737–46.

81 Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. Expression de PRAME dans les tumeurs mélanocytaires. Suis J Surg Pathol 2018 ; 42 : 1456–1465.

82 Rawson RV, Shteinman ER, Ansar S, et al. Utilité diagnostique de l'immunocoloration PRAME, p53 et 5-hmC pour distinguer les mélanomes des nævi, des neurofibromes, des cicatrices et d'autres mimiques histologiques. Pathologie 2022; 54 : 863–73.

83 Morey AL, Murali R, McCarthy SW, Mann GJ, Scolyer RA. Diagnostic des tumeurs mélanocytaires cutanées par hybridation in situ en fluorescence quadrichromique. Pathologie 2009 ; 41 : 383–87.

84 Benton S, Zhao J, Zhang B, et al. Impact de la prochaine génération séquençage sur la concordance interobservateur et le diagnostic des néoplasmes spitzoïdes. Suis J Surg Pathol 2021; 45 : 1597–605.

85 Grossman D, Okwundu N, Bartlett EK, et al. Profilage pronostique de l'expression génique dans le mélanome cutané : identifier les lacunes dans les connaissances et évaluer le bénéfice clinique. JAMA Dermatol 2020 ; 156 : 1004–11.

86 Cerroni L, Barnhill R, Elder D, et al. Tumeurs mélanocytaires de potentiel malin incertain : résultats d'un tutoriel tenu au XXIX Symposium de la Société internationale de dermatopathologie à Graz, octobre 2008. Am J Surg Pathol 2010 ; 34 : 314–26.

87 Varey AHR, Williams GJ, Lo SN, et al. Prise en charge clinique des tumeurs mélanocytaires à potentiel malin incertain (MelTUMP), y compris les mélanocytomes : une revue systématique et une méta-analyse. J Eur Acad Dermatol Vénéréol 2023 ; 37 : 859–70.

88 Semsarian CR, Ma T, Nickel B, et al. Faut-il repenser les diagnostics de mélanome in situ et de naevus dysplasique sévère ? Br J Dermatol 2022; 186 : 1030–1032.

89 Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, et al. Diagnostic par les pathologistes du mélanome invasif et des proliférations mélanocytaires : précision de l'observateur et étude de reproductibilité. BMJ 2017 ; 357 : j2813.

90 Frangos JE, Duncan LM, Piris A, et al. Diagnostic accru des mélanomes minces à propagation superficielle: une étude de 20 ans. J Am Acad Dermatol 2012; 67 : 387–394.

91 Aivazian K, Ahmed T, El Sharouni MA, et al. Histologique régression dans le mélanome : impact sur le statut et la survie du ganglion sentinelle. Mod Pathol 2021; 34 : 1999–2008.

92 Scholyer RA, Rawson RV, Gershenwald JE, Ferguson PM, Prieto VG. Notification et stadification de la pathologie du mélanome. Mod Pathol 2020; 33 (supplément 1) : 15–24.

93 Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, et al. Infiltration tumorale le grade lymphocytaire est un prédicteur indépendant de l'état du ganglion sentinelle et de la survie chez les patients atteints de mélanome cutané. J Clin Oncol 2012; 30 : 2678–83.

94 Scolyer RA, Balamurgan T, Busam K, et al. Mélanome invasif : guide de déclaration d'histopathologie, 2e éd. Sydney, Australie : Collaboration internationale sur les rapports sur le cancer, 2019.

95 Réseau national complet de lutte contre le cancer. Mélanome cutané (version 2·2023). 2023. https://www.nccn.org/professionals/doctor_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf (consulté le 10 mars 2023).

96 Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. Directive interdisciplinaire européenne consensuelle pour le mélanome. Partie 2 : traitement— mise à jour 2022. Eur J Cancer 2022 ; 170 : 256–84.

97 Groupe de travail sur les lignes directrices sur le mélanome du Cancer Council Australia. Lignes directrices de pratique clinique pour le diagnostic et la prise en charge du mélanome. 21 avril 2021. Melanoma Institute Australia. https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=215123 (consulté le 30 novembre 2022).

98 Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Lignes directrices de soins pour la gestion du mélanome cutané primaire. J Am Acad Dermatol 2019 ; 80 : 208–50.

99 Knackstedt TJ. Différences dans l'utilisation de la biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles chez les patients éligibles atteints de mélanome traités par chirurgie micrographique de Mohs ou excision locale large : un modèle de régression logistique basé sur la population et une analyse de survie. J Am Acad Dermatol 2023; 88 : 848–55.

100 Robinson M, Primiero C, Guitera P, et al. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes pour la prise en charge des patients atteints de lentigo malin. Dermatologie 2020; 236 : 111–16.

101 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Rapport d'essai final sur la biopsie du ganglion sentinelle par rapport à l'observation ganglionnaire dans le mélanome. N Engl J Med 2014 ; 370 : 599–609.

102 Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi expérience institutionnelle de cartographie lymphatique du mélanome: la valeur pronostique du statut du ganglion sentinelle chez 612 patients atteints d'un mélanome de stade I ou II. J Clin Oncol 1999; 17 : 976–83.

103 Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, et al. Précision de la cartographie lymphatique et de la biopsie du ganglion lymphatique sentinelle après une excision locale large antérieure chez les patients atteints de mélanome primaire. Cancer 2006 ; 107 : 2647–52.

104 Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, et al. L'âge en tant que facteur prédictif de métastases du ganglion sentinelle chez les patients atteints de mélanome localisé : une corrélation inverse de la mortalité par mélanome et de l'incidence des métastases du ganglion sentinelle chez les patients jeunes et âgés. Ann Surg Oncol 2014 ; 21 : 1075–81.

105 Moncrieff MD, Lo SN, Scolyer RA, et al. Évaluation de la indications de la biopsie du ganglion sentinelle dans le mélanome à un stade précoce avec l'avènement du traitement systémique adjuvant : une étude multicentrique internationale. Ann Surg Oncol 2022 ; 29 : 5937–45.

106 Long GV, Del Vecchio M, Weber J, et al. Traitement adjuvant par nivolumab versus placebo chez des patients atteints d'un mélanome de stade IIB/C réséqué (CheckMate 76K). 19e Congrès international de la Société pour la recherche sur le mélanome ; 19 octobre 2022 (affiche P-087).

107 Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo en tant que traitement adjuvant dans le mélanome de stade IIB ou IIC complètement réséqué (KEYNOTE-716) : essai de phase 3 randomisé, en double aveugle. Lancette 2022 ; 399 : 1718–1729.

108 Long GV, Luke JJ, Khattak MA, et al. Pembrolizumab versus placebo en tant que traitement adjuvant dans le mélanome de stade IIB ou IIC réséqué (KEYNOTE-716) : résultats de survie sans métastases à distance d'un essai de phase 3 multicentrique, en double aveugle, randomisé. Lancette Oncol 2022 ; 23 : 1378–1388.

109 Chai CY, Zager JS, Szabunio MM, et al. L'échographie préopératoire n'est pas utile pour identifier les métastases ganglionnaires chez les patients atteints de mélanome subissant une biopsie du ganglion sentinelle : échographie préopératoire dans le mélanome cliniquement ganglionnaire. Ann Surg Oncol 2012 ; 19 : 1100–06.

110 Dinnes J, Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y, et al. Échographie, CT, IRM ou PET-CT pour la stadification et la re-stadification des adultes atteints de mélanome cutané. Cochrane Database Syst Rev 2019 ; 7 : CD012806.

111 Lo SN, Ma J, Scolyer RA, et al. Calculateur de prédiction de risque amélioré pour la positivité du ganglion sentinelle chez les patients atteints de mélanome : le nomogramme du Melanoma Institute Australia. J Clin Oncol 2020; 38 : 2719–27.

112 Gershenwald JE, Andtbacka RHI, Prieto VG, et al. La charge tumorale microscopique dans les ganglions lymphatiques sentinelles prédit une atteinte synchrone des ganglions lymphatiques non sentinelles chez les patients atteints de mélanome. J Clin Oncol 2008; 26 : 4296–303.

113 Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE) : un système de notation pour stratifier avec précision le risque de positivité des ganglions non sentinelles chez les patients atteints de mélanome cutané avec des ganglions lymphatiques sentinelles positifs. J Clin Oncol 2010; 28 : 4441–49.

114 El Sharouni MA, Ahmed T, Varey AHR, et al. Développement et validation de nomogrammes pour prédire la récidive locale, régionale et à distance chez les patients atteints de mélanomes minces (T1). J Clin Oncol 2021; 39 : 1243–1252.

Machine Translated by Google

115 El Sharouni MA, Ahmed T, Witkamp AJ, et al. Prédire
récidive chez les patients atteints de mélanome sans ganglion sentinelle : validation
du nomogramme EORTC à l'aide de données basées sur la population.
Br J Surg 2021 ; 108 : 550–53.

116 Hayd LE, Lo SN, McQuade JL, et al. Incidence cumulative et facteurs prédictifs de
métastases du SNC chez les patients atteints de mélanome de stade III. J Clin Oncol
2020 ; 38 : 1429–1441.

117 Cochran AJ, Wen DR, Huang RR, et al. Ganglion sentinelle
métastases de mélanome : évaluation de la charge tumorale pour la prédiction
clinique des résultats dans le premier essai multicentrique de
lymphadénectomie sélective (MSLT-I). Eur J Surg Oncol 2022 ; 48 : 1280–1287.

118 Eggermont AMM, Bellomo D, Arias-Mejias SM, et al. Identification des patients atteints de
mélanome de stade I/IIA à haut risque de rechute de la maladie à l'aide d'un modèle
clinicopathologique et d'expression génique. Eur J Cancer
2020 ; 140 : 11–18.

119 Gastman BR, Gerami P, Kurley SJ, Cook RW, Leachman S, Vetto JT.
Identification des patients à risque de métastases à l'aide d'un profil d'expression
pronostique de 31 gènes dans des sous-populations de patients atteints de mélanome avec
des résultats favorables selon des critères standard. J Am Acad Dermatol
2019 ; 80 : 149–57.

120 Dummer R, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus
placebo chez les patients réséqués, BRAFV600-1.
mutant, mélanome de stade III (COMBI-AD) : analyses exploratoires de biomarqueurs à
partir d'un essai randomisé de phase 3. Lancet Oncol 2020 ; 21 : 358–72.

121 Lee RJ, Gremel G, Marshall A, et al. ADN tumoral circulant
prédit la survie des patients atteints d'un mélanome à haut risque de stade II/III
réséqué. Ann Oncol 2018 ; 29 : 490–96.

122 Long GV, Desai A, Tang T, et al. Association de l'ADNc avant le traitement et d'autres facteurs
cliniques et translationnels avec la récidive de la maladie chez les patients atteints de
mélanome de stade IIIB-D/IV traités par immunothérapie adjuvante (CheckMate 915).
Anne Oncol 2022 ; 33 (supplément 7) : S356–409.

123 Syeda MM, Wiggins JM, Ali S, et al. Validation clinique de l'ADN tumoral circulant mutant
BRAF comme biomarqueur pronostique chez les patients atteints de mélanome de
stade III. 19e Congrès international de la Société pour la recherche sur le mélanome ; 17
au 20 octobre 2022 (affiche P-053).

124 Broman KK, Hughes T, Dossett L, et al. Surveillance active des patients atteints de
mélanome à ganglion sentinelle : une évaluation internationale et multi-
institutions de l'adoption et des premiers résultats après l'essai II sur la lymphadénectomie
sélective multicentrique (MSLT-2). Cancer 2021 ; 127 : 2251–61.

125 Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al. Blocage du point de contrôle immunitaire
néoadjuvant dans le mélanome résécable à haut risque. Nat Med
2018 ; 24 : 1649–1654.

126 Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, et al. Réponse pathologique et survie avec un
traitement néoadjuvant dans le mélanome : une analyse groupée de l'International
Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). Nat Med 2021 ; 27 : 301–09.

127 Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, et al. Néoadjuvant systémique
thérapeutique du mélanome : recommandations de l'International Neoadjuvant
Melanoma Consortium. Lancet Oncol 2019 ; 20 : e378–89.

128 Ives NJ, Suciu S, Eggermont AMM, et al. Interféron-α adjuvant pour le traitement du mélanome
à haut risque : une méta-analyse des données individuelles des patients. Eur J Cancer
2017 ; 82 : 171–83.

129 Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Ils aident
ipilimumab versus placebo après résection complète d'un mélanome de stade III à haut
risque (EORTC 18071) : essai randomisé de phase 3 en double aveugle. Lancet Oncol
2015 ; 16 : 522–30.

130 Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Survie prolongée dans le mélanome de
stade III avec traitement adjuvant par l'ipilimumab.
N Engl J Med 2016 ; 375 : 1845–1855.

131 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab dans
le mélanome de stade III ou IV réséqué.
N Engl J Med 2017 ; 377 : 1824–1835.

132 Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab
versus ipilimumab dans le mélanome réséqué de stade IIIB-C et stade IV (CheckMate 238) :
résultats à 4 ans d'un essai de phase 3 multicentrique, en double aveugle, randomisé,
contrôlé. Lancet Oncol 2020 ; 21 : 1465–77.

133 Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, et al. Traitement adjuvant du nivolumab associé à
l'ipilimumab versus nivolumab seul chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIIB-
D ou de stade IV réséqué (CheckMate 915). J Clin Oncol 2023; 41 : 517–27.

134 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant
pembrolizumab versus placebo dans le mélanome de stade III réséqué.
N Engl J Med 2018 ; 378 : 1789–801.

135 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Suivi plus long
confirme le bénéfice de survie sans récidive du pembrolizumab adjuvant dans le mélanome
de stade III à haut risque : résultats actualisés de l'essai EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054.
J Clin Oncol 2020; 38 : 3925–36.

136 Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant
pembrolizumab versus placebo dans le mélanome de stade III réséqué (EORTC 1325-
MG/KEYNOTE-054) : résultats de survie sans métastases à distance issus d'un essai de
phase 3 en double aveugle, randomisé, contrôlé.
Lancet Oncol 2021 ; 22 : 643–54.

137 Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Analyse à cinq ans du pembrolizumab adjuvant
ou du placebo dans le mélanome de stade III.
Témoignages NEJM 2022 ; 1 : 2200214.

138 Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Dabrafenib adjuvant
plus trametinib dans le mélanome de stade III avec mutation BRAF. N anglais J méd
2017 ; 377 : 1813–1823.

139 Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Analyse sur cinq ans du dabrafenib adjuvant
plus trametinib dans le mélanome de stade III.
N Engl J Med 2020 ; 383 : 1139–1148.

140 Khattak MA, Carlino M, Meniawy T, et al. Un cancer personnalisé
vaccin, ARNm-4157 (V940), associé au pembrolizumab seul chez des patients atteints
d'un mélanome à haut risque réséqué : résultats d'efficacité et de sécurité de la phase 2
randomisée en ouvert ARNm-4157-P201/
Essai KEYNOTE-942. Réunion annuelle 2023 de l'Association américaine pour la
recherche sur le cancer ; 14-19 avril 2023 (présentation orale CT001).

141 Long GV, Menzies AM, Scolyer RA. Point de contrôle néoadjuvant
immunothérapie et mélanome : le moment est venu. J Clin Oncol 2023; publié en ligne le 27
avril. https://doi.org/10.1200/JCO.22.02575.

142 Grossmann KF, Othus M, Patel SP, et al. Pembrolizumab adjuvant versus IFNα2b ou
ipilimumab dans le mélanome à haut risque réséqué.
Découverte du cancer 2022 ; 12 : 644–53.

143 Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab ou nivolumab
seul versus placebo chez des patients atteints d'un mélanome de stade IV réséqué
sans signe de maladie (IMMUNED) : résultats finaux d'un essai randomisé,
en double aveugle, de phase 2. Lancette 2022 ; 400 : 1117–29.

144Merck. Moderna et Merck annoncent que l'ARNm-4157/V940, un vaccin anticancéreux
expérimental personnalisé à base d'ARNm, en association avec
KEYTRUDA® (pembrolizumab), a reçu la désignation de traitement révolutionnaire par la
FDA pour le traitement adjuvant des patients atteints de mélanome à haut risque
après résection complète. 22 février 2023. Moderna, Merck. http://bit.
ly/3YV63rZ (consulté le 30 mai 2023).

145 Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, et al. Évaluation pathologique des spécimens de résection
après traitement néoadjuvant du mélanome métastatique. Ann Oncol 2018 ; 29 :
1861-1868.

146 CU vierge, Rozeman EA, Fanchi LF, et al. Néoadjuvant versus
adjuvant ipilimumab plus nivolumab dans le mélanome macroscopique
de stade III. Nat Med 2018 ; 24 : 1655–1661.

147 Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Identification du schéma posologique
optimal de l'association néoadjuvante ipilimumab plus nivolumab dans le
mélanome macroscopique de stade III (OpACIN-neo) : essai multicentrique, de phase 2,
randomisé et contrôlé.
Lancet Oncol 2019 ; 20 : 948–60.

148 Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, et al. Néoadjuvant plus
dabrafenib et trametinib adjuvants versus traitement standard chez les patients
atteints de mélanome à haut risque, résécable chirurgicalement : un essai monocentrique,
ouvert, randomisé, de phase 2. Lancet Oncol 2018 ; 19 : 181–93.

149 Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, et al. Une dose unique de blocage PD-1 néoadjuvant prédit
les résultats cliniques du mélanome résécable.
Nuit Avec 2019 ; 25 : 454–61.

150 Long GV, Saw RPM, Lo S, et al. Dabrafenib en néoadjuvant associé au trametinib pour le
mélanome résécable, de stade IIIB-C, porteur d'une mutation BRAFV600 (NeoCombi) :
essai de phase 2 à un seul bras, en ouvert, dans un seul centre. Lancet Oncol 2019 ;
20 : 961–71.

151 Amaria RN, Postow M, Burton EM, et al. Relatlimab et nivolumab néoadjuvants dans le
mélanome résécable. Nature 2022; 611 : 155–60.

152 Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, et al Analyses de survie et de biomarqueurs
des essais d'immunothérapie néoadjuvante OpACIN-neo et OpACIN dans le
mélanome de stade III.
Nuit Avec 2021 ; 27 : 256–263.

Machine Translated by Google

153 Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al.
Chirurgie dirigée et thérapie adjuvante après ipilimumab et nivolumab néoadjuvants dans le mélanome de stade III à haut risque : l'essai PRADO. Nat Med 2022 ; 28 : 1178–1188.

154 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Survie à cinq ans avec nivolumab et ipilimumab combinés dans le mélanome avancé.
N Engl J Med 2019 ; 381 : 1535–1546.

155 Robert C, Long GV, Brady B, et al. Résultats à cinq ans avec nivolumab chez les patients atteints de mélanome avancé BRAF de type sauvage.
J Clin Oncol 2020; 38 : 3937–46.

156 Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al. Adjuvant radiothérapie versus observation seule pour les patients à risque de rechute du champ ganglionnaire après lymphadénectomie thérapeutique pour mélanome : un essai randomisé. Lancet Oncol 2012 ; 13 : 589–97.

157 Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Radiothérapie adjuvante du champ ganglionnaire par rapport à l'observation seule chez les patients atteints de mélanome à haut risque de rechute du champ ganglionnaire après lymphadénectomie (ANZMTG 01.02/TROG 02.01) : suivi de 6 ans d'un essai contrôlé randomisé de phase 3. Lancet Oncol 2015 ; 16 : 1049–60.

158 Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Essai de phase III du carboplatine et du paclitaxel avec ou sans sorafénib dans le mélanome métastatique. J Clin Oncol 2013; 31 : 373–79.

159 Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, et al. Un randomisé, essai contrôlé de phase III comparant le nab-paclitaxel à la dacarbazine chez des patients naïfs de chimiothérapie atteints de mélanome métastatique. Anne Oncol 2015 ; 26 : 2267–74.

160 Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Résultats à cinq ans avec dabrafenib plus trametinib dans le mélanome métastatique. N anglais J méd 2019 ; 381 : 626–636.

161 Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab dans le mélanome avancé (KEYNOTE-006) : résultats post-hoc à 5 ans d'une étude de phase 3 ouverte, multicentrique, randomisée, contrôlée. Lancet Oncol 2019 ; 20 : 1239–1251.

162 Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long terme résultats avec nivolumab plus ipilimumab ou nivolumab seul versus ipilimumab chez les patients atteints de mélanome avancé.
J Clin Oncol 2022; 40 : 127–37.

163 Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Inhibition combinée de BRAF et MEK versus inhibition de BRAF seule dans le mélanome.
N Engl J Med 2014 ; 371 : 1877-1888.

164 Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib ou encorafenib chez des patients atteints de mélanome à mutation BRAF (COLUMBUS) : essai de phase 3 multicentrique, ouvert et randomisé. Lancet Oncol 2018 ; 19 : 603–15.

165 Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Vemurafenib et cobimetinib combinés dans le mélanome à mutation BRAF. N Engl J Med 2014 ; 371 : 1867-1876.

166 Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Amélioration globale survie dans le mélanome avec le dabrafenib et le trametinib combinés.
N Engl J Med 2015 ; 372 : 30–39.

167 Ascierto PA, Dreno B, Larkin J, et al. Résultats à 5 ans avec cobimetinib plus vemurafenib dans le mélanome avancé porteur d'une mutation BRAFV600 : suivi prolongé de l'étude coBRIM.
Clin Cancer Res 2021 ; 27 : 5225–35.

168 Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5 ans mise à jour : un essai randomisé, ouvert, de phase III comparant l'encorafenib plus le binimetinib versus le vemurafenib ou l'encorafenib chez des patients atteints d'un mélanome à mutation BRAF V600. J Clin Oncol 2022; 40 : 4178–88.

169 Franklin C, Mohr P, Bluhm L, et al. Métastases cérébrales et résultats de survie après un traitement de première intention dans le mélanome métastatique : une étude multicentrique DeCOG sur 1 704 patients du registre prospectif du cancer de la peau ADOREG. J Immunother Cancer 2023 ; 11 : e005828.

170 Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Analyse groupée de long terme données de survie des essais de phase II et de phase III de l'ipilimumab dans le mélanome non résécable ou métastatique. J Clin Oncol 2015; 33 : 1889–94.

171 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Amélioration de la survie avec l'ipilimumab chez les patients atteints de mélanome métastatique. N anglais J méd 2010 ; 363 : 711–723.

172 Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine pour le mélanome métastatique non traité auparavant.
N Engl J Med 2011; 364 : 2517–26.

173 Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Taux de survie à cinq ans pour patients naïfs de traitement atteints de mélanome avancé qui ont reçu de l'ipilimumab plus de la dacarbazine dans un essai de phase III. J Clin Oncol 2015; 33 : 1191–1196.

174 Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab dans le mélanome avancé. N Engl J Med 2015 ; 372 : 2521–32.

175 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab et ipilimumab combinés ou en monothérapie dans le mélanome non traité.
N Engl J Med 2015 ; 373 : 23–34.

176 Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab dans le mélanome non traité précédemment sans mutation BRAF. N Engl J Med 2015 ; 372 : 320–30.

177 Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg chez des patients atteints de mélanome non résécable ou métastatique : essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, multicentrique.
Lancet Oncol 2017 ; 18 : 611–622.

178 Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Évaluation de deux schémas posologiques de nivolumab en association avec l'ipilimumab chez des patients atteints de mélanome avancé : résultats de l'essai de phase IIIb/IV CheckMate 511. J Clin Oncol 2019; 37 : 867–75.

179 Long GV, Atkinson V, Cebon JS, et al. Dose standard pembrolizumab en association avec l'ipilimumab à dose réduite pour les patients atteints de mélanome avancé (KEYNOTE-029) : un essai ouvert de phase 1b. Lancet Oncol 2017 ; 18 : 1202–10.

180 Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab et nivolumab versus nivolumab dans le mélanome avancé non traité.
N Engl J Med 2022 ; 386 : 24–34.

181 Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, et al. Séquençage de ipilimumab plus nivolumab et encorafenib plus binimetinib pour le mélanome métastatique à mutation BRAF non traité (SECOMBIT) : essai de phase II ouvert, randomisé et à trois bras. J Clin Oncol 2023; 41 : 212–21.

182 Atkins MB , Lee SJ , Chmielowski B , et al. Association dabrafenib et trametinib versus association nivolumab et ipilimumab pour les patients atteints de mélanome avancé avec mutation BRAF : l'essai DREAMseq-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol 2023; 41 : 186–97.

183 Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Association nivolumab et ipilimumab ou nivolumab seul dans les métastases cérébrales de mélanome : une étude multicentrique randomisée de phase 2. Lancet Oncol 2018 ; 19 : 672–81.

184 Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Nivolumab et ipilimumab combinés dans le mélanome métastatique au cerveau. N anglais J méd 2018 ; 379 : 722–730.

185 D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacité et sécurité de nivolumab seul ou en association avec l'ipilimumab chez les patients atteints de mélanome muqueux : une analyse groupée. J Clin Oncol 2017; 35 : 226–35.

186 Dimitriou F, Namikawa K, Reijers ILM, et al. Anti-PD-1 en monothérapie ou associé à l'ipilimumab chez des patients atteints de mélanome muqueux : une étude de cohorte internationale rétrospective. Anne Oncol 2022 ; 33 : 968–80.

187 Pires da Silva I, Ahmed T, McQuade JL, et al. Modèles cliniques pour définir la réponse et la survie avec les anticorps anti-PD-1 seuls ou associés à l'ipilimumab dans le mélanome métastatique. J Clin Oncol 2022 ; 40 : 1068–80.

188 Ascierto PA, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Survie globale avec l'atezolizumab en première ligne en association avec le vemurafenib et le cobimetinib dans le mélanome avancé porteur d'une mutation BRAFV600 (IMspire150) : deuxième analyse intermédiaire d'une étude multicentrique randomisée de phase 3. Lancet Oncol 2023 ; 24 : 33–44.

189 Dummer R, Long GV, Robert C, et al. Essai randomisé de phase III évaluant le spartalizumab associé au dabrafenib et au trametinib pour le mélanome non résécable ou métastatique avec mutation BRAFV600.
J Clin Oncol 2022; 40 : 1428–1438.

190 Dummer R, Queirolo P, Abajo Guijarro AM, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with mélanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicenter, open-label, single arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2022 ; 23 : 1145–1155.

191 Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab après échec anti-PD-1/L1 dans le mélanome.
J Clin Oncol 2021; 39 : 2647–55.

192 Friedman CF, Spencer C, Cabanski CR, et al. Ipilimumab seul ou en association avec nivolumab chez les patients atteints de mélanome avancé qui ont progressé ou rechuté sous blocage PD-1 : résultats cliniques et analyses translationnelles des biomarqueurs.
J Immunother Cancer 2022 ; 10 : e003853.

Machine Translated by Google

193 Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, et al. Ipilimumab seul ou ipilimumab plus traitement anti-PD-1 chez les patients atteints de mélanome métastatique résistant à la monothérapie anti-PD-(L)1 : une étude de cohorte multicentrique rétrospective. Lancet Oncol 2021 ; 22 : 836–847.

194 Vanderwalde AM, Moon J, Kendra K, et al. Ipilimumab plus nivolumab versus ipilimumab seul chez les patients atteints de mélanome métastatique ou non résécable n'ayant pas répondu au traitement anti-PD-1. Assemblée annuelle 2022 de l'AACR ; 8-13 avril 2022 (résumé CT013).

195 Menzies AM, Pires da Silva I, Trojaniello C, et al. Résistance au blocage de CTLA-4 après relatlimab et nivolumab. N Engl J Med 2022 ; 386 : 1668–1669.

196 Newell F, Pires da Silva I, Johansson PA, et al. Profilage multiomique du mélanome traité par un inhibiteur de point de contrôle : identification des prédicteurs de réponse et de résistance, et des marqueurs de discordance biologique. Cellule cancéreuse 2022 ; 40 : 88–102..

197 Ch'ng S, Uyulmaz S, Carlino MS, et al. Redéfinir le rôle de la chirurgie dans la prise en charge des patients atteints de mélanome oligométastatique de stade IV à l'ère des thérapies systémiques efficaces. Eur J Cancer 2021 ; 153 : 8–15.

198 Liniker E, Menzies AM, Kong BY, et al. Activité et sécurité de radiothérapie avec traitement médicamenteux anti-PD-1 chez les patients atteints de mélanome métastatique. OncoImmunologie 2016 ; 5 : e1214788.

199 Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Résultats à long terme des patients présentant des métastases cérébrales actives de mélanome traités par l'association nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204) : résultats finaux d'une étude ouverte, multicentrique, de phase 2. Lancette Oncol 2021 ; 22 : 1692–704.

200 Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Survie globale à cinq ans de la collaboration anti-PD1 brain (étude ABC) : étude randomisée de phase 2 de nivolumab (nivo) ou nivo+ipilimumab (ipi) chez des patients (pts) présentant des métastases cérébrales de mélanome (mets). J Clin Oncol 2021 ; 39 (supplément 15): 9508.

201 Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib chez des patients atteints de métastases cérébrales de mélanome avec mutation BRAFV600 (COMBI-MB) : essai de phase 2 multicentrique, multicohorte, ouvert. Lancet Oncol 2017 ; 18 : 863–73.

202 Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Sécurité et efficacité de l'association nivolumab plus ipilimumab chez les patients atteints de mélanome et de métastases cérébrales asymptomatiques ou symptomatiques (CheckMate 204). Neuro-oncol 2021; 23 : 1961–73.

203 Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Immunothérapie et radionécrose symptomatique chez les patients présentant des métastases cérébrales traitées par rayonnement stéréotaxique. JAMA Oncol 2018 ; 4 : 1123–1124.

204 Pires da Silva I, Glitza IC, Haydu LE, et al. Incidence, caractéristiques et prise en charge de la radionécrose chez les patients atteints de mélanome traités par radiothérapie cérébrale et anticorps anti-PD-1. Mélanome à cellules pigmentaires Res 2019 ; 32 : 553–63.

205 Andtbacka RHI, Colichio F, Harrington KJ, et al. Analyses finales de OPTiM : essai randomisé de phase III comparant le talimogène laherparepvec à un facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages dans le mélanome de stade III-IV non résécable. J Immunother Cancer 2019 ; 7 : 145.

206 Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Point de contrôle immunitaire inhibiteurs dans les populations difficiles. Cancer 2017 ; 123 : 1904–11.

207 Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Traitement anti-PD-1 chez les patients atteints de mélanome avancé et de troubles auto-immuns préexistants ou de toxicité majeure avec l'ipilimumab. Ann Oncol 2017 ; 28 : 368–76.

208 Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Sécurité de reprise anti PD-1 chez les patients présentant des événements indésirables liés au système immunitaire (Elir) au cours de l'association anti-CTLA-4 et anti-PD1 dans le mélanome métastatique. Ann Oncol 2018 ; 29 : 250–55.

209 Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Thérapie lymphocytaire infiltrant la tumeur ou ipilimumab dans le mélanome avancé. N Engl J Med 2022 ; 387 : 2113–25.

210 Sarnaik A, Lewis K, Kluger H, et al. Lifileucel en monothérapie cellulaire TIL chez des patients atteints de mélanome avancé après progression sous inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) et thérapie ciblée : analyse groupée de cohortes consécutives (étude C-144-01). J Immunother Cancer 2022 ; 10 (supplément 2) : A820–21.

211 Ascierto PA, Lipson EJ, Dummer R, et al. Nivolumab et relatlimab chez les patients atteints d'un mélanome avancé ayant progressé sous traitement anti-mort programmée-1/mort programmée ligand 1 : résultats de l'essai de phase I/IIa RELATIVITY-020. J Clin Oncol 2023; publié en ligne le 13 février. https://doi.org/10.1200/JCO.22.02072.

212 Oranges A, de la Cruz-Merino L, Petrella TM, et al. Étude de phase II LEAP-004 du lenvatinib plus pembrolizumab pour le mélanome avec progression confirmée sur un inhibiteur de la protéine de mort cellulaire programmée-1 ou du ligand de mort programmée 1 administré en monothérapie ou en association. J Clin Oncol 2023; 41 : 75–85.

Copyright © 2023 Elsevier Ltd. Tous droits réservés.

www.thelancet.com Mis en ligne le 24 juillet 2023 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00821-8