



HAL
open science

Étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance de l'association immunothérapie et radiothérapie stéréotaxique cérébrale chez des patients atteints de mélanome métastatique cérébral : analyse des facteurs associés cliniques, radiologiques et histologiques

Laure Cesaire

► To cite this version:

Laure Cesaire. Étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance de l'association immunothérapie et radiothérapie stéréotaxique cérébrale chez des patients atteints de mélanome métastatique cérébral : analyse des facteurs associés cliniques, radiologiques et histologiques. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02101251

HAL Id: dumas-02101251

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02101251>

Submitted on 16 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2018

par

Melle Laure CESAIRE

Née le 9 octobre 1990 à Rouen (*Seine-Maritime*)

TITRE DE LA THÈSE :

Etude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance de l'association immunothérapie et radiothérapie stéréotaxique cérébrale chez des patients atteints de mélanome métastatique cérébral. Analyse des facteurs associés cliniques, radiologiques et histologiques

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis Habrand

Membres : Madame le Professeur Florence Joly

Monsieur le Professeur Emmanuel Babin

Madame le Docteur Andreea Stefan

Directeur de thèse : Dr Andreea Stefan

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie

M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M.	DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUCZ Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M.	HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication

M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme	ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	LUET Jacques	Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Médecine générale
----	--------------	------------------------------	-------------------

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian <small>sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</small>	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	LANDEMORE Gérard <small>sera en retraite à partir du 01/01/18</small>	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M.	GRUJARD Philippe	Médecine générale
M.	LE BAS François	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale

Remerciements

A mon Président de jury, Monsieur le Professeur Jean-Louis Habrand,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse, je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. J'ai eu la chance de travailler dans votre service et j'en ai tiré enseignement et humilité. Recevez toute ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Florence Joly,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Mes perceptives de travail en oncologie ont été concrétisées au sein de votre service où j'ai beaucoup appris en termes de pratiques médicales et humaines. Je vous remercie d'avoir soutenu mon projet de DESC en oncologie. Recevez toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Babin,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Recevez toute ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Laurence Verneuil,

Je vous remercie pour votre accompagnement tout au long de mon internat, vos enseignements tant sur la dermatologie que sur la qualité des soins et l'écoute du patient. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

A ma Directrice de thèse, Madame le Docteur Andreea Stefan,

Je te remercie pour tout ce que tu m'apprends, pour ta présence, ta disponibilité, ta gentillesse et ton écoute. Tu as contribué à mon envie de travailler dans le domaine de l'oncologie médicale et je t'en suis reconnaissante. A travers tes qualités de médecin et ta présence auprès des patients, tu es un exemple à suivre pour moi.

Au Docteur Dinu Stefan, je te remercie pour ce que tu m'as appris, ta disponibilité et ton aide pour ce travail.

A Charlotte Brugière, notre superbe chef de clinique.

Aux médecins du service de dermatologie qui m'ont encadrée pendant mon internat et m'ont permis d'arriver jusqu'ici. J'ai encore beaucoup à apprendre à vos côtés.

A l'ensemble de l'équipe de la dermatologie, secrétaires, infirmières, aides-soignants, ASH pour ces moments chaleureux que nous avons passés ensemble.

Aux médecins du service de Médecine interne de Caen, du service du 7^{ème} à Baclesse, du service de Radiothérapie de Baclesse et du service d'Anatomopathologie de Caen ; à mes Maîtres de stages de dermatologie, ainsi que tous ceux avec qui j'ai travaillé et noué des liens durant mes stages.

A mes co-internes, assistantes et amis avec qui j'ai partagé ces années de travail, de doutes, d'entraide et de complicité.

A mes parents. Je vous dois tout ce que j'ai et tout ce que j'ai accompli. C'est l'occasion de vous remercier pour votre soutien sans faille et pour tout l'amour que vous nous apportez chaque jour. Je vous suis éternellement reconnaissante.

A mes frères, Mathieu et Clément. Vous ne pouvez-vous imaginer à quel point vous êtes importants dans ma vie. Merci de m'accompagner dans toutes ces étapes. Vos conseils et votre présence à mes côtés sont d'un réconfort inestimable. Je partage, comme toujours, ce moment de joie avec vous !

A mes grands-parents, pour votre tendresse depuis notre enfance. Vous me manquez beaucoup, mais je sais que quelque part, vous partagez ces moments importants de nos vies.

A ma famille de Guadeloupe, de Normandie et d'Allemagne, pour les beaux moments que nous avons passés et ceux à venir.

A mes amis, pour votre soutien et pour remplir ma vie de bonheur !

A Loïc pour ton soutien au quotidien.

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Anti-CTLA-4 : Anti Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4

Anti-PD-1 Anti Programmed Cell Death 1

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IHC : Immunohistochimie

INCA : Institut national du cancer

IrAEs (Immune-Related Adverse Events) : effets secondaires auto-immun

IT : Immunothérapie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LDH : Lactate Déshydrogénase

OS (overall survival) : Survie globale

OMS (statut) : Organisation Mondiale de la Santé

PFS : Survie sans progression

PS : Performans Status

RR : Risque Relatif

Scanner TAP : Scanner thoraco-abdomino-pelvien

SFD : Société Française de Dermatologie

(A)SMR : (Amélioration du) Service Médical Rendu

SRS : Radiochirurgie Stéréotaxique

SRT : Radiothérapie Stéréotaxique

TEP scanner : Tomographe par Emission de Positions

Tableaux et figures

Tableau 1 : Marges selon l'indice de Breslow

Tableau 2 : Etudes rétrospectives sur l'association immunothérapie-radiothérapie stéréotaxique cérébrale

Tableau 3 : Caractéristiques de notre population

Tableau 4 : Traitements reçus par les patients et caractéristiques de l'association immunothérapie-radiothérapie cérébrales stéréotaxique

Tableau 5 : Expression de PDL-1 par les métastases de mélanome

Figure 1 : Photographies cliniques de mélanome

Figure 2 : Indice de Breslow

Figure 3 : Niveau d'invasion selon Clark et Mihn

Figure 4 : Immunothérapie anti-CTLA-4

Figure 5 : Immunothérapie anti PD-1

Figure 6 : Cybernife® au Centre François Baclesse

Figure 7 : Différence entre radiothérapie stéréotaxique et encéphalique in toto

Figure 8 : Diagramme de flux

Figure 9 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale

Figure 10 : Survie globale

Figure 11 : Survie sans progression globale (PFS)

Figure 12 : Progression extra-cérébrale

Figure 13 : Progression cérébrale après SRT cérébrale

Figure 14 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le statut répondeur à la SRT cérébrale

Figure 15 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le score DS-GPA

Figure 16 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le volume tumoral maximal

Figure 17 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le fractionnement

Figure 18 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon la symptomatologie neurologique

Figure 19 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le nombre de métastases irradiées

Figure 20 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon une deuxième SRT cérébrale

Figure 21 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon une irradiation extra-cérébrale

Figure 22 : Photographies de lames d'IHC, anticorps anti PD-1 X10

Sommaire

Introduction	1
I. Mélanome.....	1
A. Épidémiologie du mélanome	1
B. Diagnostic du mélanome	3
C. Traitement du mélanome.....	6
II. Immunothérapie dans le mélanome métastatique	8
A. Principe de l'immunothérapie dans le mélanome métastatique	8
B. Les différents essais dans le mélanome métastatique.....	9
C. Les associations de traitements	12
D. Sous-populations particulières	14
E. Evaluation de la réponse à l'immunothérapie.....	14
F. Durée des traitements.....	15
G. L'avènement des traitements adjuvants pour les mélanomes stade IIIB à IV opérés	15
H. Tolérance de l'immunothérapie.....	16
III. Radiothérapie et Immunothérapie dans le mélanome métastatique.....	17
A. Effets combinés de la radiothérapie et de l'immunothérapie ; effet abscopal	17
B. Toxicité de l'association immunothérapie-radiothérapie	18
C. Essai Nirvana.....	18
IV. Données dans le mélanome métastatique cérébral	18
A. Epidémiologie	18
B. Traitement local des métastases cérébrales	19
C. Etudes sur l'immunothérapie et l'association immunothérapie -radiothérapie chez les patients atteints de mélanome métastatique cérébral.....	21
D. Les effets secondaires de la radiothérapie cérébrale et de l'association avec l'immunothérapie en concomitance	22
E. Traitement symptomatique et soins palliatifs.....	23

V.	Facteurs pronostics et prédictifs de réponse.....	26
A.	Facteurs pronostics	26
B.	A la recherche d'un marqueur prédictif de réponse.....	26
VI.	Rationnel de l'étude	27
	Objectif de l'étude.....	29
	Matériel et méthodes.....	30
I.	Patients.....	30
A.	Critères d'inclusion.....	30
B.	Critères d'exclusion	30
C.	Origine des données de santé à caractère personnel.....	31
II.	Principales variables et méthodes d'analyse.....	31
A.	Variables	31
B.	Définition des paramètres étudiés.....	32
C.	Méthode d'analyse des données	33
III.	Ethique et équipe de recherche.....	34
	Résultats	35
I.	Population étudiée.....	35
A.	Diagramme de flux.....	35
B.	Caractéristiques de notre population	36
C.	Traitements reçus	37
II.	Résultats du critère de jugement principal.....	39
III.	Résultats des critères de jugements secondaires	39
A.	Survie globale.....	39
B.	Survie sans progression globale PFS.....	40
C.	Progression extra-cérébrale.....	41
D.	Progression cérébrale après SRT cérébrale	42

IV. Recherche de facteurs associés à la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale (critère de jugement principal).....	42
A. Évaluation de la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le statut répondeur à la SRT cérébrale	43
B. Évaluation de la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le score DS-GPA.	43
C. Evaluation de la progression extra cérébrale après la SRT cérébrale selon le volume tumoral maximal	44
D. Evaluation de la progression extra cérébrale après la SRT cérébrale selon le fractionnement employé lors la première SRT concomitante à l’immunothérapie	45
E. Evaluation de la progression extra cérébrale après SRT cérébrale selon la symptomatologie neurologique avant la première SRT cérébrale concomitante à l’immunothérapie.....	46
F. Evaluation de la progression extra cérébrale après SRT cérébrale selon le nombre de métastases cérébrales irradiées lors de la première SRT concomitante à l’immunothérapie	47
G. Evaluation de la progression extra cérébrale après la SRT cérébrale chez les patients ayant bénéficié d’une deuxième irradiation cérébrale concomitante à l’immunothérapie	48
H. Evaluation de la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale chez les patients ayant eu une irradiation extra-cérébrale concomitante à l’immunothérapie	49
IV. Recherche de facteurs associés histologiques.....	49
V. Toxicité des traitements	52
A. Toxicité liée à l’immunothérapie	52
B. Toxicité liée à la radiothérapie.....	52
Discussion	53
Conclusion.....	57
Etude complémentaire	58
Bibliographie	59
Annexes	66

Introduction

I. Mélanome

A. Épidémiologie du mélanome

1) Prévalence, incidence et dépistage

Le mélanome représente 2,7% de l'ensemble des cancers et 10 % des cancers de la peau. En France, l'incidence du mélanome est au 6^{ème} rang des cancers chez la femme et au 8^{ème} rang chez l'homme(1). En 2015, Le taux de prévalence annuel standardisé sur l'âge du mélanome évalué à partir des données de l'étude « Europrevail » était en France de 30,8 pour 100 000 habitants. Pour l'année 2017, chez les hommes, le nombre de nouveaux cas est estimé à 8061 avec un nombre de décès par mélanome de 1036. Chez les femmes, le nombre de nouveaux cas est estimé à 7343 avec un nombre de décès par mélanome de 747(2).

En Europe, l'incidence du mélanome occupe le 7^{ème} rang des cancers. La survie relative à 5 ans est de 88% dans le nord de l'Europe et de 74% dans l'Est, témoignant d'une disparité Est/Ouest, selon les données de L'EUROCCARE(3). Le mélanome pose un problème de santé publique du fait de son incidence en constante augmentation. Whiteman et al. (4) ont estimé l'incidence du mélanome dans 6 populations à moyenne et haute incidence de la maladie. Entre 2016-2031, l'incidence augmentera dans ces 6 populations en raison du vieillissement de la population et des taux élevés chez les plus âgés. Aux Etats-Unis, chez les caucasiens l'incidence était de 70 000 de 2007 à 2011 et sera de 116 000 de 2026 à 2031.

De même, malgré le dépistage de masse, la mortalité du mélanome a augmenté, ce qui a été rapporté en Allemagne sur le premier dépistage national intitulé SCREEN (5). Dans un futur proche, le dépistage pourra cependant être amélioré avec l'avènement de logiciels capables de diagnostiquer les cancers cutanés avec une meilleure spécificité et sensibilité que le dermatologue. En effet, une équipe de recherche américaine a établi un logiciel d'intelligence artificielle pour le diagnostic de lésions cutanées en utilisant 129 450 photographies cliniques et dermoscopiques représentant 2032 patients. Ces photographies ont été classées en lésions bénignes, malignes et non néoplasiques, par 2 dermatologues expérimentés avec une sensibilité similaire à celle du logiciel (respectivement 66 et 65,5% versus 72,1%)(6). Des lésions mélanocytaires (naevus, mélanomes) d'une part et des lésions non mélanocytaires (kératoses séborrhéiques, carcinomes cutanés) d'autre part, ont été classées en lésions bénignes ou malignes et l'attitude thérapeutique a été proposée par 21 dermatologues expérimentés et par le logiciel avec une performance équivalente. Deux autres études (7) (8) ont

montré des résultats similaires. Le diagnostic histologique pourrait être également amélioré, notamment pour le diagnostic des nævus dysplasiques et des mélanomes in situ(9)(10).

La survie spécifique du mélanome à 5 ans est de 85 %(11). Le principal facteur pronostique indépendant est l'épaisseur tumorale. Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment métastatiques sont de pronostic redoutable(11). Pour les formes métastatiques, peu de traitements avaient jusqu'à récemment fait la preuve de leur efficacité et la survie à 5 ans était estimée à 15 %. Ces dernières années ont été marquées par l'émergence de nouvelles molécules pour ces formes métastatiques avec un bénéfice significatif sur la survie des patients (12). Les nouveaux traitements, thérapies ciblées et immunothérapies, ont bouleversé le pronostic de cette maladie (13).

2) Facteurs de risques

Les facteurs de risques de mélanome sont l'antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré, l'âge au diagnostic, le phototype, le nombre de nævi, la présence de nævus atypique ou congénital géant et une immunodépression constitutionnelle ou acquise(14).

Environ 7 % des mélanomes cutanés surviennent dans un contexte familial. Dans 2 % des cas de mélanome, qu'ils soient familiaux ou sporadiques, une mutation délétère est identifiée, le plus souvent dans le gène CDKN2A (9p21), exceptionnellement dans le gène CDK4 (12q13). Les gènes de prédispositions CDKN2A, le CDK4 et le BAP1 sont à risque élevé et les MITF et le MC1R à risque intermédiaire. Le dépistage génétique est proposé devant la présence d'au moins deux cas de mélanomes cutanés invasifs diagnostiqués avant 75 ans chez deux apparentés au premier ou au deuxième degré, ou chez le même individu. L'association personnelle ou familiale d'un mélanome cutané invasif à un mélanome oculaire, un cancer du pancréas, un cancer du rein, un mésothéliome ou une tumeur du système nerveux central représente également une indication d'analyse génétique(15).

Une étude a suggéré que le nombre de nævi qui est un facteur de risque de mélanome, serait un facteur pronostic favorable en cas de survenue d'un mélanome. L'hypothèse d'une différence de longueur des télomères a été émise(16).

De nouveaux facteurs de risques ont été identifiés tels que l'antécédent personnel de carcinome cutané et l'exposition professionnelle aux UV(9). En effet, l'étude américaine de Wu et al.(17) a montré qu'un antécédent personnel de carcinome cutané était associé à une augmentation du risque de mélanome (HR 2.22, IC95%(1.73-2.85)). L'étude anglaise de Rushton et al.(18) a montré que la part attribuable à l'exposition professionnelle était de 2% des mélanomes (IC95% (1.4-2.7%).

Pour l'exposition, les métiers concernés étaient ceux de la construction, l'agriculture, l'administration publique, la défense et les transports aériens.

D'autres facteurs de risques, exogènes, restent à prouver(9) tels que les inhibiteurs de la phosphodiesterase suspectés d'être associés à un risque augmenté de mélanomes et de carcinomes basocellulaires(19), le méthotrexate chez les patients atteints de psoriasis(20) et les polychlorobiphényles contenus dans certains aliments tels que les poissons gras(21).

B. Diagnostic du mélanome

Le mélanome cutané est une tumeur qui se développe à partir des mélanocytes de la jonction dermo-épidermique et peut apparaître sur peau saine (70 à 80 % des cas) ou résulter de la transformation maligne d'un nævus. Le mélanome cutané est le plus fréquent (80% des mélanomes).

Il existe quatre principaux types de mélanome cutané :

- mélanome superficiel extensif (60 à 70% des mélanomes)
- mélanome de Dubreuilh (5 à 10%) siégeant sur les zones photo exposées
- mélanome nodulaire (10 à 20%)
- mélanome acrolentigineux (2 à 10%)

Le mélanome achromique est un piège diagnostique car il se présente comme une lésion bourgeonnante achromique. Il s'agit d'une sous-catégorie de mélanome. Les mélanomes muqueux (1%) et oculaires (<1%) sont des formes rares.



Figure 1: Photographies cliniques de mélanome

1 : Mélanome nodulaire invasif sur dubreuilh, 2- 3: Mélanome SSM, 4: mélanome acrolentigineux, 5: mélanome de dubreuilh, 6 : mélanome nodulaire muqueux, 7 : mélanome acrolentigineux achromique (Photographies du Dr De Pontville, dermatologue au CHU de Caen)

Le diagnostic de mélanome cutané est établi sur l'examen anatomopathologique suite à l'exérèse complète de la lésion. L'examen anatomopathologique précise le type histologique de mélanome, son épaisseur ou indice de Breslow (**figure 2**), le niveau d'invasion Clark (**figure 3**), la présence d'une ulcération, d'une régression, l'index mitotique, le caractère complet ou non de l'exérèse. L'indice de Breslow mesuré en mm de la couche granuleuse à la dernière cellule tumorale en profondeur est un facteur pronostic important. Un mélanome est considéré de mauvais pronostic lorsque le Breslow est supérieur à 2. Il détermine la reprise chirurgicale qui se fait entre 0,5 cm et 2cm(11) (tableau 1). Une marge d'exérèse supérieure à 3 cm n'a pas d'intérêt thérapeutique n'ayant aucun impact sur la survie sans progression et la survie globale. Pour le mélanome de Dubreuilh une marge de 1cm est requise si elle permet de respecter les limites anatomiques. Une marge de 0,5 cm est acceptable à condition d'un contrôle des marges de sécurité par la chirurgie de Mohs ou de semi-Mohs.

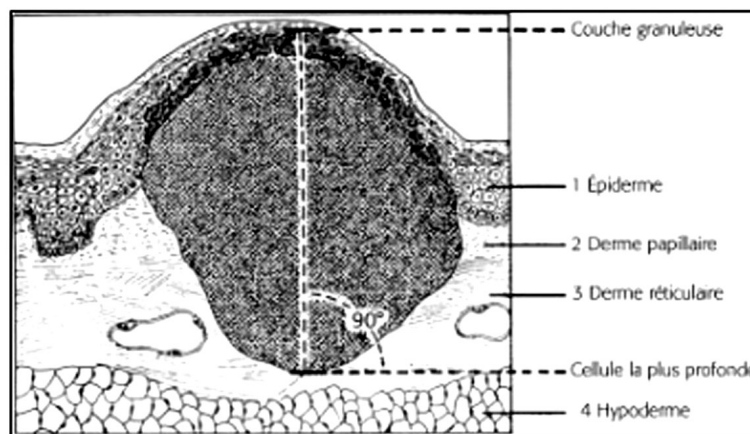


Figure 2 : Indice de Breslow selon le Collège National des Enseignant de Dermatologie

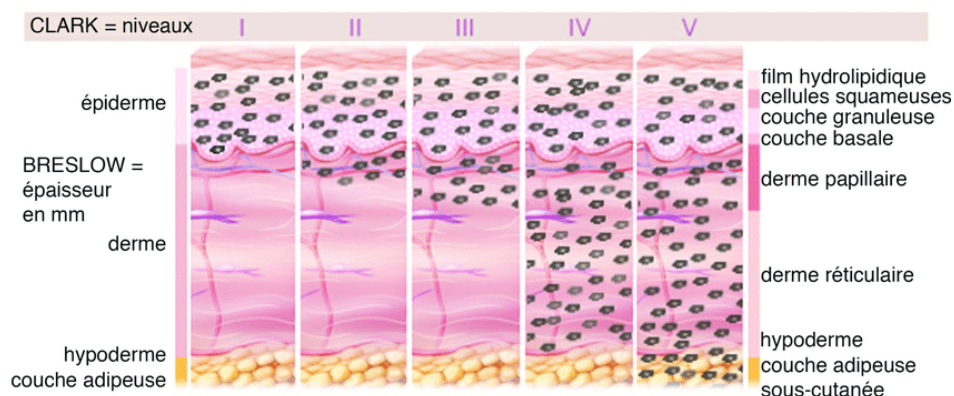


Figure 3 : Niveau d'invasion selon Clark et Mihn d'après InfoCancer

(<http://www.arcagy.org/infocancer>)

Breslow (mm)	Marges (cm)
in situ	0,5
0,1-1	1
1,1-2	1 à 2
>2	2

Tableau 1 : Marges selon l'indice de Breslow

En 2018, la classification du mélanome a été actualisée selon l'AJCC (**Annexe 1**). Dans le cadre de mélanome métastatique, la confirmation histologique sur une métastase précède le traitement.

Le bilan d'imagerie (échographie des aires ganglionnaires, scanner TAP, IRM cérébrale, TEP scanner) est demandé en fonction du stade du mélanome, des points d'appel cliniques, des antécédents du patient, de l'épaisseur de la tumeur et de la possibilité d'un traitement adjuvant. Le stade I asymptomatique ne justifie aucun examen d'imagerie. L'exérèse du ganglion sentinelle n'est plus obligatoire mais reste recommandée et est centre dépendant. Le statut du ganglion sentinelle est un facteur pronostic identifié mais n'a aucun impact sur la survie globale. Dans ces conditions, ce n'est pas un standard de prise en charge : la technique du ganglion sentinelle peut être proposée pour des mélanomes d'épaisseur supérieur à 1 mm et/ou ulcérés. En revanche dans les études des traitements adjuvants, immunothérapie et thérapie ciblée, ont montré un impact sur la survie sans progression et la survie globale y compris en cas de micro-métastase ganglionnaire. C'est la raison pour laquelle la technique du ganglion sentinelle fera partie de l'arsenal thérapeutique.

Environ 50% des mélanomes sont porteurs de la mutation BRAF(11). La réalisation d'un génotypage à la recherche de la mutation BRAF V600 doit être systématique car elle détermine le choix thérapeutique : immunothérapie dans le cas des mélanomes non BRAF muté, thérapie ciblée ou immunothérapie dans le cas des mélanomes BRAF muté. La biologie moléculaire est le gold standard pour la recherche de cette mutation. Dans les situations où un traitement doit être rapidement initié, il est possible d'utiliser l'immunohistochimie. La recherche d'autres anomalies moléculaires est également réalisée : NRAS (25% des mélanomes), c-kit (moins de 1% des mélanomes cutanés et 10% des mélanomes muqueux), ALK, ROS, MET afin de faciliter l'accès à des essais thérapeutiques (1). La recherche du statut mutationnel doit être effectuée sur les biopsies de métastases et est parfois répétée dans le temps. En effet, il existe un taux de discordance entre le primitif et les métastases chez un même sujet de 9,8% selon la littérature, reflétant l'hétérogénéité intra tumorale et la sélection d'un clone minoritaire ou l'acquisition de mutations lors de l'évolution de la

maladie(22)(23)(24). Une nouvelle méthode de recherche de ce statut mutationnel est la détection de l'ADN tumorale circulant, qui est utilisée en pratique courante dans le cadre de l'adénocarcinome pulmonaire et est en cours d'étude dans le mélanome métastatique.

C. Traitement du mélanome

1) Traitement du mélanome non métastatique

La chirurgie est le traitement de référence du mélanome cutané non métastatique. Dans les stades I, la chirurgie est réalisée seule. Dans les stades II, une immunothérapie par interféron alpha peut être proposée en traitement adjuvant si l'indice de Breslow est supérieur à 1,5mm mais n'améliore pas la survie globale. Dans les stades III, le curage ganglionnaire, associé à une chirurgie de la lésion, est le traitement standard. Une radiothérapie est proposée en cas d'atteinte de 3 ganglions ou plus ou de rupture capsulaire anatomopathologique.

2) Traitement du mélanome métastatique stade IIIB inopérable et stade IV

Le traitement repose les traitements systémiques (thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK et l'immunothérapie), la chirurgie et la radiothérapie des métastases. En cas d'échappement, la chimiothérapie peut être proposée en dernière intention.

Avant les années 2010, il n'existait pas de traitement efficace contre les mélanomes avancés (stade III non opérable ou IV). Les réponses aux chimiothérapies (Dacarbazine, Fotemustine et Temozolomide) étaient de moins de 15%.

Les traitements systémiques ont complètement changé le pronostic du mélanome métastatique avec l'avènement de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée.

Les thérapies ciblées sont des combinaisons d'anti-BRAF et anti-MEK. Les molécules ayant l'AMM sont la combinaison Vémurafenib (Zelboraf®) et Cobimetinib (Cotellic®) ou la combinaison Dabrafenib (Tafinlar®) et Trametinib (Mekinist®).

L'immunothérapie est le traitement des mélanomes métastatiques BRAF sauvage mais aussi dans certains cas pour les mélanomes métastatiques BRAF muté. En effet, l'immunothérapie est proposée également pour ces patients en cas d'échappement à la thérapie ciblée ou en première ligne en cas d'évolution lente de leur mélanome métastatique devant une réponse durable de l'immunothérapie. Des traitements combinés de thérapies ciblées associée à l'immunothérapie existent dans le cadre d'essais thérapeutiques(25) .

Dans le cadre du mélanome métastatique BRAF sauvage, le traitement repose donc sur l'immunothérapie en première intention. Il s'agit des anticorps monoclonaux, anti-CTLA-4

Ipilimumab (Yervoy®) à la dose de 3mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 perfusions qui a reçu l'AMM en juillet 2011 et anti-PD-1 Nivolumab (Opdivo®) à la dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines et Pembrolizumab (keytruda®) à la dose de 2mg/kg toutes les 3 semaines, qui ont reçu respectivement l'AMM en juin 2015 et en mai 2015. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour privilégier l'un ou l'autre des anti PD-1. L'anti-CTLA-4 permet d'obtenir des taux de réponse objective limités de l'ordre de 13% mais des médianes de survie globale supérieures à 15 mois. Les anti-PD-1 sont associés à des taux de réponse supérieurs à 30% et à des durées de réponse prolongées (1). L'association Ipilimumab et Nivolumab a eu cette année l'AMM en France mais n'est prescrite actuellement car l'Ipilimumab n'est plus remboursé.

Une étude rétrospective(26) a analysé les données de survie à long terme liées à ces nouvelles thérapies en se basant sur 25 essais thérapeutiques. Cette étude a montré que dans le cadre des inhibiteurs des check-points, en première ligne de traitement, la combinaison anti-PD-1 et anti-CTLA-4 donne une meilleure survie dans toutes les catégories excepté la survie globale. La survie globale est la même pour la combinaison et l'anti PD-1 seul(26)(27). Les toxicités de grade 3 et 4 sont cependant beaucoup plus fréquentes avec la combinaison Ipilimumab-Nivolumab.

Les recommandations de la Société Française de Dermatologie sont d'utiliser en première ligne un anti-PD-1. L'utilisation de la combinaison Ipilimumab-Nivolumab peut être proposée pour des patients en bon état général, ayant peu de comorbidités, par une équipe entraînée et dans un environnement médical permettant la prise en charge des complications de grade 3 et 4. Avant son déremboursement, l'Ipilimumab était recommandé en 2^{ème} ligne en cas de progression sous anti-PD1. En 3^{ème} ligne, la chimiothérapie ou les soins de supports peuvent être proposés selon l'état clinique du malade, son taux de LDH, son indice de performance et le nombre de sites métastatiques(1). Une immunothérapie oncolytique, le T-VEC (talimogene laherparepvec), herpes HSV1 modifié et injecté dans les métastases ganglionnaires ou cutanées afin de lyser spécifiquement les cellules tumorales a une AMM en Europe suite à un essai de phase III(28). Cette molécule n'est pas disponible en France et fait partie encore du domaine de la recherche afin de déterminer la place de ce traitement(1), que nous n'aborderons pas dans ce travail.

L'immunothérapie a connu un essor considérable et son coût important a conduit à un décret refusant le remboursement de certaines molécules. En effet, certains traitements qui ont pourtant l'AMM se voient refuser le remboursement dans les hôpitaux devant une ASMR de niveau IV ou V, ce qui est le cas de l'Ipilimumab qui n'est plus remboursé depuis mars 2018.

II. Immunothérapie dans le mélanome métastatique

A. Principe de l'immunothérapie dans le mélanome métastatique

L'immunothérapie est un concept innovant en cancérologie, basé sur la stimulation du système immunitaire. Les molécules actuelles ayant démontré leur efficacité concernent des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (immune checkpoint inhibitors), c'est à dire des anticorps ayant pour fonction de lever les freins du système immunitaire. Les Lymphocytes T cytotoxiques, médiateurs importants de la réponse anti-tumorale, sont régulés négativement par des corécepteurs présents à la surface de nombreuses cellules présentatrices d'antigènes mais également par des ligands se situant sur les cellules tumorales. Afin de permettre de lever cette inhibition les anticorps ciblent ces corécepteurs ou ligands présents à la surface de ces différentes cellules, ainsi que les récepteurs présents à la surface des lymphocytes T cytotoxique empêchant leur liaison à leur ligand.

Les anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement des mélanomes sont l'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA-4), le Nivolumab et le Pembrolizumab (anticorps anti-PD-1).

1) Mécanisme d'action de l'anti-CTLA-4

L'Ipilimumab est un anticorps monoclonal IgG1 anti-CTLA-4. Le CTLA-4 est un antigène exprimé à la surface des lymphocytes T activés qui interagit avec B7 à la surface des cellules dendritiques pour transduire un signal de rétrocontrôle négatif aux lymphocytes T. L'anticorps anti-CTLA-4 se fixe sur le récepteur CTLA-4 situé à la surface des lymphocytes T et inhibe ainsi ce rétrocontrôle physiologique permettant une meilleure réponse anti-tumorale.

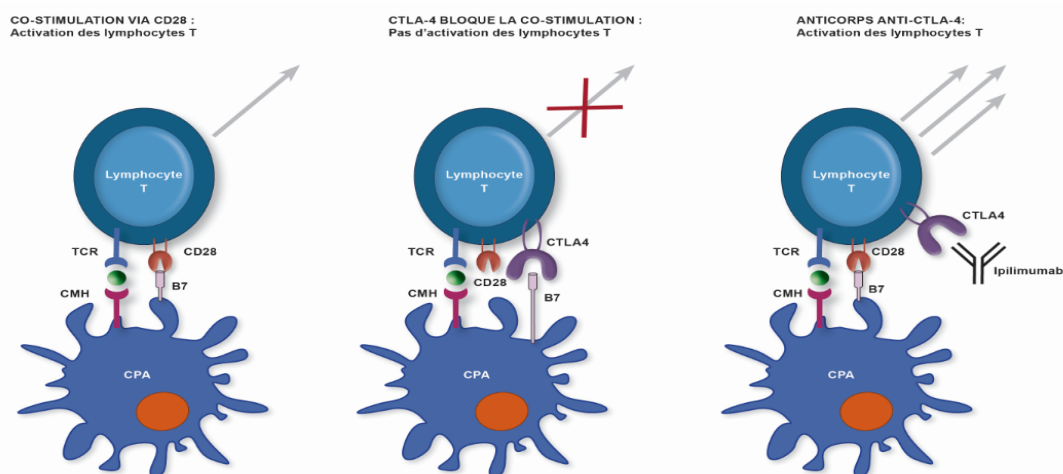


Figure 4 : Immunothérapie anti-CTLA-4

Tarhini et al. *Releasing the Brake on the Immune System: Ipilimumab in Melanoma and Other Tumors, Cancer biotherapy and radiopharmaceuticals*, 2010

CPA: Cellule présentatrice d'antigène; CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité; TCR : T Cell Receptor ou Récepteur des lymphocytes T; CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte antigen-4, antigène 4 associé au lymphocyte T cytotoxique

2) Mécanisme d'action des anti-PD-1

De nombreuses cellules tumorales expriment des ligands PDL-1 ou PDL-2 qui interagissent avec les récepteurs PD-1 situés à la surface des lymphocytes T afin de les inhiber. Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont des d'IgG4 ciblant le PD-1 situé à la surface des lymphocytes T afin d'empêcher sa liaison au PDL-1 situé sur les cellules tumorales permettant de restaurer l'activité immunitaire anti-tumorale.

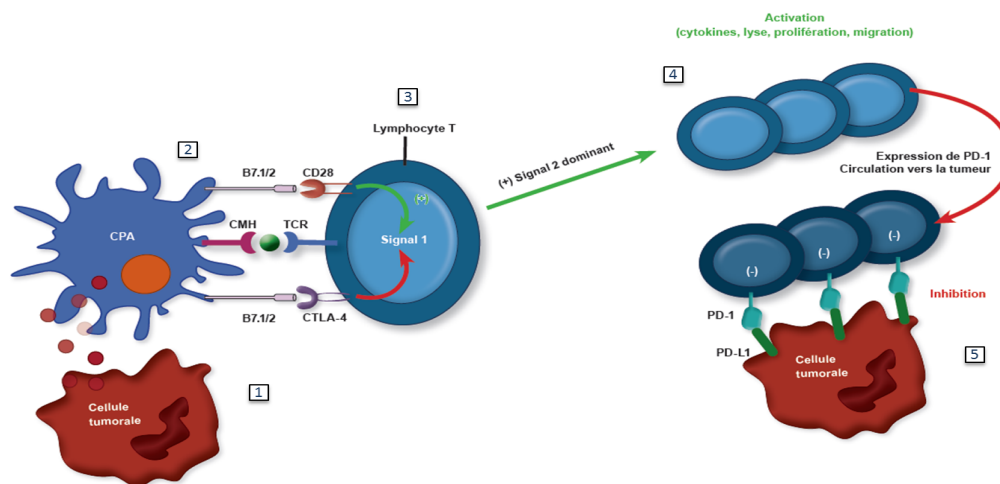


Figure 5: Immunothérapie anti PD-1

Adapted from Pardoll DM, *Cancer immunotherapy through checkpoint blockade: the future of cancer treatment. Medicographia. 2014;36:274-284*

CPA: Cellule présentatrice d'antigène; TCR : T Cell Receptor ou Récepteur des lymphocytes T; CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité; PD-1: Programmed Cell Death 1, cellule de mort programmée 1; CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte antigen-4, antigène 4 associé au lymphocyte T cytotoxique

B. Les différents essais dans le mélanome métastatique

L'immunothérapie voit le jour dans la prise en charge du mélanome métastatique avec la première étude randomisée publiée en 2010 (29) montrant une augmentation de la survie globale chez ces patients recevant un traitement par Ipilimumab (anti-CTLA-4).

Les **premiers essais de phase III** étaient réalisés en comparant l'Ipilimumab 10mg/kg avec la vaccination par GP100(29) et avec la dacarbazine(30).

Dans l'étude de Hodi et al., les patients étaient randomisés dans 3 bras recevant soit l'Ipilimumab, soit le vaccin GP100 seuls soit l'Ipilimumab associé au vaccin GP100. La survie globale médiane était respectivement de 10,1 mois (IC95 % : 8,0–13,8), 6,4 mois (IC95 % : 5,5– 11,5) et 10,0 mois (IC95 % :8,5– 11,5). La survie globale était donc augmentée avec l'association Ipilimumab-GP100 et Ipilimumab seul par rapport au vaccin GP100 seul($p<0,001$). Les taux de survie à 1 an était

respectivement de 45,6 % et 25,3% et 43,6. Les survies globales à 1 an étaient semblables pour les groupes traités par ipilimumab seul ou en association avec le vaccin.

Dans l'étude de Robert et al., le taux de survie à 1 an était de 47,6% (IC95 %, 41,2-53,7 %) avec l'ipilimumab contre 36,4 % (IC95 % : 30,4-42,4 %) avec la Dacarbazine. A 5 ans, le taux de survie était respectivement de 18,2 % (IC95 % : 13,6-23,4 %) et 8,8 % (IC95 % : 5,7-12,8 %).

L'AMM de l'ipilimumab (Yervoy) est obtenue en France en 2011 en 1^{ère} ligne pour les patients atteints de mélanome métastatique. Le schéma est de 4 perfusions de 3mg/kg à 3 semaines d'intervalles. Par la suite l'ipilimumab sera utilisé uniquement en 2^{ème} ligne.

En 2012 l'essai de phase I/II(31) incluant 296 patients dont 107 patients atteints de mélanome métastatique, a montré qu'un autre anticorps monoclonal visant le système immunitaire, l'anti-PD1 (ici le Nivolumab) restaurait l'activité anti-tumorale des lymphocytes T. Cet anticorps agit plus rapidement que l'anti-CTLA-4 en exerçant sa levée d'inhibition sur le lymphocyte T activé de façon chronique dans les tissus périphériques où les lymphocytes T interagissent directement avec les ligands PDL-1 et PDL-2 des cellules tumorales. L'interaction entre PD1 et PDL-1 aboutit à une inhibition des lymphocytes T. Les anticorps anti-PD1 lèvent cette inhibition. **Dans l'étude de Topalian et al. publiée en 2014 (32)**, le taux de réponse objective était de 41% pour la dose de 3mg/kg. La réponse anti-tumorale était plus rapide avec 45% des répondeurs à la 8^{ème} semaine par rapport aux autres formes d'immunothérapie (Ipilimumab ou Nivolumab à une autre dose). L'étude recommandait donc la dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines pour les essais de phase 3. La réponse à 1 an et à 2 an était respectivement de 62 et 43%. La médiane de survie globale était plus longue que la médiane de survie sans progression (16,8 mois versus 3,7 mois), s'expliquant par une progression initiale avant une stabilisation ou réponse anti- tumorale.

L'étude ChekMate-037(33), de phase III, en ouvert, comparant le Nivolumab à 3mg/kg versus la Dacarbazine ou Carboplatine-placlitaxel (CT) incluant 405 patients en échec d'Ipilimumab ou en échec de thérapie anti BRAF si mutés BRAF a montré respectivement un taux de réponse objective selon le RECIST 1.1 de 31,7% versus 10,6% , une réponse complète de 3,3% versus 0% . Il n'y avait pas de différence sur la médiane de survie sans progression (4,7 mois versus 4,2 mois). Les effets secondaires de grade 3 ou 4 étaient de 9% versus 31%.

Le nivolumab a eu l'AMM en 2014 en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), en première intention en l'absence de mutation BRAF.

L'étude Checkmate 066(34) incluant 418 patients atteints de mélanome métastatique BRAF sauvage, naïfs de traitement recevait Nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines ou Dacarbazine toutes les 3 semaines. Les taux de survie à 1 an étaient de 72,9 % (IC95 % : 65,5-78,9) pour le Nivolumab contre

42.1 % (IC95 % : 33,0-50,9) pour la Dacarbazine (HR 0,42 ; IC99, 79 % : 0,25–0,73 ; p<0.001). La survie globale était meilleure dans le groupe Nivolumab et la médiane de survie sans progression était de 5,1 mois pour les patients traités par Nivolumab contre 2,2 mois pour les patients traités par Dacarbazine (HR 0,43 ; IC95 % : 0,34-0,56 ; p<0,001). Les toxicités de grade 3-4 étaient de 11,7 % pour le Nivolumab contre 17,6% pour la Dacarbazine.

L'essai KEYNOTE-001, de phase I(35) a été conduit en 2013 sur le pembrolizumab, autre anti PD-1 incluant 135 patients atteints de mélanome métastatique avec trois schémas d'administration du pembrolizumab : 10mg/kg/2 semaines, 10mg/kg/3 semaine, 2mg/kg/3 semaines. Le taux de réponse confirmée était de 38% toutes doses confondues, le taux de réponse le plus élevé était atteint pour la posologie de 10mg/kg/2 semaines. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte avec un suivi médian de 11 mois. La réponse ne variait pas que les patients soient ipilimumab réfractaire ou naïf. La survie à 2 ans était respectivement de 36%, 38% et 30%.

L'extension de cohorte de l'essai de phase I avec le pembrolizumab a inclut en plus de 135 patients initiaux, 411 patients (190 ipilimumab naïfs et 221 ipilimumab réfractaires). Les patients ont été inclus dans 2 cohortes : ipilimumab naïfs recevant du pembrolizumab à 10 mg versus 2mg/kg/3 semaines et ipilimumab réfractaires recevant du pembrolizumab à 10mg versus 2mg/kg/3 semaines.

Le taux de réponse global était de 34% sur les 441 patients. Il était moins favorable chez les patients réfractaires, mutés BRAF, en échec d'un anti-BRAF et ayant un taux de LDH élevé. La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois avec une médiane de survie globale non atteinte. Les taux de survie à 12 mois et à 18 mois étaient respectivement de 69 et 62%. L'efficacité et le profil de tolérance ne semblait pas différents à la dose de 10mg/kg versus 2mg/kg.

L'étude KEYNOTE-002(36), de phase II incluant 540 patients, a comparé le Pembrolizumab à 2mg/kg versus le Pembrolizumab à 10mg/kg versus la chimiothérapie par CT, Taxol ou Temozolomide. Les taux de réponse objective étaient respectivement de 21%, 25% et 4%. Il existait une différence significative en termes de survie globale pour les sous-groupes du Pembrolizumab à 2mg/kg et 10mg/kg, Les effets secondaires de grade 3 et 4 étaient plus fréquents avec la chimiothérapie qu'avec le Pembrolizumab, respectivement 26%, versus 11% et 14%.

L'étude Check-Mate-037 et l'étude KEYNOTE-002 ont permis respectivement en France l'ATU du Nivolumab à la dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines en septembre 2014 et du Pembrolizumab en aout 2014 à la dose de 2mg/kg toutes les 3 semaines, en cas d'échec de l'Ipilimumab. En juin et juillet 2015, le Nivolumab et le Pembrolizumab ont obtenu l'AMM en première ligne chez les patients atteints de mélanome stade III inopérables ou IV non BRAF mutés.

Enfin, deux études ont montré la supériorité des anti PD1 (Nivolumab et Pembrolizumab) sur l'Ipilimumab.

L'étude KEYNOTE-006 de phase III(37) comparant le Pembrolizumab à 10mg/kg toutes les 2 semaines et toutes les 3 semaines à l'Ipilimumab à 10mg/kg avec 4 perfusions sans entretien, chez 800 patients a montré que le taux de réponse globale était meilleur pour le Pembrolizumab avec les deux schémas (33%) que pour l'Ipilimumab (11,9%). La survie à 1 an était de 74% et 69% selon le bras pour le Pembrolizumab, versus 58,2% pour l'Ipilimumab. La survie globale à 2 ans était respectivement de 55% pour le groupe Pembrolizumab toutes les 2 semaines (95% CI 49–61), 55% pour le groupe Pembrolizumab toutes les 3 semaines (95% CI 49–61), et 43% pour le groupe Ipilimumab (95% CI 37–49).(38). Les résultats de l'étude Keynote ont été communiqués à l'ASCO 2017 avec un recul de près de 3 ans (33 mois) pour plusieurs centaines de malades. La moitié de ceux qui ont bénéficié du Pembrolizumab sont encore en vie, contre seulement 39 % pour ceux traités uniquement avec l'Ipilimumab. 31 % des premiers n'ont pas vu leur maladie progresser contre 14 % des seconds. Chez 41 % des patients traités par le Pembrolizumab, les foyers cancéreux ont régressé totalement ou partiellement, contre 16 % pour l'Ipilimumab. Les effets secondaires de grade 3 et 4 étaient moins fréquents avec le groupe Pembrolizumab qu'avec l'Ipilimumab.

L'essai CheckMate-069 de phase III(39) sur 142 patients naïfs de traitement a également montré la supériorité du Nivolumab sur l'Ipilimumab, mais aussi la supériorité de l'association Nivolumab-Ipilimumab versus Ipilimumab seul. En effet, cette étude a montré dans la population des patients BRAF sauvage, que la réponse objective était supérieure chez les patients ayant reçu la combinaison par rapport à l'Ipilimumab (respectivement 61% et 11%), de même que pour le taux de réponse complète (respectivement 22% et 0%). Les effets secondaires de grade 3 et 4 étaient également plus élevés pour la concomitance (respectivement 24% et 54%).

C. Les associations de traitements

L'association Nivolumab-Ipilimumab a été étudiée par un essai de phase I(27) en 2013 incluant 53 patients. Le schéma était l'administration des 2 molécules toutes les 3 semaines pour 4 perfusions puis du Nivolumab seul toutes les 3 semaines pour 4 perfusions puis la reprise des 2 molécules toutes les 12 semaines pour 18 perfusions au maximum. Les doses de Nivolumab et d'Ipilimumab étaient croissantes selon les 5 cohortes, respectivement de 0,3 à 1 mg/kg et de 0,1 à 10mg/kg. Le taux de réponse objective était de 43%. Pour les 17 patients ayant reçu la dose maximale acceptable (Nivolumab 1mg/kg et Ipilimumab 3mg/kg), le taux de réponse objective était de 53% avec une réduction de plus de 80% de la masse tumorale, avec une toxicité cependant fréquente et sévère (62% des patients ont présenté une toxicité de grade 3 ou 4). Les taux de survie à 1 an et 2 ans

étaient respectivement de 94% et 88%, la médiane de survie sans progression était de 36 semaines et la médiane de survie globale non atteinte. Une autre cohorte de 41 patients avec un schéma de maintenance avec Nivolumab à 3mg/kg/2 semaines a montré un taux de réponse globale de 43% dont 28% de réponse tumorale majeure avec réduction de plus de 80% de la masse tumorale.

L'étude CheckMate-067 de phase III(40) sur 940 patients a comparé l'association Nivolumab-Ipilimumab avec 3 bras différant par la posologie et le rythme d'administration de ces deux molécules, versus Ipilimumab seul et versus Nivolumab seul. Le taux de réponse objective pour la combinaison versus l'Ipilimumab seul et le Nivolumab seul était respectivement de 57%, 9% et 19%. La médiane de survie sans progression était de 11,5 mois pour la combinaison, 2,9 mois pour l'Ipilimumab et 6,9 mois pour le Nivolumab. Il existait une différence significative pour la survie sans progression à 1 an pour la combinaison versus l'ipilimumab (HR 0,42 ; IC95% (0,31-0,57)) et pour le Nivolumab versus l'Ipilimumab (HR 0,57 IC95%(0,43-0,76)). La survie globale à 3 ans était de 58% dans le groupe Nivolumab-Ipilimumab, 52% dans le groupe Nivolumab, 34% dans le groupe Ipilimumab. Les effets secondaires de grade 3 et 4 étaient plus fréquents pour la combinaison (59%) que pour le Nivolumab seul (21%) et l'Ipilimumab seul (28%).(41). Le statut BRAF et l'expression de PDL-1 ne semblaient pas influencer le traitement. Les effets secondaires de grade 3 et 4 étaient de 54,1% pour l'association contre 13,7% pour le Nivolumab seul et 27,3% pour l'Ipilimumab seul.

L'AMM de l'association Ipilimumab-Nivolumab a été obtenue en Europe en première ligne pour les patients ECOG 0 à 1 et hors métastases cérébrales actives.

L'étude rétrospective d'Ugurel et al.(26) a analysé les données de survie à long terme liées à ces nouvelles thérapies en se basant sur 25 essais thérapeutiques. 83 courbes de survie de Kaplan-Meier ont été regroupées selon les stratégies thérapeutiques et les lignes de traitements. Les anti-PD-1 sont supérieurs aux anti-CTLA-4 en termes de PFS et d'OS avec un suivi à 28 mois. Pour la première ligne de traitement, la proportion des patients en rémission était de 51.1% avec les anti-PD-1 contre 39.3% avec les anti-CTLA-4. La proportion de patient en vie à 12 mois et à 24 mois était respectivement de 72.2% et 59,3% avec les anti-PD-1 contre respectivement 50.4% at 28.6% avec l'anti CTLA-4. La combinaison anti PD-1 et anti CTLA-4 était supérieure à l'anti-PD1 seul en termes de PFS. Les patients en rémissions à 6 mois était de 73.2% avec la combinaison contre 40.2% avec l'anti-PD-1 seul. En ce qui concerne la survie globale, la combinaison est supérieure à l'anti-PD-1 seul en seconde ligne ou plus, mais équivalent en première ligne.

D. Sous-populations particulières

Dans la sous-population du mélanome muqueux, l'étude D'Angelo et al.(42) a montré que la combinaison Nivolumab-Ipilimumab semble avoir une meilleure efficacité que le Nivolumab seul. L'efficacité reste moins importante que dans le mélanome non muqueux mais le profil de toxicité est similaire avec des toxicités de grade 3 et 4 non négligeables avec la combinaison.

L'autre sous-population particulière est celle du mélanome métastatique cérébral qui a été le sujet de notre étude.

E. Evaluation de la réponse à l'immunothérapie

L'évaluation de la réponse anti-tumorale à l'immunothérapie est clinique et radiologique. Sur le plan radiologique, elle se fait par un bilan d'extension avant le début de l'immunothérapie puis tous les 3 mois. Le bilan d'extension comprend systématiquement un scanner TAP injecté (sauf contre-indication), une IRM cérébrale et fréquemment un TEP scanner qui est complémentaire au scanner TAP. Le scanner TAP apporte plus de précisions quant au territoire anatomique. Le TEP scanner a une sensibilité de 92%, une spécificité de 77% en cas de lésions non connues et une spécificité de 100% en cas de lésion connues d'après l'étude de Steinert et al.(43). Il est particulièrement utilisé pour la détection de métastases sous cutanées, musculaires, péritonéales et certaines adénopathies de petite taille. En effet, l'évaluation de la réponse anti-tumorale est réalisée à l'aide de score, en comparant des lésions cibles (c'est à dire des lésions métastatiques dont la localisation et la taille permet un suivi mesuré en millimètre tout au long de l'évolution de la maladie) et non cibles, par rapport à l'imagerie réalisée avant immunothérapie puis aux imageries qui précèdent la présente évaluation.

L'évaluation de la réponse anti-tumorale se fait en pratique courante par les critères RECIST v1.1 (Annexe 3) mais le gold standard est l'évaluation de la réponse anti-tumorale par les critères IrRC (Annexe 4). Les critères IrRC tiennent compte d'une possible pseudo-progression spécifique à l'immunothérapie. La pseudo-progression correspond à une réponse anti-tumorale secondaire prolongée après une progression tumorale initiale. Selon les critères IrRC, il s'agit d'une augmentation de plus de 25% de la charge tumorale par rapport au nadir et/ou l'apparition de nouvelles lésions non mesurables, confirmée par un bilan de contrôle à 4 semaines. Les critères RECIST, qui ne permettent pas d'évaluer la pseudo-progression sous-estimerait la réponse anti-tumorale de 15% d'après l'étude de Hodi et al.(44). L'évaluation par les critères IrRC est cependant complexe (avec beaucoup plus de lésions cibles que pour les critères RECIST) et difficile à réaliser en pratique courante en raison du manque de radiologues pour la lecture des imageries et de plateformes pour répéter les examens. Ils sont utilisés dans les essais thérapeutiques. La réponse

clinique permet la plupart du temps de différencier une pseudo-progression (lorsqu'il existe une amélioration de l'état général du patient) d'une progression réelle et un bilan d'extension à 1 mois peut être réalisé.

F. Durée des traitements

Dans l'étude KEYNOTE-006(38), dont les derniers résultats ont été présentés lors de l'ASCO 2017, parmi les 104 patients qui sont allés au bout des deux années de traitement par le Pembrolizumab, 98 % sont encore en vie à 9 mois d'arrêt du traitement et 91 % sans que leur maladie ait progressé.

Ces résultats témoignent d'une durabilité de la réponse aux anti-PD-1 et posent la question de l'arrêt du traitement.

En France, les recommandations en matière d'arrêt des traitements hors toxicités limitantes sont d'envisager en RCP l'arrêt de l'immunothérapie après une réponse complète à 6 mois. En cas de réponse partielle suivie d'une stabilisation prolongée au-delà de 6 mois, le rapport bénéfice /risque de la poursuite du traitement doit être réévaluée en vue de l'arrêt du traitement ou de la décision de proposer la destruction de la ou des cibles résiduelles(1).

En cas de progression modérée lors d'un bilan d'évaluation, il est conseillé de poursuivre le traitement et de réaliser un bilan d'extension à 3 mois du fait de possible pseudo-progression spécifique à l'immunothérapie.

G. L'avènement des traitements adjuvants pour les mélanomes stade IIIB à IV opérés

Jusqu'à présent, le seul traitement adjuvant ayant une AMM dans le mélanome métastatique était l'Interféron qui n'a pas montré d'amélioration sur la survie globale.

L'essai de phase III, multicentrique, de Eggermont et al(45) a testé l'Ipilimumab en traitement adjuvant chez 951 patients présentant un mélanome de stade III opérés, randomisés en double aveugle, en 2 bras : Ipilimumab 10mg/kg (4 perfusion toutes les 3 semaines puis une perfusion tous les 3 mois) versus placebo. La survie sans récurrence à 3 ans était de 46,5% chez les patients ayant reçu l'Ipilimumab versus 34,8% chez les patients ayant reçu le placebo. Les toxicités sont cependant importantes : 54% des patients sous Ipilimumab ont eu des effets secondaires de grade 3 ou 4, 52% des patients sous Ipilimumab ont dû arrêter leur traitement dont 40% dans les 3 premiers mois. Trois décès ont été observés chez les patients sous Ipilimumab (deux perforations digestives, une myocardite, un syndrome de Guillain Barré). Ce traitement est disponible en adjuvant aux États-Unis à la dose de 10mg/kg depuis octobre 2015 mais pas en Europe.

L'étude de phase III ChekMate238(46), publiée en 2017, incluant 906 patients de stade IIIB à IV opérés, sans maladie résiduelle détectable, a comparé le Nivolumab à la dose de 3mg/kg toutes les 3 semaines et l'Ipilimumab à la dose de 10mg/kg 4 perfusions toutes les 3 semaines puis 1 perfusion trimestrielle pendant au moins 18 mois. Cette étude a montré que la survie sans récurrence était de 70,5% (IC_{95%} (66.1 -74.5)) dans le groupe Nivolumab et de 60.8% (IC_{95%} (56.0-65.2) dans le groupe Ipilimumab (HR pour la récurrence ou le décès 0.65 (IC_{95%}(0.51-0.83), P<0,001). Les effets secondaires de grade 3 ou 4 étaient de 14,4% dans le groupe Nivolumab et de 45,9% dans le groupe Ipilimumab, avec 2 décès dans ce groupe.

H. Tolérance de l'immunothérapie

Les effets secondaires spécifiques de l'immunothérapie sont les effets secondaires immuns-médiés (irAEs) classés du grade 1 à 5 selon la classification du CTCAE (**Annexe 2**)

Les fréquences des effets secondaires de grade 3 et 4 sont similaires avec les anti PD-1, Nivolumab et Pembrolizumab, mais plus élevées avec l'Ipilimumab seul et la combinaison Ipilimumab-Nivolumab.

Les irAEs liés à l'Ipilimumab à la dose de 3mg/kg surviennent chez 60%–85% des patients, 10% et 27% des patients ont développé des toxicités respectivement de grade 3 et 4 et 2,1% des patients en phase III sont décédés de toxicités. Ces toxicités surviennent en général entre la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement(47)(48). Ces toxicités sont dose dépendantes, en effet, l'étude d'Ascierto et al. évaluant l'Ipilimumab à la dose de 3mg/kg versus 10mg/kg a montré que les toxicités de grade 3 et 4 survenaient chez 37% des patients à la dose de 10mg/kg versus 18% des patients à la dose de 3mg/kg(49).

Les irAEs liés au Nivolumab surviennent chez 74% à 85% des patients avec 12% à 20% de toxicité de grade 3 et 4(34). Les irAEs liés au Pembrolizumab à la dose de 2mg/kg surviennent chez 79% des patients avec 13% de toxicités de grade 3 et 4(36).

Les irAEs les plus fréquentes pour les anti PD-1 et l'anti CTLA-4 sont dans l'ordre les toxicités cutanées, digestives, endocriniennes, hépatiques, pulmonaires, rénales. Il existe des toxicités plus rares mais souvent de grade 3-4 tels que les toxicités neurologiques dont le syndrome de Guillain-Barré ou la myasthénie. La fréquence de ces toxicités pour le Nivolumab, le Pembrolizumab et l'association Ipilimumab-Nivolumab, obtenues à partir des études Checkmate- 0,37, -0,66, -0,67,-069, a été détaillée dans l'article de Hassel et al(50). La prise en charge des irAEs a fait l'objet de recommandations de l'ESMO(48). Les toxicités de grade 3 et 4 sont traitées par de fortes doses de corticothérapie intraveineuses (de 1 à 2 mg/kg par jour).

Une étude a montré que l'efficacité ne semblait pas modifiée entre les patients ayant arrêté la combinaison Nivolumab et Ipilimumab à cause d'une toxicité par rapport aux patients ayant poursuivi le traitement, avec un suivi médian de 18 mois. Les patients ayant arrêté le traitement ont donc eu encore les effets de l'immunothérapie et la toxicité de l'immunothérapie serait probablement un marqueur de bonne réponse au traitement. Cependant, dans cette population, les patients ayant des métastases cérébrales et les patients ayant un taux de LDH élevé étaient en minorité(51).

III. Radiothérapie et Immunothérapie dans le mélanome métastatique

La radiothérapie a connu un essor dans le traitement du mélanome métastatique. Les données de la littérature ne permettent cependant pas de conclure sur l'efficacité de cette association(1).

A. Effets combinés de la radiothérapie et de l'immunothérapie ; effet abscopal

La radiothérapie entraîne des effets immunologiques permettant d'activer le système immunitaire via les cellules dendritiques et l'augmentation de l'infiltrat lymphocytaire CD8+ dans le microenvironnement tumoral(52). La radiothérapie pourrait avoir un effet synergique avec l'immunothérapie en améliorant la réponse immunitaire anti-tumorale y compris à distance du site irradié(53). Cet effet à distance du site irradié est appelé effet abscopal (du latin *ab* « éloigné » et du grec *skopos* « cible »). L'effet abscopal est rarement observé en pratique clinique et est difficile à mettre en évidence.

L'étude rétrospective de Grimaldi et al(54) sur la combinaison ipilimumab (3 mg/kg, toutes les 3 semaines) et radiothérapie a montré la présence d'un effet abscopal chez 11 patients sur 23 atteints de mélanome métastatique. Dans cette étude, tous les patients avaient progressé sous immunothérapie. La radiothérapie était réalisée après le début de l'immunothérapie. Treize patients ont été traités par radiothérapie cérébrale pour des métastases cérébrales et 8 ont été traités par radiothérapie extra-cérébrale pour des métastases extra-cérébrales. La survie sans progression des patients ayant eu un effet abscopal était de 22,4 mois, alors qu'il était de 8,3 mois chez les patients n'ayant pas eu d'effet abscopal. Une réponse locale, définie ici comme une réponse sur la métastase irradiée, a été observée chez 13 patients (2 n'avaient pas eu d'effet abscopal, 11 avaient eu un effet abscopal).

B. Toxicité de l'association immunothérapie-radiothérapie

D'après la littérature, il ne semble pas y avoir plus de toxicité avec l'association par rapport à l'immunothérapie seule. Dans l'étude de Liniker et al. publiée en 2016, il n'y avait pas de toxicité supérieure lors de l'association radiothérapie-immunothérapie lorsqu'il s'agissait d'irradiation extra-cérébrale. Une étude rétrospective multicentrique a été publiée en mai 2018(55) sur l'association Nivolumab et radiothérapie. Sur les 42 patients ayant eu la concomitance, 4 patients ont eu une toxicité de grade 3. Deux de ces patients avaient une toxicité liée au traitement additionnel par radiothérapie (une pancréatite de grade 3 après radiothérapie stéréotaxique de la glande surrénale gauche, et une surdité de grade 3 après radiothérapie encéphalique in toto). Par contre il existerait une augmentation des complications neurologiques liées à la radiothérapie lorsqu'elle est associée à l'immunothérapie, ce qui a été suggéré par Kaidar et al. dans une étude sur 29 patients atteints de mélanome métastatique cérébral traités par radiothérapie cérébrale stéréotaxique.

C. Essai Nirvana

Un essai multicentrique, dont l'investigateur est le CHU de Nice, sur l'association immunothérapie et radiothérapie hypofractionnée tout site confondu hors métastases cérébrales est en cours en France : l'essai Nirvana (Nivolumab in association with hypofractionated multisite Radiotherapy in adVAnced melanoma and No prior Antitumoral treatment). L'objectif principal de cette étude est d'augmenter le taux de survie globale à un an chez les patients atteints d'un mélanome avancé et recevant le traitement combiné par Nivolumab et radiothérapie hypofractionnée par rapport aux données publiées chez les patients recevant le Nivolumab seul. L'un des critères d'exclusion de cet essai thérapeutique est la présence de métastases cérébrales, symptomatiques ou non.

IV. Données dans le mélanome métastatique cérébral

A. Epidémiologie

Le mélanome est le cancer ayant le plus grand risque de dissémination métastatique cérébrale(56). Vingt pour cent des patients présentent des métastases cérébrales au diagnostic et 50 à 75% des patients vont en développer au cours de l'évolution métastatique de la maladie. Les métastases cérébrales sont plus fréquentes chez les patients BRAF muté. Les métastases cérébrales sont la première cause de décès due au cancer chez les patients atteints de mélanome métastatique cérébral(57). Avant l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies ciblées, la survie médiane était de 3 à 6 mois avec la radiothérapie cérébrale seule. Selon les séries, elle est maintenant estimée entre 4,3 et 8 mois(58). La survie globale qui reste limitée pourrait être expliquée par la radiorésistance des

cellules tumorales mélanocytaires. Sambade et al. ont montré que la radiosensibilité des cellules mélanocytaires semblait différer en fonction notamment du statut mutationnel(59).

Les facteurs de risque de développer des métastases cérébrales seraient le sexe masculin ; la localisation tête et cou et la muqueuse orale , un index de Breslow élevé, la présence d'une ulcération sur l'histologie du mélanome primitif ; la présence de deux sites métastatiques viscéraux ou plus, un taux de LDH élevé(58)(60)(61)(62).

B. Traitement local des métastases cérébrales

Le type de traitement local dépend du nombre de métastases cérébrales, de leur localisation, de leur taille et de l'état général du patient et doit être validé par une RCP. La neurochirurgie si elle permet l'exérèse complète est recommandée pour une (ou plusieurs) métastase(s) cérébrale(s). En cas de chirurgie, une radiothérapie adjuvante du lit opératoire est réalisée. En situation post-opératoire, le gold standard qui était une radiothérapie encéphalique in toto a changé. En effet, Brown et al.(63) a montré dans un essai de phase III, publié en 2017 que la radiothérapie stéréotaxique était non inférieure à la radiothérapie encéphalique in toto en post opératoire avec une survie globale similaire dans les deux groupes et une préservation des fonctions cognitives avec la stéréotaxie.

En seconde intention, la radiothérapie stéréotaxique cérébrale permettait un contrôle cérébral de 70 à 80%(64). Malgré la radiorésistance du mélanome, la radiothérapie stéréotaxique cérébrale du fait de l'hypofractionnement avec de hautes doses délivrées permet une réponse anti-tumorale similaire à celle obtenue pour des tumeurs radiosensibles(64). La radiothérapie stéréotaxique cérébrale était réalisée dans le cadre de maladie oligométastatique cérébrale (moins de 5 métastases cérébrales). L'étude de Yamamoto et al.(65) a montré la non infériorité de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale seule pour les patients ayant 5 à 10 métastases par rapport aux patients ayant 2 à 3 métastases.

1) La radiothérapie cérébrale encéphalique in toto

La radiothérapie encéphalique in toto consiste à délivrer à l'ensemble de l'encéphale une dose d'irradiation par photons via des accélérateurs (**figure 7 à droite**).

Le schéma classique est l'administration d'une dose de 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy.

2) La radiothérapie cérébrale stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique consiste en l'émission de photons par une source fixe comme avec le Gammanife® ou par un accélérateur robotisé comme le Cybernife®.

Le Cybernife® (**Figure 6**) est un accélérateur linéaire miniaturisé qui est fixé à un bras robotisé piloté par un ordinateur. Il permet d'orienter les faisceaux avec 6 degrés de liberté. Il permet une précision de positionnement inférieure au millimètre. Il est couplé à un système d'imagerie par rayon X afin de permettre le recentrage immédiat des faisceaux d'irradiation par le robot en fonction de la position du patient et de la tumeur. Cette technique améliore le contrôle des organes à risques en délivrant une dose importante à la lésion cérébrale. La dose reçue autour de la lésion irradiée décroît rapidement. Ainsi sur la **figure 7 à gauche**, la dose reçue par la lésion irradiée est de 3709cGy au GTV (volume tumoral macroscopique correspondant au volume apparent de la tumeur) et de 3341cGy au PTV (volume cible prévisionnel tenant compte des mouvements du malade et des incertitudes de faisceaux). La dose à 18 mm du GTV est seulement de 58cGy.

La dose et le fractionnement de la radiothérapie cérébrale stéréotaxique dépend de la taille des lésions. On irradie généralement les métastases cérébrales mesurant jusqu'à 3 cm de plus grand axe. La dose est généralement de 20 Gy en une fraction, 24 Gy en 3 fractions de 8 Gy, 30 Gy en 3 fractions de 10 Gy ou 36 Gy en 6 fractions 6 Gy, dépendant de la localisation et de la taille des lésions. On parle de radiochirurgie stéréotaxique (SRS) lorsque la radiothérapie est réalisée en une seule fraction (schéma de 20 Gy en une fraction par exemple).



Figure 6 : Cybernife® au Centre François Baclesse

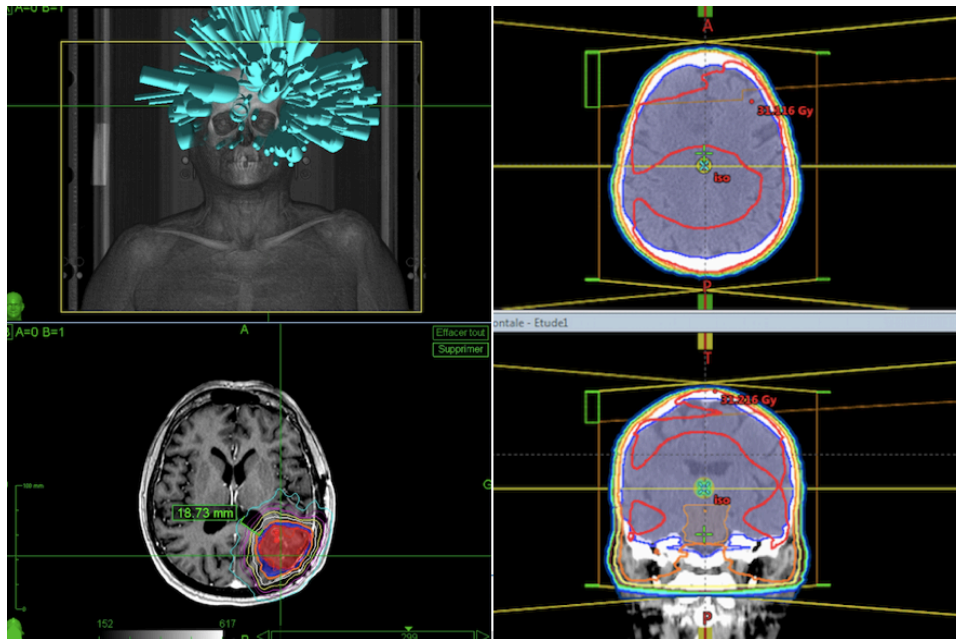


Figure 7 : Différence entre SRT cérébrale (à gauche) et encéphalique in toto (droite), patients traités au Centre François Baclesse

C. Etudes sur l'immunothérapie et l'association immunothérapie - radiothérapie chez les patients atteints de mélanome métastatique cérébral

Les patients atteints de métastases cérébrales sont exclus des essais de phase III devant leur pronostic péjoratif. Il existe 1 essai de phase II(66) apportant des résultats sur l'activité de l'Ipilimumab chez les patients atteints de métastases cérébrales. Cette étude a été réalisée chez 72 patients (une cohorte A de patients symptomatiques ayant reçu une corticothérapie et une cohorte B de patients non symptomatiques n'ayant pas reçu de corticothérapie) atteints de mélanome métastatique cérébral recevant 4 injections d'Ipilimumab à 10mg/kg suivi d'un traitement d'entretien toutes les 12 semaines pour les répondeurs n'ayant pas de toxicité grave. Le taux de survie à 12 semaines était de 18% dans la cohorte A et 5% dans la cohorte B témoignant d'une meilleure efficacité de l'Ipilimumab chez les patients non symptomatiques, n'ayant pas eu recours à une corticothérapie. Les toxicités étaient similaires à celles observées chez les patients ne présentant pas de métastases cérébrales.

Il existe un essai de phase II apportant la preuve de l'efficacité du Pembrolizumab chez les patients atteints de métastases cérébrales(67) et 1 essai de phase II étudiant la combinaison Ipilimumab-Nivolumab versus Nivolumab seul(68).

Dans l'étude de Goldberg et al.(67), 18 patients atteints de mélanome avec des métastases cérébrales non traitées recevaient du Pembrolizumab et 4 d'entre eux avaient un contrôle cérébral durable.

Long et al.(68) ont évalué l'efficacité de la combinaison Nivolumab-Ipilimumab comparée au Nivolumab seul dans le mélanome métastatique cérébral. 36 patients recevaient la combinaison, 27 le Nivolumab seul. A 17 mois du suivi, il existait une réponse cérébrale pour 16 patients ayant reçu la combinaison contre 6 patients ayant reçu le Nivolumab seul suggérant une meilleure efficacité sur le contrôle cérébrale avec la combinaison. Le taux d'effets secondaires de grade 3 et 4 était similaire.

L'étude rétrospective de Silk et al. (69) a comparé 17 patients traités par radiothérapie stéréotaxique cérébrale seule avec 16 patients traités par l'association Ipilimumab-radiothérapie stéréotaxique cérébrale. La médiane de survie globale était respectivement de 5,3 mois et 18,3 mois en faveur d'une meilleure efficacité de l'association immunothérapie-radiothérapie stéréotaxique par rapport à l'immunothérapie.

Nous nous sommes donc intéressés à l'association immunothérapie-radiothérapie stéréotaxique cérébrale.

Nous présentons dans le **tableau 2** (pages 24,25) quelques études rétrospectives récentes étudiant cette association. Ces études se sont intéressées au contrôle cérébral et à la tolérance de cette association.

D. Les effets secondaires de la radiothérapie cérébrale et de l'association avec l'immunothérapie en concomitance

La radiothérapie encéphalique in toto entraîne une détérioration des fonctions cognitives et de la qualité de vie des patients(72). L'atrophie corticale survient chez 100% des patients ayant reçu une irradiation pan encéphalique (30Gy/10fr) si la survie est suffisamment longue(71).

La littérature montre qu'il existe une meilleure tolérance de la radiothérapie stéréotaxique avec une conservation des fonctions cognitives, due à une grande précision(72). Les effets secondaires de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale sont l'œdème cérébral traité par corticothérapie en cas de symptômes d'HTIC, la nécrose intracrânienne et l'hémorragie intra cérébrale. Ces toxicités sont dues aux hautes doses utilisées.

L'association radiothérapie stéréotaxique cérébrale et immunothérapie a été étudiée notamment dans l'étude rétrospective de Diao et al., publiée en 2018 sur 72 patients(73). Dans cette étude

l'association de l'ipilimumab à la radiothérapie stéréotaxique cérébrale diminue le volume tumoral et l'œdème. Il est significativement associé à une augmentation de l'incidence des hémorragies mais pas des radionécroses.

E. Traitement symptomatique et soins palliatifs

Les soins de supports font partie intégrante du traitement du mélanome métastatique d'autant plus lors de la présence des métastases cérébrales avec des effets secondaires majeurs à type d'HTIC, d'œdème cérébral, d'hémorragie intra cérébrale.

Dans les situations palliatives, en plus des soins de confort utilisés quel que soit le type de cancer, une radiothérapie cérébrale encéphalique in toto peut être proposée à visée symptomatique.

L'HTIC est traitée par des corticoïdes IV forte dose jusqu'à 2mg/kg/j et du mannitol afin de réduire l'œdème péri-lésionnel. Un traitement anti épileptique n'est pas recommandé en préventif, mais en cas de première crise comitiale.

Etude	Improved time to disease progression in the brain in patients with melanoma brain metastases treated with concurrent delivery of radiosurgery and ipilimumab. Skrepnik et al. 2017(74)
Objectif	Identifier la séquence optimale entre Ipilimumab (Ipi) et radiothérapie stéréotaxique cérébrale (SRS)
Méthode	3 groupes : SRS avant le début de Ipi, en concomitance avec Ipi, après Ipi (dans les 30 jours) Particularité : 3 patients ont reçu un traitement par Inhibiteur de BRAF, nombre de BRAF muté au total non précisé.
Résultats	Contrôle cérébral : Ipi en concomitance (médiane 30,2 mois)>Ipi avant (4,5 mois) et Ipi conco>Ipi après (p=0,08) Médiane de la survie globale (OS) à partir de la SRS : 35,8 mois (48% de patients en vie à la fin du suivi) Pas de différence de la séquence sur l'OS Radionécrose (RN) : 20,7% de patients
Etude	Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. Mathew et al.2013(75)
Objectif	Evaluer l'efficacité de l'Ipilimumab chez les patients ayant un nombre limité de métastases cérébrales, ayant eu une SRS ou non
Méthode	1 groupe : 25 patients avec SRS +Ipi, 1 groupe 33 patients avec SRS seule Particularité : 19 patients avaient une atteinte extra-cérébrale, 1 patient dans le groupe non Ipi a reçu un inhibiteur de BRAF, nombre de patients BRAF non précisé
Résultats	Temps médian de contrôle cérébral 8,7 mois Taux de contrôle cérébral à 6 mois : dans le groupe avec Ipi+ SRS (63%), dans le groupe SRS seul (65%) (p=0,55) La médiane de survie globale à partir de la radiothérapie était de 5,9 mois
Etude	Stereotactic radiosurgery of early melanoma brain metastases after initiation of anti-CTLA-4 treatment is associated with improved intracranial control. An et al.2017(76) Etude multicentrique
Objectif	Évaluer l'efficacité sur le contrôle cérébrale de l'association avec SRS réalisée après le début de l'immunothérapie
Méthode	1 groupe de 20 patients ayant SRS dans les 5,5 après de la dernière dose d'Ipilimumab ; 1 groupe de 51 patients SRS après 5,5 mois. Particularité 15 patients ont reçu antérieurement un traitement par inhibiteurs de BRAF, nombre de patient BRAF muté non précisé.
Résultats	Contrôle cérébral : Ipi +SRS après 5,5 mois(8 mois) > Ipi+SRS dans les 5,5 mois (3,6 mois) (p=0,041). OS similaire dans les deux groups (11,5 et 13,4, p=0,24)
Etude	Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. Choong et al.2017(77)
Objectif	Évaluer le contrôle cérébral et la survie globale et les facteurs associés à partir de la date de SRS
Méthode	Particularité :118 patients dont 51 BRAF mutés, 6 ayant eu une radiothérapie cérébrale in toto avant SRS, 18 sans atteinte extra-cérébrale, 79 avec l'association : 1 groupe de 11 patients ayant SRS +Ipilimumab , 1 groupe de 28 patients ayant SRS + antiPD1, 1 groupe de 40 patients ayant SRS+inhibteur deBRAF et MEK
Résultats	Contrôle cérébrale : Groupe anti-PD1+ SRS (12,7 mois) = BRAFi-MEKii (12,7 mois)> Ipi +SRS (7.5 mois) OS : Groupe anti-PD1+ SRS (20.4 mois) > BRAFi-MEKi: (17.8 mois)> Ipi +SRS (7.5 mois) Association entre OS et age, type de traitement/entre BC et GPA, symptômes neurologiques

Etude	Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after Ipilimumab immunotherapy, Grimaldi et al. 2014(54)
Objectif	21 patients recevant Ipilimumab et radiothérapie tout site confondu (dont 3 patients porteur de la mutation BRAF), 4/21 recevaient Ipilimumab +radiothérapie cérébrale in toto, 3/21 recevaient Ipilimumab + SRS
Méthode	
Résultats	11 patients répondeurs à la radiothérapie Effet abscopal : 13 patients : 11 répondeurs et 2 non répondeurs → effet abscopal était plus fréquent chez les patients répondeurs à la radiothérapie. Survie globale médiane groupe Abscopal et non Abscopal : respectivement 22,4 mois et 8,3 mois
Etude	Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. Parakh et al. 2017(78)
Objectif	Objection : Evaluer le contrôle cérébral avec l'association radiothérapie et immunothérapie
Méthode	66 patients traités. Traitement par SRS ou WBRT+ Nivolumab ou Pembrolizumab Particularité : 27% chirurgie et RT, 45% BRAF mutés
Résultats	Médiane de survie 9.9 mois PFS plus courte pour les patients symptomatiques au niveau cérébral (2.7 vs 7.4 mois P=0.035) ainsi que sur OS plus courte (5.7 vs 13 mois, P=0.068). PFS plus courte pour les patients ayant reçu des corticoïdes (3.2 vs 7.4 mois P=0.081) ainsi que sur l'OS (4.8 vs 13.1 mois P=0.039).
Etude	Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy 2016 Ahmed et al.(79)
Objectif	Efficacité et tolérance de l'association Nivolumab-SRS
Méthode	26 patients, SRS dans les 6 mois du Nivolumab Particularité : 4 patients avaient reçu des anti BRAF-anti MEK. Nombre de BRAF non précisé
Résultats	Taux de contrôle sur les métastases irradiées à 6 et 12 mois respectivement de 91% et 85%/ contrôle cérébral globale de respectivement 66% et 53% Survie globale depuis la date de SSR et du Nivolumab : 11, 8 mois respectivement et 12 mois. Hémorragie cérébrale chez 4 patients , œdème chez 7 patients
Etude	Melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and concurrent pembrolizumab display marked regression; efficacy and safety of combined treatment. Anderson et al. 2017(80)
Objectif	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association SRS et Pembrolizumab
Méthode	21 patients SRS+Pembrolizumab Particularité : 2 patients avaient eu un traitement par inhibiteur de BRAF, nombre de BRAF Mutés non précisé
Résultats	18 patients SRS, 3 patients radiothérapie cérébrale in toto Le contrôle cérébral pour les patients traités par SRS+Pembrolizumab et SRS seule était respectivement de 32% et de 22%. 1 toxicité de grade 3, œdème et confusion chez 1 patient ayant radiothérapie in toto et SRS.

Tableau 2 : Etudes rétrospectives sur l'association immunothérapie-radiothérapie stéréotaxique cérébrale

V. Facteurs pronostics et prédictifs de réponse

A. Facteurs pronostics

Les informations pronostiques des patients atteints de mélanome ont été mises à jour en fonction de chaque stade et ont conduit à une nouvelle classification du mélanome, la 8^{ème} version de l'AJCC(81) (**Annexe 1**). Elle permettrait d'affiner la stadification des patients entrant dans les nouveaux essais cliniques et de mieux guider les traitements en cours et à venir.

Les modifications concernent la tumeur primitive T, avec un seuil à 0,8 mm en remplacement du seuil à 1mm, la mesure du Breslow au millimètre près et la disparition de l'index mitotique. L'atteinte ganglionnaire N est définie selon le caractère cliniquement palpable ou non des adénopathies, les métastases en transit sans ganglions sont classées en N1 et non en N3. Le stade N3 est divisé en 3 sous-groupes en fonction du nombre de ganglions, cliniquement palpables ou non, et de la présence de métastases en transit. La catégorie métastatique a également été modifiée avec un nouveau stade pour les métastases du système nerveux central, et des sous-groupes pour chaque stade en fonction du taux de LDH. Pour ce qui est de la stadification, il existe désormais un 4^{ème} groupe au stade III. Le reste de la stadification est inchangée.

Dans le cadre des métastases cérébrales chez les patients atteints de mélanome, les facteurs de mauvais pronostics identifiés par Sperduto et al.(82) seraient un âge supérieur à 65 ans, une altération de l'état général, le fait d'avoir des symptômes neurologiques, un score DS-GPA (Graded Prognostic Assessment) (Annexe) <1, l'absence de mutation BRAF, la présence de cinq métastases ou plus, un taux de LDH élevé.

B. A la recherche d'un marqueur prédictif de réponse

Le PD-1 est une protéine exprimée à la surface des lymphocytes T activés reconnaissant les néo-antigènes tumoraux. L'expression de PDL-1 constitue l'un mécanisme d'échappement majeur des cancers à la réponse immunitaire adaptative anti-tumorale(31). Aujourd'hui, il n'existe pas de critères biologiques permettant d'identifier formellement des patients susceptibles de répondre à l'immunothérapie dans le mélanome.

A contrario, dans le carcinome bronchique non à petite cellule métastatique, EGFR et ALK négatifs, l'immunothérapie par Nivolumab est indiquée en première intention si l'expression de PDL-1 est supérieure ou égale à 50% (HAS, mai 2017).

Une partie de l'essai de Topalian(31) et al. a évalué le rôle de l'expression du ligand PDL-1 en immunohistochimie (IHC) dans la tumeur par rapport à la réponse au traitement sur 42 patients.

Aucune réponse objective n'était rapportée parmi les 17 patients PDL-1 négatifs alors que 36% des patients (9 sur 25) PDL1 positifs avaient une réponse objective ($p=0,006$), suggérant une corrélation entre la réponse à l'anticorps anti-PD-1 et l'expression du ligand PDL-1 par la tumeur.

Au contraire, dans l'essai de Weber et al(83), des patients PDL-1 négatif avaient une réponse au traitement ce qui témoignait d'une mauvaise valeur prédictive négative de ce marqueur.

Dans l'étude Check-Mate-069, l'expression de PDL-1 était associée à une plus grande efficacité de la monothérapie nivolumab mais pas pour la combinaison ni pour la monothérapie Ipilimumab.

Ainsi, le niveau d'expression de PDL-1 n'est pas utilisé en routine devant un bénéfice de l'immunothérapie observé pour les patients PDL-1 négatifs.

Le test PD-L1 pourrait cependant être combiné à la caractérisation de la réponse immunitaire intra-tumorale (infiltrat lymphocytaire) et à la charge mutationnelle pour identifier les patients présentant un environnement immunitaire favorable ou défavorable au blocage de la voie PD-1/PDL-1(84).

VI. Rationnel de l'étude

Les métastases cérébrales sont fréquentes dans la population du mélanome métastatique.

Les données de la littérature sont contradictoires quant à l'effet de l'immunothérapie sur la progression cérébrale. En effet, les patients ayant eu de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale associée ou non à l'immunothérapie avaient le même contrôle cérébral dans l'étude de Patel et al.(85), alors que dans l'étude de Ahmed et al.(79) l'association immunothérapie et radiothérapie stéréotaxique cérébrale prolonge le contrôle cérébral et la survie globale.

Dans la littérature (Tableau 2), l'évaluation de l'efficacité de l'association radiothérapie stéréotaxique cérébrale et immunothérapie concerne le contrôle cérébral. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude de cette efficacité sur le contrôle extra cérébral.

L'étude de Grimaldi(54) a montré que la radiothérapie peut interagir avec l'immunothérapie entraînant un effet abscopal chez les patients atteints de mélanome. Cependant il n'y avait que trois cas de patients ayant eu une irradiation stéréotaxique cérébrale parmi les cas d'effet abscopal décrits. L'effet abscopal était défini comme une réponse à l'association de l'immunothérapie et d'une radiothérapie (tout site confondu et tout type d'irradiation) sur des métastases non traitées par irradiation chez des patients ayant initialement progressé sous l'immunothérapie. Les patients ayant eu un effet abscopal étaient tous répondeurs au niveau des métastases irradiées. La réponse locale à la radiothérapie pourrait donc être un facteur associé de la survenue d'un effet abscopal.

Il n'existe aucune étude à notre connaissance évaluant l'effet abscopal spécifiquement d'une radiothérapie stéréotaxique cérébrale chez des patients atteints de mélanome métastatique cérébral.

Les patients présentant un mélanome métastatique BRAF muté et BRAF sauvage ont des pronostics différents. La radiothérapie stéréotaxique cérébrale semble plus efficace chez les patients BRAF mutés que chez les patients BRAF sauvages(86). Dans cette présente étude, afin de limiter les biais de confusion, nous nous intéressons à la population du mélanome métastatique cérébral BRAF sauvage.

Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude rétrospective était d'évaluer l'efficacité de l'immunothérapie associée à la radiothérapie stéréotaxique cérébrale dans le mélanome métastatique cérébral.

Le critère de jugement principal était la progression extra-cérébrale évaluée à partir de la date de début de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Evaluation de la progression extra-cérébrale en fonction du statut répondeur ou non répondeur à la radiothérapie stéréotaxique cérébrale
- Evaluation de la progression extra-cérébrale en fonction du nombre de métastases irradiées, du volume irradié, du fractionnement, du score DS-GPA, des symptômes neurologiques, d'une deuxième irradiation stéréotaxique cérébrale, d'une irradiation extra cérébrale
- Evaluation de la survie globale
- Evaluation de la tolérance de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale et de l'immunothérapie
- Evaluation de l'expression de PDL-1

Matériel et méthodes

I. Patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au sein du CHU de Caen et du Centre François Baclesse. Les patients ont été inclus entre juillet 2013 et mai 2017.

A. Critères d'inclusion

- Patients de plus de 18 ans
- Patients présentant un mélanome histologiquement prouvé
- BRAF négatif
- Patients présentant des métastases cérébrales non traitées en dehors d'une chirurgie
- Patients présentant des métastases extra-cérébrales.
- Scanner TAP évaluant les métastases extra-cérébrales
- IRM cérébrale objectivant les métastases cérébrales
- Patients suivis par Scanner TAP avec au moins 1 scanner TAP réalisé en post traitement
- Patients suivis par IRM cérébrale avec au moins 1 IRM réalisée en post traitement
- Patients traités par immunothérapie et par radiothérapie stéréotaxique cérébrale entre juillet 2013 et mai 2017
- Radiothérapie stéréotaxique cérébrale (SRT) réalisée pendant l'immunothérapie, avec comme point de départ la première séance d'immunothérapie

B. Critères d'exclusion

- Patients n'ayant pas réalisé l'ensemble des séances de radiothérapie cérébrale
- Antécédent de radiothérapie encéphalique in toto
- Patients présentant un cancer d'histologie autre que mélanome.
- Patients ayant exprimés leurs refus que les données de leur dossier médical soient utilisées à des fins de recherche.

C. Origine des données de santé à caractère personnel

- Le recueil et la saisie des données, réalisés de façon rétrospective, ont été faits sur un tableur Excel. Ces données ont été stockées sur un espace informatique dédié au service de recherche clinique.
- Les données recueillies ont été rendues confidentielles par un codage sans mention du nom ou du prénom.

II. Principales variables et méthodes d'analyse

Les données ont été recueillies d'octobre 2017 à septembre 2018. L'analyse statistique a été réalisée en septembre 2018.

A. variables

- Date de naissance et âge au diagnostique
- Sexe, profession, exposition solaire, phototype, milieu de vie, statut marital
- Comorbidités
- Antécédent de carcinome cutané
- Date de diagnostic du mélanome
- Second mélanome
- Localisation du mélanome
- Histologie du mélanome (Breslow, Clark, ulcération, régression)
- Date de reprise et marge
- Traitement adjuvant par Interféron alpha
- Atteinte ganglionnaire : date, localisation, curage, radiothérapie adjuvante
- Métastases cérébrales : date de diagnostic, nombre, localisation
- Traitement neurochirurgical : date, localisation
- Première radiothérapie stéréotaxique cérébrale : date de début, date de fin, volume irradié(mm³), dose(Gy), fractionnement
- Deuxième radiothérapie stéréotaxique cérébrale pendant l'immunothérapie : date de début, date de fin, volume irradié (mm³), dose (Gy), fractionnement

- Score pronostique cérébral DS-GPA
- Symptômes neurologiques avant le début de la SRT cérébrale.
- Radionécrose/hémorragie cérébrale
- Métastases extra cérébrales : nombre, localisation
- Date de début et de fin de l'immunothérapie, type, nombre de cures
- Délai entre le début de l'immunothérapie et le début de la SRT cérébrale.
- Traitement chirurgical des métastases extra-cérébrale : date, localisation
- Radiothérapie stéréotaxique sur métastases extra-cérébrales pendant l'immunothérapie, date, dose, fractions
- Statut OMS
- Taux de LDH
- Toxicité : type, grade, date, traitement
- Histologie sur métastases de mélanome : date, localisation, biopsie/exérèse
- Expression de PDL-1 en immunohistochimie sur les métastases
- Prise de corticoïdes, posologie, date, indications
- Date de décès ou des dernières nouvelles
- Date de progression cérébrale évaluée sur IRM cérébrale selon les critères RECIST
- Date de progression extra-cérébrale évaluée sur scanner TAP relues selon les critères RECIST v1.1 (**Annexe 3**)
- Statut répondeur ou non répondeur à la radiothérapie cérébrale

B. Définition des paramètres étudiés

- **La date de diagnostic de maladie métastatique** a été définie à partir de la première métastase extra-cérébrale ou cérébrale.
- **La survie globale** a été définie comme l'intervalle entre la date du diagnostic de maladie métastatique et le décès ou la date de la dernière nouvelle.
- **La survie sans progression globale** a été définie comme l'intervalle entre le diagnostic de la maladie métastatique et la première progression cérébrale ou extra-cérébrale

- **La progression extra cérébrale** a été définie comme l'intervalle entre la date de diagnostic de maladie métastatique et la première progression extra cérébrale. Elle n'incluait pas le décès comme évènement. Les patients décédés étaient censurés.
- **La progression extra cérébrale après la SRT cérébrale** a été définie comme l'intervalle entre le début de la SRT cérébrale et la première progression extra cérébrale. Les patients décédés sont censurés.
- **La progression cérébrale après la SRT cérébrale** a été définie comme l'intervalle entre le début de la SRT cérébrale et la première progression cérébrale (progression des cibles irradiées et/ou nouvelles métastases cérébrales). Les patients décédés sont censurés.
- **Patient répondeur à la radiothérapie stéréotaxique cérébrale** : définit les patients présentant une stabilité, une réponse partielle ou une réponse complète au niveau cérébral évaluée sur l'IRM de contrôle à deux mois (Critères RECIST v1.1).
- **Le score pronostique DS-GPA** (Diagnosis-specific graded prognostic assessment indexes) est un score pronostique utilisé pour les patients atteints de métastases cérébrales. Il permet notamment d'évaluer l'objectif du traitement. Il est explicité par **l'Annexe 5**. Nous avons utilisé le score DS-GPA spécifique au mélanome. Un score DS-GPA était considéré comme de bon pronostic s'il était supérieur ou égal à 2.
- **Le volume tumoral maximal** était défini comme le volume de la plus volumineuse métastase irradiée chez un patient. Il était considéré comme grand s'il était supérieur à 6600mm³ (ce qui correspond environ à des métastases de plus de 2cm de diamètre).
- **Le nombre de métastase irradiées** était défini comme le nombre total des lésions cérébrale irradiées lors la première irradiation après le début de l'immunothérapie. Il a été considéré comme grand lorsqu'il était supérieur ou égal à 4 métastases irradiées.
- **Le statut PD-L1** a été défini par une étude immunohistochimique réalisée par un automate Benchmark XT avec un anticorps anti-PDL1 de clone 22C3 (Dako); dilution : 1/100, sur des « lames blanches » obtenues par la coupe de chaque bloc fixé à 3µm. Le scoring utilisé a été semi quantitatif : <1%, >1%, >1-<50%, >50%.

C. Méthode d'analyse des données

Valeur de p considérée comme statistiquement significative à 0.05.

Statistique descriptive : moyenne, écart-type, médiane, fréquences, pourcentages et intervalle de confiance à 95% pour les données catégorielles.

Analyse de survie et des durées jusqu'à progression en original selon méthode de Kaplan Meier.

Facteurs associés évalués par le test du Log-rank en univarié avec production de son intervalle de confiance à 95%.

III. Ethique et équipe de recherche

Notre étude a reçu l'accord de la CNIL et du Comité d'éthique du Centre François Baclesse.

Pour les patients décédés, nous avons obtenu une dérogation à l'obligation d'information spécifique pour cette recherche. En effet, l'ensemble de ces informations était recueilli à partir des dossiers médicaux du patient. Une information des personnes se prêtant à la recherche est délivrée au moyen notamment du livret d'accueil intégrant un paragraphe spécifique sur la possibilité d'utiliser les données de santé à visée de recherche.

Une information individuelle a été délivrée par courrier à tous les autres patients et aucun patient n'a manifesté le souhait que nous ne recueillions pas des informations médicales à visée de recherche. Nous avons obtenu le consentement oral des patients pour la publication de l'ensemble des documents iconographiques utilisée dans ce travail.

L'investigateur coordonnateur était le Dr Stefan Dinu.

Les données concernant la radiothérapie cérébrale ont été recueillies avec l'aide du Dr Paul Lesueur, radiothérapeute et de Mathieu Césaire, interne en radiothérapie.

La relecture de tous les scanners TAP selon les critères RECIST v1.1 a été réalisée avec l'aide de Grégoire Baux, interne en radiologie.

La recherche en immunohistochimie de l'expression du ligand PDL-1 par les métastases de mélanome a été réalisée au CHU de Caen et la lecture a été réalisée par le Dr François Comoz, anatomopathologiste.

Résultats

I. Population étudiée

A. Diagramme de flux

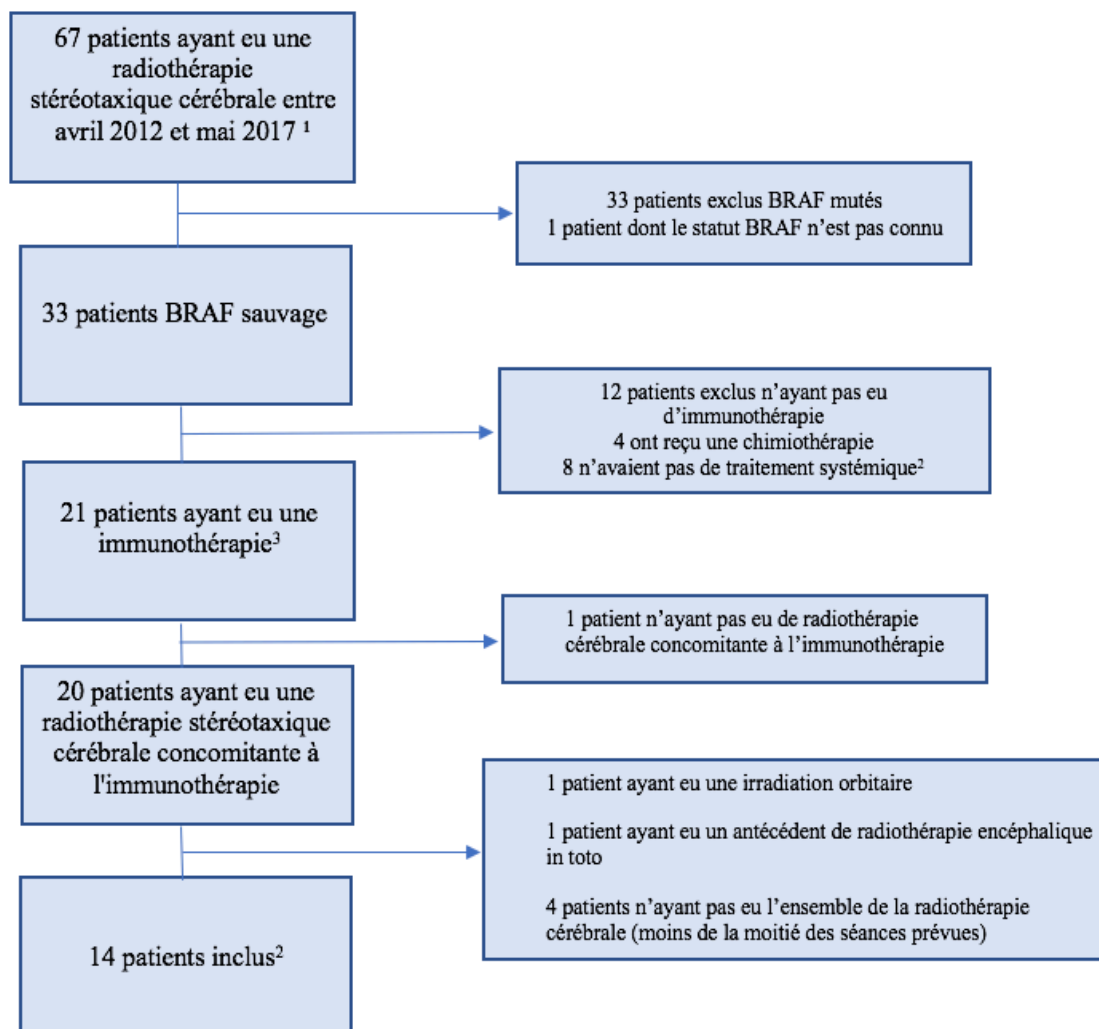


Figure 8 : Diagramme de flux

1. Données issues du logiciel de codage du service de radiothérapie du centre François Baclesse
2. 3 patients n'avaient pas de métastases extra-cérébrales et sont décédés de leurs métastases cérébrales, 5 patients sont décédés dans les 3 mois de la radiothérapie cérébrale et n'ont pas eu l'immunothérapie
3. Données issues du logiciel de codage du service de traitements oncologiques du CHU de Caen

Au total : inclusion de 14 patients. Ce chiffre de 14 patients correspond au nombre de patients porteurs d'un mélanome métastatique cérébral et extra cérébral, BRAF sauvage, ayant bénéficié d'une stéréotaxie cérébrale associée à une immunothérapie entre avril 2012 et mai 2016 et ayant eu une évaluation de la réponse antitumorale selon les critères RECIST v1.1. Il s'agit d'une étude rétrospective, donc le nombre de patient n'a pas été déterminé à partir d'une hypothèse statistique.

B. Caractéristiques de notre population

Le tableau suivant présente les caractéristiques du mélanome primitif ainsi que les caractéristiques des patients au diagnostic de maladie métastatique.

Caractéristiques	N (%)	Moyenne (écart-type)	Médiane
Age au diagnostic	-	66,1 (14,08)	67,6
Femme	7 (50%)	-	-
Homme	7 (50%)	-	-
Comorbidités	8 (57%)	-	-
Facteurs de risque cardiovasculaire	5 (35%)	-	-
Pathologie pulmonaire	1 (7%)	-	-
Autre cancer	1 ¹ (7%)	-	-
Phototype	-	2,14 (0,63)	2
Antécédent de carcinome cutané	1 ² (7%)	-	-
Localisation du mélanome primitif			
Tête et cou	2 (14%)	-	-
Membre supérieur	1 (7%)	-	-
Membre inférieur	6 (42%)	-	-
Dos	1 (7%)	-	-
Tronc	1 (7%)	-	-
Non connu	1 (7%)	-	-
Type de mélanome primitif			
SSM	4 (28%)	-	-
Nodulaire	4 (28%)	-	-
Dubreuilh	1 (7%)	-	-
Acrolentigineux	4 (28%)	-	-
Acromique	2 (1%)	-	-
Histologie disponible	13 (92%)	-	-
Breslow (mm)	-	3,86 (2,80)	3,15
Clark	-	3,86 (1,29)	4
Ulcération	3 (21%)	-	-
Régression	0 (0%)	-	-
Deuxième mélanome	2 (14%)	-	-
Adénopathies ganglionnaires (N)	7 (50%)	-	-
Curage ganglionnaire	7 (50%)	-	-
Radiothérapie ganglionnaire adjuvante	3 (21%)	-	-
Statut OMS >1			
0	9 (64%)	-	-
1	5 (35%)	-	-
2-3-4	0 (0%)	-	-
Métastase extra-cérébrale au diagnostic	14 (100%)	-	-
Nombre de localisation ² différentes	-	2,85 (1,59)	3
Lésions cibles ³	10 (71%)	-	-
Nombre de cibles/patients	-	1,57 (1,44)	1
Métastase cérébrale au diagnostic	8 (57%)	-	-
Lors de l'apparition des métastases cérébrales :			
Symptômes neurologiques	4 (28%)	-	-
Score DS-GPA	-	2,5 (1,05)	2,5
Score DS-GPA>ou=1	11 (78%)	-	-
Statut mutationnel			
BRAF muté	0 (0%)	-	-
-N-RAS muté	5 (28%)	-	-
-c-kit muté	1 (7%)	-	-

1 : cancer du sein guéri. 2 : carcinome basocellulaire opéré

2 : localisation pulmonaire, hépatique, ganglionnaire, sous cutanée, péritonéale

3 : cibles définies selon les critères RECIST v1.1

Tableau 3 : Caractéristiques de notre population

C. Traitements reçus

Les traitements reçus par les patients sont présentés dans le tableau ci-dessous. Il comprend les traitements antérieurs à l'association radiothérapie cérébrale-immunothérapie, les caractéristiques de l'immunothérapie et de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale. Une attention particulière a été faite sur une éventuelle corticothérapie (avant le début de l'immunothérapie et pendant celle-ci) et une éventuelle radiothérapie extra cérébrale pendant toute la durée de l'immunothérapie.

Caractéristiques	N (%)	Moyenne (écart-type)	Médiane
Traitement antérieur	5 (35%)	-	-
Interféron	3 (21%)	-	-
Chimiothérapie	2 (14%)	-	-
<u>Corticothérapie avant le début de l'immunothérapie</u>	3 (21%)	-	-
<u>Corticothérapie dans les 2 mois de l'immunothérapie</u>	2 ¹ (14%)	-	-
Immunothérapie			
Nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines	10 (78%)	-	-
Pembrolizumab 2mg/kg toutes les 3 semaines	1 (7%)	-	-
Ipilimumab 3mg/kg 4 perfusion au total	3 (21%)	-	-
Immunothérapie 2^{ème} ligne	5 (35%)	-	-
Ipilimumab	1 (7%)	-	-
Nivolumab	3 (14%)	-	-
Pembrolizumab	1 (7%)	-	-
Radiothérapie cérébrale stéréotaxique			
Nombre de métastases irradiées	-	3,57 (2,79)	2,50
Dose max (Gy)	-	30,92 (30)	5,13
Fraction	-	4,28 (2,63)	3
Volume maximal irradié	-	4183 (7410)	622
Volume max>6600 mm ³	4 (28%)	-	-
2 ^{ème} radiothérapie cérébrale stéréotaxique	8 (57%)	-	-
Délai entre Diagnostic de la maladie métastatique et l'immunothérapie (mois)	-	6,25 (9,96)	1,73
Délai entre l'immunothérapie et le début de la radiothérapie cérébrale (mois)	-	2,38 (3,06)	1,51
Irradiation extra cérébrale pendant l'immunothérapie²	7 (50%)	-	-
Corticothérapie pendant l'immunothérapie	4 (28%)	-	-

1 : 1 patient 2 semaines après la première perfusion d'immunothérapie, 1 patient dans les 2 mois

2 : Il s'agissait d'une radiothérapie stéréotaxique

Tableau 4 : Traitements reçus par les patients et caractéristiques de l'association immunothérapie-radiothérapie stéréotaxique cérébrale

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 14 patients présentant un mélanome métastatique BRAF sauvage, métastatique cérébral. Le mélanome primitif était localisé le plus souvent au membre inférieur et au visage, le plus souvent de type SSM, acrolentigineux et achromique, avec un breslow médian de 3,86mm. La moitié des patients ont présenté une atteinte ganglionnaire traitée par curage ganglionnaire et pour 3 patients, suivie d'une radiothérapie ganglionnaire adjuvante. L'âge

médian au diagnostic de métastase était de 66 ans. La médiane de l’OMS était de 0, la médiane du score DS-GPA était de 2,5 et 4 patients avaient des symptômes neurologiques. Tous les patients avaient des métastases extra-cérébrales dont le nombre de cibles allait de 0 à 4 cibles par patients (médiane à 1 cible). Certains patients ne présentaient que des lésions non cibles d’après les critères RECIST v1.1. Au total il y avait 44 métastases cérébrales irradiées et 22 cibles extra-cérébrales suivies respectivement par IRM cérébrale et scanner TAP injecté selon les critères RECIST v1.1.

Le diagnostic de maladie métastatique a été confirmé pour tous les patients sur l’histologie d’une métastase (cérébrale ou extra-cérébrale) avant le début du traitement par immunothérapie, et tous les patients étaient BRAF sauvage, confirmé en biologie moléculaire sur la métastase biopsiée. Cinq patients étaient N-RAS muté et 1 patient était c-kit muté.

La radiothérapie stéréotaxique cérébrale était réalisée en concomitance avec l’immunothérapie. La concomitance était définie par une radiothérapie stéréotaxique cérébrale réalisée après le début de l’immunothérapie. Le délai médian entre le début de l’immunothérapie et le début de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale était de 2,8 mois. Deux patients ont eu la radiothérapie après 7 mois et 11 mois de l’immunothérapie.

La plupart des patients recevait du Nivolumab en concomitance (10 des 14 patients). Un patient a reçu un traitement par Pembrolizumab.

Cinq patients ont reçu une deuxième ligne d’immunothérapie. La raison d’une deuxième ligne d’immunothérapie était une progression pour les 3 patients ayant reçu de l’Ipilimumab, une progression pour un patient ayant reçu du Nivolumab et une toxicité de grade 4 sous Nivolumab pour un patient.

Une à 11 métastases ont été irradiées par patient avec une médiane de 2,5 métastases irradiées par patient lors de la SRT cérébrale. Le volume de la plus volumineuse métastase irradiée allait de 71 à 27680 mm³ avec une médiane à 260mm³. Huit patients ont reçu une deuxième irradiation cérébrale stéréotaxique. Sept patients ont reçu une irradiation extra-cérébrale pendant le traitement par immunothérapie. Les résultats qui vont être présentés dans cette étude sont non significatifs au vu du faible effectif de notre cohorte.

II. Résultats du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la **progression extra cérébrale après la SRT cérébrale**

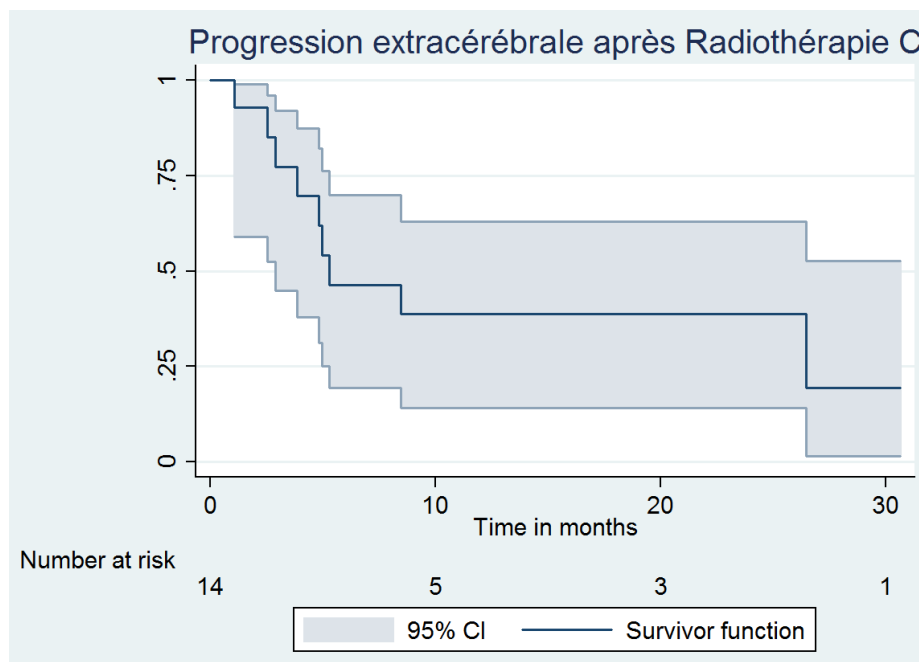


Figure 9 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale

9 patients sur 14 ont eu une progression extra-cérébrale après SRT cérébrale

Le temps médian de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale était de 5,1 mois (intervalle de confiance interquartile i,e, 25%-75%[2,9-18,6], Temps minimal-maximal : 1,1-30,6.

Le temps moyen de progression extra cérébrale après SRT cérébrale était de 10,7 mois (écart type = 10,2)

III. Résultats des critères de jugements secondaires

A. Survie globale

La figure ci-dessous représente la survie globale à partir de la date de diagnostic.

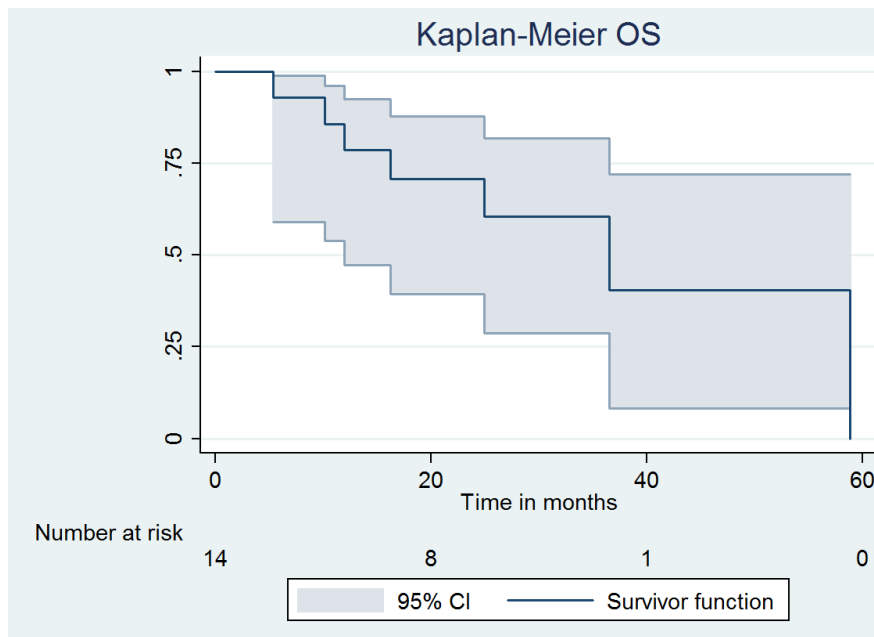


Figure 10 : Survie globale

Sept de nos patients sont décédés. Six d’entre eux sont décédés suite à des complications neurologiques liées aux métastases de mélanome (HTIC, hémorragie intracérébrale, engagement).

Le temps médian de la survie globale (OS) (calculé à partir de la date de diagnostic de maladie métastatique) était de 24,6 mois, intervalle de confiance interquartile i,e, 25%-75%[13,9-32,2] , Temps minimal-maximal : 5,3-58,8

Le temps médian de la survie globale (OS) à partir de la date du début de l’immunothérapie (non représentée sur cette courbe) était de 18,9 mois (intervalle de confiance interquartile i,e, 25%-75%[13,9-32,2]).

B. Survie sans progression globale PFS

La figure ci-dessous représente la survie sans progression à partir de la date du diagnostic de maladie métastatique.

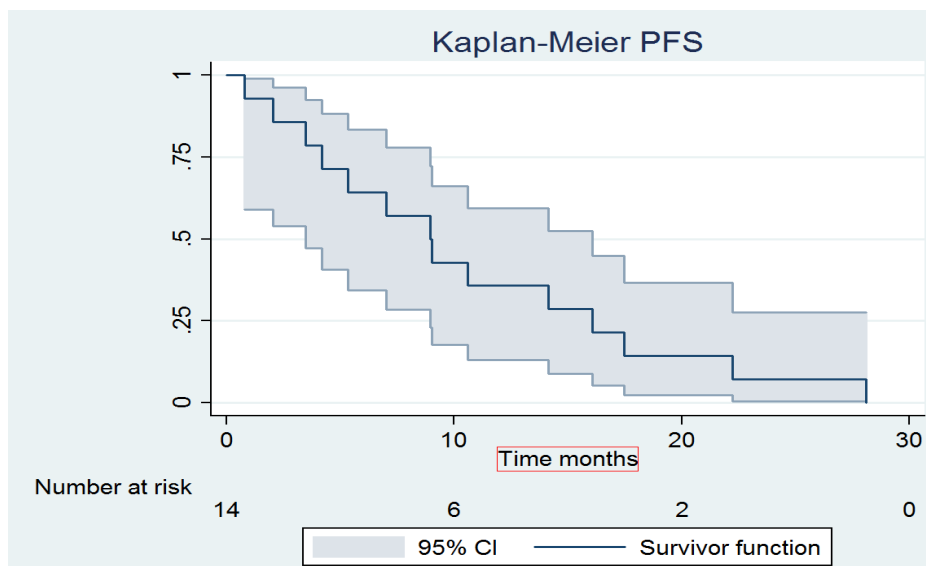


Figure 11 : Survie sans progression globale (PFS)

13 patients sur 14 ont progressé (en extra cérébral et ou en cérébrale) à partir de la date de diagnostic de maladie métastatique

Le temps médian de la PFS était de 9 mois [4,2-16,1], temps minimal-maximal :0,8-28,1

Le temps moyen de la PFS était de 10,7 mois (écart type =8,0)

C. Progression extra-cérébrale

La figure ci-dessous représente la progression extra-cérébrale à partir de la date du diagnostic de maladie métastatique.

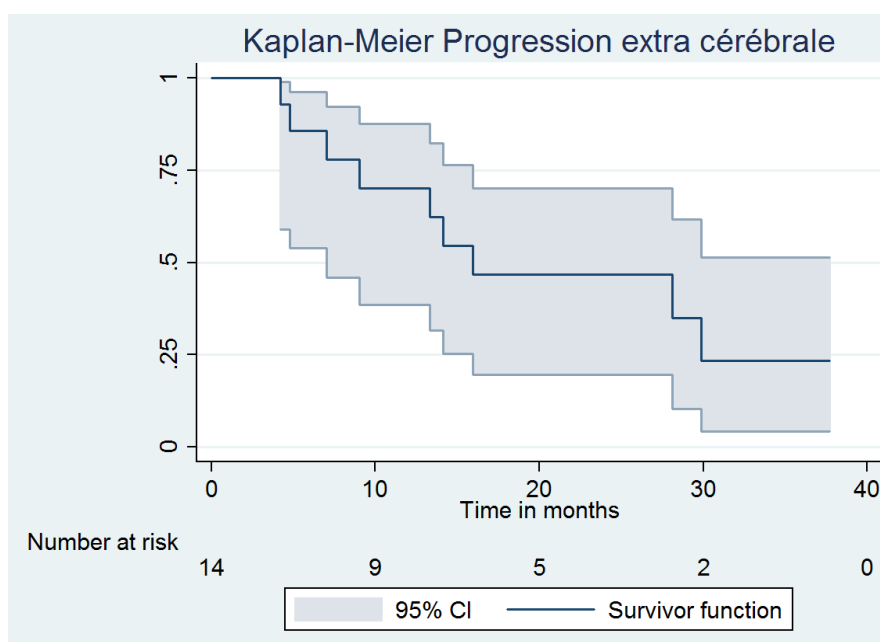


Figure 12 : Progression extra-cérébrale

9 patients ont eu une progression extra-cérébrale à partir de la date de diagnostic de maladie métastatique. 2 patients ont progressé avant la SRT cérébrale. 9 patients (dont les 2 patients ayant progressé avant la SRT cérébrale) ont progressé après la SRT cérébrale.

Le temps médian de progression extra-cérébrale était de 15,0 mois [7,0-28,1] min-max:4,1-37,7.

Le temps moyen était de 17,8 mois (écart type =11,8)

D. Progression cérébrale après SRT cérébrale

La figure ci-dessous représente la progression cérébrale à partir de la radiothérapie stéréotaxique cérébrale

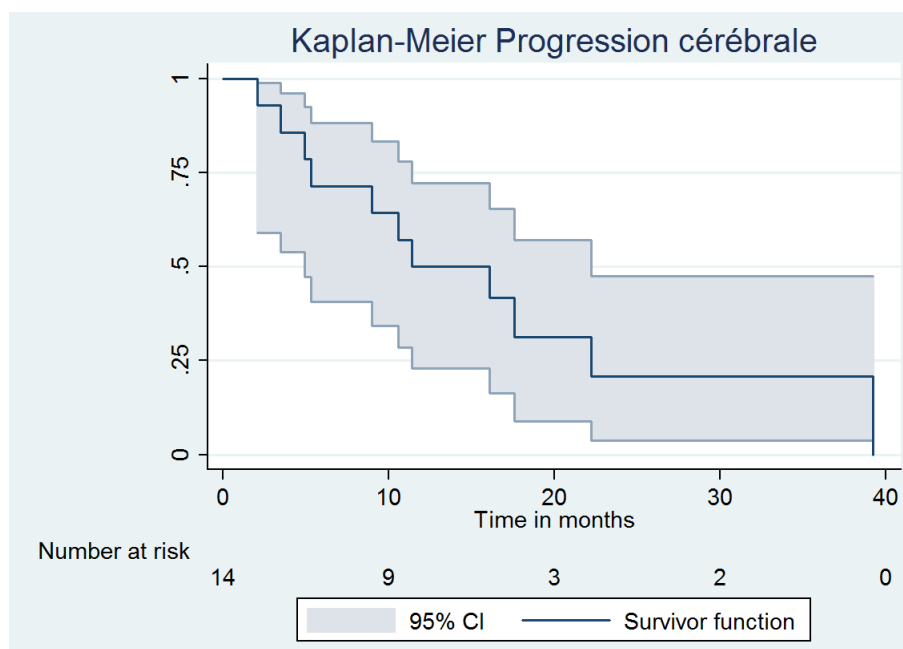


Figure 13 : Progression cérébrale après SRT cérébrale

8 patients sur 14 ont progressé en cérébral après la SRT cérébrale

Le temps médian de progression cérébrale après SRT cérébrale était de 12,7 mois [5,3-17,6], min-max: 2,1-39,2.

Le temps moyen de progression cérébrale après SRT cérébrale était de 14,7 mois (écart-type =10,8).

IV. Recherche de facteurs associés à la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale (critère de jugement principal)

L'ensemble de ces résultats est non significatif devant le faible effectif de notre étude.

La SRT considérée était toujours la première SRT, réalisée en concomitance avec l'immunothérapie.

A. Évaluation de la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le statut répondeur à la SRT cérébrale

Nous avons évalué la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon deux groupes : le groupe répondeur à la SRT cérébrale et le groupe non répondeur à SRT cérébrale

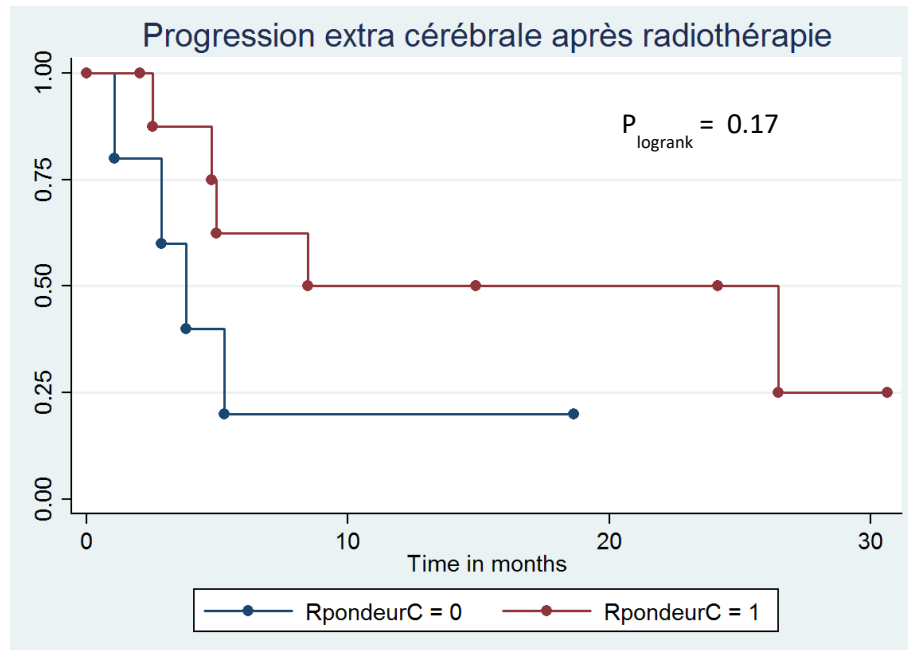


Figure 14 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le statut répondeur à la SRT

9 patients sur 14 étaient répondeurs à la SRT cérébrale

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale chez les patients n'ayant pas eu de réponse à la SRT cérébrale de 3,8 mois.

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale chez les patients ayant eu une réponse à la SRT cérébrale était de 8,5 mois

Ces résultats seraient en faveur d'un effet abscopal de la SRT cérébrale avec une progression extra-cérébrale après radiothérapie allongée chez les patients répondeurs au niveau cérébral. Ces résultats ne sont cependant pas significatifs ($p=0,17$) au vu du faible effectif de notre cohorte.

B. Évaluation de la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le score DS-GPA

Nous avons évalué la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le score DS-GPA spécifique au mélanome. Un score DS-GPA strictement égale à 0 ou 1 est de mauvais pronostic

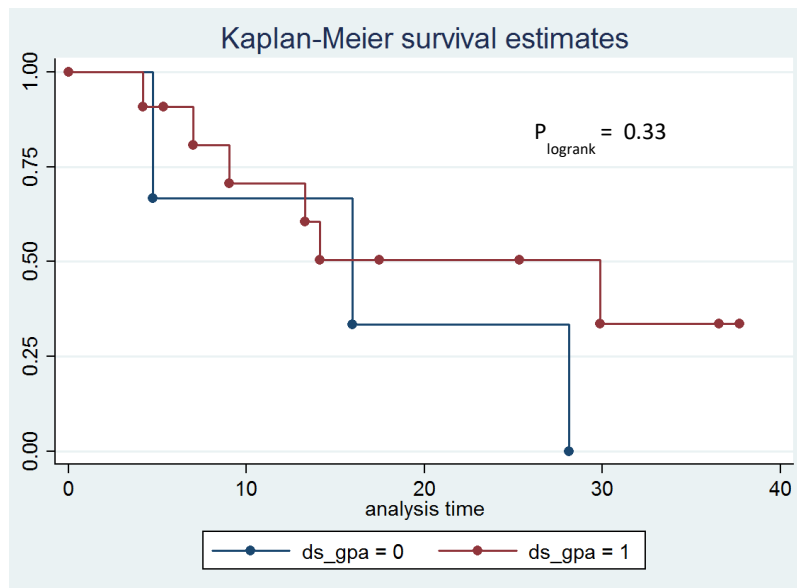


Figure 15 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le score DS-GPA

11 patients avaient un score DS-GPA supérieur ou égal à 1 (sur la figure DS GPA =0 correspond aux patients ayant un score supérieur ou égal à 1, DS GPA=1 correspond aux patients ayant un score strictement inférieur à 1)

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque le score DS-GPA était strictement inférieur à 1 était de 5,3 mois.

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque le score DS-GPA était strictement supérieur à 1 était de 5,0 mois.

C. Evaluation de la progression extra cérébrale après la SRT cérébrale selon le volume tumoral maximal

Nous avons évalué la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le volume de la plus grosse lésion irradiée.

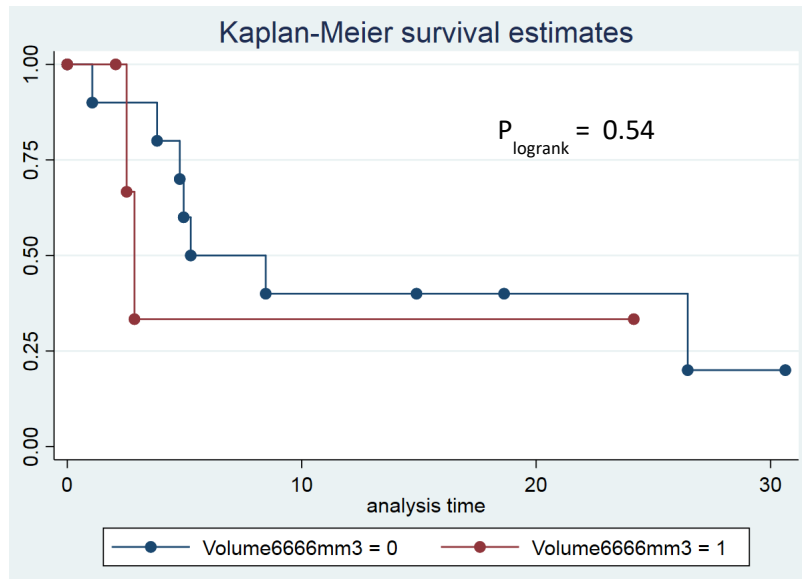


Figure 16 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le volume tumoral maximal

4 patients sur 14 avaient un volume tumoral maximal supérieur à 6600mm³

Un volume supérieur à 6600mm³ correspondant à des métastases d'environ 2cm de diamètre.

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque le volume irradié était inférieur à 6600mm³ était de 6,9 mois.

La médiane progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque le volume irradié était supérieur à 6600mm³ était de 2,7 mois.

D. Evaluation de la progression extra cérébrale après la SRT cérébrale selon le fractionnement employé lors la première SRT concomitante à l'immunothérapie

Nous avons évalué la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le fractionnement ou non lors de la première SRT cérébrale

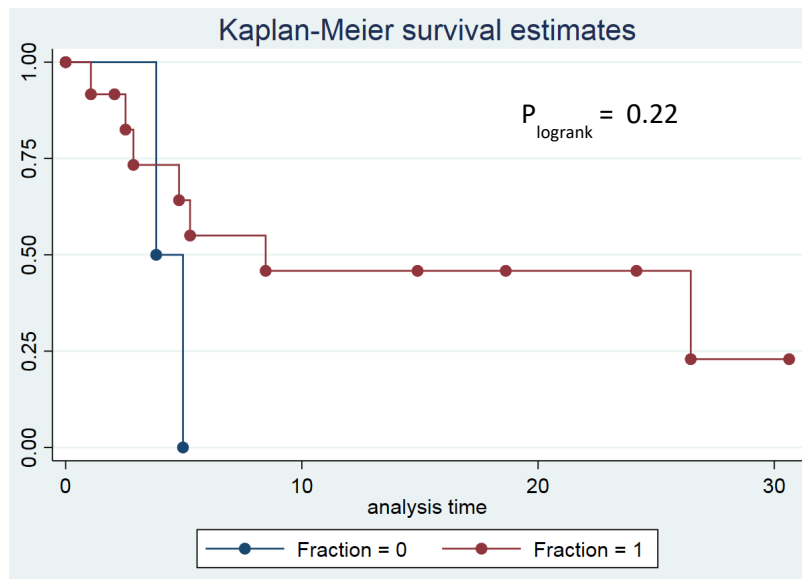


Figure 17 : Progression extra-cérébrale après SRT selon le fractionnement

2 patients sur 14 n'avaient pas eu de fractionnement los de la SRT

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT lorsque la SRT n'était pas fractionnée était de 4.4 mois

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT lorsque la SRT était fractionnée était de 6,9 mois

E. Evaluation de la progression extra cérébrale après SRT cérébrale selon la symptomatologie neurologique avant la première SRT cérébrale concomitante à l'immunothérapie

Nous avons évalué la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le caractère symptomatique au niveau neurologique ou non des patients.

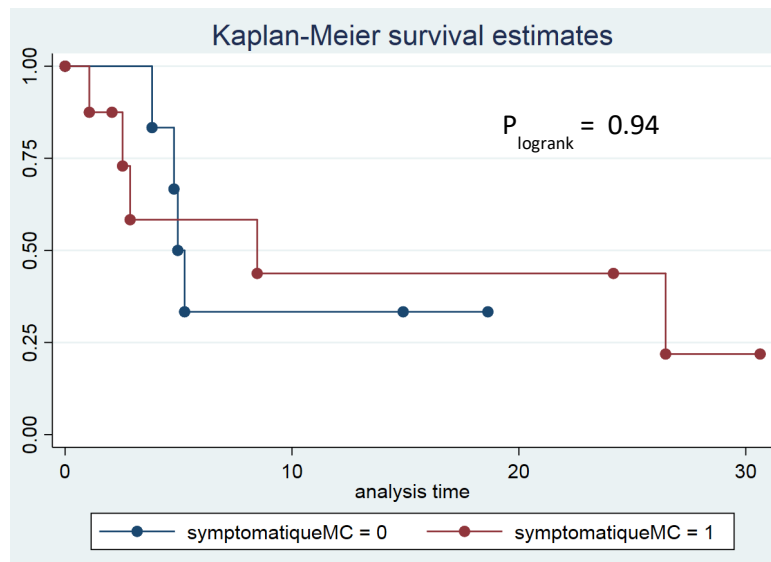


Figure 18 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon la symptomatologie neurologique

8 patients sur 14 avaient eu des symptômes neurologiques avant le début de la SRT cérébrale.

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque les patients étaient symptomatiques était de 6,7 mois.

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque les patients n'étaient pas symptomatiques était de 5,1 mois.

F. Evaluation de la progression extra cérébrale après SRT cérébrale selon le nombre de métastases cérébrales irradiées lors de la première SRT concomitante à l'immunothérapie

Nous avons évalué la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le nombre de métastases cérébrales irradiées lors de la première SRT cérébrale. Nous avons considéré que 4 métastases ou plus étaient considérées comme un grand nombre de métastases irradiées.

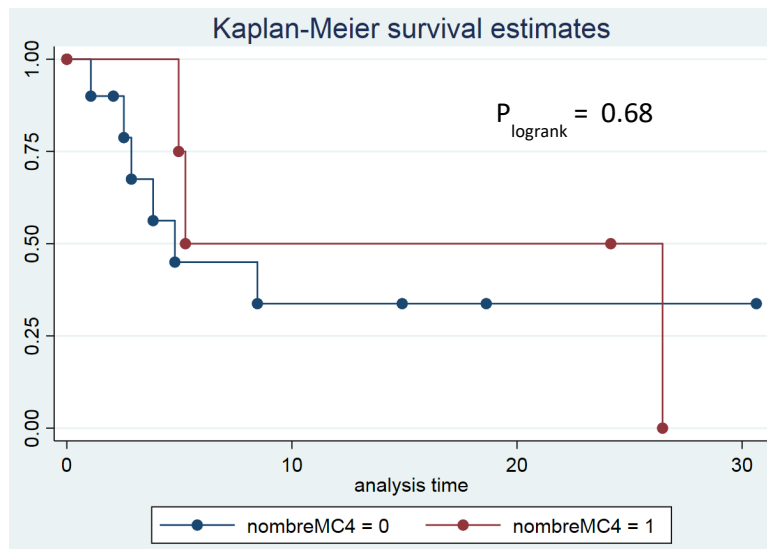


Figure 19 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon le nombre de métastases irradiées

5 patients sur 14 avaient eu 4 métastases ou plus irradiées lors de la SRT cérébrale.

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque les patients avaient 4 métastases ou plus irradiées était de 14.7 mois

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque les patients avaient moins de 4 métastases irradiées était de 4,3 mois.

G. Evaluation de la progression extra cérébrale après la SRT cérébrale chez les patients ayant bénéficié d'une deuxième irradiation cérébrale concomitante à l'immunothérapie

Nous avons évalué la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon la présence d'une deuxième irradiation stéréotaxique cérébrale, ou non.

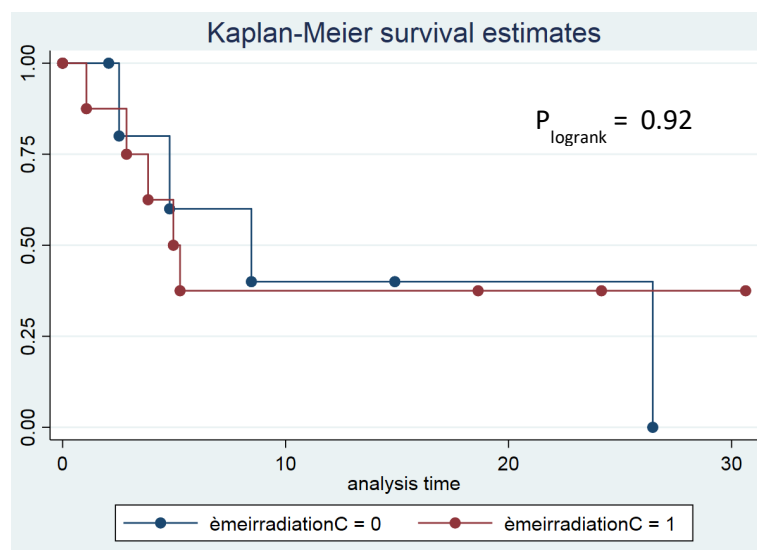


Figure 20 : Progression extra-cérébrale après SRT selon une deuxième SRT

8 patients sur 14 avaient eu une deuxième SRT cérébrale concomitante à l'immunothérapie.

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque les patients avaient eu une deuxième irradiation cérébrale concomitante à l'immunothérapie était de 5,1 mois

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale lorsque les patients n'avaient pas eu de deuxième irradiation cérébrale était de 6,6 mois

H. Evaluation de la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale chez les patients ayant eu une irradiation extra-cérébrale concomitante à l'immunothérapie

Nous avons évalué la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon la présence ou non d'une irradiation stéréotaxique extra-cérébrale concomitante à l'immunothérapie.

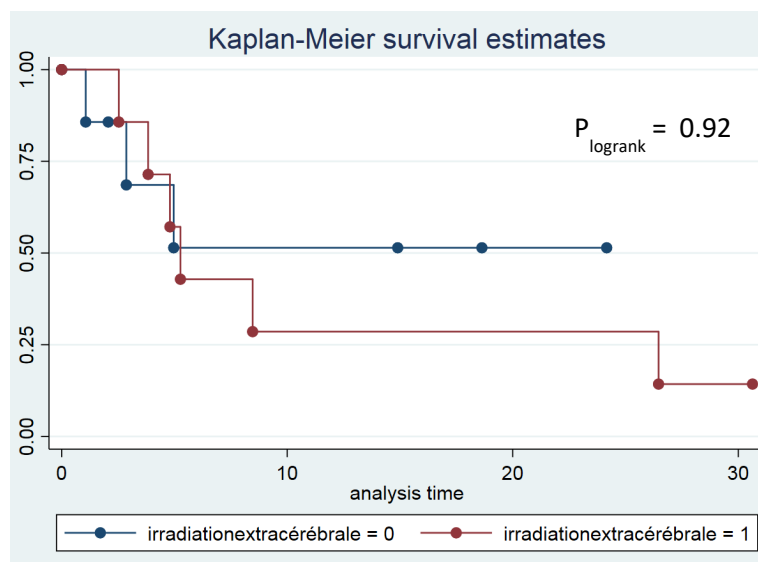


Figure 21 : Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale selon une irradiation extra-cérébrale

7 patients sur 14 avaient eu une irradiation extra-cérébrale concomitante à l'immunothérapie.

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT lorsque les patients avaient eu une irradiation stéréotaxique extra-cérébrale concomitante à l'immunothérapie était de 5,3 mois

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT lorsque n'avaient pas eu d'irradiation stéréotaxique extra-cérébrale concomitante à l'immunothérapie était de 5,0 mois

IV. Recherche de facteurs associés histologiques

Nous avons réalisé chez tous les patients la recherche de PDL-1 sur l'histologie de métastases avant le début du traitement par immunothérapie. Pour 5 patients, nous avons réalisé la recherche de PDL-1 sur l'histologie obtenue à partir de plusieurs biopsies de métastases différentes avant le traitement par immunothérapie. Pour deux patients, nous avons réalisé la recherche de PDL-1 sur une deuxième histologie obtenue à partir de la biopsie d'une métastase au cours du traitement par immunothérapie. Le scoring utilisé a été semi quantitatif : <1%, >1%, >1-50%, >50%.

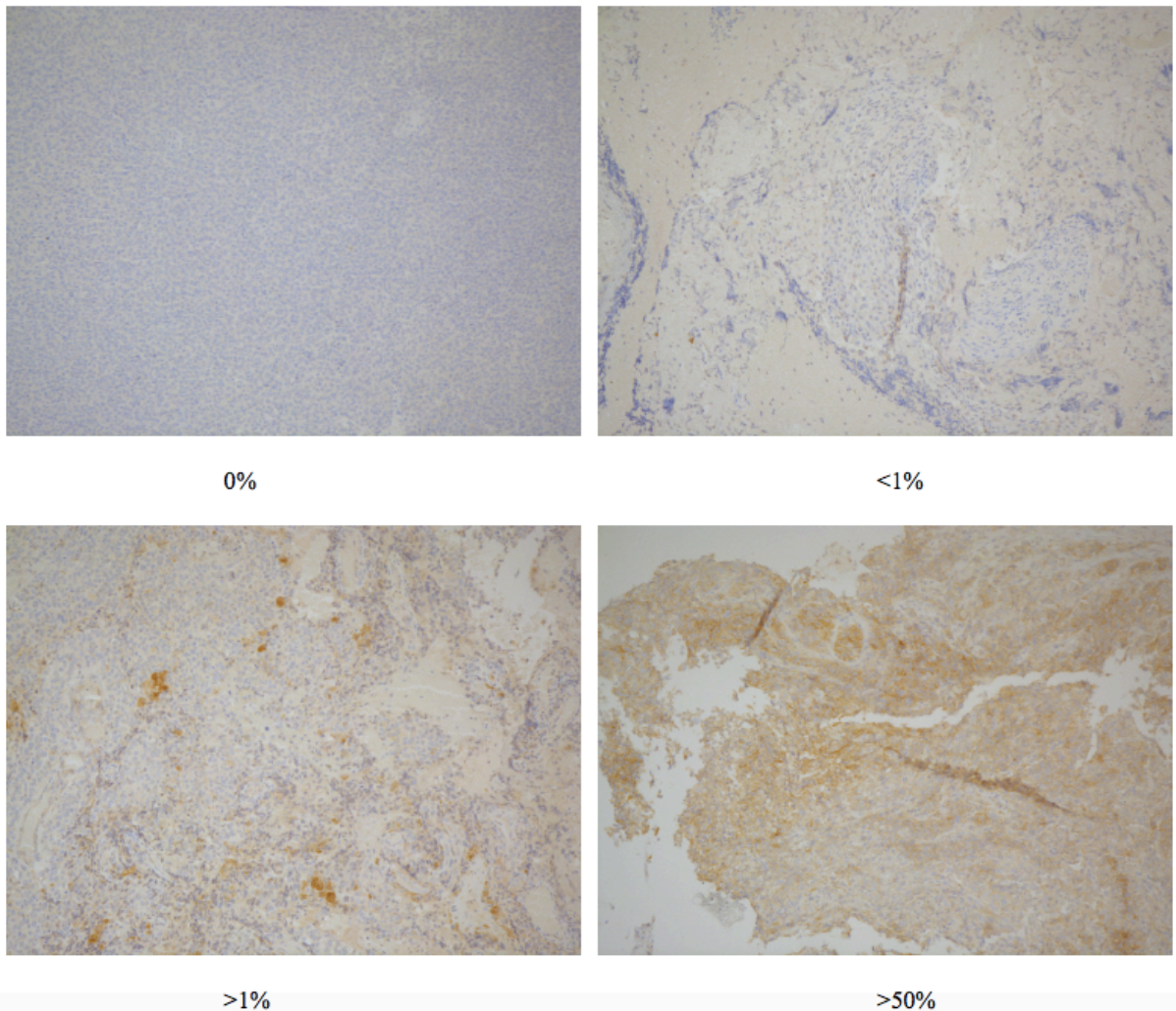


Figure 22 : Photographies de lames d'IHC, anticorps anti PD-1 X10

Les photographies ont été obtenues à partir des lames histologiques des patients de notre étude

Les résultats de la recherche de PDL-1 sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les numéros des patients sont arbitraires.

Patient	Métastase	Biopsie/exérèse	Date	PDL1
1	Nodule sous cutané pectoral	Exérèse	Avant traitement	0%
2	Nodule de perméation cuisse	Exérèse	Avant traitement	0%
3	Adénopathie inguinale	Exérèse	Avant traitement	0%
4	Nodule sous pleural de la lingula	Biopsie	Avant traitement	0%
5	Masse pulmonaire lobaire inférieure	Biopsie	Avant traitement	>50 ¹
6	Nodule pulmonaire du lobe moyen	Biopsie	Avant traitement	0%
	Nodule sous cutané cuisse	Exérèse	Avant traitement	0%
	Nodule sous cutané lombaire	Exérèse	Pendant traitement	0%
7	Nodule sous cutané vertex	Exérèse	Avant traitement	0%
	Nodule sous cutané occipital	Exérèse	Pendant traitement	0%
8	Métastase frontale	Exérèse	Avant traitement	>1% ²
9	Métastase vésicale	Biopsie	Avant traitement	0%
	Nodule de perméation bras	Biopsie	Avant traitement	0%
	Métastase gastrique	Biopsie	Pendant traitement	0%
10	Nodule hépatique	Biopsie	Avant traitement	<1%
	Nodule péri-rénal	Exérèse	Pendant traitement	<1%
11	Nodule de perméation	Exérèse	Avant traitement	0%
12	Adénopathie inguinale	Exérèse	Avant traitement	0%
13	Nodule cuir chevelu	Exérèse	Avant traitement	0%
14	Nodule jambe	Exérèse	Avant traitement	0%
	Adénopathie poplitée	Biopsie	Avant traitement	0%
	Nodule paroi abdominale	Exérèse	Pendant traitement	0%

1 : environ 80%, 2 : environ 5%

Tableau 5 : Expression de PDL-1 par les métastases de mélanome

Au total, 3 patients sont PDL-1 positifs. Le statut PDL-1 ne semble pas changer selon le type de métastase biopsiée (absence hétérogénéité spatiale) ni sur le moment de la réalisation de la biopsie (absence hétérogénéité temporelle). Cependant, il s'agit d'un nombre limité de patients.

Le patient ayant eu un taux de PDL-1 tumoral supérieur à 50% a eu une réponse extra-cérébrale complète mais une progression cérébrale et il est décédé de complications de ses métastases cérébrales.

Le patient ayant eu un taux de PDL-1 tumoral >1% a eu une progression cérébrale à 17 mois du diagnostic et n'a jamais progressé en extra-cérébrale (réponse stable).

Les patients ayant eu un taux de PDL1<1% ont eu une progression cérébrale à 5 mois et une progression extra-cérébrale à 14 mois du diagnostic de maladie métastatique.

V. Toxicité des traitements

A. Toxicité liée à l'immunothérapie

Nous avons recensé 5 toxicités de grade 3 et 4 dans notre cohorte.

Cinq patients ont présenté une asthénie aigue dont un patient avec un grade 3. Un patient a présenté un prurit de grade 3 résistant au dermoval. Trois patients ont présenté une diarrhée. Pour deux patients, il s'agissait d'une diarrhée de grade 3 nécessitant une corticothérapie forte dose (1 à 2mg/kg/jour), et pour l'un d'entre eux, un traitement complémentaire par Rémicade. Une recto sigmoïdoscopie a été réalisée pour l'un des patients ne permettant pas d'affirmer une toxicité de l'immunothérapie. Un patient a présenté une pancréatite de grade 3 résolutive sous corticothérapie à 0,5mg/kg. Un patient a présenté une hypothyroïdie résolutive sous Levothyrox. L'immunothérapie a pu être poursuivie pour l'ensemble de ces patients.

Un patient a présenté une toxicité de grade 4 contre-indiquant la poursuite de l'immunothérapie. Il s'agissait d'une hépatite auto-immune sous Nivolumab confirmée à l'histologie de la biopsie hépatique. L'arrêt du Nivolumab et une corticothérapie à 2mg/kg ont permis la disparition des douleurs de l'hypochondre droit et des anomalies du bilan hépatique. Un traitement par Pembrolizumab a été introduit.

B. Toxicité liée à la radiothérapie

Une radionécrose a été observée chez un patient. Un patient a présenté un hématome secondaire à la SRT cérébrale. L'œdème pouvait être lié aux métastases elle-même ou à la radiothérapie cérébrale et était observé chez 5 patients.

Discussion

a) Progression extra-cérébrale après SRT cérébrale

La plupart des études sur l'association immunothérapie et radiothérapie cérébrale chez les patients présentant un mélanome métastatique cérébral s'intéressent soit à l'efficacité de cette association sur le contrôle cérébral soit à sa tolérance.

Nous nous sommes donc intéressés à la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale devant le peu de données dans la littérature. Le temps médian de progression extra-cérébrale après la SRT cérébrale n'était que de 5,1 mois.

Nous avons évalué en objectifs secondaires les facteurs susceptibles d'améliorer la progression extra-cérébrale. Grimaldi et al.(54) ont rapporté un effet abscopal chez 11 patients (dont 3 patients porteur de la mutation BRAF) traités par l'association Ipilimumab et radiothérapie toute localisation confondues (dont stéréotaxique cérébrale pour 3 patients). Ils ont retrouvé chez ces 11 patients une réponse locale à la radiothérapie. Cependant 2 patients ayant eu un effet abscopal n'avaient pas eu de réponse locale à la radiothérapie. Cette étude suggérait que l'effet abscopal était plus fréquent chez les patients répondeurs à la radiothérapie.

Dans notre étude, nous avons donc évalué la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale en fonction de la réponse locale à la SRT cérébrale. La réponse locale était définie comme une stabilité, une réponse partielle ou complète sur l'IRM de contrôle réalisée 2 mois après irradiation. Dans l'étude de Grimaldi et al., la réponse locale était définie comme la réponse sur la métastase irradiée. Nous avons choisi de considérer le contrôle global cérébral plutôt que le contrôle sur les métastases irradiées uniquement.

La médiane de progression extra-cérébrale après SRT cérébrale était de 8,5 mois pour les patients répondeurs à la radiothérapie cérébrale contre 3,8 mois pour les patients non répondeurs. Ces résultats sont non significatifs ($p=0,17$) du fait du faible effectif de notre population, mais suggèrent, du fait d'une différence de 4,7 mois entre les deux groupes, une meilleure réponse extra-cérébrale après SRT cérébrale chez les patients répondeurs à cette irradiation. Il s'agirait potentiellement de patients ayant eu un effet abscopal. Nous n'avons pas pu étudier le contrôle extra-cérébral après la SRT cérébrale en fonction de la progression extra-cérébrale ou non avant SRT cérébrale, car le délai entre le diagnostic de maladie métastatique et la SRT cérébrale était court (médiane de 2,3 mois) et il n'y a que deux de nos patients qui ont progressé en extra-cérébral avant la SRT cérébrale.

Les autres facteurs étudiés sur la progression extra-cérébrale étaient le score DS-GPA, le plus grand volume tumoral irradié par patient, le fractionnement ou non, le caractère symptomatique au niveau

neurologique ou non, le plus grand volume de métastases irradiées par patient, le nombre de métastases irradiées, une seconde radiothérapie stéréotaxique cérébrale et une irradiation extra-cérébrale concomitante à l'immunothérapie. Ainsi, il semblerait que le score DS-GPA, un volume maximal irradié plus grand, le fractionnement, une deuxième SRT cérébrale, et une irradiation extra-cérébrale n'auraient pas d'impact sur la progression extra-cérébrale. Au contraire, il semblerait que l'irradiation de 4 métastases ou plus entraînerait une meilleure réponse extra-cérébrale après SRT cérébrale par rapport à l'irradiation de moins de 4 métastases cérébrales (respectivement 14,7 mois contre 4,3 mois). Ces données sont à prendre en compte avec précaution car il s'agit de résultats non significatifs ($p > 0,05$) obtenus sur une petite cohorte rétrospective de patients BRAF sauvage.

L'explication retrouvée à l'effet abscopal est que le fait d'avoir une irradiation entraîne un relargage d'antigènes permettant une meilleure efficacité de l'immunothérapie après irradiation. Finalement le fait d'avoir irradié un grand volume ne semble pas modifier la progression extra-cérébrale. La réponse extra-cérébrale dépendrait plus de la réponse au niveau des métastases irradiées, ce qui avait été retrouvé dans l'étude de Grimaldi et al. concernant l'effet abscopal. L'effet abscopal décrit par Grimaldi peut cependant être confondu avec des réponses tardives de l'immunothérapie.

b) Survie globale

La survie globale à partir de la date de diagnostic de maladie métastatique et à partir de la date d'immunothérapie dans notre cohorte rétrospective était respectivement de 24,6 mois et de 18,9 mois.

La survie globale est très variable d'une étude à une autre du fait de population différente et du type d'immunothérapie (anti CLA-4, anti PD-1). Nos résultats en termes de survie globale (24,6 mois) sont assez similaires à l'étude de Chong et al. (77) publiée en 2017 sur le groupe Nivolumab associé à la radiothérapie stéréotaxique cérébrale de cette étude. En effet, dans l'étude rétrospective de Chong et al. réalisée sur 108 patients traités par radiothérapie cérébrale et traitements systémiques (immunothérapie ou thérapie ciblée anti BRAF anti MEK), 39 patients avaient eu un traitement par SRT cérébrale associée au Nivolumab (28 patients) et à l'Ipilimumab (11 patients). La survie globale était respectivement de 20,4 mois et de 7,5 mois. Dans notre étude, seulement cinq patients avaient eu la concomitance avec de l'Ipilimumab et ils ont tous reçu une deuxième ligne par Nivolumab. De plus au moment de l'analyse, 54% de leurs patients étaient décédés, ce qui est similaire à notre étude (7 décès/14).

Notre population était cependant différente de celle de Chong et al. où il y avait 51/118 patients BRAF mutés, 6 patients ayant reçu une radiothérapie encéphalique in toto avant la SRT cérébrale ; 18 patients n'ayant pas eu de localisation extra-cérébrale, 84 patients ayant un score DS-GPA

strictement supérieur à 1 dont 44 supérieur à 4 (donc de meilleur pronostic cérébral que nos patients).

D'autre part, les données divergent quant à l'efficacité de l'Ipilimumab associé à la SRT cérébrale. En effet, l'étude de Choong suggère une moins bonne réponse avec l'association avec l'Ipilimumab alors que l'étude de Skrepnik (Skrepnik et al.) étudiant l'association SRT cérébrale-Ipilimumab, rapporte une médiane de survie globale à partir de la radiothérapie cérébrale de 35,8 mois chez 25 patients ayant reçu un traitement par Ipilimumab et une SRT cérébrale.

Nous avons retrouvé une amélioration de la survie globale des patients atteints de métastases cérébrales dans notre étude avec l'association SRT cérébrale et immunothérapie par rapport aux données de la littérature concernant les patients ayant un traitement par SRT seule (69).

c) Progression cérébrale après SRT cérébrale

La progression cérébrale à partir de de la SRT cérébrale dans notre étude était de 12,7 mois.

An et al(76) avait rapporté une meilleure efficacité sur le contrôle cérébral lorsque la radiothérapie était administrée après 5,5 mois d'immunothérapie que lorsqu'elle était débutée dans les 5,5 mois avec une progression médiane respectivement à 8 mois et 3,6 mois.

Dans l'étude de Skrepnik(74), le contrôle cérébral était évalué dans 2 sous groupes : 1 groupe ayant la SRT avant l'immunothérapie, 1 groupe en concomitance avec l'immunothérapie. La survie médiane de progression cérébrale était respectivement de 30,2 mois pour le 1^{er} groupe et 4,5 mois pour le 2^{ème} groupe suggérant un meilleur contrôle cérébral lorsque la radiothérapie était débutée en concomitance (et meilleure si elle était débutée dans les 30 jours du début de l'immunothérapie).

Cela pourrait expliquer une progression cérébrale retardée (c'est-à-dire un meilleur contrôle cérébral) dans notre étude par rapport à d'autres études. En effet, dans notre étude la radiothérapie stéréotaxique cérébrale était débutée en médiane à 1,51 mois soit 45 jours de l'immunothérapie et la progression cérébrale était de 12,7 mois.

Cela pose la question de la séquence entre immunothérapie et radiothérapie cérébrale.

d) Toxicité

Dans notre série, 5 patients ont présenté une toxicité de grade 3 et 4 soit 35% des patients. Il s'agissait d'un cas d'asthénie de grade 3, de 2 cas de diarrhées de grade 3 et d'un cas d'hépatite auto-immune de grade 4 nécessitant un arrêt du Nivolumab et se normalisant sous corticothérapie et Rémicade. Nous avons observé un cas d'hémorragie cérébrale et un cas de radionécrose cérébrale témoignant d'une globale bonne tolérance de l'association immunothérapie-radiothérapie stéréotaxique cérébrale dans notre série. Dans la littérature, la tolérance de cette association est

satisfaisante avec un taux de toxicité de grade 3 et 4 non augmenté par rapport à l'immunothérapie seule(55) et un taux d'hémorragie et de radionécrose de 1 à 17%(87).

e) Statut PDL-1

Enfin, concernant le statut PDL-1 dans notre série, il était positif chez seulement trois de nos patients. Il n'y avait pas d'hétérogénéité spatiale ni temporelle de ce marqueur.

Le patient ayant eu un taux de PDL-1 exprimé à plus de 50% sur une métastase pulmonaire de son mélanome avait une réponse extra-cérébrale complète mais avait progressé au niveau cérébral. Le patient ayant eu un taux de PDL-1 >1% avait une réponse extra cérébrale complète mais une progression cérébrale (cependant tardive). Le patient ayant un taux de PDL-1 <1% avait une réponse cérébrale complète mais une progression extra cérébrale.

Ces résultats seraient en faveur de l'absence de corrélation entre le statut PDL-1 et la réponse à l'association radiothérapie cérébrale- immunothérapie chez les patients BRAF sauvage.

Dans la littérature, l'absence de corrélation entre l'expression de PDL-1 et la réponse anti-tumorale à l'immunothérapie avait été montrée à travers plusieurs études(84)

Force et limites de l'étude

Force de l'étude : La population étudiée était homogène sur le statut BRAF, le type de radiothérapie cérébrale et la séquence de traitement associant l'immunothérapie et la SRT cérébrale, permettant de limiter certains biais.

Limites : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique sur un faible effectif de patients ne permettant pas d'obtenir des résultats significatifs mais des tendances. Différents schémas de traitement au niveau du fractionnement, de la dose de SRT cérébrale ont été utilisés. Il n'y a pas eu d'observation possible de métastases extra-cérébrales initialement en progression sous immunothérapie ayant répondu suite à la SRT cérébrale, qui constitue la meilleure preuve d'un effet abscopal.

Conclusion

Notre étude rapporte des données quant à la progression extra-cérébrale après SRT cérébrale en concomitance avec l'immunothérapie. Les résultats suggèrent un meilleur contrôle extra-cérébral chez les patients répondeurs à la SRT cérébrale. Ces patients étaient tous BRAF sauvage.

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective évaluant la progression extra-cérébrale et la survie globale chez les patients BRAF sauvage d'une part et les patients BRAF muté d'autre part, recevant un traitement par SRT cérébrale et immunothérapie. Afin d'évaluer la séquence optimale de cette association, il serait nécessaire d'établir des sous-groupes en fonction du délai de réalisation de la radiothérapie cérébrale par rapport à l'initiation de l'immunothérapie. Les facteurs pronostics de la réponse à la SRT cérébrale évoqués dans la littérature (DS-GPA, Performans statut ou OMS, nombre de métastases irradiées) et d'autres facteurs tels que le volume irradié, le fractionnement, la dose délivrée, une seconde irradiation stéréotaxique cérébrale et une irradiation extra-cérébrale pourraient être étudiés en analyse multivariée sur un effectif de patients plus important que dans notre étude.

Etude complémentaire

Identification de nouveaux facteurs pronostiques et recherche de cibles thérapeutiques.

La famille des protéines Poly Adenoside diphosphate-Ribose Polymérase (PARP) est directement impliquée dans la stabilité du génome, la réparation de l'ADN et l'apoptose des cellules par dommage sur l'ADN. Il existe une association significative entre l'expression de PARP-1 dans la phase de croissance verticale du mélanome et l'épaisseur du mélanome. Ces données suggèrent que l'hyper expression de PARP-1 est un potentiel nouveau marqueur d'agressivité du mélanome et qu'une corrélation directe existe entre l'inhibition de l'apoptose médiée par PARP-1 et le comportement biologique du mélanome(88).

Une étude pré clinique sur la combinaison immunothérapie anti PDL-1 et inhibiteur de PARP-1 chez la souris porteuse d'un carcinome mammaire montre que les inhibiteurs de PARP-1 augmentent l'expression de PDL-1 et diminuent l'activité immunitaire. L'immunothérapie anti PDL-1 réactive cette immunité. Il existerait un meilleur contrôle tumoral avec la combinaison immunothérapie et inhibiteur de PARP-1(89). Plusieurs essais sont en cours dans différents cancers.

Il serait intéressant d'évaluer l'expression de PDL-1 et PARP-1 sur les biopsies de métastases de mélanome en connaissant le devenir des patients.

Nous avons donc réalisé une étude complémentaire. Nous avons recherché l'expression de PARP-1 par les cellules tumorales, par IHC sur les lames d'histologies des métastases biopsiées chez les 14 patients de notre étude précédente, afin de regarder le devenir des patients en fonction du statut PARP-1 et d'envisager l'hypothèse d'une corrélation entre PARP-1 et PDL-1. La recherche en immunohistochimie de l'expression de PARP par les métastases de mélanome a été financée par l'équipe de recherche de radiothérapie du Pr Habrand et réalisée au Centre François Baclesse. La lecture a été réalisée par le Dr Cécile Fournier, anatomopathologiste. Les résultats sont en cours et feront l'objet d'un article.

Bibliographie

1. INCa, SFD. Recommandations Traitements des patients atteints de mélanome stade III inopérable ou e stade IV [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html>
2. INCa. Projection de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine en 2017 - Rapport technique - Ref: RAINCMETRO17 [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-en-France-metropolitaine-en-2017-Rapport-technique>
3. Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, Gavin A, Agius D, Ardanaz E, et al. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. oct 2015;51(15):2179-90.
4. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol*. 2016;136(6):1161-71.
5. Stang A, Garbe C, Autier P, Jöckel K-H. The many unanswered questions related to the German skin cancer screening programme. *Eur J Cancer*. 2016;64:83-8.
6. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 02 2017;542(7639):115-8.
7. Marchetti MA, Codella NCF, Dusza SW, Gutman DA, Helba B, Kalloo A, et al. Results of the 2016 International Skin Imaging Collaboration International Symposium on Biomedical Imaging challenge: Comparison of the accuracy of computer algorithms to dermatologists for the diagnosis of melanoma from dermoscopic images. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):270-277.e1.
8. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 1 août 2018;29(8):1836-42.
9. Lebbé C. [What's new in oncodermatology?]. *Ann Dermatol Venereol*. déc 2017;144 Suppl 4:IVS40-6.
10. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ*. 28 juin 2017;357:j2813.
11. Guillot B, Dalac S, Denis MG, Dupuy A, Emile J-F, De La Fouchardière A, et al. [Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III]. *Ann Dermatol Venereol*. oct 2016;143(10):629-52.
12. Société française de dermatologie, institut national du cancer. Recommandations mélanome métastatique rapport intégral. 2013.
13. Michielin O, Hoeller C. Gaining momentum: New options and opportunities for the treatment

of advanced melanoma. *Cancer Treatment Reviews*. sept 2015;41(8):660-70.

14. HAS. Guide affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne tu tissu lymphatique ou hématopoïétique, Mélanome cutané. 2012.
15. Avril M-F, Bahadoran P, Cabaret O, Caron O, de la Fouchardière A, Demenais F, et al. [Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma]. *Ann Dermatol Venereol*. janv 2015;142(1):26-36.
16. Ribero S, Davies JR, Requena C, Carrera C, Glass D, Rull R, et al. High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients. *Int J Cancer*. 1 oct 2015;137(7):1691-8.
17. Wu S, Cho E, Li W-Q, Qureshi AA. History of Keratinocyte Carcinoma and Risk of Melanoma: A Prospective Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 01 2017;109(4).
18. Rushton L, J Hutchings S. The burden of occupationally-related cutaneous malignant melanoma in Britain due to solar radiation. *Br J Cancer*. 14 févr 2017;116(4):536-9.
19. Tang H, Wu W, Fu S, Zhai S, Song Y, Han J. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and risk of melanoma: A meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. sept 2017;77(3):480-488.e9.
20. Polesie S, Gillstedt M, Sönnergren HH, Osmancevic A, Paoli J. Methotrexate treatment and risk for cutaneous malignant melanoma: a retrospective comparative registry-based cohort study. *Br J Dermatol*. juin 2017;176(6):1492-9.
21. Donat-Vargas C, Berglund M, Glynn A, Wolk A, Åkesson A. Dietary polychlorinated biphenyls, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and incidence of malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2017;72:137-43.
22. Saint-Jean M, Quéreux G, Nguyen J-M, Peuvrel L, Brocard A, Vallée A, et al. Is a single BRAF wild-type test sufficient to exclude melanoma patients from vemurafenib therapy? *J Invest Dermatol*. mai 2014;134(5):1468-70.
23. Lin J, Goto Y, Murata H, Sakaizawa K, Uchiyama A, Saida T, et al. Polyclonality of BRAF mutations in primary melanoma and the selection of mutant alleles during progression. *Br J Cancer*. 1 févr 2011;104(3):464-8.
24. Yancovitz M, Litterman A, Yoon J, Ng E, Shapiro RL, Berman RS, et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e29336.
25. Ascierto PA, Dummer R, Melero I, Palmieri G, Giannarelli D, Abrami E, et al. SECOMBIT (sequential combo immuno and target therapy study): A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I) /nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation. *JCO*. 20 mai 2017;35(15_suppl):TPS9598-TPS9598.
26. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;83:247-57.
27. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus

- ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):122-33.
28. Pol J, Kroemer G, Galluzzi L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2016;5(1):e1115641.
 29. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
 30. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2517-26.
 31. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2443-54.
 32. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 1 avr 2014;32(10):1020-30.
 33. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):375-84.
 34. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
 35. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):134-44.
 36. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. août 2015;16(8):908-18.
 37. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.
 38. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 21 oct 2017;390(10105):1853-62.
 39. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 21 mai 2015;372(21):2006-17.
 40. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2 juill 2015;373(1):23-34.
 41. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 05

2017;377(14):1345-56.

42. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 10 janv 2017;35(2):226-35.
43. Steinert HC, Huch Böni RA, Buck A, Böni R, Berthold T, Marincek B, et al. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. juin 1995;195(3):705-9.
44. Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 01 2016;34(13):1510-7.
45. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mai 2015;16(5):522-30.
46. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 09 2017;377(19):1824-35.
47. Peggs KS, Quezada SA. Ipilimumab: attenuation of an inhibitory immune checkpoint improves survival in metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. nov 2010;10(11):1697-701.
48. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv119-42.
49. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):611-22.
50. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bähr O, Eigentler TK, Grimm M-O, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev*. juin 2017;57:36-49.
51. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*. 1 déc 2017;35(34):3807-14.
52. Walle T, Martinez Monge R, Cerwenka A, Ajona D, Melero I, Lecanda F. Radiation effects on antitumor immune responses: current perspectives and challenges. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834017742575.
53. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol*. oct 2015;16(13):e498-509.
54. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, Muto P, Falivene S, Borzillo V, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab

immunotherapy. *OncolImmunology*. 1 mai 2014;3(5):e28780.

55. Amin NP, Zainib M, Parker SM, Agarwal M, Mattes MD. Multi-institutional report on toxicities of concurrent nivolumab and radiation therapy. *Adv Radiat Oncol*. sept 2018;3(3):399-404.
56. Sul J, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Cancer Treat Res*. 2007;136:1-21.
57. Chang EL, Selek U, Hassenbusch SJ, Maor MH, Allen PK, Mahajan A, et al. Outcome variation among « radioresistant » brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. mai 2005;56(5):936-45; discussion 936-945.
58. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiother*. févr 2015;19(1):66-71.
59. Sambade MJ, Peters EC, Thomas NE, Kaufmann WK, Kimple RJ, Shields JM. Melanoma cells show a heterogeneous range of sensitivity to ionizing radiation and are radiosensitized by inhibition of B-RAF with PLX-4032. *Radiother Oncol*. mars 2011;98(3):394-9.
60. Gumusay O, Coskun U, Akman T, Ekinci AS, Kocar M, Erceleb OB, et al. Predictive factors for the development of brain metastases in patients with malignant melanoma: a study by the Anatolian society of medical oncology. *J Cancer Res Clin Oncol*. janv 2014;140(1):151-7.
61. Bedikian AY, Wei C, Detry M, Kim KB, Papadopoulos NE, Hwu W-J, et al. Predictive factors for the development of brain metastasis in advanced unresectable metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol*. déc 2011;34(6):603-10.
62. Sampson JH, Carter JH, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg*. janv 1998;88(1):11-20.
63. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1049-60.
64. Manon R, O'Neill A, Knisely J, Werner-Wasik M, Lazarus HM, Wagner H, et al. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol*. 1 déc 2005;23(34):8870-6.
65. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, Sato Y, Kawagishi J, Yamanaka K, et al. A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2017;99(1):31-40.
66. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. mai 2012;13(5):459-65.
67. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):976-83.

68. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* mai 2018;19(5):672-81.
69. Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med.* déc 2013;2(6):899-906.
70. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* nov 2009;10(11):1037-44.
71. Nieder C, Leicht A, Motaref B, Nestle U, Niewald M, Schnabel K. Late radiation toxicity after whole brain radiotherapy: the influence of antiepileptic drugs. *Am J Clin Oncol.* déc 1999;22(6):573-9.
72. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2007;68(5):1388-95.
73. Diao K, Bian SX, Routman DM, Yu C, Kim PE, Wagle NA, et al. Combination ipilimumab and radiosurgery for brain metastases: tumor, edema, and adverse radiation effects. *J Neurosurg.* 5 janv 2018;1-10.
74. Skrepnik T, Sundararajan S, Cui H, Stea B. Improved time to disease progression in the brain in patients with melanoma brain metastases treated with concurrent delivery of radiosurgery and ipilimumab. *Oncoimmunology.* 2017;6(3):e1283461.
75. Mathew M, Tam M, Ott PA, Pavlick AC, Rush SC, Donahue BR, et al. Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma Res.* juin 2013;23(3):191-5.
76. An Y, Jiang W, Kim BYS, Qian JM, Tang C, Fang P, et al. Stereotactic radiosurgery of early melanoma brain metastases after initiation of anti-CTLA-4 treatment is associated with improved intracranial control. *Radiother Oncol.* 2017;125(1):80-8.
77. Choong ES, Lo S, Drummond M, Fogarty GB, Menzies AM, Guminski A, et al. Survival of patients with melanoma brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery and active systemic drug therapies. *Eur J Cancer.* 2017;75:169-78.
78. Parakh S, Park JJ, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer.* 6 juin 2017;116(12):1558-63.
79. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, Johnstone P a. S, Harrison LB, Caudell JJ, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol.* mars 2016;27(3):434-41.
80. Anderson ES, Postow MA, Wolchok JD, Young RJ, Ballangrud Å, Chan TA, et al. Melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery and concurrent pembrolizumab display marked regression; efficacy and safety of combined treatment. *J Immunother Cancer.* 17 2017;5(1):76.
81. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer

staging manual. CA Cancer J Clin. nov 2017;67(6):472-92.

82. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 1 févr 2012;30(4):419-25.
83. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. J Clin Oncol. 1 déc 2013;31(34):4311-8.
84. Adam J, Tomasic G, Robert C. [Tissue biomarkers of response to anti-PD-1 immunotherapies in melanoma]. Ann Pathol. févr 2017;37(1):55-60.
85. Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, Chowdhary M, Rizzo M, Lawson DH, et al. Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery Versus Stereotactic Radiosurgery Alone for Newly Diagnosed Melanoma Brain Metastases. Am J Clin Oncol. oct 2017;40(5):444-50.
86. Frinton E, Tong D, Tan J, Read G, Kumar V, Kennedy S, et al. Metastatic melanoma: prognostic factors and survival in patients with brain metastases. J Neurooncol. déc 2017;135(3):507-12.
87. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). Neuro-oncology. 01 2017;19(2):162-74.
88. Staibano S, Pepe S, Muzio LL, Somma P, Mascolo M, Argenziano G, et al. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase 1 expression in malignant melanomas from photoexposed areas of the head and neck region. Human Pathology. 1 juill 2005;36(7):724-31.
89. Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, Wei Y, Chen M-K, Hsu J-M, et al. PARP Inhibitor Upregulates PD-L1 Expression and Enhances Cancer-Associated Immunosuppression. Clin Cancer Res. 15 juill 2017;23(14):3711-20.
90. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
91. Valfort A. Comparaison de quatre critères d'évaluation de la réponse tumorale chez les patients suivis pour un mélanome métastatique traités par anti-PD1. :68.

Annexes

Annexe 1 : AJCC 2018(81) : Définition de T, N, M et apparition d'un stade IIID

T CATEGORY	THICKNESS	ULCERATION STATUS
TX: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma in situ)	Not applicable	Not applicable
T1	≤1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm	With ulceration
	0.8-1.0 mm	With or without ulceration
T2	>1.0-2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1.0-2.0 mm	Without ulceration
T2b	>1.0-2.0 mm	With ulceration
T3	>2.0-4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0-4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0-4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration

EXTENT OF REGIONAL LYMPH NODE AND/OR LYMPHATIC METASTASIS		
N CATEGORY	NO. OF TUMOR-INVOLVED REGIONAL LYMPH NODES	PRESENCE OF IN-TRANSIT, SATELLITE, AND/OR MICROSATELLITE METASTASES
NX	Regional nodes not assessed (eg, sentinel lymph node [SLN] biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason); Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use clinical N information	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes
N2	Two or 3 tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or 3 clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or 3, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with 2 or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or the presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

M CRITERIA		
M CATEGORY ^b	ANATOMIC SITE	LDH LEVEL
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Not elevated
M1d(1)		Elevated

CNS indicates central nervous system; LDH, lactate dehydrogenase. ^aUsed with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, eighth edition (2017) published by Springer International Publishing (Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:563-585⁴). ^bSuffixes for M category: (0) LDH not elevated, (1) LDH elevated. No suffix is used if LDH is not recorded or is unspecified.

AJCC Eighth Edition Melanoma Stage III Subgroups									
N Category	T Category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D

Instructions
(1) Select patient's N category at left of chart.
(2) Select patient's T category at top of chart.
(3) Note letter at the intersection of T&N on grid.
(4) Determine patient's AJCC stage using legend.

Legend	
A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
D	Stage IIID

N/A=Not assigned, please see manual for details.⁴

Annexe 2 : Classification CTCAE 5 (Commun Terminology Criteria for Adverse Events)(90)

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017

Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA¹ hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
- Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5** Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Annexe 3 : Comparaison des Critères RECIST/IrRC/iRECIST(91)

Comparaison entre critères RECIST 1.1, IrRC bidimensionnels, IrRC unidimensionnels et iRECIST				
	RECIST 1.1	IrRC bidimensionnels	IrRC unidimensionnels	iRECIST
<i>Mesure de la taille tumorale</i>	Unidimensionnelle Somme des plus grands diamètres	Bidimensionnelle Somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires	Unidimensionnelle Somme des plus grands diamètres	Unidimensionnelle Somme des plus grands diamètres
<i>Lésions cibles</i>	5 lésions maximum 2 lésions par organe	15 lésions maximum 10 lésions viscérales 5 lésions cutanées		5 lésions maximum 2 lésions par organe
<i>Nouvelles lésions</i>	Signent la progression	Ne signent pas forcément la progression Jusqu'à 10 lésions viscérales et 5 lésions cutanées peuvent être ajoutées à la SPD des lésions cibles à n'importe quel moment		Signent le statut iUPD en attente de confirmation Mesure des nouvelles lésions cibles et non cibles
<i>Réponse complète (CR)</i>	Disparition complète de toutes les lésions cibles et non cibles Formations ganglionnaires \leq 10 mm de petit axe Pas de nouvelle lésion Confirmation par scanner à 4 semaines			
<i>Réponse partielle (PR)</i>	Diminution \geq 30% Pas de nouvelle lésion Stabilité des lésions non cibles Confirmation par scanner à 4 semaines	Diminution \geq 50% Confirmation par scanner à 4 semaines	Diminution \geq 30% Confirmation par scanner à 4 semaines	Diminution \geq 30% Confirmation par scanner à 4 semaines
<i>Stabilité (SD)</i>	Diminution \leq 30% ou augmentation \leq 20% Pas de nouvelle lésion	Diminution \leq 50% ou augmentation \leq 25%	Diminution \leq 30% ou augmentation \leq 20%	Diminution \leq 30% ou augmentation \leq 20%
<i>Progression (PD)</i>	Augmentation \geq 20% par rapport au nadir Apparition de nouvelles lésions Augmentation non équivoque de la taille des lésions non cibles	Augmentation \geq 25% par rapport au nadir Nouvelles lésions ajoutées à la SPD Confirmation par scanner à 4 semaines	Augmentation \geq 20% Nouvelles lésions ajoutées à la SPD Confirmation par scanner à 4 semaines	Confirmation de la progression après iUPD Augmentation \geq 20% ou poursuite de l'apparition de nouvelles lésions ou progression des lésions non cibles

Annexe 4 : Score pronostic DS-GPA

Non-small-cell and small-cell lung cancer		GPA Scoring Criteria			Patient Score	
Prognostic Factor	0	0.5	1.0		_____	
Age, years	> 60	50-60	< 50		_____	
KPS	< 70	70-80	90-100		_____	
ECM	Present	—	Absent		_____	
No. of BM	> 3	2-3	1		_____	
Sum total					_____	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8						
Melanoma		GPA Scoring Criteria			Patient Score	
Prognostic Factor	0	1.0	2.0		_____	
KPS	< 70	70-80	90-100		_____	
No. of BM	> 3	2-3	1		_____	
Sum total					_____	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2						
Breast cancer		GPA Scoring Criteria				Patient Score
Prognostic Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	_____
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a	_____
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	_____
Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a	_____
Sum total						_____
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3						
Renal cell carcinoma		GPA Scoring Criteria			Patient Score	
Prognostic Factor	0	1.0	2.0		_____	
KPS	< 70	70-80	90-100		_____	
No. of BM	> 3	2-3	1		_____	
Sum total					_____	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.3; 1.5-2.0 = 7.3; 2.5-3.0 = 11.3; 3.5-4.0 = 14.8						
GI cancers		GPA Scoring Criteria				Patient Score
Prognostic Factor	0	1	2	3	4	_____
KPS	< 70	70	80	90	100	_____
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5						

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

TITRE DE LA THESE :

Étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance de l'association immunothérapie et radiothérapie stéréotaxique cérébrale chez des patients atteints de mélanome métastatique. Analyse des facteurs associés cliniques, radiologiques et histologiques

Retrospective study of efficiency and tolerance of the association of immunotherapy and cerebral stereotactic radiotherapy in patients with metastatic melanoma. Analysis of the clinical, radiological and histological associated factors.

RESUME:

Introduction : L'immunothérapie (IT) a fait la preuve de son efficacité dans le mélanome métastatique. L'association IT- radiothérapie stéréotaxique cérébrale (SRT) permettrait à la fois un contrôle cérébral et extra-cérébral.

Objectif : L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité de l'association IT et SRT cérébrale dans le mélanome métastatique.

Matériel et Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique chez des patients atteints de mélanome métastatique cérébral et extra-cérébral, BRAF sauvage, traités par IT anti CTLA-4 ou anti PD-1 en concomitance avec une SRT cérébrale entre 2013 et 2017. La réponse antitumorale était évaluée par les critères RECIST v1.1.

Résultats : Nous avons inclus 14 patients avec un total de 44 lésions cérébrales irradiées et 22 cibles extra-cérébrales évaluées. La progression extra-cérébrale après SRT était de 5,1 mois (intervalle interquartile 2,9-18,6 mois). La survie globale était de 24,6 mois. La progression extra-cérébrale après SRT semblait meilleure dans le groupe ayant eu une réponse locale à la SRT (8,5 mois versus 3,8 mois, $p=0,17$). Elle semblait meilleure quand 4 métastases ou plus étaient irradiées et ne semblait pas différer en fonction du score DS-GPA, du volume tumoral cérébral maximal irradié, de l'expression de PD-L1 et des symptômes neurologiques. Cependant ces résultats ne sont pas significatifs étant donné la petite taille de la cohorte. Nous avons observé 5 toxicités de grade 3 et 4, une radionécrose et un hématome cérébral.

Discussion : Nous rapportons des données quant à la progression extra-cérébrale après SRT en suggérant un meilleur contrôle extra-cérébral chez les patients répondeurs localement à la SRT. Des études prospectives sont nécessaires.

MOTS CLES : Mélanome métastatique, Métastase cérébrale, Radiothérapie stéréotaxique cérébrale, Immunothérapie