

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Dermatologie - Vénérologie

par

Eve BEDOUELLE

née le 22 décembre 1990 à Saint Sébastien sur Loire

Présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 2021

**Arrêt d'une thérapie ciblée après obtention d'une rémission complète dans
le mélanome métastatique et risque de rechute : étude rétrospective à
propos de 29 cas**

Présidente et Directrice de thèse : Madame Le Professeur Brigitte DRENO

COMPOSITION DU JURY

Présidente et Directrice de thèse : Madame Le Professeur Brigitte DRENO

MEMBRES DU JURY :

Madame Le Professeur Brigitte DRENO

Madame Le Professeur Lise BOUSSEMART

Madame Le Docteur Cécile FRENARD

Madame Le Docteur Marie GUITTENY

LISTE D'ABREVIATIONS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Anti-PD1	Anti-Programmed cell Death protein 1
BRAF ⁱ	Inhibiteur de BRAF
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPK	Creatinine phosphokinase
CTLA4	Cytotoxic T Lymphocytes Associated protein 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor-1 Receptor
ERK	Extracellular signal Related Kinase
GGT	Gamma-Glutamyltransférase
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de confiance
IGF1-R	Insulinlike Growth Factor-1 Receptor
LDH	Lactate déshydrogénase
MAP Kinases	Mitogen Activated Protein Kinases
MEK	Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor bêta
PIK3	Phosphoinositide 3-kinase
RC	Réponse complète
RP	Réponse partielle
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Risque relatif
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression

SOMMAIRE

COMPOSITION DU JURY	2
LISTE D'ABREVIATIONS	3
SOMMAIRE	4
REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION.....	10
Généralités sur le mélanome	10
Facteurs de risque.....	10
Facteurs pronostiques.....	11
Les traitements du mélanome métastatique ou non opérable	12
L'immunothérapie.....	14
La thérapie ciblée	15
La voie des MAP Kinases	15
La mutation BRAF	15
Les inhibiteurs de BRAF.....	15
Les inhibiteurs de MEK.....	16
Facteurs pronostics sous traitement par thérapie ciblée	17
Arrêt du traitement par thérapie ciblée chez les patients en rémission complète	19
Patients sous BRAFi en monothérapie	19
Patients sous BRAFi en monothérapie ou combinaison BRAFi + MEKi.....	20
Résistance aux thérapies ciblées.....	23
Réactivation de la voie RAS-RAF-MEK-ERK.....	24
Activation de la voie PI3K/AKT/m-TOR	27
Autres mécanismes de résistance	27
RATIONNEL ET OBJECTIF DE CETTE ETUDE	29
ARTICLE	31
CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE.....	55

REMERCIEMENTS

A la Présidente et Directrice de thèse

Madame Le Professeur Brigitte DRENO,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et êtes à l'origine de son sujet.

Pour votre disponibilité et votre soutien tout au long de ce travail,

Pour m'avoir transmis votre savoir et accordé votre confiance tout au long de ces 4 années d'internat,

Veillez recevoir, Professeur, l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du jury

Madame Le Professeur Lise BOUSSEMARY,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Veuillez recevoir, Professeur, l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame Le Docteur Marie GUITTENY,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Veuillez recevoir, Madame, l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame Le Docteur Cécile FRENARD,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de ta présence. Merci pour m'avoir transmis ton savoir et pour ta disponibilité, depuis le premier jour de mon internat en HDS jusqu'au dernier jour en HDJ.

Aux collaborateurs de ce travail

Monsieur le Docteur NGUYEN,

Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à ce travail, aux remarques et précieux conseils que vous m'avez apportés tout au long de sa réalisation.

Monsieur le Docteur KHAMMARI,

Je vous remercie pour vos conseils pertinents qui m'ont aidée tout au long de la réalisation de cette thèse.

Madame Emilie VAREY,

Je te remercie pour ta disponibilité, ta réactivité et tes encouragements qui m'ont été d'une aide précieuse tout au long de la réalisation ce travail.

Au service de dermatologie du CHU de Nantes

Au Professeur Gaëlle QUEREUX, pour votre enseignement et votre sagesse. Vous m'avez été d'un grand soutien durant la période la plus difficile de ma vie, et pour cela je vous en serai à jamais reconnaissante.

A Claire, pour tout ce que tu m'as appris, aussi bien en dermatologie qu'en allergologie. Merci pour ton soutien, ta confiance et ton amitié qui m'ont accompagnée depuis le début de mon internat jusqu'à la présentation de mon mémoire.

A Hélène et Sébastien, pour votre investissement dans ma formation, votre disponibilité au quotidien et votre gentillesse. J'ai énormément appris à vos côtés.

A l'équipe des ARC : Emilie, Julie, Caroline, Lucille et Vanessa, pour votre bonne humeur au quotidien, travailler avec vous dans le service fut un plaisir.

Aux IDE et aide-soignantes, merci pour votre patience et votre gentillesse lors de mon arrivée dans le service. Merci pour vos précieux conseils qui m'ont aidée à me construire en tant qu'interne.

Au Professeur Laurent MISERY,

Aux Docteurs Claire ABASQ-THOMAS, Emilie BRENAUT et Delphine LEGOUPIL,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service pour mon semestre brestois. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

Au service de néphrologie du CH de Saint Nazaire,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service et de m'avoir fait découvrir la néphrologie. Merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur au quotidien.

Au Docteur Véronique PISTORIUS,

Merci de m'avoir fait découvrir la chirurgie dermatologique et de continuer à me former avec passion et enthousiasme.

A Catherine,

Merci pour ton accueil chaleureux dans le cabinet de Véronique, ta gentillesse et ta joie de vivre. Travailler avec toi est un vrai bonheur au quotidien.

A mes collègues et amis,

Aux « vieilles » co-internes devenues mes chefs de clinique : Charlotte, Sarah et Barbara,

Merci pour votre amitié et pour tout ce que vous m'avez appris.

A mes co-internes, Anouk, Camille et Camille, Fanny, Kékile, Romain, Casandra, Siham, Princy, Diane, Perrine, Marie (mon chaton), Clémence

Merci pour votre amitié et votre soutien. Merci pour tous ces bons moments passés dans le service et autour du café à l'internat.

A mes jeunes co-internes de dermatologie, Noémie, Marie-Emeline, Edgard-Pierre, Marie S...

Merci pour les bons moments passés ensemble dans le service.

A mes meilleures amies,

A mes gonz : Marie, Charlotte, Éléonore, Caroline, Laura et Nolwenn, merci les filles pour tous ces moments inoubliables passés ensemble depuis la P2, aussi bien sur les bancs de la faculté, qu'en stage d'externat, qu'au QG, au Marlowe et au VIP. Nous pouvons être fières du chemin que nous avons parcouru !

A Lucie, ma toute première amie, ma grande sœur de cœur. Tu as toujours été un modèle pour moi. Merci d'avoir toujours été là, dans les moments difficiles comme dans les moments de joie. J'ai énormément de chance de t'avoir pour amie.

A Raphaëlle, ma petite sœur de cœur. Merci pour ton amitié, et pour tous ces merveilleux souvenirs d'enfance : les stages de voiles, les vacances avec nos parents passées à dessiner, les parties de belote avec nos frères.

A Sylvie et Patrick, merci de m'avoir accueillie avec tant de gentillesse chez vous. Merci à toi Sylvie, de m'avoir donné l'envie d'être dermatologue et pour ton soutien inconditionnel durant toutes ces années.

A Chantal et Jacky, merci d'avoir toujours pris soin de moi comme de votre propre fille. Je suis si contente qu'on soit voisins !

A Élisabeth, Jean-Jacques et Joëlle, merci d'avoir toujours été là pour moi. Je vous aime profondément.

A Isabelle, Alain, Antoine et Lucas, merci pour l'accueil chaleureux que vous m'avez fait au sein de votre famille.

A Julien, l'amour de ma vie. Merci pour ta présence, ton soutien, ton amour et ta patience durant ces longues années de révisions puis d'internat, ça n'a pas dû être facile à vivre tous les jours !
Avec tout mon amour.

A mes parents, Michelle et Philippe, sans qui je ne serai jamais arrivée là. Merci pour votre soutien sans failles, depuis ma première année de médecine jusqu'à ce jour. J'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez fait pour moi. J'espère que je n'ai pas été trop dure à vivre lors de ma P1 et lors de la préparation du concours de l'internat !

Vous avez toujours cru en moi, et avez toujours su m'accompagner durant toutes les étapes de ce long périple, en m'entourant de votre amour. Merci d'être là en ce jour, et pour encore de belles années à venir sous le soleil de Pornic.

A mon grand frère Charles, sa femme Luzy et mes nièces Julia et Olivia, merci d'être là malgré la distance, d'avoir toujours cru en moi, et de m'avoir apporté courage et soutien toutes ces années.

A mon petit frère Armand, mon « jumeau », avec qui j'ai passé la plus belle et douce des enfances. Les moments passés avec toi feront partie des plus beaux souvenirs de ma vie. Merci d'être celui que tu es. Ne change jamais.

A mon grand frère Max, pour tout ce que tu m'as apporté depuis que je suis née. Tu as toujours fait en sorte que je donne le meilleur de moi-même, depuis que j'ai su tenir un violon dans la main, jusqu'à la relecture des premières lignes de ma thèse. Merci pour ces trois belles années de colocation, remplies de bons moments, de soirées sushis, dimanches thé et gâteaux, de footings le long de la Loire. Ton amour et ta bonne humeur m'ont accompagnée et soutenue jusqu'à la fin de mon internat. J'aurai tellement aimé que tu sois là en ce jour si important pour moi. Tu resteras pour toujours dans mon cœur.

A Judith, mon bébé. Merci d'être arrivée dans ma vie. Je t'aime d'un amour infini.

INTRODUCTION

Généralités sur le mélanome

Le mélanome est une tumeur cutanée maligne développée aux dépens des mélanocytes, cellules naturellement présentes dans l'épiderme et dont le rôle est la synthèse de la mélanine.

L'âge médian au diagnostic du mélanome est estimé à 66 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme. On estime à 15513 le nombre de nouveaux cas en 2018 en France métropolitaine (7886 hommes et 7627 femmes). Son incidence est en forte augmentation depuis 1980 avec, chez l'homme, une augmentation 4 % par an entre 1990 et 2018 et chez la femme, une augmentation du taux d'incidence de 2.7% par an entre 1990 et 2018. On note toutefois un léger ralentissement de cette croissance depuis 2005 (1–3).

Le nombre de décès liés au mélanome est estimé à 1975 en 2018 en France métropolitaine (1135 cas chez l'homme et 840 cas chez la femme). Chez l'homme, on observe une stabilisation du taux depuis 2005 (+0,1% par an en moyenne entre 2010 et 2018). Chez la femme, après une augmentation initiale, on observe une diminution de la mortalité depuis 2005 (-0.3% par an entre 2010 et 2018) (1,2). Cette stabilité de la mortalité malgré une augmentation du nombre de mélanomes diagnostiqués chaque année s'explique probablement par les campagnes de dépistage qui permettent un diagnostic des mélanomes à un stade plus précoce, donc de meilleur pronostic.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de développer un mélanome peuvent être classés en environnementaux, phénotypiques et génétiques.

L'exposition solaire intermittente et intense (coup de soleil) dans l'enfance est le principal facteur de risque de mélanome (4). L'utilisation des cabines à UV est également à risque (5).

Parmi les facteurs de risque phénotypiques, le phototype est fortement corrélé au risque de mélanome, avec un risque relatif estimé à 2.09 pour les individus de phototype I comparé au phototype IV. Un nombre élevé d'éphélides, les yeux claires (bleus ou verts) et les cheveux clairs sont également des facteurs de risque de développer un mélanome (6). Un nombre important de naevi augmente le risque de mélanome (avec un risque relatif estimé à 6.89 à partir

de 101 naevi), ainsi que l'existence de naevi cliniquement atypiques (avec un risque relatif estimé à 6.36 partir de 5 naevi atypiques) (7).

Un antécédent familial de mélanome chez un apparenté du premier degré est associé à un risque plus élevé de développer un mélanome. Il existe environ 10% de formes familiales de mélanome. Parmi les gènes impliqués dans les formes familiales de mélanome, les gènes CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), CDK4 (cyclin-dependent Kinase 4) et BAP1 (breast cancer 1 associated protein 1) sont associés à un risque élevé de mélanome (8,9) et les gènes MITF (microphthalmia-associated transcription factor) et MC1R (melanocortin 1 receptor) sont associés à un risque intermédiaire (9).

Certaines génodermatoses comme le Xeroderma Pigmentosum ainsi qu'une immunosuppression sont d'autres risques de développer un mélanome.

Facteurs pronostiques

A un stade localisé, les facteurs de mauvais pronostic sont surtout histopathologiques. On retrouve ainsi l'indice de Breslow, qui est le principal critère pronostique, l'ulcération, le phénomène de régression tumorale (en entraînant une sous-estimation de l'épaisseur tumorale), l'index mitotique (qui est un facteur pronostique indépendant pour les mélanomes de faible épaisseur (< 1 mm)) et l'invasion vasculaire ou lymphatique. L'invasion ganglionnaire lorsque la technique du ganglion sentinelle est réalisée est également un facteur de mauvais pronostic à ce stade.

D'autres facteurs pronostics ont été rapportés (10). Les mélanomes primitifs localisés à la tête, au cou et au tronc présentent un pronostic plus défavorable que les mélanomes localisés aux extrémités (11). Un âge élevé : dans une étude descriptive analysant les données de 11088 patients inclus dans la base de données de l'AJCC, les patients âgés de plus de 70 ans avaient des mélanomes primitifs présentant les caractéristiques pronostiques les plus agressives (avec notamment un indice de Breslow plus épais, un taux de mitose plus élevé, des mélanomes qui étaient plus susceptibles d'être ulcérés et de se trouver au niveau de la tête et du cou), et étaient associés à un taux de mortalité plus élevé que les autres groupes d'âge

(12). Enfin, le sexe masculin a été rapporté comme facteur de moins bon pronostic par rapport au sexe féminin, avec, pour les stades I/II, une moins bonne survie globale et une évolution plus

rapide vers les stades métastatiques (lymphatique et à distance), et pour les stades III/IV une survie à 5 ans et une survie sans progression plus faible (13,14).

Au stade ganglionnaire, le nombre de ganglions envahis et la rupture capsulaire ainsi que l'ulcération sont des facteurs de mauvais pronostic.

Au stade métastatique, les critères de mauvais pronostics sont un taux de LDH élevé et le nombre de sites métastatiques.

Les traitements du mélanome métastatique ou non opérable

La prise en charge du mélanome métastatique a longtemps reposé sur la chimiothérapie, mais le pronostic restait sombre avec seulement 13 à 20% de patients répondeurs, et des réponses durables extrêmement rares (durée médiane de la réponse : 4 à 6 mois et taux de survie à 5 ans inférieur à 5%) (15–17). A partir de 2011, le traitement du mélanome métastatique a été révolutionné par le développement de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée (18). La stratégie thérapeutique des mélanomes métastatiques ou non résécables, résumée dans la figure 1, dépend de la présence ou non de la mutation BRAF, qui sera alors recherchée sur le mélanome primitif ou sur une lésion métastatique (19).

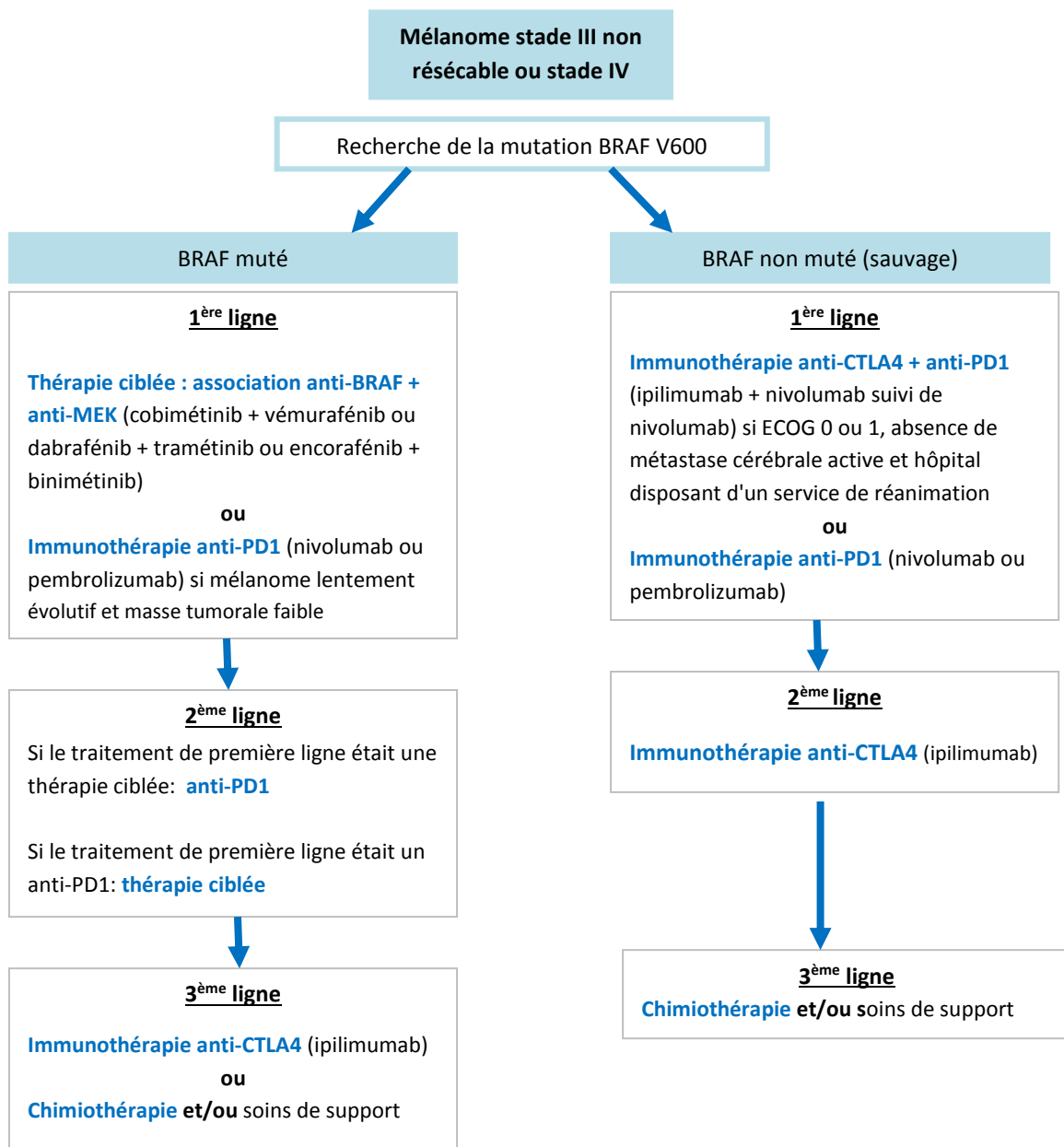


Figure 1. Arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique des mélanomes non résecables ou métastatiques.

L'immunothérapie

Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ expriment à leur surface des récepteurs appelés « checkpoints immunologiques » qui permettent de moduler l'activation des lymphocytes et ainsi de limiter la durée et l'intensité de la réaction immunitaire : l'antigène CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) et l'antigène PD1 (Programmed cell death protein 1). Les cellules mélanocytaires tumorales expriment à leur surface PD-L1 et PD-L2, ligands de PD1, ce qui leur permet d'échapper au système immunitaire. L'utilisation des immunothérapies dans le mélanome, ainsi que dans d'autres cancers, permet via le blocage de ces checkpoints immunologiques la réactivation de la réponse immunitaire antitumorale (18,20).

L'ipilimumab (Yervoy®), disponible à partir de 2011, a été la première immunothérapie disponible pour la prise en charge du mélanome. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur CTLA-4. En bloquant le CTLA-4, il permet au système immunitaire de poursuivre son action notamment la réponse anti-tumorale. Malgré son efficacité et des réponses prolongées, une faible proportion de patients répondait au traitement (21,22).

En 2015, le **nivolumab (Opdivo®)** et le **pembrolizumab (Keytruda®)**, deux inhibiteurs de PD-1, ont obtenu l'AMM dans la prise en charge du mélanome. Ils permettent une survie prolongée (23,24) et ont tous deux prouvé leur efficacité vis à vis de la chimiothérapie avec pour le nivolumab une survie globale à 1 an de 72.9% (contre 42.1% dans le groupe dacarbazine) (25) et une survie sans progression à 6 mois de 34% pour le pembrolizumab (contre 16% dans le groupe chimiothérapie) (26). Le pembrolizumab a par ailleurs démontré une efficacité supérieure à l'ipilimumab dans l'étude Keynote-006 et présente un meilleur profil de tolérance que l'ipilimumab avec moins d'effets indésirables auto-immuns (27).

Par la suite, l'association d'un anti-PD-1 (nivolumab) et de l'anti-CTLA-4 (ipilimumab) a démontré une supériorité en terme d'efficacité comparativement à l'anti-PD-1 ou l'anti-CTLA-4 en monothérapie, mais aux dépens de nombreux effets indésirables graves (28).

La thérapie ciblée

La voie des MAP Kinases

La voie MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase), également appelée "ERK" (Extracellular signal-Regulated Kinase) est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle dans la régulation de la prolifération, la survie, la différenciation et la migration cellulaire du mélanocyte, ainsi que dans l'angiogénèse (7).

Dans le mélanocyte non muté BRAF (ou BRAF « sauvage »), cette voie de signalisation intracellulaire commence par la liaison d'un facteur de croissance sur la partie extracellulaire d'un récepteur membranaire. Ce récepteur possède une activité tyrosine-kinase, lui permettant d'être activé par auto-phosphorylation de son résidu tyrosine (intracellulaire). Le récepteur active ensuite la protéine intracellulaire RAS (forme active : liée au GTP), qui joue un rôle d'interrupteur des voies de signalisations intracellulaires. La protéine RAS active les protéines de la famille RAF qui se dimérisent et sont phosphorylées. Le dimère RAF va à son tour activer par phosphorylation la protéine MEK (MAPK-ERK-Kinase), qui active à son tour, par double phosphorylation, ERK, entraînant sa translocation dans le noyau. ERK active l'expression de gènes précoces codant pour des facteurs de transcription. Ces derniers vont stimuler l'expression de gènes impliqués dans la croissance, prolifération et la survie cellulaire ainsi que dans la migration cellulaire et l'angiogénèse.

La mutation BRAF

La mutation BRAF est présente dans 40 à 50% des mélanomes. Dans 90% des cas il s'agit de la mutation V600E (remplacement de la valine par un acide glutamique sur le codon 600). La protéine BRAF mutée est active sous forme de monomère et n'a plus besoin de la médiation de RAS. Elle entraîne une activation permanente de la voie des MAP Kinases même en l'absence de facteur de croissance, ayant pour conséquence une prolifération non régulée des mélanocytes (6).

Les inhibiteurs de BRAF

Les inhibiteurs de BRAF sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP (adénosine triphosphate), nécessaire à l'activité de la molécule BRAF.

Le vemurafénib (Zerbolaf®), disponible en France depuis 2012, a été le premier inhibiteur de BRAF développé. Il a démontré sa supériorité à la dacarbazine dans l'étude de phase III « BRIM-3 » (29,30) avec une survie globale de 13,6 mois versus 9,7 mois dans le groupe dacarbazine, et une survie sans progression de 6,9 mois versus 1,6 mois et un taux de réponse globale de 48% versus 6% pour la dacarbazine.

Le dabrafénib (Tafinlar®), disponible depuis 2013, a démontré sa supériorité par rapport à la dacarbazine dans l'étude de phase III « BREAK-3 » (31,32), avec un survie sans progression de 5,1 mois versus 2,7 mois pour la dacarbazine, et un taux de réponse de 50%.

L'encorafénib (Bravtovi®) a été comparé au vemurafénib et à l'association encorafénib + binimétinib (MEKi) dans l'étude de phase III « COLUMBUS » (33–35). Dans le bras encorafénib en monothérapie, la survie sans progression était de 9.6 mois, la survie globale était de 23,5 mois et le taux de réponse globale était de 51%.

Les effets indésirables les plus fréquents survenant sous inhibiteur de BRAF sont les arthralgies, l'asthénie, les éruptions cutanées, la photosensibilité, les nausées, l'alopecie et les carcinomes épidermoïdes.

Le vemurafénib et le dabrafénib étaient initialement disponibles en monothérapie dans le traitement des mélanomes métastatiques BRAF mutés. Mais la survenue d'un échappement thérapeutique, en raison de l'acquisition de résistance au traitement, entraîne pour une grande majorité des patients une récurrence précoce après quelques mois de traitement.

Les inhibiteurs de MEK

Le développement des inhibiteurs des protéines MEK, utilisés en combinaison à un inhibiteur de BRAF, a permis de contourner certains phénomènes d'échappement aux inhibiteurs de BRAF, et ont permis une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression.

Le tramétinib (Mekinist®) est disponible depuis 2015 en association au dabrafénib. L'association a montré sa supériorité au dabrafénib seul dans l'étude «COMBI-d» (36,37), avec une survie globale de 25.1 mois (versus 18.7 mois pour le groupe dabrafénib en monothérapie),

et une survie sans progression de 11 mois (versus 8,8 mois pour le groupe dabrafénib en monothérapie).

Le cobimetinib (Cotellic®) est disponible depuis 2016 en association au vemurafenib. L'association a montré sa supériorité au vemurafenib seul dans l'étude «coBRIM» (38), avec une survie globale de 22.3 mois (versus 17.4 mois pour le groupe vemurafénib en monothérapie), et une survie sans progression de 12.3 mois (versus 7.2 mois pour le groupe vemurafénib en monothérapie).

Le binimétinib (Mektovi®) est disponible depuis 2018 en association à l'encorafénib. Dans l'étude de phase III « COLUMBUS » (33–35), le groupe bithérapie par encorafénib + binimétinib obtenait une survie sans progression de 14,6 mois (versus 7,3 mois dans le groupe vemurafénib), une survie globale de 33,6 mois (versus 16,9 mois dans le groupe vemurafénib) et un taux de réponse globale de 63%.

Les effets indésirables les plus fréquents survenant sous l'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK sont l'élévation des GGT (gamma-glutamyltransférase), l'élévation des CPK (creatinine phosphokinase), la fièvre et les frissons, l'asthénie, les nausées et les vomissements, les diarrhées, les éruptions cutanées et les arthralgies.

Facteurs pronostics sous traitement par thérapie ciblée

Plusieurs études ont tenté d'identifier des facteurs prédictifs de la survie chez les patients traités par thérapie ciblée. L'identification de marqueurs biologiques (biomarqueurs) et cliniques prédictifs de la réponse à la thérapie ciblée permettrait d'optimiser la gestion du traitement par thérapie ciblée en allant vers une médecine personnalisée.

Dans une étude rétrospective portant sur 300 patients traités par vemurafenib, Ugurel et al (39) ont identifié l'âge < à 55 ans, un taux normal de LDH et un PS < à 1 comme facteurs pronostics indépendants associés à une meilleure survie globale et survie sans progression. Le sexe masculin était associé à une meilleure survie globale.

Dans une large analyse rétrospective des données de 617 patients traités par l'association dabrafénib et tramétinib dans trois essais cliniques randomisés (BRF113220 (40,41), COMBI-d (36,42) et COMBI-v (43)), Long et al (44) ont identifié deux facteurs associés à une plus longue survie sans progression et survie globale : un taux normal de LDH et moins de trois sites métastatiques.

Mais dans ces deux études, l'influence des thérapies reçues après la progression sur la survie globale (notamment l'immunothérapie) n'a pas été prise en compte ce qui est un biais potentiel.

Dans une étude rétrospective portant sur 142 patients traités par thérapie ciblée (vémurafénib ou dabrafénib en monothérapie ou dabrafénib + tramétinib), Menzies et al (45) ont identifié deux facteurs associés à une augmentation de la survie globale et survie sans progression: le sexe féminin et un taux normal de LDH. L'absence d'ulcération primaire du mélanome et le génotype BRAF V600E étaient deux facteurs indépendants associés à la survie sans progression mais pas à la survie globale. La particularité de cette étude est que la survie globale a été censurée au moment de l'arrêt du vémurafénib pour les patients ayant reçu un traitement ultérieur après progression.

Ainsi, pour résumer les marqueurs identifiés sont sur le plan clinique : l'âge (jeune), le PS = 0 et le sexe (mais sur ce point les études sont contradictoires) ; sur le plan tumoral : la faible masse tumorale et un faible nombre d'organes métastatiques ; et sur le plan biologique, les LDH et la mutation BRAFV600E.

Tableau 1: Facteurs prédictifs (de bon pronostic) associés à la survie globale et sans progression sous traitement par thérapie ciblée.

Etude	Ugurel et al. (39)	Long et al. (44)	Menzies et al. (45)
Traitement	Vémurafénib	Dabrafénib + tramétinib	Vémurafénib ou Dabrafénib ou Dabrafénib + tramétinib
Facteurs prédictifs associés à la SG	Age < à 55 ans LDH normaux PS = 0 Sexe masculin	LDH normaux < 3 sites métastatiques	LDH normaux Sexe féminin
Facteurs prédictifs associés à la SSP	Age < à 55 ans LDH normaux PS = 0	LDH normaux < 3 sites métastatiques	LDH normaux Sexe féminin Absence d'ulcération Génotype BRAF V600E

Arrêt du traitement par thérapie ciblée chez les patients en rémission complète

Si le traitement par immunothérapie présente une efficacité durable et semble pouvoir être arrêté sans risque de récurrence avec un maintien de la rémission complète pour près de 90% des patients à 5 ans (24,46), il en est tout autre avec les thérapies ciblées. En effet, dans les essais cliniques pivots, où des données à long terme sont maintenant disponibles, des progressions surviennent inévitablement chez les patients répondeurs. Ainsi, dans l'étude coBRIM (cobimétinib + vémurafénib) (38), 49% des patients ayant obtenu une RC ou une RP avaient progressé; la durée médiane de la RC était de 18,1 mois. Dans l'analyse groupée des études COMBI-d et COMBI-v (dabrafénib + tramétinib) (47,48), à 3 ans, 42 % des patients en RC avaient récidivé (parmi eux, 61 % étaient toujours sous traitement). A 5 ans, 50% des patients en RC avaient récidivé (49,50). Ces événements peuvent être liés au développement d'une résistance acquise ou adaptative des cellules tumorales aux thérapies ciblées.

En amont de ce travail et régulièrement au cours de sa publication, nous avons effectué une recherche bibliographique sur la base de données PubMed à la recherche d'études ayant étudié le devenir des patients après arrêt d'un traitement par thérapie ciblée pour rémission complète. Nous avons utilisé les termes de recherche "melanoma" ET "remission" OU "complete remission" OU "complete response" ET "targeted therapy" OU "targeted therapies" OU "BRAF inhibitor" OU "MEK inhibitor" OU "treatment" ET "cessation" OU "discontinuation" OU "stopping".

Notre recherche nous a permis de trouver 7 articles (Tableau 4). Il s'agissait d'études rétrospectives et observationnelles portant sur un petit nombre de patients (de 11 à 37 patients). A notre connaissance, aucune étude prospective n'a à ce jour étudié l'évolution de patients après l'arrêt d'un traitement par thérapie ciblée.

Patients sous BRAFi en monothérapie

Tolk et al. (2015) (51) ont décrit une série de 12 patients ayant obtenu une réponse complète avec un traitement par BRAFi après un délai médian de 8 mois. L'arrêt du traitement était décidé en raison d'une toxicité pour 7 patients, et à la demande du patient pour 5 patients. Après l'arrêt du traitement, 50% ont présenté une récurrence après un délai médian de mois 2,5 mois [min-max : 2-17 mois]. Les 6 autres patients ont maintenu une réponse complète durant un suivi médian de 15,5 mois [min-max : 2-19 mois].

Vanhaecke et al. (2017) (52) ont décrit une série de 16 patients traités par BRAFi ayant obtenu une réponse complète après un délai médian de 6 mois [min-max : 2-23 mois]. L'arrêt du traitement était décidé en raison d'une toxicité pour 10 patients, et à la demande du patient pour 6 patients. Après l'arrêt du traitement, 53% des patients ont présenté une récurrence après un délai médian de 2.5 mois [min-max : 1-9 mois]. Les 7 autres patients ont maintenu une réponse complète durant un suivi médian de 12 mois [min-max : 6- 25 mois].

Desvignes et al. (2017) (53) ont décrit une série 11 patients traités par BRAFi (tous les patients étaient en première ligne thérapeutique); 5 patients ont obtenu une RC et 6 ont obtenu une réponse partielle avec ablation chirurgicale des tumeurs résiduelles permettant l'obtention d'une RC. Après l'arrêt du traitement, 100% des patients ont présenté une récurrence (après un délai médian de 4,5 mois [min-max : 1-10,5 mois]).

Patients sous BRAFi en monothérapie ou combinaison BRAFi + MEKi

Carlino et al.(2016) (54) ont décrit une série de 12 patients (5 sous BRAFi et 7 sous BRAF+MEKi) ayant obtenu une réponse complète après un délai médian de 6,5 mois [min-max : 1,6-18,6 mois]. L'arrêt du traitement était décidé en raison d'une toxicité pour 11 patients, et devant la découverte d'un cancer pancréatique pour un patient. Après l'arrêt du traitement, 50% des patients ont présenté une récurrence après un délai médian de 6.6 mois [min-max : 1,6-21 mois]. Les 6 autres patients ont maintenu une réponse complète durant un suivi médian de 16 mois [min -max : 2,9-59,5 mois].

Corti et al. (2020) (55) ont décrit une série de 24 patients (15 sous BRAFi et 9 sous BRAF+MEKi) dont 17 ont obtenu une RC et 7 une RP. Après l'arrêt du traitement, ils ont rapporté un taux de progression de la maladie de 37,5 % après une période médiane de 9 mois, mais ne précisaient pas le taux de récurrence parmi les patients en RC.

Warburton et al. (2020) (56) ont décrit une série de 13 patients (7 sous BRAFi et 6 sous BRAF+MEKi ; tous les patients étaient en première ligne thérapeutique) : le traitement a été arrêté après un délai médian de 24 mois après l'obtention de la RC [min-max : 11-73 mois]. Ils ont rapporté un taux de récurrence de 23% après un délai médian de 5 mois [min -max : 5-11 mois].

Stege et al. (2021) (57), dans une étude très récente publiée après la soumission de ce travail, ont rapporté les cas de 37 patients ayant obtenu une RC sous traitement par thérapie ciblée (3 sous BRAFi et 34 sous BRAF+MEKi ; tous les patients étaient en première ligne thérapeutique). Le traitement était interrompu chez 13 patients (pour 6 patients en raison d'une toxicité et pour 7 patients sur décision médicale) et poursuivi chez 24 patients. Une récurrence de la maladie a été observée pour 9 des 13 patients qui ont interrompu le traitement (69,2% de récurrence), et pour 13 des 24 patients qui ont poursuivi le traitement (54,2% de récurrence). Les patients qui ont arrêté le traitement avaient un risque significativement plus élevé de récurrence, et une survie sans progression significativement moins longue, comparé aux patients qui ont poursuivi le traitement.

Parmi les patients qui ont interrompu le traitement, ceux qui avaient reçu le traitement pour une durée ≥ 12 mois avaient une survie sans progression significativement plus élevée que ceux qui avaient reçu le traitement < 12 mois (médiane : 40 mois versus 6 mois, $p < 0,0001$) (figure 2). Enfin, la survie sans progression et la survie globale des patients qui avaient arrêté le traitement depuis > 6 mois n'était pas statistiquement différente des patients qui avaient poursuivi le traitement. Il convient néanmoins d'interpréter ces derniers résultats avec précaution, en effet dans le groupe "arrêt du traitement" étaient inclus aussi bien les 13 patients qui avaient arrêté le traitement pour toxicité ou suite à une décision du clinicien, que les 13 patients ayant progressé sous traitement qui ont donc arrêté le traitement pour motif de progression.

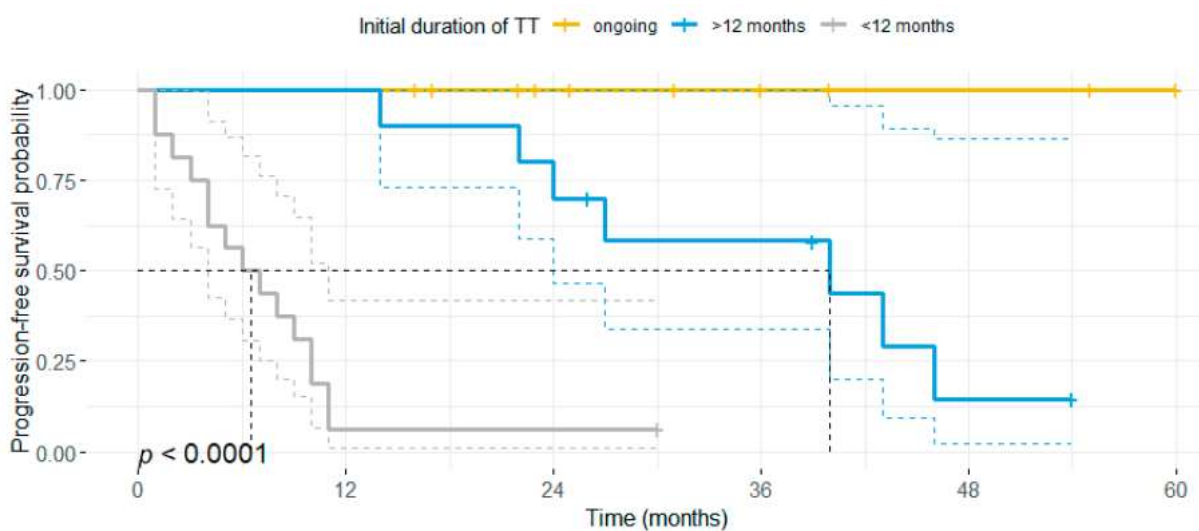


Figure 2 : Après l'arrêt du traitement, la durée du traitement par BRAF MEKi est corrélée à la survie sans progression : les patients ayant reçu un traitement de première ligne par BRAF MEKi pendant plus de 12 mois avant l'arrêt du traitement (bleu) présentent une survie sans progression significativement plus longue (médiane : 40 mois) que les patients ayant reçu un traitement pendant moins de 12 mois (médiane : 6 mois) (57).

Tableau 2 : Comparaison des résultats des différentes cohortes de patients atteints de mélanomes métastatiques ayant arrêté le traitement par thérapie ciblée après rémission complète.

	Tolk et al. (51)	Vanhaecke et al. (52)	Desvignes et al. (53)	Carlino et al. (54)	Corti et al. ^b (55)	Warburton et al. (56)	Stege et al. (57)
Nombre de patients	12	16	11	12	24	13	13
Réponse	Tous en RC	Tous en RC	Tous en RC ^a	Tous en RC	17 RC 7 RP	Tous en RC	Tous en RC
Traitement	BRAF ⁱ	BRAF ⁱ	BRAF ⁱ	5 BRAF ⁱ 7 BRAF+MEK ⁱ	15 BRAF ⁱ 9 BRAF+MEK ⁱ	7 BRAF ⁱ 6 BRAF+MEK ⁱ	2 BRAF ⁱ 11 BRAF+MEK ⁱ
Durée médiane pour atteindre la RC	8	6	3.5	6.5	Non précisé	8	Non précisé
Durée médiane de traitement	13	21	5.8	Non précisé	59	34	22
Durée médiane de traitement après RC	2	6	4	8	Non précisé	24	Non précisé
Récidive, n (%)	6 (50%)	8 (53%)	11 (100%)	6 (50%)	9 (37.5%) ^b	3 (23%)	9 (69%)
Durée médiane survie sans progression	3	2.5	2.7	6.6	9 ^b	5	1
Durée médiane de suivie après arrêt TC	15.5	12	15	16	31	19	19
Reprise d'une TC après récidive, n (%)	6 (100%)	8 (100%)	8 (73%)	3 (50%)	6 (67%)	3 (100%)	3 (33,3%)
RG après reprise de la TC (%)	50	63	25	66	100	100	60

Toutes les durée sont en mois. RC : rémission complète; OR: RG : réponse globale (RC + RP)); PR: réponse partielle; TC : thérapie ciblée.

^a dans l'étude de Desvignes et al., 6 patients ont obtenu une RC et 5 une RP : ces 5 patients ont bénéficié de l'exérèse des tumeurs résiduelles afin d'obtenir une RC.

^b dans l'étude de Corti et al., tous les patients n'avaient pas atteint une RC au moment de l'arrêt du traitement (71% RC et 29% of RP). Il n'ont pas étudié le pourcentage de récidive mais le pourcentage de progression après l'arrêt du traitement.

Résistance aux thérapies ciblées

Lors de l'utilisation d'un inhibiteur de BRAF en monothérapie, 5 à 10 % des patients sont non répondeurs d'emblée, en raison de mécanismes de résistance intrinsèque de la tumeur. Par ailleurs, après une réponse initiale, une majorité des patients vont échapper au traitement après une médiane de 6 à 8 mois de traitement en raison de l'émergence de résistances acquises (30,31,58,59). En associant un inhibiteur de MEK à l'inhibiteur de BRAF, l'utilisation des thérapies combinées a permis de contourner certains de ces mécanismes de résistance ou de retarder leur apparition, mais des mécanismes de résistance aux thérapies combinées surviennent inévitablement chez certains patients, responsables de réponses partielles ou de rechutes dans les 6 à 12 mois (45,47–50,58,60).

De nombreux mécanismes de résistance ont été rapportés en utilisant des modèles *in vitro* et *in vivo*. Les cellules de mélanome résistantes peuvent provenir de clones résistants préexistants qui vont se développer sous la pression sélective des thérapies (résistance intrinsèque ou primaire), ou apparaître secondairement au cours du traitement (acquise ou secondaire). Les sous-clones tumoraux vont alors se développer, soutenus par le microenvironnement (61). En terme de fréquence, les mécanismes de résistance mettent principalement en jeu la réactivation de la voie de signalisation MAPK puis l'activation de la voie PI3K (Figure 3). Les mécanismes de résistance peuvent être combinés chez un même patient et présentent une hétérogénéité spatiale (un patient peut présenter des sous-clones de résistances distinctes à des localisations différentes) et temporelle (apparition de sous-clones distincts dans le temps) (62,63).

Il existe différentes manières de classer les résistances du mélanome aux thérapies ciblées : intrinsèques/acquises, résistance aux anti-BRAF et/ou aux anti-MEK, ou selon la voie de signalisation concernée (réactivation de la voie MAPK vs autres voies). Par souci de clarté, j'ai choisi de résumer les principaux mécanismes de résistance listés selon la voie de signalisation (cette liste est non exhaustive). En outre, un même mécanismes de résistance peut être intrinsèque ou acquis par la cellule tumorale. De plus, la résistance au traitement combiné peut impliquer les mêmes mécanismes de résistance que ceux observés sous inhibiteurs de BRAF en monothérapie. En effet, même si l'altération moléculaire se trouve en amont de la protéine MEK, la cellule tumorale mélanocytaire peut développer une résistance à l'association inhibiteur de BRAF et de MEK en augmentant ou en combinant les mécanismes de résistance (64).

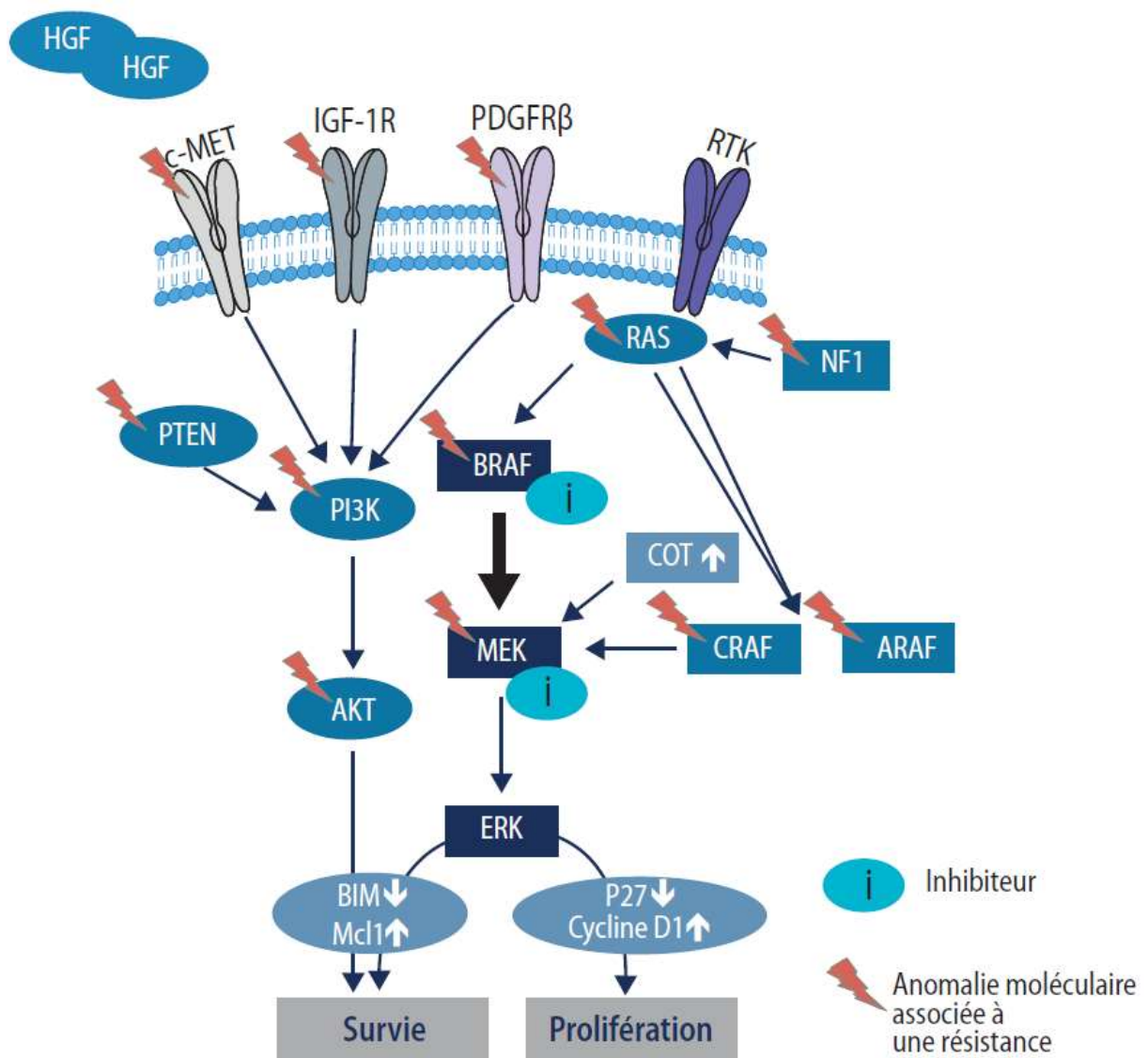


Figure 3 : Principales anomalies moléculaires de résistance aux inhibiteurs de BRAF et de MEK. D'après Mourah et al. (65).

Réactivation de la voie RAS-RAF-MEK-ERK

La réactivation de la voie des MAPK peut s'effectuer à différents niveaux (figures 3 et 4). Elle est permise grâce à l'existence de cellules tumorales mélanocytaires porteuses de mutations génétiques activatrices ou inhibitrices de gènes impliqués dans cette voie de signalisation. Un certain nombre de résistances acquises sont permises via l'augmentation de la dimérisation des protéines RAF. En effet, les inhibiteurs de BRAF utilisés dans le mélanome se lient à la protéine BRAF mutée active sous sa forme monomérique, et ne sont

pas actifs sur les dimères RAF (66). Les principaux mécanismes de résistance aux thérapies ciblées entraînant une réactivation de la voie des MAPK sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Réactivation de la voie RAS-RAF-MEK-ERK

Mécanisme de résistance		Référence
<i>NRAS</i>	Augmentation de l'expression du récepteur tyrosine kinase MET	(67,68)
<i>NRAS</i>	Activation de récepteurs tyrosine kinases (RTK), qui augmentent l'activité de RAS et l'activation de ERK via CRAF (Figure 4H)	(69)
<i>NRAS</i>	Mutation activatrice de NRAS, entraînant une phosphorylation et donc activation accrue de MEK via la protéine CRAF (Figure 4E)	(69,70)
<i>NRAS</i>	Mutation inactivatrice du gène suppresseur de tumeur NF1, régulateur négatif de RAS, entraînant une perte de fonction de la protéine NFS et donc l'activation accrue de RAS (Figure 3)	(71)
<i>BRAF</i>	Mutation secondaire de BRAF V600E, par substitution de la leucine en position 505 par une histidine (BRAF-L505H), modifiant la liaison du vemurafenib à la protéine BRAF	(72,73)
<i>BRAF</i>	Expression de variants d'épissage de la protéine BRAF dépourvus du domaine de liaison RAS et formant un dimère indépendant du signal induit par RAS (Figure 4C). Ces isoformes présentent une affinité réduite pour les inhibiteurs de BRAF mais restent sensibles aux inhibiteurs de MEK.	(74,75)
<i>BRAF</i>	Amplification du nombre de copies du gène BRAF, qui entraîne une surexpression de la protéine BRAF V600 maintenant la voie MAPK activée malgré la présence de l'inhibiteur de BRAF (Figure 4D)	(74,76,77)
<i>MEK</i>	Mutation activatrice des gènes MAP2K1 et MAP2K2, codant pour les protéines MEK1 et MEK2 (Figures 3 et 4F)	(63,74)
<i>COT</i>	Augmentation de l'expression de la kinase COT, activant directement les protéines MEK et ERK par phosphorylation, indépendamment de RAF (Figures 3 et 4G)	(78)
<i>CRAF</i>	Surexpression de la kinase CRAF (Figure 3)	(79,80)

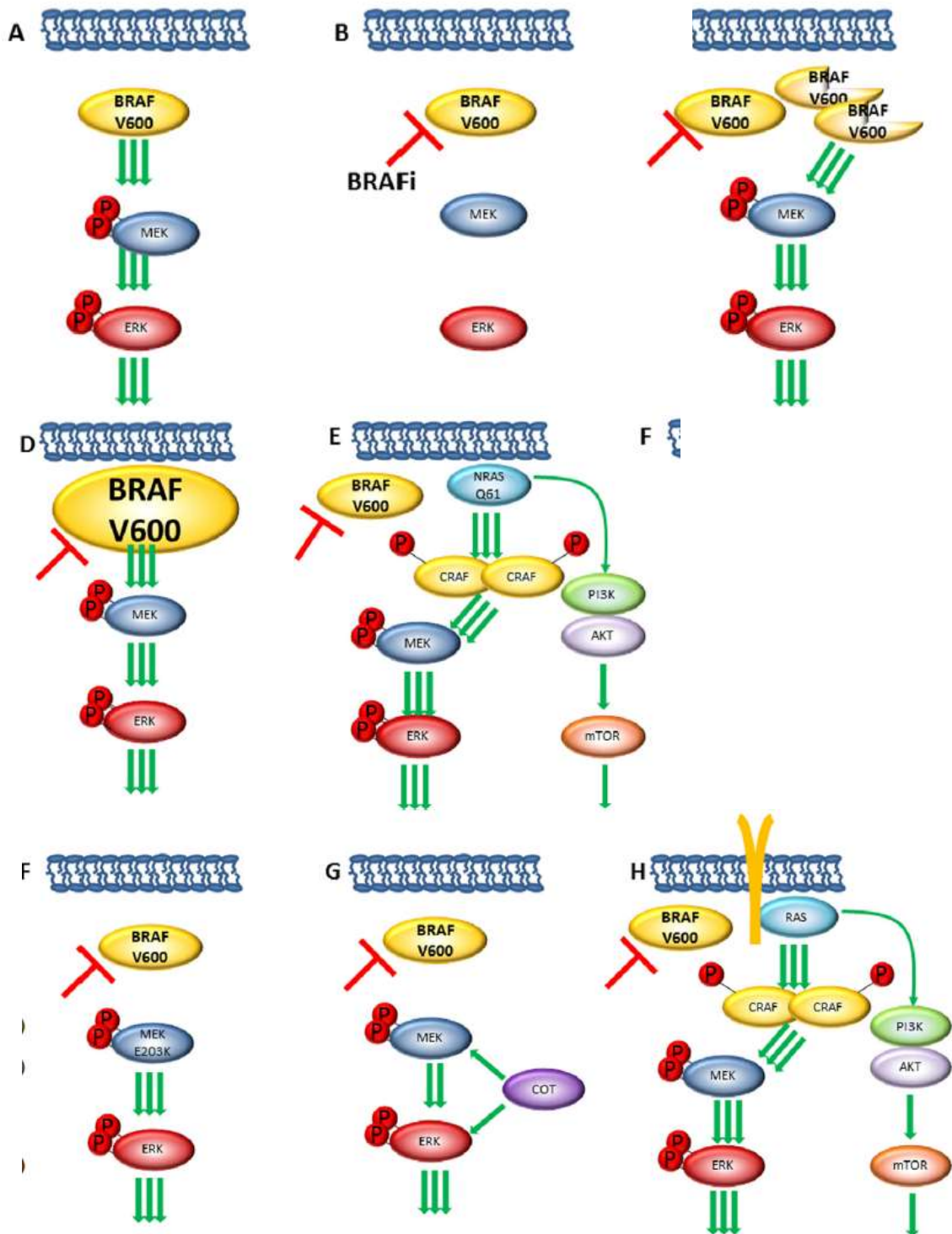


Figure 4 : Mécanismes de la résistance aux inhibiteurs BRAF et/ou MEK entraînant une réactivation de la voie MAPK. (A) Dans le mélanome muté BRAF, le monomère BRAF muté entraîne une suractivation de la voie MAPK. (B) Les inhibiteurs de BRAF se lient à la protéine BRAF mutée, bloquant l'activation de MEK et ERK. (C) Les BRAFi ont une affinité plus faible pour les variants épissés dimérisés de BRAF, qui peuvent phosphoryler MEK malgré la présence d'un BRAFi. (D) L'amplification de BRAF conduit à une protéine mutante excessive qui est capable de maintenir l'activation de la voie malgré la présence d'un BRAFi. (E) Les mutations de NRAS contournent la voie activée par la protéine BRAF mutante en activant MEK via les dimères CRAF et en activant également la voie PI3K/AKT/mTOR. (F) Mutations des protéines MEK qui activent ERK. (G) Surexpression de COT, qui active par phosphorylation MEK et ERK indépendamment de BRAF. (H) La surexpression de récepteurs tyrosine kinase active la voie de signalisation via les dimères CRAF, activant également la voie PI3K/AKT/mTOR. D'après Carlino et al. (81)

Activation de la voie PI3K/AKT/m-TOR

La voie PI3K/AKT est une autre grande voie de signalisation de la cellule et joue un rôle majeur dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. Lorsque la cellule mélanocytaire cancéreuse présente une activation de cette voie, elle peut proliférer indépendamment de la voie des MAPK. Ainsi, une altération moléculaire de cette voie (primaire ou secondaire) peut entraîner une résistance aux inhibiteurs de BRAF et de MEK malgré une inhibition efficace de la voie des MAPK. Les principaux mécanismes de résistance entraînant une activation de la voie des PI3K/AKT sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Réactivation de la voie PI3K/AKT

Mécanisme de résistance	Références
Augmentation de l'expression des récepteurs tyrosine kinase tels EGFR, PDGFR-beta et IGF1-R ou de leurs ligands (Figure 3 et 4H)	(69,81,82)
Mutation inactivatrice du gène suppresseur de tumeur PTEN, régulateur négatif de la voie PI3K/AKT entraînant une perte de fonction de la protéine (Figure 3)	(83)
Mutation activatrice de NRAS, entraînant une activation de la voie PI3K/AKT (Figure 4E)	(81)
Mutation gain de fonction des gènes PIK3CA et AKT (Figure 3)	(62)

Autres mécanismes de résistance

Hétérogénéité tumorale : présence d'un contingent cellulaire BRAF sauvage (non muté) au sein des cellules tumorales : sous la pression de sélection du traitement, les sous-clones tumoraux BRAF sauvages qui sont insensibles aux inhibiteurs de BRAF, vont proliférer et entraîner une résistance paradoxale au traitement (84).

Cycline D1/CDK4-6 : La cycline D1 régule la prolifération cellulaire via l'activation des CDK4 et CDK6 (cyclin-dependent kinase) qui à leur tour phosphorylent la protéine RB. L'amplification ou la mutation des gènes CCND1 (codant pour la cycline D1) ou CDK4 peuvent contribuer à la résistance aux inhibiteurs de BRAF. Une délétion du gène CDKN2A, codant pour la protéine p16INK4A, un inhibiteur de CDK4 et CDK6, peut également être en cause dans la résistance aux inhibiteurs de BRAF (85,86).

Modulation du microenvironnement tumoral : les cellules tumorales interagissent avec les éléments environnementaux : la matrice extracellulaire et les cellules environnantes (cellules résidentes telles que les fibroblastes et adipocytes, et cellules recrutées à partir de la moelle osseuse). Ce microenvironnement tumoral évolue conjointement à l'évolution de la maladie cancéreuse. En effet, les cellules stromales (notamment fibroblastiques) synthétisent des facteurs de croissances, cytokines/chémokines, protéines de la matrice extracellulaire et enzymes qui vont avoir un impact direct sur le microenvironnement et la cellule tumorale en favorisant sa prolifération et sa dissémination (67). Parmi les facteur de croissance, on retrouve l'HGF (*hepatocyte growth factor*). En présence d'un inhibiteur de BRAF, il est sécrété par les cellules stromales en réponse à un stress thérapeutique (87). En se liant au récepteur MET à la surface des cellules de mélanome, il entraîne à la fois l'activation de la voie MAPK et de la voie PI3K/AKT (67,68).

RATIONNEL ET OBJECTIF DE CETTE ETUDE

La survie des patients porteurs d'un mélanome métastatique muté BRAF a été considérablement améliorée depuis l'arrivée des thérapies ciblées. A ce jour, 3 combinaisons associant un inhibiteur de BRAF et de MEK ont l'AMM dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique : l'association cobimetinib + vémurafénib, qui a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 70%, dont 16% de RC (58,59,88); l'association dabrafenib + trametinib a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 67%, dont 19% de RC (49,50); enfin l'association encorafénib + binimétinib, qui a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 63%, dont 12.5% de RC (33–35).

Mais la question de la prise en charge des patients ayant obtenu une RC n'est pas clairement définie. Si le traitement par immunothérapie présente une efficacité durable (24) et semble pouvoir être arrêté sans risque de récurrence (89), il en est tout autre avec les thérapies ciblées. Comme nous l'avons vu dans l'introduction de cette thèse, sept études rétrospectives ont étudié le devenir des patients après l'arrêt d'un traitement par thérapie ciblée chez des patients qui avaient obtenu une réponse complète. Les résultats de ces études montrent des taux de récurrence entre 23 et 100% survenant dans un délai rapide (récurrences survenant dans un délai médian de 2,5 à 9 mois). Aucune de ces études n'a permis d'identifier des facteurs pronostiques de la rechute.

Se pose donc la question de la poursuite du traitement (mais avec le risque d'échappements secondaires, la survenue d'éventuels effets indésirables graves et l'altération de la qualité de vie du patient), ou de l'arrêt du traitement avec le risque de récurrence. Il n'existe à ce jour aucune recommandation sur la prise en charge des patients en rémission complète sous traitement par thérapie ciblée, mais les résultats des premières études en vie réelle encouragent le clinicien à poursuivre le traitement pour une durée indéterminée.

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique dans le service de dermatologie du CHU de Nantes, chez des patients porteurs d'un mélanome métastatique et/ou inopérable, ayant obtenu une réponse complète grâce à un traitement par thérapie ciblée (anti-BRAF+/-MEK) chez qui un arrêt du traitement a été décidé en accord avec le patient, devant l'obtention de la rémission complète.

L'objectif de cette étude était de déterminer le pourcentage de rechute précoce au cours de la première année après l'arrêt du traitement ciblé chez les patients en RC, confirmé à la fois

par une tomodensitométrie et une tomographie par émission de positons. Les objectifs secondaires étaient de déterminer le pourcentage de rechute après la première année de suivi, de décrire le devenir des patients après une rechute et d'identifier les facteurs pronostiques de rechute à un an.

ARTICLE

Ce chapitre présente l'article soumis et accepté (date d'acceptation : le 08/07/2021) dans la revue Dermatology.

Should targeted therapy be continued in BRAF-mutant melanoma patients after complete remission?

Eve Bédouelle^a, Jean Michel Nguyen^b, Emilie Varey^a, Amir Khammari^a, Brigitte Dreno^a

^a Department of Dermatology, CHU Nantes, CIC 1413, CRCINA Inserm U 1232, Nantes University, Nantes, France

^b SEME, PHU11, CRCINA INSERM U 1232, St Jacques Hospital, Nantes, France

Short Title: **Targeted therapy discontinuation after complete remission**

Corresponding Author:

Professor Brigitte Dreno

Service de Dermatologie

Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

1 place Alexis Ricordeau

44000 Nantes, France

Tel: Fax : +33 (0)2 40 08 48 06 Phone : +33 (0)2 40 08 31

E-mail: brigitte.dreno@atlanmed.fr

Key Message: Shortly after targeted therapy discontinuation, 76% of patients in complete remission experienced a relapse.

Number of Tables: 3

Number of Figures: 2

Word count: 3804

Keywords: melanoma, targeted therapy, discontinuation, complete remission, relapse

Abstract

Background: Targeted therapy is used to treat patients with a BRAF-mutated metastatic melanoma and is continued until disease progression or severe toxicity. No robust data on the management of patients achieving a complete remission (CR) are available.

Main objective: To determine the relapse rate in the first year after targeted therapy discontinuation in patients in CR.

Secondary objectives: To determine the relapse rates throughout the follow-up and to identify prognostic factors for relapse at one year.

Material & methods: A retrospective, monocentric observational study was conducted in patients with advanced melanoma included in the RIC-Mel database who discontinued targeted therapy after achieving a CR confirmed by CT-scan and PET/CT-scan.

Results: Twenty-nine patients were included. Seventeen (58.6%) patients were treated with BRAF inhibitor (BRAFi) alone and 12 (41.4%) with a BRAFi combined with a MEK inhibitor (BRAFi+MEKi). The median treatment duration was 9.7 months. The relapse rates after discontinuation were 69% at 12 months (BRAFi: 70.6%; BRAFi+MEKi: 66.7%) and 76% at 36 months (BRAFi: 76.5%; BRAFi+MEKi: 75%). A non-significant trend towards a higher risk of relapse was found in women ($p=0.1$; RR: 3.36; 95%CI: 0.77-17.07), in patients with LDH level greater than the upper limits of normal ($p=0.58$; RR: 2.43; 95%CI: 0.10-56.71) and when more than two metastatic sites were involved ($p=0.19$; RR: 4.6; 95%CI: 0.46-46.51). After relapse, targeted therapy was resumed in 17 patients (7 with BRAFi; 10 with BRAFi+MEKi) with a response rate of 53%.

Conclusions: This real-life study provided long-term data in patients who discontinued targeted therapy after CR. Most patients experienced a relapse in the first year after targeted therapy discontinuation, of whom 50% in the first 3 months. After targeted therapy resumption, 53% of relapsing patients achieved an objective response. Patients should be followed during the first year after treatment discontinuation. In addition, patients with less than 3 metastatic sites, a baseline LDH level with normal ranges, men, and patients responding rapidly to treatment would be more likely to maintain a CR after treatment discontinuation.

Introduction

Metastatic melanoma treatment has long been based on chemotherapy, but the prognosis remained poor with a response rate of only 13-20 % and a 5-year survival rate <5% (1,2). From 2011, metastatic melanoma treatment has been revolutionized through the development of new therapies, including immune checkpoint inhibitors and targeted therapies, with a 5-year overall survival (OS) of about 40% and 34% and response rates greater than 40% and up to 70% with immunotherapies and targeted therapies, respectively (3–6). Targeted therapy development has been made possible through the identification of BRAF mutations, found in 50% of melanomas. A BRAF mutation leads to a permanent activation of the mitogen-activated protein kinase pathway, resulting in dysregulated melanocyte proliferation. Vemurafenib and dabrafenib, the first two selective BRAFV600E kinase inhibitors initially used in monotherapy, have shown their efficacy compared to chemotherapy (6–8). Also, using a MEK inhibitor (MEKi) combined with a BRAF inhibitor (BRAFi) has increased the therapeutic efficacy with a better tolerance profile. Indeed, combining cobimetinib and vemurafenib has led to a response rate of 70%, including a complete remission (CR) in 16% of cases (5,9,10). Combining dabrafenib and trametinib has resulted in a response rate of 68%, including a CR in 16% of cases (6,11–13). Since 2018, a third combination is available: encorafenib and binimetinib (14). Currently, immunotherapy or treatment combining a BRAFi and a MEKi may be used to treat patients with a metastatic BRAF-V600-mutated melanoma and using BRAFi in monotherapy is no longer recommended (15). However, the management of patients in CR treated with targeted therapy is not clearly defined. In the pivotal trials, long-term data are available. Thus, in the update of the coBRIM trial (5), a progression rate of 49% has been reported in patients achieving a CR or a partial remission (PR). The median CR duration was 18.1 months. In the 3-year COMBI-d and COMBI-v pooled analysis (16,17) of the 19% of patients who achieved a CR, 42% experienced a disease progression (DP) (39% had discontinued treatment). In the 5-year pooled analysis (6,18), the CR was maintained in 50% of the 19% of patients in CR. During the 5-year follow-up of the BRIM 7 phase Ib trial (19), 69% of patients in CR or PR experienced a DP or died after a median time of 14.3 months. A relapse rate of 23-100% after targeted therapy discontinuation has been reported in patients in CR in six retrospective studies (BRAFi alone (20–22) or BRAFi + MEKi (23–25)). These events may be related to the development of an acquired or adaptive resistance to targeted therapies by tumor cells.

Given that no robust data are available, treatment continuation is recommended. The aim of this study was to determine the early relapse rate in the first year after targeted therapy discontinuation in patients in CR, confirmed by both a computed tomography (CT)-scan and a positron emission tomography (PET)/CT-scan. The secondary objectives were to determine the relapse rates throughout the follow-up, to describe patients' outcomes after relapse and to identify prognostic factors for relapse at one year.

Methods

Patients

The Research and Clinical Investigation on Melanoma (RIC-Mel) database, a French prospective cohort of melanoma patients, was used to select patients with histologically confirmed unresectable Stage IIIC or IV melanoma, according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification. All patients treated with targeted therapy (BRAFi in monotherapy or BRAFi and MEKi in combination) between September 14, 2011 and April 18, 2017 in Nantes University Hospital, France, for whom treatment was discontinued due to a CR, were included. All participants provided a written informed consent for the use of their clinical and biological data for scientific research purposes at the time of inclusion.

Among the 214 patients included in the RIC-Mel database treated with targeted therapy, 31 (14.5%) were considered in CR. Two patients were not included in our study because their treatment had not been discontinued after CR confirmation.

Objectives

Our main objective was to determine the percentage of patients in CR who experienced a relapse in the first year after treatment discontinuation. The relapse was confirmed by histology (biopsy) for cutaneous or regional lymph node recurrences, or by CT- or PET-scan during the regular follow-up. Secondary objectives were to determine the relapse rates throughout the follow-up, the response to targeted therapy resumption in case of disease recurrence, the OS, and to identify factors for recurrence at one year that could be used to prevent treatment discontinuation in patients in CR.

Data extraction

Data entered in the database between September 9, 2011 and April 30, 2021 were extracted. The following data were collected : baseline demographics (age, gender, body mass index [BMI]), primary melanoma features (location, histological type, Breslow thickness, ulceration, time between the diagnosis of primary melanoma and the first metastatic stage [Stage IIIC or IV], prognostic variables (AJCC stage of the disease, metastatic sites, lactate dehydrogenase [LDH] level, performance status [PS] score), adjuvant therapy with interferon, previous treatment lines, details on targeted therapy treatment (BRAFi or BRAFi + MEKi, toxicity, time between treatment initiation and the diagnosis of CR, treatment duration), and in case of relapse, the metastatic sites involved and the time between treatment discontinuation and the relapse.

Evaluation methods

Standard follow-up imaging included a cerebral, thoracic, abdominal and pelvic CT-scan before treatment and then every three months during treatment. A CR was defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. All patients with radiological CR on the CT-scan underwent PET to confirm the CR, and cerebral magnetic resonance imaging for patients with brain metastases. Adverse event (AE) severity was defined according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

The OS was defined as the time between treatment discontinuation and patient death or the last follow-up visit. The progression-free survival (PFS) was defined as the time between treatment discontinuation and disease recurrence or the last follow-up visit for patients who maintained a CR.

Statistical analyzes

Wilcoxon and Fisher's exact tests were used to compare patients achieving or not a CR at 12 months. The relationship between the survival (OS or PFS) and each parameter was assessed using the likelihood-ratio test. A Cox proportional hazards model was used to assess all historical prognostic factors. R statistical software was used for the analyzes, and a p-value <0.05 was considered significant.

Results

Patients

Twenty-nine patients were included. Epidemiological data and primary melanoma features are presented in Table 1. The median age was 55 years (range: 30-76) and 58.6% of patients were men. All the melanomas carried a BRAF mutation, and among them, 26 (86.7%), 2 (6.9%) and 1 (3.5%) harbored the V600E, V600K and V600R mutation, respectively. Twenty-four (82.8%) patients had an AJCC stage IV disease and five (17.5%) had a stage IIIC disease. Two (6.9%) patients had brain metastases and 8 (27.6%) had more than two metastatic sites involved. Seventeen (58.6%) patients were treated with a BRAFi alone and 12 (41.4%) with BRAFi + MEKi. A dose reduction was needed in 3 patients due to a toxicity. The current targeted therapy was used as a first-line therapy in 51.7% of cases. Prior treatment lines were targeted therapy in 9 (31%) patients (5 with BRAFi and 4 with BRAFi + MEKi), immunotherapy in 2 (6.9%) patients and dacarbazine ± fotemustine in 3 (10.3%) patients. The PS score was greater than 90% in 93.1% of patients. The baseline LDH level was increased in 3 (10.3%) patients.

A CR was achieved after a median time of 7.4 months. The median treatment duration was 9.7 months.

Relapse during the first year

Twenty (69%) patients experienced a recurrence in the first year after targeted therapy discontinuation (Fig. 1). Among them, 12 were treated with a BRAFi (i.e., recurrence rate of 70.6%) and eight with BRAFi + MEKi (i.e., recurrence rate of 66.7%). The median time to relapse after treatment discontinuation was 3 months. New organ sites were involved in 8 (40%) patients.

The CR was maintained during the first 12 months of follow-up in 9 (31%) patients. Five patients were treated with a BRAFi and four with BRAFi + MEKi. Patients' clinical data and primary melanoma features in each group (relapsing and relapse-free at one year) are presented in Table 2.

There were 22.2% and 50% of women in the relapse-free group and relapsing group, respectively ($p = 0.06$). The median Breslow thickness was 7 mm and 66.7% of patients had an

ulcerated melanoma in the relapse-free group *versus* 2.55 mm ($p = 0.09$) and 55% ($p = 0.62$), respectively, in the relapsing group. The time between the diagnosis of primary melanoma and the first metastatic stage was 9.5 months in the relapse-free group *versus* 14.6 months in the relapsing group ($p = 0.41$). In the relapse-free group, 22.2% of patients had more than two metastatic sites *versus* 30% ($p = 0.36$) in the relapsing group. In the relapse-free group, 33.3% of patients experienced serious AEs (grade ≥ 3) *versus* 15% ($p = 0.28$) in the relapsing group.

The univariate and multivariate analyzes did not show any statistically significant increase in the risk of relapse during the first year for the analyzed factors. However, there was a non-significant trend towards a higher risk of relapse in women ($p = 0.1$; RR: 3.36; 95%CI: 0.77-17.07), in patients with a LDH level greater than the upper limits of normal (ULN) ($p = 0.58$; RR: 2.43; 95%CI: 0.10-56.71), and when ≥ 3 metastatic sites were involved ($p = 0.19$; RR: 4.6 ; 95%CI: 0.46-46.51).

No difference in treatment duration once a CR was achieved was observed between the relapsing group and the relapse-free group (31.5 days *versus* 25 days respectively, $p = 0.57$). However, a difference in the time to treatment response was observed between the relapsing group and the relapse-free group (7.5 *versus* 4.8 months), and thus a difference in treatment duration was also observed (10.4 *versus* 5.6 months).

Also, the use of combined therapy did not seem to be associated with a lower relapse rate than the use of monotherapy in our cohort.

Overall follow-up

At the time of data collection, the OS was 3 years and 9 months (range: 7 months-6 years and 2 months) after treatment discontinuation and the median PFS was 5.5 months (range: 5 days-6 years and 2 months). The clinical course of the 29 patients after targeted therapy discontinuation is summarized in Figure 2. No patient experienced a relapse during the second year of follow-up but two patients had a relapse during the third year after 30 and 31 months of follow-up. Thus, a total of 22 patients (76%) experienced a relapse: 91% of them in the first year of follow-up, of whom 50% in the first 3 months after treatment discontinuation.

Seven patients (77.8%) in the relapse-free group maintained a CR throughout the follow-up (patients 1-7), with an OS of 5 years and 3 months (2 years-6 years and 2 months). One patient in this group died of documented myocardial infarction not related to treatment after 2 years of

follow-up (patient 7) and another patient died of acute leukemia after 4 years and 2 months of follow-up (patient 5).

Among relapsing patients, one patient with a rapidly progressive melanoma died 44 days after relapse onset (hemoperitoneum), before a second-line treatment could be initiated (patient 29).

Two patients (patients 25 and 26) received immunotherapy (nivolumab) and they both experienced a DP. One patient was treated with talimogene laherparepvec as part of a TVEC protocol (26) (patient 27) and achieved a CR that was maintained for 4 years after TVEC discontinuation, but experienced a late relapse, and is currently treated with nivolumab (no evaluation to date). A single abdominal visceral metastasis was removed in one patient, resulting in a new CR (patient 28).

Targeted therapy was resumed in 17 (77%) patients with an objective response rate of 53%. A BRAFi was resumed in 7 patients (relapse before 2015) (patients 8, 12, 13, 16-19): 3 achieved a CR, 1 achieved a PR and 3 experienced a DP. The BRAFi + MEKi combination was resumed in 10 patients (patients 9-11, 14, 15, 20-24): 5 achieved a CR and 5 experienced a DP. Two patients experienced AEs with the new line of targeted therapy for which treatment discontinuation was required.

Among the 8 patients who achieved a new CR after targeted therapy resumption, three continued treatment (patients 11, 14, 15), with a relapse in two patients (at 21 and 13 months). Four patients discontinued treatment and experienced a relapse (Patients 8, 12, 13, 20). Finally, the remaining patient received immunotherapy (nivolumab) for 3 months after targeted therapy to consolidate the CR and was still in CR one year after the end of nivolumab treatment (patient 9) (Fig. 2).

At the end of the follow-up, 19 (65.5%) patients were dead, 9 (31%) achieved a CR (6 without treatment, 1 with BRAFi + MEKi combination, 2 with nivolumab) and the last patient has not yet been evaluated.

Discussion

In this study, 76% of melanoma patients treated with targeted therapy who achieved a CR experienced a relapse after treatment discontinuation. The relapse rate was high although patients showed both a morphological and metabolic CR. It should be noted that the relapse occurred during the first year in 91% of cases and during the first 3 months in 50% of cases.

To our knowledge, 6 studies in the literature have analyzed patients in CR after targeted therapy discontinuation, and only three have analyzed patients treated with BRAFi and MEKi in combination (Table 3).

Tolk et al. (20) have described a series of 12 patients who achieved a CR after treatment with a BRAFi and reported a recurrence rate of 50% with a median time to relapse of 3 months. Desvignes et al. (21) have described a series of 11 patients treated with a BRAFi who discontinued treatment after achieving a CR or who achieved a PR with surgical removal of the remaining tumors. A recurrence was observed in all patients after a median time of 4 months. Vanhaecke et al. (22) have described a series of 16 patients treated with a BRAFi and reported a recurrence rate of 53% after a median time of 2.5 months. Carlino et al. (23) have described a series of 12 patients who achieved a CR after treatment with BRAFi ± MEKi and reported a recurrence rate of 50% after a median time of 6.6 months. In a recent series, Corti et al. (25) have described 24 patients treated with BRAFi ± MEKi: 71% and 29% of their patients achieved a CR and PR, respectively. After treatment discontinuation, they have reported a rate of DP of 37.5% after a median time of 9 months. Finally, Warburton et al. (24) have described a series of 13 patients who discontinued BRAFi ± MEKi after prolonged CR and reported a recurrence rate of 23% after a median time of 6.6 months. None of these studies has identified any predictive factors for disease relapse.

In the pivotal trials, the 5-year progression rate of patients achieving a CR or PR ranged between 50% and 69% with a median CR duration ranging between 14.3 months and 18.1 months (4–6). These results are therefore consistent with those reported in real-life retrospective studies.

Our study supports some of the results of previous studies. Firstly, two factors are historically associated with a longer survival of patients treated with targeted therapy: a LDH level in normal ranges and the presence of less than three metastatic sites (6,16,27–30). In our

study, no factors were significantly associated with the risk of relapse in the first year, but patients with a baseline LDH level > ULN and the involvement of ≥ 3 metastatic sites tended to be associated with a higher risk of early relapse. Secondly, although a direct comparison between studies is not possible, a longer treatment duration after achieving a CR appeared to be associated with a lower recurrence rate and with a higher response rate after targeted therapy resumption in patients who experienced a relapse: Warburton et al. (24) and Corti et al. (25) have reported the longest treatment duration (median: 39 and 59 months, respectively), and the lowest relapse rates (23% and 37.5%, respectively). Furthermore, the treatment duration after achieving a CR was 16 months in relapsing patients *versus* 29.5 months in non-relapsing patients in the cohort by Warburton et al. Both studies have reported a response rate of 100% after targeted therapy resumption. In contrast, in the studies by Tolk et al. (20), Desvignes et al. (21) and in our study, in which treatment was discontinued shortly after remission (median: 2, 4 and 1 months, respectively), higher relapse rates (50%, 100%, and 76%, respectively), and lower response rates to targeted therapy resumption (50%, 25%, and 53%, respectively) were observed (Table 3). In the cohort by Vanhaecke et al. (22), treatment duration after achieving a CR was 3.5 months in relapsing patients *versus* 13 months in non-relapsing patients. These results could be explained by a poor disease control despite a complete metabolic response, with persistence of tumor cells that were not detectable at the time of treatment discontinuation. Finally, as in the cohorts by Vanhaeck et al. and by Tolk et al., the treatment duration needed to achieve a CR in our cohort tended to be shorter in patients who did not experienced a relapse. One of the models that has been proposed to explain the acquisition of a resistance to targeted therapies is the selection by the treatment of tolerant melanoma cells that are able to survive to treatment and that could acquire treatment resistance over time. Based on this model, it could be assumed that a total eradication of tumor cells could be achieved in early responders without allowing time for resistance mechanisms to develop, whereas late responders could develop resistant clones from these tolerant cells. The persistence of these resistant clones could contribute to disease recurrence after treatment discontinuation.

Compared to previous similar studies, our study showed differences. Only in our study and in that by Warburton et al., patients discontinued their treatment because of a CR and not because of a toxicity. Our study was the first to define the approach used to assess a CR, with robust criteria based on both negative CT- and PET-scans prior to treatment discontinuation. Our follow-up was very long, with patients still alive after a minimum follow-up of 3 years

and 6 months after treatment discontinuation. This long follow-up allowed us to show that most patients experienced a relapse in the first 12 months after treatment discontinuation, with only 2 relapses after 12 months, suggesting that the most important follow-up period is the first year after treatment discontinuation. These data also support the fact that a CR could be maintained over the long term despite discontinuing targeted therapy. In their review, Michielin et al. (31) have proposed that patients in remission who were off treatment for at least 2 years without DP could be considered cured. We analyzed the factors associated or not with recurrence. This analysis suggested a profile of patients with a lower risk of relapse: the involvement of less than 3 metastatic sites, a baseline LDH level within normal ranges, the male gender, a rapid response to treatment and the maintenance of remission in the first year of follow-up. This profile obviously needs to be confirmed but could help clinicians to decide whether targeted therapy should or not be discontinued in patients with a negative CT-scan and PET/CT-scan.

An increase in Breslow index and an ulcerated primary melanoma were paradoxically under-represented in the relapsing group. These results are surprising given that these factors are associated with a poor prognosis in primary invasive melanoma (32). These two factors are not usually taken into account in clinical trials except in the study by Menzies et al. (27), where a non-significant increase in median Breslow thickness was observed in the remission group compared to the progression group. We did not find any study in the literature that has investigated the correlation between these factors and the duration of response to targeted therapies. However, caution should be taken when interpreting this result due to the small size of our cohort.

As an alternative to treatment discontinuation, intermittent therapy could be considered in selected patients, since the long-term maintenance of the response has been reported in a case series with a lower toxicity than with continuous treatment (33). However, in a recent Phase II study in which 206 patients were randomized to receive either continuous or intermittent treatment with dabrafenib and trametinib, continuous dosing significantly improved the PFS compared to intermittent dosing (median: 9.0 months *versus* 5.5 months, $P = 0.064$) (34). Another potential approach to increase the OS of melanoma patients is to combine targeted therapy with immunotherapy. Ongoing studies show encouraging results (35–39) but with a significant increase in grade ≥ 3 AEs. The other possibility would be to use sequential treatment, offering a relay with a short course of immunotherapy to patients in CR

treated with targeted therapy. To date, no published studies have investigated the long-term benefits of immunotherapy after targeted therapy discontinuation in patients in CR. The ongoing phase II EBIN trial (NCT03235245) compares treatment with encorafenib plus binimetinib for 12 weeks followed by nivolumab plus ipilimumab to nivolumab plus ipilimumab (40).

The limitations of our study are its retrospective and monocentric design and the small number of patients, resulting in a lack of statistical power. Furthermore, only 12 patients received BRAFi + MEKi in combination.

One of the strengths of this study is the exhaustive inclusion of all patients seen in our center who discontinued treatment after achieving a CR based on a morphological and metabolic evaluation and, to the best of our knowledge, this is the study that included the largest number of patients.

Conclusion

Our study provided long-term data on patients who discontinued targeted therapy due to a CR based on both on CT- and PET-scans. We showed that the relapse occurred rapidly after treatment discontinuation (in the first year in 90% of patients, of whom 50% in the first 3 months), suggesting that if treatment should be discontinued (e.g., in case of AEs or non-adherent patients), patients should be closely monitored for the first three months and throughout the first year. The particular interest of our study with regard to the decision to discontinue treatment was to have identified a potential profile for patients who would be likely to maintain a CR after treatment discontinuation: the involvement of less than 3 metastatic sites, a baseline LDH level within normal ranges, the male gender, a rapid response to treatment and the maintenance of remission during the first year of follow-up. Larger prospective studies are needed to confirm these findings and to allow safely selecting patients likely to benefit from treatment discontinuation.

Statements

Statement of Ethics

The RIC-Mel database (Clinical Trials n°: NCT03315468) received, prior to initiation, both the ethics committee approval on 9th February 2012 (n°12.108) of the independent ethics committee of Paris and the authorization of the French Data Protection Agency (CNIL, DR-2012-259, 28 May 2012). All participants provided a written informed consent for the use of their clinical and biological data for scientific research purposes at the time of inclusion in the database.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

This article has no funding source.

Author Contributions

Brigitte Dréno conceived the original idea, Eve Bédouelle investigated the subject and supervised the findings of this work. Amir Khammari helped supervise the project.

Emilie Varey and Amir Khammari contributed to the design and implementation of the research.

Jean Michel Nguyen performed the analytic calculations and contributed to the analysis of the results.

Eve Bédouelle wrote the manuscript with support from Brigitte Dréno, Amir Khammari, Jean Michel Nguyen and Emilie Varey.

All authors provided critical feedback and helped shape the research, analysis and final manuscript.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

References

1. Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer*. 2004 Aug;40(12):1825–36.
2. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):998-1012.
3. Girotti MR, Saturno G, Lorigan P, Marais R. No longer an untreatable disease: How targeted and immunotherapies have changed the management of melanoma patients. *Mol Oncol*. 2014 Sep;8(6):1140–58.
4. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1239–51.
5. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1248–60.
6. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626–36.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2507–16.
8. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Jul;380(9839):358–65.
9. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867–76.
10. Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. Vemurafenib plus cobimetinib in the treatment of mutated metastatic melanoma: the CoBRIM trial. *Melanoma Manag*. 2015 Aug;2(3):209–15.
11. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan;372(1):30–9.
12. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Aug;386(9992):444–51.
13. Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With *BRAF* V600–Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 1;36(7):667–73.
14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant

- melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603–15.
15. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3947–70.
 16. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:45–55.
 17. SMR Congress 2017 abstracts. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018 Jan;31(1):125–230.
 18. Robert C, Grob J, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Characteristics of Patients With a Complete Response Treated With Dabrafenib + Trametinib Combination Therapy: Findings From Pooled COMBI-d and COMBI-v 5-Year Analysis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine,* 4(6), s112.
 19. Ribas A, Daud A, Pavlick AC, Gonzalez R, Lewis KD, Hamid O, et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF* -Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020 Jan 1;26(1):46–53.
 20. Tolik H, Satzger I, Mohr P, Zimmer L, Weide B, Schäd S, et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment – what happens after discontinuation?: *Melanoma Res.* 2015 Aug;25(4):362–6.
 21. Desvignes C, Abi Rached H, Templier C, Drumez E, Lepesant P, Desmedt E, et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res.* 2017;27(3):281–7.
 22. Vanhaecke C, Deilhes F, Chanal J, Regnier-Rosencher E, Boitier F, Boulinguez S, et al. BRAF V600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma: a retrospective analysis of 16 patients. *Br J Dermatol.* 2017 Oct;177(4):e94–5.
 23. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, Giannarelli D, Guminski A, Festino L, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer.* 2016 Nov;115(11):1280–4.
 24. Warburton L, Meniawy TM, Calapre L, Pereira M, McEvoy A, Ziman M, et al. Stopping targeted therapy for complete responders in advanced BRAF mutant melanoma. *Sci Rep.* 2020 Dec;10(1):18878.
 25. Corti F, Randon G, Bini M, Raimondi A, Manglaviti S, Zattarin E, et al. Risk of disease progression (PD) following discontinuation of BRAF±MEK targeted therapies for reasons other than PD in patients (pts) with metastatic or unresectable melanoma. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15_suppl):10053–10053.
 26. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 Sep 1;33(25):2780–8.
 27. Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M, Lo S, Lyle M, Chan MMK, et al. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors: Predictors of Melanoma BRAF Inhibitor Outcome. *Cancer.* 2015 Nov 1;121(21):3826–35.

28. Long GV, Grob J-J, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2016 Dec;17(12):1743–54.
29. Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With *BRAF* V600–Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 10;34(8):871–8.
30. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic *BRAF* V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28(7):1631–9.
31. Michielin O, Atkins MB, Koon HB, Dummer R, Ascierto PA. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *J Immunother Cancer*. 2020 Oct;8(2):e000948.
32. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199–206.
33. Dooley AJ, Gupta A, Bhattacharyya M, Middleton MR. Intermittent dosing with vemurafenib in *BRAF* V600E-mutant melanoma: review of a case series. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Nov;6(6):262–6.
34. Algazi AP, Othus M, Daud AI, Lo RS, Mehnert JM, Truong T-G, et al. Continuous versus intermittent *BRAF* and *MEK* inhibition in patients with *BRAF*-mutated melanoma: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1564–8.
35. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced *BRAF*V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jun 13;395(10240):1835–44.
36. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in *BRAF*-mutant melanoma. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):941–6.
37. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in *BRAF*-mutant melanoma. *J Immunother Cancer*. 2020 Dec;8(2).
38. Dummer R, Fernández A, Hansson J, Larkin J, Long G, Gasal E, et al. Preliminary findings from part 1 of COMBI-i: A phase III study of anti-PD-1 antibody PDR001 combined with dabrafenib (D) and trametinib (T) in previously untreated patients (pts) with advanced *BRAF* V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36:189–189.
39. Dummer R, Lebbé C, Atkinson V, Mandalà M, Nathan PD, Arance A, et al. Combined PD-1, *BRAF* and *MEK* inhibition in advanced *BRAF*-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1557–63.

40. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Combination of Targeted Therapy (Encorafenib and Binimetinib) Followed by Combination of Immunotherapy (Ipilimumab and Nivolumab) vs Immediate Combination of Immunotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma With BRAF V600 Mutation : an EORTC Randomized Phase II Study (EBIN) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Apr [cited 2021 May 13]. Report No.: NCT03235245. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235245>

Figure and Table

Figure 1. Kaplan-Meier curve of the progression-free survival during the first year

Kaplan-Meier curve of patients' progression-free survival during the first year after targeted therapy discontinuation. Abbreviations: CI, confidence interval.

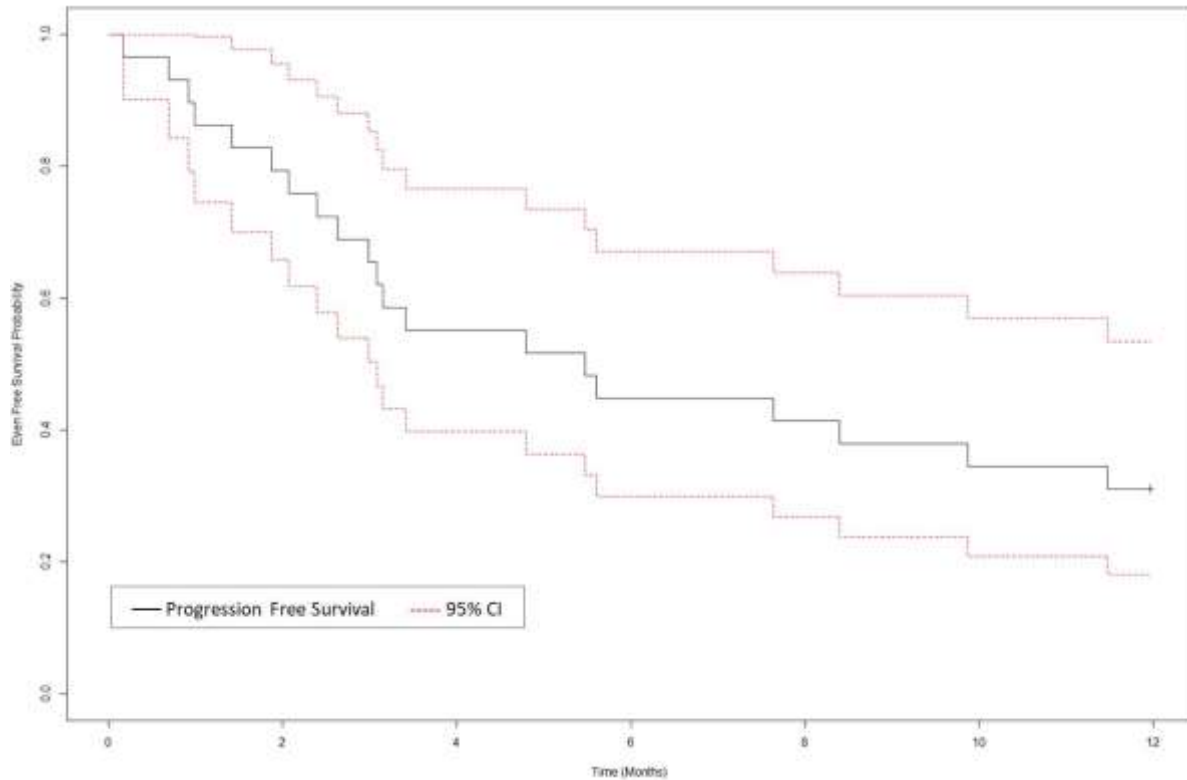


Figure 2. Overall follow-up : clinical course of the 29 patients after targeted therapy discontinuation

This swimmer plot shows the management and overall survival of patients after of targeted therapy discontinuation. The time spent in CR, events (relapse, CR, PR, PD and death) and treatment duration are indicated for each case. Other anti tumor treatments were either one line of chemotherapy (patient 19), one line of Talimogene Laherparepvec (patient 27) or multiple lines of anti tumor therapies for patients in therapeutic escape (patients 10, 12, 13, 20, 21, 26). Abbreviations: V: vemurafenib; D: dabrafenib; VC: vemurafenib and cobimetinib; DT: dabrafenib and trametinib; EB: encorafenib and binimetinib.

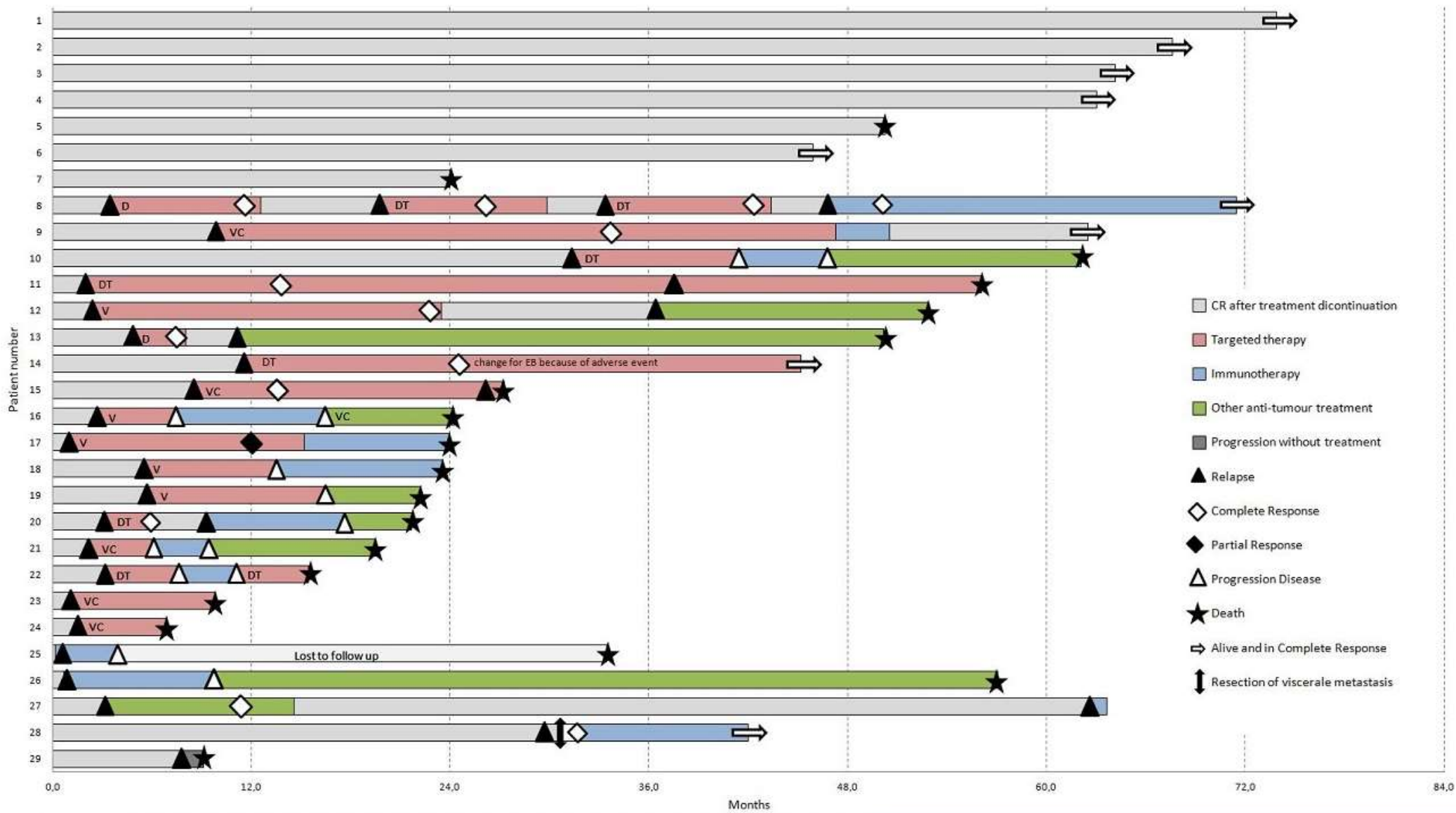


Table 1. Patients' baseline characteristics

Total		29
Age (years), median (range)		53.5 (30 – 76)
Male gender, n (%)		17 (58.6)
Body Mass Index, median (range)		24.7 (20.4-32.2)
Histological subtype, n (%)	Superficial spreading melanoma	9 (31)
	Nodular	8 (27.6)
	Acrolentiginous	1 (3.4)
	Other	7 (24.1)
	Unknown	4 (13.8)
Primary melanoma location, n (%)	Trunk	11 (38)
	Extremities	10 (34.5)
	Head and neck	3 (10.3)
	Vulva	1 (3.4)
	Unknown	4 (13.8)
Ulceration, n (%)	Yes	17 (58.6)
	No	7 (24.1)
	Unknown	5 (17.2)
Breslow index, median (range)		3.1 (0.95 - 12)
BRAF mutation, n (%)	V600E	26 (89.7)
	V600K	2 (6.9)
	V600R	1 (3.4)
AJCC stage, n (%)	IIIC	5 (17.2)
	IV	24 (82.8)
Metastatic sites, n (%)	< 3	21 (72.4)
	≥ 3	8 (27.6)
Brain metastasis, n (%)		2 (6.9)
Prior adjuvant treatment, n (%)	Yes	17 (58.6)
	No	12 (41.4)
Prior treatment, n (%)		14 (48.3)
Chemotherapy		3 (10.3)
Immunotherapy		2 (6.9)
Targeted therapy		9 (31)
First-line therapy, n (%)		15 (51.7)
Current targeted therapy, n (%)	BRAF inhibitor	17 (58.6)
	BRAF + MEK inhibitor	12 (41.4)
Baseline LDH level, n (%)	Normal ranges	26 (89.7)
	Upper limits of normal	3 (10.3)
Overall survival, median (range)		45 months (7 - 74)
Progression free survival, median (range)		5.5 months (5 days - 74 months)
AJCC: American Joint Commission on Cancer; LDH: Lactate Deshydrogenase		

Table 2. Relapse during the first year: univariate and multivariate analyzes

	Relapsing group	Relapse-free group	Risk ratio [95% CI] for the univariate analysis	p	Risk ratio [95% CI] for the multivariate analysis	p
Total, n (%)	20 (69)	9 (31)				
Female gender, n (%)	10 (50)	2 (22.2)	2.34 [0.96-5.66]	0.06	3.36 [0.77-17.07]	0.1
Age (years), median (range)	54 (30-76)	55 (38-67)				
Age > 50, n (%)	12 (60)	5 (55.6)	1.03 [0.42-2.53]	0.95	3 [0.56-16.06]	0.2
BMI, median (range)	25 (20.4-40.3)	24.7 (21.9-39.1)	0.97 [0.88-1.08]	0.6		
LDH > ULN, n (%)	2 (10)	1 (11.1)	0.7 [0.17-3.3]	0.72	2.43 [0.10-56.71]	0.58
Primary melanoma: photoexposed area, n (%)	3 (15)	2 (22.2)	0.64 [0.18-2.24]	0.49	0.56 [0.12-2.73]	0.472
Nodular subtype, n (%)	5 (25)	3 (33.3)	0.97 [0.31-3.1]	0.96		
Breslow index (mm), median (range)	2.55 (0.95 – 9.7)	7 (1.3 – 12)	0.84 [0.69-1.02]	0.09	0.82 [0.55-1.21]	0.31
Mitotic index $\geq 1/\text{mm}^2$ n, (%)	6 (30)	3 (33.3)				
Ulceration, n (%)	11 (55)	6 (66.7)	0.76 [0.26-2.20]	0.62	0.77 [0.11-4.96]	0.79
Time between the diagnosis of primary melanoma and the first metastatic stage (months), median (range)	14.6 (0 - 20 years)	9.5 (2.5 months-7.4 years)	1 [0.99-1]	0.41	1 [0.99-1]	0.43
Adjuvant therapy, n (%)	11 (55)	6 (66.7)	0.75 [0.31-1.8]	0.37		
AJCC stage IIIC, n (%)	4 (18.2)	1 (11.1)	1.16 [0.39-3.5]	0.79		
≥ 3 metastatic sites, n (%)	6 (30)	2 (22.2)	1.57 [0.60-4.12]	0.36	4.6 [0.46-46.51]	0.19
Brain metastasis, n (%)	2 (10)	0	3.5 [0.73-16.97]	0.12		
First line therapy	9 (45)	6 (66.7)	0.74 [0.31-1.8]	0.51		
Prior targeted therapy, n (%)	7 (35)	2 (22.2)	1.12 [0.45-2.82]	0.80		
Prior immunotherapy, n (%)	1 (5)	1 (11.1)	0.6 [0.08-4.5]	0.62	8.58 [0.27-276.4]	0.26
BRAF+MEK inhibitors	8 (40)	4 (44.4)	0.81 [0.33-1.99]	0.65	0.52 [0.07-3.93]	0.53
SAE, n (%)	3 (15)	3 (33.3)	0.51 [0.15-1.74]	0.28	0.76 [0.10-5.63]	0.79
Time to remission (months), median (range)	7.5 (4.4 - 22)	4.8 (1.8 - 24)	1 [0.99-1.00]	0.58	0.99 [0.98-1]	0.14
Duration of TT (months), median (range)	10.4 (4.7 - 22.8)	5.6 (2.6 - 41.7)	1 [0.99-1.00]	0.92		
Duration of TT after CR confirmation (d), median (range)	31.5 (6 d - 6.2 months)	25 (10 d- 17.4 months)	1 [0.99-1.00]	0.57		

AJCC: American Joint Commission on Cancer; BMI: Body Mass Index; LDH: Lactate Deshydrogenase; SAE: Serious Adverse Event; TT: Targeted Therapy; ULN: upper limits of normal

Table 3. Comparison to previous studies: targeted therapy discontinuation for reasons other than a disease progression

	Tolk [20]	Desvignes [21]	Vanhaecke [22]	Carlino [23]	Warburton [24]	Corti^b [25]	Our study
Number of patients	12	11	16	12	13	24	29
Response	All in CR	All in CR ^a	All in CR	All in CR	All in CR	17 CR 7 PR	All in CR
Treatment	BRAF ⁱ	BRAF ⁱ	BRAF ⁱ	5 BRAF ⁱ 7 BRAF+MEK ⁱ	7 BRAF ⁱ 6 BRAF+MEK ⁱ	15 BRAF ⁱ 9 BRAF+MEK ⁱ	17 BRAF ⁱ 12 BRAF+MEK ⁱ
Median time to achieve CR	8	3.5	6	6.5	8	Unknown	7.4
Median TT duration (months)	13	5.8	21	Unknown	34	59	9.7
Median TT duration after CR	2	4	6	8	24	Unknown	1
Relapse, n (%)	6 (50%)	11 (100%)	8 (53%)	6 (50%)	3 (23%)	9 (37.5%)^b	22 (76%)
Median time to relapse	3	2.7	2.5	6.6	5	9 ^b	3
Median Follow-up after TT cessation	15.5	15	12	16	19	31	44
TT rechallenge after relapse, n (%)	6 (100%)	8 (73%)	8 (100%)	3 (50%)	3 (100%)	6 (67%)	17 (77%)
OR after TT rechallenge (%)	50%	25%	63 %	66%	100%	100%	53%

All durations are in months.

^a In the study by Desvignes et al., 6 patients achieved a CR and 5 achieved a PR : those 5 patients had a surgical excision of the stable remaining tumors.

^b In the study by Corti et al., not all patients achieved a CR at the time of treatment discontinuation (71% of CR and 29% of PR). They have not analyzed the percentage of relapse but the percentage of disease progression after treatment discontinuation.

CR: Complete Remission; OR: Objective Response (Complete response + Partial Response); PR: Partial Response; TT: Targeted Therapy

CONCLUSION

Bien que de nature rétrospective, cette étude en vie réelle offre un suivi prolongé des patients, puisque les patients toujours en vie au moment du recueil des données bénéficiaient d'un suivi minimal de 3 ans et 6 mois après l'arrêt du traitement. Nous avons montré dans cette étude que la rechute du mélanome après l'arrêt du traitement par thérapie ciblée survenait rapidement. En effet, pour 20 des 22 patients (91%) ayant présenté une rechute de la maladie, cette rechute est survenue au cours des 12 premiers mois après l'arrêt du traitement, dont 50 % dans les 3 premiers mois. Une rémission à long terme semble donc être possible passé la première année d'arrêt du traitement. Ces données sont soutenues par l'étude récente de Stege et al. (57), qui ont montré que la survie sans progression et la survie globale des patients qui avaient arrêté le traitement depuis plus de 6 mois n'était pas statistiquement différente des patients qui avaient poursuivi le traitement.

Dans notre étude, aucun facteur n'était significativement associé au risque de rechute au cours de la première année, ce qui peut s'expliquer notamment par la faible puissance de notre étude. Nous avons pu néanmoins mettre en évidence un certain nombre de facteurs plus fréquemment associés au risque de rechute précoce : le sexe féminin, l'âge élevé, un taux de LDH de base supérieur à la normale et l'atteinte de plus de 2 sites métastatiques. Ces différents facteurs ont déjà été décrits comme associés à la survie globale et à la survie sans progression lors du traitement par thérapies ciblées (39,44,45). Une augmentation de l'indice de Breslow et un mélanome primaire ulcéré étaient paradoxalement sous-représentés dans le groupe des rechutes. Ces résultats sont surprenants étant donné que ces facteurs sont associés à un mauvais pronostic dans le mélanome primaire invasif, il convient donc d'interpréter ces résultats avec prudence, au regard de la petite taille de cette cohorte.

Au regard de nos résultats et ceux des précédentes études rétrospectives (51,53,56), nous avons pu observer que les cohortes de patients qui avaient poursuivi plus longtemps le traitement après l'obtention de la rémission complète semblaient présenter un taux de récurrence plus faible et un taux de réponse plus élevé lors de la reprise du traitement par thérapie ciblée. Ces résultats pourraient s'expliquer par un mauvais contrôle de la maladie malgré une réponse métabolique complète, avec une persistance de cellules tumorales non détectables lors de l'arrêt du traitement.

Enfin, dans notre étude, la durée du traitement nécessaire pour obtenir la rémission avait tendance à être plus longue chez les patients qui présentaient une rechute au cours de la première année. Cette tendance était également observée dans les études de Vanhaeck et al.(52) et de Tolk et al. (51). On pourrait supposer qu'une éradication rapide et totale des cellules tumorales pourrait être obtenue chez les répondeurs précoces, sans laisser le temps aux cellules tumorales de développer une résistance secondaire, alors que les répondeurs tardifs développeraient des clones résistants. La persistance de ces clones résistants pourrait alors contribuer à la récurrence de la maladie après l'arrêt du traitement, et expliquer l'absence de réponse complète systématique lors de la reprise de la thérapie ciblée. Cette hypothèse nécessiterait d'être explorée par l'étude moléculaire des différents mécanismes de résistance connus au sein des populations cellulaires tumorales avant le traitement et après la rechute.

Pour conclure, nos résultats, combinés à ceux des autres cohortes rétrospectives, invitent à la prudence par la poursuite du traitement par thérapie ciblée chez les patients en rémission complète, en effet les taux de récidivent sont importants et seulement une partie des patients obtient une nouvelle réponse lors de la reprise du traitement. Mais si le traitement doit être interrompu (par exemple, en cas d'effet indésirable grave), les patients devraient être étroitement surveillés durant la première année. Nous avons identifié un profil de patients qui seraient plus susceptibles de maintenir une rémission après l'arrêt du traitement : moins de 3 sites métastatiques, un taux de LDH de base normal, le sexe masculin, une réponse rapide au traitement et le maintien de la rémission complète lors de la première année de suivi. Ces données doivent être confirmées par des études de plus grande ampleur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref: SYNINCENAT2019 [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>
2. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L; French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014 ;62(2):95-108.
3. Panorama des cancers en France - Edition 2021 - Ref: PANOKFR2021 [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>
4. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001 ;12(1):69-82.
5. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 ;345:e4757.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005 ;41(14):2040-59.
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005 ;41(1):28-44.
8. Read J, Wadt KAW, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet*. 2016 ;53(1):1-14.
9. Potrony M, Badenas C, Aguilera P, Puig-Butille JA, Carrera C, Malvehy J, Puig S. Update in genetic susceptibility in melanoma. *Ann Transl Med*. 2015 ;3(15):210.
10. Bartlett EK, Karakousis GC. Current Staging and Prognostic Factors in Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 ;24(2):215-27.
11. Fadaki N, Li R, Parrett B, Sanders G, Thummala S, Martineau L, et al. Is head and neck melanoma different from trunk and extremity melanomas with respect to sentinel lymph node status and clinical outcome? *Ann Surg Oncol*. 2013 ;20(9):3089-97.
12. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a Prognostic Factor in Patients with Localized Melanoma and Regional Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013 ;20(12):3961-8.
13. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior Outcome of Women With Stage I/II Cutaneous Melanoma: Pooled Analysis of Four European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trials. *J Clin Oncol*. 2012 ;30(18):2240-7.
14. Joosse A, Collette S, Suci S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex Is an Independent Prognostic Indicator for Survival and Relapse/Progression-Free Survival in Metastasized Stage III to IV Melanoma: A Pooled Analysis of Five European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 2013 ;31(18):2337-46.

15. Brown CK, Kirkwood JM. Medical management of melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003 ;83(2):283-322.
16. Eggermont AMM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer.* 2004 ;40(12):1825-36.
17. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 2004 ;351(10):998-1012.
18. Girotti MR, Saturno G, Lorigan P, Marais R. No longer an untreatable disease: How targeted and immunotherapies have changed the management of melanoma patients. *Mol Oncol.* 2014 ;8(6):1140-58.
19. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020 ;38(33):3947-70.
20. Ileana E, Champiat S, Soria JC. Immune-Checkpoints: les nouvelles immunothérapies anticancéreuses [Immune-checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies]. *Bull Cancer.* 2013 ;100(6):601-10.
21. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 ;364(26):2517-26.
22. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2010 ;363(8):711-23.
23. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Giacomo AMD, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2019 ;5(2):187-94.
24. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019 ;30(4):582-8.
25. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30.
26. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi FS, Schachter J, Pavlick AC, Lewis KD, Cranmer LD, Blank CU, O'Day SJ, Ascierto PA, Salama AK, Margolin KA, Loquai C, Eigentler TK, Gangadhar TC, Carlino MS, Agarwala SS, Moschos SJ, Sosman JA, Goldinger SM, Shapira-Frommer R, Gonzalez R, Kirkwood JM, Wolchok JD, Eggermont A, Li XN, Zhou W, Zernhelt AM, Lis J, Ebbinghaus S, Kang SP, Daud A. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 ;16(8):908-18.
27. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, Hamid O, Zhou H, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Robert C. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall

- survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017 ;390(10105):1853-1862.
28. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 ;381(16):1535-1546.
 29. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA, Garbe C, Testori A, Maio M, Lorigan P, Lebbé C, Jouary T, Schadendorf D, O'Day SJ, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dréno B, Sosman JA, Flaherty KT, Yin M, Caro I, Cheng S, Trunzer K, Hauschild A. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014 ;15(3):323-32.
 30. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011 ;364(26):2507-16.
 31. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 ;380(9839):358-65.
 32. Hauschild A, Ascierto PA, Schadendorf D, Grob JJ, Ribas A, Kiecker F, Dutriaux C, Demidov LV, Lebbé C, Rutkowski P, Blank CU, Gutzmer R, Millward M, Kefford R, Haas T, D'Amelio A Jr, Gasal E, Mookerjee B, Chapman PB. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. *Eur J Cancer*. 2020 ;125:114-120.
 33. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 ;19(5):603-615.
 34. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 ;19(10):1315-27.
 35. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020 ;126:33-44.
 36. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 ;386(9992):444-51.
 37. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant

- melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017 ;28(7):1631-9.
38. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 ;17(9):1248-60.
 39. Ugurel S, Loquai C, Kähler K, Hassel J, Berking C, Zimmer L, et al. A multicenter DeCOG study on predictors of vemurafenib therapy outcome in melanoma: pretreatment impacts survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015 ;26(3):573-82.
 40. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2012 ;367(18):1694-703.
 41. Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With *BRAF* V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol.* 2016 ;34(8):871-8.
 42. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014 ;371(20):1877-88.
 43. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. 2015 ;372(1):30-9.
 44. Long GV, Grob J-J, Nathan P, Ribas A, Robert C, Schadendorf D, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2016 ;17(12):1743-54.
 45. Menzies AM, Wilmott JS, Drummond M, Lo S, Lyle M, Chan MMK, et al. Clinicopathologic features associated with efficacy and long-term survival in metastatic melanoma patients treated with BRAF or combined BRAF and MEK inhibitors: Predictors of Melanoma BRAF Inhibitor Outcome. *Cancer.* 2015 ;121(21):3826-35.
 46. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018 ;36(17):1668-74.
 47. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer.* 2017 ;82:45-55.
 48. SMR Congress 2017 abstracts. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018 ;31(1):125-230.
 49. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019 ;381(7):626-36.
 50. Georgina V. Long MD. Characteristics of Patients with a Complete Response Treated with Dabrafenib plus Trametinib Combination Therapy: Findings from Pooled COMBI-d and COMBI-v 5-Year Analysis. 13 nov 2020 [cité 17 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.jons-online.com/issues/2020/november-2020-vol-11-no-11/3224-characteristics-of-patients-with-a-complete-response-treated-with-dabrafenib-plus-trametinib-combination-therapy-findings-from-pooled-combi-d-and-combi-v-5-year-analysis>

51. Tolk H, Satzger I, Mohr P, Zimmer L, Weide B, Schäd S, et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment – what happens after discontinuation?: *Melanoma Res.* 2015 ;25(4):362-6.
52. Vanhaecke C, Deilhes F, Chanal J, Regnier-Rosencher E, Boitier F, Boulinguez S, et al. BRAF V600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma: a retrospective analysis of 16 patients. *Br J Dermatol.* 2017 ;177(4):e94-5.
53. Desvignes C, Abi Rached H, Templier C, Drumez E, Lepesant P, Desmedt E, et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res.* 2017 ;27(3):281-7.
54. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, Giannarelli D, Guminski A, Festino L, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer.* 2016 ;115(11):1280-4.
55. Corti F, Randon G, Bini M, Raimondi A, Manglaviti S, Zattarin E, et al. Risk of disease progression (PD) following discontinuation of BRAF±MEK targeted therapies for reasons other than PD in patients (pts) with metastatic or unresectable melanoma. *J Clin Oncol.* 2020 ;38(15_suppl):10053-10053.
56. Warburton L, Meniawy TM, Calapre L, Pereira M, McEvoy A, Ziman M, et al. Stopping targeted therapy for complete responders in advanced BRAF mutant melanoma. *Sci Rep.* déc 2020 ;10(1):18878.
57. Stege H, Haist M, Schultheis M, Fleischer MI, Mohr P, Meier F, et al. Discontinuation of BRAF/MEK-Directed Targeted Therapy after Complete Remission of Metastatic Melanoma—A Retrospective Multicenter ADOReg Study. *Cancers.* 2021 ;13(10):2312.
58. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 ;17(9):1248-60.
59. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2014 ;371(20):1867-76.
60. Ribas A, Daud A, Pavlick AC, Gonzalez R, Lewis KD, Hamid O, et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF* -Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020 ;26(1):46-53.
61. Manzano JL, Layos L, Bugés C, de Los Llanos Gil M, Vila L, Martínez-Balibrea E, Martínez-Cardús A. Resistant mechanisms to BRAF inhibitors in melanoma. *Ann Transl Med.* 2016 ;4(12):237.
62. Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. Acquired Resistance and Clonal Evolution in Melanoma during BRAF Inhibitor Therapy. *Cancer Discov.* 2014 ;4(1):80-93.
63. Van Allen EM, Wagle N, Sucker A, Treacy D, Johannessen C, Goetz EM, et al. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov.* 2014 ;4(1):94-109.
64. Moriceau G, Hugo W, Hong A, Shi H, Kong X, Yu CC, et al. Tunable-combinatorial Mechanisms of Acquired Resistance Limit the Efficacy of BRAF/MEK Co-targeting but Result in Melanoma Drug Addiction. *Cancer Cell.* 2015 ;27(2):240-56.

65. Mourah S, Lebbé C. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF et MEK. *Mise Au Point*. 2017;6.
66. Karoulia Z, Wu Y, Ahmed TA, Xin Q, Bollard J, Krepler C, et al. An integrated model of RAF inhibitor action predicts inhibitor activity against oncogenic BRAF signaling. *Cancer Cell*. 2016 ;30(3):485-98.
67. Straussman R, Morikawa T, Shee K, Barzily-Rokni M, Qian ZR, Du J, et al. Tumor microenvironment induces innate RAF-inhibitor resistance through HGF secretion. *Nature*. 2012 ;487(7408):500-4.
68. Wilson TR, Fridlyand J, Yan Y, Penuel E, Burton L, Chan E, et al. Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. *Nature*. 2012 ;487(7408):505-9.
69. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*. 2010 ;468(7326):973-7.
70. Chen G, McQuade JL, Panka DJ, Hudgens CW, Amin-Mansour A, Mu XJ, et al. Clinical, Molecular, and Immune Analysis of Dabrafenib-Trametinib Combination Treatment for BRAF Inhibitor-Refractory Metastatic Melanoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 ;2(8):1056.
71. Whittaker SR, Theurillat J-P, Van Allen E, Wagle N, Hsiao J, Cowley GS, et al. A genome-scale RNA interference screen implicates NF1 loss in resistance to RAF inhibition. *Cancer Discov*. 2013 ;3(3):350-62.
72. Wagenaar TR, Ma L, Roscoe B, Park SM, Bolon DN, Green MR. Resistance to vemurafenib resulting from a novel mutation in the BRAFV600E kinase domain. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 ;27(1):124-33.
73. Choi J, Landrette SF, Wang T, Evans P, Bacchiocchi A, Bjornson R, et al. Identification of PLX4032-resistance mechanisms and implications for novel RAF inhibitors. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 ;27(2):253-62.
74. Wagle N, Van Allen EM, Treacy DJ, Frederick DT, Cooper ZA, Taylor-Weiner A, et al. MAP kinase pathway alterations in BRAF-mutant melanoma patients with acquired resistance to combined RAF/MEK inhibition. *Cancer Discov*. 2014 ;4(1):61-8.
75. Poulidakos PI, Persaud Y, Janakiraman M, Kong X, Ng C, Moriceau G, et al. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature*. 2011 ;480(7377):387-90.
76. Shi H, Moriceau G, Kong X, Lee M-K, Lee H, Koya RC, et al. Melanoma whole exome sequencing identifies V600EB-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance. *Nat Commun*. 2012 ;3:724.
77. Corcoran RB, Dias-Santagata D, Bergethon K, Iafrate AJ, Settleman J, Engelman JA. BRAF Gene Amplification Can Promote Acquired Resistance to MEK Inhibitors in Cancer Cells Harboring the BRAF V600E Mutation. *Sci Signal*. 2010 ;3(149):ra84.
78. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, Thomas SR, Wardwell L, Johnson LA, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature*. 2010 ;468(7326):968-72.

79. Montagut C, Sharma SV, Shioda T, McDermott U, Ulman M, Ulkus LE, et al. Elevated CRAF as a potential mechanism of acquired resistance to BRAF inhibition in melanoma. *Cancer Res.* 2008 ;68(12):4853-61.
80. Su F, Bradley WD, Wang Q, Yang H, Xu L, Higgins B, et al. Resistance to Selective BRAF Inhibition Can Be Mediated by Modest Upstream Pathway Activation. *Cancer Res.* 2012 ;72(4):969-78.
81. Carlino MS, Long GV, Kefford RF, Rizos H. Targeting oncogenic BRAF and aberrant MAPK activation in the treatment of cutaneous melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 ;96(3):385-98.
82. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, Somasundaram R, Fukunaga-Kalabis M, Cipolla AK, et al. Acquired Resistance to BRAF Inhibitors Mediated by a RAF Kinase Switch in Melanoma Can Be Overcome by Cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell.* 2010 ;18(6):683-95.
83. Paraiso KHT, Xiang Y, Rebecca VW, Abel EV, Chen YA, Munko AC, et al. PTEN loss confers BRAF inhibitor resistance to melanoma cells through the suppression of BIM expression. *Cancer Res.* 2011 ;71(7):2750-60.
84. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signaling in cells with wild-type BRAF. *Nature.* 2010 ;464(7287):427-30.
85. Smalley KSM, Lioni M, Palma MD, Xiao M, Desai B, Egyhazi S, et al. Increased cyclin D1 expression can mediate BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E-mutated melanomas. *Mol Cancer Ther.* 2008 ;7(9):2876-83.
86. Olbryt M, Piękowski W, Rajczykowski M, Pfeifer A, Student S, Fiszler-Kierzkowska A. Genetic Profiling of Advanced Melanoma: Candidate Mutations for Predicting Sensitivity and Resistance to Targeted Therapy. *Target Oncol.* 2020 ;15(1):101-13.
87. Obenauf AC, Zou Y, Ji AL, Vanharanta S, Shu W, Shi H, et al. Therapy-induced tumour secretomes promote resistance and tumour progression. *Nature.* 2015 ;520(7547):368-72.
88. Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. Vemurafenib plus cobimetinib in the treatment of mutated metastatic melanoma: the CoBRIM trial. *Melanoma Manag.* 2015 ;2(3):209-15.
89. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, Goldinger SM, Geukes Foppen MH, Hojberg L, et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019 ;30(7):1154-61.

Titre de Thèse : Arrêt d'une thérapie ciblée après obtention d'une rémission complète dans le mélanome métastatique et risque de rechute : étude rétrospective à propos de 29 cas

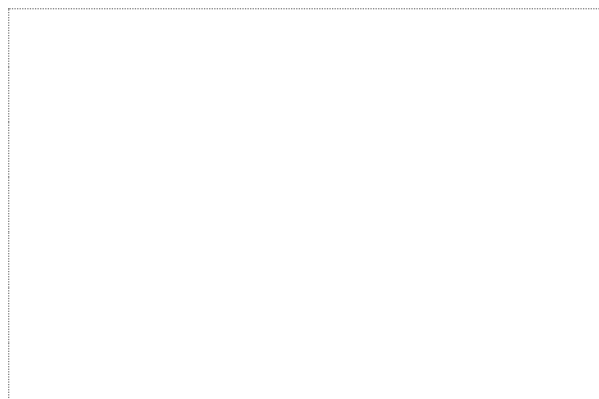
RESUME

Le traitement par thérapie ciblée, utilisé pour traiter les patients atteints d'un mélanome métastatique ou inopérable porteur de la mutation BRAF, est généralement poursuivi jusqu'à une progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité sévère. Lorsque le traitement est arrêté à la suite d'une rémission complète, des récurrences de la maladie apparaissent inévitablement dans les mois suivant l'arrêt du traitement. L'objectif principal de notre étude était de déterminer le pourcentage de rechute au cours de la première année après l'arrêt de la thérapie ciblée chez les patients en rémission complète. Les objectifs secondaires étaient de déterminer le pourcentage de rechute tout au long du suivi et d'identifier les facteurs pronostiques de rechute à un an. Parmi les 29 patients inclus dans cette étude, 20 patients (69%) ont présenté une rechute dans les 12 premiers mois suivant l'arrêt du traitement. Deux autres patients ont présenté une rechute au cours de la 3^e année de suivi. Au total, 22 patients (76 %) ont présenté une rechute, dont 91 % d'entre eux au cours de la première année et 50 % au cours des trois premiers mois suivant l'arrêt du traitement. Une tendance non significative associée à un risque plus élevé de rechute a été observée chez les patients de sexe féminin, chez les patients présentant un taux de LDH basal supérieur à la normale et chez les patients qui présentaient plus de 2 organes métastatiques. Après la survenue d'une rechute, la thérapie ciblée a été réintroduite chez 17 patients avec un taux de réponse objective de 53%. Cette étude en situation de vie réelle a permis d'obtenir des données à long terme chez des patients ayant interrompu la thérapie ciblée après une rémission complète. Ces résultats invitent à la prudence par la poursuite du traitement par thérapie ciblée chez les patients en rémission complète, en effet les taux de récurrence sont importants et seulement une partie des patients obtient une nouvelle réponse lors de la reprise du traitement. Mais si le traitement doit être interrompu (par exemple, en cas d'effet indésirable grave), les patients devraient être étroitement surveillés durant la première année.

MOTS-CLES

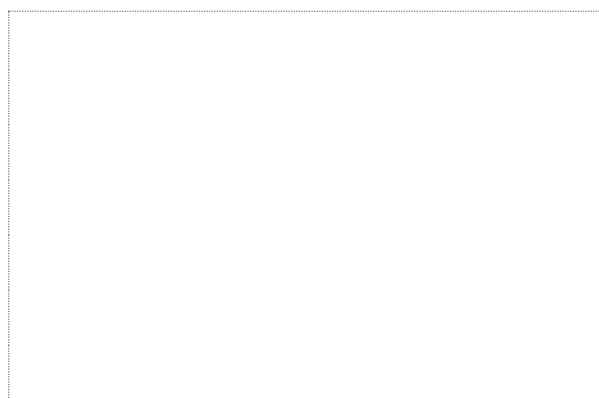
Mélanome, thérapies ciblées, rémission complète, arrêt, rechute, récurrence

Vu, le Président du Jury,



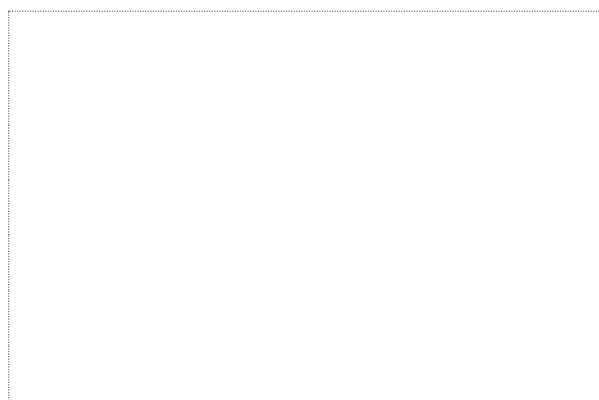
Pr Brigitte DRENO

Vu, le Directeur de Thèse,



Pr Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET