SOINS

SEPTEMBRE 2013

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Mélanome cutané métastatique

RAPPORT INTÉGRAL

COLLECTION
Avis & Recommandations

THÉRAPIES CIBLÉES
ET CHIMIOTHÉRAPIES
DE 1ÈRE ET 2ÈME LIGNES

TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX
DES SITES MÉTASTATIQUES

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible

INSTITUT NATIONAL DU CANCER
www.e-cancer.fr

Agence sanitaire et scientifique de référence dédiée au cancer, **l'Institut national du cancer** stimule, soutient et met en œuvre une politique coordonnée de lutte contre la maladie. Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'INCa regroupe environ 150 collaborateurs en quatre entités opérationnelles : Recherche et innovation, Santé publique et soins, Recommandations et qualité de l'expertise, Communication et information.

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013

MESURE 19 :
Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer

La coordination scientifique du projet a été réalisée par l'INCa en collaboration avec la Société française de dermatologie (SFD). La Fédération française des oncologues médicaux (FFOM), la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de médecine nucléaire (SFMN), la Société française de neurochirurgie (SFNC) et la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ont également pris part à ce travail notamment dans la constitution du groupe de travail et l'identification des relecteurs.

Les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

UNICANCER
Fédération Française
des Centres de Lutte contre le Cancer

L'Institut national du cancer reçoit le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de son programme de recommandations

UNICANCER

Ce document doit être cité comme suit : © *Mélanome cutané métastatique - Rapport intégral*
Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2013.

La recommandation professionnelle sur le mélanome cutané métastatique, a été élaborée, en 2013, par l'Institut national du cancer (INCa) qui en détient les droits. Sa réutilisation est possible dès lors qu'elle entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 et qu'elle en respecte les conditions (absence d'altération, de dénaturation de son sens et mention de la source et de la date de sa dernière mise à jour).

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION 5
2. MÉTHODE 7
   - 2.1. Gradation des recommandations 7
   - 2.2. Niveaux de preuve 8
   - 2.3. Constitution du groupe de travail et dispositif de prévention des conflits d'intérets 8
   - 2.4. Relecture nationale 8
3. RECOMMANDATIONS 9
   - 3.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ? 9
   - 3.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ? 13
   - 3.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ? 16
4. ARBRES DÉCISIONNELS 21
   - 4.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ? 21
   - 4.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ? 23
   - 4.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ? 26
5. ARGUMENTAIRE 29
   - 5.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ? 29
   - 5.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ? 58
   - 5.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ? 73
6. GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION 86
   - 6.1. Groupe de travail 86
   - 6.2. Institut national du cancer 86
7. RELECTEURS 87
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 90
   - 8.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ? 90
   - 8.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ? 97
   - 8.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer 101

9. ANNEXE 1. TABLEAUX DE DONNÉES 108

9.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ?..... 108

9.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ? 154

9.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ?..... 162

10. ANNEXE 2. RECHERCHE ET SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUES..... 170

10.1. Critères de recherche et de sélection des études 170

10.2. Stratégie de la recherche bibliographique..... 171

10.3. Résultats de la recherche et de la sélection bibliogaphiques..... 172

11. ANNEXE 3. ÉQUATIONS DE RECHERCHE UTILISÉES..... 175

11.1. Question 1 : taitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ?..... 175

11.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ? 183

11.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ?..... 194

12. ANNEXE 4. ANALYSE CRITIQUE..... 204

12.1. Evaluation de la qualité méthodologique..... 204

12.2. Evaluation de la pertinence clinique 208

1. Introduction

Le mélanome cutané est un cancer fréquent avec plus de 11 000 nouveaux cas estimés en 2012[1]. Son incidence est en augmentation depuis 40 ans. C'est un cancer de bon pronostic avec une survie relative à 5 ans, toutes formes confondues, de plus de 90 %[2]. Cependant, pour les formes métastatiques, peu de traitements avaient jusqu'à récemment fait la preuve de leur efficacité et la survie à 5 ans était estimée à 15 %.

Ces dernières années ont été marquées par l'émergence de nouvelles molécules pour ces formes métastatiques avec un bénéfice significatif sur la survie des patients. En particulier, le vémurafénib (inhibiteur de BRAF) et l'ipilimumab (anticorps monoclonal dirigé contre la protéine CTLA-4 située à la surface des lymphocytes cytotoxiques) ont apporté de nouvelles perspectives dans la prise en charge de ces cancers. D'autres molécules ou associations de molécules sont également en cours d'évaluation (ex : anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1, inhibiteurs de MEK, associations d'inhibiteurs de BRAF et de MEK, inhibiteurs de KIT, etc.).

Par ailleurs, de nombreuses techniques se développent actuellement pour le traitement locorégional des sites métastatiques du mélanome. Elles posent la question de leur validité respective et de leur place dans les stratégies actuelles de traitement.

La prise en charge du mélanome métastatique est donc en pleine mutation, marquée par des approches thérapeutiques innovantes. Néanmoins la mise à disposition de ces nouveaux traitements soulève auprès des professionnels de santé des interrogations quant à leur utilisation et place dans la stratégie thérapeutique.

À travers ce travail, l'INCa a souhaité diffuser un état des lieux des connaissances sur ces modalités de traitement et formuler des recommandations afin de permettre une diffusion au niveau national de l'innovation tout en favorisant son bon usage.

Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. chapitre 2.3, page 8) et ont porté sur les questions suivantes :

- Traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ?
- Mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et le cas échéant, quelles techniques recommander ?
- Cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ?

[1] Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 - Tumeurs solides. Rapport INCa disponible à l'adresse suivante (juillet 2013) : https://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/696-estimation-nationale-de-lincidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012-partie-1-tumeurs-solides.

[2] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.

Si ce document n'aborde pas la question de l'accompagnement et des traitements symptomatiques des patients, déterminants sur leur qualité de vie, il est rappelé au lecteur que la prise en charge d'un cancer ne s'arrête pas au traitement de la seule maladie et que tout traitement doit être accompagné de soins complémentaires (soins de support), prenant en charge les conséquences, pour le malade, du cancer et de ses traitements. Ces soins regroupent notamment la prise en charge et le traitement de la douleur, des problèmes diététiques liés à la maladie et/ou aux traitements, le soutien psychologique et le suivi social.

2. Méthode

La méthode d'élaboration des recommandations a reposé :

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature (cf. chapitre 2.2. Niveaux de preuve, page 8) ;
- sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre le 1er janvier 2007 et le 4 octobre 2012. En raison du peu de données disponibles concernant certaines molécules ou traitements locorégionaux, la période de recherche a été étendue (période couverte : 01/01/1997 - 04/10/2012) et/ou les critères de sélection ont été élargis le cas échéant (cf. annexe 2, pages 170-174). Au final, la stratégie de recherche et de sélection bibliograhiques a permis de retenir 214 articles pour lesquels une analyse critique et une extraction des données a été réalisée (période couverte étendue pour les sels de platine et les nitrosourées (questions 1 et 3), le témozolomide (agent alkylant/triazène, question 3) et pour les traitements locorégionaux des métastases pulmonaires, osseuses, cutanées, hépatiques et digestives (question 2) (cf. annexes 2-4, pages 170-209)). Le groupe de travail s'est réuni à 4 reprises entre le 7 juin 2012 et le 15 mai 2013.

La recherche bibliographique, l'analyse méthodologique et la synthèse des données scientifiques ont été intégralement réalisées par l'INCa. Les recommandations ont été formulées par le groupe de travail pluridisciplinaire sous la coordination de l'INCa (cf. chapitre 6. Groupe de travail et coordination, page 86).

2.1. Gradation des recommandations

Deux niveaux de gradation pour la formulation des recommandations sont proposés :

- par défaut, la recommandation formulée est l'attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts ;
- si une attitude clinique a été jugée acceptable sur la base des données de la littérature et de l'avis d'experts, mais n'est pas reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence, il est indiqué qu'elle peut être discutée.

Ces recommandations pour la pratique clinique sont destinées aux médecins impliqués dans la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané métastatique. Elles contribueront à l'élaboration d'une stratégie thérapeutique discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Il est rappelé que la participation à des essais cliniques doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence.

2.2. Niveaux de preuve

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les recommandations formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante :

- **niveau A** : il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé ;
- **niveau B** : il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation ;
- **niveau C** : les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
- **niveau D** : il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

2.3. Constitution du groupe de travail et dispositif de prévention des conflits d'intérêts

Ces recommandations nationales ont été produites en collaboration avec un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice concernés par la prise en charge des patients atteints d'un mélanome cutané métastatique (cf. chapitre 6.1. Groupe de travail, page 86).

Les experts de ce groupe de travail externe ont été nommés par l'INCa sur proposition des sociétés savantes sollicitées et suite à un appel à experts sur le site internet de l'INCa, après analyse de leur déclaration d'intérêts selon la grille de dépistage prévue par le dispositif de prévention des conflits d'intérêt[3]. Les déclarations d'intérêts sont disponibles sur le site internet de l'INCa.

2.4. Relecture nationale

La sollicitation des sociétés savantes et de l'ensemble des réseaux régionaux de cancérologie a permis de constituer un large panel de professionnels indépendants du groupe de travail, représentatifs des spécialités médicales impliquées dans la prise en charge du mélanome cutané métastatique et des modes d'exercice sur l'ensemble du territoire national.

Le document a été adressé à ce panel de professionnels pour relecture du 3 avril au 2 mai 2013. Une grille de relecture a été proposée, permettant une appréciation générale du document et par question traitée *via* des évaluations quantitatives (cotation) et qualitatives (commentaires). Les commentaires colligés ont été revus avec les membres du groupe de travail. Ils ont permis la finalisation du document. Les 88 professionnels qui ont participé à la relecture nationale sont présentés dans le chapitre 7, pages 87-89.

[3] http://www.e-cancer.fr/deontologie-et-declarations-publiques-dinterets

3. Recommandations

3.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ?

Le traitement des mélanomes cutanés métastatiques non résécables (stades IIIC, IV) hors métastase cérébrale est de plus en plus conditionné par l'émergence de thérapies ciblées (inhibiteurs de BRAF, MEK et KIT). À ce jour, le choix du traitement est guidé par la présence éventuelle d'une mutation des gènes BRAF, RAS et KIT. **Tout mélanome cutané métastatique doit donc aujourd'hui bénéficier d'un génotypage pour recherche mutationnelle dans l'une des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers financées par l'INCa et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS).** Il est rappelé que cette recherche mutationnelle est effectuée par des techniques de biologie moléculaire réalisées sur matériel fixé en formol tamponné et inclus en paraffine[4].

Toute décision thérapeutique (choix de la molécule, ligne de traitement) doit être discutée en RCP. Au regard du pronostic de la maladie, et malgré l'émergence de ces nouveaux traitements, l'inclusion des patients dans un essai thérapeutique doit être privilégiée et prioritaire.

Le choix thérapeutique doit tenir compte de l'espérance de vie, de l'indice de performance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du nombre de métastases. Dans certaines situations, le recours aux seuls soins de support doit être discuté d'emblée ou après la 1ère ligne de traitement.

L'utilisation de polychimiothérapie ou d'immunochimiothérapie en 1ère ou 2ème ligne n'est pas recommandée. En effet, l'addition de l'interféron alpha ou de l'interféron alpha et de l'interleukine 2 (cytokine) à la dacarbazine (agent alkylant/triazène, chimiothérapie de référence en monothérapie) n'a pas démontré statistiquement sa supériorité en survie globale par rapport à la dacarbazine seule (niveau de preuve B1) et induit davantage de toxicités (niveau de preuve B1) [IVES2007] [SASSE2007] [LUI2007] [MIDDLETON2007]. Par ailleurs, ils ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

Les polychimiothérapies par carboplatine (sel de platine), cisplatine (sel de platine) ou vindésine (vinka-alkaloïde) avec ou sans adjonction d'interleukine 2 et/ou d'interféron alpha (immunochimiothérapie) ne disposent également pas d'AMM dans cette indication. De surcroît, il est à noter que ces associations de molécules s'accompagnent d'une surtoxicité pouvant être sévère sans avoir d'impact démontré sur la survie globale.

[4] Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie - Actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques. Rapport INCa disponible à l'adresse suivante (novembre 2011) : http://www.e-cancer.fr/rapports-et-expertises/recherche

3.1.1. Présence de mutation du gène KIT ou RAS

Il n'existe pas à ce jour de molécules ciblant ces mutations ayant une AMM dans le mélanome cutané métastatique. Ces patients peuvent être éligibles à l'inclusion dans un essai thérapeutique évaluant des inhibiteurs de KIT ou de RAS.

3.1.2. Présence de mutation du gène BRAF

En 2011, 3 479 patients atteints d'un mélanome ont bénéficié d'un test BRAF en France. Le taux de mutations identifiées (V600E, V600K, etc.) a été de 37,6 %[5].

L'émergence des thérapies ciblées et notamment des inhibiteurs de BRAF a modifié le pronostic des mélanomes métastatiques. Les durées de réponse observées en pratique ne sont cependant que de quelques mois (moins d'un an) pour la grande majorité des patients. L'inclusion de ces patients dans des essais thérapeutiques reste donc une priorité.

1ère ligne de traitement

Compte tenu du bénéfice sur la survie globale (20 % à 6 mois, niveau de preuve B1) et sur la survie médiane sans progression (3-4 mois, niveau de preuve B1), comparativement à la chimiothérapie de référence (dacarbazine en monothérapie), le traitement de 1ère ligne en cas de mutation $BRAF^{V600}$ est une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vémurafenib en monothérapie [CHAPMAN2011].

Toutefois, au regard des rechutes observées à moins d'un an pour la majorité des patients traités par cet inhibiteur de BRAF et de la comparabilité des taux de réponse en 1ère et 2ème ligne observées en pratique, la prescription en 1ère ou 2ème ligne de l'inhibiteur de BRAF doit prendre en compte l'évolutivité/agressivité du mélanome, le caractère évolutif/agressif incitant à la prescription de l'inhibiteur de BRAF dès la 1ère ligne de traitement.
Le témozolomide administré selon un schéma intensif (150 mg/m²/j 7 jours consécutifs toutes les 2 semaines) et le paclitaxel (taxane) ont une efficacité similaire à la dacarbazine (survie globale (niveau de preuve B1) et survie sans progression (niveau de preuve B2)), mais présentent une toxicité supérieure (niveau de preuve B2) et ne disposent pas d'AMM dans cette indication [PATEL2011] [BEDIKIAN2011].
Un essai randomisé publié avant la période de recherche bibliographique incluant 305 patients et comparant en 1ère ligne une monochimiothérapie par témozolomide administrée selon un schéma classique (200 mg/m²/j 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines) et une monochimiothérapie par dacarbazine (250 mg/m²/j 5 jours consécutifs toutes les 3 semaines) n'a pas montré de différence significative de survie globale (critère de jugement principal de l'essai, HR = 1,18 [IC95 : 0,92 ; 1,52], p = 0,20 (niveau de preuve B1)). Toutefois, un gain significatif de survie médiane sans progression a été rapporté dans le groupe témozolomide (critère de jugement secondaire, HR = 1,37 [IC95 : 1,07 ; 1,75], p = 0,012 (niveau de preuve B2)) [MIDDLETON2000A]. La voie d'administration du témozolomide (administration par voie orale, en ambulatoire) pourrait présenter un avantage notamment lorsque l'administration intraveineuse en établissement de santé n'est pas adaptée. Le recours à une telle monothérapie peut donc être discuté dans certaines situations.

Une surveillance simple peut également être discutée notamment chez un patient âgé asymptomatique présentant une maladie peu évolutive.

[5] Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculraire des cancers en 2011. Rapport INCa disponible à l'adresse suivante (décembre 2012) : http://www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/627-synthese-de-lactivite-des-plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-en-2011.

Il est proposé de ne pas administrer une monochimiothérapie par fotémustine (nitrosourée, administration par voie intraveineuse). Au regard de son efficacité comparable à celle de la dacarbazine et de sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique du fait de sa grande liposolubilité, son utilisation sera discutée en cas d'évolution cérébrale (cf. question 3) [AVRIL2004].
À l'instar du vémurafénib, les données publiées concernant le dabrafénib, autre inhibiteur de BRAF et le tramétinib, inhibiteur de MEK, ont également montré une efficacité (survie globale (niveau de preuve B2) et survie sans progression (niveau de preuve B1)) par rapport à la chimiothérapie de référence, la dacarbazine [HAUSCHILD2012] [FLAHERTY2012A]. Toutefois, dans l'attente de leur mise à disposition en France, ils ne peuvent être recommandés lors de la publication de ce travail. Il est à noter cependant que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer par comparaison directe leur intérêt respectif par rapport au vémurafénib.

L'intérêt à venir des inhibiteurs de MEK résidera vraisemblablement dans leur association avec un inhibiteur de BRAF. Cette approche est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques dont les objectifs sont d'augmenter le taux et la durée de réponse avec des profils de tolérance acceptables. À ce jour, cette association ne peut donc être proposée en dehors du cadre d'essais thérapeutiques.

Compte tenu du recul limité dont nous disposons à ce jour sur l'utilisation de ces nouvelles molécules, une vigilance particulière doit être apportée sur le recueil des effets secondaires.

Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1ère ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1ère ligne n'a pu être évaluée.

2ème ligne de traitement

En cas d'échappement à une thérapie ciblée, aucune chimiothérapie n'a montré à ce jour sa supériorité à la dacarbazine en termes de survie globale.
Il est proposé de ne pas administrer une monochimiothérapie par fotémustine dans cette situation. Son utilisation sera discutée en cas d'évolution cérébrale (cf. question 3).

Lorsque l'échappement au vémurafénib est agressif, la dacarbazine reste le traitement de référence. La survie médiane étant estimée à moins de 3 mois dans cette situation, il n'est pas recommandé d'administrer de l'ipilimumab au regard de son délai d'action (> 3 mois). Le mécanisme d'action retardée de cette immunothérapie devrait inciter à la sélection de patients présentant une maladie peu agressive et/ou peu évolutive. L'indication d'une monothérapie par témozolomide (hors AMM) peut être discutée dans certaines situations (intérêt d'une voie orale).

En cas de réponse dissociée entre les différents sites métastatiques, il peut être discuté de poursuivre le vémurafénib si un traitement local des lésions ayant progressé ou étant nouvellement apparues est réalisable. Si un traitement local s'avère impossible, il peut être envisagé d'arrêter le vémurafénib et de débuter une autre monothérapie (dacarbazine, témozolomide (hors AMM) si intérêt d'une voie orale ou ipilimumab à la dose de 3 mg/kg (conformément à l'AMM du produit) en fonction de l'évolutivité et au regard de la réponse prolongée au traitement observée en pratique chez certains patients traités par ipilimumab). À noter cependant que la proportion de patients répondeurs à l'ipilimumab, rapportée dans les études disponibles, est inférieure à 10 % et qu'il n'existe pas actuellement de marqueur biologique prédictif de réponse permettant d'identifier ces patients répondeurs à l'ipilimumab [HODI2010] [HAMID2011A] [WOLCHOK2010] [WOLCHOK2010A]. Par ailleurs, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur une différence potentielle d'efficacité de l'ipilimumab selon le statut BRAF des patients (niveau de preuve D) [SHAHABI2012]. Il n'y a pas de données actuellement disponibles permettant d'évaluer

spécifiquement l'efficacité de l'ipilimumab chez les patients préalablement traités par vémurafénib.
Une vigilance particulière doit être apportée sur le recueil des effets secondaires immunologiques (prurits, éruptions, diarrhées, colite, etc.) potentiellement sévères.
Aucune toxicité particulière de l'ipilimumab n'a été publiée à ce jour chez les patients précédemment traités par vémurafénib. Les données actuellement disponibles ne permettent pas non plus d'évaluer le bénéfice potentiel d'une augmentation de dose d'ipilimumab à 10 mg/kg (niveau de preuve C) [HAMID2011A] [WOLCHOK2010].

3.1.3. Absence de mutation du gène BRAF

1ère ligne de traitement

Pour les patients ne présentant pas de mutation du gène BRAF, la chimiothérapie de référence en 1ère ligne reste la dacarbazine en monothérapie.

Les taux et durées de réponse faibles de la dacarbazine en monothérapie doivent inciter à privilégier l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques dès la 1ère ligne de traitement. Le recours à une monothérapie par témozolomide (hors AMM) peut être discuté dans certaines situations (intérêt d'une voie orale). Il est proposé de ne pas administrer une monochimiothérapie par fotémustine dans cette situation. Son utilisation sera discutée en cas d'évolution cérébrale (cf. question 3) ou en 2ème ligne en l'absence d'alternative thérapeutique ayant montré une efficacité supérieure dans cette situation.

Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1ère ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1ère ligne n'a pu être évaluée.

2ème ligne de traitement

En cas d'échappement agressif au traitement de 1ère ligne, l'indication d'une autre monochimiothérapie est à discuter (ex : témozolomide (hors AMM) si intérêt d'une voie orale et administration de dacarbazine en 1ère ligne ; fotémustine (selon l'AMM) en l'absence d'alternative thérapeutique ayant montré une efficacité supérieure dans cette situation). Il n'est pas recommandé d'administrer de l'ipilimumab dans cette situation au regard de son délai d'action (> 3 mois). Le mécanisme d'action retardée de cette immunothérapie devrait inciter à la sélection de patients présentant une maladie peu agressive et/ou peu évolutive.

Dans les autres situations d'échappement, l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg (conformément à l'AMM du produit) doit être privilégié. Le recours à une monochimiothérapie peut être discuté dans certaines situations (fotémustine ou témozolomide selon le traitement administré en 1ère ligne).

3.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ?

Les données disponibles sur les traitements locaux des sites métastatiques d'un mélanome sont limitées. Il existe une grande hétérogénéité des populations incluses dans les études ayant évalué les différentes techniques en termes de type de cancer pris en compte. Il est à noter également un manque de recul concernant certains traitements encore en cours d'évaluation.
Compte tenu des données actuellement disponibles, il est encouragé d'inclure les patients dans des essais thérapeutiques afin d'apporter plus d'informations sur les techniques émergentes.

La résection chirurgicale complète, lorsqu'elle s'avère réalisable avec maintien de la qualité de vie, reste recommandée quelle que soit la localisation des métastases. Les gestes invasifs peuvent avoir une indication, même en l'absence de bénéfice en survie au regard de l'amélioration attendue sur la qualité de vie.

Dans le mélanome, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a notamment pour intérêt particulier de contourner une relative résistance à la radiothérapie conventionnelle.

La prise en charge locorégionale des métastases est dépendante de la cinétique tumorale qui est appréciée *via* une évaluation clinicoradiologique en l'absence de marqueurs biologiques d'agressivité tumorale de référence validés. Il est rappelé l'intérêt de confirmer le caractère oligométastatique du mélanome par un bilan adapté (notamment examen TEP au FDG, TDM thoraco-abdomino-pelvienne, IRM cérébrale) avant le recours à un traitement local, quelle que soit la localisation des métastases.

Avant d'envisager un traitement locorégional, il est proposé de réaliser un second bilan de contrôle après un délai de 2-3 mois afin d'évaluer l'évolutivité globale de la maladie en l'absence de métastase cérébrale identifiée lors du bilan initial. Dans l'intervalle, un traitement systémique néoadjuvant peut être discuté en RCP, au cas par cas, afin de mieux appréhender le profil évolutif et de faciliter le(s) traitement(s) locorégional(aux) à venir. Le choix de la molécule est à discuter, le cas échéant, en fonction du statut mutationnel du patient.

Il n'existe pas de données à ce jour pour préciser la place d'un traitement adjuvant après mise en rémission complète par un(des) traitement(s) locorégional(aux).

Le choix thérapeutique doit tenir compte de l'espérance de vie, de l'indice de performance OMS et du nombre de métastases. Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

En cas de rechute, la même stratégie thérapeutique doit être discutée.

3.2.1. Traitement des métastases pulmonaires

Au regard de l'impact positif sur la survie globale de l'obtention d'une résection complète (R0) et des faibles proportions de mortalité postopératoire et de complications sévères induites, la chirurgie est le traitement de référence dès lors qu'elle apparaît réalisable (niveau de preuve C) [CASIRAGHI2011] [CONILL2007] [OLIARO2010] [ANDREWS2006] [DEWILT2005] [LEO2000] [OLLILA1998]. Les critères de choix pour l'indication d'une résection chirurgicale, en privilégiant l'épargne parenchymateuse, dépendent notamment du caractère unique de la

métastase pulmonaire et de l'absence de métastases extrapulmonaires. Le bénéfice d'une chirurgie au-delà de 3 métastases pulmonaires n'est pas démontré.

Un traitement systémique néoadjuvant peut être discuté en RCP, au cas par cas, afin de mieux appréhender le profil évolutif et de faciliter l'intervention chirurgicale.

En cas de métastase(s) pulmonaire(s) non résécable(s) et de maladie métastatique peu évolutive, d'autres techniques ablatives peuvent être discutées dans le cadre d'une RCP : radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée asservie à la respiration et ablation par radiofréquence. En cas de traitement locorégional impossible ou de métastase(s) pulmonaire(s) non résécable(s) et d'évolutivité métastatique rapide, un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).

3.2.2. Traitement des métastases osseuses

Il n'existe pas de spécificité de prise en charge de l'hypercalcémie, du risque fracturaire et des douleurs dans le mélanome cutané métastatique.

Pour les métastases osseuses non vertébrales, par analogie aux autres cancers, une irradiation est indiquée en cas de localisation symptomatique. En cas de risque fracturaire, une chirurgie peut être discutée préalablement à l'irradiation.

Pour les métastases osseuses vertébrales, les techniques de radiothérapie (conventionnelle ou stéréotaxique hypofractionnée) sont le traitement de référence. En cas de signe neurologique ou de risque fracturaire, une chirurgie est indiquée préalablement à l'irradiation. La vertébroplastie peut être proposée comme une alternative à la chirurgie en cas de risque fracturaire. La radiothérapie conventionnelle est alors toujours associée à ces techniques.

3.2.3. Traitement des métastases cutanées

La chirurgie est le traitement de référence dès lors qu'elle apparaît réalisable. La résécabilité s'évalue notamment au regard du caractère disséminé ou non des métastases. Il n'existe à ce jour pas de consensus sur la taille optimale des marges ; l'objectif est d'obtenir des berges saines.

En cas de métastases cutanées non résécables (métastases disséminées ou morbidité opératoire jugée trop importante), d'autres techniques peuvent être discutées :

- Métastases localisées sur une unité topographique : une radiothérapie externe peut être discutée. L'électrochimiothérapie est en cours d'évaluation dans le mélanome métastatique. Par ailleurs, d'autres techniques pourraient être discutées dans le cadre d'une RCP : cryothérapie, imiquimod (hors AMM) ou immunoembolisation. Si les métastases sont localisées sur un membre, une perfusion isolée de membre peut également être proposée car elle permet un contrôle local important (> 90 %) (niveau de preuve B2) sans toutefois avoir d'impact démontré sur l'évolution de la maladie et sur la survie globale (niveau de preuve D) [MORENORAMIREZ2010] [TAKKENBERG2005]. En cas de traitement locorégional impossible, un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).
- Métastases localisées sur plusieurs unités topographiques : un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).

3.2.4. Traitement des métastases hépatiques

Au regard de l'impact sur la survie sans maladie de l'obtention d'une résection complète (R0, 19 mois) (niveau de preuve C) [ROSE2001], la chirurgie est le traitement de référence en cas de maladie métastatique hépatique limitée et résécable, en l'absence de contre-indication opératoire et de maladie extrahépatique.

Un traitement systémique néoadjuvant peut être discuté en RCP, au cas par cas, afin de mieux appréhender le profil évolutif et de faciliter l'intervention chirurgicale.

Des gestes de thermoablation par radiofréquence peuvent être associés en peropératoire si le parenchyme hépatique restant après la résection est le siège d'autres lésions pour lesquelles une résection complémentaire n'est pas compatible avec la fonction hépatique.

En cas de métastase(s) hépatique(s) limitée(s) et non résécable(s) en l'absence de maladie extrahépatique, les techniques de destruction locale suivantes doivent être discutées dans le cadre d'une RCP : thermoablation par radiofréquence percutanée, cryothérapie percutanée, chimioembolisation, radioembolisation et radiothérapie stéréotaxique. Ces techniques peuvent permettre une amélioration de la qualité de vie et/ou un contrôle de la maladie sans toutefois avoir d'impact démontré sur la survie (niveau de preuve D) [BERBER2005] [AMERSI2006] [NAVARRA2005] [AHRAR2011] [SHARMA2008A] [KAMAT2008] [BROWN2011] [SATO2008A] [CIANNI2010]. En cas de traitement locorégional impossible, un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).

En cas de maladie métastatique disséminée, un traitement systémique est également recommandé (cf. question 1).

3.2.5. Traitement des métastases digestives

Au regard du bénéfice significatif sur la survie globale de l'obtention d'une résection complète (R0) par rapport à une résection incomplète (14,6 mois) et des faibles proportions de mortalité postopératoire et de complications sévères induites (niveau de preuve C) [BERGER1999] [GUTMAN2001] [WOOD2001] [MEYER2000] [AGARWALA1999], la chirurgie est le traitement de référence en cas de maladie métastatique digestive limitée et résécable, en l'absence de contre-indication opératoire.

Un traitement systémique néoadjuvant peut être discuté en RCP, au cas par cas, afin de mieux appréhender le profil évolutif et de faciliter l'intervention chirurgicale.

Il est possible de réaliser des chirurgies itératives digestives en cas de faible évolutivité métastatique sous réserve d'une résection complète et en l'absence de contre-indication opératoire et fonctionnelle.

En cas de maladie métastatique digestive non résécable, disséminée ou d'évolutivité rapide, un traitement systémique est recommandé (cf. question 1).

3.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ?

3.3.1. Traitements locorégionaux

Les données disponibles, publiées depuis 2007, issues d'études incluant spécifiquement des patients atteints d'un mélanome et présentant des métastases cérébrales sont limitées. Il existe une forte hétérogénéité des populations incluses dans les études en termes de type de cancers pris en compte.

La prise en charge des métastases cérébrales est conditionnée par leur nombre[6], puis leur localisation, leur taille, le contexte général de la maladie et les comorbidités. Elle privilégie les traitements locaux. Les progrès de la chirurgie et de l'anesthésie permettent des opérations réalisées dans des conditions de sécurité optimale avec des durées d'hospitalisation courtes. Les approches mini-invasives guidées par imagerie multimodale, et l'utilisation de l'électrophysiologie peropératoire, ont réduit le risque opératoire.

Un suivi régulier est nécessaire avec habituellement une évaluation radiologique de la maladie et de la réponse aux traitements par IRM tous les 3 mois, surtout en situation oligométastatique. Afin d'éviter toute toxicité supplémentaire, un traitement antiépileptique prophylactique n'est pas réalisé en l'absence d'antécédent de crise, sauf en conditions péri opératoires.

En cas de rechute, la même stratégie thérapeutique doit être discutée.

Le recours aux seuls soins de support doit être discuté dans certaines situations.

Métastase cérébrale unique dont la taille n'excède pas 3 cm : la radiochirurgie (niveau de preuve C) [MUACEVIC2008] ou la radiothérapie en conditions stéréotaxiques s'avère comparable à la chirurgie en termes de contrôle local de la maladie à 1 an et de survie médiane globale. Ces traitements peuvent donc être employés.

La radiochirurgie ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques est à privilégier en cas de localisation profonde tandis que la chirurgie reste le traitement de référence en cas de localisation superficielle, ou de métastase hémorragique. Cependant, le choix doit également prendre en compte l'œdème cérébral qui peut être associé à un éventuel déficit neurologique. Dans ces situations, il existe un risque de dépendance aux corticoïdes et la chirurgie, qui permettra d'améliorer plus rapidement l'état fonctionnel, est à privilégier.

Une irradiation en conditions stéréotaxiques du lit opératoire peut être discutée en RCP dans certaines situations.

Métastase cérébrale unique dont la taille est supérieure à 3 cm : la valeur seuil communément admise en pratique au niveau international concernant la taille de la métastase au-delà de laquelle une radiochirurgie ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques n'est plus recommandée est 3 cm. En cas de métastase unique dont la taille est supérieure à 3 cm, la chirurgie est le traitement de référence. Une irradiation en conditions stéréotaxiques du lit opératoire peut être discutée en RCP dans certaines situations. En revanche, la réalisation d'une irradiation de l'ensemble de l'encéphale n'est plus recommandée. En effet, une

[6] La situation oligométastatique est définie internationalement par la présence de métastase(s) dont le nombre n'excède pas 3 [SOFFIETTI2006] [JENKINSON2011] [SPERDUTO2008] [SPERDUTO2010].

irradiation de l'ensemble de l'encéphale en complément de la chirurgie ou de la radiochirurgie n'apporte pas de bénéfice en survie globale et induit une toxicité cognitive plus élevée par rapport aux traitements locaux seuls (niveau de preuve C) [CHANG2009A] [KOCHER2011] [LONSER2011].

Métastases cérébrales multiples : le traitement local est là encore à privilégier en combinant éventuellement la chirurgie et la radiochirurgie ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques en fonction du nombre, de la taille et de la localisation des métastases. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est validée jusqu'à 3 métastases cérébrales synchrones et consensuelles jusqu'à 6. Elle doit être discutée en RCP, au cas par cas, au-delà de 6 métastases synchrones. En cas de traitement local non réalisable, il doit être discuté un traitement systémique, une irradiation de l'ensemble de l'encéphale ou le recours aux seuls soins de support.

3.3.2. Traitement systémique

Les données disponibles issues d'études incluant spécifiquement des patients présentant des métastases cérébrales ne permettent pas de conclure. Il est à noter que la présence de métastases cérébrales est un critère de non-inclusion dans la majorité des essais thérapeutiques. Aussi, les recommandations ci-après présentées ont été formulées principalement sur la base d'avis d'experts, au-delà des données de la littérature analysées pour la question 1.

À l'instar des patients présentant des mélanomes cutanés métastatiques non résécables (stades IIIC, IV) hors métastase cérébrale (cf. question 1), le traitement systémique de 1ère et de 2ème ligne des patients présentant des métastases cérébrales est de plus en plus conditionné par l'émergence de thérapies ciblées (inhibiteurs de BRAF, MEK et KIT). À ce jour, le choix du traitement est guidé par la présence éventuelle d'une mutation des gènes BRAF, RAS et KIT. Tout mélanome cutané métastatique doit donc aujourd'hui bénéficier d'un génotypage pour recherche mutationnelle dans l'une des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers financées par l'INCa et la DGOS. Il est rappelé que cette recherche mutationnelle est effectuée par des techniques de biologie moléculaire réalisées sur matériel fixé en formol tamponné et inclus en paraffine[7].

Toute décision thérapeutique (choix de la molécule, ligne de traitement) doit être discutée en RCP. Au regard du pronostic de la maladie, et malgré l'émergence de ces nouveaux traitements, l'inclusion des patients dans un essai thérapeutique doit être privilégiée et prioritaire. Le choix thérapeutique doit tenir compte de l'espérance de vie, de l'indice de performance OMS et du nombre de métastases. Dans certaines situations, le recours aux seuls soins de support doit être discuté d'emblée ou après la 1ère ligne de traitement.

La chimiothérapie de référence est la fotémustine en monothérapie au regard de son efficacité hors métastase(s) cérébrale(s) comparable à celle de la dacarbazine en monothérapie (survie globale, durée médiane de la réponse et durée médiane jusqu'à progression (niveau de preuve B2)) et de sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique du fait de sa grande liposolubilité [AVRIL2004][8].

L'utilisation de polychimiothérapie ou d'immunochimiothérapie en 1ère ou 2ème ligne n'est pas recommandée. En effet, aucun impact sur la survie globale n'a été démontré à ce jour après

[7] Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie - Actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques. Rapport INCa disponible à l'adresse suivante (novembre 2011) : http://www.e-cancer.fr/rapports-et-expertises/recherche

[8] 43 patients inclus dans cet essai (18,8 %) présentaient au moins une métastase cérébrale (groupe fotémustine : N = 22, groupe dacarbazine : N = 21) [AVRIL2004].

l'addition de molécules de chimiothérapie ou d'immunothérapie à la fotémustine. Il est à noter également que les associations de molécules s'accompagnent d'une surtoxicité pouvant être sévère.

❖ Présence de mutation du gène KIT ou RAS

Il n'existe pas à ce jour de molécules ayant une AMM dans le mélanome cutané métastatique. Ces patients peuvent être éligibles à l'inclusion dans un essai thérapeutique évaluant des inhibiteurs de KIT ou de RAS.

❖ Présence de mutation du gène BRAF

1ère ligne de traitement

Le traitement de 1ère ligne en cas de mutation $BRAF^{V600}$ est une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vémurafénib en monothérapie compte tenu du bénéfice sur la survie globale observé dans l'essai randomisé de phase III, publié par Chapman *et al.*, indépendamment de la localisation des sites métastatiques, (20 % à 6 mois, niveau de preuve B1) et sur la survie médiane sans progression (3-4 mois, niveau de preuve B1), comparativement à la dacarbazine [CHAPMAN2011][9]. Il est cependant à noter que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer par comparaison directe l'efficacité du vémurafénib par rapport à la fotémustine en monothérapie, chimiothérapie historiquement de référence dans le traitement des patients présentant une(des) métastase(s) cérébrale(s).

Une vigilance particulière doit être apportée, en cas d'association du vémurafénib et d'une radiothérapie, du fait de cas rapportés récents de toxicité accrue. Il n'y a actuellement pas de données disponibles permettant de se prononcer sur la séquence optimale des traitements et sur la durée des fenêtres thérapeutiques le cas échéant.

À l'instar du vémurafénib, les données publiées concernant le dabrafénib et le tramétinib ont également montré une efficacité (survie globale (niveau de preuve B2) et survie sans progression (niveau de preuve B1)) par rapport à la dacarbazine [HAUSCHILD2012][10] [FLAHERTY2012A][11]. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer par comparaison directe leur efficacité par rapport à la fotémustine ou au vémurafénib. Dans l'attente de la mise à disposition en France du dabrafénib et du tramétinib, ils ne peuvent à ce jour être recommandés. L'intérêt à venir des inhibiteurs de MEK résidera vraisemblablement dans leur association avec un inhibiteur de BRAF. Cette approche est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques dont les objectifs sont d'augmenter le taux et la durée de réponse avec des profils de tolérance acceptables. À ce jour, cette association ne peut donc être proposée en dehors du cadre d'essais thérapeutiques.

Compte tenu du recul limité dont nous disposons à ce jour sur l'utilisation de ces nouvelles molécules, une vigilance particulière doit être apportée sur le recueil des effets secondaires.

Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1ère ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1ère ligne n'a pu être évaluée.

[9] La présence de métastases cérébrales actives constituait un critère de non-inclusion dans l'essai. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées au moins 3 mois avant la date d'inclusion et n'ayant pas progressé depuis étaient quant à eux éligibles à l'inclusion [CHAPMAN2011].

[10] La présence de métastases cérébrales actives constituait un critère de non-inclusion dans l'essai [HAUSCHILD2012].

[11] 11 patients inclus dans cet essai (3,4 %) présentaient au moins une métastase cérébrale stable (groupe tramétinib : N = 9, groupe dacarbazine ou paclitaxel : N = 2) [FLAHERTY2012A].

2ème ligne de traitement

En cas d'échappement agressif au vémurafénib, aucune chimiothérapie n'a montré à ce jour sa supériorité en termes de survie globale par rapport à la fotémustine (traitement de référence en 2ème ligne dans cette situation). Le recours à une monothérapie par témozolomide (hors AMM) peut être discuté dans certaines situations. En effet, sa voie d'administration (voie orale en ambulatoire) pourrait présenter un avantage notamment lorsque l'administration intraveineuse en établissement de santé n'est pas adaptée.

La survie médiane étant estimée à moins de 3 mois dans cette situation, il n'est pas recommandé d'administrer de l'ipilimumab au regard de son délai d'action (> 3 mois). Le mécanisme d'action retardée de cette immunothérapie devrait inciter à la sélection de patients présentant une maladie peu agressive et/ou peu évolutive.

En cas de réponse dissociée entre les différents sites métastatiques, il peut être discuté de poursuivre le vémurafénib si un traitement local des lésions ayant progressé ou étant nouvellement apparues est réalisable. Si un tel traitement s'avère impossible, il peut être envisagé d'arrêter le vémurafénib et de débuter une autre monothérapie (fotémustine, témozolomide (hors AMM) si intérêt d'une voie orale ou ipilimumab à la dose de 3 mg/kg (conformément à l'AMM du produit) en fonction de l'évolutivité et au regard de la réponse prolongée au traitement observée en pratique chez certains patients traités par ipilimumab). À noter cependant que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer par comparaison directe son efficacité par rapport à la fotémustine en monothérapie et que la proportion de patients répondeurs à l'ipilimumab, rapportée dans les études disponibles, est inférieure à 10 % et qu'il n'existe pas actuellement de marqueur biologique prédictif de réponse permettant d'identifier ces patients répondeurs à l'ipilimumab [HODI2010][12] [HAMID2011A][13] [WOLCHOK2010][14] [WOLCHOK2010A][15]. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure sur une différence potentielle d'efficacité de l'ipilimumab selon le statut BRAF des patients (niveau de preuve D) [SHAHABI2012][16].

Il n'y a pas de données actuellement disponibles permettant d'évaluer spécifiquement l'efficacité de l'ipilimumab chez les patients préalablement traités par vémurafénib. Par ailleurs, une vigilance particulière doit être apportée sur le recueil des effets secondaires immunologiques (prurits, éruptions, diarrhées, colite, etc.) potentiellement sévères. Aucune toxicité particulière de l'ipilimumab n'a été décrite à ce jour chez les patients précédemment traités par vémurafénib. Les données actuellement disponibles ne permettent pas non plus d'évaluer le bénéfice potentiel d'une augmentation de dose d'ipilimumab à 10 mg/kg (niveau de preuve C) [HAMID2011A][17] [WOLCHOK2010][18].

Dans les autres situations d'échappement, une monothérapie par ipilimumab ou par fotémustine peut être discutée. Le recours à une monothérapie par témozolomide (hors AMM) peut également être discuté dans certaines situations (intérêt d'une voie orale).

[12] 82 patients inclus dans cet essai (12,1 %) présentaient au moins une métastase cérébrale (groupe ipilimumab : N = 15, groupe ipilimumab + gp100 : N = 46, groupe gp100 : N = 21) [HODI2010].

[13] La présence de métastases cérébrales actives ou stables constituait un critère de non-inclusion dans l'essai [HAMID2011A].

[14] La proportion de patients inclus dans l'essai et présentant une ou plusieurs métastases cérébrales n'est pas précisée [WOLCHOK2010].

[15] La proportion de patients inclus dans l'essai et présentant une ou plusieurs métastases cérébrales n'est pas précisée [WOLCHOK2010A].

[16] La présence de métastases cérébrales actives constituait un critère de non-inclusion dans l'étude [SHAHABI2012].

[17] La présence de métastases cérébrales actives ou stables constituait un critère de non-inclusion dans l'essai [HAMID2011A].

[18] La proportion de patients inclus dans l'essai et présentant une ou plusieurs métastases cérébrales n'est pas précisée [WOLCHOK2010].

❖ **Absence de mutation du gène BRAF**

1ère ligne de traitement

Pour les patients ne présentant pas de mutation du gène BRAF, la chimiothérapie de référence en 1ère ligne est la fotémustine en monothérapie. Ses taux et durées de réponse doivent inciter à privilégier l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques dès la 1ère ligne de traitement. Le recours à une monothérapie par témozolomide (hors AMM) peut être discuté dans certaines situations (intérêt d'une voie orale).

Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1ère ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1ère ligne n'a pu être évaluée.

2ème ligne de traitement

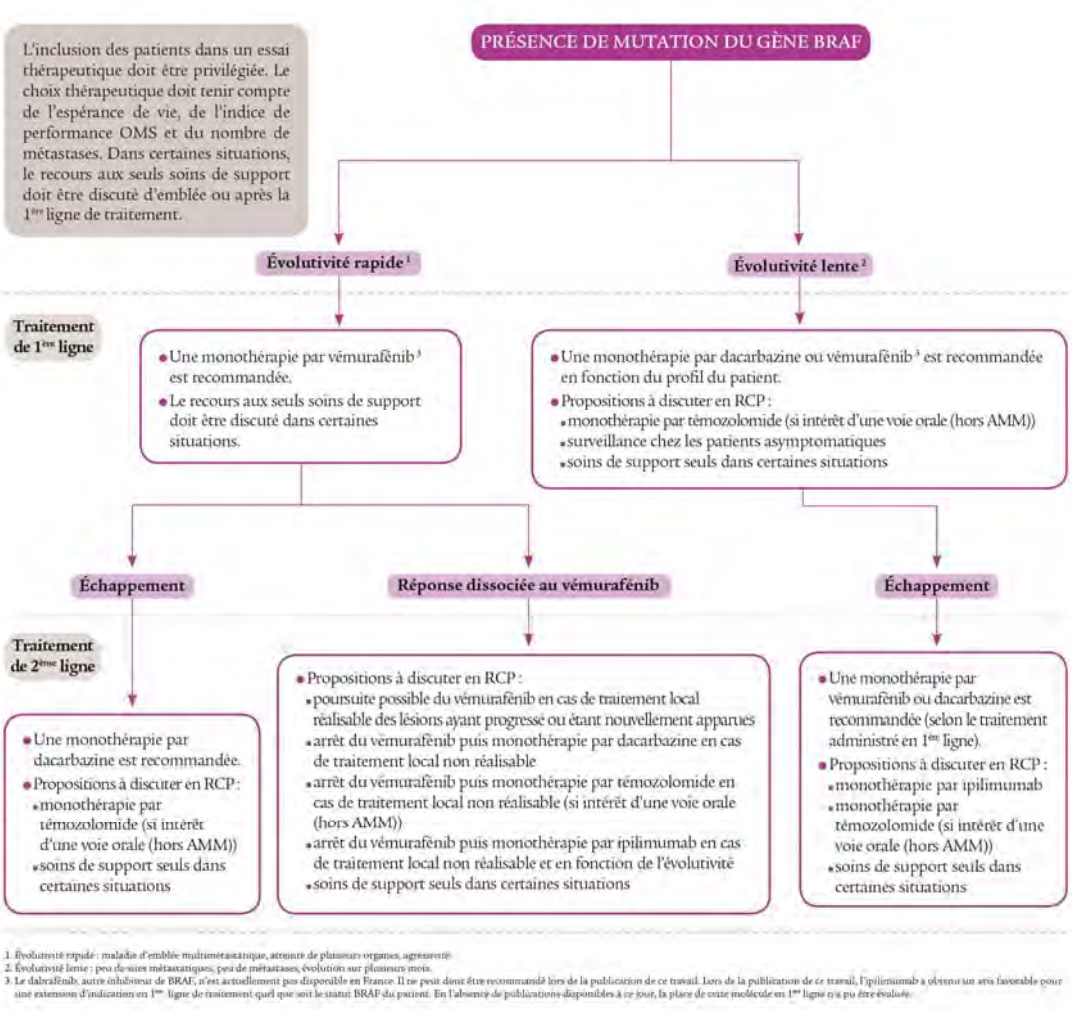
En cas d'échappement agressif au traitement de 1ère ligne, l'indication d'une autre monochimiothérapie est à discuter. Il n'est pas recommandé d'administrer de l'ipilimumab dans cette situation au regard de son délai d'action (> 3 mois). Le mécanisme d'action retardée de cette immunothérapie devrait inciter à la sélection de patients présentant une maladie peu agressive et/ou peu évolutive.

Dans les autres situations d'échappement, l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg (conformément à l'AMM du produit) doit être privilégié. Le recours à une monochimiothérapie peut être discuté.

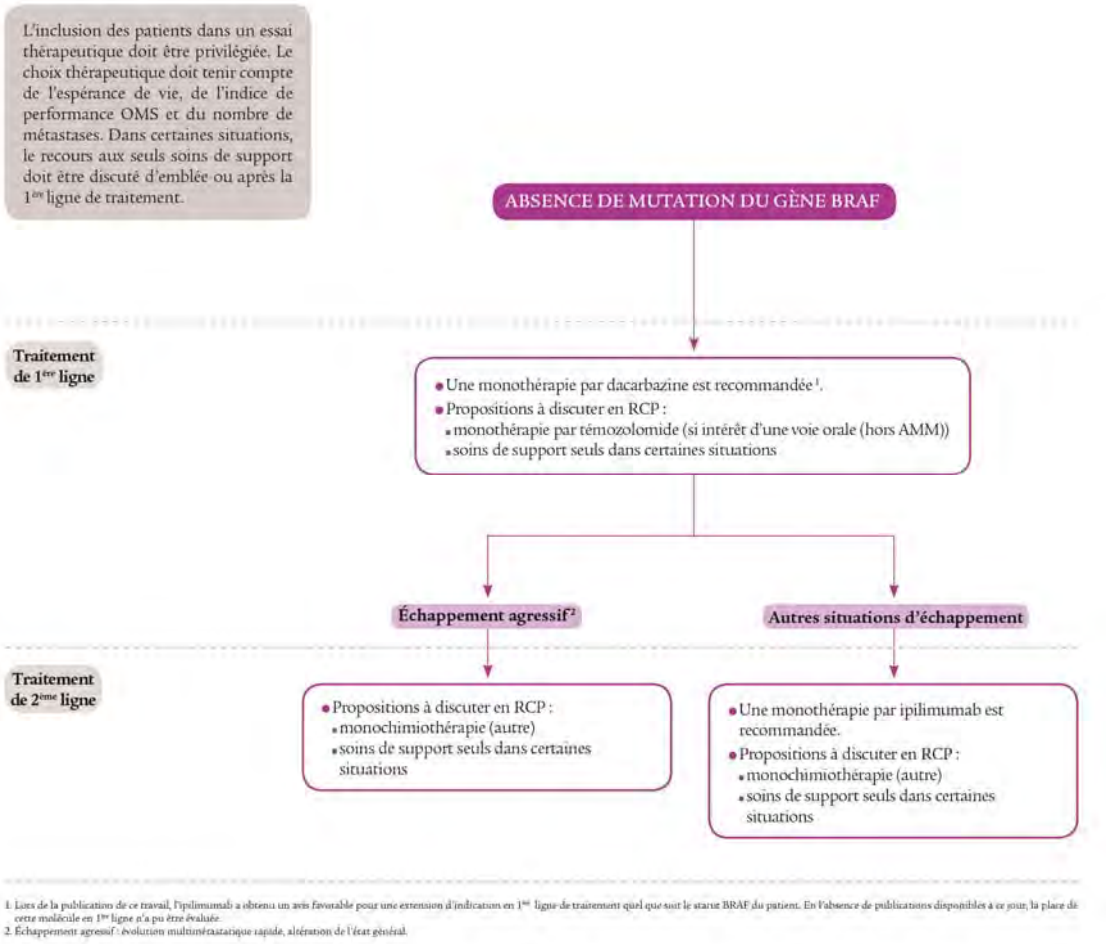
4. Arbres décisionnels

4.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième ligne et chez quels patients ?

4.1.1. Présence de mutation du gène BRAF

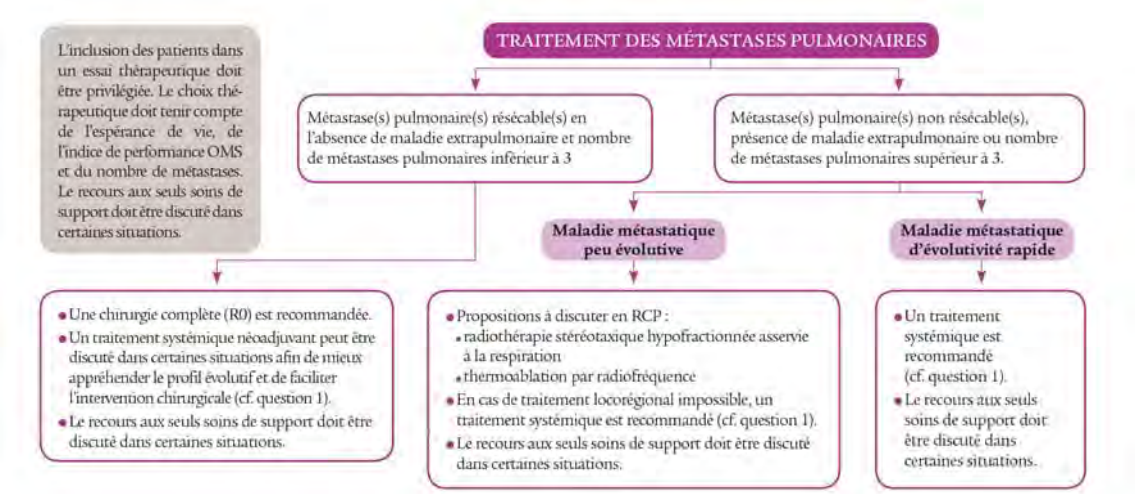


4.1.2. Absence de mutation du gène BRAF

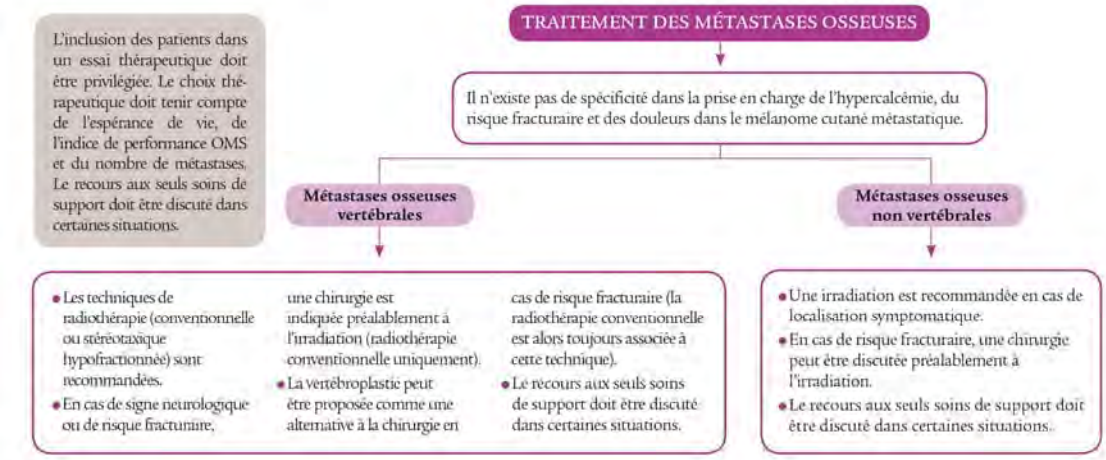


4.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et le cas échéant, quelles techniques recommander ?

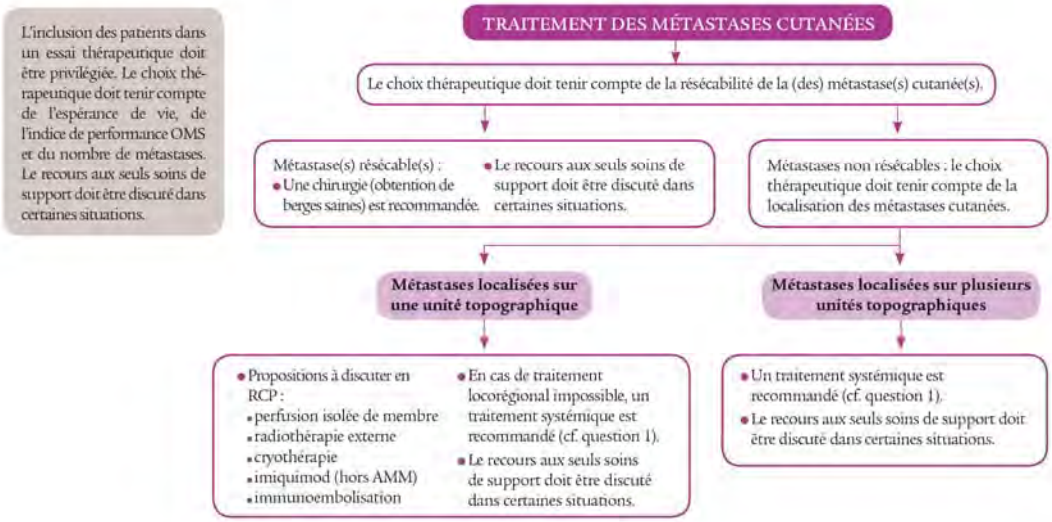
4.2.1. Traitement des métastases pulmonaires



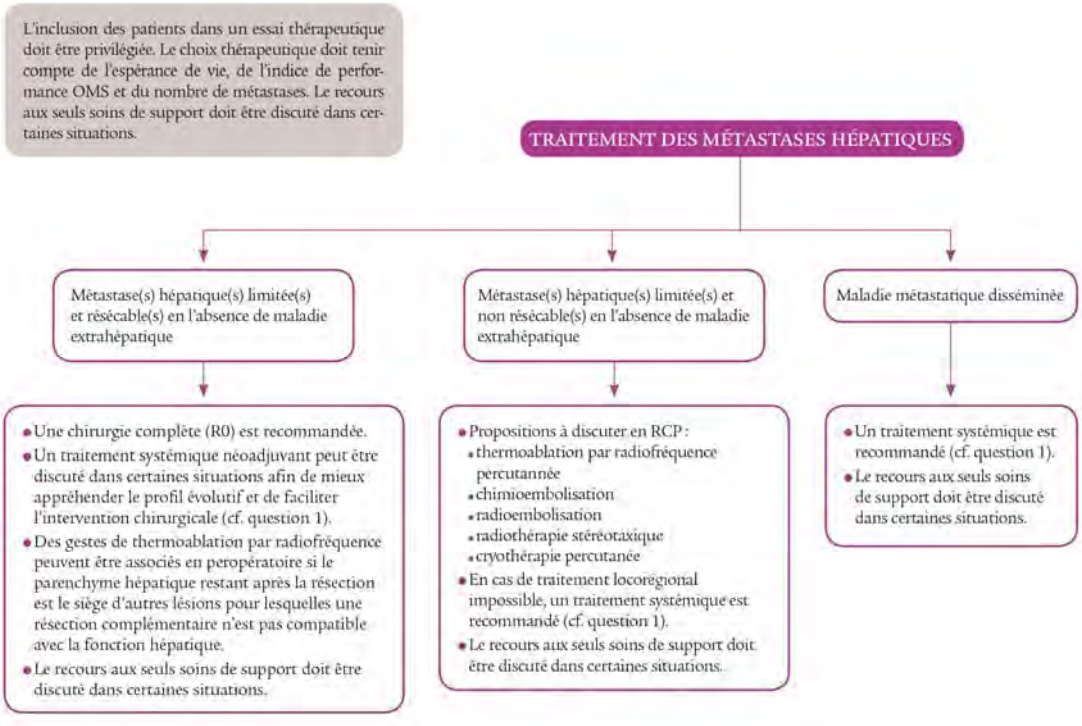
4.2.2. Traitement des métastases osseuses



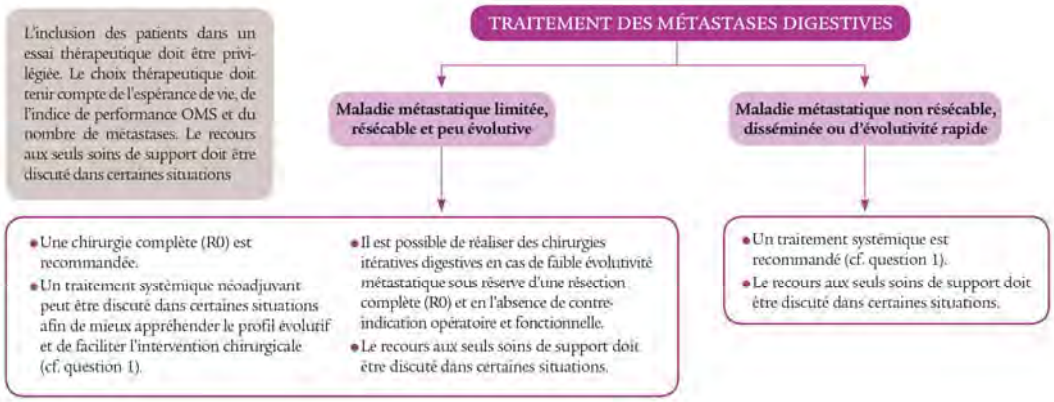
4.2.3. Traitement des métastases cutanées



4.2.4. Traitement des métastases hépatiques

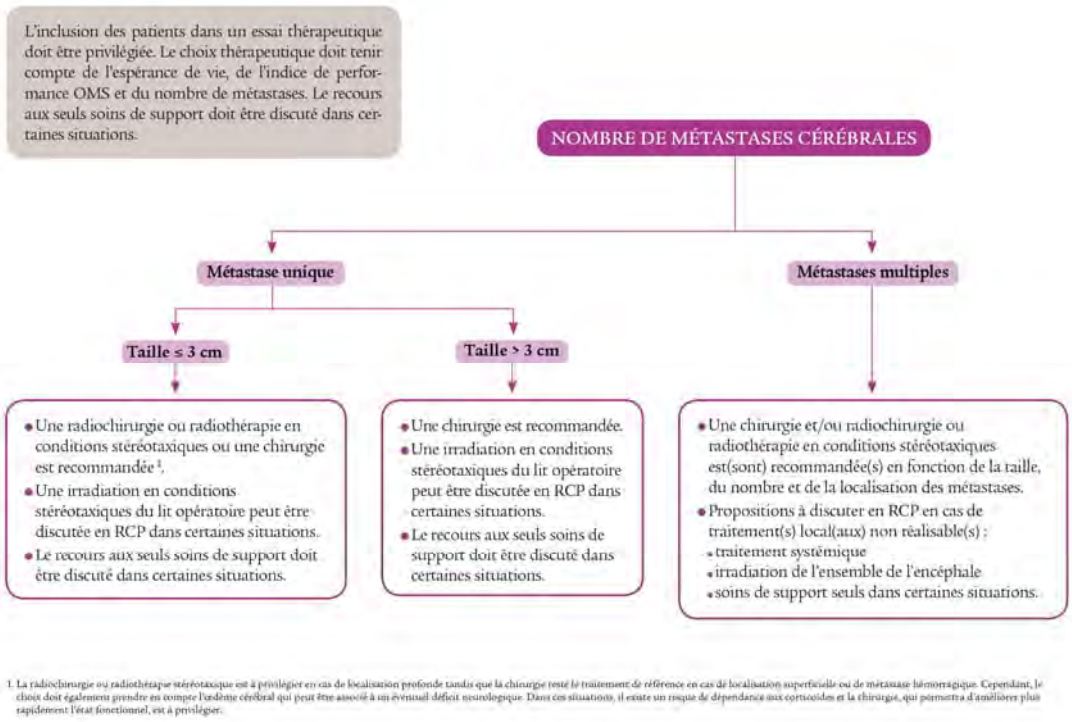


4.2.5. Traitement des métastases digestives



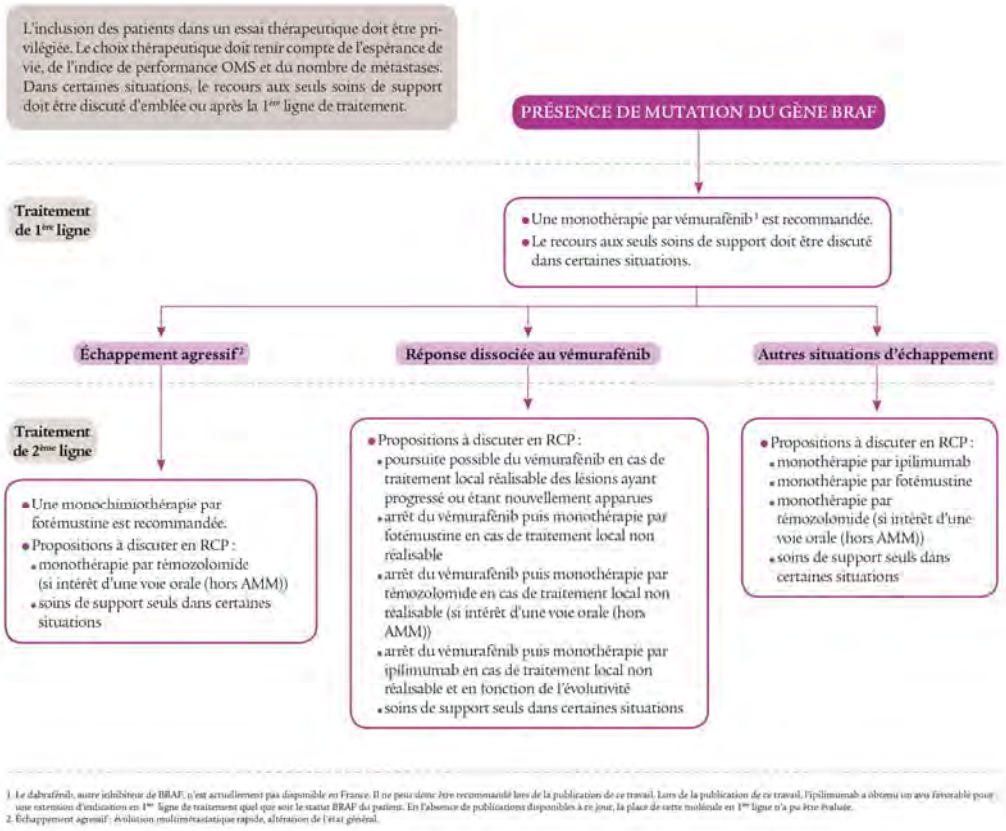
4.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ?

4.3.1. Traitements locorégionaux

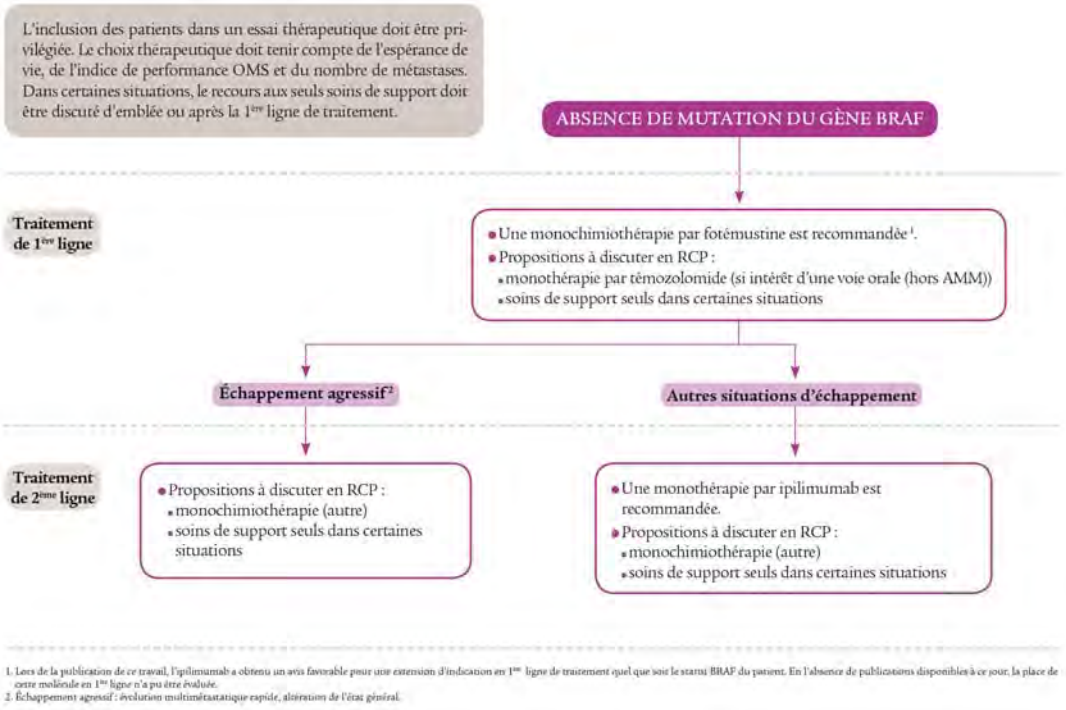


1. La radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique est à privilégier en cas de localisation profonde tandis que la chirurgie reste le traitement de référence en cas de localisation superficielle ou de métastase hémorragique. Cependant, le choix doit également prendre en compte l'œdème cérébral qui peut être associé à un éventuel déficit neurologique. Dans ces situations, il existe un risque de dépendance aux corticoïdes et la chirurgie, qui permettra d'améliorer plus rapidement l'état fonctionnel, est à privilégier.

4.3.2. Traitement systémique : présence de mutation du gène BRAF



4.3.3. Traitement systémique : absence de mutation du gène BRAF



1. Lors de la publication de ce travail, l'ipilimumab a obtenu un avis favorable pour une extension d'indication en 1re ligne de traitement quel que soit le statut BRAF du patient. En l'absence de publications disponibles à ce jour, la place de cette molécule en 1re ligne n'a pu être évaluée.
2. Échappement agressif : évolution multimétastatique rapide, altération de l'état général.

5. Argumentaire

5.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ?

5.1.1. Synthèse des données de la littérature

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre le 1er janvier 2007 et le 4 octobre 2012 (cf. annexes 2 et 3, pages 170-203). En raison du peu de données disponibles concernant les sels de platine et les nitrosourées, la période de recherche a été étendue pour ces molécules (période couverte : 01/01/1997 - 04/10/2012) (cf. annexe 2, pages 170-174). Au final, la stratégie de recherche et de sélection bibliograhiques a permis de retenir 95 articles pour lesquels une analyse critique et une extraction des données a été réalisée (cf. annexes 2-4, pages 170-209).

❖ **Molécules en monothérapie**

- ***Agent alkylant/triazène en monothérapie***

Les agents alkylants permettent d'ajouter des groupements alkyles par liaison covalente avec les nucléotides de la molécule d'ADN. L'alkylation intervient essentiellement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins sont séparés et exposent ainsi les sites d'intérêt à l'action alkylante. Le blocage de la mitose en phase G2 conduit à la mort de la cellule cible. La **dacarbazine** est l'agent alkylant/triazène le plus évalué dans le traitement du mélanome. Le métabolite actif de la dacarbazine, le mitozolomide, est obtenu par transformation enzymatique dans le foie *via* le cytochrome p450. Un analogue de la dacarbazine, le **témozolomide** se transforme également en mitozolomide mais selon une voie d'activation différente (il subit une hydrolyse spontanée à pH physiologique sans passage hépatique). Il possède des avantages potentiels sur la dacarbazine. Il peut être administré par voie orale en ambulatoire avec une bonne biodisponibilité et une distribution tissulaire étendue.

Agent alkylant/triazène en monothérapie de 1ère ligne : dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 859 patients naïfs de chimiothérapie préalable, Patel *et al.* ont comparé l'efficacité de la **dacarbazine** administrée à la dose standard (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) et du **témozolomide** administré selon un schéma intensif (150 mg/m²/j 7 jours consécutifs toutes les 2 semaines) [PATEL2011]. Aucun gain significatif de survie médiane globale (critère de jugement principal de l'essai) ou de survie médiane sans progression n'a été rapporté (cf. annexe 1, tableau 1 page 108). Parmi les 789 patients évaluables pour la réponse au traitement, la monochimiothérapie par **témozolomide** renforcé a permis d'obtenir une réponse objective au traitement significativement plus élevée. En revanche, la durée médiane de la réponse a été plus longue dans le groupe **dacarbazine**.
Le traitement par **témozolomide** renforcé a induit davantage de toxicités sévères (35 % *versus* 29 %) notamment hématologiques (lymphopénie, thrombocytopénie) et d'arrêts du traitement liés aux toxicités (12 % *versus* 9 %). Toutefois, les cas de neutropénie ont été plus fréquemment observés dans le groupe **dacarbazine**. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Les principales toxicités non hématologiques ont été similaires entre les 2 groupes de traitement et ont inclus les cas de nausées, fatigue, vomissements et constipation.

Deux autres études présentent des données de survie et de réponse en cas de monochimiothérapie par **témozolomide,** mais aucune d'entre elles ne permet une évaluation par recoupement direct de son efficacité et/ou de sa tolérance par rapport à un autre traitement [RIETSCHEL2008] [QUIRT2007]. Il n'est de plus pas précisé dans la revue systématique publiée par Quirt *et al.* si le **témozolomide** était administré en 1ère ou 2ème ligne. Les données de survie, réponse et toxicités sévères liées au traitement disponibles dans ces 2 études sont décrites sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 13 page 120).

Agent alkylant/triazène en monothérapie de 2ème ligne : il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 2007, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une monothérapie par agent alkylant/triazène en 2ème ligne spécifiquement.

- ***Agent alkylant/nitrosourée en monothérapie***

Les nitrosourées (**fotémustine**, **carmustine**, **lomustine** ou **sémustine**) agissent par alkylation. Elles sont spontanément dégradées dans l'organisme de façon non enzymatique pour former des dérivés alkylants. Du fait de leur grande liposolubilité, elles peuvent passer la barrière hématoencéphalique et ainsi agir sur les tumeurs/métastases cérébrales et méningées.

Agent alkylant/nitrosourée en monothérapie de 1ère ligne : Avril *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance d'une monochimiothérapie par **fotémustine** (100 mg/m² toutes les 3 semaines) par rapport à la **dacarbazine** (250 mg/m²/j J1-5 toutes les 4 semaines) auprès de 229 patients naïfs de chimiothérapie préalable [AVRIL2004]. À l'instar de la monochimiothérapie par **témozolomide** renforcé évaluée par Patel *et al.*, aucune différence significative de survie médiane globale n'a été rapportée entre les 2 traitements pris en compte dans cet essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) publié par Avril *et al.* (cf. annexe 1, tableau 2 page 109). Ces 2 monothérapies se sont également avérées comparables en termes de durées médianes de la réponse et jusqu'à progression. En revanche, parmi les 224 patients évaluables pour la réponse au traitement, la monochimiothérapie par **fotémustine** a permis d'obtenir une réponse objective au traitement (critère de jugement principal de l'essai) significativement plus élevée (cf. annexe 1, tableau 2 page 109). Le gain de durée médiane jusqu'à apparition de métastases cérébrales observé en cas de traitement par **fotémustine** n'a quant à lui pas atteint la significativité (22,7 mois *versus* 7,2 mois, p = 0,059).
Le traitement par **fotémustine** a induit davantage de toxicités hématologiques sévères (leucopénie : 27,5 % *versus* 3,6 %, neutropénie : 51 % *versus* 5,6 % et thrombocytopénie : 43 % *versus* 6,3 %) et d'arrêts du traitement ou de réductions de doses (23 % *versus* 5 %) principalement liés aux toxicités hématologiques. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Aucune différence significative de la qualité de vie des patients, évaluée *via* le questionnaire EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), n'a été rapportée entre les 2 monochimiothérapies.

Agent alkylant/nitrosourée en monothérapie de 2ème ligne : il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une monothérapie par agent alkylant/nitrosourée en 2ème ligne spécifiquement.

- ***Taxane en monothérapie***

Les taxanes favorisent l'assemblage et la stabilisation des microtubules en inhibant la dépolymérisation, bloquant ainsi la division cellulaire en métaphase.

Taxane en monothérapie de 1ère ligne : Bedikian *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance d'une monochimiothérapie par **paclitaxel couplé à l'acide docosahexaénoïque** (**DHA-paclitaxel**, 900 mg/m² toutes les 3 semaines) par rapport à la **dacarbazine** à la dose standard (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) auprès de 393 patients naïfs de chimiothérapie préalable [BEDIKIAN2011]. À l'instar des monochimiothérapies par **témozolomide** administré selon un schéma intensif et par **fotémustine** évaluées respectivement par Patel *et al.* et par Avril *et al.*, aucune différence significative de survie globale (critère de jugement principal de l'essai) n'a été rapportée entre les 2 traitements pris en compte dans cet essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) publié par Bedikian *et al.* (cf. annexe 1, tableau 3 page 110). Ces 2 monothérapies se sont également avérées comparables en termes de réponse objective au traitement et de survie sans progression. La durée médiane de la réponse au traitement a été de 134 jours pour le groupe **DHA-paclitaxel**. Il est à noter que ce critère de jugement n'a pu être estimé pour le groupe **dacarbazine**.
Une toxicité sévère considérée comme liée au traitement de manière possible, probable ou avérée a été rapportée auprès de 73,6 % des patients dans le groupe **DHA-paclitaxel** et de 34,9 % dans le groupe **dacarbazine**. Les cas de leucopénie, neutropénie, fatigue, vomissements et nausées sévères ont davantage été décrits dans le groupe **DHA-paclitaxel**. En revanche, le traitement par **dacarbazine** s'est accompagné de lymphopénies et thrombocytopénies sévères plus fréquentes. Un arrêt du traitement en raison de toxicités trop importantes a été requis auprès de 17,6 % et 15,9 % des patients dans les groupes **DHA-paclitaxel** et **dacarbazine** respectivement. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude.
Trois décès liés au traitement ont par ailleurs été rapportés dans le groupe **DHA-paclitaxel** (insuffisance cardiaque congestive (N = 1), arrêt cardiopulmonaire (N = 1) et insuffisance cardiaque congestive, pneumonie et insuffisance rénale (N = 1)).
Une autre étude présente des données de survie, réponse et toxicités sévères liées au traitement concernant une monochimiothérapie de 1ère ligne par **paclitaxel**, mais cette fois-ci en nanoparticules lié à l'albumine [HERSH2010]. Cependant, cette étude ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de son efficacité et/ou de sa tolérance par rapport à un autre traitement, les données sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 13 page 120).

Taxane en monothérapie de 2ème ligne : cette étude publiée par Hersh *et al.* présente également des données concernant l'administration du **paclitaxel** en nanoparticules lié à l'albumine en monothérapie de 2ème ligne [HERSH2010]. Toutefois, cette étude ne permettant là encore pas une évaluation par recoupement direct de son efficacité et/ou de sa tolérance par rapport à un autre traitement, les données sont également présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 13 page 120).

- ***Sels de platine en monothérapie***

Le mode d'action des sels de platine est homologue à celle des moutardes azotées. Il provoque par réaction avec l'ADN des ponts intracaténaires entre les résidus guanine adjacents. Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une monothérapie par sels de platine (**cisplatine** ou **carboplatine**) en 1ère ou 2ème ligne pour cette population de patients.

- ***Anticorps monoclonal en monothérapie***

Des données d'efficacité et de tolérance en monothérapie de 1ère ou 2ème ligne sont disponibles pour 2 anticorps monoclonaux, l'**intetumumab** (anticorps monoclonal anti-intégrine α_V) et l'**ipilimumab**.

Anticorps monoclonal en monothérapie de 1ère ligne : O'Day *et al.* ont comparé l'**intetumumab**, en monothérapie (5 ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines) et la **dacarbazine** seule à la dose standard auprès de 97 patients naïfs de traitement préalable (N = 58) ou prétraités (N = 39) dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) [ODAY2011]. Il est à noter qu'aucune analyse en sous-groupe prenant en compte les patients ayant reçu les traitements en 1ère ou 2ème ligne spécifiquement n'est disponible dans cette étude.
Aucune différence significative de survie sans progression (critère de jugement principal de l'essai), survie globale ou de contrôle de la maladie n'a été rapportée entre une monothérapie par **dacarbazine** et par **intetumumab** quelle que soit la dose d'anticorps anti-intégrine α_V administrée (5 mg/kg ou 10 mg/kg) (seuls critères pour lesquels une comparaison statistique est disponible) (cf. annexe 1, tableau 4 page 111). Davantage de toxicités sévères ont par ailleurs été observées chez les patients ayant reçu la **dacarbazine** (groupe **dacarbazine** : 45 %, groupes **intetumumab** (5 mg/kg, 10 mg/kg) : 27 %, 13 %). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Les arrêts du traitement en raison de toxicités trop importantes ne sont pas précisés dans l'étude.
Parmi les études retenues, une seule présente des données concernant l'administration d'**ipilimumab** en 1ère ligne [THOMPSON2012]. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir de données issues d'un essai randomisé de phase II évaluant l'intérêt d'ajouter un traitement prophylactique par **budesomide** (9 mg/j pendant 12 semaines puis à dose décroissante jusqu'à arrêt du traitement semaine 16) à l'**ipilimumab** (10 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses)) auprès de 115 patients naïfs de traitement préalable ou prétraités présentant un mélanome de stade III ou IV non résécable [WEBER2009]. Au regard de l'absence d'efficacité du budesomide pour les critères de jugement considérés (proportions de diarrhées de grade ≥ 2 durant les 24 premières semaines, réponse objective au traitement, contrôle de la maladie, survie globale, durée de la réponse et toxicités liées au traitement), les auteurs ont regroupé les données concernant les patients naïfs de traitement préalable issus des 2 groupes (N = 53). Toutefois, cette analyse en sous-groupe ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de l'efficacité et/ou de la tolérance de l'**ipilimumab** par rapport à un autre traitement, les données sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 5 page 112).

Anticorps monoclonal en monothérapie de 2ème ligne : l'**ipilimumab** à la dose de 3 mg/kg administré toutes les 3 semaines (4 doses) a été comparé à une vaccination antitumorale ciblant un antigène présent à la surface des cellules cancéreuses du mélanome (**gp100**) et à une combinaison **ipilimumab** + **gp100** auprès de 676 patients (HLA-A*0201 positif) en progression sous traitement de 1ère ligne dans le cadre d'un essai randomisé de phase III [HODI2010]. Une randomisation 3/1/1 a été mise en place par les auteurs. Ainsi, 403, 137 et 136 patients ont respectivement reçu l'**ipilimumab** + **gp100**, l'**ipilimumab** et le **gp100**. Il est à noter que le protocole permettait :

- un traitement additionnel pour compléter le traitement d'induction en cas de développement de nouvelles lésions ou de progression de lésions existantes ;
- un traitement de réinduction en cas de réévolution après une réponse complète, partielle ou une maladie stable durant plus de 3 mois à partir de la première évaluation tumorale.

Un gain significatif de survie globale (critère de jugement principal de l'essai) a été observé avec l'**ipilimumab** par rapport à la monothérapie par **gp100** avec une réduction du risque de

décès de 34 %. Une réduction significative de 36 % du risque de décès ou progression a également été rapportée. Il est à noter que l'ajout du vaccin à l'**ipilimumab** n'a pas permis d'augmenter la survie globale par rapport à l'**ipilimumab** seul (cf. annexe 1, tableau 6 page 113). Les auteurs ont observé un pourcentage de survie globale en cas de traitement par **ipilimumab** de 45,6 % à 12 mois, 33,2 % à 18 mois et 23,5 % à 24 mois (respectivement 25,3 %, 16,3 % et 13,7 % pour le groupe **gp100**). La réponse objective au traitement et le contrôle de la maladie se sont également avérés significativement plus élevés en cas de traitement par **ipilimumab** par rapport au groupe **gp100**. En revanche, des toxicités sévères de nature immunitaire principalement gastrointestinales ou endocrines ont davantage été observées dans le groupe **ipilimumab** (14,5 % *versus* 3,0 %). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans cette étude. Quatorze décès liés aux traitements ont par ailleurs été rapportés dont 7 associés à des toxicités de nature immunitaire. Leur proportion dans chaque groupe n'est pas précisée dans l'étude. Les arrêts du traitement en raison de toxicités trop importantes ne sont également pas précisés dans l'étude.

Deux équipes ont réalisé des comparaisons de doses d'**ipilimumab** en 2ème ligne dans le cadre d'essais randomisés de phase II :

- 3 mg/kg *versus* 10 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) [HAMID2011A] ;
- 0,3 mg/kg *versus* 3 mg/kg *versus* 10 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) [WOLCHOK2010].

Un traitement de maintenance tous les 3 mois était autorisé dans les 2 essais. Un effet dose-dépendant sur la réponse objective au traitement a été rapporté par les 2 équipes (critère de jugement principal de l'essai publié par Wolchok *et al.*) (cf. annexe 1, tableau 7 page 114). En revanche, les effets sur la survie globale sont contradictoires entre les 2 essais. En effet, seuls Wolchok *et al.* rapportent un effet dose-dépendant sur la survie globale (effet qui se poursuit au-delà de 24 mois). De plus, l'intensification de dose s'accompagne d'une augmentation des toxicités sévères et des toxicités sévères de nature immunitaire induisant davantage d'arrêts du traitement dans les 2 essais. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans ces 2 études.

Un décès lié au traitement (perforation intestinale) a été rapporté dans chaque groupe par Hamid *et al.* [HAMID2011A]. Un décès possiblement lié au traitement selon les auteurs a par ailleurs été rapporté dans le groupe **ipilimumab** 3 mg/kg (infection respiratoire) par Wolchok *et al.* [WOLCHOK2010].

Hamid *et al.* décrivent une association significative entre la réponse clinique à l'**ipilimumab** et l'augmentation des lymphocytes infiltrant les tumeurs au cours des 3 semaines suivant le début du traitement ($p = 0,005$), un niveau initial élevé d'expression des protéines FoxP3 ($p = 0,014$) et IDO (indoléamine 2,3-dioxygénase, $p = 0,012$). En revanche, aucune association significative n'a été rapportée pour les autres biomarqueurs évalués (granzyme B, perforin, CD4, CD8 et CD45RO) [HAMID2011A].

Shahabi *et al.* ont évalué rétrospectivement, à partir de données issues de l'essai publié par Hamid *et al.*, l'association potentielle entre le statut BRAF des patients et la réponse clinique à l'**ipilimumab** (administré à la dose de 3 mg/kg ou 10 mg/kg) [SHAHABI2012]. Parmi les 69 patients pris en compte, la réponse objective et le contrôle de la maladie se sont avérés légèrement inférieurs pour les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ (respectivement 8,8 % *versus* 11,5 % et 26,4 % *versus* 31,5 %). À l'inverse, les auteurs ont rapporté un contrôle durable de la maladie légèrement supérieur pour ces patients (17,6 % *versus* 14,3 %). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude.

L'efficacité de l'**ipilimumab** a également été évaluée en fonction du statut HLA-A*0201 des patients ($N = 522$) et de la dose administrée (3 mg/kg *versus* 10 mg/kg) par Wolchok *et al.* dans le cadre d'une analyse rétrospective réalisée à partir de données issues de 5 études

[WOLCHOK2010A]. Les auteurs rapportent une survie globale, réponse objective et contrôle de la maladie légèrement supérieurs chez les patients HLA-A*0201 positif en cas d'administration d'**ipilimumab** à la dose de 3 mg/kg. Des résultats inverses ont été observés en cas de traitement par **ipilimumab** à la dose de 10 mg/kg (cf. annexe 1, tableau 8 page 115). Là encore, aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude.

Par ailleurs, 6 autres études (dont 1 revue systématique incluant 5 études) toutes non comparatives, présentent des données de survie, réponse ou toxicités sévères liées au traitement relatives à une monothérapie de 2ème par **ipilimumab** administré à la dose de 10 mg/kg [THOMPSON2012] [ODAY2010] [WEBER2008] [KU2010] [FAROLFI2012] [CULVER2011]. Selon les études, synthétisées dans le tableau 5 (cf. page 112), une réponse objective a été observée auprès de 4,6 à 20 % des patients. Cette monothérapie a permis d'obtenir un contrôle de la maladie variant de 21,6 à 41 %. Des données de survie sont également disponibles :

- Survie médiane globale : 8 - 13,6 mois ;
  - survie à 12 mois : 45 % - 50,0 % ;
  - survie à 18 mois : 33,2 % - 39,4 % ;
  - survie à 24 mois : 21 % - 32,8 %.
- Survie médiane sans progression : 2,6 mois - 3,2 mois.

Les principales toxicités sévères observées dans les 6 études sont gastrointestinales (diarrhées : 5,3 % - 14 %, colite : 3 % - 8,4 %, perforation : 4,2 %). De même, des cas de fatigue (3 % - 6,9 %), d'éruption (0 % - 8,3 %) et de douleurs abdominales (1,5 % - 8,4 %) sont fréquemment décrits. Entre 7,7 et 29 % des patients traités par **ipilimumab** en monothérapie de 2ème ligne présentent une toxicité sévère liée au traitement de nature immunitaire notamment gastrointestinale (7,6 % - 15 %), cutanée (1,5 % - 5 %), hépatique (0 % - 7,1 %) ou endocrine (1 % - 3,8 %) pouvant être de longue durée.

- ***Inhibiteur de BRAF en monothérapie***

En 2011, 3 479 patients ont bénéficié d'un test BRAF en France. Le taux de mutations identifiées (V600E, V600K, etc.) a été de 37,6 %[19]. Ces patients porteurs d'une mutation du gène BRAF présentent une plus grande résistance aux chimiothérapies et aux inhibiteurs de l'EGFR provenant notamment d'une activation constitutive de MEK, situé sur la voie de signalisation des MAP kinases et induisant *de facto* un pronostic péjoratif par rapport aux autres patients. Les 2 premiers inhibiteurs de BRAF évalués en monothérapie, dont les résultats en phase III sont disponibles sont le vémurafénib et le dabrafénib.

Inhibiteur de BRAF en monothérapie de 1ère ligne : Chapman *et al.* ont comparé auprès de 675 patients naïfs de traitement préalable et porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ (randomisation 1 pour 1) une monothérapie par **vémurafénib** (960 mg 2 fois par jour) et une chimiothérapie par **dacarbazine** à la dose standard [CHAPMAN2011]. Une augmentation significative en termes de survie globale et de survie sans progression (co-critères de jugement principaux de l'essai) a été observée en cas de traitement par **vémurafénib** avec des réductions du risque de décès et de décès ou progression de respectivement 63 % et 74 % (cf. annexe 1, tableau 9 page 116). À 6 mois, les auteurs ont rapporté une survie globale de 84 % des patients pour le groupe **vémurafénib** et de 64 % pour le groupe **dacarbazine**. La réponse objective au traitement s'est

[19] Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculraire des cancers en 2011. Rapport INCa disponible à l'adresse suivante (décembre 2012) : http://www.e-cancer.fr/publications/59-recherche/627-synthese-de-lactivite-des-plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-en-2011.

également avérée significativement augmentée en cas de traitement par l'inhibiteur de BRAF. Au regard des résultats très positifs de l'essai lors de l'analyse intermédiaire, un amendement fut déposé, autorisant un cross-over du groupe **dacarbazine** vers le groupe **vémurafénib** pour les patients en progression.
Les principales toxicités sévères observées dans les 2 groupes ont été les cas de fatigue, nausées et vomissements. Leurs proportions sont comparables entre les 2 groupes. Davantage de cas de neutropénies ont été rapportés dans le groupe **dacarbazine**. Des effets secondaires cutanés ont par ailleurs été décrits dans le groupe **vémurafénib** spécifiquement. Il s'agit de cas de photosensibilité et d'émergence de prolifération kératinocytaire de type kératoacanthome et carcinome épidermoïde cutané (toutes ces lésions ont été traitées par simple excision). Une diminution de dose ou un arrêt du traitement en raison de toxicités trop importantes ont été requis auprès de 38 % des patients dans le groupe **vémurafénib** contre 16 % dans le groupe **dacarbazine**. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans cette étude.
Le second inhibiteur de BRAF évalué dont les résultats en phase III sont disponibles, le **dabrafénib**, a également été comparé à la **dacarbazine** auprès de patients naïfs de chimiothérapie et porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$. Une randomisation 3 pour 1 a été mise en place par les auteurs [HAUSCHILD2012]. Ainsi, 187 et 63 patients ont respectivement reçu l'inhibiteur de BRAF (150 mg 2 fois par jour) et la **dacarbazine** à la dose standard. Un cross-over vers le groupe **dabrafénib** était autorisé pour les patients en progression sous **dacarbazine**. À l'instar du **vémurafénib**, un gain significatif de survie globale et de survie sans progression (critère de jugement principal de l'essai) a également été observé avec le **dabrafénib** en monothérapie par rapport à la **dacarbazine** avec une réduction significative du risque de décès et de décès ou progression de respectivement 39 % et 65 % malgré le cross-over pratiqué auprès de 44 % des patients.
La réponse objective au traitement s'est également avérée plus élevée en cas de traitement par l'inhibiteur de BRAF (cf. annexe 1, tableau 10 page 117). Selon cette étude, le **dabrafénib** a permis d'obtenir un contrôle de la maladie auprès de 92 % des patients (55 % pour le groupe dacarbazine). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Peu d'effets indésirables sévères ont été rapportés hormis des cas de neutropénie et thrombocytopénie dans le groupe **dacarbazine**. Des effets secondaires cutanés similaires à ceux observés en cas de monothérapie par **vémurafénib** ont été décrits dans le groupe **dabrafénib** (cas de photosensibilité et émergence de prolifération kératinocytaire de type kératoacanthome et carcinome épidermoïde cutané). Toutefois, leurs proportions sont moins importantes dans cet essai. Des cas d'hyperkératose et d'érythrodysesthésie palmoplantaire ont également été rapportés dans ce groupe. Une diminution de dose ou un arrêt du traitement en raison de toxicités trop importantes ont été requis auprès de respectivement 28 % et 3 % patients dans le groupe **dabrafénib** contre 17 % et 3 % dans le groupe **dacarbazine**.

Inhibiteur de BRAF en monothérapie de 2ème ligne : deux études présentent des données de survie, réponse ou toxicités sévères liées au traitement concernant l'administration de **vémurafénib** en 2ème ligne auprès de patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ ou $BRAF^{V600K}$ [SOSMAN2012] [FLAHERTY2010]. Cependant, ces études ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de son efficacité et/ou de sa tolérance par rapport à un autre traitement, les données sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 13 page 121). Par ailleurs, aucune des études retenues ne présente des données concernant l'administration de **dabrafénib** en 2ème ligne.

- ***Inhibiteur de MEK en monothérapie***

Des cas de résistance aux inhibiteurs de BRAF ont été constatés chez certains patients induisant à terme une progression de la maladie. Il s'agit notamment de réactivations de la voie des MAP kinases *via* des activations (mutationnelles ou non) d'autres gènes intervenant sur cette voie (ex : MEK, RAS) ou par activation d'autres voies de signalisation (ex : voie PI3 kinases). Pour palier ce problème de résistance, des équipes ont évalué des molécules capables d'inhiber la voie des MAP kinases plus en aval de BRAF et les ont comparées à une monochimiothérapie. Il s'agit d'inhibiteurs des protéines MEK 1 et MEK 2. Les premiers inhibiteurs de MEK évalués en monothérapie, dont les résultats d'essais randomisés de phase II ou III sont disponibles sont le **tramétinib** et le **sélumétinib**.

Inhibiteur de MEK en monothérapie de 1ère ligne : le **tramétinib** à la dose de 2 mg/j a été comparé à une monochimiothérapie par **dacarbazine** à la dose standard ou **paclitaxel** (175 mg/m² J1 toutes les 3 semaines) auprès de 322 patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ (> 80 % des cas de mutation du gène BRAF) ou $BRAF^{V600K}$ par Flaherty *et al.* [FLAHERTY2012A]. Une randomisation 2 pour 1 a été mise en place par les auteurs. Ainsi, 214 et 108 patients ont respectivement reçu l'inhibiteur de MEK et la monochimiothérapie. Il est à noter qu'environ un tiers des patients inclus dans chaque groupe a eu une chimiothérapie préalable (groupe **tramétinib** : N = 71 (33 %), groupe monochimiothérapie : N = 38 (35 %)). Un cross-over vers le groupe **tramétinib** était autorisé pour les patients en progression sous chimiothérapie.
Un gain significatif de survie sans progression (critère de jugement principal de l'essai) a été observé avec le **tramétinib** par rapport à la monochimiothérapie avec une réduction du risque de décès ou progression de 58 % (cf. annexe 1, tableau 11 page 118). Une réduction significative de 46 % du risque de décès a également été rapportée malgré le cross-over pratiqué auprès de 47 % des patients. À 6 mois, les auteurs ont observé une survie globale de 81 % des patients pour le groupe **tramétinib** et de 67 % pour le groupe monochimiothérapie. La réponse objective au traitement s'est également avérée significativement plus élevée en cas de traitement par l'inhibiteur de MEK. Selon cette étude, le **tramétinib** a permis d'obtenir un contrôle de la maladie auprès de 78 % des patients (39 % pour le groupe monochimiothérapie). Une analyse en sous-groupe prenant en compte spécifiquement les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ montre que la réduction du risque de décès ou progression reste significative. Une autre analyse en sous-groupe incluant uniquement les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ n'ayant pas reçu de traitement préalable montre que la réduction du risque de décès ou progression reste là encore significative. En revanche, le bénéfice apporté par le **tramétinib** perd sa significativité lorsque les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600K}$ sont spécifiquement pris en compte.
Des cas d'éruptions, d'œdème périphérique et de dermatite acnéiforme sévères ont été observés dans le groupe **tramétinib** spécifiquement. Des cas d'atteinte cardiaque avec baisse de la fraction d'éjection ou dysfonction ventriculaire (notamment 2 cas de grade 3), effets oculaires (notamment 1 cas de choriorétinite de grade 3), fatigue et hypertension sévères ont également été observés dans ce même groupe. Aucun cas de second cancer cutané n'a, par ailleurs, été observé. Les principales toxicités sévères rapportées dans le groupe monochimiothérapie sont les cas de fatigue, hypertension, diarrhées, nausées, constipation et vomissements. Une diminution de dose ou un arrêt du traitement en raison de toxicités trop importantes a été requis auprès de respectivement 27 % et 35 % des patients dans le groupe **tramétinib** contre 10 % et 22 % dans le groupe monochimiothérapie. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude.
Un second inhibiteur de MEK, le **sélumétinib**, a été évalué à la dose de 100 mg 2 fois par jour (cycle de 28 jours) et comparé au **témozolomide** (200 mg/m²/j pendant 5 jours (puis période de 23 jours sans traitement)) auprès de 200 patients naïfs de chimiothérapie préalable dans le

cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) [KIRKWOOD2012]. Un cross-over vers le groupe **sélumétinib** était autorisé pour les patients en progression sous **témozolomide**.
Aucune différence significative de survie sans progression (critère de jugement principal de l'essai) ou de survie globale n'a été observée entre les 2 groupes (cf. annexe 1, tableau 12 page 119). Des résultats similaires ont été décrits chez les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$, $BRAF^{V600K}$ ou $BRAF^{V600D}$ spécifiquement. Une autre analyse en sous-groupe montre également une absence de différence significative de survie globale entre les 2 groupes chez les patients porteurs de mutations des gènes BRAF ($BRAF^{V600E}$, $BRAF^{V600K}$ ou $BRAF^{V600D}$) et RAS ($N\text{-}RAS^{Q61K}$ ou $N\text{-}RAS^{Q61R}$). Il est à noter que le cross-over a été pratiqué auprès de 61,5 % des patients. Aucune comparaison statistique de la durée médiane de la réponse et de la réponse objective au traitement entre les 2 groupes n'a été réalisée en raison du faible nombre de réponses selon les auteurs. Les données brutes concernant la réponse au traitement sont néanmoins présentées, en fonction du statut mutationnel des patients dans le tableau 12 (cf. page 119). Aucune donnée relative à la durée médiane de la réponse au traitement n'est disponible dans l'étude.
Selon cette étude, le **sélumétinib** a permis d'obtenir un contrôle de la maladie auprès de 51,1 % des patients porteurs d'une mutation du gène BRAF ($BRAF^{V600E}$, $BRAF^{V600K}$ ou $BRAF^{V600D}$), 50,9 % des patients porteurs de mutations des gènes BRAF ($BRAF^{V600E}$, $BRAF^{V600K}$ ou $BRAF^{V600D}$) et RAS ($N\text{-}RAS^{Q61K}$ ou $N\text{-}RAS^{Q61R}$) et de 52,0 % des patients sans prise en compte du statut mutationnel pour ces 2 gènes (respectivement 53,6 %, 54,4 % et 46,9 % pour le groupe **témozolomide**). Davantage de cas de toxicités sévères ont été rapportés dans le groupe **sélumétinib** (57,6 % *versus* 37,9 %). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Des cas de dermatite acnéiforme, diarrhées et pyrexie sévères ont par ailleurs été observés dans ce groupe spécifiquement. En revanche, les cas d'œdème périphérique, vomissements, fatigue et nausées ont été plus fréquemment décrits dans le groupe **témozolomide**. Mais là encore, aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Un décès lié au traitement a par ailleurs été rapporté dans le groupe **sélumétinib** (arrêt cardiorespiratoire).

Inhibiteur de MEK en monothérapie de 2ème ligne : selon une analyse en sous-groupe menée par Flaherty *et al.* et prenant en compte spécifiquement les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ ayant reçu un traitement préalable, il y a un gain significatif de survie sans progression en cas de traitement par **tramétinib** (2 mg/j) par rapport à une monothérapie par **dacarbazine** à la dose standard ou **paclitaxel** (175 mg/m² toutes les 3 semaines) avec une réduction du risque de décès ou progression de 48 % (cf. annexe 1, tableau 11 page 118) [FLAHERTY2012A]. Il n'y a pas de données de survie globale, réponse ou toxicités sévères liées au traitement disponibles dans cette étude concernant cette sous-population de patients. Par ailleurs, il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 2007, présentant des données concernant l'administration de **sélumétinib** en 2ème ligne.

- ***Autres traitements en monothérapie***

Autres traitements en monothérapie de 1ère ligne : 5 études présentent des données de survie, réponse ou toxicités sévères liées au traitement concernant les monothérapies suivantes :

- 1 vaccin thérapeutique autologue (**vitespen**) [TESTORI2008] ;
- 1 inhibiteur multikinase (**sorafénib**) [OTT2010] ;
- 1 inhibiteur de survivine (**YM155**) [LEWIS2011] ;
- 2 cytokines (**interleukine 2**, **interleukine 18 humaine recombinante**) [PETRELLA2007] [TARHINI2009].

Quatre études présentent des données qui ne permettent pas une évaluation par recoupement direct de l'efficacité et/ou de la tolérance des traitements par rapport à un autre traitement en raison du design de l'étude (études non comparatives, étude comparant plusieurs doses d'une même molécule sans autre comparateur). Il s'agit des études évaluant l'inhibiteur multikinase, l'inhibiteur de survivine et les 2 cytokines. Aussi, les données de survie, réponse et toxicités sévères liées aux traitements disponibles dans ces études sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 13 page 120).
L'intérêt du vaccin thérapeutique autologue **vitespen** (complexe formé d'un peptide et d'une glycoprotéine de choc thermique dérivée de la tumeur du patient, réinjecté au patient après purification pour induire une immunité antitumorale) en monothérapie a été évalué et comparé à un groupe contrôle par Testori *et al.* dans le cadre d'un essai randomisé de phase III [TESTORI2008]. Les patients inclus dans le groupe contrôle pouvaient recevoir tout traitement comportant au moins une dose minimale cumulée d'**interleukine 2** (60 millions U/m²) et/ou **dacarbazine** (1 000 mg/m²)/**témozolomide** (600 mg/m²) et/ou résection tumorale complète avec ou sans thérapie additionnelle et/ou toute thérapie autorisée pour le traitement de cette pathologie. Pour être inclus dans l'essai, les patients ne devaient pas avoir reçu de traitement préalable pour la maladie métastatique ou de traitement par **interleukine 2** et/ou **dacarbazine/témozolomide** lors des 12 derniers mois. Une randomisation 2 pour 1 a été mise en place par les auteurs. Ainsi, 215 et 107 patients ont respectivement reçu le vaccin thérapeutique et le traitement contrôle.
Cet essai n'a pas montré de différence significative de survie globale (critère de jugement principal de l'essai) entre les 2 groupes (HR = 1,29 [IC95 : 0,86 ; 1,96], p = 0,25). Deux toxicités sévères (grade 4) possiblement liées à l'injection du vaccin thérapeutique autologue selon les auteurs ont été décrites (troubles fonctionnels de la thyroïde (N = 1), cellulite 5 jours après la dernière injection (N = 1)). Aucune donnée relative à la survie sans progression, réponse aux traitements, durée de la réponse ou aux toxicités sévères observées dans le groupe contrôle n'est disponible dans cette étude. Il est à noter également que les proportions de patients naïfs de traitement préalable et de patients prétraités dans chaque groupe ne sont pas précisées dans l'étude.
Autres traitements en monothérapie de 2ème ligne : 7 études présentent des données de survie, réponse ou toxicités sévères liées au traitement concernant les monothérapies suivantes :

- 1 inhibiteur de KIT (**imatinib**) [GUO2011] [KIM2008] [CARVAJAL2011] ;
- 1 inhibiteur des récepteurs VEGF (vascular endothelial growth factor) 1, 2 et 3 (**axitinib**) [FRUEHAUF2011] ;
- 2 cytokines (**interleukine 2 (bolus)**, **interleukine 2 conjuguée à une toxine diphtérique**) [TARHINI2007] [TELANG2011] ;
- 1 inhibiteur d'histone déacétylase (**entinostat**) [HAUSCHILD2008A].

Cependant, ces études ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de l'efficacité et/ou de la tolérance des traitements par rapport à un autre traitement en raison du design de l'étude (études non comparatives, étude comparant plusieurs doses d'une même molécule sans autre comparateur), les données sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 13 page 121).

❖ Associations de molécules

- ***Association d'un agent alkylant et d'un anticorps monoclonal***

Association d'un agent alkylant et d'un anticorps monoclonal en 1ère ligne : les premières associations évaluées, dont les résultats d'essais randomisés de phase II ou III sont disponibles sont les suivantes :

- **dacarbazine** + **ipilimumab** [ROBERT2011A] [HERSH2011] ;
- **dacarbazine** + **intetumumab** [ODAY2011] ;

- **dacarbazine** + **étaracizumab** (anticorps anti-intégrine $\alpha_V\beta_3$) [HERSEY2010].

L'association **dacarbazine** + **ipilimumab** (respectivement administrés aux doses de 850 mg/m² et 10 mg/kg semaines 1, 4, 7 et 10 puis **dacarbazine** seule toutes les 3 semaines jusqu'à la semaine 22) a été comparée à la **dacarbazine** seule auprès de 502 patients naïfs de traitement préalable par Robert *et al.* dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) [ROBERT2011A]. En cas de réponse objective ou de maladie stable à 6 mois (phase d'induction) sans toxicité dose-limitante, les patients pouvaient recevoir l'**ipilimumab** (groupe **ipilimumab** + **dacarbazine**) ou un placébo (groupe **dacarabazine**) tous les 3 mois jusqu'à progression, apparition d'effets indésirables inacceptables ou la fin de l'étude (phase de maintenance).

Un gain significatif de survie globale (critère de jugement principal de l'essai) a été observé en cas d'association **ipilimumab** + **dacarbazine** avec une réduction du risque de décès de 28 % (cf. annexe 1, tableau 14 page 122). La proportion de patients en vie à 12, 24 et 36 mois est également supérieure chez les patients ayant reçu l'association (il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences de survie n'est disponible dans cette étude) :

- 47,3 % [IC95 : 41,0 ; 53,6] *versus* 36,3 % [IC95 : 30,4 ; 42,4] ;
- 28,5 % [IC95 : 22,9 ; 34,2] *versus* 17,9 % [IC95 : 13,3 ; 22,8] ;
- 20,8 % [IC95 : 15,7 ; 26,1] *versus* 12,2 % [IC95 : 8,2 ; 16,5].

Une réduction significative de 24 % du risque de progression a également été rapportée. L'ajout de l'**ipilimumab** a de plus permis d'augmenter significativement la durée médiane de la réponse au traitement. En revanche, le gain observé en termes de réponse objective et de contrôle de la maladie n'atteint pas la significativité.

Le traitement associant l'**ipilimumab** et la **dacarbazine** s'accompagne de toxicités sévères notamment hépatiques (augmentation de l'alanine aminotransférase : 21,9 % *versus* 0,8 % ; augmentation de l'aspartate aminotransférase : 18,2 % *versus* 1,2 %) significativement plus importantes (56,3 % *versus* 27,5 %, $p < 0,001$). Néanmoins, l'administration d'**ipilimumab** n'a pas augmenté significativement le nombre de cas de nausées, vomissements ou myelosuppressions sévères (effets indésirables couramment observés en cas de chimiothérapie par **dacarbazine**). Un décès lié au traitement (hémorragie gastrointestinale) a été rapporté dans le groupe **dacarbazine**. Les arrêts du traitement en raison de toxicités trop importantes ne sont pas précisés dans l'étude.

L'association **ipilimumab** + **dacarbazine** a également été comparée à une monothérapie par **ipilimumab** auprès de 72 patients naïfs de chimiothérapie préalable dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) [HERSH2011]. L'**ipilimumab** et la **dacarbazine** étaient respectivement administrés aux doses de 3 mg/kg toutes les 4 semaines (4 doses) et 250 mg/m² (J1-5) toutes les 3 semaines (maximum de 6 cycles). Un cross-over vers le groupe **ipilimumab** + **dacarbazine** était autorisé pour les patients en progression sous **ipilimumab**. Cette procédure a concerné 13 patients. Le gain de réponse objective (critère de jugement principal de l'essai) et de contrôle de la maladie observé chez les patients ayant reçu l'association n'atteint pas la significativité. À 6 mois, le gain de contrôle de la maladie s'inverse pour devenir plus important dans le groupe **ipilimumab** seul. En revanche, aucune information sur la significativité potentielle de ce gain n'est disponible dans cette étude.

La survie médiane globale et la survie à 12, 24 et 36 mois se sont avérées supérieures en cas d'association (cf. annexe 1, tableau 15 page 123). Son administration s'accompagne toutefois de toxicités et de toxicités de nature immunitaire sévères plus importantes (respectivement 22,9 % *versus* 12,8 % et 17,1 % *versus* 7,7 %). Mais là encore, aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Un décès lié au traitement a été rapporté dans le groupe **ipilimumab** (embolie pulmonaire/sepsis). Un décès possiblement lié au traitement par les auteurs a quant à lui été rapporté dans le groupe

ipilimumab + **dacarbazine** (insuffisance multi-organe aiguë). Les arrêts du traitement en raison de toxicités trop importantes ne sont par ailleurs pas précisés dans l'étude.
O'Day *et al.* ont comparé un anticorps anti-intégrine α_V, l'**intetumumab** (10 mg/kg toutes les 3 semaines) associé à la **dacarbazine** à la dose standard et la **dacarbazine** seule auprès de 64 patients naïfs de traitement préalable (N = 35) ou prétraités (N = 29) dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) [ODAY2011]. Il est à noter qu'aucune analyse en sous-groupe prenant en compte les patients ayant reçu les traitements en 1ère ou 2ème ligne spécifiquement n'est disponible dans cette étude. L'addition de l'**intetumumab** à la **dacarbazine** n'a pas permis d'augmenter significativement la survie sans progression (critère de jugement principal de l'essai), la survie globale ou le contrôle de la maladie par rapport à la **dacarbazine** seule (cf. annexe 1, tableau 16 page 124). Davantage de toxicités sévères ont par ailleurs été observées chez les patients ayant reçu la **dacarbazine** associée à l'**intetumumab** (51 % *versus* 45 %). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans cette étude. Les arrêts du traitement en raison de toxicités trop importantes ne sont pas précisés dans l'étude.
La troisième association, composée de **dacarbazine** et d'un anticorps anti-intégrine, l'**étaracizumab**, plus spécifique que l'**intetumumab** car bloquant l'un des 5 membres de la sous-famille des intégrines α, l'intégrine $\alpha_V\beta_3$, a été comparée à une monothérapie par **étaracizumab** auprès de 112 patients naïfs de traitement préalable dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) [HERSEY2010]. L'anticorps était administré à la dose de 8,0 mg/kg toutes les 3 semaines. La **dacarbazine** était quant à elle administrée à la dose standard.
La réponse objective au traitement, le contrôle de la maladie et la survie médiane sans progression se sont avérés supérieurs pour les patients ayant reçu l'association (cf. annexe 1, tableau 17 page 125). En revanche, l'addition de la **dacarbazine** à l'**étaracizumab** a induit davantage de toxicités hématologiques sévères. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle des différences observées concernant ces critères de jugement n'est disponible dans l'étude. Les arrêts du traitement en raison de toxicités trop importantes ne sont par ailleurs pas précisés dans l'étude.
Par ailleurs, von Moos *et al.* présentent des données de survie et de réponse au traitement concernant une autre association d'un agent alkylant et d'un anticorps monoclonal en 1ère ligne [VONMOOS2012]. Il s'agit de l'association **témozolomide** + **bevacizumab** (anticorps monoclonal anti-VEGF-A (vascular endothelial growth factor A)). Cependant, cette étude ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de son efficacité et/ou de sa tolérance par rapport à un autre traitement, les données sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 40 page 148).
Association d'un agent alkylant et d'un anticorps monoclonal en 2ème ligne : il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 2007, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de ce type d'association en 2ème ligne.

- ***Association d'un agent alkylant et de l'interféron alpha***

L'intérêt d'ajouter une immunothérapie non spécifique du mélanome par **interféron alpha** à la **dacarbazine** (principalement) ou au **témozolomide** a été évalué *via* des analyses en sous-groupes par 3 équipes dans le cadre de méta-analyses sur données publiées [IVES2007] [LUI2007] [SASSE2007]. Il est à noter que seuls Sasse *et al.* décrivent des résultats concernant la réalisation de tests d'hétérogénéité entre les études. Il n'est par ailleurs pas précisé dans ces 3 études si les traitements étaient administrés en 1ère ou 2ème ligne. Enfin, aucune analyse en sous-groupe permettant d'évaluer l'intérêt d'ajouter l'**interféron alpha** à la **dacarbazine** ou au **témozolomide** spécifiquement n'est disponible dans ces études.
Aucune différence significative de survie globale n'a été rapportée par les 2 équipes présentant des résultats pour ce critère de jugement (cf. annexe 1, tableau 18 page 126). Des

résultats similaires concernant la survie à 12 et 24 mois ont été décrits par Sasse *et al.* [SASSE2007]. En revanche, les 3 équipes rapportent un gain significatif de réponse objective au traitement en cas d'addition de l'**interféron alpha** à l'agent alkylant. Il est à noter que la parfaite concordance des résultats décrits par les équipes s'explique notamment par une proportion plus ou moins importante d'études communes incluses dans les différentes analyses en sous-groupes pour les critères de jugement considérés.
Selon Ives *et al.*, cette addition permet également d'augmenter significativement la réponse complète au traitement et la survie sans progression, mais pas la réponse partielle au traitement ni la durée de la réponse (seule équipe à présenter des résultats pour ces critères de jugement). Cependant, elle s'accompagne de toxicités non hématologiques sévères significativement plus importantes. La significativité de l'augmentation des toxicités hématologiques sévères en cas de traitement combiné n'a été atteinte dans la méta-analyse publiée par Sasse *et al.* qu'après prise en compte des études ayant évalué des chimiothérapies administrées à des doses similaires. Il est à noter que les premiers résultats non significatifs décrits par les auteurs étaient accompagnés d'une très forte hétérogénéité entre les études (89 %). Ives *et al.* ont évalué la survenue de thrombocytopénies et neutropénies/leucopénies spécifiquement [IVES2007]. Les auteurs décrivent une augmentation significative des thrombocytopénies et des neutropénies/leucopénies en cas de traitement combiné (aucun test d'hétérogénéité n'est présenté dans cette étude).
Quatre autres études présentent des données de survie, réponse ou toxicités sévères liées au traitement concernant l'association d'un agent alkylant et de l'**interféron alpha** administrée en 1ère ou 2ème ligne :

- **témozolomide** + **interféron alpha** [QUIRT2007] [SPIETH2008] ;
- **témozolomide** + **interféron alpha pégylé** [GUILLOT2008] ;
- **dacarbazine** + **interféron alpha pégylé** [HAUSCHILD2008].

Cependant, ces études ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de l'efficacité et/ou de la tolérance des traitements par rapport à un autre traitement, les données sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 40 page 148).

- ***Association d'un agent alkylant et d'un inhibiteur multikinase***

Association d'un agent alkylant et d'un inhibiteur multikinase en 1ère ligne : l'addition du **sorafénib** (400 mg 2 fois par jour) à la **dacarbazine** administrée à la dose standard a été évaluée auprès de 101 patients naïfs de chimiothérapie préalable dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) [MCDERMOTT2008].
Aucune différence significative de survie sans progression (critère principal de l'essai), survie globale, réponse objective au traitement, contrôle de la maladie ou de durée médiane de la réponse n'a été rapportée par les auteurs (cf. annexe 1, tableau 19 page 127). En revanche, des différences significatives de durée jusqu'à progression et survie sans progression à 6 et 9 mois ont été décrites en faveur de l'association par rapport à la **dacarbazine** seule. Davantage de toxicités sévères (69 % *versus* 50 %) notamment hématologiques (thrombocytopénie, neutropénie et leucopénie) ont été observées chez les patients ayant reçu le **sorafénib** associé à la **dacarbazine,** mais aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Les arrêts du traitement en raison de toxicités trop importantes ne sont par ailleurs pas précisés dans l'étude.
Une seconde étude, dont les résultats ont été publiés depuis 2007, présente des données de survie, réponse et toxicités sévères liées au traitement concernant cette association administrée en 1ère ligne [EISEN2011]. Cependant cette étude ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de son efficacité et/ou de sa tolérance par rapport à un autre traitement, les données sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 40 page 149).

Association d'un agent alkylant et d'un inhibiteur multikinase en 2ème ligne : il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 2007, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de ce type d'association en 2ème ligne.

- ***Association d'un agent alkylant et d'un inhibiteur de la MGMT***

Association d'un agent alkylant et d'un inhibiteur de la MGMT en 1ère ligne : dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 104 patients naïfs de chimiothérapie préalable, Ranson *et al.* ont comparé l'efficacité du **témozolomide** (125 mg/m²/j) associé au **lomeguatrib** (inhibiteur de la O6-methylguanine-DNA methyltransférase (MGMT), protéine réparatrice de l'ADN dont la fonction est de réparer les délétions génomiques induites notamment par les agents alkylants) : 40 mg/j (J1-5) toutes les 4 semaines pour 6 cycles (60 mg/j ou 80 mg/j pour les 20 derniers patients inclus dans ce groupe)) et du **témozolomide** seul administré à la dose de 200 mg/m²/j (J1-5 d'un cycle de 28 jours) [RANSON2007]. Un cross-over vers le groupe **témozolomide** + **lomeguatrib** était autorisé pour les patients en progression sous **témozolomide**.
Vingt-sept patients ont reçu le traitement combiné après progression sous **témozolomide**. Aucune réponse au traitement n'a été observée auprès de ces patients. L'addition du **lomeguatrib** au **témozolomide** n'a pas permis d'augmenter la réponse objective (critère de jugement principal de l'essai), le contrôle de la maladie et la survie médiane globale (cf. annexe 1, tableau 20 page 128). De plus, elle s'accompagne de toxicités sévères hématologiques (neutropénie et thrombocytopénie) et gastrointestinales (vomissements et nausées) plus importantes. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Un arrêt du traitement en raison de toxicités trop importantes (principalement hématologiques (92,6 %)) a par ailleurs été requis auprès de 20 patients dans le groupe **témozolomide** + **lomeguatrib** (38,5 %) et 7 dans le groupe **témozolomide** seul (13,5 %).
Association d'un agent alkylant et d'un inhibiteur de la MGMT en 2ème ligne : il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 2007, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de ce type d'association en 2ème ligne.

- ***Association d'un agent alkylant et d'un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (A et B)***

Association d'un agent alkylant et d'un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline en 1ère ligne : dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 76 patients naïfs de chimiothérapie préalable, Kefford *et al.* ont comparé l'efficacité du **bosentan** (500 mg 2 fois par jour) associé à la **dacarbazine** à la dose standard et de la **dacarbazine** à la dose standard [KEFFORD2010]. L'addition du **bosentan** à la **dacarbazine** n'a pas permis d'augmenter la durée jusqu'à progression (critère de jugement principal de l'essai), la survie globale et la survie sans progression (cf. annexe 1, tableau 21 page 129). De plus, elle s'accompagne de toxicités sévères hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie et anémie) et gastointestinales (vomissements et nausées) plus importantes. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude.
Des cas de fatigue et d'augmentation de l'alanine aminotransférase sévères ont également été observés chez les patients ayant reçu l'association **bosentan** + **dacarbazine**. Un arrêt du traitement en raison de toxicités trop importantes a été requis auprès de 3 patients dans le groupe **dacarbazine** + **bosentan** et de 2 dans le groupe contrôle. Aucune donnée relative à la réponse au traitement n'est par ailleurs disponible dans cette étude.

Association d'un agent alkylant et d'un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline en 2ème ligne : il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 2007, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de ce type d'association en 2ème ligne.

- ***Association d'un agent alkylant et d'un agoniste du récepteur de type Toll 9***

Association d'un agent alkylant et d'un agoniste du récepteur de type Toll 9 en 1ère ligne : Weber *et al.* ont comparé l'efficacité du **PF-3512676** (40 mg/sem (cycle de 3 semaines)) associé à la **dacarbazine** administrée à la dose de 850 mg/m² semaine 1 (cycle de 3 semaines) et de la **dacarbazine** seule dans le cadre d'un essai randomisé de phase II/III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 84 patients naïfs de chimiothérapie préalable (N = 50) ou prétraités (N = 34) [WEBER2009A].
Le contrôle de la maladie et les survies médianes globales et sans progression se sont avérés légèrement moins élevés dans le groupe ayant reçu le traitement combiné (cf. annexe 1, tableau 22 page 130). De plus, l'addition de cet agoniste du récepteur de type Toll 9 s'accompagne de toxicités sévères plus importantes notamment hématologiques (neutropénies, thrombocytopénies et lymphopénies). Des cas de leucopénies, neutropénies fébriles et de toxicités gastrointestinales (nausées, vomissements et reflux gastrointestinal) sévères ont par ailleurs été observés dans le groupe ayant reçu l'association spécifiquement. En revanche, un gain de réponse objective (critère de jugement principal de l'essai) a été rapporté en cas d'addition du **PF-3512676** à la **dacarbazine**. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude pour ces critères de jugement.
Association d'un agent alkylant et d'un agoniste du récepteur de type Toll 9 en 2ème ligne : il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 2007, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de ce type d'association en 2ème ligne.

- ***Association d'une polychimiothérapie incluant un agent alkylant et de 2 cytokines***

L'intérêt d'ajouter une immunothérapie non spécifique du mélanome par **interféron alpha** et **interleukine 2** à une polychimiothérapie a été évalué *via* des analyses en sous-groupes par 3 équipes dans le cadre de méta-analyses sur données publiées [IVES2007] [SASSE2007] [HAMM2008]. Parmi les études incluses dans les différentes analyses, les polychimiothérapies comportaient principalement du **cisplatine** et de la **dacarbazine** associés ou non à la **carmustine** ou un vinka-alkaloïde (**vinblastine** ou **vindésine**) (cf. annexe 1, tableau 23 page 131). Il est à noter qu'aucune analyse en sous-groupe permettant d'évaluer l'intérêt d'ajouter les 2 cytokines à l'une de ces polychimiothérapies spécifiquement n'est disponible dans ces 3 études. Il n'est par ailleurs pas précisé si les traitements étaient administrés en 1ère ou 2ème ligne. De plus, seuls Sasse *et al.* et Hamm *et al.* décrivent des résultats concernant la réalisation de tests d'hétérogénéité entre les études.
Aucune différence significative de survie globale n'a été rapportée par les 3 équipes présentant des résultats pour ce critère de jugement (hétérogénéité entre les études : 27,3 - 32 %). Des résultats similaires concernant la survie à 12 et 24 mois ont été décrits par Sasse *et al.* [SASSE2007]. En revanche, les 3 équipes rapportent un gain significatif de réponse objective au traitement en cas d'addition des 2 cytokines (aucune hétérogénéité entre les études). Il est à noter que la parfaite concordance des résultats décrits par les équipes s'explique notamment par une proportion plus ou moins importante d'études communes incluses dans les différentes analyses en sous-groupes pour les critères de jugement considérés.
Selon Ives *et al.*, l'addition de ces 2 cytokines permet également d'augmenter significativement la réponse partielle au traitement et la survie sans progression, mais pas la réponse complète ni la durée de la réponse (seule équipe à présenter des résultats pour ces critères de jugement) [IVES2007]. Par ailleurs, le gain rapporté par Hamm *et al.* en termes de

durée jusqu'à progression tend vers la significativité sans toutefois l'atteindre (p = 0,06) (seule équipe à présenter des résultats pour ce critère de jugement). Il est à noter que ce résultat non significatif était accompagné d'une hétérogénéité relativement importante entre les études (35,7 %).
Seuls Sasse *et al.* présentent des données concernant les toxicités sévères hématologiques et non hématologiques globales induites par les traitements [SASSE2007]. Une augmentation significative des toxicités non hématologiques a été rapportée en cas d'addition des 2 cytokines (hétérogénéité entre les études : 32 %). Aucune différence en termes de toxicités hématologiques n'a en revanche été rapportée par les auteurs. Cependant, les résultats doivent être considérés avec réserve au regard de l'extrême hétérogénéité entre les études prises en compte dans leur analyse rendant très délicate la quantification des différences concernant ce critère de jugement (hétérogénéité entre les études : 98 %). Ives *et al.* ont par ailleurs évalué la survenue de thrombocytopénies et neutropénies/leucopénies spécifiquement [IVES2007]. Les auteurs décrivent une augmentation significative des thrombocytopénies en cas de traitement combiné, mais pas des neutropénies/leucopénies (aucun test d'hétérogénéité n'est présenté dans cette étude).
L'association d'une polychimiothérapie et de ces 2 cytokines a également été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 395 patients par Atkins *et al.* [ATKINS2008A]. La polychimiothérapie était composée d'un sel de platine (**cisplatine**), un vinka-alkaloïde (**vinblastine**) et d'un agent alkylant (**dacarbazine**). Il est à noter que les traitements ont été administrés en 1ère ligne spécifiquement.
Des résultats concordants avec les résultats des méta-analyses précédemment décrits ont été rapportés par les auteurs en termes de survie globale (critère de jugement principal de l'essai), survie médiane sans progression et de durée médiane de la réponse (cf. annexe 1, tableau 24 page 132). En revanche, le bénéfice de réponse objective au traitement observé en cas d'addition des 2 cytokines n'atteint pas la significativité dans cet essai. Davantage de toxicités sévères notamment hématologiques (thrombocytopénies, anémies et leucopénies), gastrointestinales et hépatiques ont par ailleurs été observées en cas de traitement incluant les 2 cytokines. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude.
Dans le cadre d'une analyse rétrospective réalisée à partir de données issues de 8 essais de phase II/III et incluant 616 patients naïfs de chimiothérapie préalable, Bedikian *et al.* décrivent également des données de survie en cas de traitement associant une polychimiothérapie, l'**interféron alpha** et l'**interleukine 2** [BEDIKIAN2008]. Cette équipe a comparé l'efficacité de cette association et de polythérapies incluant ou non l'**interféron alpha**.
Les auteurs rapportent un bénéfice de survie globale en cas de traitement associant une polychimiothérapie et les 2 cytokines qui s'avère significatif (12,2 mois [IC95 : 10,9 ; 13,5] *versus* 9,1 mois [IC95 : 8,1 ; 10,4], p < 0,001) [BEDIKIAN2008]. Selon cette même étude, le bénéfice observé conserve sa significativité à long terme (survie à 5 ans : 17 % [IC95 : 12 ; 22] *versus* 7 % [IC95 : 5 ; 10], p = 0,0004 ; survie à 10 ans : 15 % [IC95 : 11 ; 20] *versus* 5 % [IC95 : 3 ; 8], p = 0,0001). Un gain de réponse objective a également été rapporté (52 % *versus* 35 %), mais il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans cette étude. Les résultats de cette analyse rétrospective doivent par ailleurs être considérés avec réserve au regard de biais importants. En effet, aucune recherche et sélection bibliographiques systématiques permettant d'obtenir un pool initial de données exhaustif sans biais de sélection n'ont été réalisées. Il s'agit d'une analyse rétrospective d'essais menés au sein de l'université du Texas (MD Anderson Cancer Center). De plus, la méthode employée pour pooler les données n'est que très partiellement décrite.
Cinq autres études présentent des données de survie, réponse ou toxicités sévères liées au traitement concernant l'association d'une polychimiothérapie, de l'**interféron alpha** et de l'**interleukine 2** administrée en 1ère ligne [BAR2008] [ODAY2009] [HESS2007] [RIDOLFI2009]

[MINOR2009]. Les polychimiothérapies comportaient un sel de platine et un agent alkylant associés ou non à un vinka-alkaloïde. Cependant, ces études ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de l'efficacité et/ou de la tolérance des traitements par rapport à un autre traitement, les données sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 40 pages 149 et 150).

- ***Association d'une polychimiothérapie incluant un agent alkylant et d'un antagoniste des récepteurs d'œstrogènes***

Dans le cadre d'une méta-analyse sur données publiées incluant 1 290 patients, Beguerie *et al.* ont évalué l'intérêt d'ajouter le **tamoxifène** à une polychimiothérapie [BEGUERIE2010]. Parmi les 9 études incluses, les polychimiothérapies étaient composées du régime Darthmouth (**dacarbazine** + **cisplatine** + **carmustine**) pour 6 d'entre elles (cf. annexe 1, tableau 25 page 133). Il n'est pas précisé si les traitements étaient administrés en 1ère ou 2ème ligne. Le **tamoxifène** était administré à la dose de 20 mg/j dans 7 des 9 études (les 2 autres l'ayant évalué à la dose de 160 mg/j). Aucune analyse en sous-groupe permettant d'évaluer l'intérêt potentiel du **tamoxifène** en fonction d'un type de polychimiothérapie spécifiquement ou l'effet potentiel de la dose de **tamoxifène** administrée sur la survie, la réponse ou la survenue de toxicités sévères n'est disponible dans cette étude.
Aucune différence significative de survie à 1 an n'a été rapportée (hétérogénéité entre les études : 13 %). Des résultats similaires ont été décrits concernant la survie à 2 ans. Il est à noter qu'aucune information sur la réalisation d'un test d'hétérogénéité entre les études n'est disponible pour ce critère de jugement. En revanche, un gain significatif de réponse objective au traitement en cas d'addition du **tamoxifène** au traitement a été décrit (hétérogénéité entre les études : 23 %). Par ailleurs, aucune augmentation significative de la survenue de toxicités sévères hématologiques (leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie) ou non hématologiques (nausées, vomissements, nephrotoxicité et fièvre) n'a été rapportée. Cependant, les résultats doivent être considérés avec prudence au regard de l'absence d'information concernant la réalisation de tests d'hétérogénéité entre les études pour ces critères de jugement.

- ***Association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK***

Association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK en 1ère ligne : l'addition du **tramétinib** (1 ou 2 mg/j) au **dabrafénib** administré à la dose de 150 mg 2 fois par jour a été évaluée auprès de 162 patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ (N = 137) ou $BRAF^{V600K}$ (N = 25) dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) [FLAHERTY2012B]. Il est à noter qu'environ 1 patient inclus dans l'étude sur 5 a eu une chimiothérapie préalable (groupe **dabrafénib** : N = 12 (22 %), groupe **dabrafénib** + **tramétinib** (1 mg/j) : N = 15 (28 %), groupe **dabrafénib** + **tramétinib** (2 mg/j) : N = 7 (13 %)). Un cross-over vers le groupe **dabrafénib** + **tramétinib** (2 mg/j) était autorisé pour les patients en progression sous **dabrafénib**. Il est à noter que la proportion de patients concernés par ce cross-over n'est pas précisée dans l'étude.
Une diminution des toxicités cutanées tous grades confondus a été rapportée en cas d'addition de l'inhibiteur de MEK à la dose de 2 mg/j (carcinomes épidermoïdes cutanés, papillomes cutanés et hyperkératoses). Cependant, la réduction observée du nombre de carcinomes épidermoïdes cutanés incluant les kératoacanthomes (critère de jugement principal de l'essai) n'a pas atteint la significativité (7 % *versus* 19 %, p = 0,09). Par ailleurs, aucune information sur la significativité potentielle des différences observées pour les autres types de toxicités cutanées n'est disponible dans cette étude. Peu d'effets indésirables sévères ont par ailleurs été rapportés. Il est à noter que des toxicités gastrointestinales sévères (nausées, vomissements et diarrhées) ont été observées spécifiquement en cas de traitement

associant les inhibiteurs de BRAF et de MEK. Des cas de pyrexie, choriorétinopathie et hypertension sévères ont également été rapportés uniquement dans ce groupe. En revanche, les cas de carcinomes épidermoïdes cutanés et de fatigue sévères se sont avérés plus nombreux dans le groupe **dabrafénib** seul. Aucun cas d'hyperkératose, papillome cutané, baisse de la fraction d'éjection ou d'insuffisance cardiaque sévère n'a été rapporté dans les groupes **dabrafénib** et **dabrafénib** + **tramétinib** (2 mg/j). Une réduction de dose en raison de toxicités trop importantes a été requise auprès de 58 % des patients dans le groupe **dabrafénib** + **tramétinib** (2 mg/j) (principalement des cas de pyrexie associés au **dabrafénib**). Aucune information concernant cet élément n'est par ailleurs disponible pour les autres groupes.
Un gain significatif de réponse objective au traitement et de survie sans progression a été observé en faveur de cette association par rapport à la monothérapie par **dabrafénib** avec une réduction de 45 % du risque de décès ou progression (cf. annexe 1, tableau 26 page 134). Une analyse en sous-groupe incluant uniquement les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ montre que la réduction du risque de décès ou progression reste significative. Des résultats comparables ont été rapportés en cas de prise en compte des patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600K}$ spécifiquement. La réduction du risque de décès observée en faveur de l'association n'atteint quant à elle pas la significativité. À 12 mois, la proportion de patients en vie dans le groupe **dabrafénib** + **tramétinib** (2 mg/j) a été de 79 % contre 70 % dans le groupe **dabrafénib** seul. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans cette étude.
Association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK en 2ème ligne : il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 2007, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de ce type d'association en 2ème ligne.

- ***Autres associations***

Parmi les 35 études disponibles, présentant des données sur d'autres associations, 22 d'entre elles ne permettent pas une évaluation par recoupement direct de l'efficacité et/ou de la tolérance des associations par rapport à un autre traitement [WEBER2010] [VIHINEN2010] [EIGENTLER2011] [TARHINI2008] [CLARK2010] [KYTE2011] [WIERZBICKAHAINA2010] [KOTTSCHADE2011] [PFLUGFELDER2011] [HAINSWORTH2010] [GRIGNOL2011] [EGBERTS2011] [PRIETO2012] [PEREZ2009] [DOWNEY2007] [EAGER2009] [YOON2010] [EROGLU2011] [HOFMANN2007A] [ATZPODIEN2007] [QUIRT2007] [ROSENBERG2011]. Aussi, les données de survie, réponse et toxicités sévères liées aux traitements disponibles dans ces études sont présentées sous forme d'un tableau de synthèse (cf. annexe 1, tableau 40 pages 150-153).

Autres associations en 1ère ligne : Middleton *et al.* ont comparé une polythérapie composée de 2 cytokines (**interleukine 2** (2,4 MIU/m² 2 fois par jour pendant 5 jours) et **interféron alpha-2b** (3 MIU/j pendant 7 jours)) et d'un immunomodulateur, l'**histamine dichlorhydrate** (1 mg 2 fois par jour pendant 5 jours) et une monothérapie par **dacarbazine** (850 mg/m² toutes les 3 semaines) auprès de 241 patients naïfs de traitement systémique préalable dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) [MIDDLETON2007].
Aucune différence significative de survie médiane globale (critère de jugement principal de l'essai), survie médiane sans progression et de durée médiane de la réponse n'a été rapportée par les auteurs (cf. annexe 1, tableau 27 page 135). La réponse objective au traitement et le contrôle de la maladie se sont, par ailleurs, avérés comparables (aucun test statistique n'est décrit dans l'étude pour ces 2 critères de jugement). Davantage de toxicités sévères ont été observées en cas d'association des 2 cytokines et de l'immunomodulateur par rapport à la **dacarbazine** (64 % *versus* 44 %) notamment gastrointestinales (nausées et vomissements) ou constitutionnelles (fatigue et maux de tête). De même, la proportion d'arrêts du traitement en raison de toxicités trop importantes s'est également avérée plus importante dans ce groupe

(23 % *versus* 20 %). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude.
Maio *et al.* ont évalué l'intérêt d'ajouter un immunomodulateur, le **thymosin alpha 1** (3 doses différentes : 1,6 mg ; 3,1 mg ; 6,4 mg, J8, 11, 15 et 18) à l'association **dacarbazine** (800 mg/m² toutes les 3 semaines) + **interféron alpha** (3 MU, J11 et 18) et à la **dacarbazine** seule auprès de 488 patients naïfs de chimiothérapie préalable (à l'exception de 5 patients (1 %)) dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1/1/2/2) [MAIO2010]. Aucune différence significative de survies médianes globale et sans progression n'a été rapportée quelle que soit la dose d'immunomodulateur administrée par rapport au groupe contrôle (**dacarbazine** + **interféron alpha**) (cf. annexe 1, tableau 28 page 136). Une augmentation du contrôle de la maladie, de la réponse objective au traitement, de la durée médiane de la réponse, mais également des arrêts du traitement en raison de toxicités trop importantes a, par ailleurs, été observée en cas d'addition de l'immunomodulateur (quelle que soit la dose administrée) par rapport au groupe contrôle. Toutefois, aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans l'étude.
L'intérêt d'ajouter le **cisplatine** (100 mg/m² J1 toutes les 4 semaines) à l'association **dacarbazine** (250 mg/m² J1-5 toutes les 4 semaines) + **vindésine** (3,0 mg/m²/sem) a été évalué par Jungnelius *et al.* dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 326 patients naïfs de chimiothérapie préalable [JUNGNELIUS1998]. Aucune différence significative de survie médiane globale (critère de jugement principal de l'essai) n'a été rapportée (cf. annexe 1, tableau 29 page 137). L'addition du **cisplatine** n'a également pas permis d'augmenter significativement la réponse objective au traitement tout en induisant davantage de toxicités (leucopénie, alopécie et nausées/vomissements). Toutefois, une durée médiane jusqu'à progression significativement plus élevée a été rapportée en cas d'addition du **cisplatine** à l'association **dacarabazine** + **vindésine** (cf. annexe 1, tableau 29 page 137).
Dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 137 patients naïfs de chimiothérapie préalable, Keilholz *et al.* ont évalué l'intérêt d'ajouter le **cisplatine** (100 mg/m² J1) à l'association **interféron alpha** (10 x 10^6 U/m² J1-5) + **interleukine 2** (dose décroissante : 18 mIU/m²/6 heures, 18 mIU/m²/12 heures, 18 mIU/m²/24 heures, 4,5 mIU/m²/24 heures x 3) toutes les 4 semaines [KEILHOLZ1997A]. Un gain significatif de survie sans progression et de réponse objective au traitement a été rapporté en cas de traitement incluant le cisplatine mais au prix d'une toxicité notamment hématologique (anémie, leucopénie, thrombocytopénie) significativement plus élevée (cf. annexe 1, tableau 30 page 138). Aucune différence significative de survie globale (critère de jugement principal de l'essai) n'a été décrite entre les 2 groupes. La différence de durée médiane de la réponse en faveur de l'association n'incluant pas le cisplatine tend quant à elle vers la significativité sans toutefois l'atteindre (p = 0,057).
Glover *et al.* ont évalué l'intérêt d'ajouter un thiophosphate organique, le **WR 2721** (910 mg/m² toutes les 3 semaines) au **cisplatine** (150 mg/m² toutes les 3 semaines en cas d'association et 120 mg/m² toutes les 3 semaines en cas de monothérapie) auprès de 94 patients naïfs de traitement préalable (à l'exception de 20 patients par groupe) dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) [GLOVER2003]. L'essai a été arrêté prématurément après l'inclusion des 94 premiers patients (le protocole de l'étude prévoyant initialement le recrutement de 240 patients) en raison d'un taux de recrutement trop faible (94 patients inclus au cours des 2 premières années). L'addition du WR 2721 a permis d'augmenter la réponse objective au traitement (critère de jugement principal de l'essai) et le contrôle de la maladie, mais au prix d'une toxicité notamment gastrointestinale, rénale et neurologique plus importante (cf. annexe 1, tableau 31 page 139). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences et sur la durée de réponse aux traitements n'est disponible dans l'étude. Aucune différence significative de survie médiane globale n'a par ailleurs été rapportée.

L'intérêt d'ajouter l'**interféron alpha-2b** (1 MU/m²/j) au **bevacizumab** (15 mg/kg toutes les 2 semaines) a été évalué par Varker *et al.* dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 32 patients naïfs de chimiothérapie préalable à l'exception de 3 patients prétraités (9,4 %) [VARKER2007A]. Aucune différence significative de survies médianes globale et sans progression n'a été rapportée (cf. annexe 1, tableau 32 page 140). L'addition de l'**interféron alpha-2b** n'a également pas permis d'augmenter le contrôle de la maladie. En revanche, la réponse objective s'est avéré plus élevée dans le groupe ayant reçu le traitement combiné. Cependant, aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude. Les toxicités sévères liées au traitement se sont avérées comparables dans les 2 groupes, hormis des cas de myalgie et douleurs plus fréquents dans le groupe ayant reçu le traitement combiné et des cas de maux de tête, dyspnée et modification du statut mental plus fréquents dans le groupe **bevacizumab** seul. Mais là encore, aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans l'étude.
L'intérêt d'ajouter le **bevacizumab** (15 mg/kg toutes les 3 semaines) au **carboplatine** (AUC5) associé au **paclitaxel** (175 mg/m²) toutes les 3 semaines a été évalué par Kim *et al.* dans le cadre d'un essai randomisé de phase II mené auprès de 214 patients [KIM2012A]. Une randomisation 2 pour 1 a été mise en place par les auteurs. Ainsi, 143 et 71 patients ont respectivement reçu la polychimiothérapie associée à l'anticorps monoclonal et la polychimiothérapie seule. L'addition de l'anticorps monoclonal n'a pas permis d'augmenter significativement la survie sans progression (critère de jugement principal de l'essai), la survie médiane globale et la réponse objective au traitement (cf. annexe 1, tableau 33 page 141). De plus, davantage de toxicités sévères ont été observées en cas de polythérapie incluant le **bevacizumab** (57,4 % *versus* 44,9 %).
L'intérêt d'ajouter le **cisplatine** (75 mg/m² J1 toutes les 4 semaines) au **témozolomide** (200 mg/m²/j, J1-5 toutes les 4 semaines) a été évalué par Bafalouskos *et al.* dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 127 patients naïfs de chimiothérapie préalable [BAFALOUKOS2005]. Aucune différence significative de survie médiane globale et de durée médiane jusqu'à progression n'a été rapportée (cf. annexe 1, tableau 34 page 142). L'addition du **cisplatine** n'a également pas permis d'augmenter significativement la réponse objective (critère de jugement principal de l'essai) et la durée médiane de la réponse au traitement. Les 2 traitements se sont par ailleurs avérés comparables en termes de toxicités sévères liées au traitement à l'exception d'une proportion de patients ayant présenté des nausées/vomissements significativement plus élevés dans le groupe **témozolomide** + **cisplatine** (cf. annexe 1, tableau 34 page 142). Un arrêt du traitement en raison de toxicités trop importantes a été requis auprès de 3 et 4 % des patients dans les groupes **témozolomide** et **témozolomide** + **cisplatine** respectivement.
Smith *et al.* ont évalué rétrospectivement l'impact de l'addition de l'**interleukine 2** à haute dose (bolus) à un ou plusieurs vaccin(s) thérapeutique(s) sur la réponse au traitement auprès de 684 patients naïfs de chimiothérapie préalable (76 %) ou prétraités (24 %) [SMITH2008]. Les résultats décrits dans cette étude s'avèrent difficilement exploitables en raison du manque d'informations sur la nature des vaccins thérapeutiques évalués et sur la significativité potentielle des différences rapportées hormis une analyse en sous-groupe ayant montré un gain significatif de réponse objective au traitement en cas d'addition du vaccin **gp209-2M** à l'**interleukine 2** (cf. annexe 1, tableau 35 page 143).

Autres associations en 2ème ligne : l'addition du **carboplatine** (200 mg/m²/sem pendant 6 semaines) au **paclitaxel** (80 mg/m²/sem) (pendant 6 semaines) a été évaluée auprès de 40 patients en progression sous chimiothérapie dans le cadre d'un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) par Zimpfer-Rechner *et al.* [ZIMPFERRECHNER2003]. L'essai a été arrêté prématurément après l'inclusion des 40 premiers patients (le protocole de l'étude

prévoyant initialement le recrutement de 242 patients) en raison du manque d'efficacité des 2 traitements selon les objectifs fixés par les auteurs (réponse objective < 10 %). En effet, aucune réponse au traitement n'a été observée dans les 2 groupes (cf. annexe 1, tableau 36 page 144). L'addition du carboplatine n'a *de facto* pas permis d'augmenter la durée médiane jusqu'à progression et la survie médiane globale tout en induisant davantage de toxicités hématologiques.

L'addition du **sorafénib** (400 mg 2 fois par jour (J2 et J19)) à une polychimiothérapie par **paclitaxel** (225 mg/m²) et **carboplatine** (AUC6) (toutes les 3 semaines) a été évaluée auprès de 270 patients en progression sous chimiothérapie incluant de la **dacarbazine** ou du **témozolomide** dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) par Hauschild *et al.* [HAUSCHILD2009].

Aucune différence significative de survie sans progression (critère de jugement principal de l'essai), survie globale, réponse objective au traitement ou de contrôle de la maladie n'a été observée entre les groupes (cf. annexe 1, tableau 37 page 145). De plus, davantage de cas de fatigue, neuropathies ou de toxicités cutanées (éruptions/desquamations, réactions main-pied) sévères ont été observés en cas d'addition de cet inhibiteur multikinase. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans cette étude. Quatre décès liés au traitement ont par ailleurs été rapportés dans le groupe polychimiothérapie + **sorafénib** (sepsis neutropénique (N = 1), sepsis neutropénique + hématome sous-dural (N = 1), hémorragie cérébrale (N = 1), cause non spécifiée (N = 1)).

O'Day *et al.* ont comparé auprès de 81 patients l'association **elesclomol** (agent pro-oxydant, 213 mg/m²) + **paclitaxel** (80 mg/m²) et une monochimiothérapie par **paclitaxel** dans le cadre d'un essai randomisé de phase II [ODAY2009A]. Une randomisation 2 pour 1 a été mise en place par les auteurs. Ainsi, 53 et 28 patients ont respectivement reçu l'association **elesclomol** + **paclitaxel** et la monochimiothérapie. Un cross-over vers le groupe **elesclomol** + **paclitaxel** était autorisé pour les patients en progression sous **paclitaxel**. Cette procédure a concerné 19 patients (68 %).

Une augmentation significative de survie sans progression (critère de jugement principal de l'essai) a été observée en cas de polythérapie avec une réduction du risque de décès ou progression de 42 % (cf. annexe 1, tableau 38 page 146). À 6 mois, les auteurs ont rapporté une survie sans progression de 35 % des patients en cas de traitement combiné et de 15 % pour le groupe monochimiothérapie. En revanche, le gain observé de réponse objective au traitement n'atteint pas la significativité. Les auteurs ont également rapporté un bénéfice de survie globale et de contrôle de la maladie. Cependant, aucune information sur la significativité potentielle des différences rapportées n'est disponible dans l'étude pour ces critères de jugement. Les proportions de toxicités sévères se sont avérées comparables entre les 2 groupes. Aucune comparaison statistique n'a cependant été réalisée concernant ce critère de jugement. Il est à noter que des cas de neutropénies, maux de tête et diarrhées sévères ont été observés dans le groupe **paclitaxel** + **elesclomol** spécifiquement.

L'addition de l'association **dacarbazine** (450 mg/m²) + **cisplatine** (50 mg/m²) + **vindésine** (3 mg/m²) à l'administration de soins de support (nature non décrite) a été évaluée par Hofmann *et al.* dans le cadre d'une étude prospective comparative non randomisée menée auprès de 117 patients prétraités [HOFMANN2011]. Une augmentation significative en termes de survie médiane globale et de contrôle de la maladie a été observée en cas d'addition de l'association incluant un agent alkylant, un sel de platine et un vinka-alkaloïde (cf. annexe 1, tableau 39 page 147). Un gain de réponse objective a également été rapporté cependant aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude pour ce critère de jugement. L'addition de la polychimiothérapie aux soins de support s'est accompagnée de toxicités sévères plus importantes, mais là encore, aucune information sur la significativité potentielle des différences observées n'est disponible.

5.1.2. Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Les conclusions et les niveaux de preuve présentés ci-après ont respectivement été rédigés et attribués au regard des données disponibles issues des 95 articles analysés.

❖ **Molécules en monothérapie**

- ***Agent alkylant/triazène en monothérapie***

La **dacarbazine** est l'agent alkylant/triazène le plus évalué dans le traitement du mélanome. Elle constitue le traitement de référence dans la plupart des études comparatives disponibles.
Le **témozolomide** administré selon un schéma intensif (150 mg/m²/j 7 jours consécutifs toutes les 2 semaines) n'a pas démontré statistiquement sa supériorité en termes de survies médianes globale (niveau de preuve B1) ou sans progression (niveau de preuve B2) par rapport à la **dacarbazine** administrée en 1ère ligne à la dose standard [PATEL2011]. De plus, son administration induit davantage de toxicités sévères notamment hématologiques (niveau de preuve B2) [PATEL2011]. Toutefois, le **témozolomide** administré selon un schéma intensif permet d'obtenir une réponse objective au traitement significativement plus élevée mais sur une durée médiane significativement plus courte (niveau de preuve B2) [PATEL2011]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance du témozolomide en monothérapie de 2ème ligne ou d'un autre triazène en monothérapie de 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Agent alkylant/nitrosourée en monothérapie***

La **fotémustine** a démontré statistiquement sa supériorité en termes de réponse objective au traitement par rapport à la **dacarbazine** administrée en 1ère ligne (niveau de preuve B1) [AVRIL2004]. Toutefois, son administration induit davantage de toxicités hématologiques sévères (niveau de preuve B2) [AVRIL2004]. Ces deux monothérapies s'avèrent par ailleurs comparables en termes de survie médiane globale, durée médiane de la réponse et de durée médiane jusqu'à progression (niveau de preuve B2) [AVRIL2004]. La significativité du gain de durée médiane jusqu'à apparition de métastases cérébrales observé en cas d'administration de **fotémustine** reste à démontrer (niveau de preuve B2) [AVRIL2004]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de la **fotémustine** en monothérapie de 2ème ligne ou d'une autre nitrosourée en monothérapie de 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Taxane en monothérapie***

Le **DHA-paclitaxel** n'a pas démontré statistiquement sa supériorité en termes de survies médianes globales (niveau de preuve B1) ou sans progression (niveau de preuve B2) par rapport à la **dacarbazine** administrée en 1ère ligne à la dose standard [BEDIKIAN2011]. De plus, son administration induit davantage de toxicités sévères notamment hématologiques (niveau de preuve B2) [BEDIKIAN2011]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance du **DHA-paclitaxel** en monothérapie de 2ème ligne (niveau de preuve D).
Les données disponibles concernant l'administration de **paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine** en monothérapie de 1ère ou de 2ème ligne ne permettent pas d'évaluer son efficacité et/ou sa tolérance par rapport à un autre traitement notamment la **dacarbazine** en monothérapie (niveau de preuve D) [HERSH2010]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'un autre taxane en monothérapie de 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Sels de platine en monothérapie***

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une monothérapie par **cisplatine** ou **carboplatine** administrée en 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Anticorps monoclonal en monothérapie***

À l'instar du **témozolomide** et du **DHA-paclitaxel**, l'**intetumumab** en monothérapie de 1ère ligne n'a pas démontré sa supériorité en termes de survie ou de contrôle de la maladie par rapport à la **dacarbazine** administrée à la dose standard (niveau de preuve B2) [ODAY2011]. De plus, son administration s'accompagne également de toxicités sévères plus fréquentes (niveau de preuve B2) [ODAY2011]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cet anticorps monoclonal en monothérapie de 2ème ligne (niveau de preuve D).

Les données disponibles concernant l'administration d'**ipilimumab** en monothérapie de 1ère ligne ne permettent pas d'évaluer son efficacité et/ou sa tolérance par rapport à un autre traitement notamment la **dacarbazine** en monothérapie (niveau de preuve D) [THOMPSON2012].

L'**ipilimumab** administré en monothérapie de 2ème ligne à la dose de 3 mg/kg a montré statistiquement sa supériorité en termes de survie globale (niveau de preuve B1), survie sans progression (niveau de preuve B2), réponse objective au traitement (niveau de preuve B2) et de contrôle de la maladie (niveau de preuve B2) par rapport à une vaccination antitumorale par **gp100** [HODI2010]. En revanche, il induit davantage de toxicités sévères de nature immunitaire (gastrointestinales ou endocrines) (niveau de preuve B2) [HODI2010]. L'augmentation de la dose d'**ipilimumab** administrée à 10 mg/kg permet d'obtenir une réponse objective au traitement plus élevée qu'à 3 mg/kg (niveau de preuve B2) [HAMID2011A] [WOLCHOK2010]. En revanche, les données disponibles ne permettent pas de conclure concernant l'impact de l'effet de dose (3 mg/kg *versus* 10 mg/kg) sur la survie globale (niveau de preuve C) [HAMID2011A] [WOLCHOK2010]. Par ailleurs, l'intensification de dose s'accompagne d'une augmentation des toxicités sévères et des toxicités sévères de nature immunitaire induisant davantage d'arrêts du traitement (niveau de preuve B2) [HAMID2011A] [WOLCHOK2010] [THOMPSON2012] [ODAY2010] [WEBER2008] [KU2010] [FAROLFI2012] [CULVER2011]. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'association potentielle entre la réponse à l'**ipilimumab** et l'augmentation du nombre de lymphocytes infiltrant les tumeurs au cours des 3 semaines suivant le début du traitement ou le niveau initial d'expression des biomarqueurs FoxP3, IDO, granzyme B, perforin, CD4, CD8 et CD45RO (niveau de preuve D) [HAMID2011A]. De même, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'association potentielle entre la réponse à l'ipilimumab et le statut HLA-A*0201 ou BRAF des patients (niveau de preuve D) [SHAHABI2012] [WOLCHOK2010A]. Il n'y a pas de données actuellement disponibles permettant d'évaluer spécifiquement l'efficacité de l'ipilimumab chez les patients préalablement traités par vémurafénib (niveau de preuve D). Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'un autre anticorps monoclonal en monothérapie de 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Inhibiteur de BRAF en monothérapie***

Chez les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$, le **vémurafénib** et le **dabrafénib** administrés en monothérapie de 1ère ligne ont démontré statistiquement leur supériorité en termes de survie sans progression (niveau de preuve B1), survie globale (**vémurafénib** (niveau de preuve B1), **dabrafénib** (niveau de preuve B2)) et de réponse objective au traitement (niveau de preuve B2) par rapport à la **dacarbazine** administrée à la dose standard [CHAPMAN2011] [HAUSCHILD2012]. En revanche, ils induisent des toxicités cutanées

spécifiques (cas de photosensibilité et émergence de prolifération kératinocytaire de type kératoacanthome et carcinome épidermoïde cutané) (niveau de preuve B2) [CHAPMAN2011] [HAUSCHILD2012]. Le **dabrafénib** induit également des hyperkératoses et érythrodysesthésies palmoplantaires (niveau de preuve B2) [HAUSCHILD2012]. Il n'y a pas de données disponibles permettant de comparer par recoupement direct l'efficacité et/ou la tolérance de ces 2 inhibiteurs de BRAF (niveau de preuve D).
Les données disponibles concernant l'administration de **vémurafénib** en monothérapie de 2ème ligne ne permettent pas d'évaluer son efficacité et/ou sa tolérance par rapport à un autre traitement notamment la **dacarbazine** en monothérapie (niveau de preuve D) [SOSMAN2012] [FLAHERTY2010]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance du **dabrafénib** en monothérapie de 2ème ligne ou d'un autre inhibiteur de BRAF en 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Inhibiteur de MEK en monothérapie***

Le **tramétinib** en monothérapie de 1ère ligne a quant à lui démontré statistiquement sa supériorité en termes de survie sans progression (niveau de preuve B1), survie globale (niveau de preuve B2) et de réponse objective au traitement (niveau de preuve B2) par rapport à une monothérapie par **dacarbazine** administrée à la dose standard ou par **paclitaxel** chez des patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ (> 80 % des cas de mutation du gène BRAF) ou $BRAF^{V600K}$ [FLAHERTY2012A]. Cependant, à l'instar du **vémurafénib** et du **dabrafénib**, il induit des toxicités spécifiques (œdèmes périphériques, éruptions et dermatites acnéiformes) (niveau de preuve B2) [FLAHERTY2012A]. Il n'y a pas de données disponibles permettant de comparer par recoupement direct l'efficacité et/ou la tolérance de cet inhibiteur de MEK et de la **dacarbazine** administrée à la dose standard spécifiquement ou de l'un des 2 inhibiteurs de BRAF mentionnés précédemment (niveau de preuve D).
Le **tramétinib** permet d'augmenter significativement la survie sans progression par rapport à une monothérapie par **dacarbazine** administrée à la dose standard ou par **paclitaxel** chez des patients prétraités, porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ (niveau de preuve B2) [FLAHERTY2012A]. Toutefois, en raison de l'absence de données permettant d'évaluer son impact sur la survie globale, la réponse au traitement et sur les toxicités sévères potentiellement induites, l'intérêt de cet inhibiteur de MEK en monothérapie de 2ème ligne ne peut actuellement être confirmé.
Aucune donnée disponible ne permet de comparer par recoupement direct l'efficacité et/ou la tolérance du **sélumétinib** en monothérapie de 1ère ou 2ème ligne et de la **dacarbazine** administrée à la dose standard ou de l'un des 2 inhibiteurs de BRAF mentionnés précédemment (niveau de preuve D). De plus, aucune donnée disponible ne permet une telle comparaison avec le **tramétinib** (niveau de preuve D). Par ailleurs, il n'a pas démontré statistiquement sa supériorité en termes de survie sans progression ou de survie globale par rapport au **témozolomide** chez des patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$, $BRAF^{V600K}$ ou $BRAF^{V600D}$ et naïfs de chimiothérapie préalable (niveau de preuve B2) [KIRKWOOD2012]. Ces 2 monothérapies s'avèrent également comparables en termes de réponse objective au traitement chez ces patients (niveau de preuve B2) [KIRKWOOD2012]. De plus, l'administration de **sélumétinib** en monothérapie induit davantage de toxicités sévères (niveau de preuve B2) [KIRKWOOD2012]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer son efficacité et/ou sa tolérance en 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Autres molécules en monothérapie***

Les données disponibles concernant l'administration en monothérapie de 1ère ligne du **vitespen**, du **sorafénib**, du **YM 155**, de l'**interleukine 2** ou de l'**interleukine 18 humaine recombinante** ne permettent pas d'évaluer leur efficacité et/ou leur tolérance par rapport à un autre traitement notamment la **dacarbazine** en monothérapie (**vitespen** (niveau de

preuve C), autres molécules (niveau de preuve D) [TESTORI2008] [OTT2010] [LEWIS2011] [PETRELLA2007] [TARHINI2009]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer ces molécules en monothérapie de 2ème ligne (niveau de preuve D).
Les données disponibles concernant l'administration en monothérapie de 2ème ligne de l'**imatinib**, de l'**axitinib**, de l'**interleukine 2 (bolus ou conjuguée à une toxine diphtérique)** ou de l'**entinostat** en monothérapie de 2ème ligne ne permettent pas d'évaluer leur efficacité et/ou leur tolérance par rapport à un autre traitement notamment la **dacarbazine** en monothérapie (niveau de preuve D) [GUO2011] [KIM2008] [CARVAJAL2011] [FRUEHAUF2011] [TARHINI2007] [TELANG2011] [HAUSCHILD2008A]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer ces molécules en monothérapie de 1ère ligne (niveau de preuve D).

❖ Associations de molécules

- ***Association d'un agent alkylant et d'un anticorps monoclonal***

L'addition de l'**ipilimumab** (10 mg/kg) à la **dacarbazine** en 1ère ligne a démontré statistiquement sa supériorité en termes de survie globale (niveau de preuve B1), survie sans progression (niveau de preuve B2) et de durée médiane de la réponse au traitement (niveau de preuve B2) par rapport à la **dacarbazine** seule [ROBERT2011A]. Cependant, elle s'accompagne de toxicités sévères notamment hépatiques et de nature immunitaire plus importantes (niveau de preuve B2) [ROBERT2011A]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'intérêt d'ajouter l'**ipilimumab** administré à la dose de 3 mg/kg à la **dacarbazine** par rapport à la **dacarbazine** seule (niveau de preuve D). Cette association ne permet par ailleurs pas d'augmenter significativement la réponse objective au traitement ni le contrôle de la maladie par rapport à une monothérapie par **ipilimumab** administrée à la dose de 3 mg/kg (niveau de preuve B2) [HERSH2011]. De plus, elle s'accompagne de toxicités sévères notamment de nature immunitaire plus importantes (niveau de preuve B2) [HERSH2011]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'impact de cette association sur la survie globale ou sans progression par rapport à l'**ipilimumab** seul (niveau de preuve D). Il n'y a pas non plus de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D).
L'intérêt d'ajouter l'**intetumumab** ou l'**étaracizumab** à la **dacarbazine** en 1ère ligne n'a pas été démontré statistiquement en termes de survie ou de réponse au traitement (niveau de preuve B2) [ODAY2011] [HERSEY2010]. De plus, l'addition de l'étaracizumab s'accompagne de toxicités hématologiques sévères plus fréquentes (niveau de preuve B2) [HERSEY2010]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D). Il n'y a pas non plus de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une autre association de ce type en 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Association d'un agent alkylant et de l'interféron alpha***

L'intérêt d'ajouter une immunothérapie non spécifique du mélanome par **interféron alpha** à la **dacarbazine** ou au **témozolomide** a quant à lui été démontré statistiquement en termes de réponse objective au traitement (niveau de preuve B1) et de survie sans progression (niveau de preuve B2) [IVES2007] [LUI2007] [SASSE2007]. Cependant, cette association n'a pas démontré statistiquement sa supériorité en survie globale (niveau de preuve B1) [IVES2007] [SASSE2007]. De plus, elle s'accompagne de toxicités sévères plus importantes (niveau de preuve B1) [IVES2007] [SASSE2007]. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer cette association en 1ère ou 2ème ligne spécifiquement. Par ailleurs, il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'intérêt d'ajouter cette cytokine à la **dacarbazine** ou au **témozolomide** spécifiquement (niveau de preuve D).

- ***Association d'un agent alkylant et d'un inhibiteur multikinase***

L'intérêt d'ajouter le **sorafénib** à la **dacarbazine** en 1ère ligne n'a pas été démontré statistiquement en termes de survie ou de réponse au traitement (niveau de preuve B2) [MCDERMOTT2008]. De plus, son addition s'accompagne de toxicités hématologiques sévères plus fréquentes (niveau de preuve B2) [MCDERMOTT2008]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D). Il n'y a pas non plus de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une autre association de ce type en 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Association d'un agent alkylant et d'un inhibiteur de la MGMT***

L'addition du **lomeguatrib** au **témozolomide** en 1ère ligne ne permet d'augmenter ni la réponse au traitement ni la survie par rapport au **témozolomide** seul tout en induisant des toxicités sévères hématologiques et gastrointestinales plus importantes (niveau de preuve B2) [RANSON2007]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D). Il n'y a pas non plus de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une autre association de ce type en 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Association d'un agent alkylant et d'un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline***

L'intérêt d'ajouter le **bosentan** à la **dacarbazine** en 1ère ligne n'a pas été démontré statistiquement en termes de survie ou de réponse au traitement (niveau de preuve B2) [KEFFORD2010]. De plus, son addition s'accompagne de toxicités sévères plus fréquentes notamment hématologiques et gastrointestinales (niveau de preuve B2) [KEFFORD2010]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D). Il n'y a pas non plus de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une autre association de ce type en 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Association d'un agent alkylant et d'un agoniste du récepteur de type Toll 9***

L'intérêt d'ajouter le **PF-3512676** à la **dacarbazine** en 1ère ligne n'a pas été démontré statistiquement en termes de survie ou de réponse au traitement (niveau de preuve B2) [WEBER2009A]. De plus, son addition s'accompagne de toxicités sévères plus fréquentes notamment hématologiques et gastrointestinales (niveau de preuve B2) [WEBER2009A]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D). Il n'y a pas non plus de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une autre association de ce type en 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Association d'une polychimiothérapie incluant un agent alkylant et de 2 cytokines***

L'association **cisplatine**, **vinblastine**, **dacarbazine**, **interleukine 2** et **interféron alpha-2b** administrée en 1ère ou 2ème ligne a démontré statistiquement sa supériorité en termes de survie sans progression et de réponse objective au traitement par rapport à cette même association de molécules n'incluant pas les 2 cytokines (niveau de preuve B2) [IVES2007] [SASSE2007] [HAMM2008] [ATKINS2008A]. Toutefois, l'addition de ces 2 cytokines ne permet d'augmenter ni la durée de la réponse (niveau de preuve B2) ni la survie globale (niveau de preuve B1) tout en induisant davantage de toxicités sévères notamment hématologiques, gastrointestinales et hépatiques (niveau de preuve B2) [IVES2007] [SASSE2007] [HAMM2008] [ATKINS2008A]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer cette association par

rapport à la **dacarbazine** en monothérapie de 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D). Les données disponibles concernant les associations suivantes administrées en 1ère ligne ne permettent pas d'évaluer leur efficacité et/ou leur tolérance par rapport à un autre traitement, notamment la **dacarbazine** en monothérapie (niveau de preuve D) :

- **cisplatine** + **dacarbazine** + **interféron alpha-2b** + **interleukine 2** [BAR2008] ;
- **fotémustine** + **cisplatine** + **interféron alpha** + **interleukine 2** [RIDOLFI2009] ;
- **témozolomide** + **cisplatine** + **vinblastine** + **interféron alpha-2b** + **interleukine 2** [MINOR2009].

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de ces 3 associations en 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Association d'une polychimiothérapie incluant un agent alkylant et d'un antagoniste des récepteurs d'œstrogènes***

L'intérêt d'ajouter le **tamoxifène** à une polychimiothérapie incluant la **dacarbazine**, le **cisplatine** et la **carmustine** est statistiquement confirmé concernant la réponse objective au traitement sans augmentation de la survenue de toxicités sévères, mais pas concernant la survie globale (niveau de preuve C) [BEGUERIE2010]. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer cette association en 1ère ou 2ème ligne spécifiquement (niveau de preuve D). Elles ne permettent pas d'évaluer également cette association par rapport à la **dacarbazine** seule (niveau de preuve D). Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une autre association de ce type en 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK***

Chez les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ ou $BRAF^{V600K}$, l'intérêt d'ajouter le **tramétinib** au **drabafénib** a été statistiquement confirmé en termes de réponse objective au traitement et de survie sans progression (niveau de preuve B2) [FLAHERTY2012B]. Cependant, cette association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK n'a pas démontré statistiquement sa supériorité concernant la survie globale et la diminution des toxicités cutanées (niveau de preuve B2) par rapport au **dabrafénib** seul (niveau de preuve B2) [FLAHERTY2012B]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D). Il n'y a pas non plus de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance d'une autre association de ce type en 1ère ou 2ème ligne (niveau de preuve D).

- ***Autres associations***

L'association de l'**interleukine 2**, l'**interféron alpha-2b** et de l'**histamine dichlorhydrate** administrée en 1ère ligne n'a pas démontré statistiquement sa supériorité en termes de survie (survies médianes globale (niveau de preuve B1) et sans progression (niveau de preuve B2)) ou de réponse au traitement (niveau de preuve B2) par rapport à la **dacarbazine** seule [MIDDLETON2007]. De plus, cette association s'accompagne de toxicités sévères notamment gastrointestinales ou constitutionnelles plus importantes (niveau de preuve B2) [MIDDLETON2007]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D).

L'intérêt d'ajouter l'immunomodulateur **thymosin alpha 1** à l'association **dacarbazine** + **interféron alpha** en 1ère ligne n'a également pas été démontré statistiquement en termes de survie et de réponse au traitement (niveau de preuve B2) [MAIO2010]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'intérêt d'ajouter cet immunomodulateur à l'association **dacarbazine** + **interféron alpha** en 2ème ligne (niveau de preuve D).

L'addition du **cisplatine** à l'association **dacarbazine** + **vindésine** en 1ère ligne ne permet d'augmenter ni la réponse au traitement (niveau de preuve B2) ni la survie globale (niveau de

preuve B1) tout en induisant davantage de toxicités (niveau de preuve B2) [JUNGNELIUS1998]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association par rapport à la **dacarbazine** seule (niveau de preuve D). Il n'y a pas non plus de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D).
L'addition du **cisplatine** à l'association **interféron alpha** + **interleukine 2** en 1ère ligne permet d'augmenter la survie sans progression et la réponse objective au traitement, mais au prix d'une toxicité notamment hématologique significativement plus élevée (niveau de preuve B2) [KEILHOLZ1997A]. De plus, elle ne permet pas d'augmenter ni la survie globale (niveau de preuve B1) ni la durée médiane de la réponse (niveau de preuve B2) [KEILHOLZ1997A]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D).
L'addition du **WR 2721** au **cisplatine** en 1ère ligne ne permet pas d'augmenter la survie médiane globale (niveau de preuve C) [GLOVER2003]**.** Les données disponibles ne permettent pas de conclure concernant l'impact de cette addition sur la réponse au traitement et la survenue de toxicités sévères potentiellement induites (niveau de preuve C). Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D).
L'intérêt d'ajouter l'**interféron alpha-2b** au **bevacizumab** en 1ère ligne n'a pas été démontré statistiquement en termes de survie et de réponse au traitement (niveau de preuve C) [VARKER2007A]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D).
L'intérêt d'ajouter le **bevacizumab** à l'association **carboplatine** + **paclitaxel** n'a pas été démontré statistiquement en termes de survie (niveau de preuve B2) et de réponse au traitement (niveau de preuve B1) [KIM2012A]. Il n'y a pas de données disponibles, permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 2ème ligne (niveau de preuve D).
L'intérêt d'ajouter le **cisplatine** au **témozolomide** en 1ère ligne n'a pas été démontré statistiquement en termes de survie (niveau de preuve B2) et de réponse au traitement (niveau de preuve B1) [BAFALOUKOS2005]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'intérêt d'ajouter ce sel de platine au **témozolomide** en 2ème ligne (niveau de preuve D).
L'addition du **sorafénib** à l'association **paclitaxel** + **carboplatine** en 2ème ligne ne permet pas d'augmenter significativement ni la survie (survie sans progression (niveau de preuve B1) et survie globale (niveau de preuve B2)) ni la réponse au traitement (niveau de preuve B2) [HAUSCHILD2009]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 1ère ligne (niveau de preuve D).
L'addition de l'**elesclomol** au **paclitaxel** en 2ème ligne permet d'augmenter significativement la survie sans progression (niveau de preuve B2) [ODAY2009A]. En revanche, elle ne permet pas d'augmenter significativement la réponse au traitement (niveau de preuve B2). Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact de l'addition de cet agent pro-oxydant sur la survie globale et sur le contrôle de la maladie (niveau de preuve C). Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de cette association en 1ère ligne (niveau de preuve D).
Les données disponibles concernant les associations de molécules suivantes administrées en 1ère ligne ne permettent pas d'évaluer leur efficacité et/ou leur tolérance par rapport à un autre traitement, notamment la **dacarbazine** en monothérapie (niveau de preuve D) :

- **imexon** + **dacarbazine** [WEBER2010] ;
- **bevacizumab** + **dacarbazine** + **interféron alpha-2a** [VIHINEN2010] ;
- **dacarbazine** + **L19-IL-2** (immunocytokine) [EIGENTLER2011] ;
- **témozolomide** + **interleukine 2** [TARHINI2008] ;
- **témozolomide** + **thalidomide** [CLARK2010] ;

- **témozolomide** + **GV1001** (vaccin thérapeutique anti-télomérase) [KYTE2011] ;
- **témozolomide** + **cisplatine** [WIERZBICKAHAINA2010] ;
- **paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine** + **carboplatine** [KOTTSCHADE2011] ;
- **paclitaxel** + **carboplatine** [PFLUGFELDER2011] ;
- **bevacizumab** + **everolimus** (inhibiteur de protéine kinase) [HAINSWORTH2010] ;
- **bevacizumab** + **interféron alpha-2b** [GRIGNOL2011] ;
- **dorafénib** + **interféron alpha-2b pégylé** [EGBERTS2011].

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer ces associations en 2ème ligne hormis pour les associations **paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine** + **carboplatine**, **paclitaxel** + **carboplatine** et **témozolomide** + **thalidomide** (niveau de preuve D).

Les données disponibles concernant les associations de molécules suivantes administrées en 2ème ligne ne permettent pas d'évaluer leur efficacité et/ou leur tolérance par rapport à un autre traitement, notamment la **dacarbazine** en monothérapie (niveau de preuve D) :

- **paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine** + **carboplatine** [KOTTSCHADE2011] ;
- **paclitaxel** + **carboplatine** [PFLUGFELDER2011] ;
- **témozolomide** + **thalidomide** [QUIRT2007] ;
- **ipilimumab** + **interleukine 2** [PRIETO2012] ;
- **cisplatine** + **talabostat** (inhibiteur de peptidase) [EAGER2009] ;
- **docetaxel** (taxane) + **témozolomide** [YOON2010] ;
- **docetaxel** + **vinorelbine everolimus** (vinka-alkaloïde) [EROGLU2011] ;
- **cisplatine** + **carboplatine** [HOFMANN2007A] ;
- **cisplatine** + **gemcitabine** (agent antimétabolite) + **treosulfan** (agent alkylant) [ATZPODIEN2007].

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer ces associations en 1ère ligne hormis pour les associations **paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine** + **carboplatine**, **paclitaxel** + **carboplatine** et **témozolomide** + **thalidomide** (niveau de preuve D).

5.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ?

5.2.1. Synthèse des données de la littérature

Une recherche bibliographique systématique initiale a été réalisée sur la période comprise entre le 1er janvier 2007 et le 4 octobre 2012. En raison du peu de données disponibles, la période de recherche a été étendue (période couverte : 01/01/1997 - 04/10/2012) et les critères de sélection ont été élargis (cf. annexes 2 et 3 pages 170-203). Au final, la stratégie de recherche et de sélection bibliograhiques a permis de retenir 57 articles pour lesquels une analyse critique et une extraction des données a été réalisée (cf. annexes 2-4 pages 170-209).

❖ **Traitement des métastases pulmonaires**

- ***La chirurgie***

Neuf études disponibles, publiées depuis 1997, présentent des données concernant l'efficacité de la chirurgie des métastases pulmonaires [ANDREWS2006] [CASIRAGHI2011] [CONILL2007] [DEWILT2005] [LEO2000] [NEUMAN2007] [OLIARO2010] [OLLILA1998] [PETERSEN2007].

Il est à noter que :

- 5 d'entre elles comportent un effectif inférieur à 50 patients [CONILL2007] [DEWILT2005] [NEUMAN2007] [OLIARO2010] [OLLILA1998] ;
- parmi les 575 patients inclus dans l'étude rétrospective publiée par Casiraghi *et al.*, seuls 33 présentaient un mélanome (5,7 %) [CASIRAGHI2011].

Selon les études, synthétisées dans le tableau 41 (cf. page 154), la mortalité postopératoire est comprise entre 0 et 1,2 %. Seuls Casiraghi *et al.* rapportent des cas de complications majeures (1,4 % : hémothorax, fistule bronchopleurale et chylothorax). Il n'est en revanche pas précisé si ces complications sont survenues chez des patients présentant un mélanome spécifiquement (5,7 % de l'ensemble des patients inclus dans cette étude). Les survies médiane et à 5 ans sont très variables selon les études (respectivement 11 - 35 mois et 6 - 42 %) potentiellement en raison de l'hétérogénéité entre les études concernant notamment :

- le nombre, la taille et le volume des lésions traitées ;
- la proportion de patients pour lesquels une résection à visée curative a été proposée ;
- la proportion de patients pour lesquels une résection complète a été obtenue.

Selon Andrews *et al.* et Conill *et al.*, la durée médiane jusqu'à récidive est comprise entre 5 et 8,4 mois (seules études présentant des données concernant ce critère de jugement). Aucune donnée concernant l'impact d'une métastasectomie pulmonaire sur la qualité de vie des patients n'est décrite dans les 9 études disponibles. De même, il n'y a pas de donnée permettant une évaluation par comparaison directe de l'intérêt de la thoracoscopie par rapport à la thoracotomie.

Selon l'étude rétrospective réalisée par Andrews *et al.*, une chirurgie de rattrapage chez des patients présentant une récidive limitée permet un gain de survie médiane par rapport aux patients qui n'en ont pas bénéficié (non atteint *versus* 20 mois, $p < 0,0001$). Par ailleurs, selon Léo *et al.*, la survie actuarielle globale des patients ayant eu une résection complète est significativement plus longue que les patients ayant eu une résection incomplète (R1-2) (19 mois *versus* 11 mois, $p < 0,001$).

Quatre équipes présentent des résultats issus d'analyses multivariées [CASIRAGHI2011] [NEUMAN2007] [OLLILA1998] [PETERSEN2007] (cf. annexe 1, tableau 42 page 155). Des associations significatives et indépendantes entre la réalisation d'une métastasectomie pulmonaire, l'absence de métastase extrathoracique et la survie globale des patients ont été rapportées par les 2 équipes ayant pris en compte ces facteurs dans leurs analyses multivariées. Des résultats similaires ont été décrits concernant l'association entre un intervalle libre de maladie prolongé (durée entre le diagnostic/traitement de la tumeur primitive et le diagnostic de maladie métastatique) et le gain de survie globale. Néanmoins, il est à noter que cette association tend vers la significativité, sans toutefois l'atteindre dans l'une des 3 analyses potentiellement en raison d'un effectif inclus trop restreint et/ou de la catégorisation utilisée (information non disponible dans l'étude). L'obtention d'une résection complète et une durée de doublement tumoral supérieure à 60 jours sont également associées de manière significative et indépendante à un gain de survie globale. En revanche, ni la voie d'abord ni le type de chirurgie pratiqué ne sont associés à la survie selon Casiraghi *et al.* (unique étude ayant pris en compte ces facteurs dans leur analyse). L'association entre le nombre de métastases pulmonaires et la survie n'est quant à elle pas rapportée systématiquement par les équipes.

- ***La radiothérapie stéréotaxique***

Une étude disponible, publiée depuis 1997, présente des données concernant l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des métastases pulmonaires d'un mélanome métastatique [STINAUER2011]. Il est à noter que :

- cette étude rétrospective comporte un effectif limité (N = 30) incluant également des patients atteints d'un carcinome rénal (N = 13) ;
- environ un quart des lésions traitées n'étaient pas localisées au niveau des poumons (foie : 20,8 %, os : 5,7 % (proportions relatives à l'ensemble des patients inclus dans l'étude (N = 30). Aucune information relative aux patients présentant un mélanome spécifiquement n'est disponible dans l'étude).

L'irradiation en conditions stéréotaxiques a été administrée aux doses de 40-50 Gy, délivrée en 5 fractions, (N = 23) ou de 42-60 Gy, délivrée en 3 fractions (N = 30). Quatorze patients ont également été traités *via* des inhibiteurs multikinases (sorafénib ou sunitinib) et un patient a reçu un traitement par anticorps anti-CTLA-4. Un contrôle local actuariel de 88 % à 18 mois a été décrit pour l'ensemble des patients (aucune information complémentaire concernant la réponse au traitement n'est disponible dans l'étude). Deux cas de toxicité sévère ont été observés (hypoxie 11 mois après traitement (grade 3) chez un patient asthmatique ayant développé des métastases pulmonaires multiples et une pneumonite (grade 3) traitée avec succès par stéroïdes). Il est à noter qu'aucune information relative aux patients présentant un mélanome spécifiquement pour ces différents éléments n'est disponible dans l'étude. Une survie globale médiane de 22,2 mois a été rapportée pour les patients présentant un mélanome spécifiquement.

- ***La thermoablation par radiofréquence***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la thermoablation par radiofréquence dans le traitement des métastases pulmonaires d'un mélanome métastatique.

❖ Traitement des métastases osseuses

- ***La chirurgie***

Deux études disponibles, publiées depuis 1997, présentent des données concernant l'efficacité de la chirurgie des métastases osseuses d'un mélanome [GOKASLAN1998] [WEDIN2012].

Dans le cadre d'une étude rétrospective, Gokaslan *et al.*, rapportent des données concernant la réalisation d'une vertébrectomie, décompression puis reconstruction *via* du ciment de méthyl-métacrylate fixé par des broches auprès de 72 patients présentant des métastases osseuses de cancers primitifs variés [GOKASLAN1998]. La proportion de patients atteints d'un mélanome n'est pas indiquée précisément dans l'étude. De plus, aucune analyse en sous-groupe prenant en compte les patients atteints d'un mélanome spécifiquement n'est disponible dans l'étude. Cinquante-trois patients ont reçu un traitement préalable à la chirurgie par radiothérapie et/ou chimiothérapie.
Parmi les 10 patients atteints d'un mélanome ou d'un sarcome, la survie à 1 an a été de 52 %. Une diminution complète ou partielle significative des douleurs a été observée suite à la chirurgie auprès de 60 des 65 patients évaluables présentant initialement des douleurs suite à la présence de métastases osseuses (92 %, $p < 0,001$). La chirurgie a également permis de diminuer significativement le recours à des produits analgésiques ($p < 0,001$). De plus, une amélioration significative des troubles neurologiques évaluée *via* l'échelle de Frankel a été observée ($p < 0,001$) avec notamment 20 patients ayant récupéré des fonctions neurologiques normales et 27 ayant augmenté d'un grade dans l'échelle. Des complications majeures ont été observées auprès de 14 des 72 patients inclus dans l'étude (hématome épidural (N = 3), pneumonie (N = 3), hémorragie gastrointestinale (N = 2), fuite de liquide céphalorachidien (N = 2), insuffisance rénale (N = 2), perforation caecale (N = 1) et embolie pulmonaire (N = 1)). Les auteurs ont rapporté une mortalité à 30 jours de 3 %.

La seconde étude, également rétrospective, présente des données concernant le rôle de la chirurgie auprès de 31 patients atteints de mélanome de type histologique varié présentant une compression médullaire, des métastases au niveau des membres (humérus, fémur, tibia, cubitus, os du pied) ou du pelvis [WEDIN2012]. La survie médiane à 1 an après la chirurgie pour l'ensemble des patients a été de 13 %. Une survie médiane plus élevée a été observée chez les patients pour lesquels la durée entre le diagnostic de mélanome et la chirurgie est d'au moins 4 ans (2,5 mois *versus* 1,5 mois). En revanche, aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude. Par ailleurs, un gain significatif de survie médiane a été rapporté chez les patients présentant une concentration de lactate deshydrogénase (LDH) durant la période périopératoire inférieure ou égale à 8,0 µkat/L (3,5 mois [0-40] *versus* 1,5 [0-6], $p = 0,042$) ou une hémoglobinémie préopératoire supérieure ou égale à 11,5 mg/dL (4 [2-40] *versus* 1 [0-25], $p = 0,003$). Cependant, aucune analyse multivariée permettant d'évaluer l'indépendance de chaque facteur n'est disponible dans cette étude. Par ailleurs, aucune information sur l'évaluation/prise en compte de la douleur ou des troubles neurologiques n'est disponible dans cette étude. Aucun décès périopératoire ou complication postopératoire majeure n'ont été rapportés. Une réintervention a cependant été requise pour 12 % des interventions (N = 4).

- ***La radiothérapie stéréotaxique***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des métastases osseuses d'un mélanome.

- ***La thermoablation par radiofréquence***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la thermoablation par radiofréquence dans le traitement des métastases osseuses d'un mélanome.

- ***La cryothérapie***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la cryothérapie dans le traitement des métastases osseuses d'un mélanome.

- ***La radiothérapie externe***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la radiothérapie externe dans le traitement des métastases osseuses d'un mélanome.

❖ **Traitement des métastases cutanées**

- ***L'électrochimiothérapie***

Dix études disponibles, publiées depuis 1997, présentent des données concernant l'électrochimiothérapie dans le traitement des métastases cutanées [KIS2011] [ROLS2000] [BYRNE2005] [MATTHIESSEN2011] [QUAGLINO2008] [HELLER1998] [RODRIGUEZCUEVAS2001] [GAUDY2006] [MARTY2006] [CAMPANA2009].

L'agent cytostatique injecté a été la bléomycine pour l'ensemble des études. Dans l'étude publiée par Marty *et al.*, le cisplatine constituait une alternative à la bléomycine, mais les proportions de patients (atteints d'un mélanome spécifiquement) traités par l'une ou l'autre des substances ne sont pas précisées dans cette étude. Par ailleurs, les conditions de réalisation se sont avérées très hétérogènes entre les études concernant le nombre de lésions traitées (au total ou par patient), leur taille ou leur localisation, le nombre de patients inclus, la méthode d'administration de l'agent cytostatique, le type de générateurs d'impulsions électriques, le type d'électrodes, le type d'anesthésie ou la durée de suivi pouvant potentiellement expliquer la grande variabilité des données disponibles. Seules 5 études ont réalisé cette procédure selon des conditions similaires en utilisant les critères ESOPE bien que 2 d'entre elles présentent des données issues notamment de traitements répétés.
Selon les études, synthétisées dans le tableau 43 (cf. page 156), cette technique a permis d'obtenir des réponses objectives et complètes moyennes de 83 % [62-98,8] et 48 % [9-89,3] respectivement pour un total de 1 187 lésions traitées (82 % [62-96] et 51 % [23-66,3] en cas de prise en compte des études ayant utilisé les critères ESOPE spécifiquement (959 lésions traitées)).

Selon Marty *et al.*, seule équipe ayant utilisé le cisplatine, la substance injectée de manière intratumorale qu'il s'agisse de bléomycine ou de cisplatine n'a pas eu d'effet significatif sur la réponse objective au traitement (80,5 % *versus* 79,5 %, p = 0,91) [MARTY2006]. En revanche, les auteurs rapportent un effet de la localisation des lésions sur la réponse objective quelle que soit la substance injectée. En effet, selon cette étude, l'électrochimiothérapie s'avère significativement plus efficace sur les lésions situées sur le tronc par rapport à des lésions localisées au niveau des membres, de la tête ou du cou (92,6 % (tronc) *versus* 79,2 % (membres) *versus* 69,2 % (tête et cou), p = 0,01).
En cas d'injection au niveau des membres, une différence significative a également été rapportée en faveur d'une injection intraveineuse par rapport à une injection intratumorale (seul le niveau de significativité est décrit dans l'étude, p = 0,006). Seule cette étude présente également des données concernant l'évaluation de l'effet potentiel du type d'électrodes ou du

type d'impulsions électriques sur la réponse objective au traitement. Aucune différence significative n'a été rapportée en fonction du type d'électrodes utilisées (88,2 % (électrodes plates (type I)) *versus* 72,0 % (électrodes en ligne (type II)) *versus* 88,6 % (électrodes hexagonales (type III)), p = 0,18) ou de la fréquence à laquelle les impulsions électriques sont appliquées (73,3 % (1 Hz) *versus* 85,4 % (5 000 Hz), p = 0,11). En revanche, l'intensité du courant électrique délivré a eu un effet significatif avec un gain observé en cas d'intensité du courant supérieure à 1,5 A et d'utilisation d'électrodes hexagonales (100 % (> 1,5 A) *versus* 73,3 % (< 1,5 A), p = 0,01). Il est à noter que ces différentes analyses ont été menées à partir d'une population de patients n'incluant pas uniquement des patients atteints d'un mélanome. Aucune analyse en sous-groupe permettant d'évaluer l'effet potentiel de ses différents paramètres de réalisation de cette technique chez des patients atteints d'un mélanome spécifiquement n'est disponible dans l'étude. Par ailleurs, aucune information sur l'effet potentiel de la méthode d'administration de l'agent cytostatique, de la répétition des traitements ou du type d'anesthésie sur la réponse au traitement n'est disponible dans les 10 études.

Aucune équipe n'a rapporté de toxicités sévères liées au traitement en raison notamment de la faible dose d'agent cytostatique injectée dans les différentes études. Des contractions musculaires et des sensations d'inconfort durant chaque impulsion ont été rapportées par l'ensemble des équipes. Cependant, ces manifestations ont systématiquement cessé après les traitements. Des réactions inflammatoires au niveau des lésions traitées ont également été fréquemment décrites. Aucune douleur résiduelle n'a par ailleurs été rapportée. Seuls Marthy *et al.* présentent des données concernant l'évaluation de la douleur par les patients en fonction du type d'anesthésie utilisé *via* une échelle visuelle analogique (graduée de 0 à 100). Parmi les patients ayant eu une anesthésie locale, le niveau médian de douleur évalué a été de 35 [0-100] immédiatement après le traitement et de 20 [0-70] 2 jours après la première évaluation. Parmi les patients ayant eu une anesthésie générale, seule une évaluation après 2 jours a été mise en place. La valeur médiane de la douleur évaluée par ces patients a été de 10 [0-45] et s'est avérée significativement plus faible que pour les patients ayant eu une anesthésie locale (p = 0,05).
Aucune des 10 études disponibles ne permet une comparaison directe de l'efficacité et/ou de la tolérance d'un traitement par électrochimiothérapie et d'un autre traitement locorégional.

- ***La perfusion isolée de membre***

Quatre études disponibles, publiées depuis 1997, dont 2 revues de la littérature incluant 20 et 26 études [MORENORAMIREZ2010] [GRUNHAGEN2006] présentent des données concernant la perfusion isolée de membre dans le traitement des métastases cutanées [MEYER2000] [TAKKENBERG2005]. Une revue de la littérature supplémentaire, incluant 8 études, présente quant à elle des données concernant l'infusion isolée de membre, technique similaire à la perfusion isolée de membre, mais ne nécessitant pas de chirurgie des vaisseaux sanguins (la circulation sanguine est interrompue temporairement durant l'injection des agents cytotoxiques) [KROON2011].

Moreno-Ramirez *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance de cette technique dans le cadre d'une revue systématique incluant 20 études principalement observationnelles (> 90 % des études incluses) [MORENORAMIREZ2010]. Le melphalan (agent alkylant) était systématiquement administré, seul ou associé au TNFα (tumor necrosis factor alpha), à la dactinomycine ou au cisplatine. Des réponses objectives et complètes médianes de respectivement 90,35 % et 58,20 % ont été rapportées par les auteurs (1 587 perfusions, 20 études). Une analyse en sous-groupes a montré un gain de réponse complète en cas d'addition du TNFα au melphalan (réponse complète médiane : 68,9 % (556 perfusions, 12

études) *versus* 46,5 % (562 perfusions, 6 études)). Aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude. Les perfusions à base de TNFα seul ou des associations cisplatine + melphalan ou dactinomycine + melphalan ont été évaluées par 1 seule étude. Leurs données concernant la réponse complète au traitement n'ont *de facto* pu être poolées par les auteurs :

- tNFα : 53 % (19 perfusions) ;
- cisplatine + melphalan : 60 % (54 perfusions) ;
- dactinomycine + melphalan : 45 % (100 perfusions).

Dans le cadre d'une revue de la littérature incluant 26 études (dont 8 études incluses dans la revue publiée par Moreno-Ramirez *et al.*), Grünhagen *et al.* rapportent également un gain de réponse complète en cas d'addition du TNFα au melphalan (réponse complète moyenne : 75,3 % *versus* 59,9 %) [GRUNHAGEN2006]. Là encore, aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude. Il est à noter également qu'aucune analyse poolée des données n'est présentée par les auteurs.

Une seconde analyse en sous-groupe présentée par Moreno-Ramirez *et al.* a montré un gain de réponse complète en cas de perfusions réalisées sous hyperthermie (réponse complète médiane : 61,8 % (544 perfusions, 11 études)) par rapport à des perfusions réalisées en normothermie (réponse complète médiane : 47 % (303 perfusions, 2 études)). Cependant, là encore, aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude. De plus, ces résultats doivent être considérés avec réserve au regard du type de molécules administrées (61 % des perfusions réalisées en hyperthermie étaient composées de melphalan associé au TNFα et 100 % des perfusions réalisées en normothermie étaient composées de melphalan seul) et de l'absence d'information concernant le type d'hyperthermie utilisée (légère, moyenne ou forte). Il est à noter qu'aucune analyse en sous-groupes permettant de prendre en compte le type de molécules administrées (melphalan *versus* melphalan + TNFα) et la température (hyperthermie (légère, moyenne ou forte) *versus* normothermie) n'est disponible dans cette étude. Par ailleurs, aucune analyse poolée en sous-groupes n'est également disponible dans cette étude pour d'autres critères de jugement (réponse au traitement, survie ou toxicité liées au traitement).

Les données disponibles dans cette revue systématique concernant l'influence potentielle de la répétition des perfusions en cas de récidive locorégionale après un premier traitement sur la réponse proviennent d'une seule étude. Aucune différence significative n'a été rapportée en termes de réponse objective, complète ou partielle entre des perfusions répétées (21 perfusions) et des perfusions simples (17 perfusions) (respectivement 72 % *versus* 77 %, 62 % *versus* 65, 10 % *versus* 12 %, p = 0,9).

Des survies médianes globale (8 études) et sans maladie (4 études) de respectivement 36,7 et 16,0 mois ont été rapportées par Moreno-Ramirez *et al.* avec une survie médiane et une survie médiane sans maladie à 5 ans de respectivement 36,5 % et 39,45 %. Selon cette même étude, la proportion médiane de récidive locale après obtention d'une réponse complète est de 40,5 % avec une durée médiane entre la fin des perfusions et l'apparition des récidives locales de 10,5 mois (10 études). Moreno-Ramirez *et al.* présentent également des données de toxicités régionales médianes liées au traitement (1 223 perfusions, 15 études) :

- grade II : 73,53 % ;
- grade III : 17,10 % ;
- grade IV : 2,0 %.

Huit cas d'amputations des membres traités ont également été rapportés (grade V : 0,65 %). Aucune analyse en sous-groupes présentant des données poolées de toxicités liées au traitement notamment en fonction du type de molécules administrées et/ou de la température n'est disponible dans cette étude. Cependant, les auteurs rapportent l'association melphalan + TNFα administrés en hyperthermie comme un facteur prédictif

significatif et indépendant de survenue de toxicités régionales sévères aiguës par rapport au melphalan seul administré en hyper- ou normothermie (OR = 2,7 [IC95 : non précisé ; non précisé], p = 0,013, données issues d'une seule étude incluse dans la revue systématique). Par ailleurs, aucune information sur l'influence potentielle de la durée des perfusions, du type de membres traités (supérieurs ou inférieurs) ou de la nature des vaisseaux auxquels est connectée la machine de circulation extracorporelle sur l'efficacité du traitement n'est disponible dans cette revue systématique.

Dans le cadre d'une étude rétrospective menée auprès de 8 patients présentant des récidives au niveau des membres compromettant sévèrement leurs fonctionnements et non résécables par excision ou ablation par laser CO_2, Takkenberg *et al.* présentent des données d'efficacité et de tolérance concernant ce traitement [TAKKENBERG2005]. Le traitement comportait du melphalan seul (administré en normothermie, N = 1) ou associé au TNFα (administrés en hyperthermie moyenne, N = 7). Deux patients ont également reçu de l'interféron alpha 2 jours avant le traitement. Les auteurs ont rapporté une réponse objective auprès de 7 patients (dont 1 réponse complète) et un intervalle libre de récidive de 6 mois. Aucune toxicité sévère n'a été observée.
Enfin, selon une analyse en sous-groupe (univariée) décrite par Meyer *et al.*, l'administration de melphalan et de dactinomycine en hyperthermie au niveau des membres supérieurs et inférieurs n'a pas d'effet significatif sur la durée jusqu'à progression à distance (39 mois (N = 69) *versus* 35 mois (N : non précisé), p = 0,94) ou sur la survie médiane globale (11 mois (N = 69) *versus* 7 (N : non précisé), p = 0,15) [MEYER2000].

Kroon *et al.* présentent des données de réponse suite à l'infusion isolée de membre dans le cadre d'une revue de la littérature incluant 8 études [KROON2011]. Le melphalan était systématiquement associé à la dactinomycine. Les auteurs rapportent des taux de réponse objective et complète variant de 50 à 100 % et de 23 à 44 % respectivement. Il est à noter qu'aucune analyse poolée des données n'est présentée par les auteurs.

Aucune des 5 études disponibles ne permet de comparer par recoupement direct l'efficacité et/ou la tolérance de la perfusion ou de l'infusion isolée de membre et d'un autre traitement locorégional.

- ***La chirurgie***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la chirurgie des métastases cutanées d'un mélanome.

- ***La cryothérapie***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la cryothérapie dans le traitement des métastases cutanées d'un mélanome.

- ***La radiothérapie externe***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la radiothérapie externe dans le traitement des métastases cutanées d'un mélanome.

- ***L'imiquimod***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer l'imiquimod dans le traitement des métastases cutanées d'un mélanome.

- ***L'immunoembolisation***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer l'immunoembolisation dans le traitement des métastases cutanées d'un mélanome.

❖ **Traitement des métastases hépatiques**

- ***La chirurgie***

Douze études disponibles, publiées depuis 1997, présentent des données concernant la chirurgie des métastases hépatiques [ELIAS1998] [MEYER2000] [HEMMING2000] [REDDY2007] [VANRUTH2001] [ROSE2001] [CARALT2011] [CHUA2010] [WOON2008] [HERMAN2007] [CROOK2006] [PAWLIK2006].

Il y a une très grande hétérogénéité entre les études en termes de :

- proportion de patients pour lesquels un traitement curatif/palliatif était proposé ;
- type de chirurgie réalisée (lobectomie, segmentectomie, etc.) ;
- type de résection obtenue (R0, R1, etc.) ;
- proportion de patients présentant des lésions simples/multiples.

Il est à noter également que 4 équipes ont inclus des patients présentant divers types de cancers primitifs, que les patients atteints d'un mélanome y étaient très minoritaires et qu'aucune analyse en sous-groupe prenant en compte spécifiquement cette population de patients n'est disponible dans ces études [ELIAS1998] [HEMMING2000] [REDDY2007] [VANRUTH2001]. De plus, l'effectif s'avère très modeste pour l'ensemble des études (patients présentant un mélanome : N ≤ 25). Ces différents paramètres impactent directement et de façon plus ou moins importante l'interprétation des données disponibles.
Selon les études, synthétisées dans le tableau 44 (cf. pages 157-158), la survie médiane des patients et les récidives hépatiques observées sont très variables (respectivement : 7 - 28 mois, 0 - 53,3 %).
Selon Rose *et al.*, il y a un bénéfice significatif de survie sans maladie en cas de résection complète par rapport à une résection incomplète (19 mois *versus* 0 mois, p = 0,001) [ROSE2001]. Le bénéfice observé en survie globale par cette même équipe tend vers la significativité sans toutefois l'atteindre (38 mois *versus* 13 mois, p = 0,06).
Selon Reddy *et al.*, le gain de survie globale observé en cas d'absence de maladie macroscopique après résection hépatique n'atteint pas la significativité (HR = 0,63 [IC95 : 0,30 ; 1,35], p = 0,23) [REDDY2007]. En revanche, la significativité du bénéfice de survie globale en cas de résection complète est atteinte dans l'étude publiée par Meyer *et al.* (17 mois *versus* 6 mois, p < 0,0001). La résection tumorale complète est associée de manière indépendante et significative à la survie globale dans l'analyse multivariée décrite par Hemming *et al.* (seul le niveau de significativité est disponible dans l'étude, p = 0,03). Il est à noter également que Reddy *et al.* et Hemming *et al.* ont inclus plusieurs types de cancers dont le mélanome en proportion très minoritaire dans leurs études (respectivement 3 et 13,5 %).

Parmi les 8 études disponibles incluant uniquement des patients présentant un mélanome, aucune d'entre elles ne présente de cas de mortalité postopératoire. Parmi les 4 autres études ayant inclus différents types de cancers, la mortalité postopératoire est comprise entre 0 et 4 %. Cependant, comme mentionné précédemment, aucune information concernant les patients atteints d'un mélanome spécifiquement n'est disponible dans ces études. Les données disponibles, publiées depuis 1997, ne permettent pas d'évaluer l'impact de la chirurgie hépatique sur la qualité de vie des patients. De même, elles ne permettent pas d'évaluer l'impact d'une chirurgie sur la survie et/ou la qualité de vie des patients en fonction du nombre de lésions hépatiques, de leur taille ou de leur localisation.

- ***La thermoablation par radiofréquence***

Trois études disponibles, publiées depuis 1997, présentent des données concernant la thermoablation par radiofréquence dans le traitement des métastases hépatiques [BERBER2005] [AMERSI2006] [NAVARRA2005].

Il est à noter que parmi les 53, 181 et 57 patients respectivement inclus dans les études rétrospectives publiées par Berber *et al.*, Amersi *et al.* et par Navarra *et al.*, seuls 4, 17 et 3 présentaient un mélanome (7,5 %, 9,4 % et 5,3 %).
Cette technique a été évaluée en tant qu'alternative à une intervention chirurgicale pour l'ensemble des patients inclus dans les 3 études. Ces derniers n'étaient en effet pas candidats pour une chirurgie en raison notamment de comorbidités et/ou du nombre de lésions, de leur localisation ou de leur taille.
Une survie médiane globale de 18,5 mois a été rapportée pour les patients présentant un mélanome spécifiquement avec une survie à 1 et 3 ans de respectivement 50 et 25 % [AMERSI2006] [BERBER2005]. Aucune donnée complémentaire de sous-groupe prenant en compte uniquement ces patients n'est disponible dans les 3 études.
Les récidives hépatiques, la mortalité et les complications postopératoires concernant l'ensemble des patients inclus sont variables selon les études (cf. annexe 1, tableau 45 page 159) :

- récidive hépatique : 17 % - 36 % (3 études) ;
- mortalité postopératoire : 0 % - 1,8 % (2 études) ;
- complications postopératoires : 6 % - 14 % (3 études).

Une association significative et indépendante entre le type de repérage utilisé et la survenue de récidives locales a été rapportée par Amersi *et al.* (voie cœlioscopique *versus* voie laparotomique : HR = 2,02 [IC95 : 1,04 ; 3,93], p = 0,04 ; voie percutanée *versus* voie laparotomique : HR = 1,45 [IC95 : 1,53 ; 2,14], p = 0,005) (seule équipe ayant réalisé une analyse multivariée prenant en compte ce facteur pour ce critère de jugement spécifiquement). À l'issue de cette analyse multivariée, la taille des lésions s'est également avérée associée significativement et de manière indépendante à la survenue de récidives locales (> 3 cm *versus* ≤ 3 cm : HR = 1,57 [IC95 : 1,31 ; 2,07], p = 0,004) contrairement au nombre de lésions (N > 3 *versus* N ≤ 3 : HR = 0,69 [IC95 : 0,37 ; 1,33], p = 0,28). Une seconde analyse multivariée est décrite dans l'une des 3 études disponibles. Le nombre de lésions y apparaît associé significativement et de manière indépendante à la survie contrairement à la taille des lésions (seul le niveau de significativité est décrit dans l'étude : p < 0,0001) [NAVARRA2005]. Aucune donnée permettant de comparer l'efficacité de la thermoablation par radiofréquence en fonction du type d'anesthésie choisi (sédation consciente ou anesthésie générale) n'est disponible dans les 3 études.
Aucune des 3 études disponibles ne permet de comparer par recoupement direct l'efficacité et/ou la tolérance de ce traitement et d'un autre traitement locorégional.

- ***La chimioembolisation***

Quatre études disponibles, publiées depuis 1997, présentent des données concernant la chimioembolisation dans le traitement des métastases hépatiques [AHRAR2011] [SHARMA2008A] [KAMAT2008] [BROWN2011].

Les résultats décrits ci-après doivent être considérés avec prudence au regard notamment des éléments suivants :

- parmi les 60, 20 et 6 patients respectivement inclus dans les études rétrospectives publiées par Kamat *et al.*, Sharma *et al.* et par Brown *et al.*, seuls 6, 3 et 4 présentaient un mélanome cutané (10 %, 15 % et 67 %) ;

- parmi les 60 patients inclus dans l'étude de Kamat *et al.*, 33 ont eu une embolisation artérielle hépatique (sans injection de chimiothérapie) et 27 ont eu une chimioembolisation artérielle hépatique. De plus, aucune analyse en sous-groupe permettant d'identifier l'efficacité et/ou la tolérance de la chimioembolisation artérielle hépatique spécifiquement n'est disponible dans cette étude ;
- l'hétérogénéité des substances administrées dans les différents protocoles : cisplatine et/ou paclitaxel [AHRAR2011], cisplatine avec ou sans vinblastine [KAMAT2008], cisplatine + doxorubicine + mitomycine C [SHARMA2008A] et doxorubicine [BROWN2011] ;
- une infusion artérielle hépatique postembolisation a été réalisée auprès de 10 patients dans l'étude publiée par Ahrar *et al.* (vinblastine, vinblastine + dacarbazine, carboplatine + dacarbazine ou dacarbazine) [AHRAR2011].

Dans le cadre d'une étude rétrospective incluant 42 patients dont 38 en progression sous chimiothérapie pour un total de 85 procédures réalisées, Ahrar *et al.* ont rapporté une réponse radiologique et une stabilisation de la maladie auprès de respectivement 38,9 % et 47,2 % des patients permettant d'observer une survie médiane globale et une durée jusqu'à progression de respectivement 7,7 et 6 mois [AHRAR2011]. Selon cette même étude, aucune différence significative de survie n'a été rapportée en fonction de l'administration ou non d'un traitement systémique préalable (p = 0,131). La survenue d'effets indésirables modérés à sévères a été observée après 7 procédures de chimioembolisation (bactériémie (N = 2), ascite (N = 1), abcès hépatique (N = 1), syndrome de lyse tumorale avec insuffisance rénale (N = 1), bactériémie avec insuffisance rénale aiguë (N = 1) et insuffisance rénale aiguë (N = 1)). Aucun décès lié au traitement n'a par ailleurs été rapporté par les auteurs.
À l'instar d'Ahrar *et al.*, aucune réponse complète au traitement n'a été observée par Sharma *et al.* dans le cadre d'une analyse rétrospective menée auprès de 20 patients présentant un mélanome (17 mélanomes oculaires et 3 mélanomes cutanés) non candidats pour une chirurgie notamment en raison du nombre ou de la taille des lésions pour un total de 46 chimioembolisations réalisées [SHARMA2008A]. Un contrôle de la maladie a été rapporté auprès de 65 % des patients permettant d'observer des survies médianes globale et sans progression de respectivement 9 et 6 mois (informations concernant les 3 patients présentant un mélanome cutané spécifiquement non disponibles dans l'étude). Aucune complication ni décès lié au traitement n'ont, par ailleurs, été rapportés par les auteurs.

Kamat *et al.* n'ont également décrit aucune réponse complète au traitement parmi les 11 patients évaluables présentant un mélanome [KAMAT2008]. Une stabilisation a été observée auprès de 3 d'entre eux (27 %). La survie médiane globale rapportée pour ces 11 patients a été de 2,4 mois et 41 % d'entre eux ont développé des complications majeures (aucune description de ces complications n'est disponible pour ces patients spécifiquement).
Brown *et al.* rapportent quant à eux la réalisation de chimioembolisations transartérielles guidées par l'imagerie *via* des perles à élution médicamenteuse (doxorubicine) auprès de 6 patients non candidats à une chirurgie [BROWN2011]. Une réponse objective a été observée pour les 4 patients présentant un mélanome cutané spécifiquement après un suivi de 6 mois. La durée médiane sans progression et la survie médiane globale rapportées par les auteurs ont été de respectivement 12,2 et 12,3 mois pour les 6 patients. Des complications liées au traitement auprès de 2 patients ont été rapportées (nausées, vomissements : N = 1 et douleurs abdominales : N = 1). Il est à noter qu'aucune information concernant les 4 patients présentant un mélanome cutané spécifiquement n'est disponible pour ces 3 critères de jugement. Aucun décès lié au traitement n'a par ailleurs été rapporté.
Aucune des 4 études disponibles ne permet de comparer par recoupement direct l'efficacité et/ou la tolérance de ce traitement et d'un autre traitement locorégional.

- ***La radioembolisation***

Deux études disponibles, publiées depuis 1997, présentent des données concernant la radioembolisation dans le traitement des métastases hépatiques [SATO2008A] [CIANNI2010].

Il est à noter que les 2 équipes ont inclus des patients présentant divers types de cancers, que les patients atteints d'un mélanome y étaient très minoritaires (Sato *et al.* : 3,6 % ; Cianni *et al.* : 0,9 %) et qu'aucune analyse en sous-groupe prenant en compte spécifiquement cette population de patients n'est disponible dans ces études (cf. annexe 1, tableau 46 page 160).

Cette technique a été évaluée en tant qu'alternative à une intervention chirurgicale pour l'ensemble des patients (réfractaires à la chimiothérapie) inclus dans les 2 études.
Dans le cadre d'un essai de phase II incluant 137 patients pour un total de 225 administrations de microsphères marquées à l'yttrium 90, Sato *et al.* ont rapporté une réponse objective et un contrôle de la maladie auprès de respectivement 42,8 % et de 89,8 % des patients permettant d'observer une survie médiane globale de 10 mois et une survie à 1 et 2 ans de respectivement 47,8 % et de 30,9 % [SATO2008A]. Selon cette même étude, la durée médiane de la réponse au traitement a été de 14 mois. Les principaux effets indésirables observés ont été des cas de fatigue (56 %), douleurs abdominales non spécifiques (26 %), nausées (23 %), fièvre (6 %), anorexie (6 %) et diarrhées (6 %). Cinq complications majeures ont par ailleurs été décrites (ulcère gastrointestinal (N = 1) et cholécystite radio-induite (N = 1) nécessitant une chirurgie, bilome nécessitant un drainage percutané (N = 2) et abcès hépatique nécessitant un drainage externe (N = 1)).
Des données comparables de réponse objective (40,9 %), contrôle de la maladie (79,1 %) et survie médiane globale (10,8 mois) ont été décrits par Cianni *et al.* à l'issue d'une étude rétrospective menée auprès de 110 patients en utilisant le même produit radioactif injecté (microsphères marquées à l'ittrium 90) [CIANNI2010]. Les auteurs rapportent également une survie médiane sans progression de 8 mois. Dix complications (1 complication majeure : insuffisance hépatique et 9 complications mineures : gastrite (grade 2, N = 6) et cholécystite (grade 2, N = 3)) ont été observées.
Aucune des 2 études disponibles ne permet de comparer par recoupement direct l'efficacité et/ou la tolérance de ce traitement et d'un autre traitement locorégional.

- ***La radiothérapie stéréotaxique***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des métastases hépatiques d'un mélanome.

- ***La cryothérapie***

Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 1997, permettant d'évaluer la cryothérapie dans le traitement des métastases hépatiques d'un mélanome.

❖ **Traitement des métastases digestives**

- ***La chirurgie***

Onze études disponibles, publiées depuis 1997, présentent des données concernant la chirurgie des métastases digestives [DENGEL2009] [SANKI2009] [WOOD2001] [EIDT2007] [AGRAWAL1999] [BERGER1999] [DEQUANTER2004] [GALLINO2001] [GUTMAN2001] [TESSIER2003] [MEYER2000].

Il est à noter que parmi les 12 patients inclus dans l'étude rétrospective publiée par Eidt *et al.*, seuls 4 présentaient un mélanome (33 %).

Cinq équipes présentent des résultats issus d'analyses multivariées [SANKI2009] [WOOD2001] [AGRAWAL1999] [GUTMAN2001] [MEYER2000]. Des associations significatives et indépendantes entre les facteurs suivants et la survie globale (seul critère de jugement pour lequel une analyse multivariée a été réalisée au sein des 5 études) ont été rapportées :

- réalisation d'une métastasectomie digestive (seul le niveau de significativité est décrit dans l'unique étude ayant pris en compte ce facteur dans leur analyse multivariée : p = ,0001) [WOOD2001] ;
- intervalle entre la première récidive et la première chirurgie digestive d'au moins 40 mois (1 seule étude a pris en compte ce facteur dans leur analyse multivariée : RR = 0,44 [IC95 : 0,20 ; 0,97], p = 0,033) [GUTMAN2001] ;
- intervalle entre le diagnostic de mélanome et la chirurgie digestive inférieur ou égal à 48 mois (1 seule étude a pris en compte ce facteur dans leur analyse multivariée : RR = 0,50 [IC95 : 0,31 ; 0,82], p = 0,0047) [GUTMAN2001] ;
- absence de métastases extra-digestives au moment de la chirurgie digestive ou après sa réalisation (seuls les niveaux de significativité sont décrits dans l'unique étude ayant pris en compte ces facteurs dans leur analyse multivariée : respectivement p < 0,0001 et p = 0,001) [SANKI2009] ;
- concentration sérique préopératoire de la LDH inférieure à 200 u/l (seul le niveau de significativité est décrit dans l'unique étude ayant pris en compte ce facteur dans leur analyse multivariée : p < 0,01) [AGRAWAL1999].

Des résultats similaires ont également été décrits concernant l'association entre la réalisation d'une résection complète et la survie globale par 3 des 4 équipes ayant pris en compte ce facteur dans leur analyse multivariée (RR = 0,32 [IC95 : 0,18 ; 0,55], p = 0,0001 [GUTMAN2001] ; seuls les niveaux de significativité sont décrits pour les 2 autres études : p = 0,0005 [WOOD2001], p < 0,0001 [MEYER2000]). Le gain de survie observé par Agrawal *et al.* n'a pas atteint la significativité en analyse univariée (7,3 mois *versus* 6,3 mois, p = 0,89).
Deux autres équipes rapportent un gain de survie globale observé en cas de résection complète (sans réalisation d'analyse multivariée) :

- survie médiane : 23,5 mois (R0) *versus* 8,9 mois (R1-2), p < 0,0001 [BERGER1999] ;
- survie médiane à 5 ans : 35,7 % (R0) *versus* 0 % (R2) (aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude) [DENGEL2009].

Selon les études, synthétisées dans le tableau 47 (cf. page 161), les données de survie, mortalité postopératoire et de complications postopératoires sont très hétérogènes en raison notamment de la variabilité des localisations métastatiques traitées, du caractère curatif ou palliatif de la chirurgie et de la proportion de patients pour lesquelles une résection complète a été obtenue dans les différentes études :

- survie médiane globale : 6 - 52 mois (9 études) ;
- survie à 1 an : 35 % - 57 % (3 études) ;
- survie à 5 ans : 0 % - 45 % (6 études) ;
- mortalité postopératoire : 0 % - 3,3 % (8 études) ;
- complications postopératoires : 2,5 % - 21 % (8 études).

Aucune des 11 études disponibles ne présente de données de sous-groupe en fonction du caractère curatif ou palliatif de la chirurgie. De plus, seule une étude présente des données de sous-groupes en fonction de la localisation des métastases. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 24 patients ayant eu une chirurgie d'exérèse de métastases situées au niveau du côlon spécifiquement [TESSIER2003]. Selon cette étude, la survie médiane des patients a été de 27,5 mois avec une survie à 1 et 5 ans de respectivement 37 % et 21 %.

5.2.2. Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Les conclusions et les niveaux de preuve, présentés ci-après, ont respectivement été rédigés et attribués au regard des données disponibles issues des 57 articles analysés. Il est à noter que les données disponibles sur les traitements locaux des sites métastatiques d'un mélanome sont limitées. Il existe une forte hétérogénéité des populations incluses dans les études ayant évalué les différentes techniques en termes de type de cancers pris en compte. Il est à noter également un manque de recul concernant certains traitements en cours d'évaluation.

❖ Traitement des métastases pulmonaires

La réalisation d'une métastasectomie pulmonaire avec obtention d'une résection complète (R0) est associée de manière significative et indépendante à un gain de survie globale par rapport à une résection incomplète en induisant une mortalité postopératoire et des complications sévères minimes (niveau de preuve C) [CASIRAGHI2011] [CONILL2007] [OLIARO2010] [ANDREWS2006] [DEWILT2005] [LEO2000] [OLLILA1998]. Il n'y a pas de données disponibles (niveau de preuve D), permettant :

- d'évaluer l'impact d'une métastasectomie pulmonaire sur la qualité de vie ;
- d'évaluer la thermoablation par radiofréquence.

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité et/ou la tolérance de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des métastases pulmonaires chez un patient présentant un mélanome pauci-métastatique (niveau de preuve D) [STINAUER2011].

❖ Traitement des métastases osseuses

La réalisation de vertébrectomie, décompression puis reconstruction *via* du ciment de méthyl-métacrylate fixé par des broches permet d'améliorer significativement la qualité de vie des patients (diminution des troubles neurologiques et de la douleur et *de facto* du recours à des produits analgésiques) (niveau de preuve D) [GOKASLAN1998]. La mortalité liée à ce traitement est très faible (3 %) (niveau de preuve D) [GOKASLAN1998]. Les données disponibles ne permettent pas :

- de définir des critères de sélection/exclusion des patients pour une intervention chirurgicale ;
- d'évaluer l'impact de cette intervention chirurgicale sur la survie des patients ;
- d'évaluer l'impact d'une intervention au niveau de métastases des membres sur la diminution de la douleur ou sur la survie des patients (niveau de preuve D).

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer la radiothérapie stéréotaxique, la thermoablation par radiofréquence, la cryothérapie ou la radiothérapie externe dans le traitement des métastases osseuses d'un mélanome (niveau de preuve D).

❖ Traitement des métastases cutanées

Concernant l'électrochimiothérapie, il n'y a pas de données disponibles permettant de comparer par comparaison directe l'efficacité et/ou la tolérance à un autre traitement locorégional (niveau de preuve D). Les données disponibles concernant l'intérêt de substituer la bléomycine par le cisplatine ne permettent pas de conclure (niveau de preuve D) [MARTY2006]. L'absence d'utilisation systématique d'un protocole commun de réalisation de cette technique (ex : critères ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy : [MIR2006]) ne permet pas d'évaluer de manière satisfaisante l'efficacité de l'électrochimiothérapie dans le traitement des métastases cutanées (niveau de preuve D) [KIS2011] [ROLS2000] [BYRNE2005] [MATTHIESSEN2011] [QUAGLINO2008] [HELLER1998] [RODRIGUEZCUEVAS2001] [GAUDY2006] [MARTY2006] [CAMPANA2009]. Les

données disponibles ne permettent également pas d'évaluer l'effet potentiel de la répétition des traitements sur l'efficacité et/ou la tolérance de cette technique par rapport à un traitement simple (niveau de preuve D) [QUAGLINO2008] [CAMPANA2009]. Le gain d'efficacité observé en cas de traitement de lésions situées au niveau du tronc par rapport à des lésions situées au niveau des membres, de la tête ou du cou reste à confirmer (niveau de preuve D) [MARTY2006]. De même, le gain observé en cas d'injection de l'agent cytostatique en intraveineux pour le traitement de lésions situées au niveau des membres par rapport à une injection intratumorale reste à confirmer (niveau de preuve D) [MARTY2006]. Cette technique s'avère peu toxique et douloureuse. Toutefois, sa réalisation s'accompagne fréquemment de contractions musculaires et de sensations d'inconfort durant les impulsions (manifestations qui cessent systématiquement après traitement), mais également de réactions inflammatoires au niveau des lésions traitées (niveau de preuve D) [KIS2011] [ROLS2000] [BYRNE2005] [MATTHIESSEN2011] [QUAGLINO2008] [HELLER1998] [RODRIGUEZCUEVAS2001] [GAUDY2006] [MARTY2006] [CAMPANA2009].

Concernant la perfusion isolée de membre, il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer par comparaison directe son efficacité et/ou sa tolérance par rapport à un autre traitement locorégional (niveau de preuve D). Elle permet un contrôle local important (niveau de preuve B2) [MORENORAMIREZ2010]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'impact d'un traitement par perfusion isolée de membre sur l'évolution de la maladie ou sur la survie globale (niveau de preuve D). Le gain de réponse au traitement en cas d'addition du TNFα au melphalan n'est pas confirmé statistiquement (niveau de preuve B2) [MORENORAMIREZ2010] [GRUNHAGEN2006]. En revanche, l'addition du TNFα induit une surtoxicité locale significative et potentiellement sévère (niveau de preuve B2) [MORENORAMIREZ2010]. Les données disponibles concernant les éléments suivants ne permettent pas de conclure :

- la température optimale d'administration du traitement (hyperthermie (légère, moyenne ou forte) *versus* normothermie) (niveau de preuve C) [MORENORAMIREZ2010] [TAKKENBERG2005] [MEYER2000] ;
- l'intérêt d'ajouter le TNFα, le cisplatine ou la dactinomycine (actinomycine) au melphalan (niveau de preuve D) [MORENORAMIREZ2010] [TAKKENBERG2005] [MEYER2000] ;
- l'influence potentielle de la répétition des perfusions en cas de récidive locorégionale après un premier traitement sur la réponse (niveau de preuve D) [MORENORAMIREZ2010].

Par ailleurs, il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'influence potentielle de la durée des perfusions, du type de membres traités (supérieurs ou inférieurs) ou de la nature des vaisseaux auxquels est connectée la machine de circulation extracorporelle sur l'efficacité des perfusions (niveau de preuve D).

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer la chirurgie, la cryothérapie, la radiothérapie externe, l'imiquimod ou l'immunoembolisation dans le traitement des métastases cutanées d'un mélanome (niveau de preuve D).

❖ Traitement des métastases hépatiques

Il y a un bénéfice significatif de survie sans maladie en cas de résection complète par rapport à une résection incomplète (niveau de preuve C) [ROSE2001]. Le bénéfice de survie médiane globale n'atteint quant à lui pas systématiquement la significativité (niveau de preuve C) [ROSE2001] [REDDY2007] [MEYER2000] [HEMMING2000]. Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur :

- l'évaluation de l'impact d'une chirurgie sur la survie des patients en fonction du nombre, de la taille ou de la localisation des lésions traitées (niveau de preuve D) ;

- l'évaluation de l'impact d'une chirurgie qu'elle soit curative ou palliative sur la qualité de vie des patients (niveau de preuve D) ;
- la thermoablation par radiofréquence, la chimioembolisation ou la radioembolisation en traitement curatif ou palliatif chez des patients non candidats à une chirurgie quel que soit le protocole employé (niveau de preuve D) [BERBER2005] [AMERSI2006] [NAVARRA2005] [AHRAR2011] [SHARMA2008A] [KAMAT2008] [BROWN2011] [SATO2008A] [CIANNI2010].

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer la radiothérapie stéréotaxique ou la cryothérapie (niveau de preuve D).

❖ Traitement des métastases digestives

La réalisation d'une métastasectomie digestive avec obtention d'une résection complète (R0) est associée de manière significative à un gain de survie globale par rapport à une résection incomplète en induisant une mortalité postopératoire et des complications postopératoires graves peu fréquentes (< 5 %) (niveau de preuve C) [BERGER1999] [GUTMAN2001] [WOOD2001] [MEYER2000] [AGARWALA1999]. Les données disponibles ne permettent pas de définir des critères de sélection/exclusion des patients pour une intervention chirurgicale (niveau de preuve D). Il n'y a pas de données disponibles (niveau de preuve D), permettant :

- d'évaluer l'impact sur la survie d'une métastasectomie digestive en fonction du caractère curatif ou palliatif de la chirurgie spécifiquement ;
- d'évaluer l'impact sur la survie d'une métastasectomie digestive en fonction de la localisation des métastases spécifiquement (intestin grêle, estomac, côlon, etc.) ;
- d'évaluer l'impact d'une métastasectomie digestive sur la qualité de vie en fonction du caractère curatif ou palliatif de la chirurgie et/ou de la localisation des métastases.

5.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ?

5.3.1. Synthèse des données de la littérature

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre le 1er janvier 2007 et le 4 octobre 2012 (cf. annexes 2 et 3 pages 170-203). En raison du manque de données disponibles, les critères de sélection ont été élargis et la période de recherche a été étendue pour certaines molécules (fotémustine, témozolomide, cisplatine et carboplatine (période couverte : 01/01/1997 - 04/10/2012)) (cf. annexe 2 pages 170-174). Au final, la stratégie de recherche et de sélection bibliograhiques a permis de retenir 64 articles pour lesquels une analyse critique et une extraction des données a été réalisée (cf. annexes 2-4 pages 170-209).

❖ **Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques**

Vingt-cinq études disponibles, publiées depuis 2007 et incluant au moins un patient atteint d'un mélanome métastatique, présentent des données concernant l'efficacité de la radiochirurgie dans le traitement des métastases cérébrales [BROWN2008A] [CABALLERO2012] [CARRUBBA2009] [CHANG2009A] [CLARKE2010] [DASILVA2009] [DILUNA2007] [GOLDEN2008] [HARA2009] [HOFMANN2007] [JENSEN2008] [KASED2008] [KELLY2012] [LIEW2011] [LO2011] [MATHIEU2007] [MUACEVIC2008] [MUACEVIC2010] [POWELL2008] [REDMOND2008] [SAMLOWSKI2007A] [SAWRIE2008] [SCORSETTI2009] [SPERDUTO2010] [MINNITI2011].

Une évaluation par comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance d'une radiochirurgie seule dans le traitement de métastases uniques par rapport à un traitement associant une microchirurgie et une radiothérapie pan encéphalique est disponible uniquement pour l'une d'entre elles. Il s'agit d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 64 patients présentant des métastases uniques non prétraitées de diamètre inférieur ou égal à 3 cm, dont 9 atteints d'un mélanome [MUACEVIC2008]. La dose moyenne prescrite pour l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques a été de 21 Gy. La radiothérapie pan encéphalique a quant à elle été administrée à raison 20 fractions de 2 Gy (5 fractions par semaine) pour un total de 40 Gy et a débuté au cours des 14 premiers jours suivant l'intervention chirurgicale. L'essai a été arrêté prématurément en raison d'un taux de recrutement trop faible. En effet, le protocole prévoyait le recrutement de 242 patients dans un délai de 4 ans, mais seuls 64 patients ont pu être inclus dans l'essai. Il est à noter également qu'aucune donnée de sous-groupe prenant en compte les patients atteints d'un mélanome spécifiquement n'est disponible dans l'étude.
Des gains de survie médiane globale (10,3 mois *versus* 9,5 mois) et de contrôle local à 1 an (96,8 % *versus* 82 %) ainsi qu'une proportion de morts cérébrales à 1 an plus faible (11 % *versus* 29 %) ont été décrits en cas de radiochirurgie seule sans toutefois atteindre la significativité. En revanche, les auteurs ont rapporté significativement plus de récidives à distance en cas de traitement par radiochirurgie seule par rapport au traitement associant une microchirurgie et une radiothérapie pan encéphalique (25,8 % *versus* 3 %, $p < 0,05$). Néanmoins, les taux de contrôle à distance à 1 an se sont avérés similaires entre les 2 groupes (seul le niveau de significativité est décrit dans l'étude, $p = 0,4$) après ajustement réalisé suite aux effets de radiochirurgies de rattrapage prescrites pour 5 patients présentant une récidive à distance et pour lesquels un contrôle de la maladie a été secondairement obtenu. Le recours à

des stéroïdes a été significativement moins fréquent (22 patients *versus* 28 patients, p < 0,01) et pour une durée plus courte (2 semaines *versus* 5 semaines, p < 0,01) en cas de traitement par radiochirurgie seule. Une augmentation significative de la qualité de vie évaluée *via* les questionnaires EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) et BCM20 (Brain Cancer Module 20) a également été rapportée en cas de traitement par radiochirurgie seule après un suivi de 6 semaines. Cette amélioration n'a toutefois pas été réobservée après 6 mois.
Aucune différence significative de toxicités sévères aiguës ou tardives n'a été rapportée entre les 2 groupes. En revanche, davantage de toxicités aiguës ou tardives de grade 1 ou 2 ont été observées en cas de traitement associant une microchirurgie et une radiothérapie pan encéphalique (p < 0,001).
Parmi les 25 études disponibles, publiées depuis 2007, une évaluation par comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance d'une radiochirurgie seule dans le traitement de métastases multiples par rapport à un traitement associant une radiochirurgie et une radiothérapie pan encéphalique est disponible uniquement pour l'une d'entre elles.
Il s'agit d'un essai randomisé (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 58 patients présentant 1 à 3 métastases cérébrales non prétraitées, dont 7 atteints d'un mélanome [CHANG2009A]. La dose médiane prescrite a été de 20 Gy dans le groupe ayant eu le traitement combiné et de 19 Gy dans le groupe traité par radiochirurgie seule. La radiothérapie pan encéphalique a quant à elle été administrée à raison de 12 fractions quotidiennes de 2,5 Gy pour un total de 30 Gy. Il est à noter qu'aucune donnée de sous-groupe prenant en compte les patients atteints d'un mélanome spécifiquement n'est disponible dans l'étude. L'essai a été arrêté prématurément après 4 mois en raison d'une forte probabilité, établie à partir du test clinique d'apprentissage verbal de Hopkins révisé, pour les patients ayant reçu le traitement combiné de montrer un déclin des fonctions mnésiques et d'apprentissage par rapport aux patients traités par radiochirurgie seule (critère de jugement principal de l'essai) :

- rappel libre : 52 % *versus* 24 % (probabilité : 96 %) ;
- rappel différé : 22 % *versus* 6 % (probabilité : 86 %) ;
- reconnaissance différée : 11 % *versus* 0 % (probabilité : 86 %).

Cette différence entre les 2 groupes a persisté après 6 mois (rappel libre : 28 % *versus* 8 % (probabilité : 90 %)). Les auteurs ont également rapporté un gain de survie médiane et de survie à 1 an en cas de traitement par radiochirurgie seule (15,2 mois *versus* 5,7 mois, 63 % *versus* 21 %, p = 0,003) et un surrisque significatif de décès en cas d'addition de la radiothérapie (HR = 2,47 [IC95 : 1,34 ; 4,54], p = 0,0036).
Toutefois, il est à noter qu'un traitement systémique plus long a été administré après la radiochirurgie (nombre médian de cycles supplémentaires : N = 2) et qu'une chirurgie locale de rattrapage a été réalisée auprès d'un tiers des patients dans ce groupe. Selon cette même étude, le traitement combiné a permis d'obtenir un contrôle local et un contrôle à distance au niveau cérébral à 1 an significativement plus élevés (respectivement 100 % *versus* 67 %, p = 0,012 ; 73 % *versus* 45 %, p = 0,02). De plus, le taux de récidive cérébrale à 1 an a été plus important dans le groupe traité par radiochirurgie seule (73 % *versus* 27 %, p = 0,0003).
Trois cas de toxicités sévères ont par ailleurs été rapportés dans le groupe de patients traités par radiochirurgie seule (aphasie (grade 3) : N = 1, nécrose (grade 4) : N = 2) contre un seul dans le groupe de patients ayant eu le traitement combiné (crise, neuropathie motrice, diminution du niveau de conscience (grade 3) : N = 1).
Dans le cadre d'une étude rétrospective incluant 398 patients atteints d'un mélanome et présentant 1 ou plusieurs métastases cérébrales non prétraitées, Sperduto *et al.* ont évalué l'impact potentiel, sur la survie uniquement, de la réalisation d'une radiochirurgie seule (N = 222) ou associée à une radiothérapie pan-encéphalique (N = 89) par rapport à une radiothérapie pan-encéphalique seule (N = 87) [SPERDUTO2010]. Selon cette étude, la réduction du risque de décès en cas de réalisation d'une radiochirurgie seule ou associée à une

irradiation de l'ensemble de l'encéphale ne s'avère pas significative (HR = 0,74 [IC95 : 0,51 ; 1,07], p = 0,107 ; HR = 0,83 [IC95 : 0,57 ; 1,21], p = 0,3305). Il est à noter qu'aucune information sur la comparabilité des patients inclus dans les différents groupes n'est disponible dans l'étude.

Aucune étude disponible, publiée depuis 2007, ne permet une évaluation par comparaison directe de l'impact potentiel d'ajouter une radiochirurgie à une radiothérapie pan-encéphalique sur la qualité de vie, le contrôle local ou à distance de la maladie ou la survenue de toxicités supplémentaires par rapport à une radiothérapie pan-encéphalique seule.

Parmi les 22 autres études disponibles, toutes non comparatives, il est à noter une très grande hétérogénéité en termes de :

- proportion de patients présentant des lésions simples/multiples ;
- proportion de patients ayant également eu un ou plusieurs traitements locaux ;
- taille, volume et localisation des métastases cérébrales traitées ;
- proportion de patients présentant initialement des symptômes neurologiques ;
- proportion de patients présentant des métastases extracérébrales ;
- proportion de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ;
- proportion de patients traités secondairement par radiochirurgie pour une récidive.

De plus, les informations concernant ces différents paramètres ne sont pas systématiquement décrites dans les études disponibles.

Selon les études, un contrôle local de la maladie a été observé auprès de 66,9 à 99 % des patients à 6 mois et de 47,2 à 95,2 % des patients à 12 mois après radiochirurgie (cf. annexe 1, tableau 48 pages 162-163). En cas de prise en compte des données relatives à des patients atteints d'un mélanome spécifiquement (4 études), ces valeurs sont comprises entre 66,9 et 74,6 % à 6 mois et entre 47,2 et 63 % à 12 mois.

Sept études présentent également des données concernant le contrôle de la maladie à distance. Selon les études, il varie entre 57,5 et 78 % à 6 mois et entre 27,6 et 64,7 % à 12 mois (cf. annexe 1, tableau 49 page 164). En cas de prise en compte des données relatives à des patients atteints d'un mélanome spécifiquement, seules 1 et 2 équipes présentent respectivement des données à 6 et 12 mois :

- contrôle à distance à 6 mois : 57,5 % [MATHIEU2007] ;
- contrôle à distance à 12 mois : 27,6 - 32,5 % [MATHIEU2007] [SAWRIE2008].

Des données de survie globale sont également disponibles auprès de 19 études dont 9 présentant des données concernant des patients atteints d'un mélanome spécifiquement (valeurs extrêmes relatives à cette population de patients présentées ci-dessous entre parenthèses) (cf. annexe 1, tableau 50 pages 165-166) :

- survie médiane globale : 4,4 - 23 mois (4,4 - 23 mois) ;
- survie à 6 mois : 42,8 - 69,4 % (42,8 - 46,5 %)
- survie à 12 mois : 20,2 - 93 % (20,2 - 47,7 %).

❖ Irradiation de l'ensemble de l'encéphale

Huit études disponibles, publiées depuis 2007 et incluant au moins un patient atteint d'un mélanome métastatique, présentent des données concernant l'efficacité de la radiothérapie pan-encéphalique dans le traitement des métastases cérébrales [ASSOULINE2011] [DAVEY2008] [KOCHER2011] [LONSER2011] [MEYNERS2010] [MORNEX2003] [RADES2010A] [GRAHAM2010].

Une évaluation par comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance d'une radiothérapie pan-encéphalique après radiochirurgie ou résection chirurgicale complète par rapport à une

observation postradiochirurgicale ou postchirurgicale dans le traitement de 1 à 3 métastases cérébrales est disponible uniquement pour l'une d'entre elles.
Il s'agit d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 359 patients, dont 18 atteints d'un mélanome, en bonne condition physique (indice de performance de l'OMS inférieur ou égal à 2) et présentant une maladie systémique stable ou une tumeur primitive asymptomatique [KOCHER2011]. La radiothérapie pan-encéphalique a été administrée à raison de 10 fractions de 3 Gy (5 fractions par semaine) pour un total de 30 Gy dans un délai maximum de 6 semaines après la radiochirurgie ou la résection chirurgicale. Parmi les 199 et 160 patients ayant eu une radiochirurgie ou une chirurgie, 100 et 81 ont été inclus dans le groupe radiothérapie pan encéphalique. Il est à noter qu'aucune donnée de sous-groupe prenant en compte les patients atteints d'un mélanome spécifiquement n'est disponible dans l'étude.
L'addition de la radiothérapie pan encéphalique n'a pas permis d'augmenter la durée d'indépendance fonctionnelle (durée jusqu'à détérioration de l'indice de performance OMS au-delà de 2, critère de jugement principal de l'essai) avec un délai médian de 10 mois dans le groupe observation et de 9,5 mois dans le groupe radiothérapie pan encéphalique (RR = 0,96 [IC95 : 0,76 ; 1,20], p = 0,71). À 2 ans, respectivement 22,3 et 22,6 % des patients étaient encore en vie et indépendants sur le plan fonctionnel. Aucune différence de survie globale n'a également été rapportée entre les 2 groupes avec une survie médiane de 10,9 mois dans le groupe observation et de 10,7 mois dans le groupe radiothérapie pan encéphalique (RR = 0,98 [IC95 : 0,78 ; 1,24], p = 0,89). En revanche, la radiothérapie pan-encéphalique a permis d'augmenter significativement la survie sans progression (4,6 mois *versus* 3,4 mois, p = 0,02) et de réduire également significativement la probabilité de récidive à 2 ans au niveau des sites initiaux (chirurgie : 59 % à 27 %, p < 0,001 ; radiochirurgie : 31 % à 19 %, p = 0,04) et des nouveaux sites (chirurgie : 42 % à 23 %, p = 0,008 ; radiochirurgie : 48 % à 33 %, p = 0,023). Un traitement de rattrapage pour des récidives intracrâniennes a été plus fréquemment requis dans le groupe observation (51 % *versus* 16 %). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude. Davantage de morts cérébrales ont par ailleurs été rapportées dans le groupe observation (44 % *versus* 28 %, p < 0,002).
Les principales toxicités sévères aiguës ont été cutanées (érythème (11 %) et desquamation sèche (2 %)). Des cas sévères de céphalées (4 %) et de vomissements (1 %) ont également été décrits. Des lésions montrant une prise de contraste suggérant une perte d'intégrité de la barrière hématoencéphalique provoquée par les radiations ont été observées auprès de 8 % des patients après radiochirurgie et de 13 % des patients après radiochirurgie et radiothérapie pan encéphalique.

Dans le cadre d'une étude rétrospective, Lonser *et al.* présentent également des données concernant l'efficacité d'une radiothérapie pan encéphalique après chirurgie dans le traitement d'un nombre limité de métastases [LONSER2011]. Toutefois, il est à noter que tous les patients inclus ont également été traités par immunothérapie et que 5 d'entre eux ont été traités par radiochirurgie avant la résection chirurgicale (12,2 %). Parmi les 41 patients inclus, présentant des lésions asymptomatiques et majoritairement uniques, une irradiation de l'ensemble de l'encéphale a été réalisée auprès de 15 d'entre eux. À l'instar de l'essai randomisé publié par Kocher *et al.*, aucune différence de survie globale n'a été rapportée par les auteurs (survie moyenne globale après diagnostic de métastases cérébrales : 24,9 mois *versus* 23,3 mois, p = 0,65). Des récidives intracrâniennes locales et à distance moins fréquentes ont été observées en cas de radiothérapie pan encéphalique (respectivement 7,1 % *versus* 7,7 % et 28,6 % *versus* 41,0 %). Toutefois ces différences n'ont pas atteint la significativité (p = 0,86 et p = 0,25).

Seule l'étude publiée par Mornex *et al.*, essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 76 patients présentant des métastases cérébrales simples ou multiples non opérables, permet une évaluation par comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance d'une irradiation de l'ensemble de l'encéphale associée à un traitement systémique par rapport à un traitement systémique seul [MORNEX2003]. Le traitement systémique était composé de **fotémustine** administrée à la dose de 100 mg/m² 1 fois par semaine pendant 3 semaines consécutives suivie d'une période de repos thérapeutique de 5 semaines. Un traitement d'entretien composé de **fotémusinte** (100 mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à l'apparition d'une récidive cérébrale et/ou extracérébrale ou d'une toxicité inacceptable) était administré en cas de réponse ou de stabilisation. La radiothérapie pan encéphalique a quant à elle été administrée à raison de 15 fractions de 2,5 Gy (5 fractions par semaine pendant 3 semaines) pour un total de 37,5 Gy. En situation de progression à J50, les patients du groupe fotémustine seule pouvaient recevoir une irradiation cérébrale de rattrapage.
L'essai a été arrêté prématurément à l'issue de l'analyse intermédiaire en raison du manque d'efficacité du traitement combiné par rapport au traitement systémique seul selon les objectifs fixés par les auteurs malgré l'existence de facteurs pronostiques plus défavorables chez les patients traités par la **fotémustine** seule. En effet, l'addition de l'irradiation encéphalique n'a pas permis d'augmenter significativement la réponse objective cérébrale (critère de jugement principal de l'essai : 10,0 % [IC95 : 2 ; 27] *versus* 7,4 % [IC95 : 1 ; 24], p = 0,73) ni le contrôle cérébral (46,7 % [IC95 : 29 ; 65] *versus* 29,6 % [IC95 : 12 ; 47], p = 0,19). Toutefois, elle a permis d'augmenter significativement la durée de survie sans progression cérébrale (seul le niveau de significativité est disponible dans l'étude, p = 0,028). Le gain observé de survie médiane jusqu'à aggravation des symptômes neurologiques n'a quant à lui pas atteint la significativité (51 jours *versus* 34 jours, p = 0,485).
L'addition de l'irradiation encéphalique s'est accompagnée d'infections sévères plus fréquentes (16 % *versus* 8 %). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude. En revanche, aucune surtoxicité neurologique centrale n'a été rapportée par les auteurs (5 % *versus* 5 %).

Parmi les 8 études disponibles, une évaluation par comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance de 2 modalités de radiothérapie pan encéphalique est disponible pour 3 d'entre elles. Dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 90 patients, dont 13 atteints d'un mélanome, en bonne condition physique (indice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) inférieur ou égal à 2) non candidats pour une chirurgie, Davey *et al.* ont comparé une irradiation administrée à la dose de 40 Gy et une irradiation administrée à la dose de 20 Gy [DAVEY2008]. Il est à noter qu'aucune donnée de sous-groupe prenant en compte les patients atteints d'un mélanome spécifiquement n'est disponible dans l'étude.
Aucune différence de survie globale (critère de jugement principal de l'essai) n'a été rapportée entre les 2 groupes (19,1 semaines *versus* 19,1 semaines, p = 0,418). En revanche, une durée significativement plus longue entre la randomisation et le recours à un traitement de rattrapage pour une récidive intracrânienne a été observée dans le groupe de patients ayant reçu une dose d'irradiation de 40 Gy (32 semaines *versus* 14 semaines, p = 0,03). Une amélioration des fonctions neurologiques a été plus fréquemment observée dans ce groupe sans toutefois que cette différence n'atteigne la significativité (88 % *versus* 73 %, p = 0,643). Par ailleurs, davantage de cas de dépilation ont été décrits dans ce groupe mais là encore cette différence n'a pas atteint la significativité (73 % *versus* 53 %, p = 0,101).
La seconde étude, comparant 2 modalités de radiothérapie pan encéphalique (20 Gy (4 fractions quotidiennes) *versus* 40 Gy (20 fractions 2 fois par jour)), est un essai randomisé de phase II (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 113 patients en bonne condition physique (indice ECOG inférieur ou égal à 2) dont 18 atteints d'un mélanome [GRAHAM2010]. Il est à

noter qu'aucune donnée de sous-groupe permettant une comparaison directe des deux modalités de radiothérapie et prenant en compte les patients atteints d'un mélanome spécifiquement n'est disponible dans l'étude. Une différence significative en termes de progression intracrânienne a été observée en faveur des patients traités par irradiation à la dose de 40 Gy (44 % *versus* 64 %, p = 0,03) induisant un recours à un traitement de rattrapage (chirurgie ou radiothérapie) significativement moins fréquent (4 % *versus* 21 %, p = 0,004). Cependant, les 2 traitements se sont avérés comparables en termes de survie globale (6,1 mois *versus* 6,6 mois. Aucun test statistique n'est décrit dans l'étude pour ce critère de jugement). Par ailleurs, aucune différence entre termes de toxicités sévères ou de qualité de vie (évaluée *via* le questionnaire EORTC-QLQ-C30) n'a été rapportée par les auteurs.
La troisième étude, comparant 2 modalités de radiothérapie pan encéphalique, est une étude rétrospective menée auprès de 51 patients traités par irradiation de l'ensemble de l'encéphale seule, administrée à raison de 10 fractions quotidiennes de 3 Gy (5 fois par semaine) pour un total de 30 Gy (N = 33), 20 fractions quotidiennes de 2 Gy (5 fois par semaine) pour un total de 40 Gy (N = 11) ou de 15 fractions quotidiennes de 3 Gy (5 fois par semaine) pour un total de 45 Gy (N = 7) [RADES2010A]. Un gain de survie globale et de contrôle local à 6 et 12 mois a été rapporté en cas d'administration de radiothérapie à une dose supérieure à 30 Gy :

- 6 mois : 50 % *versus* 27 %, p = 0,009 et 50 % *versus* 23 %, p = 0,021 ;
- 12 mois : 20 % *versus* 4 % et 13 % *versus* 0 %.

Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle des gains décrits à 12 mois n'est disponible dans l'étude. Il est à noter également qu'aucune information sur les surtoxicités potentiellement induites par les escalades de dose n'est disponible dans l'étude.

Dans le cadre d'une étude rétrospective menée auprès de 120 patients, dont 11 atteints d'un mélanome, traités par radiothérapie pan encéphalique seule (5 fractions de 4 Gy pour un total de 20 Gy ou 10 fractions de 3 Gy pour un total de 30 Gy : N = 71) ou associée à un boost (8 fractions de 2 Gy pour un total de 16 Gy ou 10 fractions de 2 Gy pour un total de 20 Gy : N = 49), Assouline *et al.* rapportent un gain significatif de survie médiane globale pour les patients ayant reçu un boost (8,9 mois *versus* 4,0 mois, p = 0,0024). Il est à noter qu'aucune information n'est disponible dans l'étude concernant :

- des analyses en sous-groupe prenant en compte les patients atteints d'un mélanome spécifiquement ;
- les surtoxicités potentiellement induites par l'administration du boost ;
- l'impact potentiel du boost sur la qualité de vie ou sur le contrôle local ou à distance de la maladie.

Aucune évaluation par comparaison directe n'est disponible dans l'étude rétrospective publiée par Meyners *et al.* [MEYNERS2010]. Dans cette étude incluant 220 patients, dont 69 atteints d'un mélanome, traités par radiothérapie pan encéphalique seule administrée à raison de 5 fractions quotidiennes de 4 Gy pour un total de 20 Gy, 10 fractions quotidiennes de 3 Gy pour un total de 30 Gy ou de 15 fractions de 3 Gy pour un total de 45 Gy, les auteurs rapportent une survie à 6 et 12 mois de 32 % et 19 % et un contrôle local à 6 et 12 mois de 37 % et 15 % respectivement pour l'ensemble des patients. il est à noter qu'aucune information n'est disponible dans l'étude concernant :

- des analyses en sous-groupe prenant en compte les patients atteints d'un mélanome spécifiquement ;
- des analyses en sous-groupe prenant en compte la dose d'irradiation administrée ;
- les toxicités potentiellement induites par les traitements ;
- le contrôle à distance de la maladie ;
- la qualité de vie des patients traités.

❖ Traitement systémique

Trente et une études disponibles, publiées depuis 2007, présentent des données concernant l'efficacité d'un traitement systémique [ATKINS2008] [AVRIL2004] [BOOGERD2007] [CHIARIONSILENI2011] [DAVIES2011] [DEVITO2011] [DIGIACOMO2012] [KNISELY2008] [KNISELY2012] [KOUVARIS2007] [LARKIN2007] [LONG2012] [MAJER2007A] [MARGOLIN2012] [RIDOLFI2009] [SCHILD2010] [SIENA2010] [ULRICH1999] [WEBER2011] [FRANCIOSI1999] [ABREY2001] [CHRISTODOULOU2001] [CHRISTODOULOU2005] [AGARWALA2004A] [CARAGLIA2006] [HOFMANN2006] [HWU2005] [KROWN2006] [MARGOLIN2002] [SCHADENDORF2006] [BAFALOUKOS2004A].

Une évaluation par comparaison directe de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement systémique associé à un traitement local par rapport à un traitement local seul est disponible uniquement pour l'une d'entre elles [KNISELY2008]. Dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 176 patients présentant des métastases cérébrales simples ou multiples, mises en évidence à l'IRM et non candidats pour une chirurgie ou une radiochirurgie, dont 19 atteints d'un mélanome, Knisely *et al.* ont évalué l'intérêt d'ajouter un traitement par **thalidomide** (200 mg/j avec escalade de dose hebdomadaire de 200 mg/j durant l'irradiation, puis escalade de dose postirradiation pour une dose quotidienne maximale de 1 200 mg) à une radiothérapie pan encéphalique (37,5 Gy en 15 fractions quotidiennes de 2,5 Gy) [KNISELY2008].
Il est à noter qu'aucune donnée de sous-groupe prenant en compte les patients atteints d'un mélanome spécifiquement n'est disponible dans l'étude. L'essai a été arrêté prématurément à l'issue de l'analyse intermédiaire en raison du manque d'efficacité du traitement combiné selon les objectifs fixés par les auteurs. De plus, au terme d'un suivi médian de 2,4 mois, le traitement combiné a induit significativement plus de toxicités sévères (46 % *versus* 12 %, $p < 0,0001$ (données relatives à l'ensemble des patients évaluables)). Il est à noter également que le traitement par thalidomide a été arrêté chez 48 % des patients en raison de toxicités ou de complications trop importantes.

Seules 2 études permettent une évaluation par recoupement direct de l'efficacité et/ou de la tolérance de 2 traitements systémiques [CHIARIONSILENI2011] [AVRIL2004]. Dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pour 1) mené auprès de 149 patients naïfs de chimiothérapie préalable et ne présentant pas de métastases cérébrales mises en évidence au scanner ou à l'IRM, Chiarion-Sileni *et al.* ont évalué l'impact potentiel de substituer la **dacarbazine** par le **témozolomide** en association avec le **cisplatine** et l'**interleukine 2** administrés respectivement aux doses de 800 mg/m² (J1), 200 mg/m²/j (J1-5), 75 mg/m² (J1) et 3 MU 2 fois par jour (J9-18) toutes les 3 semaines sur la survenue de métastases cérébrales [CHIARIONSILENI2011]. Cette substitution n'a pas permis de réduire significativement l'incidence de survenue de métastases cérébrales (incidence cumulée à 1 an : 20,6 % *versus* 31,1 %, $p = 0,22$). Les 2 associations se sont également avérées comparables en termes de réponse objective (18 % *versus* 22 %, $p = 0,73$), survie médiane sans progression (4,1 mois *versus* 3,9 mois, $p = 0,90$), survie médiane globale (13,5 *versus* 11,5 mois, $p = 0,25$) et de toxicités liées au traitement (à l'exception de cas d'anémie significativement plus fréquents dans le groupe incluant le témozolomide : 47 % *versus* 31 %, $p = 0,01$). Aucun décès lié au traitement n'a par ailleurs été rapporté dans les 2 groupes.

Dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (randomisation 1 pou 1) comparant l'efficacité et la tolérance d'une monochimiothérapie par **fotémustine** (100 mg/m² toutes les 3 semaines) et par **dacarbazine** (250 mg/m²/j J1-5 toutes les 4 semaines) auprès de 229 patients naïfs de chimiothérapie préalable dont 43 présentaient d'emblée des métastases cérébrales simples ou multiples, une réponse objective cérébrale a été observée auprès de 5,9 % des patients traités

par **fotémustine** [AVRIL2004]. Aucune réponse n'a été décrite dans le groupe **dacarbazine**. Aucune donnée de survie ou de toxicité concernant les patients présentant des métastases cérébrales spécifiquement n'est disponible dans l'étude.

Parmi les 31 autres études disponibles, 20 d'entres elles, toutes non comparatives, présentent des données concernant un traitement par **témozolomide** seul ou en association avec une ou plusieurs molécules et/ou un traitement local (radiothérapie pan-encéphalique ou radiochirurgie) [ATKINS2008] [BOOGERD2007] [DAVIES2011] [DEVITO2011] [KOUVARIS2007] [LARKIN2007] [MAJER2007A] [SCHILD2010] [SIENA2010] [ABREY2001] [CHRISTODOULOU2001] [CHRISTODOULOU2005] [AGARWALA2004A] [CARAGLIA2006] [HOFMANN2006] [HWU2005] [KROWN2006] [MARGOLIN2002] [SCHADENDORF2006] [BAFALOUKOS2004A]. Il est à noter une très grande hétérogénéité entre les études en termes de :

- proportion de patients présentant des lésions simples/multiples ;
- proportion de patients ayant eu un ou plusieurs traitements locaux et/ou systémiques préalables ;
- proportion de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ;
- taille, volume et localisation des métastases cérébrales traitées ;
- proportion de patients présentant initialement des symptômes neurologiques ;
- proportion de patients présentant des métastases extracérébrales.

De plus, les informations concernant ces différents paramètres ne sont pas systématiquement décrites dans les études disponibles.
Selon les études, une réponse objective au traitement et un contrôle de la maladie ont été observés auprès de respectivement 0 à 67 % (16 études) et de 12,5 à 66,7 % (9 études) des patients en cas de prise en compte des données relatives à des patients atteints d'un mélanome spécifiquement (cf. annexe 1, tableau 51 pages 167-169). La survie médiane globale de ces patients est comprise entre 2 et 8,1 mois (13 études). Des données obtenues à la suite d'un traitement par **témozolomide** seul spécifiquement concernant ces critères de jugement sont également disponibles :

- réponse objective : 0 - 9 % (5 études) ;
- contrôle de la maladie : 12,5 - 35,9 % (3 études) ;
- survie médiane globale : 2,2 - 4,7 mois (3 études).

Seuls Ulrich *et al.* décrivent des données d'efficacité et de tolérance d'un traitement combinant une irradiation encéphalique (dose totale d'irradiation : 25-60 Gy) et un traitement systémique par **fotémustine** (100 mg/m² 1 fois par semaine) [ULRICH1999]. Cette association a été administrée à 12 patients présentant des métastases cérébrales non opérables ou ayant refusé l'intervention chirurgicale. Il est à noter que la **fotémustine** a été combinée à la **dacarbazine** (200 mg/m² J3, J5 pendant 2 semaines) pour 2 patients. Après une période de repos thérapeutique de 4 semaines, un traitement d'entretien composé de **fotémustine** (100 mg/m² toutes les 4 semaines) a été administré jusqu'à progression cérébrale. Une réponse objective aux traitements a été observée auprès de la moitié des patients dont 4 réponses complètes. Il est à noter que 2 des 4 patients présentant une réponse cérébrale complète ont reçu le traitement systémique combinant la **fotémustine** et la **dacarbazine**. Pour les patients répondeurs, la survie moyenne globale a été de 8,2 mois et la durée moyenne sans récidive cérébrale a été de 6,1 mois. Trois cas de thrombocytopénie et de leucopénie sévères ont par ailleurs été rapportés par les auteurs.

Ridolfi *et al.* rapportent des données concernant l'évaluation d'un traitement systémique associant la **fotémustine**, le **cisplatine**, l'**interféron alpha** et l'**interleukine 2** [RIDOLFI2009]. Parmi les 60 patients inclus dans cet essai de phase II, 12 présentaient des métastases cérébrales (dont 10 naïfs de traitement adjuvant préalable). Les différentes molécules étaient

respectivement administrées aux doses de 100 mg/m² (J1), 75 mg/m² (J1), 3 MU 3 fois par semaine et 4,5 MIU (J3-5, 8-12) toutes les 3 semaines pour 6 cycles. Les auteurs rapportent des survies médianes globales et sans progression de respectivement 8,9 et 3,2 mois pour l'ensemble des patients inclus dans l'essai et de 7,6 et 4,2 mois pour le sous-groupe de 12 patients présentant des métastases cérébrales. Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans l'étude. En termes de réponse au traitement, aucune donnée de réponse ou de contrôle local(e) au traitement n'est décrite dans l'étude. Une réponse objective globale légèrement plus faible (16,6 % *versus* 18,4 %) et un contrôle de la maladie global plus élevé (75 % *versus* 58,4 %) ont été décrits pour le sous-groupe de patients présentant des métastases cérébrales par rapport à l'ensemble des patients inclus dans l'essai. Mais là encore, aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible. Aucune toxicité autre que celles observées dans les études évaluant cette association auprès de patients ne présentant pas de métastases cérébrales n'a été décrite.

Franciosi *et al.* décrivent des données concernant l'évaluation d'un traitement systémique associant le **cisplatine** et l'**étoposide** [FRANCIOSI1999]. Parmi les 116 patients inclus dans cette étude, 8 présentaient un mélanome (dont 3 naïfs de traitement systémique préalable). Les molécules étaient respectivement administrées aux doses de 100 mg/m² (J1) et 100 mg/m² (J1, 3 et 5 ou J4, 6 et 8) toutes les 3 semaines. Aucune réponse au traitement n'a été rapportée pour les patients présentant un mélanome spécifiquement. La durée médiane jusqu'à progression et la survie médiane ont été de respectivement 11 et 17 semaines pour ce sous-groupe de patients. Aucune information sur les toxicités induites par le traitement n'est disponible dans l'étude pour ces patients.

Parmi les 31 études disponibles, 4 présentent des données concernant un traitement systémique par **ipilimumab** seul ou associé à la **fotémustine** [DIGIACOMO2012] [KNISELY2012] [MARGOLIN2012] [WEBER2011]. Il est à noter que l'**ipilimumab** a été administré à la dose de 10 mg/kg pour l'ensemble des études disponibles.
Dans le cadre d'un essai de phase II, Margolin *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par **ipilimumab** en 1ère ou 2ème ligne auprès de 51 patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques et de 21 patients présentant des métastases symptomatiques et traités par une dose stable de corticostéroïdes [MARGOLIN2012]. En cas de maladie stable à 6 mois après un total de 4 cures d'**ipilimumab**, les patients étaient éligibles pour un traitement de maintenance toutes les 12 semaines.
Les auteurs rapportent une réponse objective et un contrôle de la maladie au niveau cérébral spécifiquement de respectivement 16 et 24 % pour les patients présentant des métastases asymptomatiques et de 5 et 10 % pour les patients présentant des métastases symptomatiques. Des survies à 6, 12, 18 et 24 mois plus élevées ont également été rapportées pour les patients présentant des métastases asymptomatiques (6 mois : 55 % *versus* 38 %, 12 mois : 31 % *versus* 19 %, 18 mois : 26 % *versus* 19 %, 24 mois : 26 % *versus* 10 %). Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans l'étude. Aucune toxicité autre que celles observées dans les études évaluant cette molécule auprès de patients ne présentant pas de métastases cérébrales n'a été décrite.

Aucune des 2 autres études ayant évalué un traitement par **ipilimumab** seul ne décrit de données de réponse locale au traitement [KNISELY2012] [WEBER2011]. En revanche, selon Knisely *et al.*, l'addition d'un traitement par **ipilimumab** à une radiochirurgie a permis d'augmenter significativement la survie médiane des patients (21,3 mois *versus* 4,9 mois, p = 0,044) avec une survie à 24 mois de 47,2 % pour les patients ayant eu le traitement combiné et de 19,7 % pour les patients traités par la radiochirurgie seule [KNISELY2012]. Il est

à noter que parmi les 27 patients ayant reçu l'**ipilimumab**, 11 l'ont reçu avant la radiochirurgie et 16 l'ont reçu après. Cependant, aucune différence significative de survie entre ces 2 sous-groupes de patients n'a été rapportée par les auteurs (19,8 mois *versus* 21,3 mois, p = 0,58). Selon cette même étude, le traitement par **ipilimumab** est associé de manière indépendante et significative à une diminution du risque de décès (données censurées à 24 mois : HR = 0,48 [IC95 : 0,24 ; 0,93], p 0,03). Il est à noter toutefois que les patients ayant été traités par **ipilimumab** étaient significativement plus jeunes (âge moyen : 53,2 ans *versus* 59,3 ans, p = 0,047) et qu'une radiothérapie pan encéphalique a davantage été réalisée auprès de ces patients (40,7 % *versus* 28,0 % : aucune information sur la significativité potentielle de cette différence n'est disponible dans l'étude).

Dans le cadre d'un essai de phase II incluant 86 patients, Di Giacomo *et al.* ont évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement systémique combinant l'**ipilimumab** et la **fotémustine** [DIGIACOMO2012]. Les patients présentant une réponse clinique à l'issue du traitement d'induction (**ipilimumab** : 10 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 cures, **fotémustine** : 100 mg/m² par semaine pendant 3 semaines puis toutes les 3 semaines à partir de la semaine 9 jusqu'à la semaine 24) étaient éligibles pour un traitement de maintenance (**ipilimumab** : toutes les 12 semaines, **fotémustine** : toutes les 3 semaines). Parmi les 86 patients inclus, 20 présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques (10 d'entre eux ayant déjà reçu un traitement systémique pour leur maladie et 7 une radiothérapie cérébrale). Un contrôle local a été observé auprès de 11 de ces patients (55 %). Une survie sans progression des lésions cérébrales existantes ou survenue de nouvelles lésions cérébrales de 3 mois a été rapportée pour ce sous-groupe de patients. Des survies sans progression et globales similaires à 1 an ont été décrites entre les patients présentant d'emblée des métastases cérébrales (respectivement 45 et 54,2 %) et l'ensemble des patients inclus dans l'étude (44 et 52,6 %). Des survies médianes globales similaires ont également été observées (13,4 mois *versus* 13,3 mois). Il est à noter que 2 patients ont développé des toxicités sévères liées au traitement au niveau du système nerveux central et qu'une myélotoxicité sévère a été observée auprès de 43 % des patients.

Parmi les 31 études disponibles, 1 seule présente des données concernant un traitement *via* un inhibiteur de BRAF (**dabrafénib**) [LONG2012]. Il s'agit d'un essai de phase II incluant 2 groupes de patients porteurs d'une mutation du gène BRAF ($BRAF^{V600E}$ (N = 139) ou $BRAF^{V600K}$ (N = 33)) et présentant une métastase cérébrale unique et asymptomatique :

- patients n'ayant pas reçu de traitement local pour leurs métastases cérébrales (N = 89) ;
- patients en progression après un traitement local (N = 83).

Le **dabrafénib** était administré à la dose de 150 mg 2 fois par jour jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou décès. Les auteurs ont décrit des données de survie et de réponse locale au traitement systématiquement plus élevées pour les patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ qu'ils soient naïfs de traitement local préalable ou en progression :

- Patients n'ayant pas reçu de traitement local pour leurs métastases cérébrales :
    - survie médiane globale : 33,1 semaines ($BRAF^{V600E}$) *versus* 16,3 semaines ($BRAF^{V600K}$) ;
    - survie estimée à 6 mois : 61 % ($BRAF^{V600E}$) *versus* 27 % ($BRAF^{V600K}$) ;
    - survie médiane sans progression : 16,1 semaines ($BRAF^{V600E}$) *versus* 8,1 semaines ($BRAF^{V600K}$) ;
    - réponse objective intracrânienne : 39,2 % ($BRAF^{V600E}$) *versus* 6,7 % ($BRAF^{V600K}$) ;
    - contrôle de la maladie intracrânienne : 81,1 % ($BRAF^{V600E}$) *versus* 33,3 % ($BRAF^{V600K}$) ;
    - durée médiane de la réponse : 20,1 semaines ($BRAF^{V600E}$) *versus* 12,4 semaines ($BRAF^{V600K}$).

- patients en progression après un traitement local :
    - survie médiane globale : 31,4 semaines ($BRAF^{V600E}$) *versus* 21,9 semaines ($BRAF^{V600K}$) ;
    - survie estimée à 6 mois : 61 % ($BRAF^{V600E}$) *versus* 41 % ($BRAF^{V600K}$) ;
    - survie médiane sans progression : 16,6 semaines ($BRAF^{V600E}$) *versus* 15,9 semaines ($BRAF^{V600K}$) ;
    - réponse objective intracrânienne : 30,8 % ($BRAF^{V600E}$) *versus* 22,2 % ($BRAF^{V600K}$) ;
    - contrôle de la maladie intracrânienne : 89,2 % ($BRAF^{V600E}$) *versus* 50,0 % ($BRAF^{V600K}$) ;
    - durée médiane de la réponse : 28,1 semaines ($BRAF^{V600E}$) *versus* 16,6 semaines ($BRAF^{V600K}$).

Il est à noter qu'aucune information sur la significativité potentielle de ces différences n'est disponible dans l'étude. Aucune différence en termes d'incidence de survenue d'effets indésirables n'a été rapportée entre les patients naïfs de traitement local préalable et les patients prétraités en progression (82 % *versus* 82 %). Parmi les 172 patients inclus dans l'essai, une toxicité sévère est survenue auprès de 30 % d'entre eux.

Aucune donnée relative à une évaluation de la qualité de vie des patients n'est disponible dans les 31 études disponibles.

5.3.2. Conclusions de la littérature et niveaux de preuve

Les conclusions et les niveaux de preuve, présentés ci-après, ont respectivement été rédigés et attribués au regard des données disponibles issues des 64 articles analysés. Les données disponibles, relatives aux traitements locorégionaux, issues d'études incluant spécifiquement des patients atteints d'un mélanome et présentant des métastases cérébrales sont limitées. Il existe une forte hétérogénéité des populations incluses dans les études en termes de type de cancers pris en compte. Les données disponibles, relatives au traitement systémique, issues d'études incluant spécifiquement des patients présentant des métastases cérébrales sont également limitées (il est à noter que la présence de métastases cérébrales est un critère de non-inclusion dans la majorité des essais thérapeutiques).

❖ Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques

Dans le traitement de métastases uniques et de petite taille (diamètre inférieur à 3 cm), la radiochirurgie seule s'avère comparable à un traitement combinant une microchirurgie suivie de l'irradiation de l'ensemble de l'encéphale en termes de contrôle local de la maladie à 1 an, survie médiane globale et de toxicités aiguës ou tardives sévères (niveau de preuve C) [MUACEVIC2008]. Elle permet de diminuer significativement le recours à des stéroïdes et la durée du traitement le cas échéant (niveau de preuve C) [MUACEVIC2008]. Elle induit également significativement moins de toxicités aiguës ou tardives modérées (niveau de preuve C) [MUACEVIC2008]. En revanche, le traitement combiné permet d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie à distance (niveau de preuve C) [MUACEVIC2008]. Le recours à des traitements de rattrapage par radiochirurgie permet néanmoins d'obtenir un contrôle comparable (niveau de preuve C) [MUACEVIC2008].
Dans le traitement des métastases cérébrales multiples, la radiochirurgie seule ne permet pas d'obtenir un contrôle local et un contrôle à distance comparables à ceux obtenus en cas d'association d'une radiochirurgie et d'une irradiation de l'ensemble de l'encéphale (niveau de preuve C) [CHANG2009A]. Cependant, elle induit significativement moins d'effets néfastes notamment en termes de détérioration des fonctions neurocognitives (niveau de preuve C) [CHANG2009A].

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer par comparaison directe ces deux traitements en termes de survie (niveau de preuve D). Par ailleurs, la radiochirurgie seule ou associée à une irradiation de l'ensemble de l'encéphale ne permet pas non plus d'augmenter significativement la survie globale par rapport à une irradiation de l'ensemble de l'encéphale seule (niveau de preuve C) [SPERDUTO2010]. Il n'y a pas de données disponibles, publiées depuis 2007, permettant d'évaluer par comparaison directe ces traitements en termes de contrôle (local ou à distance) de la maladie, toxicités ou de qualité de vie des patients (niveau de preuve D).

❖ Irradiation de l'ensemble de l'encéphale

Dans le traitement d'une à 3 métastases cérébrales, l'irradiation de l'ensemble de l'encéphale suite à une radiochirurgie ou une résection chirurgicale complète ne permet pas d'augmenter significativement la durée d'indépendance fonctionnelle (durée jusqu'à détérioration de l'indice de performance OMS au-delà de 2) ou la survie globale par rapport à une observation (niveau de preuve C) [KOCHER2011] [LONSER2011]. En revanche, elle permet d'augmenter significativement la survie sans progression, de réduire significativement le recours à des traitements de rattrapage pour des récidives intracrâniennes et la probabilité de récidive à 2 ans au niveau des sites initiaux et des nouveaux sites par rapport à une observation postradiochirurgicale ou postchirurgicale après obtention d'une résection complète (niveau de preuve C) [KOCHER2011].

Dans le traitement de métastases cérébrales simples ou multiples non opérables, l'addition d'une irradiation de l'ensemble de l'encéphale à une monochimiothérapie par fotémustine ne permet pas d'augmenter significativement la réponse objective cérébrale (niveau de preuve B1), le contrôle cérébral (niveau de preuve B2) ou la survie médiane jusqu'à aggravation des symptômes neurologiques (niveau de preuve B2) [MORNEX2003].
Une irradiation administrée à la dose de 40 Gy permet d'augmenter significativement la durée avant le recours à un traitement de rattrapage pour une récidive intracrânienne par rapport à une irradiation de 20 Gy (niveau de preuve C) [DAVEY2008]. De même, il y a un gain significatif en termes de survie sans progression intracrânienne en cas d'irradiation administrée à la dose de 40 Gy par rapport à une irradiation administrée à la dose de 20 Gy induisant un recours à un traitement de rattrapage significativement moins fréquent (niveau de preuve C) [GRAHAM2010]. En revanche, elle ne permet pas d'augmenter la survie globale (niveau de preuve C) [DAVEY2008] [GRAHAM2010]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer par comparaison directe ces deux modalités de radiothérapie en termes de toxicités ou de qualité de vie (niveau de preuve D).
Il y a un gain significatif en termes de survie globale et de contrôle local à 6 mois en cas d'escalade de dose (> 30 Gy *versus* 30 Gy) (niveau de preuve C) [RADES2010A]. En revanche, il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer par comparaison directe ces deux modalités de radiothérapie en termes de qualité de vie des patients, toxicités ou de contrôle à distance (niveau de preuve D).

❖ Traitement systémique

L'addition de la **thalidomide** à une radiothérapie pan-encéphalique chez des patients non candidats pour une chirurgie ou une radiochirurgie s'accompagne de toxicités sévères significativement plus importantes sans apporter de gain d'efficacité (niveau de preuve C) [KNISELY2008].
En cas d'administration d'un traitement systémique combinant une chimiothérapie (**dacarbazine** ou **témozolomide** + **cisplatine**) et une immunothérapie (**interleukine 2**), la diminution de survenue de métastases cérébrales observée en cas de substitution de la **dacarbazine** par le **témozolomide** n'atteint pas la significativité (niveau de preuve B2)

[CHIARIONSILENI2011]. Ces 2 traitements s'avèrent par ailleurs comparables en termes de réponse objective au traitement, survie médiane sans progression, survie médiane globale et de toxicités liées au traitement (niveau de preuve B2) [CHIARIONSILENI2011].
Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'intérêt potentiel d'un traitement systémique par **ipilimumab** seul ou associé à la **fotémustine** (niveau de preuve D) [DIGIACOMO2012] [KNISELY2012] [MARGOLIN2012] [WEBER2011]. L'intérêt d'ajouter un traitement par **ipilimumab** à une radiochirurgie sur la diminution du risque de décès reste à confirmer (niveau de preuve D) [KNISELY2012]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'impact potentiel d'ajouter un traitement par **ipilimumab** à une radiochirurgie sur le contrôle (local ou à distance) de la maladie, les toxicités ou la qualité de vie des patients (niveau de preuve D). De même, il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'intérêt potentiel d'ajouter un traitement systémique d'une autre nature à une radiochirurgie (niveau de preuve D).
L'intérêt d'un traitement systémique par **dabrafénib** chez des patients porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$ ou $BRAF^{V600K}$, naïfs de traitement local ou en progression après un traitement local et présentant une métastase cérébrale unique et asymptomatique reste à démontrer (niveau de preuve D) [LONG2012]. Il n'y a pas de données disponibles permettant d'évaluer l'intérêt potentiel :

- d'un traitement systémique par un inhibiteur de BRAF autre que le **dabrafénib** seul ou en association avec un autre traitement systémique et/ou local chez des patients présentant des métastases cérébrales uniques ou multiples (niveau de preuve D) ;
- d'un traitement systémique par un inhibiteur de MEK seul ou en association avec un autre traitement systémique et/ou local chez des patients présentant des métastases cérébrales uniques ou multiples (niveau de preuve D).

6. Groupe de travail et coordination

6.1. Groupe de travail

Marie-Thérèse Leccia, dermatologue, Hôpital Michallon, Grenoble (coordonnatrice scientifique)

Christophe Bedane, dermatologue, Hôpital Dupuytren, Limoges

Patrick Combemale, dermatologue, Centre Léon Bérard, Lyon

Didier Cupissol, oncologue médical, ICM, Institut du cancer de Montpellier Val d'Aurelle, Montpellier

Stéphane Derrey, neurochirurgien, Hôpital Charles-Nicolle, Rouen

Inna Dygai-Cochet, médecin nucléaire, Centre Georges François Leclerc, Dijon

Laurence Lamant, anatomopathologiste, Hôpital Purpan, Toulouse

Vincent Lubrano, neurochirurgien, Hôpital Hôtel-Dieu Saint-Jacques, Toulouse

Xavier Mirabel, radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille

Philippe Modiano, dermatologue, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille

Anne Mourrégot, chirurgien, ICM, Institut du cancer de Montpellier Val d'Aurelle, Montpellier

Marie-Ève Rougé Bugat, médecin généraliste, Cabinet médical, Toulouse

Bruno Sassolas, dermatologue, Hôpital Cavale Blanche, Brest

Sophie Siegrist, médecin généraliste, Cabinet médical, Metz

Juliette Thariat, radiothérapeute, Centre Antoine Lacassagne, Nice

Olivier Tiffet, chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Saint Etienne

Gilles Truc, radiothérapeute, Centre Georges François Leclerc, Dijon

6.2. Institut national du cancer

Coordination par le département Recommandations et Bon Usage du Médicament - Direction des recommandations et de la qualité de l'expertise

François Planchamp, chargé de projet

Laetitia Verdoni, responsable du département

7. Relecteurs

Henri Adamski, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Rennes

Jean-Philippe Arnault, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens

Nicole Basset-Seguin, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

Maxime Battistella, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris

Olivier Béatrix, chirurgien, Centre hospitalier, Pierre-Bénite

Hervé Bénateau, chirurgien maxillofacial, Centre hospitalier universitaire, Caen

Guido Bens, dermatologue, Centre hospitalier régional, Orléans

René-Jean Bensadoun, radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire, Poitiers

Alina Berriolo Riedinger, médecin nucléaire, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Marie Beylot-Barry, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux

Olivier Bousquet, neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Dijon

Pierre Etienne Cailleux, radiothérapeute, Centre d'oncologie radiothérapie, Chambray lès Tours

Lysian Cartier, radiothérapeute, Institut Sainte Catherine, Avignon

Philippe Célérier, dermatologue, Centre hospitalier, Le Mans

Guillaume Chaby, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens

Julie Charles, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Grenoble

Pierre Clavère, radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire, Limoges

Frédéric Courbon, médecin nucléaire, Institut Claudius Regaud, Toulouse

Ali Dadban, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens

Sophie Dalac Rat, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Dijon

Stéphane Dalle, dermatologue, Centre hospitalier, Pierre-Bénite

Isabelle David, radiothérapeute, Institut Claudius Regaud, Toulouse

Arnaud de la Fouchardière, anatomopathologiste, Centre Léon Bérard, Lyon

Michel de Pontville, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Caen

Sixtine de Raucourt, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Caen

Olivier Dereure, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Montpellier

Nadia Djéridi, dermatologue, Cabinet libéral, Saint Paul

Brigitte Dréno, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nantes

Alain Dupuy, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Rennes

Xavier Durando, oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Damien Giacchero, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nice

Francesco Giammarile, médecin nucléaire, Centre hospitalier, Pierre-Bénite

Céline Girard, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Montpellier

Florence Granel-Brocard, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Vandœuvre-lès-Nancy

Florent Grange, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Reims

Jean Jacques Grob, dermatologue, Hôpital de la Timone, Marseille

Bernard Guillot, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Montpellier

Elif Hindie, médecin nucléaire, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux

Damien Huglo, médecin nucléaire, Centre hospitalier régional universitaire, Lille

Vincent Huguier, chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Poitiers

Nicolas Isambert, oncologue médical, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Idalie Jennesseaux, dermatologue, Centre hospitalier, Le Havre

Géraldine Jeudy, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Dijon

Claire Josse, médecin en soins palliatifs, Centre hospitalier universitaire, Amiens

Thomas Jouary, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux

Bruno Labeille, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Saint Etienne

Guillemette Laval, médecin en soins palliatifs, Centre hospitalier universitaire, Grenoble

Céleste Lebbe, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

Delphine Legoupil, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Brest

Candice Lesage, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Reims

Thierry Lesimple, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes

Hugues Loiseau, neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux

Catherine Lok, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Amiens

Christine Longvert, dermatologue, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Raphaël Lopez, chirurgien maxillofacial, Centre hospitalier universitaire, Toulouse

Laurent Machet, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Tours

Antoine Mahé, dermatologue, Hôpital Pasteur, Colmar

Olivier Malard, chirurgien, Centre hospitalier universitaire, Nantes

Hamid Mammar, radiothérapeute, Institut Curie, Paris

Sandrine Mansard, dermatologue, Centre hospitalier régional universitaire, Clermont-Ferrand

Eve Maubec, dermatologue, Hôpital Bichat, Paris

Jean-Philippe Merlio, anatomopathologiste, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux

Véronique Moullart, médecin nucléaire, Centre hospitalier universitaire, Amiens

Loïc Mourey, oncologue médical, Institut Claudius Regaud, Toulouse

Cécile Pages, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

Jean-Luc Perrot, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Saint Etienne

Lucie Peuvrel, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nantes

Anne Pham-Ledard, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Bordeaux

Patrice Plantin, dermatologue, Centre hospitalier, Quimper

Jean Régis, neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Marseille

Georges Reuter, dermatologue, Cabinet libéral, Strasbourg

Nicolas Reyns, neurochirurgien, Centre hospitalier régional universitaire, Lille

Damien Ricard, neurologue, Hôpital Inter-Armées du Val-de-Grâce, Paris

Pierre-Hugues Roche, neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Marseille

Omar Sacko, neurochirurgien, Centre hospitalier universitaire, Toulouse

Philippe Saiag, dermatologue, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Mélanie Saint-Jean, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nantes

Emmanuel Sevin, oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen

François Skowron, dermatologue, Centre hospitalier, Valence

Agnès Sparsa, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Limoges

Andrea Stefan, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Caen

Pierre-Emmanuel Stoebner, dermatologue, Centre hospitalier universitaire, Nîmes

Luc Thomas, dermatologue, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite

Domitille Thomas-Beaulieu, dermatologue, Centre hospitalier intercommunal, Saint-Germain-en-Laye

Jean-Marc Tourani, oncologue médical, Centre hospitalier universitaire, Poitiers

François Truchetet, dermatologue, Centre hospitalier régional, Thionville

Manuelle Viguier, dermatologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

Pierre Wolkenstein, dermatologue, Hôpital Henri Mondor, Créteil

8. Références bibliographiques

8.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ?

[ATKINS2008A] Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2008;26(35):5748-54.

[ATZPODIEN2007] Atzpodien J, Terfloth K, Fluck M, Reitz M. Cisplatin, gemcitabine, and treosulfan in relapsed stage IV cutaneous malignant melanoma patients. Br J Cancer 2007;97(10):1329-32.

[AVRIL2004] Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004;22(6):1118-25.

[BAFALOUKOS2005] Bafaloukos D, Tsoutsos D, Kalofonos H, Chalkidou S, Panagiotou P, Linardou E et al. Temozolomide and cisplatin versus temozolomide in patients with advanced melanoma: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 2005;16(6):950-7.

[BAR2008] Bar J, Yerushalmi R, Shapira-Frummer R, Kutchuk I, Sulkes A, Gutman H et al. Concurrent chemobiotherapy with cisplatin, dacarbazine, decrescendo interleukin-2 and interferon alpha2b in patients with metastatic melanoma. Oncol Rep 2008;20(6):1533-8.

[BEDIKIAN2011] Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB et al. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. Ann Oncol 2011;22(4):787-93.

[BEDIKIAN2008] Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, McIntyre S, Papadopoulos N, Hwu WJ et al. Systemic therapy for unresectable metastatic melanoma: impact of biochemotherapy on long-term survival. J Immunotoxicol 2008;5(2):201-7.

[BEGUERIE2010] Beguerie JR, Xingzhong J, Valdez RP. Tamoxifen vs. non-tamoxifen treatment for advanced melanoma: a meta-analysis. Int J Dermatol 2010;49(10):1194-202.

[CARVAJAL2011] Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA 2011;305(22):2327-34.

[CHAPMAN2011] 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.

[CLARK2010] Clark JI, Moon J, Hutchins LF, Sosman JA, Kast WM, Da Silva DM et al. Phase 2 trial of combination thalidomide plus temozolomide in patients with metastatic malignant melanoma: Southwest Oncology Group S0508. Cancer 2010;116(2):424-31.

[CULVER2011] Culver ME, Gatesman ML, Mancl EE, Lowe DK. Ipilimumab: a novel

treatment for metastatic melanoma. Ann Pharmacother 2011;45(4):510-9.

[DOWNEY2007] Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. Clin Cancer Res 2007;13(22 Pt 1):6681-8.

[EAGER2009] Eager RM, Cunningham CC, Senzer NN, Stephenson J, Jr., Anthony SP, O'Day SJ et al. Phase II assessment of talabostat and cisplatin in second-line stage IV melanoma. BMC Cancer 2009;9:263.

[EGBERTS2011] Egberts F, Gutzmer R, Ugurel S, Becker JC, Trefzer U, Degen A et al. Sorafenib and pegylated interferon-alpha2b in advanced metastatic melanoma: a multicenter phase II DeCOG trial. Ann Oncol 2011;22(7):1667-74.

[EIGENTLER2011] Eigentler TK, Weide B, de BF, Spitaleri G, Romanini A, Pflugfelder A et al. A dose-escalation and signal-generating study of the immunocytokine L19-IL2 in combination with dacarbazine for the therapy of patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2011;17(24):7732-42.

[EISEN2011] Eisen T, Marais R, Affolter A, Lorigan P, Robert C, Corrie P et al. Sorafenib and dacarbazine as first-line therapy for advanced melanoma: phase I and open-label phase II studies. Br J Cancer 2011;105(3):353-9.

[EROGLU2011] Eroglu Z, Kong KM, Jakowatz JG, Samlowski W, Fruehauf JP. Phase II clinical trial evaluating docetaxel, vinorelbine and GM-CSF in stage IV melanoma. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68(4):1081-7.

[FAROLFI2012] Farolfi A, Ridolfi L, Guidoboni M, Nicoletti SV, Piciucchi S, Valmorri L et al. Ipilimumab in advanced melanoma: reports of long-lasting responses. Melanoma Res 2012;22(3):263-70.

[FLAHERTY2012B] 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;1-10.

[FLAHERTY2010] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(9):809-19.

[FLAHERTY2012A] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012;367(2):107-14.

[FRUEHAUF2011] Fruehauf J, Lutzky J, McDermott D, Brown CK, Meric JB, Rosbrook B et al. Multicenter, phase II study of axitinib, a selective second-generation inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2, and 3, in patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2011;17(23):7462-9.

[GLOVER2003] Glover D, Ibrahim J, Kirkwood J, Glick J, Karp D, Stewart J et al. Phase II randomized trial of cisplatin and WR-2721 versus cisplatin alone for metastatic melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1686). Melanoma Res 2003;13(6):619-26.

[GRIGNOL2011] Grignol VP, Olencki T, Relekar K, Taylor C, Kibler A, Kefauver C et al. A phase 2 trial of bevacizumab and high-dose interferon alpha 2B in metastatic melanoma. J Immunother 2011;34(6):509-15.

[GUILLOT2008] Guillot B, Khamari A, Cupissol D, Delaunay M, Bedane C, Dreno B et al. Temozolomide associated with PEG-interferon in patients with metastatic melanoma: a multicenter prospective phase I/II study. Melanoma Res 2008;18(2):141-6.

[GUO2011] Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. J Clin Oncol 2011;29(21):2904-9.

[HAINSWORTH2010] Hainsworth JD, Infante JR, Spigel DR, Peyton JD, Thompson DS, Lane CM et al. Bevacizumab and everolimus in the treatment of patients with metastatic melanoma: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. Cancer 2010;116(17):4122-9.

[HAMID2011A] Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. J Transl Med 2011;9:204.

[HAMM2008] Hamm C, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M, Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. Cancer Treat Rev 2008;34(2):145-56.

[HAUSCHILD2009] Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. J Clin Oncol 2009;27(17):2823-30.

[HAUSCHILD2008] Hauschild A, Dummer R, Ugurel S, Kaehler KC, Egberts F, Fink W et al. Combined treatment with pegylated interferon-alpha-2a and dacarbazine in patients with advanced metastatic melanoma: a phase 2 study. Cancer 2008;113(6):1404-11.

[HAUSCHILD2012] Hauschild A, Grob JJ, 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. Lancet 2012;380(9839):358-65.

[HAUSCHILD2008A] Hauschild A, Trefzer U, Garbe C, Kaehler KC, Ugurel S, Kiecker F et al. Multicenter phase II trial of the histone deacetylase inhibitor pyridylmethyl-N-{4-[(2-aminophenyl)-carbamoyl]-benzyl}-carbamate in pretreated metastatic melanoma. Melanoma Res 2008;18(4):274-8.

[HERSEY2010] Hersey P, Sosman J, O'Day S, Richards J, Bedikian A, Gonzalez R et al. A randomized phase 2 study of etaracizumab, a monoclonal antibody against integrin alpha(v)beta(3), + or - dacarbazine in patients with stage IV metastatic melanoma. Cancer 2010;116(6):1526-34.

[HERSH2011] Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. Invest New Drugs 2011;29(3):489-98.

[HERSH2010] Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, Samlowski WE, Gordon MS, Shechter DE et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. Cancer 2010;116(1):155-63.

[HESS2007] Hess V, Herrmann R, Veelken H, Schwabe M. Interleukin-2-based biochemotherapy for patients with stage IV melanoma: long-term survivors outside a clinical trial setting. Oncology 2007;73(1-2):33-40.

[HODI2010] 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.

[HOFMANN2007A] Hofmann MA, Gabriel V, Milling A, Kiecker F, Sterry W, Trefzer U. High-dose platinum combination therapy in pretreated patients with disseminated melanoma. Chemotherapy 2007;53(6):422-8.

[HOFMANN2011] Hofmann MA, Hauschild A, Mohr P, Garbe C, Weichenthal M, Trefzer U et al. Prospective evaluation of supportive care with or without CVD chemotherapy as a second-line treatment in advanced melanoma by patient's choice: a multicentre Dermatologic Cooperative Oncology Group trial. Melanoma Res 2011;21(6):516-23.

[IVES2007] Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. J Clin Oncol 2007;25(34):5426-34.

[JUNGNELIUS1998] Jungnelius U, Ringborg U, Aamdal S, Mattsson J, Stierner U, Ingvar C et al. Dacarbazine-vindesine versus dacarbazine-vindesine-cisplatin in disseminated malignant melanoma. Eur J Cancer 1998;34(9):1368-74.

[KEFFORD2010] Kefford RF, Clingan PR, Brady B, Ballmer A, Morganti A, Hersey P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy. Mol Cancer 2010;969, 2010.

[KEILHOLZ1997A] Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, Proebstle TM, Salzmann R, Scheibenbogen C et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1997;15(7):2579-88.

[KIM2008] Kim KB, Eton O, Davis DW, Frazier ML, McConkey DJ, Diwan AH et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. Br J Cancer 2008;99(5):734-40.

[KIM2012A] Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP, Linette GP, Markovic SN, McDermott DF et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. J Clin Oncol 2012;30(1):34-41.

[KIRKWOOD2012] Kirkwood JM, Bastholt L, Robert C, Sosman J, Larkin J, Hersey P et al. Phase II, open-label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma. Clin Cancer Res 2012;18(2):555-67.

[KOTTSCHADE2011] Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, III, McWilliams RR, Mattar BI, Nikcevich DA et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma : a North Central Cancer Treatment Group Study, N057E(1). Cancer 2011;117(8):1704-10.

[KU2010] Ku GY, Yuan J, Page DB, Schroeder SE, Panageas KS, Carvajal RD et al. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival. Cancer 2010;116(7):1767-75.

[KYTE2011] Kyte JA, Gaudernack G, Dueland S, Trachsel S, Julsrud L, Aamdal S. Telomerase peptide vaccination combined with temozolomide: a clinical trial in stage IV melanoma patients. Clin Cancer Res 2011;17(13):4568-80.

[LEWIS2011] Lewis KD, Samlowski W, Ward J, Catlett J, Cranmer L, Kirkwood J et al. A multi-center phase II evaluation of the small molecule survivin suppressor YM155 in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Invest New Drugs 2011;29(1):161-6.

[LUI2007] Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treat Rev 2007;33(8):665-80.

[MAIO2010] Maio M, Mackiewicz A, Testori A, Trefzer U, Ferraresi V, Jassem J et al. Large randomized study of thymosin alpha 1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2010;28(10):1780-7.

[MCDERMOTT2008] McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. J Clin Oncol 2008;26(13):2178-85.

[MIDDLETON2007] Middleton M, Hauschild A, Thomson D, Anderson R, Burdette-Radoux S, Gehlsen K et al. Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon-{alpha}2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma. Ann Oncol 2007;18(10):1691-7.

[MIDDLETON2000A] Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000;18(1):158-66.

[MINOR2009] Minor DR, Moore D, Kim C, Kashani-Sabet M, Venna SS, Wang W et al. Prognostic factors in metastatic melanoma patients treated with biochemotherapy and maintenance immunotherapy. Oncologist 2009;14(10):995-1002.

[ODAY2009A] O'Day S, Gonzalez R, Lawson D, Weber R, Hutchins L, Anderson C et al. Phase II, randomized, controlled, double-blinded trial of weekly elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone for stage IV metastatic melanoma. J Clin Oncol 2009;27(32):5452-8.

[ODAY2011] O'Day S, Pavlick A, Loquai C, Lawson D, Gutzmer R, Richards J et al. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti-alphav-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. Br J Cancer 2011;105(3):346-52.

[ODAY2009] O'Day SJ, Atkins MB, Boasberg P, Wang HJ, Thompson JA, Anderson CM et al. Phase II multicenter trial of maintenance biotherapy after induction concurrent Biochemotherapy for patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2009;27(36):6207-12.

[ODAY2010] O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. Ann Oncol 2010;21(8):1712-7.

[OTT2010] Ott PA, Hamilton A, Min C, Safarzadeh-Amiri S, Goldberg L, Yoon J et al. A phase II trial of sorafenib in metastatic melanoma with tissue correlates. PLoS ONE [Electronic Resource] 2010;5(12):e15588.

[PATEL2011] Patel PM, Suciu S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur J Cancer 2011;47(10):1476-83.

[PEREZ2009] Perez DG, Suman VJ, Fitch TR, Amatruda T, III, Morton RF, Jilani SZ et al. Phase 2 trial of carboplatin, weekly paclitaxel, and biweekly bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, N047A. Cancer 2009;115(1):119-27.

[PETRELLA2007] Petrella T, Quirt I, Verma S, Haynes AE, Charette M, Bak K. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. Cancer Treat Rev 2007;33(5):484-96.

[PFLUGFELDER2011] Pflugfelder A, Eigentler TK, Keim U, Weide B, Leiter U, Ikenberg K et al. Effectiveness of carboplatin and paclitaxel as first- and second-line treatment in 61 patients with metastatic melanoma. PLoS ONE [Electronic Resource] 2011;6(2):e16882.

[PRIETO2012] Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2012;18(7):2039-47.

[QUIRT2007] Quirt I, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. Oncologist 2007;12(9):1114-23.

[RANSON2007] Ranson M, Hersey P, Thompson D, Beith J, McArthur GA, Haydon A et al. Randomized trial of the combination of lomeguatrib and temozolomide compared with temozolomide alone in chemotherapy naive patients with metastatic cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2007;25(18):2540-5.

[RIDOLFI2009] Ridolfi L, Fiorentini G, Guida M, Michiara M, Freschi A, Aitini E et al. Multicentre, open, noncomparative Phase II trial to evaluate the efficacy and tolerability of fotemustine, cisplatin, alpha-interferon and interleukin-2 in advanced melanoma patients. Melanoma Res 2009;19(2):100-5.

[RIETSCHEL2008] Rietschel P, Wolchok JD, Krown S, Gerst S, Jungbluth AA, Busam K et al. Phase II study of extended-dose temozolomide in patients with melanoma. J Clin Oncol 2008;26(14):2299-304.

[ROBERT2011A] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, JW MD, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.

[ROSENBERG2011] Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. Clin Cancer Res 2011;17(13):4550-7.

[SASSE2007] Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Ulloa L, Clark OA. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD005413.

[SHAHABI2012] Shahabi V, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthy S et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. Cancer Immunol Immunother 2012;61(5):733-7.

[SMITH2008] Smith FO, Downey SG, Klapper JA, Yang JC, Sherry RM, Royal RE et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. Clin Cancer Res 2008;14(17):5610-8.

[SOSMAN2012] Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012;366(8):707-14.

[SPIETH2008] Spieth K, Kaufmann R, Dummer R, Garbe C, Becker JC, Hauschild A et al. Temozolomide plus pegylated interferon alfa-2b as first-line treatment for stage IV melanoma: a multicenter phase II trial of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Ann Oncol 2008;19(4):801-6.

[TARHINI2007] Tarhini AA, Kirkwood JM, Gooding WE, Cai C, Agarwala SS. Durable complete responses with high-dose bolus interleukin-2 in patients with metastatic melanoma who have experienced progression after biochemotherapy. J Clin Oncol 2007;25(25):3802-7.

[TARHINI2008] Tarhini AA, Kirkwood JM, Gooding WE, Moschos S, Agarwala SS. A phase 2 trial of sequential temozolomide chemotherapy followed by high-dose interleukin 2 immunotherapy for metastatic melanoma. Cancer 2008;113(7):1632-40.

[TARHINI2009] Tarhini AA, Millward M, Mainwaring P, Kefford R, Logan T, Pavlick A et al. A phase 2, randomized study of SB-485232, rhIL-18, in patients with previously untreated metastatic melanoma. Cancer 2009;115(4):859-68.

[TELANG2011] Telang S, Rasku MA, Clem AL, Carter K, Klarer AC, Badger WR et al. Phase II trial of the regulatory T cell-depleting agent, denileukin diftitox, in patients with unresectable stage IV melanoma. BMC Cancer 2011;11515, 2011.

[TESTORI2008] Testori A, Richards J, Whitman E, Mann GB, Lutzky J, Camacho L et al. Phase III comparison of vitespen, an autologous tumor-derived heat shock protein gp96 peptide complex vaccine, with physician's choice of treatment for stage IV melanoma: the C-100-21 Study Group. J Clin Oncol 2008;26(6):955-62.

[THOMPSON2012] Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron IG, Ridolfi R et al. Ipilimumab in treatment-naive and previously treated patients with metastatic melanoma: retrospective analysis of efficacy and safety data from a phase II trial. J Immunother 2012;35(1):73-7.

[VARKER2007A] Varker KA, Biber JE, Kefauver C, Jensen R, Lehman A, Young D et al. A randomized phase 2 trial of bevacizumab with or without daily low-dose interferon alfa-2b in metastatic malignant melanoma. Ann Surg Oncol 2007;14(8):2367-76.

[VIHINEN2010] Vihinen PP, Hernberg M, Vuoristo MS, Tyynela K, Laukka M, Lundin J et al. A phase II trial of bevacizumab with dacarbazine and daily low-dose interferon-alpha2a as first line treatment in metastatic melanoma. Melanoma Res 2010;20(4):318-25.

[VONMOOS2012] von Moos R, Seifert B, Simcock M, Goldinger SM, Gillessen S, Ochsenbein A et al. First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07). Ann Oncol 2012;23(2):531-6.

[WEBER2009] Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Clin Cancer Res 2009;15(17):5591-8.

[WEBER2008] Weber JS, O'Day S, Urba W, Powderly J, Nichol G, Yellin M et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2008;26(36):5950-6.

[WEBER2010] Weber JS, Samlowski WE, Gonzalez R, Ribas A, Stephenson J, O'Day S et al. A phase 1-2 study of imexon plus dacarbazine in patients with unresectable metastatic melanoma. Cancer 2010;116(15):3683-91.

[WEBER2009A] Weber JS, Zarour H, Redman B, Trefzer U, O'Day S, van den Eertwegh AJ et al. Randomized phase 2/3 trial of CpG oligodeoxynucleotide PF-3512676 alone or with dacarbazine for patients with unresectable stage III and IV melanoma. Cancer 2009;115(17):3944-54.

[WIERZBICKAHAINA2010] Wierzbicka-Hainaut E, Sassolas B, Mourey L, Guillot B,

Bedane C, Guillet G et al. Temozolomide and cisplatin combination in naive patients with metastatic cutaneous melanoma: results of a phase II multicenter trial. Melanoma Res 2010;20(2):141-6.

[WOLCHOK2010] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010;11(2):155-64.

[WOLCHOK2010A] Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Schadendorf D et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. Cancer Immun 2010;10:9.

[YOON2010] Yoon C, Papadopoulos NE, Camacho LH, McIntyre S, Alvarado GC, Bedikian AY et al. The clinical efficacy of combination of docetaxel and temozolomide in previously treated patients with stage IV melanoma. Melanoma Res 2010;20(1):43-7.

[ZIMPFERRECHNER2003] Zimpfer-Rechner C, Hofmann U, Figl R, Becker JC, Trefzer U, Keller I et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). Melanoma Res 2003;13(5):531-6.

8.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ?

[AGARWALA1999] Agarwala SS, Ferri W, Gooding W, Kirkwood JM. A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma. Cancer 1999;85(9):1979-84.

[AGRAWAL1999] Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. Annals of Surgical Oncology 1999;6(4):336-44.

[AHRAR2011] Ahrar J, Gupta S, Ensor J, Ahrar K, Madoff DC, Wallace MJ et al. Response, survival, and prognostic factors after hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases from cutaneous melanoma. Cancer Invest 2011;29(1):49-55.

[AMERSI2006] Amersi FF, Elrath-Garza A, Ahmad A, Zogakis T, Allegra DP, Krasne R et al. Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. Arch Surg 2006;141(6):581-7.

[ANDREWS2006] Andrews S, Robinson L, Cantor A, DeConti RC. Survival after surgical resection of isolated pulmonary metastases from malignant melanoma. Cancer Control 2006;13(3):218-23.

[BERBER2005] Berber E, Ari E, Herceg N, Siperstein A. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation for unusual hepatic tumors: operative indications and outcomes. Surg Endosc 2005;19(12):1613-7.

[BERGER1999] Berger AC, Buell JF, Venzon D, Baker AR, Libutti SK. Management of symptomatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. Ann Surg Oncol 1999;6(2):155-60.

[BROWN2011] Brown RE, Gibler KM, Metzger T, Trofimov I, Krebs H, Romero FD et al. Imaged guided transarterial chemoembolization with drug-eluting beads loaded with doxorubicin (DEBDOX) for hepatic metastases from melanoma: early outcomes from a multi-institutional registry. Am Surg 2011;77(1):93-8.

[BYRNE2005] Byrne CM, Thompson JF, Johnston H, Hersey P, Quinn MJ, Michael HT et al. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). Melanoma Res 2005;15(1):45-51.

[CAMPANA2009] Campana LG, Mocellin S, Basso M, Puccetti O, De Salvo GL, Chiarion-Sileni V et al. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. Ann Surg Oncol 2009;16(1):191-9.

[CARALT2011] Caralt M, Marti J, Cortes J, Fondevila C, Bilbao I, Fuster J et al. Outcome of patients following hepatic resection for metastatic cutaneous and ocular melanoma. J Hepato-Biliary Pancreat Sci 2011;18(2):268-75.

[CASIRAGHI2011] Casiraghi M, De PT, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases". J Thorac Oncol 2011;6(8):1373-8.

[CHUA2010] Chua TC, Saxena A, Morris DL. Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases. Ann Acad Med Singapore 2010;39(8):634-9.

[CIANNI2010] Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, D'Agostini A, Iozzino M et al. Radioembolisation using yttrium 90 (Y-90) in patients affected by unresectable hepatic metastases. Radiol Med 2010;115(4):619-33.

[CONILL2007] Conill C, Gimferrer JM, Marruecos J, Domingo-Domenech J, Vilella R, Catalan M et al. Clinical outcome after surgical resection of lung metastases from melanoma. Clin Translat Oncol 2007;9(1):48-52.

[CROOK2006] Crook TB, Jones OM, John TG, Rees M. Hepatic resection for malignant melanoma. Eur J Surg Oncol 2006;32(3):315-7.

[DEWILT2005] de Wilt JH, Farmer SE, Scolyer RA, McCaughan BC, Thompson JF. Isolated melanoma in the lung where there is no known primary site: metastatic disease or primary lung tumour? Melanoma Res 2005;15(6):531-7.

[DENGEL2009] Dengel LT, Slingluff CL, Jr. Short length of stay and rapid recovery to normal function after surgery for metastatic melanoma to abdominal and retroperitoneal viscera. J Surg Oncol 2009;100(6):481-3.

[DEQUANTER2004] Dequanter D, Sales F, Legendre H, Lothaire P, Pector JC. Traitement chirurgical des métastases digestives de mélanome. Ann Chir 2004;129(5):278-81.

[EIDT2007] Eidt S, Jergas M, Schmidt R, Siedek M. Metastasis to the pancreas--an indication for pancreatic resection? Langenbecks Arch Surg 2007;392(5):539-42.

[ELIAS1998] Elias D, Cavalcanti de AA, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. J Am Coll Surg 1998;187(5):487-93.

[GALLINO2001] Gallino G, Belli F, Bonfanti G, Ditto A, Andreola S, Tragni G et al. Surgical treatment of gastric metastases from cutaneous melanoma: experience of the National Cancer Institute of Milan. Tumori 2001;87(4):229-31.

[GAUDY2006] Gaudy C, Richard MA, Folchetti G, Bonerandi JJ, Grob JJ. Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. J Cutan Med Surg 2006;10(3):115-21.

[GOKASLAN1998] Gokaslan ZL, York JE, Walsh GL, McCutcheon IE, Lang FF, Putnam JB, Jr. et al. Transthoracic vertebrectomy for metastatic spinal tumors. J Neurosurg 1998;89(4):599-609.

[GRUNHAGEN2006] Grunhagen DJ, de Wilt JH, van Geel AN, Eggermont AM. Isolated limb perfusion for melanoma patients--a review of its indications and the role of tumour necrosis factor-alpha. Eur J Surg Oncol 2006;32(4):371-80.

[GUTMAN2001] Gutman H, Hess KR, Kokotsakis JA, Ross MI, Guinee VF, Balch CM. Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma. World J Surg 2001;25(6):750-8.

[HELLER1998] Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS, Puleo CA, DeConti RC, Gilbert RA et al. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. Cancer 1998;83(1):148-57.

[HEMMING2000] Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, Cattral MS, Taylor BR, Greig PD et al. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. Liver Transpl 2000;6(1):97-101.

[HERMAN2007] Herman P, Machado MA, Montagnini AL, D'Albuquerque LA, Saad WA, Machado MC. Selected patients with metastatic melanoma may benefit from liver resection. World J Surg 2007;31(1):171-4.

[KAMAT2008] Kamat PP, Gupta S, Ensor JE, Murthy R, Ahrar K, Madoff DC et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization in the management of patients with large-volume liver metastases. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31(2):299-307.

[KIS2011] Kis E, Olah J, Ocsai H, Baltas E, Gyulai R, Kemeny L et al. Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma--a case series study and systematic review of the evidence. Dermatol Surg 2011;37(6):816-24.

[KROON2011] Kroon HM. Treatment of locally advanced melanoma by isolated limb infusion with cytotoxic drugs. J Skin Cancer 2011;2011:106573.

[LEO2000] Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? Br J Cancer 2000;83(5):569-72.

[MARTY2006] Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins CG, Snoj M et al. Electrochimiotherapy-An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcatuneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochimiotherapy) study. Eur J Cancer 2006;Suppl 4:3-13.

[MATTHIESSEN2011] Matthiessen LW, Chalmers RL, Sainsbury DC, Veeramani S, Kessell G, Humphreys AC et al. Management of cutaneous metastases using electrochemotherapy. Acta Oncol 2011;50(5):621-9.

[MEYER2000] Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. Cancer 2000;89(9):1983-91.

[MIR2006] Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator (TM) by means of invasive or non-invasive electrodes. Eur J Cancer 2006;Suppl 4:14-25.

[MORENORAMIREZ2010] Moreno-Ramirez D, de lC-M, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. Oncologist 2010;15(4):416-27.

[NAVARRA2005] Navarra G, Ayav A, Weber JC, Jensen SL, Smadga C, Nicholls JP et al. Short- and-long term results of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases. Int J Colorectal Dis 2005;20(6):521-8.

[NEUMAN2007] Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. Ann Surg Oncol 2007;14(10):2847-53.

[OLIARO2010] Oliaro A, Filosso PL, Bruna MC, Mossetti C, Ruffini E. Pulmonary metastasectomy for melanoma. J Thorac Oncol 2010;5(6 Suppl 2):S187-S191.

[OLLILA1998] Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. J Surg Oncol 1998;69(4):206-11.

[PAWLIK2006] Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. Ann Surg Oncol 2006;13(5):712-20.

[PETERSEN2007] Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC, III, Burfeind WR, Jr., Tyler DS et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133(1):104-10.

[QUAGLINO2008] Quaglino P, Mortera C, Osella-Abate S, Barberis M, Illengo M, Rissone M et al. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases. Ann Sur Oncol 2008;15(8):2215-22.

[REDDY2007] Reddy SK, Barbas AS, Marroquin CE, Morse MA, Kuo PC, Clary BM. Resection of noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases: a comparative analysis. J Am Coll Surg 2007;204(3):372-82.

[RODRIGUEZCUEVAS2001] Rodriguez-Cuevas S, Barroso-Bravo S, manza-Estrada J, Cristobal-Martinez L, Gonzalez-Rodriguez E. Electrochemotherapy in primary and metastatic skin tumors: phase II trial using intralesional bleomycin. Arch Med Res 2001;32(4):273-6.

[ROLS2000] Rols MP, Bachaud JM, Giraud P, Chevreau C, Roche H, Teissie J. Electrochemotherapy of cutaneous metastases in malignant melanoma. Melanoma Res 2000;10(5):468-74.

[ROSE2001] Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. Arch Surg 2001;136(8):950-5.

[SANKI2009] Sanki A, Scolyer RA, Thompson JF. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. Eur J Surg Oncol 2009;35(3):313-9.

[SATO2008A] Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres--safety, efficacy, and survival. Radiology 2008;247(2):507-15.

[SHARMA2008A] Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. AJR Am J Roentgenol 2008;190(1):99-104.

[STINAUER2011] Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, Gonzalez R, Flaig T, Lewis K et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. Radiat Oncol 2011;6:34.

[TAKKENBERG2005] Takkenberg RB, Vrouenraets BC, van Geel AN, Nieweg OE, Noorda EM, Eggermont AM et al. Palliative isolated limb perfusion for advanced limb disease in stage IV melanoma patients. J Surg Oncol 2005;91(2):107-11.

[TESSIER2003] Tessier DJ, McConnell EJ, Young-Fadok T, Wolff BG. Melanoma metastatic to the colon: case series and review of the literature with outcome analysis. Dis Colon Rectum 2003;46(4):441-7.

[VANRUTH2001] van Ruth S, Mutsaerts E, Zoetmulder FA, van CF. Metastasectomy for liver metastases of non-colorectal primaries. Eur J Surg Oncol 2001;27(7):662-7.

[WEDIN2012] Wedin R, Falkenius J, Weiss RJ, Hansson J. Surgical treatment of skeletal metastases in 31 melanoma patients. Acta Orthopaed Belg 2012;78(2):246-53.

[WOOD2001] Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? Ann Surg Oncol 2001;8(8):658-62.

[WOON2008] Woon WW, Haghighi KS, Zuckerman RS, Morris DL. Liver resection and cryotherapy for metastatic melanoma. Int Surg 2008;93(5):274-7.

8.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer

[ABREY2001] Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, Mack M, Rodavitch A, Boutros DY et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. J Neuro-Oncol 2001;53(3):259-65.

[AGARWALA2004A] Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. J Clin Oncol 2004;22(11):2101-7.

[ASSOULINE2011] Assouline A, Levy A, Chargari C, Lamproglou I, Mazeron JJ, Krzisch C. Whole brain radiotherapy: prognostic factors and results of a radiation boost delivered through a conventional linear accelerator. Radiother Oncol 2011;99(2):214-7.

[ATKINS2008] Atkins MB, Sosman JA, Agarwala S, Logan T, Clark JI, Ernstoff MS et al. Temozolomide, thalidomide, and whole brain radiation therapy for patients with brain metastasis from metastatic melanoma: a phase II Cytokine Working Group study. Cancer 2008;113(8):2139-45.

[AVRIL2004] Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol 2004;22(6):1118-25.

[BAFALOUKOS2004A] Bafaloukos D, Tsoutsos D, Fountzilas G, Linardou H,

Christodoulou C, Kalofonos HP et al. The effect of temozolomide-based chemotherapy in patients with cerebral metastases from melanoma. Melanoma Res 2004;14(4):289-94.

[BOOGERD2007] Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? Cancer 2007;109(2):306-12.

[BROWN2008A] Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. Neurosurgery 2008;62 Suppl 2:790-801.

[CABALLERO2012] Caballero JA, Sneed PK, Lamborn KR, Ma L, Denduluri S, Nakamura JL et al. Prognostic factors for survival in patients treated with stereotactic radiosurgery for recurrent brain metastases after prior whole brain radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83(1):303-9.

[CARAGLIA2006] Caraglia M, Addeo R, Costanzo R, Montella L, Faiola V, Marra M et al. Phase II study of temozolomide plus pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of brain metastases from solid tumours. Cancer Chemother Pharmacol 2006;57(1):34-9.

[CARRUBBA2009] Carrubba CJ, Vitaz TW. Factors affecting the outcome after treatment for metastatic melanoma to the brain. Surg Neurol 2009;72(6):707-11.

[CHANG2009A] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2009;10(11):1037-44.

[CHAPMAN2011] 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.

[CHIARIONSILENI2011] Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, Romanini A, Del Bianco P, Pigozzo J et al. Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine- based regimens. Br J Cancer 2011;104(12):1816-21.

[CHRISTODOULOU2001] Christodoulou C, Bafaloukos D, Kosmidis P, Samantas E, Bamias A, Papakostas P et al. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. Ann Oncol 2001;12(2):249-54.

[CHRISTODOULOU2005] Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, Aravantinos G, Bamias A, Carina M et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. J Neuro-Oncol 2005;71(1):61-5.

[CLARKE2010] Clarke JW, Register S, McGregor JM, Grecula JC, Mayr NA, Wang JZ et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole brain radiotherapy for patients with a single radioresistant brain metastasis. Am J Clin Oncol 2010;33(1):70-4.

[DASILVA2009] Da Silva AN, Nagayama K, Schlesinger D, Sheehan JP. Early brain tumor metastasis reduction following Gamma Knife surgery. J Neurosurg 2009;110(3):547-52.

[DAVEY2008] Davey P, Hoegler D, Ennis M, Smith J. A phase III study of accelerated versus conventional hypofractionated whole brain irradiation in patients of good performance status with brain metastases not suitable for surgical excision. Radiother Oncol 2008;88(2):173-6.

[DAVIES2011] Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ et al.

Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer 2011;117(8):1687-96.

[DEVITO2011] Devito N, Yu M, Chen R, Pan E. Retrospective study of patients with brain metastases from melanoma receiving concurrent whole-brain radiation and temozolomide. Anticancer Res 2011;31(12):4537-43.

[DIGIACOMO2012] Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13(9):879-86.

[DILUNA2007] Diluna ML, King JT, Jr., Knisely JP, Chiang VL. Prognostic factors for survival after stereotactic radiosurgery vary with the number of cerebral metastases. Cancer 2007;109(1):135-45.

[FLAHERTY2012A] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012;367(2):107-14.

[FRANCIOSI1999] Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, Di Costanzo F, Fosser V, Tonato M et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. Cancer 1999;85(7):1599-605.

[GOLDEN2008] Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, Kunwar S, Wara WM, Nakamura JL et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. J Neurosurg 2008;109 Suppl77-86, 2008 Dec.

[GRAHAM2010] Graham PH, Bucci J, Browne L. Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in four daily fractions versus 40 Gy in 20 twice-daily fractions, for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(3):648-54.

[HAMID2011A] Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. J Transl Med 2011;9:204.

[HARA2009] Hara W, Tran P, Li G, Su Z, Puataweepong P, Adler JR, Jr. et al. Cyberknife for brain metastases of malignant melanoma and renal cell carcinoma. Neurosurgery 2009;64(2 Suppl):A26-A32.

[HAUSCHILD2012] Hauschild A, Grob JJ, 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. Lancet 2012;380(9839):358-65.

[HODI2010] 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.

[HOFMANN2006] Hofmann M, Kiecker F, Wurm R, Schlenger L, Budach V, Sterry W et al. Temozolomide with or without radiotherapy in melanoma with unresectable brain metastases. J Neuro-Oncol 2006;76(1):59-64.

[HOFMANN2007] Hofmann MA, Coll SH, Kuchler I, Kiecker F, Wurm R, Sterry W et al. Prognostic factors and impact of treatment in melanoma brain metastases: better prognosis for women?. Dermatology 2007;215(1):10-6.

[HWU2005] Hwu WJ, Lis E, Menell JH, Panageas KS, Lamb LA, Merrell J et al. Temozolomide plus thalidomide in patients with brain metastases from melanoma: a phase II study. Cancer 2005;103(12):2590-7.

[JENKINSON2011] Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. Management of cerebral metastasis: evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. Eur J Cancer 2011;47(5):649-55.

[JENSEN2008] Jensen RL, Shrieve AF, Samlowski W, Shrieve DC. Outcomes of patients with brain metastases from melanoma and renal cell carcinoma after primary stereotactic radiosurgery. Clin Neurosurg 2008;55150-9, 2008.

[KASED2008] Kased N, Huang K, Nakamura JL, Sahgal A, Larson DA, McDermott MW et al. Gamma knife radiosurgery for brainstem metastases: the UCSF experience. J Neuro-Oncol 2008;86(2):195-205.

[KELLY2012] Kelly PJ, Lin YB, Yu AY, Alexander BM, Hacker F, Marcus KJ et al. Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(1):95-101.

[KNISELY2008] Knisely JP, Berkey B, Chakravarti A, Yung AW, Curran WJ, Jr., Robins HI et al. A phase III study of conventional radiation therapy plus thalidomide versus conventional radiation therapy for multiple brain metastases (RTOG 0118). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71(1):79-86.

[KNISELY2012] Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VL. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. J Neurosurg 2012;117(2):227-33.

[KOCHER2011] Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 2011;29(2):134-41.

[KOUVARIS2007] Kouvaris JR, Miliadou A, Kouloulias VE, Kolokouris D, Balafouta MJ, Papacharalampous XN et al. Phase II study of temozolomide and concomitant whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from solid tumors. Onkologie 2007;30(7):361-6.

[KROWN2006] Krown SE, Niedzwiecki D, Hwu WJ, Hodgson L, Houghton AN, Haluska FG et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic melanoma in the brain: high rate of thromboembolic events (CALGB 500102). Cancer 2006;107(8):1883-90.

[LARKIN2007] Larkin JM, Hughes SA, Beirne DA, Patel PM, Gibbens IM, Bate SC et al. A phase I/II study of lomustine and temozolomide in patients with cerebral metastases from malignant melanoma. Br J Cancer 2007;96(1):44-8.

[LIEW2011] Liew DN, Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Niranjan A, Flickinger JC et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article. J Neurosurg 2011;114(3):769-79.

[LO2011] Lo SS, Clarke JW, Grecula JC, McGregor JM, Mayr NA, Cavaliere R et al. Stereotactic radiosurgery alone for patients with 1-4 radioresistant brain metastases. Med Oncol 2011;28 Suppl 1:S439-S444.

[LONG2012] Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13(11):1087-95.

[LONSER2011] Lonser RR, Song DK, Klapper J, Hagan M, Auh S, Kerr PB et al. Surgical management of melanoma brain metastases in patients treated with

immunotherapy. J Neurosurg 2011;115(1):30-6.

[MAJER2007A] Majer M, Jensen RL, Shrieve DC, Watson GA, Wang M, Leachman SA et al. Biochemotherapy of metastatic melanoma in patients with or without recently diagnosed brain metastases. Cancer 2007;110(6):1329-37.

[MARGOLIN2002] Margolin K, Atkins B, Thompson A, Ernstoff S, Weber J, Flaherty L et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. J Cancer Res Clin Oncol 2002;128(4):214-8.

[MARGOLIN2012] Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13(5):459-65.

[MATHIEU2007] Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, Flickinger JC, Niranjan A, Agarwala S et al. Gamma knife radiosurgery for malignant melanoma brain metastases. Clin Neurosurg 2007;54:241-7.

[MEYNERS2010] Meyners T, Heisterkamp C, Kueter JD, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE et al. Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis. BMC Cancer 2010;10:582.

[MINNITI2011] Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. Radiat Oncol 2011;6:48.

[MORNEX2003] Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T et al. Essai de phase III randomisé comparant la fotemustine seule ou associée à une irradiation encéphalique dans les métastases cérébrales de mélanome. Cancer Radiother 2003;7(1):1-8.

[MUACEVIC2010] Muacevic A, Kufeld M, Wowra B, Kreth FW, Tonn JC. Feasibility, safety, and outcome of frameless image-guided robotic radiosurgery for brain metastases. J Neurooncol 2010;97(2):267-74.

[MUACEVIC2008] Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn JC, Steiger HJ, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. J Neurooncol 2008;87(3):299-307.

[POWELL2008] Powell JW, Chung CT, Shah HR, Canute GW, Hodge CJ, Bassano DA et al. Gamma Knife surgery in the management of radioresistant brain metastases in high-risk patients with melanoma, renal cell carcinoma, and sarcoma. J Neurosurg 2008;109 Suppl:122-8.

[RADES2010A] Rades D, Heisterkamp C, Huttenlocher S, Bohlen G, Dunst J, Haatanen T et al. Dose escalation of whole-brain radiotherapy for brain metastases from melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(2):537-41.

[REDMOND2008] Redmond AJ, Diluna ML, Hebert R, Moliterno JA, Desai R, Knisely JP et al. Gamma Knife surgery for the treatment of melanoma metastases: the effect of intratumoral hemorrhage on survival. J Neurosurg 2008;109 Suppl:99-105.

[RIDOLFI2009] Ridolfi L, Fiorentini G, Guida M, Michiara M, Freschi A, Aitini E et al. Multicentre, open, noncomparative Phase II trial to evaluate the efficacy and tolerability of fotemustine, cisplatin, alpha-interferon and interleukin-2 in advanced melanoma patients. Melanoma Research 2009;19(2):100-5.

[SAMLOWSKI2007A] Samlowski WE, Watson GA, Wang M, Rao G, Klimo P, Jr., Boucher K et al. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). Cancer 2007;109(9):1855-62.

[SAWRIE2008] Sawrie SM, Guthrie BL, Spencer SA, Nordal RA, Meredith RF, Markert JM et al. Predictors of distant brain recurrence for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiosurgery alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(1):181-6.

[SCHADENDORF2006] Schadendorf D, Hauschild A, Ugurel S, Thoelke A, Egberts F, Kreissig M et al. Dose-intensified bi-weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study. Ann Oncol 2006;17(10):1592-7.

[SCHILD2010] Schild SE, Behl D, Markovic SN, Brown PD, Sande JR, Deming RL et al. Brain metastases from melanoma: is there a role for concurrent temozolomide in addition to whole brain radiation therapy?. Am J Clin Oncol 2010;33(6):633-6.

[SCORSETTI2009] Scorsetti M, Facoetti A, Navarria P, Bignardi M, De SM, Ninone SA et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery for the treatment of patients with radioresistant brain metastases. Anticancer Res 2009;29(10):4259-63.

[SHAHABI2012] Shahabi V, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthy S et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. Cancer Immunol Immunother 2012;61(5):733-7.

[SIENA2010] Siena S, Crino L, Danova M, Del PS, Cascinu S, Salvagni S et al. Dose-dense temozolomide regimen for the treatment of brain metastases from melanoma, breast cancer, or lung cancer not amenable to surgery or radiosurgery: a multicenter phase II study. Ann Oncol 2010;21(3):655-61.

[SOFFIETTI2006] Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006;13(7):674-81.

[SPERDUTO2008] Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(2):510-4.

[SPERDUTO2010] Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(3):655-61.

[ULRICH1999] Ulrich J, Gademann G, Gollnick H. Management of cerebral metastases from malignant melanoma: results of a combined, simultaneous treatment with fotemustine and irradiation. J Neuro-Oncol 1999;43(2):173-8.

[WEBER2011] Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. Melanoma Res 2011;21(6):530-4.

[WOLCHOK2010] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010;11(2):155-64.

[WOLCHOK2010A] Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, Maio M, Schadendorf D et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. Cancer Immun 2010;10:9.

9. Annexe 1. Tableaux de données

9.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième ligne et chez quels patients ?

Tableau 1. Dacarbazine *versus* témozolomide

Étude	**[PATEL2011]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne		
Effectif	859		
Traitement	Témozolomide (N = 429)[1] *versus* dacarbazine (N = 430)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie médiane globale	HR = 1,00 [IC95 : 0,86 ; 1,17][3]		
survie à 12 mois (%)	34,4 *versus* 37,7		
survie à 24 mois (%)	15,1 *versus* 13,4		
Survie médiane sans progression	HR = 0,92 [IC95 : 0,80 ; 1,06][4]		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	14,5 *versus* 9,8[5]		
Contrôle de la maladie (%)	37,9 *versus* 32,7		
Réponse complète (%)	2,0 *versus* 1,0		
Réponse partielle (%)	12,5 *versus* 8,8		
Maladie stable (%)	23,4 *versus* 22,9		
Progression de la maladie (%)	57,4 *versus* 63,4		
Durée médiane de la réponse	HR = 1,87 [IC95 : 1,12 ; 3,12][6]		
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)			
Hématologiques (%)		Autres (fin) (%)	
leucopénie	9 *versus* 8	*nausées*	3 *versus* 3
neutropénie	10 *versus* 16	*dyspnée*	2 *versus* 2
lymphopénie	45 *versus* 9	*constipation*	2 *versus* < 1
thrombocytopénie	11 *versus* 6	*anorexie*	2 *versus* < 1
anémie	3 *versus* 2	*autres gastrointestinales*	1 *versus* 2
Autres (%)		*vertige*	1 *versus* < 1
fatigue	6 *versus* 5	*neurologiques (motrices)*	1 *versus* 1
vomissements	4 *versus* 2	*cardiaques*	< 1 *versus* 1

[1] : témozolomide (150 mg/m²/j 1 semaine sur 2) ; [2] : dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [3] : p = 0,99 ; [4] : p = 0,27 ; [5] : p = 0,05 ; [6] : p = 0,015 ; HR = hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 2. Dacarbazine *versus* fotémustine

Étude	**[AVRIL2004]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne		
Effectif	229		
Traitement	Dacarbazine (N = 117)[1] *versus* fotémustine (N = 112)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie médiane globale (mois)	5,6 [IC95 : 5,03 ; 6,54] *versus* 7,3 [IC95 : 6,01 ; 8,84][3]		
Durée médiane jusqu'à progression (mois)	1,9 [IC95 : 1,84 ; 2,00] *versus* 1,8 [IC95 : 1,71 ; 1,91][4]		
Durée médiane jusqu'à apparition de métastases cérébrales (mois)	7,2 [IC95 : 6,28 ; 11,70] *versus* 22,7 [IC95 : 9,62 ; 23,33][5]		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	6,8 *versus* 15,2[6]		
Contrôle de la maladie (%)	21,4 *versus* 32,2		
Réponse complète (%)	0,9 *versus* 2,7		
Réponse partielle (%)	6,0 *versus* 12,5		
Maladie stable (%)	14,5 *versus* 17,0		
Progression de la maladie (%)	73,5 *versus* 66,1		
Durée médiane de la réponse (mois)	6,9 [IC95 : 6,90 ; 11,76] *versus* 5,8 [IC95 : 4,70 ; NA][7]		
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)			
Hématologiques (%)		Autres (fin) (%)	
leucopénie	3,6 *versus* 27,5	*nausées*	0,9 *versus* 0
neutropénie	5,6 *versus* 51	*asthénie*	0,9 *versus* 0
anémie	4,5 *versus* 3,6	*somnolence*	0 *versus* 0,9
thrombocytopénie	6,3 *versus* 43	*fièvre*	0,9 *versus* 0
Autres (%)		*hépatotoxicité*	0,9 *versus* 0
vomissements	1,8 *versus* 0,9	*Infection*	0,9 *versus* 0
neutropénie fébrile	0 *versus* 1,8		

[1] : dacarbazine (250 mg/m²/j J1-5 toutes les 4 semaines) ; [2] : fotémustine (100 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [3] : p = 0,067 ; [4] : p = 0,139 ; [5] : p = 0,059 ; [6] : p = 0,043 ; [7] : p = 0,742 ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NA : non atteint.

Tableau 3. Dacarbazine *versus* paclitaxel couplé à l'acide docosahexaénoïque

Étude	**[BEDIKIAN2011]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne		
Effectif	393		
Traitement	DHA-paclitaxel (N = 194)[1] *versus* dacarbazine (N = 199)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie globale (jours)	267 [IC95 : 220 ; 297] *versus* 226 [IC95 : 192 ; 263][3]		
Survie médiane sans progression	np		
Survie à 6 mois (%)	11,1 *versus* 13,1		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	5,2 *versus* 5,5		
Contrôle de la maladie (%)	40,2 *versus* 36,2		
Réponse complète (%)	0,5 *versus* 1,0		
Réponse partielle (%)	4,6 *versus* 4,5		
Maladie stable (%)	35,1 *versus* 30,7		
Progression de la maladie (%)	56,7 *versus* 58,3		
Durée médiane de la réponse (jours)	134 [IC95 : 77 ; NE] *versus* NE		
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)			
Hématologiques (%)		Autres (%)	
leucopénie	19,2 *versus* 13,8	*fatigue*	3,6 *versus* 2,1
neutropénie	61,1 *versus* 22,1	*vomissements*	1,6 *versus* 0,5
lymphopénie	3,1 *versus* 6,7	*nausées*	2,1 *versus* 1,0
thrombocytopénie	0,5 *versus* 8,2	*dyspnée*	0,5 *versus* 1,0
anémie	1,6 *versus* 3,6		

[1] : paclitaxel couplé à l'acide docosahexaénoïque (900 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [2] : dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [3] : p > 0,05 ; DHA-paclitaxel : paclitaxel couplé à l'acide docosahexaénoïque ; HR = hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NE : la durée médiane de la réponse n'a pu être estimée pour le groupe dacarbazine ; np : non précisé.

Tableau 4. Dacarbazine *versus* intetumumb

Étude	**[ODAY2011]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère/2ème ligne[1]		
Effectif	97		
Traitement	DAC (N = 32)[2] *vs* INT (N = 33)[3] *vs* INT (N = 32)[4]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase II		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie globale			
DAC vs INT (10 mg/kg)	HR = 0,61 [IC95 : 0,35 ; 1,07][5]		
DAC vs INT (5 mg/kg)	HR = 0,97 [IC95 : 0,56 ; 1,68][6]		
Survie sans progression			
DAC vs INT (10 mg/kg)	HR = 1,25 [IC95 : 0,73 ; 2,14][7]		
DAC vs INT (5 mg/kg)	HR = 1,70 [IC95 : 0,99 ; 2,93][6]		
survie à 12 mois (%)	14 *vs* 19 *vs* 0		
Réponse au traitement			
RO (%)	10 *vs* 6 *vs* 0		
CM (%)			
DAC vs INT (10 mg/kg)	OR = 0,6 [IC95 : 0,2 ; 1,7][8]		
DAC vs INT (5 mg/kg)	OR = 0,5 [IC95 : 0,2 ; 1,4][9]		
RC/RP (%)	0/10 *vs* 0/6 *vs* 0/0		
MS/PM (%)	32/52 *vs* 24/70 *vs* 26/71		
DMR	np		
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)			
Hématologiques (%)		Gastroinstestinales (fin) (%)	
anémie	6 *vs* 0 *vs* 0	*douleurs abdominales*	0 *vs* 3 *vs* 0
leucopénie	6 *vs* 0 *vs* 0	Autres (%)	
neutropénie	16 *vs* 0 *vs* 0	*maux de tête*	0 *vs* 3 *vs* 0
thrombocytopénie	19 *vs* 0 *vs* 0	*dyspnée*	3 *vs* 3 *vs* 0
Gastrointestinales (%)		*douleurs aux extrémités*	0 *vs* 0 *vs* 0
nausées	0 *vs* 0 *vs* 3	*douleurs dorsales*	0 *vs* 0 *vs* 3
vomissements	0 *vs* 3 *vs* 3	*fatigue*	3 *vs* 3 *vs* 0
diarrhées	0 *vs* 0 *vs* 0	*pyrexie*	0 *vs* 3 *vs* 0

[1] : 39 patients inclus dans l'essai (40,2 %) ont reçu un traitement systémique préalable (groupe 1 : N = 11 (34 %), groupe 2 : N = 17 (52 %), groupe 3 : N = 11 (34 %)) ; [2] : dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [3] : intetumumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines) ; [4] : intetumumab (5 mg/kg toutes les 3 semaines) ; [5] : p = 0,07 ; [6] : p = 0,88 ; [7] : p = 0,36 ; [8] : p = 0,31 ; [9] : p = 0,17 ; CM : contrôle de la maladie ; DAC : dacarbazine ; DMR : durée médiane de la réponse ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; INT : intetumumab ; MS : maladie stable ; np : non précisé ; OR : odd ratio ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; *vs* : *versus*.

Tableau 5. Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué l'ipilimumab en monothérapie ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de son efficacité et/ou de sa tolérance par rapport à un autre traitement

Études	[THOMPSON2012]	[THOMPSON2012]	[ODAY2010][1]	[WEBER2008][1]	[KU2010]	[FAROLFI2012]	[CULVER2011]
CARACTÉRISTIQUES							
Ligne de traitement	1ère	2ème	2ème	2ème	2ème	2ème	2ème, [2]
Effectif	53	62	155	23	53	30	424[3]
Type d'étude	ER	ER	EP II	EP I/II	ER	ER	RS
Traitement	IPI[4]	IPI[4]	IPI[4]	IPI[4]	IPI[4]	IPI[4]	IPI[5]
CRITÈRES DE JUGEMENT							
Survie							
Survie médiane globale (mois)	30,5	13,6	10,2	13,5	7,2	8	10,1 - 13,5[6]
survie à 12 mois (%)	69,4	50,0	47,2	np	np	np	45 - 48,6[7]
survie à 18 mois (%)	62,9	37,7	39,4	39	np	np	33,2 - 39,4[7]
survie à 24 mois (%)	56,9	28,5	32,8	30	np	np	21 - 32,8[6]
Survie médiane sans progression (mois)	np	np	np	3,2	2,6	np	np
Réponse au traitement							
Réponse objective (%)	13,2	14,5	5,8	8,6	12	20	4,6 - 10,9[6]
Contrôle de la maladie (%)	35,8	30,6	27	39,1	41	37	21,6 - 39,1[6]
Réponse complète (%)	np	np	0	4,3	8	10	0 - 4,3[7]
Réponse partielle (%)	np	np	5,8	4,3	4	10	4,3 - 9,5[7]
Maladie stable (%)	22,6	16,1	21	30,4	29	17	16,2 - 30,4[7]
Progression de la maladie (%)	np	np	56	39,1	np	63	39,1 - 75,7[7]
Durée médiane de la réponse (mois)	np	np	np	9,3	np	16	np
Toxicités sévères liées au traitement							
Grade ≥ 3 (%)	np	np	32	25	np	30	12,8 - 53[6]

[1] : étude incluse dans la revue systématique publiée par Culver *et al.* [CULVER2011] ; [2] : pour l'une des 5 études incluses dans la revue systématique, l'ipilimumab était administré en 1ère ligne ; [3] : 37 patients ont reçu l'ipilimumab en 1ère ligne ; [4] : 10 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) ; [5] : 3 études : 10 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses), 1 étude : 3 mg/kg toutes les 4 semaines (4 doses), 1 étude : 3 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) ; [6] : données issues de 5 études ; [7] : données issues de 4 études ; EP I/II : essai de phase I/II ; EP II : essai de phase II ; ER : étude rétrospective ; IPI : ipilimumab ; np : non précisé ; RS : revue systématique.

Tableau 6. Ipilimumab + gp100 *versus* ipilimumab *versus* gp100

Étude	**[HODI2010]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	2ème ligne		
Effectif	676		
Traitement	Ipilimumab (N = 403)[1] *versus* ipilimumab + gp100 (N = 137)[2] *versus* gp100 (N = 136)[3]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie	**Ipilimumab + gp100**	**Ipilimumab**	**gp100**
Survie globale	HR = 0,68 [IC95 : 0,55 ; 0,85][4]	HR = 0,66 [IC95 : 0,51 ; 0,87][5]	-
	HR = 1,04 [IC95 : 0,83 ; 1,30][6]	-	-
survie à 12 mois (%)	43,6	45,6	25,3
survie à 18 mois (%)	30,0	33,2	16,3
survie à 24 mois (%)	21,6	23,5	13,7
Survie sans progression	HR = 0,81 [IC95 : np ; np][7]	HR = 0,64 [IC95 : np ; np][4]	-
Réponse au traitement	**Ipilimumab + gp100**	**Ipilimumab**	**gp100**
Réponse objective (%)	5,7 [IC95 : 3,7 ; 8,4][8, 9]	10,9 [IC95 : 6,3 ; 17,4][10]	1,5 [IC95 : 0,2 ; 5,2]
Contrôle de la maladie (%)	20,1 [IC95 : 16,3 ; 24,3][11]	28,5 [IC95 : 21,1 ; 36,8][4]	11,0 [IC95 : 6,3 ; 17,5]
Réponse complète (%)	0,2	1,5	0,0
Réponse partielle (%)	5,5	9,5	1,5
Maladie stable (%)	14,4	17,5	9,6
Progression de la maladie (%)	59,3	51,1	65,4
Durée médiane de la réponse (mois)	11,5 [IC95 : 5,4 ; NA]	NA [IC95 : 28,1 ; NA]	NA [IC95 : 2,0 ; NA]
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)			
Gastrointestinales (%)		Autres (%)	
diarrhées	4,5 *vs* 5,3 *vs* 0,8	*perte d'appétit*	1,8 *vs* 1,5 *vs* 3,0
nausées	1,6 *vs* 2,3 *vs* 2,3	*pyrexie*	0,5 *vs* 0,0 *vs* 1,5
constipation	0,8 *vs* 2,3 *vs* 0,8	*maux de tête*	1,1 *vs* 2,3 *vs* 2,3
vomissements	1,8 *vs* 2,3 *vs* 2,3	*toux*	0,3 *vs* 0,0 *vs* 0,0
douleurs abdominales	1,6 *vs* 1,5 *vs* 5,3	*dyspnée*	3,7 *vs* 3,8 *vs* 4,5
De nature immunitaire (%)	10,3 *vs* 14,5 *vs* 3,0	*anémie*	2,9 *vs* 3,1 *vs* 8,3
		Fatigue	5,0 *vs* 6,9 *vs* 3,0

[1] : ipilimumab (3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 traitements) ; [2] : ipilimumab (3 mg/kg) + gp100 (209-217(210M) (1 mg), 280-288(288V) (1 mg)) toutes les 3 semaines pour 4 traitements ; [3] : gp100 (209-217(210M) (1 mg), 280-288(288V) (1 mg) toutes les 3 semaines pour 4 traitements) ; [4] : comparaison avec le groupe gp100, p < 0,001 ; [5] : compraison avec le groupe gp100, p = 0,003 ; [6] : comparaison avec le groupe ipilimumab, p = 0,76 ; [7] : comparaison avec le groupe gp100, p < 0,05 ; [8] : comparaison avec le groupe gp100, p = 0,04 ; [9] : comparaison avec le groupe ipilimumab, p = 0,04 ; [10] : comparaison avec le groupe gp100, p = 0,001 ; [11] : comparaison avec le groupe gp100, p = 0,02 ; gp100 : vaccin thérapeutique anti-tumoral ciblant un antigène présent à la surface des cellules cancéreuses du mélanome ; HR = hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NA : non atteint ; np : non précisé ; *vs* : *versus*.

Tableau 7. Ipilimumab *versus* ipilimumab (dose différente)

Étude	[HAMID2011A]	[WOLCHOK2010]
CARACTÉRISTIQUES		
Ligne de traitement	2ème ligne[1]	2ème ligne
Effectif	82	217
Traitement	IPI (N = 40)[2] *vs* IPI (N = 42)[3]	IPI (N = 73)[4] *vs* IPI (N = 72)[2] *vs* IPI (N = 72)[3]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT		
Survie		
SMG (mois)	12,9 *vs* 11,8	8,6 [IC95 : 7,7 ; 12,7] *vs* 8,7 [IC95 : 6,9 ; 12,1] *vs* 11,4 [IC95 : 6,9 ; 16,1]
survie à 12 mois (%)	60,9 [IC95 : 41,7 ; 74,9] *vs* 44,2 [IC95 : 24,1 ; 64,1]	39,6 [IC95 : 28,2 ; 51,2] *vs* 39,3 [IC95 : 28,0 ; 50,9] *vs* 48,6 [IC95 : 36,8 ; 60,4]
survie à 18 mois (%)	np	23,0 [IC95 : 13,4 ; 33,6] *vs* 30,2 [IC95 : 19,8 ; 41,4] *vs* 34,5 [IC95 : 23,4 ; 46,2]
survie à 24 mois (%)	np	18,4 [IC95 : 9,6 ; 28,2] *vs* 24,2 [IC95 : 14,1 ; 34,8] *vs* 29,8 [IC95 : 19,1 ; 41,1]
SMSP (mois)	2,63 [IC95 : 2,56 ; 3,88] *vs* 2,56 [IC95 : 2,50 ; 2,66]	np
Réponse au traitement		
RO (%)	7,5 [IC95 : 1,6 ; 20,4] *vs* 11,9 [IC95 : 4,0 ; 25,6]	0 [IC95 : 0,0 ; 4,9] *vs* 4,2 [IC95 : 0,9 ; 11,7] *vs* 8 [IC95 : 4,9 ; 20,7]
CM (%)	32,5 *vs* 19,0	13,7 [IC95 : 6,8 ; 23,8] *vs* 26,4 [IC95 : 16,7 ; 38,1] *vs* 29,2 [IC95 : 19,0 ; 41,1]
RC (%)	0 *vs* 2,4	0 *vs* 0 *vs* 2
RP (%)	7,5 *vs* 9,5	0 *vs* 3 *vs* 6
MS (%)	25,0 *vs* 7,1	10 *vs* 16 *vs* 13
PM (%)	47,5 *vs* 57,1	43 *vs* 41 *vs* 36
DMR	np	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 ou 4)		
De nature immunitaire (%)		
gastrointestinales	7,5 *vs* 7,2	0 *vs* 2 *vs* 11
hépatiques	0,0 *vs* 4,8	0 *vs* 0 *vs* 2
endocrines	0,0 *vs* 4,8	0 *vs* 2 *vs* 1
cutanées	0,0 *vs* 2,4	0 *vs* 1 *vs* 3
autres	0,0 *vs* 2,4	0 *vs* 0 *vs* 2

[1] : 20 patients inclus dans l'essai n'ont pas reçu de traitement systémique préalable (groupe ipilimumab (3 mg/kg) : N = 11 (27,5 %), groupe ipilimumab (10 mg/kg) : N = 9 (21,4 %) ; [2] : ipilimumab (3 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses)) ; [3] : ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) ; [4] : ipilimumab (0,3 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) ; CM : contrôle de la maladie ; DMR : durée médiane de la réponse ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IPI : ipilimumab ; MS : maladie stable ; np : non précisé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; SMG : survie médiane globale ; SMSP : survie médiane sans progression ; *vs* : *versus*.

Tableau 8. Ipilimumab (HLA-A2*0201 positif) *versus* ipilimumab (HLA-A2*0201 négatif)

Étude	**[WOLCHOK2010A]**	
CARACTÉRISTIQUES		
Ligne de traitement	2ème ligne[1]	
Effectif	522	
Traitement	IPI (N = 230)[2] *versus* IPI (N = 292)[3]	
Type d'étude	Etude rétrospective comparative	
CRITÈRES DE JUGEMENT		
Survie	**IPI (3 mg/kg)**	**IPI (10 mg/kg)**
Survie médiane globale (mois)	(-)[4] : 8,74 [IC95 : 5,09 ; 13,5] (+)[4] : 10,1 [IC95 : 7,92 ; 16,1] (+)[5] : 10,1 [IC95 : 8,0 ; 13,8]	(-)[6] : 14,3 [IC95 : 10,2 ; 17,1] (+)[6] : 8,48 [IC95 : 6,31 ; 13,5]
survie à 12 mois (%)	(-)[4] : 39,0 [IC95 : 25,1 ; 53,2] (+)[4] : 45,0 [IC95 : 30,4 ; 59,9] (+)[5] : 45,6 [IC95 : 37,0 ; 54,1]	(-)[6] : 54,1 [IC95 : 46,7 ; 61,6] (+)[6] : 41,3 [IC95 : 32,2 ; 50,3]
survie à 24 mois (%)	(-)[4] : 18,4 [IC95 : 7,3 ; 30,4] (+)[4] : 31,5 [IC95 : 18,0 ; 45,7] (+)[5] : 23,5 [IC95 : 16,0 ; 31,5]	(-)[6] : 32,7 [IC95 : 25,6 ; 39,9] (+)[6] : 28,5 [IC95 : 20,2 ; 37,1]
Survie médiane sans progression	np	np
Réponse au traitement		
Réponse objective (%)	(-)[4] : 4,3 (+)[4] : 6,5 (+)[5] : 10,9	(-)[6] : 11,4 (+)[6] : 7,8
Contrôle de la maladie (%)	(-)[4] : 23,4 (+)[4] : 32,6 (+)[5] : 28,5	(-)[6] : 29,0 (+)[6] : 28,4
Réponse complète	np	np
Réponse partielle	np	np
Maladie stable	np	np
Progression de la maladie	np	np
Durée médiane de la réponse	np	np
Toxicités sévères liées au traitement		
Grade ≥ 3	np	np

[1] : des patients inclus dans l'étude ont reçu l'ipilimumab en 1ère ligne (proportion non décrite dans l'étude) ; [2] : ipilimumab (3 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses)) ; [3] : ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) ; [4] : données issues de 2 études [SCHMIDT2009] [WOLCHOK2010] ; [5] : données issues d'une étude [HODI2010] ; [6] : données issues de 4 études [SCHMIDT2009] [ODAY2010] [WEBER2009] [WOLCHOK2010] ; (-) : HLA-A2*0201 négatif ; (+) : HLA-A2*0201 positif ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IPI : ipilimumab ; np : non precise.

Tableau 9. Vémurafénib *versus* dacarbazine

Étude	[CHAPMAN2011]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne
Effectif	675
Traitement	Vémurafénib (N = 337)[1] *versus* dacarbazine (N = 338)[2]
Type d'étude	Essai randomisé de phase III
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie globale	HR = 0,37 [IC95 : 0,26 ; 0,55][3]
survie à 6 mois (%)	84 [IC95 : 78 ; 89] *versus* 64 [IC95 : 56 ; 73]
Survie sans progression	HR = 0,26 [IC95 : 0,20 ; 0,33][3]
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	48 [42 ; 55] *versus* 5 [IC95 : 3 ; 9][3]
Contrôle de la maladie (%)	np
Réponse complète (%)	0,9 *versus* 0,0
Réponse partielle (%)	47,5 *versus* 5,5
Maladie stable (%)	np
Progression de la maladie (%)	np
Durée médiane de la réponse	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)	
Hématologiques (%)	
neutropénie	< 1 *versus* 8,5
Gastrointestinales (%)	
nausées	1 *versus* 2
vomissements	1 *versus* 1
Cutanées (%)	
éruption	8 *versus* 0
carcinome épidermoïde cutané	12 *versus* < 1
kératoacanthome	6 *versus* 0
Autres (%)	
fatigue	2 *versus* 2
arthralgie	3 *versus* < 1

[1] : vémurafénib (960 mg 2 fois par jour) ; [2] : dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [3] : p < 0,001 ; HR = hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 10. Dabrafénib *versus* dacarbazine

Étude	[HAUSCHILD2012]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne[1]
Effectif	250
Traitement	Dabrafénib (N = 187)[2] *versus* dacarbazine (N = 63)[3]
Type d'étude	Essai randomisé de phase III
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie globale	HR = 0,61 [IC95 : 0,25 ; 1,48][4]
Survie médiane sans progression	HR = 0,35 [IC95 : 0,20 ; 0,61][4]
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	50 [42,4 ; 57,1] *versus* 6 [IC95 : 1,8 ; 15,5]
Contrôle de la maladie (%)	92 *versus* 55
Réponse complète (%)	3 *versus* 2
Réponse partielle (%)	47 *versus* 5
Maladie stable (%)	42 *versus* 48
Progression de la maladie (%)	5 *versus* 37
Durée médiane de la réponse (mois)	5,5 *versus* NA
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)	
Hématologiques (%)	
leucopénie	0 *versus* 2
neutropénie	< 1 *versus* 11
thrombocytopénie	< 1 *versus* 5
Cutanées (%)	
hyperkératose	1 *versus* 0
PPE/hyperkératose palmoplantaire	2 *versus* 0
carcinome épidermoïde cutané/kératoacanthome	4 *versus* 0
Autres (%)	
arthralgie	< 1 *versus* 0
fatigue	1 *versus* 0
pyrexie	3 *versus* 0

[1] : 5 patients inclus dans l'essai ont eu une chimiothérapie préalable (groupe dabrafénib : N = 1, groupe dacarbazine : N = 4) ; [2] : dabrafénib (150 mg 2 fois par jour) ; [3] : dacarbazine (1 000 mg/m² J1 toutes les 3 semaines) ; [4] : p < 0,05 ; HR = hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; NA : non atteint ; PPE : érythrodysesthésie palmoplantaire.

Tableau 11. Tramétinib *versus* dacarbazine ou paclitaxel

Étude	**[FLAHERTY2012A]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne[1]		
Effectif	322		
Traitement	Tramétinib (N = 214)[2] *versus* dacarbazine ou paclitaxel (N = 108)[3]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie globale	HR = 0,54 [IC95 : 0,32 ; 0,92][4]		
survie à 6 mois (%)	81 *versus* 67		
Survie médiane sans progression	HR = 0,42 [IC95 : 0,29 ; 0,59][5]		
mutation BRAF^{V600E}	HR = 0,47 [IC95 : 0,33 ; 0,67][6]		
mutation BRAF^{V600E} sans MC	HR = 0,44 [IC95 : 0,31 ; 0,64][6]		
mutation BRAF^{V600E} sans MC avec TP	HR = 0,52 [IC95 : 0,29 ; 0,93][6]		
mutation BRAF^{V600E} sans MC sans TP	HR = 0,44 [IC95 : 0,28 ; 0,69][6]		
mutation BRAF^{V600K}	HR = 0,50 [IC95 : 0,18 ; 1,35][7]		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	22 [IC95 : 17 ; 28] *versus* 8 [IC95 : 4 ; 15][4]		
Contrôle de la maladie (%)	78 *versus* 39		
Réponse complète (%)	2 *versus* 0		
Réponse partielle (%)	20 *versus* 8		
Maladie stable (%)	56 *versus* 31		
Progression de la maladie (%)	18 *versus* 46		
Durée médiane de la réponse (mois)	5,5 [IC95 : 4,1 ; 5,9] *versus* NA		
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)			
Non hématologiques (%)		Autres (fin) (%)	
éruption	8 *versus* 0	*nausées*	1 *versus* 1
diarrhées	0 *versus* 2	*alopécie*	< 1 *versus* 0
fatigue	4 *versus* 3	*hypertension*	12 *versus* 3
œdème périphérique	1 *versus* 0	*constipation*	0 *versus* 1
dermatite acnéiforme	1 *versus* 0	*vomissements*	1 *versus* 2

[1] : 109 patients inclus dans l'essai ont eu une chimiothérapie préalable (groupe tramétinib : N = 71 (33 %), groupe monochimiothérapie : N = 38 (35 %) ; [2] : tramétinib (2 mg/j) ; [3] : dacarbazine (1 000 mg/m² J1 toutes les 3 semaines) ou paclitaxel (175 mg/m² J1 toutes les 3 semaines) ; [4] : p = 0,01 ; [5] : p < 0,001 ; [6] : p ≤ 0,05 ; [7] : p > 0,05 ; HR = hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; MC : métastase cérébrale ; NA : non atteint ; TP : traitement préalable.

Tableau 12. Sélumétinib *versus* témozolomide

Étude	**[KIRKWOOD2012]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne		
Effectif	200		
Traitement	Sélumétinib (N = 104)[1] *versus* témozolomide (N = 96)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase II		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie	**Population complète**	**Mutation BRAF**	**Mutations BRAF et RAS**
Survie médiane globale	HR = 1,351 [IC95 : 0,95 ; 1,93][3]	HR = 1,654 [IC95 : 0,91 ; 3,02][4]	HR = 1,621 [IC95 : 0,99 ; 2,65][5]
Survie sans progression	HR = 1,07 [IC80 : 0,86 ; 1,32][6]	HR = 1,24 [IC80 : 0,88 ; 1,75][7]	
Réponse au traitement	**Population complète**	**Mutation BRAF**	**Mutations BRAF et RAS**
Réponse objective (%)	5,8 *versus* 9,4	11,1 *versus* 10,7	9,1 *versus* 8,7
Contrôle de la maladie (%)	52,0 *versus* 46,9	51,1 *versus* 53,6	50,9 *versus* 54,4
Réponse complète (%)	0,0 *versus* 0,0	0,0 *versus* 0,0	0,0 *versus* 0,0
Réponse partielle (%)	5,8 *versus* 9,4	11,1 *versus* 10,7	9,1 *versus* 8,7
Maladie stable (%)	46,2 *versus* 37,5	40,0 *versus* 42,9	41,8 *versus* 45,7
Progression de la maladie (%)	38,5 *versus* 44,8	37,8 *versus* 39,3	38,2 *versus* 41,3
Durée médiane de la réponse	np	np	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)			
Gastrointestinales (%)			
diarrhées	4,0 *versus* 0,0		
nausées	3,0 *versus* 3,2		
vomissements	1,0 *versus* 6,3		
constipation	0,0 *versus* 1,1		
Autres (%)			
maux de tête	3,0 *versus* 2,1		
pyrexie	1,0 *versus* 0,0		
dermatite acnéiforme	12,1 *versus* 0,0		
œdème périphérique	1,0 *versus* 3,2		
fatigue	3,0 *versus* 4,2		

[1] : sélumétinib (100 mg 2 fois par jour (cycle de 28 jours)) ; [2] : témozolomide (200 mg/m²/j pendant 5 jours (puis période de 23 jours sans traitement)) ; [3] : p = 0,099 ; [4] : p = 0,102 ; [5] : p = 0,053 ; [6] : p = 0,699 ; [7] : p > 0,2 ; HR = hazard ratio ; IC80 : intervalle de confiance à 80 % ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 13. Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué des monothérapies (hors ipilimumab) ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de leur efficacité et/ou de leur tolérance par rapport à un autre traitement

Études	[QUIRT2007]	[RIETSCHEL2008]	[HERSH2010]	[HERSH2010]	[OTT2010]	[LEWIS2011]	[TARHINI2009]	[PETRELLA2007]
CARACTÉRISTIQUES								
Ligne de traitement	np	1ère	1ère	2ème	1ère	1ère	1ère	np
Effectif	373	50	37	37	36	34	64[6]	710
Type d'étude	RS	EP II	EP II	EP II	EP II	EP II	ERP II	RS
Traitement	TMZ[1]	TMZ[2]	Nab-PAC[3]	Nab-PAC[3]	SOR[4]	YM155[5]	Rh-IL-18[7]	IL-2[8]
CRITÈRES DE JUGEMENT								
Survie								
SG (mois)	3,2-13,1[9]	10,1	9,6	12,1	np	9,9	np	8,1[10]
survie à 12 mois (%)	np	np	41	49	np	np	np	np
survie à 18 mois (%)	np	27	np	np	np	np	np	np
survie à 24 mois (%)	np	np	np	np	np	np	np	np
SSP (mois)	np	3,3	4,5	3,5	np	1,3	1,9/1,9/1,8	np
survie à 6 mois (%)	np	np	np	np	np	np	np	np
Réponse au traitement								
RO (%)	0 -29[11]	12,5	21,6	2,7	2,8	2,9	np	14,3[10]
CM (%)	np	33,5	48,6	37,8	11,1	np	np	np
RC (%)	0-17[10]	0	0	0	0	0	np	np
RP (%)	np	12,5	21,6	2,7	2,8	2,9	1,6	np
MS (%)	np	21	27	35,1	8,3	np	6,3	np
PM (%)	np	np	np	np	np	np	np	np
DMR (mois)	np	7,7	24,9	12,9	np	np	np	8,0[10]
Toxicités sévères liées au traitement								
Grade ≥ 3 (%)	np	np	59,5	35,1	np	38,2 %	np	np

[1] : témozolomide (150-200 mg/m²/J, J1-5 tous les 28 jours (5 études), 750-1000 mg/m² > 5 jours (1 étude), 75 mg/m²/J pendant 21 jours tous les 28 jours (1 étude), 1000 mg/m² ou 750 mg/m² J1 tous les 28 jours (1 étude), posologie non décrite (1 étude)) ; [2] : témozolomide (75 mg/m²/j pendant 6 semaines (puis période de 2 semaines sans traitement)) ; [3] : paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine (150 mg/m² toutes les semaines pendant 3 ou 4 semaines) ; [4] : sorafénib (400 mg 2 fois par jour) ; [5] : YM155 (4,8 mg/m²/j (7 jours)) ; [6] : interleukine 18 humaine recombinante (groupe 1 : N = 21, groupe 2 : N = 21, groupe 3 : N = 22) ; [7] : groupe 1 : 0,01 mg/kg/j 5 fois par jour tous les 28 jours, groupe 2 : 0,1 mg/kg/j 5 fois par jour tous les 28 jours, 1,0 mg/kg/j 5 fois par jour tous les 28 jours ; [8] : posologies non décrites ; [9] : 7 études prises en compte pour ce critère de jugement ; [10] : 23 études prises en compte pour ce critère de jugement ; [11] : 9 études prises en compte pour ce critère de jugement ; [12] : 8 études prises en compte pour ce critère de jugement ; CM : contrôle de la maladie ; DMR : durée médiane de la réponse ; EP II : essai de phase II ; ERP II : essai randomisé de phase II ; IL-2 : interleukine 2 ; MS : maladie stable ; Nab-PAC : paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine ; np : non précisé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; Rh-IL-18 : interleukine 18 humaine recombinante ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; RS : revue systématique ; SG : survie globale ; SOR : sorafénib ; SSP : sans sans progression ; TMZ : témozolomide ; YM155 : inhibiteur de survivine.

Tableau 13 (fin). Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué des monothérapies (hors ipilimumab) ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de leur efficacité et/ou de leur tolérance par rapport à un autre traitement

Études	[SOSMAN2012]	[FLAHERTY2010]	[GUO2011]	[KIM2008]	[CARVAJAL2011]	[FRUEHAUF2011]	[TARHINI2007]	[TELANG2011]	[HAUSCHILD2008A]
CARACTÉRISTIQUES									
Ligne de traitement	2ème	2ème	2ème, [1]	2ème, [2]	2ème, [3]	2ème, [4]	2ème	2ème, [5]	2ème, [6]
Effectif	132	32	43	21	51	32	26	60	28
Type d'étude	EP II	EP II	EP II	EP II	EP II	EP II	EP II	EP II	ERP II
Traitement	VMF[7]	VMF[7]	IMA[8]	IMA[9]	IMA[9]	AXI[10]	IL-2[11]	DAB-IL-2[12]	ENT[13]
CRITÈRES DE JUGEMENT									
Survie									
SG (mois)	15,9	NA	14,0	7,5	11,6	6,6	10,5	np	8,84
survie à 12 mois (%)	58	np	51	np	np	28,1	np	40,0	np
survie à 18 mois (%)	43	np	np	np	np	np	np	np	np
survie à 24 mois (%)	np	np	np	np	np	np	np	17,9	np
SSP (mois)	6,8	> 7	3,5	np	np	3,9	np	np	np
survie à 6 mois (%)	np	np	36,6	np	np	33,9	2,5	np	np
Réponse au traitement									
RO (%)	53	81,3	23,3	5	7,8	18,8	19,2	np	0/0
CM (%)	82	np	53,5	24	17,6	37,5	38,4	np	21/29
RC (%)	6	6,3	0	0	3,9	3,1	15,4	np	0/0
RP (%)	47	75	23,3	5	3,9	15,6	3,8	16,7	0/0
MS (%)	29	np	30,2	19	9,8	18,8	19,2	5	21/29
PM (%)	14	np	np	np	np	np	61,5	63,3	np
DMR (mois)	6,7	np	np	np	np	5,9	np	np	np
Toxicités sévères liées au traitement									
Grade ≥ 3 (%)	63,6	np	np	np	np	31,1	np	np	np

[1] : 5 patients inclus dans l'étude n'ont pas reçu de traitement systémique préalable (11,6 %) ; [2] : 8 patients inclus dans l'étude n'ont pas reçu de traitement systémique préalable (38 %) ; [3] : 7 patients inclus dans l'étude n'ont pas reçu de traitement systémique préalable (25 %) ; [4] : 1 patient inclus dans l'étude n'a pas reçu de traitement systémique prélable (3,1 %) ; [5] : 11 patients inclus dans l'étude n'a pas reçu de traitement systémique prélable (18 %) ; [6] : groupe 1 : N = 14, groupe 2 : N = 14 ; [7] : vémurafénib (960 mg 2 fois par jour) ; [8] : imatinib (400 mg/j) ; [9] : imatinib (400 mg 2 fois par jour) ; [10] : axitinib (5 mg 2 fois par jour) ; [11] : interleukine 2 (600 000 U/kg par dose pour un maximum de 14 doses par cycle (1 semaine sans traitement entre 2 cycles)) ; [12] : interleukine 2 conjuguée à une toxine diphtérique (12 µg/kg/j (4 doses) toutes les 3 semaines (1-4 cycles)) ; [13] : entinostat (groupe 1 : 3 mg (J1, J15) (cycle de 4 semaines), groupe 2 : 7 mg (J1, J8, J15) (cycle de 4 semaines)) ; AXI : axitinib ; CM : contrôle de la maladie ; DAB-IL-2 : interleukine 2 conjuguée à une toxine diphtérique ; DMR : durée médiane de la réponse ; ENT : entinostat ; EP II : essai de phase II ; ERP II : essai randomisé de phase II ; IL-2 : interleukine 2 ; IMA : imatinb ; MS : maladie stable ; NA : non atteint ; np : non précisé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; SG : survie globale ; SSP : sans sans progression ; VMF : vémurafénib.

Tableau 14. Dacarbazine + ipilimumab *versus* dacarbazine

Étude	**[ROBERT2011A]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne		
Effectif	502		
Traitement	Dacarbazine + ipilimumab (N = 250)[1] *versus* dacarbazine (N = 252)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie globale	HR = 0,72 [IC95 : 0,59 ; 0,87][3]		
survie à 12 mois (%)	47,3 [IC95 : 41,0 ; 53,6] *versus* 36,3 [IC95 : 30,4 ; 42,4]		
survie à 24 mois (%)	28,5 [IC95 : 22,9 ; 34,2] *versus* 17,9 [IC95 : 13,3 ; 22,8]		
survie à 36 mois (%)	20,8 [IC95 : 15,7 ; 26,1] *versus* 12,2 [IC95 : 8,2 ; 16,5]		
Survie médiane sans progression	np		
Progression de la maladie	HR = 0,76 [IC95 : 0,63 ; 0,93][4]		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	15,2 *versus* 10,3[5]		
Contrôle de la maladie (%)	33,2 *versus* 30,2[6]		
Réponse complète (%)	1,6 *versus* 0,8		
Réponse partielle (%)	13,6 *versus* 9,5		
Maladie stable (%)	18,0 *versus* 19,8		
Progression de la maladie (%)	44,4 *versus* 52,0		
Durée médiane de la réponse (mois)	19,3 [IC95 : 12,1 ; 26,1] *versus* 8,1 [IC95 : 5,19 ; 19,8][7]		
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)			
De nature immunitaire (%)		De nature non immunitaire (%)	
prurit	2,0 *versus* 0,0	*diarrhées*	4,0 *versus* 0,0
éruption	1,2 *versus* 0,0	*prurit*	2,0 *versus* 0,0
diarrhées	4,0 *versus* 0,0	*éruption*	1,2 *versus* 0,0
colite	2,0 *versus* 0,0	*augmentation ALA*	21,9 *versus* 0,8
augmentation ALA	20,7 *versus* 0,8	*augmentation AST*	18,2 *versus* 1,2
augmentation AST	17,4 *versus* 0,4	*perte de poids*	0,4 *versus* 0,4
hépatite	1,2 *versus* 0,0		

[1] : dacarbazine (850 mg/m²) + ipilimumab (10 mg/kg) semaines 1, 4, 7 et 10 puis dacarbazine seule toutes les 3 semaines (jusqu'à la semaine 22) ; [2] : dacarbazine (850 mg/m² toutes les 3 semaines jusqu'à la semaine 22) ; [3] : $p < 0,001$; [4] : $p = 0,006$; [5] : $p = 0,09$; [6] : $p = 0,41$; [7] : $p = 0,03$; ALA : alanine aminotransférase ; AST : aspartate aminotransférase ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 15. Ipilimumab *versus* ipilimumab + dacarbazine

Étude	**[HERSH2011]**
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne
Effectif	72
Traitement	Ipilimumab (N = 37)[1] *versus* ipilimumab + dacarbazine (N = 35)[2]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale (mois)	11,4 [IC95 : 6,1 ; 15,6] *versus* 14,3 [IC95 : 10,2 ; 18,8]
survie à 12 mois (%)	45 *versus* 62
survie à 24 mois (%)	21 *versus* 24
survie à 36 mois (%)	9 *versus* 20
Survie médiane sans progression	np
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	5,4 [IC95 : 0,7 ; 18,2] *versus* 14,3 [IC95 : 4,8 ; 30,3][3]
Contrôle de la maladie (%)	21,6 [IC95 : 9,8 ; 38,2] *versus* 37,1 [IC95 : 21,5 ; 55,1][3]
Réponse complète (%)	0 *versus* 5,7
Réponse partielle (%)	5,4 *versus* 8,6
Maladie stable (%)	16,2 *versus* 22,9
Progression de la maladie (%)	75,7 *versus* 57,1
Durée médiane de la réponse	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)	
De nature immunitaire (%)	7,7 *versus* 17,1
Autres (%)	
nausées	0,0 *versus* 2,9
fatigue	0,0 *versus* 5,7
éruption	2,6 *versus* 2,9
pyrexie	0,0 *versus* 2,9

[1] : ipilimumab (3 mg/kg toutes les 4 semaines (4 doses)) ; [2] : ipilimumab (3 mg/kg toutes les 4 semaines (4 doses)) + dacarbazine (250 mg/m² (J1-5) toutes les 3 semaines) pour un maximum de 6 cycles ; [3] : p > 0,05 ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 16. Dacarbazine *versus* dacarbazine + intetumumab

Étude	**[ODAY2011]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère/2ème ligne[1]		
Effectif	64		
Traitement	DAC (N = 32)[2] *vs* DAC + INT (N = 32)[3]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase II		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie globale	HR = 0,78 [IC95 : 0,45 ; 1,33][4]		
Survie sans progression	HR = 0,79 [IC95 : 0,46 ; 1,37][5]		
survie à 12 mois (%)	14 *vs* 17		
Réponse au traitement			
RO (%)	10 *vs* 3		
CM (%)	OR = 1,8 [IC95 : 0,7 ; 5,0][6]		
RC/RP (%)	0/10 *vs* 0/3		
MS/PM (%)	32/52 *vs* 53/43		
DMR	np		
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)			
Hématologiques (%)		Gastroinstestinales (fin) (%)	
anémie	6 *vs* 6	*douleurs abdominales*	0 *vs* 0
leucopénie	6 *vs* 12	Autres (%)	
neutropénie	16 *vs* 18	*maux de tête*	0 *vs* 9
thrombocytopénie	19 *vs* 9	*dyspnée*	3 *vs* 3
Gastrointestinales (%)		*douleurs aux extrémités*	0 *vs* 3
nausées	0 *vs* 0	*douleurs dorsales*	0 *vs* 3
vomissements	0 *vs* 0	*fatigue*	3 *vs* 0
diarrhées	0 *vs* 3	*pyrexie*	0 *vs* 0

[1] : 29 patients inclus dans l'essai (45 %) ont reçu un traitement systémique préalable (groupe 1 : N = 11 (34 %), groupe 2 : N = 18 (56 %)) ; [2] : dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [3] : dacarbazine (1 000 mg/m²) + intetumumab (10 mg/kg) toutes les 3 semaines ; [4] : p = 0,30 ; [5] : p = 0,47 ; [6] : p = 0,35 ; CM : contrôle de la maladie ; DAC : dacarbazine ; DMR : durée médiane de la réponse ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; INT : intetumumab ; MS : maladie stable ; np : non précisé ; OR : odd ratio ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; *vs* : *versus*.

Tableau 17. Etaracizumab *versus* étaracizumab + dacarbazine

Étude	[HERSEY2010]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne
Effectif	112
Traitement	Etaracizumab (N = 57)[1] *versus* étaracizumab + dacarbazine (N = 55)[2]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale (mois)	12,6 [IC95 : 6,8 ; 14,2] *versus* 9,4 [IC95 : 7,6 ; 13,1]
Survie médiane sans progression (mois)	1,8 [IC95 : 1,3 ; 2,8] *versus* 2,6 [IC95 : 1,6 ; 3,4]
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	0,0 *versus* 12,7
Contrôle de la maladie (%)	45,6 *versus* 52,7
Réponse complète (%)	0,0 *versus* 0,0
Réponse partielle (%)	0,0 *versus* 12,7
Maladie stable (%)	45,6 *versus* 40,0
Progression de la maladie (%)	47,4 *versus* 40,0
Durée médiane de la réponse	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)	
Hématologiques (%)	
lymphopénie	3,5 *versus* 5,5
thrombocytopénie	1,8 *versus* 10,9
anémie	1,8 *versus* 9,1
neutropénie	0,0 *versus* 16,4
leucopénie	0,0 *versus* 10,9
Autres (%)	
fatigue	5,3 *versus* 3,6
embolie pulmonaire	5,3 *versus* 1,8
douleurs	3,5 *versus* 0,0
hyperglycémie	3,5 *versus* 0,0
douleurs dorsales	3,5 *versus* 0,0
dyspnée	1,8 *versus* 3,6
syncope	0,0 *versus* 3,6

[1] : étaracizumab (8,0 mg/kg toutes les 3 semaines) ; [2] : étaracizumab (8,0 mg/kg toutes les 3 semaines) + dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 18. Association d'un agent alkylant et de l'interféron alpha

CRITÈRES DE JUGEMENT													
Survie	**Identifiant**	**Ligne de TTT**	**Traitements comparés**	**Nb pts**	**Nombre d'études[1] Total**	**DAC**	**TMZ**	**Données poolées**	**Valeur p**	**Test Chi²**	**ddl**	**Valeur p**	**I² (%)**
Survie globale	[SASSE2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	526	4	2	2	OR = 0,74 [IC95 : 0,49 ; 1,12]	0,15	0,71	3	0,87	0
	[IVES2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	1 260	8[2, 3]	5	2	OR = 0,99 [IC95 : 0,88 ; 1,12]	0,9	22,3	10	0,002	np
survie à 1 an	[SASSE2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	1 008	7	6	1	RR = 1,18 [IC95 : 0,93 ; 1,50]	0,18	8,57	6	0,20	30
survie à 2 ans	[SASSE2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	947	6	5	1	RR = 1,19 [IC95 : 0,84 ; 1,67]	0,33	3,48	5	0,63	0
Survie sans progression	[IVES2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	524	2	1	1	OR = 0,75 [IC95 : 0,62 ; 0,91]	0,004	1,0	1	0,3	np
Réponse au traitement	**Identifiant**	**Ligne de TTT**	**Traitements comparés**	**Nb pts**	**Nombre d'études[1] Total**	**DAC**	**TMZ**	**Données poolées**	**Valeur p**	**Test Chi²**	**ddl**	**Valeur p**	**I² (%)**
Réponse objective	[SASSE2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	1 331	10[4]	7	2	RR = 1,32 [IC95 : 1,02 ; 1,71]	0,036	11,72	9	0,23	23
	[IVES2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	1 290	11[5, 6]	7	2	OR = 0,60 [IC95 : 0,46 ; 0,79]	0,0002	10,2	10	0,4	np
	[LUI2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	168	6[7, 8]	6	0	OR = 1,69 [IC95 : 1,07 ; 2,68]	< 0,05	np	np	np	np
Réponse complète	[IVES2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	1 245	9[5]	5	2	OR = 0,33 [IC95 : 0,20 ; 0,53]	< 0,00001	5,3	10	0,7	np
Réponse partielle	[IVES2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	1 245	10[5]	6	2	OR = 0,81 [IC95 : 0,59 ; 1,11]	0,2	4,4	10	0,9	np
Durée de la réponse	[IVES2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	107	4[2]	3	0	Δ = 0,70	0,73	0,9	3	0,83	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)	**Identifiant**	**Ligne de TTT**	**Traitements comparés**	**Nb pts**	**Nombre d'études* Total**	**DAC**	**TMZ**	**Données poolées**	**Valeur p**	**Test Chi²**	**ddl**	**Valeur p**	**I² (%)**
Hématologiques	[SASSE2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	842	6	5	1	RR = 1,53 [IC95 : 0,42 ; 5,52]	0,52	46,32	5	< 0,00001	89
	[SASSE2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	np	4[9]	np	np	RR = 4,54 [IC95 : 2,35 ; 8,79]	< 0,00001	np	np	np	0
thrombocytopénie	[IVES2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	710	4	2	2	OR = 1,85 [IC95 : 1,15 ; 3,00]	0,01	17,2	3	0,0006	np
neutropénie/leucopénie	[IVES2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	1 150	7[4]	4	2	OR = 2,36 [IC95 : 1,54 ; 3,61]	0,00007	17,2	6	0,008	np
Non hématologiques	[SASSE2007]	np	CT + IFN-alpha *vs* CT	332	2	2	0	RR = 2,89 [IC95 : 1,46 ; 5,73]	0,0024	0,00	1	0,95	0,0

Δ : différence ; [1] : nombre d'études prises en compte dans l'analyse (Total : nombre total d'études, DAC : nombre d'études ayant évalué l'intérêt d'ajouter l'interféron alpha à la dacarbazine, TMZ : nombre d'études ayant évalué l'intérêt d'ajouter l'interféron alpha au témozolomide ; [2] : 1 étude ayant évalué l'intérêt d'ajouter l'interféron alpha à la vindésine a été incluse dans l'analyse ; [3] : 2 études ont également été prises en compte dans l'analyse menée par Sasse *et al.* : [DANSON2003] [YOUNG2001] ; [4] : 1 étude ayant évalué l'intérêt d'ajouter l'interféron alpha à l'association cisplatine/aranoza a été incluse dans l'analyse ; [5] : 1 étude ayant évalué l'intérêt d'ajouter l'interféron alpha à l'association cisplatine/aranoza et 1 étude ayant évalué l'intérêt d'ajouter l'interféron alpha à la vindésine ont été incluses dans l'analyse ; [6] : 7 études ont également été prises en compte dans l'analyse menée par Sasse *et al.* : [BAJETTA1994] [DANSON2003] [FALKSON1998] [GORBONOVA2000] [KIRKWOOD1990] [THOMSON1993] [YOUNG2001] ; [7] : 5 études ont également été prises en compte dans l'analyse menée par Sasse *et al.* : [BAJETTA1994] [FALKSON1991] [FALKSON1998] [THOMSON1993] [YOUNG2001] ; [8] : 5 études ont également été prises en compte dans l'analyse menée par Ives *et al.* : [THOMSON1993] [BAJETTA1994] [FALKSON1995] [FALKSON1998] [YOUNG2001] ; [9] : analyse prenant en compte uniquement les etudes ayant évalué des chimiothérapies à des doses similaires ; CT : chimiothérapie ; DAC : dacarbazine ; ddl : degré de liberté ; I² : test d'hétérogénéité ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IFN-alpha : interféron alpha ; Nb pts : nombre de patients ; np : non précisé ; OR : odd ratio ; RR : risk ratio ; TTT : traitement ; *vs* : *versus*.

Tableau 19. Dacarbazine *versus* sorafénib + dacarbazine

Étude	[MCDERMOTT2008]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne
Effectif	101
Traitement	Dacarbazine (N = 50)[1] *versus* sorafénib + dacarbazine (N = 51)[2]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale (mois)	HR = 1,022 [IC95 : 0,645 ; 1,617][3]
Survie médiane progression	HR = 0,665 [IC95 : 0,428 ; 1,034][4]
survie à 6 mois	Δ = 21,5 [IC95 : 3,0 ; 39,0][5]
survie à 9 mois	Δ = 10,0 [IC95 : 6,3 ; 26,3][5]
Durée jusqu'à progression	HR = 0,619 [IC95 : 0,391 ; 0,980][6]
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	12 *versus* 24[7]
Contrôle de la maladie (%)	56 *versus* 71[8]
Réponse complète (%)	0 *versus* 0
Réponse partielle (%)	12 *versus* 24
Maladie stable (%)	44 *versus* 47
Progression de la maladie (%)	42 *versus* 29
Durée médiane de la réponse	HR = 0,427 [IC95 : 0,114 ; 1,601][9]
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)	
Hématologiques (%)	
thrombocytopénie	18 *versus* 35
anémie	14 *versus* 6
neutropénie	12 *versus* 33
leucopénie	6 *versus* 14
Autres (%)	
hypertension	0 *versus* 8
infection	10 *versus* 6
augmentation lipase	8 *versus* 12
nausées	0 *versus* 8
fatigue	8 *versus* 8
hémorragie (SNC)	0 *versus* 8

Δ : différence ; [1] : dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines (maximum de 16 cycles)) ; [2] : sorafénib (400 mg 2 fois par jour) + dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) pour un maximum de 16 cycles ; [3] : p = 0,927 ; [4] : p = 0,68 ; [5] : p < 0,05 ; [6] : p = 0,039 ; [7] : p = 0,193 ; [8] : p = 0,151 ; [9] : sorafénib + dacarbazine *versus* dacarabazine : p = 0,194 ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; SNC : système nerveux central.

Tableau 20. Témozolomide + lomeguatrib *versus* témozolomide

Étude	[RANSON2007]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne
Effectif	104
Traitement	Témozolomide + lomeguatrib (N = 52)[1] *versus* témozolomide (N = 52)[2]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale	7,6 [IC95 : 6,9 ; 103] *versus* 7,7 [IC95 : 6,3 ; 10,7]
Survie médiane sans progression	np
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	13,5 *versus* 17,3
Contrôle de la maladie (%)	40,4 *versus* 42,3
Réponse complète (%)	1,9 *versus* 3,8
Réponse partielle (%)	11,5 *versus* 13,5
Maladie stable (%)	26,9 *versus* 25,0
Progression de la maladie (%)	56,7 *versus* 53,8
Durée médiane de la réponse	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)	
Hématologiques (%)	
neutropénie	25 *versus* 2
thrombocytopénie	10 *versus* 4
anémie	4 *versus* 10
Autres (%)	
neutropénie fébrile	8 *versus* 4
vomissements	6 *versus* 4
nausées	6 *versus* 2

[1] : témozolomide (125 mg/m²/j) + lomeguatrib (40 mg/j, J1-5 toutes les 4 semaines pour 6 cycles (60 mg/j ou 80 mg/j pour les 20 derniers patients inclus dans ce groupe) ; [2] : témozolomide (200 mg/m²/j, J1-5 d'un cycle de 28 jours) ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 21. Dacarbazine *versus* dacarbazine + bosentan

Étude	**[KEFFORD2010]**
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne
Effectif	76
Traitement	Dacarbazine (N = 38)[1] *versus* dacarbazine + bosentan (N = 38)[2]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale	HR = 1,044 [IC95 : 0,584 ; 1,865][3]
survie à 12 mois (%)	42,1 [IC95 : 25,8 ; 58,4] *versus* 52,1 [IC95 : 35,1 ; 69,1]
Survie médiane sans progression	HR = 1,064 [IC95 : 0,664 ; 1,704][4]
survie à 6 mois (%)	18,9 [IC95 : 6,3 ; 31,6] *versus* 27,0 [IC95 : 12,7 ; 41,3]
Durée jusqu'à progression	HR = 1,144 [IC95 : 0,717 ; 1,827][5]
Réponse au traitement	
Réponse objective	np
Contrôle de la maladie	np
Réponse complète	np
Réponse partielle	np
Maladie stable	np
Progression de la maladie	np
Durée médiane de la réponse	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)	
Hématologiques (%)	
neutropénie	7,9 *versus* 13,2
thrombocytopénie	2,6 *versus* 7,9
anémie	0 *versus* 7,9
Autres (%)	
vomissements	0 *versus* 5,3
nausées	0 *versus* 2,6
fatigue	0 *versus* 5,3
maux de tête	2,6 *versus* 0
dyspnée	7,9 *versus* 5,3
douleurs aux extrémités	2,6 *versus* 2,6
augmentation ALA	0 *versus* 2,6

[1] : dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [2] : dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) + bosentan (500 mg 2 fois par jour) ; [3] : p = 0,8841 ; [4] : p = 0,7944 ; [5] : p = 0,5683 ; ALA : alanine aminotransférase ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 22. PF-3512676 + dacarbazine *versus* dacarbazine

Étude	[WEBER2009A]		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne[1]		
Effectif	84		
Traitement	PF-3512676 + dacarbazine (N = 45)[2] *versus* dacarbazine (N = 39)[3]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase II/III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie médiane globale (mois)	9,0 *versus* 11,7		
Survie médiane sans progression (mois)	2,1 *versus* 2,2		
Réponse au traitement			
Réponse objective	16 *versus* 8		
Contrôle de la maladie	34 *versus* 39		
Réponse complète	0 *versus* 0		
Réponse partielle	16 *versus* 8		
Maladie stable	18 *versus* 31		
Progression de la maladie	60 *versus* 54		
Durée médiane de la réponse	np		
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)			
Hématologiques (%)		Gastrointestinales (fin) (%)	
neutropénie	8 *versus* 3	*reflux gastrointestinal*	2 *versus* 0
thrombocytopénie	4 *versus* 3	Autres (%)	
anémie	7 *versus* 8	*asthénie*	0 *versus* 3
leucopénie	*11 versus* 0	*dyspnée*	4 *versus* 3
lymphopénie	20 *versus* 13	*épanchement pleural*	2 *versus* 0
Gastrointestinales (%)		*douleurs aux extrêmités*	0 *versus* 3
nausées	4 *versus* 0	*neutropénie fébrile*	4 *versus* 0
vomissements	4 *versus* 0		

[1] : 34 patients inclus dans l'étude ont reçu une immunochimiothérapie préalable (40 %) ; [2] : PF-3512676 (40 mg/sem (cycle de 3 semaines)) + dacarbazine (850 mg/m² semaine 1 (cycle de 3 semaines) ; [3] : dacarbazine (850 mg/m² semaine 1 (cycle de 3 semaines) ; np : non précisé ; PF-3512676 : agoniste du récepteur de type Toll 9.

Tableau 23. Association d'une polychimiothérapie incluant un agent alkyant, de l'interféron alpha et de l'interleukine 2 (méta-analyses sur données publiées)

CRITÈRES DE JUGEMENT														
Survie	**Identifiant**	**Ligne de TTT**	**Traitements comparés**	**Nb pts**	**Nombre d'études[1] Total**	**CVD**	**BCD**	**CD**	**Données poolées**	**Valeur p**	**Test Chi²**	**ddl**	**Valeur p**	**I² (%)**
Survie globale	[SASSE2007]	np	BCT *vs* CT	829	4	2	1	1	OR = 0,96 [IC95 : 0,74 ; 1,24]	0,76	4,41	3	0,22	32
	[IVES2007]	np	BCT *vs* CT	1 206	7[2]	3	2	2	OR = 0,99 [IC95 : 0,87 ; 1,13]	0,9	8,6	7	0,2	np
	[HAMM2008]	np	BCT *vs* CT	729	5[3, 4, 5]	1	1	2	HR = 0,95 [IC95 : 0,78 ; 1,17]	0,64	5,50	4	0,24	27,3
survie à 1 an	[SASSE2007]	np	BCT *vs* CT	795	6	2	2	2	RR = 0,97 [IC95 : 0,79 ; 1,20]	0,80	8,60	5	0,13	42
survie à 2 ans	[SASSE2007]	np	BCT *vs* CT	730	5	2	1	2	RR = 0,97 [IC95 : 0,65 ; 1,43]	0,86	5,89	4	0,21	32
Survie sans progression	[IVES2007]	np	BCT *vs* CT	925	5	2	2	1	OR = 0,82 [IC95 : 0,72 ; 0,95]	0,007	4,9	4	0,3	np
Durée jusqu'à progression	[HAMM2008]	np	BCT *vs* CT	503	3[3]	1	0	1	HR = 0,80 [IC95 : 0,63 ; 1,01]	0,06	3,11	2	0,21	35,7
Réponse au traitement	**Identifiant**	**Ligne de TTT**	**Traitements comparés**	**Nb pts**	**Nombre d'études[1] Total**	**CVD**	**BCD**	**CD**	**Données poolées**	**Valeur p**	**Test Chi²**	**ddl**	**Valeur p**	**I² (%)**
Réponse objective	[SASSE2007]	np	BCT *vs* CT	1 103	7	3	2	2	RR = 1,46 [IC95 : 1,19 ; 1,79]	0,00023	4,63	6	0,59	0
	[IVES2007]	np	BCT *vs* CT	1 091	7[6]	3	2	2	OR = 0,58 [IC95 : 0,44 ; 0,77]	0,0001	5,6	7	0,5	np
	[HAMM2008]	np	BCT *vs* CT	1 134	6[3, 7]	2	1	2	RR = 1,52 [IC95 : 1,24 ; 1,87]	< 0,0001	3,06	5	0,69	0
Réponse complète	[IVES2007]	np	BCT *vs* CT	1 091	7	3	2	2	OR = 0,93 [IC95 : 0,52 ; 1,65]	0,8	5,6	6	0,5	np
Réponse partielle	[IVES2007]	np	BCT *vs* CT	1 091	7	3	2	2	OR = 0,55 [IC95 : 0,41 ; 0,74]	0,00007	4,9	6	0,6	np
Durée de la réponse	[IVES2007]	np	BCT *vs* CT	180	6	2	2	2	Δ = - 0,07	0,92	9,3	5	0,10	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)	**Identifiant**	**Ligne de TTT**	**Traitements comparés**	**Nb pts**	**Nombre d'études[1] Total**	**CVD**	**BCD**	**CD**	**Données poolées**	**Valeur p**	**Test Chi²**	**ddl**	**Valeur p**	**I² (%)**
Hématologiques	[SASSE2007]	np	BCT *vs* CT	892	5	2	1	2	RR = 1,86 [IC95 : 0,82 ; 4,23]	0,14	162,11	4	< 0,00001	98
thrombocytopénie	[IVES2007]	np	BCT *vs* CT	393	3	2	1	0	OR = 4,93 [IC95 : 3,05 ; 7,97]	< 0,00001	15,4	2	0,0005	np
neutropénie/leucopénie	[IVES2007]	np	BCT *vs* CT	566	4	2	1	1	OR = 1,16 [IC95 : 0,73 ; 1,85]	0,5	4,0	3	0,3	np
Non hématologiques	[SASSE2007]	np	BCT *vs* CT	526	4	1	1	2	RR = 2,63 [IC95 : 1,78 ; 3,90]	< 0,00001	4,44	3	0,22	32

Δ : différence ; [1] : nombre d'études prises en compte dans l'analyse (Total : nombre total d'études, CVD : nombre d'études ayant évalué l'intérêt d'ajouter les 2 cytokines à l'association cisplatine + vinblastine ou vindesine + dacarbazine, BCD : nombre d'études ayant évalué l'intérêt d'ajouter les 2 cytokines à l'association carmustine + cisplatine + dacarbazine, CD : nombre d'études ayant évalué l'intérêt d'ajouter les 2 cytokines à l'association cisplatine + dacarbazine) ; [2] : 4 études ont également été prises en compte dans l'analyse menée par Sasse *et al.* : [ATKINS2003] [ETON2002] [JOHNSTON1998] [RIDOLFI2002] ; [3] : 1 étude ayant évalué l'intérêt d'ajouter les 2 cytokines à l'association cisplatine + vindésine a également été prise en compte dans l'analyse ; [4] : 2 études ont également été prises en compte dans l'analyse menée par Sasse *et al.* : [ETON2002] [RIDOLFI2002] ; [5] : 4 études ont également été prises en compte dans l'analyse menée par Ives *et al.* : [ATZPODIEN2002] [ETON2002] [RIDOLFI2002] [ROSENBERG1999] ; [6] : 7 études ont également été prises en compte dans l'analyse menée par Sasse *et al.* : [ATKINS2003] [ATZPODIEN2002] [DELVECCHIO2003] [ETON2002] [JOHNSTON1998] [RIDOLFI2002] [ROSENBERG1999] ; [7] : 5 études ont également été prises en compte dans l'analyse menée par Sasse *et al.* et Ives *et al.* : [ATKINS2003] [ATZPODIEN2002] [ETON2002] [RIDOLFI2002] [ROSENBERG1999] ; BCT : biochimiothérapie ; CT : chimiothérapie ; ddl : degré de liberté ; HR : hazard ratio ; I² : test d'hétérogénéité ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; Nb pts : nombre de patients ; np : non précisé ; OR : odd ratio ; RR : risk ratio ; TTT : traitement ; *vs* : *versus*.

Tableau 24. Association d'une polychimiothérapie incluant un agent alkylant, de l'interféron alpha et de l'interleukine 2 (essai randomisé de phase III)

Étude	[ATKINS2008A]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne
Effectif	395
Traitement	CIS + VIN + DAC + IFNα-2b + IL-2 (N = 200)[1] *versus* CIS + VIN + DAC (N = 195)[1]
Type d'étude	Essai randomisé de phase III
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale	HR = 0,95 [IC95 : 0,78 ; 1,17][2]
survie à 12 mois (%)	41 [IC95 : 34,2 ; 47,8] *versus* 36,9 [IC95 : 30,1 ; 43,7]
Survie médiane progression (mois)	HR = 0,77 [IC95 : 0,63 ; 0,94][3]
survie à 6 mois	38,9 [IC95 : 32,1 ; 45,7] *versus* 25,0 [IC95 : 18,9 ; 31,1]
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	19,5 [IC95 : 14,2 ; 25,7] *versus* 13,8 [IC95 : 9,3 ; 19,5][4]
Contrôle de la maladie (%)	np
Réponse complète (%)	2,5 *versus* 4,6
Réponse partielle (%)	np
Maladie stable (%)	np
Progression de la maladie (%)	np
Durée médiane de la réponse	HR = 1,47 [IC95 : 0,83 ; 2,60][5]
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)	
Hématologiques (%)	
thrombocytopénie	57 *versus* 13
anémie	24 *versus* 9
leucopénie	78 *versus* 28
granulocytopénie	46 *versus* 50
Gastrointestinales (%)	
nausées	26 *versus* 11
vomissements	20 *versus* 10
Hépatiques (%)	15 *versus* 4
Autres (%)	
hypotension	15 *versus* 3
infection	10 *versus* 5
fatigue	13 *versus* 4

[1] : posologies non décrites ; [2] : p = 0,639 ; [3] : p = 0,015 ; [4] : p = 0,14 ; [5] : p = 0,181 ; CIS : cisplatine ; DAC : dacarbazine ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IFNα-2b : interféron alpha-2b ; IL-2 : interleukine 2 ; np : non précisé ; VIN : vinblastine.

Tableau 25. Association d'une polychimiothérapie incluant un agent alkylant et d'un antagoniste des récepteurs d'œstrogènes

CRITÈRES DE JUGEMENT	Identifiant : [BEGUERIE2010]												
Survie	**Ligne de TTT**	**Nb pts**	**Traitements comparés**	**Total[1]**	**DAC + CIS + CARM[2]**	**DAC + CAR[3]**	**DAC ± IFNα-2b[4]**	**Données poolées**	**Valeur p**	**Test Chi²**	**ddl**	**Valeur p**	**I² (%)**
Survie à 1 an	np	905	PolyCT + TAM *vs* polyCT	6	5	0	1	RR = 1,03 [IC95 : 0,95 ; 1,12]	0,47	np	np	np	13
Survie à 2 ans	np	665	PolyCT + TAM *vs* polyCT	5	np	np	np	RR = 1,03 [IC95 : 0,94 ; 1,12]	0,55	np	np	np	np
Décès lié au traitement	np	1 017	PolyCT + TAM *vs* polyCT	7	np	np	np	RR = 0,88 [IC95 : 0,23 ; 3,39]	0,85	np	np	np	np
Réponse au traitement	**Ligne de TTT**	**Nb pts**	**Traitements comparés**	**Total[1]**	**DAC + CIS + CARM[2]**	**DAC + CAR[3]**	**DAC ± IFNα-2b[4]**	**Données poolées**	**Valeur p**	**Test Chi²**	**ddl**	**Valeur p**	**I² (%)**
Réponse objective	np	1 253	PolyCT + TAM *vs* polyCT	9	6	1	2	RR = 1,36 [IC95 : 1,04 ; 1,77]	0,02	10,38	8	0,24	23
TAM (> 20 mg/j)	np	264	PolyCT + TAM *vs* polyCT	9	6	1	2	RR = 1,74 [IC95 : 0,71 ; 4,28]	0,23	np	np	np	29
TAM (< 20 mg/j)	np	989	PolyCT + TAM *vs* polyCT	9	6	1	2	RR = 1,33 [IC95 : 0,97 ; 1,82]	0,08	np	np	np	26
Réponse complète	np	1 211	PolyCT + TAM *vs* polyCT	9	6	1	2	RR = 0,60 [IC95 : 0,32 ; 1,13]	0,11	np	np	np	np
Réponse partielle	np	1 211	PolyCT + TAM *vs* polyCT	9	6	1	2	RR = 1,69 [IC95 : 1,29 ; 2,22]	0,0002	np	np	np	np
Toxicités sévères liées au traitement	**Ligne de TTT**	**Nb pts**	**Traitements comparés**	**Total[1]**	**DAC + CIS + CARM[2]**	**DAC + CAR[3]**	**DAC ± IFNα-2b[4]**	**Données poolées**	**Valeur p**	**Test Chi²**	**ddl**	**Valeur p**	**I² (%)**
Hématologiques	np	595	PolyCT + TAM *vs* polyCT	4	4	0	0	RR = 2,93 [IC95 : 0,45 ; 19,25]	0,26	np	np	np	np
Non hématologiques	np	259	PolyCT + TAM *vs* polyCT	2	2	0	0	RR = 2,65 [IC95 : 0,80 ; 8,71]	0,11	np	np	np	np

[1] : nombre total d'études prises en compte dans l'analyse ; [2] : nombre d'études ayant évalué l'intérêt d'ajouter le tamoxifène au régime Darthmouth (dacarbazine + cisplatine + carmustine) ; [3] : nombre d'études ayant évalué l'intérêt d'ajouter le tamoxifène à l'association dacarbazine + carboplatine ; [4] : nombre d'études ayant évalué l'intérêt d'ajouter le tamoxifène à la dacarbazine associée ou non à l'interféron alpha-2b ; CAR : carboplatine ; CARM : carmustine ; CIS : cisplatine ; DAC : dacarbazine ; ddl : degré de liberté ; I² : test d'hétérogénéité ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IFNα-2b : interféron alpha-2b ; Nb pts : nombre de patients ; np : non précisé ; polyCT : polychimiothérapie ; RR : risque relatif ; TAM : tamoxifène ; TTT : traitement ; *vs* : *versus*.

Tableau 26. Dabrafénib *versus* dabrafénib + tramétinib

Étude	**[FLAHERTY2012B]**			
CARACTÉRISTIQUES				
Ligne de traitement	1ère ligne[1]			
Effectif	162			
Traitement	DAB (N = 54)[2] *vs* DAB + TRA (N = 54)[3] *vs* DAB + TRA (N = 54)[4]			
Type d'étude	Essai randomisé de phase II			
CRITÈRES DE JUGEMENT				
Survie	**DAB + TRA (1) *vs* DAB**		**DAB + TRA (2) *vs* DAB**	
Survie globale	HR = 0,98 [IC95 : 0,51 ; 1,87][5]		HR = 0,67 [IC95 : 0,34 ; 1,34][6]	
Survie médiane sans progression				
population complète	HR = 0,56 [IC95 : 0,37 ; 0,87][7]		HR = 0,55 [IC95 : 0,33 ; 0,93][8]	
mutation BRAF^{V600E}	np		HR = 0,43 [IC95 : 0,27 ; 0,71][9]	
mutation BRAF^{V600K}	np		HR = 0,19 [IC95 : 0,05 ; 0,66][9]	
survie à 12 mois (%)	26 [IC95 : 15 ; 39] *vs* 9 [IC95 : 3 ; 20]		41 [IC95 : 27 ; 54] *vs* 9 [IC95 : 3 ; 20][10]	
Réponse au traitement				
RO (%)				
DAB + TRA (1) vs DAB	50 [IC95 : 36 ; 64] *vs* 54 [IC95 : 40 ; 67][11]			
DAB + TRA (2) vs DAB	76 [IC95 : 62 ; 86] *vs* 54 [IC95 : 40 ; 67][12]			
CM (%)	95 *vs* 94 *vs* 100			
RC/RP (%)	4 *vs* 6 *vs* 9/50 *vs* 44 *vs* 67			
MS/PM (%)	41 *vs* 44 *vs* 24/6 *vs* 4 *vs* 0			
DMR (mois)	5,6 [IC95 : 4,5 ; 7,4] *vs* 9,5 [IC95 : 7,4 ; NA] *vs* 10,5 [IC95 : 7,4 ; 14,9]			
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)				
Gastrointestinales (%)		Autres (fin) (%)		
nausées	0 *vs* 6 *vs* 2	*choriorétinopathie*	0 *vs* 0 *vs* 2	
vomissements	0 *vs* 4 *vs* 2	*pyrexie*	0 *vs* 9 *vs* 5	
diarrhées	0 *vs* 0 *vs* 2	*fatigue*	6 *vs* 2 *vs* 4	
constipation	0 *vs* 2 *vs* 0	*maux de tête*	0 *vs* 2 *vs* 0	
Autres (%)		*myalgie*	2 *vs* 0 *vs* 2	
carcinome épidermoïde cutané	17 *vs* 2 *vs* 5	*augmentation ALP*	0 *vs* 6 *vs* 0	
baisse de la fraction d'éjection	0 *vs* 2 *vs* 0	*hypertension*	0 *vs* 0 *vs* 2	
insuffisance cardiaque	0 *vs* 2 *vs* 0	*frissons*	0 *vs* 2 *vs* 2	

[1] : 34 patients inclus dans l'essai ont reçu une chimiothérapie préalable (groupe drabrafénib : N = 12 (22 %), groupe dabrafénib + tramétinib (1) : N = 15 (28 %), groupe dabrafénib + tramétinib (2) : N = 7 (13 %) ; [2] : dabrafénib (150 mg 2 fois par jour) ; [3] : dabrafénib (150 mg 2 fois par jour) + tramétinib (1 mg/j) ; [4] : dabrafénib (150 mg 2 fois par jour) + tramétinib (2 mg/j) ; [5] : p = 0,951 ; [6] : p = 0,259 ; [7] : p = 0,006 ; [8] : p < 0,015 ; [9] : p < 0,05 ; [10] : p < 0,001 ; [11] : p = 0,77 ; [12] : p = 0,03 ; ALP : phophatase alcaline ; CM : contrôle de la maladie ; DAB : dabrafénib ; DMR : durée médiane de la réponse ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; MS : maladie stable ; np : non précisé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; TRA : tramétinib ; *vs* : *versus*.

Tableau 27. Interleukine 2 + interféron alpha-2b + histamine dichlorhydrate *versus* dacarbazine

Étude	**[MIDDLETON2007]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne		
Effectif	241		
Traitement	IL-2 + IFNα-2b + HDC (N = 119)[1] *versus* DAC (N = 122)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie médiane globale (jours)	271 [IC95 : 216 ; 330] *versus* 231 [IC95 : 157 ; 291][3]		
Survie médiane sans progression (jours)	92 [IC95 : 88 ; 95] *versus* 83 [IC95 : 76 ; 87][4]		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	13 *versus* 15		
Contrôle de la maladie (%)	42 *versus* 44		
Réponse complète (%)	3 *versus* 3		
Réponse partielle (%)	10 *versus* 12		
Maladie stable (%)	29 *versus* 29		
Progression de la maladie (%)	58 *versus* 56		
Durée médiane de la réponse (jours)	310 [178-NA] *versus* 219 [171-290][5]		
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)			
Hématologiques (%)		Autres (%)	
anémie	2 *versus* 3	*fatigue*	14 *versus* 1
granulocytopénie	0 *versus* 2	*léthargie*	10 *versus* 0
neutropénie	1 *versus* 0	*insuffisance multi-organe*	3 *versus* 0
thrombocytopénie	1 *versus* 1	*hépatobiliaires*	2 *versus* 9
Gastrointestinales (%)		*infections*	4 *versus* 2
douleurs abdominales	10 *versus* 9	*anorexie/cachexie*	2 *versus* 2
saignements	0 *versus* 4	*douleurs musculosquelettiques*	6 *versus* 6
nausées	9 *versus* 4	*maux de tête*	6 *versus* 1
vomissements	10 *versus* 2	*dépression*	2 *versus* 0
Rénales (%)	1 *versus* 1	*œdème cérébral*	0 *versus* 1
Respiratoires (%)	3 *versus* 4		
Cutanées (%)	3 *versus* 3		

[1] : interleukine 2 (2,4 MIU/m² 2 fois par jour pendant 5 jours) + interféron alpha-2b (3 MIU/j pendant 7 jours) + histamine dichlorhydrate (1 mg 2 fois par jour pendant 5 jours) (cycle de 28 jours) ; [2] : dacarbazine (850 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [3] : p = 0,94 ; [4] : p = 0,18 ; [5] : p = 0,44 ; DAC : dacarbazine ; HDC : histamine dichlorhydrate ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IFNα-2b : interféron alpha-2b ; IL-2 : interleukine 2 ; NA : non atteint.

Tableau 28. Dacarbazine + interféron alpha + thymosin alpha 1 *versus* dacarbazine + thymosin alpha 1 *versus* dacarbazine + interféron alpha

Étude	**[MAIO2010]**	
CARACTÉRISTIQUES		
Ligne de traitement	1ère ligne[1]	
Effectif	488	
Traitement	DAC + IFNα + Tα1 (N = 97)[2] *vs* DAC + IFNα + Tα1 (N = 97)[3] *vs* DAC + IFNα + Tα1 (N = 98)[4] *vs* DAC + Tα1 (N = 99)[5] *vs* DAC + IFNα (N = 97)[6]	
Type d'étude	Essai randomisé de phase II	
CRITÈRES DE JUGEMENT		
Survie		
Survie médiane globale		Survie médiane sans progression
DAC + IFNα + Tα1 (1,6 mg)	HR = 0,8 [IC95 : 0,6 ; 1,1][7, 8]	HR = 0,9 [IC95 : 0,6 ; 1,2][7, 8]
DAC + IFNα + Tα1 (3,2 mg)	HR = 0,8 [IC95 : 0,6 ; 1,1][7, 8]	HR = 0,7 [IC95 : 0,5 ; 1,0][7, 8]
DAC + IFNα + Tα1 (6,4 mg)	HR = 0,8 [IC95 : 0,6 ; 1,0][7, 8]	HR = 0,8 [IC95 : 0,6 ; 1,1][7, 8]
DAC + Tα1 (3,2 mg)	HR = 0,9 [IC95 : 0,6 ; 1,2][7, 8]	HR = 0,7 [IC95 : 0,54 ; 0,99][7, 9]
Réponse au traitement		
Réponse objective (%)	7,2 *vs* 10,3 *vs* 6,1 *vs* 12,1 *vs* 4,1	
Contrôle de la maladie (%)	39,2 *vs* 37,1 *vs* 37,8 *vs* 49,5 *vs* 32,0	
Réponse complète (%)	2,1 *vs* 3,1 *vs* 2,0 *vs* 2,0 *vs* 0	
Réponse partielle (%)	5,1 *vs* 7,2 *vs* 4,1 *vs* 10,1 *vs* 4,1	
Maladie stable (%)	32,0 *vs* 26,8 *vs* 31,6 *vs* 37,4 *vs* 27,8	
Progression de la maladie (%)	58,8 *vs* 62,9 *vs* 61,2 *vs* 50,5 *vs* 66,0	
Durée médiane de la réponse (jours)	7,4 *vs* 8,3 *vs* 7,9 *vs* 7,7 *vs* 6,3	
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)		
Total (%)	6 *vs* 8 *vs* 2 *vs* 10 *vs* 11	

[1] : 5 patients inclus dans l'étude ont reçu une chimiothérapie préalable (groupe 1 : N = 1, groupe 3 : N = 2 ; groupe 5 : N = 2) ; [2] : dacarbazine (800 mg/m² toutes les 3 semaines) + interféron alpha (3 MU, J11 et 18) + thymosin α 1 (1,6 mg, J8, 11, 15 et 18) ; [3] : dacarbazine (800 mg/m² toutes les 3 semaines) + interféron alpha (3 MU, J11 et 18) + thymosin α 1 (3,2 mg, J8, 11, 15 et 18) ; [4] : dacarbazine (800 mg/m² toutes les 3 semaines) + interféron alpha (3 MU, J11 et 18) + thymosin α 1 (6,4 mg, J8, 11, 15 et 18) ; [5] : dacarbazine (800 mg/m² toutes les 3 semaines) + thymosin α 1 (3,2 mg, J8, 11, 15 et 18) ; [6] : dacarbazine (800 mg/m² toutes les 3 semaines) + interféron alpha (3 MU, J11 et 18) ; [7] : groupe contrôle : DAC + IFNα ; [8] : p > 0,05 ; [9] : p = 0,04 ; DAC : dacarbazine ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IFNα : interféron alpha ; Tα1 : thymosin α 1 ; *vs* : *versus*.

Tableau 29. Dacarbazine + vindésine *versus* dacarbazine + vindésine + cisplatine

Étude	[JUNGNELIUS1998]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne
Effectif	326
Traitement	DAC + VIN (N = 165)[1] *versus* DAC + VIN + CIS (N = 161)[2]
Type d'étude	Essai randomisé de phase III
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale (mois)	5,9 *versus* 7,2[3]
Durée médiane jusqu'à progression (mois)	2,2 *versus* 4,2[4]
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	21 [IC95 : 13,9 ; 29,7] *versus* 31,4 [IC95 : 22,9 ; 41,3][5]
Contrôle de la maladie (%)	44 *versus* 65
Réponse complète (%)	10 *versus* 16
Réponse partielle (%)	11 *versus* 15
Maladie stable (%)	23 *versus* 34
Progression de la maladie (%)	56 *versus* 34
Durée médiane de la réponse (jours)	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)	
Hématologiques (%)	
leucopénie	13 *versus* 38[6]
thrombocytopénie	6 *versus* 11[7]
anémie	5 *versus* 11
Autres (%)	
alopécie	19 *versus* 45[6]
nausées/vomissements	17 *versus* 35[8]

[1] : dacarbazine (250 mg/m² J1-5 toutes les 4 semaines) + vindésine (3,0 mg/m²/sem) ; [2] : dacarbazine (250 mg/m² J1-5 toutes les 4 semaines) + vindésine (3,0 mg/m²/sem) + cisplatine (100 mg/m² J1 toutes les 4 semaines) ; [3] : p = 0,22 ; [4] : p = 0,007 ; [5] : p = 0,10 ; [6] : p < 0,0001 ; [7] : p = 0,19 ; [8] : p = 0,0011 ; CIS : ciplatine ; DAC : dacarbazine ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé ; VIN : vindésine.

Tableau 30. Interféron alpha + interleukine 2 *versus* interféron alpha + interleukine 2 + cisplatine

Étude	**[KEILHOLZ1997A]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne		
Effectif	137		
Traitement	IFNα + IL-2 (N = 71)[1] *versus* IFNα + IL-2 + CIS (N = 66)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie médiane globale (mois)	9 *versus* 9[3]		
Survie sans progression (jours)	53 *versus* 92[4]		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	18 [IC95 : 9,8 ; 9,6] *versus* 33 [IC95 : 21,7 ; 46,7][5]		
Contrôle de la maladie (%)	36 *versus* 55		
Réponse complète (%)	6 *versus* 5		
Réponse partielle (%)	12 *versus* 28		
Maladie stable (%)	18 *versus* 22		
Progression de la maladie (%)	64 *versus* 45		
Durée médiane de la réponse (jours)	17 *versus* 6[6]		
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)			
Hématologiques (%)		Autres (fin)	
anémie	4 *versus* 13[4]	*hépatiques*	0 *versus* 4[3]
leucopénie	2 *versus* 27[7]	*diarrhées*	12 *versus* 14[3]
thrombocytopénie	8 *versus* 38[7]	*cutanées*	4 *versus* 9[3]
Autres (%)		*douleurs*	8 *versus* 6[3]
fièvre	15 *versus* 4[8]	*fatigue*	12 *versus* 15[3]
néphrotoxicité	0 *versus* 15[7]	*cardiaque*	0 *versus* 1[3]
nausées	6 *versus* 35[7]	*neurologique*	0 *versus* 1[3]
vomissements	4 *versus* 32[7]	*changement*	0 *versus* 1[3]
anorexie	25 *versus* 40[4]	*modification du statut mental*	0 *versus* 4[3]

[1] : interféron alpha (10 x 10^6 U/m² J1-5) + interleukine 2 (dose décroissante : 18 mIU/m²/6 heures, 18 mIU/m²/12 heures ; 18 mIU/m²/24 heures, 4,5 mIU/m²/24 heures x 3) toutes les 4 semaines ; [2] : interféron alpha (10 x 10^6 U/m² J1-5) + interleukine 2 (dose décroissante : 18 mIU/m²/6 heures, 18 mIU/m²/12 heures ; 18 mIU/m²/24 heures, 4,5 mIU/m²/24 heures x 3) + cisplatine (100 mg/m² J1) toutes les 4 semaines ; [3] : p > 0,05 ; [4] : p = 0,02 ; [5] : p = 0,04 ; [6] : p = 0,057 ; [7] : p < 0,01 ; [8] : p = 0,07 ; CIS : ciplatine ; IFNα : interféron alpha ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 31. Cisplatine *versus* cisplatine + WR 2721

Étude	[GLOVER2003]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne[1]
Effectif	94
Traitement	Cisplatine (N = 45)[2] *versus* cisplatine + WR 2721 (N = 49)[3]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale (mois)	7,58 [IC95 : 6,57 ; 8,77] *versus* 7,52 [IC95 : 5,55 ; 10,18][4]
Survie sans progression (mois)	np
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	16,7 *versus* 27,8
Contrôle de la maladie (%)	26,2 *versus* 47,2
Réponse complète (%)	0 *versus* 2,8
Réponse partielle (%)	16,7 *versus* 25
Maladie stable (%)	9,5 *versus* 19,4
Progression de la maladie (%)	73,8 *versus* 52,8
Durée médiane de la réponse	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)	
Gastrointestinales (%)	
vomissements	11 *versus* 29
diarrhées	0 *versus* 4
Autres (%)	
neurologiques	7 *versus* 16
rénales	2 *versus* 33
hématologiques	24 *versus* 22

[1] : 40 patients inclus dans l'étude ont reçu un traitement préalable (groupe 1 : N = 20, groupe 2 : N = 20) ; [2] : cisplatine (120 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [3] : cisplatine (150 mg/m² toutes les 3 semaines) + WR 2721 (910 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [4] : p = 0,715 ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 32. Bevacizumab + interféron alpha-2b *versus* bevacizumab

Étude	[VARKER2007A]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne[1]
Effectif	32
Traitement	BEV + IFNα-2b (N = 16)[2] *versus* BEV (N = 16)[3]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale (mois)	10 [IC95 : 6 ; 17] *versus* 8,5 [IC95 : 6 ; 16][4]
Survie médiane sans progression (jours)	3 [IC95 : 3 ; 6] *versus* 3 [IC95 : 2,5 ; 6][5]
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	6,3 *versus* 0,0
Contrôle de la maladie (%)	24,4 *versus* 31,3
Réponse complète (%)	0,0 *versus* 0,0
Réponse partielle (%)	6,3 *versus* 0,0
Maladie stable (%)	18,1 *versus* 31,3
Progression de la maladie (%)	75,0 *versus* 68,8
Durée médiane de la réponse (jours)	np
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3)	
Constitutionnelles (%)	
anorexie	6,2 *versus* 6,2
fatigue	12,5 *versus* 12,5
maux de tête	0 *versus* 6,2
myalgie	6,2 *versus* 0
Autres (%)	
dyspnée	6,2 *versus* 12,5
hypertension	18,8 *versus* 18,8
modification du statut mental	0 *versus* 6,2
douleurs	31,3 *versus* 25,0
protéinurie	6,2 *versus* 6,2

[1] : 3 patients inclus dans l'étude ont reçu une chimiothérapie préalable (groupe bevacizumab + interféron alpha-2b : N = 2), groupe bevacizumab : N = 1)) ; [2] : bevacizumab (15 mg/kg toutes les 2 semaines) + interféron alpha-2b (1 MU/m²/j) ; [3] : bevacizumab (15 mg/kg toutes les 2 semaines) ; [4] : p = 0,95 ; [5] : p = 0,84 ; BEV : bevacizumab ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IFNα-2b : interféron alpha-2b ; np : non précisé.

Tableau 33. Carboplatine + paclitaxel *versus* carboplatine + paclitaxel + bevacizumab

Étude	[KIM2012A]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne
Effectif	214
Traitement	CAR + PAC (N = 71)[1] *versus* CAR + PAC + BEV (N = 143)[2]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale	HR = 0,79 [IC95 : 0,55 ; 1,13][3]
survie à 6 mois (%)	74,6 *versus* 78,2
survie à 12 mois (%)	36,6 *versus* 51,9
Survie médiane sans progression	HR = 0,78 [IC95 : 0,56 ; 1,09][4]
survie à 6 mois (%)	37,4 *versus* 50,4
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	16,4 [IC95 : 7,5 ; 25,3] *versus* 25,5 [IC95 : 18,3 ; 32,7][5]
Contrôle de la maladie (%)	np
Réponse complète (%)	1,4 *versus* 2,1
Réponse partielle (%)	14,1 *versus* 23,1
Maladie stable (%)	np
Progression de la maladie (%)	np
Durée médiane de la réponse (jours)	7,7 [IC95 : 3,94 ; 11,56] *versus* 6,9 [IC95 : 4,86 ; 8,90]
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)	
Total (%)	44,9 *versus* 57,4

[1] : carboplatine (AUC5) + paclitaxel (175 mg/m²) toutes les 3 semaines ; [2] : carboplatine (AUC5) + paclitaxel (175 mg/m²) + bevacizumab (15 mg/kg) toutes les 3 semaines ; [3] : p = 0,1916 ; [4] : p = 0,1414 ; [5] : p = 0,1577 ; BEV : bevacizumab ; CAR : carboplatine ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; PAC : paclitaxel.

Tableau 34. Témozolomide + cisplatine *versus* témozolomide

Étude	[BAFALOUKOS2005]		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	1ère ligne		
Effectif	127		
Traitement	Témozolomide + cisplatine (N = 65)[1] *versus* témozolomide (N = 62)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase II		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie médiane globale (mois)	12 [IC95 : 8,2 ; 15,7] *versus* 11,5 [IC95 : 7,6 ; 15,4][3]		
Durée médiane jusqu'à progression (mois)	5,8 [IC95 : 3,9 ; 7,8] *versus* 3,8 [IC95 : 2,6 ; 5][4]		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	29 [IC95 : 18,6 ; 41,8] *versus* 26 [IC95 : 15,5 ; 38,5][5]		
Contrôle de la maladie (%)	54,5 *versus* 40,5		
Réponse complète (%)	11 [IC95 : 4,4 ; 20,9] *versus* 8 [IC95 : 2,7 ; 17,8]		
Réponse partielle (%)	18,5 [IC95 : 9,9 ; 30,0] *versus* 18 [IC95 : 9,2 ; 29,5]		
Maladie stable (%)	25 [IC95 : 14,8 ; 36,9] *versus* 14,5 [IC95 : 6,9 ; 25,8]		
Progression de la maladie (%)	38,5 [IC95 : 26,6 ; 51,4] *versus* 48 [IC95 : 35,5 ; 61,4]		
Durée médiane de la réponse (mois)	9,4 [IC95 : 6,7 ; 12,1] *versus* 5,7 [IC95 : 4,6 ; 6,9][6]		
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)			
Hématologiques (%)		Autres (fin)	
neutropénie	4,5 *versus* 8	*alopécie*	1,5 *versus* 0
thrombocytopénie	14 *versus* 14	*nephrotoxicité*	1,5 *versus* 0
anémie	1,5 *versus* 3	*fatigue*	1,5 *versus* 2
leucopénie	4,5 *versus* 3	*diarrhées*	1,5 *versus* 0
Autres (%)			
nausées/vomissements	15 *versus* 0[7]		

[1] : témozolomide (200 mg/m²/j, J1-5) + cisplatine (75 mg/m² J1) toutes les 4 semaines ; [2] : témozolomide (200 mg/m²/j, J1-5) toutes les 4 semaines ; [3] : p = 0,898 ; [4] : p = 0,6032 ; [5] : p = 0,695 ; [6] : p = 0,35 ; [7] : p = 0,002 ; IC95 : intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 35. Interleukine 2 + vaccins *versus* interleukine 2

Étude	**[SMITH2008]**
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	1ère ligne[1]
Effectif	684
Traitement	IL-2 + vaccins (N = 379)[2] *versus* IL-2[3]
Type d'étude	Etude rétrospective comparative
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale	
survie à 2 ans (%)	28 *versus* 27
survie à 4 ans (%)	13 *versus* 16
Survie médiane sans progression	np
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	16 *versus* 13
IL-2 + gp209-2M vs IL-2	22,3 *versus* 12,8[4]
Contrôle de la maladie (%)	np
Réponse complète (%)	3 *versus* 4
Réponse partielle (%)	12 *versus* 9
Maladie stable (%)	np
Progression de la maladie (%)	np
Durée médiane de la réponse (mois)	
réponse complète	7,8 *versus* > 176
réponse partielle	9,4 *versus* 24
Toxicités sévères liées au traitement	
Total (%)	np

[1] : 24 % des patients inclus dans l'étude ont reçu une chimiothérapie préalable ; [2] : interleukine 2 (720 000 IU/kg) + vaccins (nature non spécifiée) toutes les 3 semaines ; [3] : interleukine 2 (720 000 IU/kg) ; [4] : p = 0,01 ; IL-2 : interleukine 2 ; np : non précisé ; *vs* : *versus*.

Tableau 36. Paclitaxel + carboplatine *versus* paclitaxel

Étude	[ZIMPFERRECHNER2003]
CARACTÉRISTIQUES	
Ligne de traitement	2ème ligne
Effectif	40
Traitement	Paclitaxel + carboplatine (N = 19)[1] *versus* paclitaxel (N = 21)[2]
Type d'étude	Essai randomisé de phase II
CRITÈRES DE JUGEMENT	
Survie	
Survie médiane globale (jours)	209 *versus* 218
Durée médiane jusqu'à progression (jours)	57 *versus* 54[3]
Réponse au traitement	
Réponse objective (%)	0 *versus* 0
Contrôle de la maladie (%)	18,8 *versus* 27,8
Réponse complète (%)	0 *versus* 0
Réponse partielle (%)	0 *versus* 0
Maladie stable (%)	18,8 *versus* 27,8
Progression de la maladie (%)	81,2 *versus* 72,2
Durée médiane de la réponse (mois)	NA
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)	
Total (%)	np

[1] : paclitaxel (80 mg/m²/sem) + carboplatine (200 mg/m²/sem) pendant 6 semaines ; [2] : paclitaxel (100 mg/m²/sem pendant 6 semaines ; [3] : p > 0,05 ; NA : non applicable ; np : non précisé.

Tableau 37. Paclitaxel + carboplatine *versus* paclitaxel + carboplatine + sorafénib

Étude	**[HAUSCHILD2009]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	2ème ligne		
Effectif	270		
Traitement	PAC + CAR (N = 135)[1] *versus* PAC + CAR + SOR (N = 135)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase III		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie globale	HR = 1,01 [IC95 : 0,76 ; 1,36][3]		
Survie médiane sans progression	HR = 0,91 [IC99 : 0,63 ; 1,31][4]		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	11 *versus* 12[5]		
Contrôle de la maladie (%)	62 *versus* 66[6]		
Réponse complète (%)	0 *versus* 0		
Réponse partielle (%)	11 *versus* 12		
Maladie stable (%)	51 *versus* 54		
Progression de la maladie (%)	36 *versus* 29		
Durée médiane de la réponse (%)	np		
Toxicités sévères liées au traitement (grade 3 et 4)			
Hématologiques (%)		Gastrointestinales (%)	14 *versus* 12
neutropénie	45 *versus* 47	Autres (%)	
thrombocytopénie	12 *versus* 28	*fatigue*	10 *versus* 16
anémie	14 *versus* 7	*neutropénie fébrile*	7 *versus* 8
leucopénie	20 *versus* 22	*augmentation lipase*	3 *versus* 5
Cutanées (%)		*neuropathie*	14 *versus* 20
éruption/desquamation	0 *versus* 8	*douleurs aux extrêmités*	5 *versus* 5
réaction main-pied	0 *versus* 7		

[1] : paclitaxel (225 mg/m²) + carboplatine (AUC6) toutes les 3 semaines ; [2] : paclitaxel (225 mg/m²) + carboplatine (AUC6) toutes les 3 semaines + sorafénib (400 mg 2 fois par jour, J2 et J19) ; [3] : p = 0,92 ; [4] : p = 0,49 ; [5] : p = 1,0 ; [6] : p = 0,61 ; CAR : carboplatine ; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; IC99 : intervalle de confiance à 99 % ; np : non précisé ; PAC : paclitaxel ; SOR : sorafénib.

Tableau 38. Paclitaxel + elesclomol *versus* paclitaxel

Étude	**[ODAY2009A]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	2ème ligne		
Effectif	81		
Traitement	Paclitaxel + elesclomol (N = 53)[1] *versus* paclitaxel (N = 28)[2]		
Type d'étude	Essai randomisé de phase II		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie médiane globale	11,9 *versus* 7,8		
survie à 12 mois (%)	43 *versus* 49		
Survie médiane sans progression	HR = 0,58 [IC95 : 0,35 ; 0,97][3]		
Survie à 6 mois (%)	35 [IC95 : 22 ; 48] *versus* 15 [IC95 : 4 ; 32]		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	15,1 [IC95 : 6,7 ; 27,6] *versus* 3,6 [IC95 : 0,1 ; 18,3][4]		
Contrôle de la maladie (%)	62,3 *versus* 39,3		
Réponse complète (%)	1,9 *versus* 0,0		
Réponse partielle (%)	13,2 *versus* 3,6		
Maladie stable (%)	47,2 *versus* 35,7		
Progression de la maladie (%)	37,7 *versus* 57,1		
Durée médiane de la réponse (jours)	np		
Toxicités sévères liées au traitement (grade ≥ 3)			
Hématologiques (%)		Autres (fin) (%)	
anémie	1,9 *versus* 3,6	*douleurs*	1,9 *versus* 10,7
neutropénie	5,8 *versus* 0	*Insomnie*	0 *versus* 3,6
Gastrointestinales (%)		*neuropathies périphériques*	0 *versus* 3,6
nausées	0 *versus* 3,6	*toux*	0 *versus* 3,6
diarrhées	1,9 *versus* 0	*maux de tête*	1,9 *versus* 0
vomissements	1,9 *versus* 3,6	*douleurs dorsales*	3,8 *versus* 7,1
Autres (%)			
fatigue	3,8 *versus* 7,1		

[1] : paclitaxel (80 mg/m²) + elesclomol (213 mg/m²) pendant 3 semaines toutes les 4 semaines ; [2] : paclitaxel (80 mg/m²) pendant 3 semaines toutes les 4 semaines ; [3] : p = 0,035 ; [4] : p = 0,153 ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; np : non précisé.

Tableau 39. Dacarbazine + cisplatine + vindésine + soins de support *versus* soins de support

Étude	**[HOFMANN2011]**		
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	2ème ligne		
Effectif	117		
Traitement	DAC + CIS + VIN + soins de support (N = 83)[1] *versus* soins de support (N = 34)[2]		
Type d'étude	Etude prospective comparative non randomisée		
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie médiane globale (jours)	229 *versus* 137[3]		
Survie médiane sans progression	np		
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	9,6 *versus* 0,0		
Contrôle de la maladie (%)	28,9 % *versus* 8,8 %[4]		
Réponse complète (%)	0,0 *versus* 0,0		
Réponse partielle (%)	9,6 *versus* 0,0		
Maladie stable	np		
Progression de la maladie	np		
Durée médiane de la réponse	np		
Toxicités sévères liées au traitement (grades 3 et 4)			
Hématologiques (%)		Autres (fin) (%)	
leucopénie	26 *versus* 0	*alopécie*	11 *versus* 0
thrombocytopénie	12 *versus* 0	*neuropathie*	8 *versus* 3
anémie	7 *versus* 18	*douleurs*	12 *versus* 15
neutropénie	14 *versus* 3	*stomatite*	2 *versus* 0
Gastrointestinales (%)		*créatinine*	4 *versus* 0
nausées	4 *versus* 0	*urée*	2 *versus* 0
constipation	2 *versus* 0	*pulmonaires*	5 *versus* 0
Autres (%)		*infection*	1 *versus* 0
fonction hépatique	0 *versus* 3		

[1] : dacarbazine (450 mg/m²) + cisplatine (50 mg/m²) + vindésine (3 mg/m²) J1 et J8 tous les 28 jours + soins de support (nature non décrite) ; [2] : soins de support (nature non décrite) ; [3] : p = 0,014 ; [4] : p = 0,028 ; CIS : cisplatine ; DAC : dacarabazine ; np : non précisé ; VIN : vindésine.

Tableau 40. Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué des associations de molécules ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de leur efficacité et/ou de leur tolérance par rapport à un autre traitement

Études	[VONMOOS2012]	[QUIRT2007]	[SPIETH2008]	[GUILLOT2008]	[HAUSCHILD2008]
CARACTÉRISTIQUES					
Ligne de traitement	1ère	np	1ère	1ère, 4	2ème
Effectif	62	182	116	31	25
Type d'étude	EP II	RS	EP II	EP I/II	EP II
Traitement	TMZ + BEV[1]	TMZ + IFNα[2]	TMZ + PEG[3]	TMZ + PEG[5]	DAC + PEG[6]
CRITÈRES DE JUGEMENT					
Survie					
SMG (mois)	9,6	8,5-12[7]	9,4	7	13,4
survie à 12 mois (%)	np	np	np	np	np
SMSP (mois)	4,2	np	2,74	np	np
survie à 6 mois (%)	33	np	13,8	np	1,9
Réponse au traitement					
RO (%)	16,1	13-23[7]	18,1	0/0/16.7/18,2	24,0
CM (%)	np	np	43.1	0/0/22,2/36,4	28,0
RC (%)	1,6	3-7[7]	1,7	0/0/5,6/9,1	8,0
RP (%)	14,5	np	16,4	0/0/11,1/9,1	16,0
MS (%)	np	np	25,0	0/0/5,6/18,2	4,0
PM (%)	np	np	56,9	100/100/77,8/63,6	72,0
DMR (mois)	np	np	11,7	np	7,9
Toxicités sévères liées au traitement					
Grade ≥ 3 (%)	np	np	np	0/0/22,2/63,6	32,1

[1] : témozolomide (150 mg/m², J1-7) + bevacizumab (10 mg/kg, J1 toutes les 2 semaines) ; [2] : témozolomide (150-200 mg/m²/J, J1-5 tous les 28 jours) + interféron alpha pégylé (0,5-1,0 µg/sem) (1 étude), témozolomide (75 mg/m²/j pendant 6 semaines toutes les 8 semaines) + interféron alpha pégylé (0,5 µg/kg/sem) (1 étude), témozolomide (200 mg/m²/j, J1-5 tous les 28 jours) + interféron alpha (5 MIU 3 fois par semaine) (1 étude), témozolomide (150 ou 200 mg/m²/j J1-5 tous les 28 jours) + interféron alpha-2b (5,0, 7,5 ou 100 MIU/m²/j 3 fois par semaine) (1 étude), témozolomide (150 mg/m²/j, J1-5 tous les 28 jours) + interféron alpha (20 MIU/m²/j, J1-5 pour 4 semaines puis 10 MIU 3 fois par semaine pour 4 semaine) (1 étude), témozolomide (150 mg/m²/j, J1-5 tous les 28 jours) + interféron alpha (10 MIU/m² 3 fois par semaine) (1 étude) ; [3] : témozolomide (200 mg/m², J1-5 tous les 28 jours) + interféron alpha-2b pégylé (100 µg/sem) ; [4] : 14 patients inclus dans l'étude ont reçu un traitement préalable ; [5] : témozolomide (150 mg/m² 5 jours par semaine tous les 28 jours) + interféron alpha-2b pégylé) (N = 1), témozolomide (150 mg/m² 5 jours par semaine tous les 28 jours) + interféron alpha-2b pégylé (1,0 µg/kg/sem) (N = 1), témozolomide (200 mg/m² 5 jours par semaine tous les 28 jours) + interféron alpha-2b pégylé (0,5 µg/kg/sem) (N = 18), témozolomide (200 mg/m² 5 jours par semaine tous les 28 jours) + interféron alpha-2b pégylé (1,0 µg/kg/sem) (N = 11) ; [6] : dacarbazine (850 mg/m² toutes les 3 semaines) + interféron alpha-2a pégylé (180 µg/sem) ; [7] : 6 études prises en compte pour ce critère de jugement ; BEV : bevacizumab ; CM : contrôle de la maladie ; DAC : dacarbazine ; DMR : durée médiane de la réponse ; EP I/II : essai de phase I/II ; EP II : essai de phase II ; IFNα : interféron alpha ; MS : maladie stable ; np : non précisé ; PEG : interféron alpha-2b pégylé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; RS : revue systématique ; SMG : survie médiane globale ; SMSP : sans sans progression ; TMZ : témozolomide.

Tableau 40 (suite). Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué des associations de molécules ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de leur efficacité et/ou de leur tolérance par rapport à un autre traitement

Études	[EISEN2011]	[BAR2008]	[ODAY2009]	[HESS2007]	[RIDOLFI2009]
CARACTÉRISTIQUES					
Ligne de traitement	1ère	1ère	1ère	1ère, 4	1ère, 6
Effectif	83	57	133	66	60
Type d'étude	EP II	ER	EP II	ER	EP II
Traitement	SOR + DAC[1]	CIS + DAC + IFNα-2b + IL-2[2]	CIS + VIN + DAC + IFNα-2b + IL-2[3]	CIS + VIN + DAC IFNα-2a + IL-2[5]	FOT + CIS + IFNα + IL-2[7]
CRITÈRES DE JUGEMENT					
Survie					
SMG (mois)	9,3	11,7	13,5	10	8,9
survie à 12 mois (%)	np	np	57	np	np
SSP (mois)	np	7	9	np	np
survie à 6 mois (%)	np	np	np	np	np
Réponse au traitement					
RO (%)	12	44	44	30	18,4
CM (%)	49	np	73	np	58,4
RC (%)	1	25	8	14	1,7
RP (%)	11	19	36	16	16,7
MS (%)	37	np	29	np	40,0
PM (%)	41	np	27	np	41,6
DMR (mois)	11,7	np	np	np	np
Toxicités sévères liées au traitement					
Grade ≥ 3 (%)	48	np	np	np	np

[1] : sorafénib (200 mg 2 fois par jour) + dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [2] : cisplatine (25 mg/m²/j, J1-3) + dacarbazine (220 mg/m²/j, J1-3) + interféron alpha-2b (5 MU/j pendant 5 jours) + interleukine 2 (36 MU/m², J1-4) ; [3] : posologies non décrites ; [4] : 10 patients inclus dans l'étude ont reçu une chimiothérapie préalable (15,2 %) ; [5] : cisplatine (20 mg/m², J1-4, J22-25) + vinblastine (1,5 mg/m², J1-4, J22-25) + dacarbazine (800 mg/m², J1, J22) + interleukine 2 (9 ou 3 MIU/m², J5-8, J17-20, J26-29) + interféron alpha (5 MIU/m², J5-9, J17-21, J26-30) ; [6] : 13 patients inclus dans l'étude ont reçu un traitement préalable (21,7 %) ; [7] : fotémustine (100 mg/m²) + cisplatine (75 mg/m²) + interféron alpha (3 MU 3 fois par semaine) + interleukine 2 (4,5 MIU, J3-5, J8-12) toutes les 3 semaines pour 6 cycles ; CIS : cisplatine ; CM : contrôle de la maladie ; DAC : dacarbazine ; DMR : durée médiane de la réponse ; EP II : essai de phase II ; ER : étude rétrospective ; FOT : fotémustine ; IFNα : interféron alpha ; IFNα-2b : interféron alpha-2b ; IL-2 : interleukine 2 ; MS : maladie stable ; np : non précisé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; SMG : survie médiane globale ; SOR : sorafénib ; SSP : sans sans progression ; VIN : vinblastine.

Tableau 40 (suite). Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué des associations de molécules ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de leur efficacité et/ou de leur tolérance par rapport à un autre traitement

Études	[MINOR2009]	[WEBER2010]	[VIHINEN2010]	[EIGENTLER2011]	[TARHINI2008]	[CLARK2010]
CARACTÉRISTIQUES						
Ligne de traitement	1ère	1ère	1ère	1ère, 4	1ère	1ère, 7
Effectif	135	50	26	26	38	62
Type d'étude	ER	EP II	EP II	EP II	EP II	EP II
Traitement	TMZ + CIS + VIN + IFNα-2b + IL-2[1]	IME + DAC[2]	BEV + DAC + IFNα-2a[3]	DAC + L19-IL-2[5]	TMZ + IL-2[6]	TMZ + THAL[8]
CRITÈRES DE JUGEMENT						
Survie						
SMG (mois)	16,6	7,5	11,5	14,1	12,1	8
survie à 12 mois (%)	70	np	np	61,5	54	35
SMSP (mois)	7,6	2	2,3	3,8	5,3	2
survie à 6 mois (%)	np	np	np	np	52	15
Réponse au traitement						
RO (%)	59	2	23	28	16	13
CM (%)	np	32	46,2	np	57	np
RC (%)	32	0	7,7	np	8	0
RP (%)	27	2	15,4	np	8	13
MS (%)	np	30	23,1	np	41	np
PM (%)	np	np	np	np	np	np
DMR (mois)	np	np	np	2,9	np	np
Toxicités sévères liées au traitement						
Grade ≥ 3 (%)	np	np	38,4	np	np	np

[1] : témozolomide (150 mg/m², J1-4) + cisplatine (20 mg/m², J1-4) + vinblastine (1,2 mg/m², J1-4) + interféron alpha-2b (5 mg/m², J1-5) + interleukine 2 (36 MIU (J1), 18 MIU (J2), 9 MIU (J3-4)) ; [2] : imexon (1 000 mg/m² 2 fois par jour) + dacarbazine (250 mg/m² 2 fois par jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines) ; [3] : bevacizumab (5 mg/kg toutes les 2 semaines) + dacarbazine (200 mg/m², J1-5 toutes les 4 semaines) + interféron alpha-2a (3 MIU/j à partir de J15) ; [4] : 6 patients inclus dans l'étude ont reçu une chimiothérapie préalable (23,1 %) ; [5] : interleukine 2 associée à un fragment d'anticorps du domaine EDB de la fibronectine (22,5 MIU J1, 3 et 5) + dacarbazine (1 000 mg/m² toutes les 3 semaines) ; [6] : témozolomide (75 mg/m²/j pendant 3 semaines) + interleukine 2 (600 000 U/kg pour un maximum de 14 doses) ; [7] : 11 patients inclus dans l'étude ont reçu un traitement systémique préalable (17,7 %) ; [8] : témozolomide (75 mg/m²/j pendant 6 semaines) + thalidomide (200 ⇨ 400 mg/j (< 70 ans) ou 100 ⇨ 250 mg/j (≥ 70 ans)) ; BEV : bevacizumab ; CM : contrôle de la maladie ; DAC : dacarbazine ; DMR : durée médiane de la réponse ; EP II : essai de phase II ; IFNα-2a : interféron alpha-2a ; IFNα-2b : interféron alpha-2b ; IL-2 : interleukine 2 ; IME : imexon ; L19-IL-2 : immunocytokine composée d'un fragment d'anticorps du domaine EDB de la fibronectine et de l'interleukine 2 ; MS : maladie stable ; np : non précisé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; SMG : survie médiane globale ; SMSP : survie médiane sans progression ; THAL : thalidomide ; TMZ : témozolomide ; VIN : vinblastine.

Tableau 40 (suite). Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué des associations de molécules ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de leur efficacité et/ou de leur tolérance par rapport à un autre traitement

Études	[KYTE2011]	[WIERZBICKAHAINA2010]	[KOTTSCHADE2011]	[KOTTSCHADE2011]	[PFLUGFELDER2011]	[PFLUGFELDER2011]	[HAINSWORTH2010]	[GRIGNOL2011]	[EGBERTS2011]
CARACTÉRISTIQUES									
Ligne de traitement	1ère	1ère	1ère	2ème	1ère	2ème	1ère, 5	1ère, 7	1ère, 9
Effectif	25	30	39	34	20	41	57	25	55
Type d'étude	EP II	EP II	EP II	EP II	ER	ER	EP II	EP II	EP II
Traitement	TMZ + GV1001[1]	TMZ + CIS[2]	Nab-PAC + CAR[3]	Nab-PAC + CAR[3]	PAC + CAR[4]	PAC + CAR[4]	BEV + EVE[6]	BEV + IFNα-2b[8]	SOR + PEG[10]
CRITÈRES DE JUGEMENT									
Survie									
SMG (mois)	10,4	8	11,1	10,9	np	np	8,6	17	9,7
survie à 12 mois (%)	np	36,7	np	np	np	np	43	np	np
SSP (mois)	np	np	4,5	4,1	np	np	4	4,8	2,5
survie à 6 mois (%)	np	np	np	np	np	np	np	np	np
Réponse au traitement									
RO (%)	20	16,7	25,6	8,8	35	24,9	12,3	24	3,6
CM (%)	44	36,7	np	np	np	np	np	44	29,1
RC (%)	0	0	2,5	0	0	0	1,8	0	0
RP (%)	20	16,7	23,1	8,8	5	4,9	10,5	24	3,6
MS (%)	24	20	np	np	30	20	np	20	25,5
PM (%)	56	56,6	np	np	np	np	53	56	np
DMR (mois)	np	7,2	np	np	np	np	7	16	np
Toxicités sévères liées au traitement									
Grade ≥ 3 (%)	np	np	np	np	np	np	np	np	np

[1] : témozolomide (200 mg/m², J1-5 tous les 28 jours) + vaccin thérapeutique anti-télomérase (3 injections, J1-3 semaine 2, 2 injections, J1-2 semaine 3, 1 injection semaine 6, 7 et 11) ; [2] : témozolomide (200 mg/m²/j, J1-5) + cisplatine (75 mg/m²/j tous les 28 jours) pour 6 cycles ; [3] : paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine (100 mg/m²) + carboplatine (AUC2, J1, 8 et 15) tous les 28 jours ; [4] : paclitaxel (225 mg/m²) + carboplatine (AUC6 toutes les 3 semaines) avec une réduction à 175 mg/m² (paclitaxel) et AUC5 (carboplatine) après le 4ème cycle ; [5] : 25 patients inclus dans l'étude ont reçu une chimiothérapie préalable (44 %) ; [6] : bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) + everolimus (10 mg/j) ; [7] : 7 patients ont reçu un traitement systémique préalable (28 %) ; [8] : bevacizumab (15 mg/kg, J1 toutes les 2 semaines) + interféron alpha-2b (5 MU/m² (cycle 1), 10 MU/m² (cycle 2)) ; [9] : 2 patients inclus dans l'étude ont reçu une chimiotérapie préalable (4 %) ; [10] : sorafénib (400 mg) + interféron alpha-2b (3 µg/kg 1 fois par semaine) pour un minimum de 8 semaines ; BEV : bevacizumab ; CAR : carboplatine ; CIS : cisplatine ; CM : contrôle de la maladie ; DMR : durée médiane de la réponse ; EP II : essai de phase II ; ER : étude rétrospective ; EVE : everolimus ; GV1001 : vaccin thérapeutique anti-télomérase ; MS : maladie stable ; Nab-PAC : paclitaxel en nanoparticules lié à l'albumine ; np : non précisé ; PAC : paclitaxel ; PEG : interféron alpha-2b pégylé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; SMG : survie médiane globale ; SMSP : survie médiane sans progression ; SOR : sorafénib ; TMZ : témozolomide.

Tableau 40 (suite). Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué des associations de molécules ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de leur efficacité et/ou de leur tolérance par rapport à un autre traitement

Études	[PRIETO2012]	[PRIETO2012]	[PEREZ2009]	[DOWNEY2007]	[EAGER2009]	[YOON2010]	[EROGLU2011]	[HOFMANN2007A]
CARACTÉRISTIQUES								
Ligne de traitement	2ème	2ème	2ème, [4]	2ème, [6]	2ème, [7]	2ème	2ème, [10]	2ème
Effectif	56/85[1]	36	53	54/85[1]	74	38	52	50
Type d'étude	ER	ER	EP II	ER	EP II	ER	EP II	ER
Traitement	IPI + gp100[2]	IPI + IL-2[3]	CAR + PAC + BEV[5]	IPI + gp100[2]	CIS + TAL[8]	DOC + TMZ[9]	DOC + VINO[11]	CIS + CAR[12]
CRITÈRES DE JUGEMENT								
Survie								
SMG (mois)	14/13	16	12	15,7	7,7	6,5	11,4	8
survie à 12 mois (%)	np	np	np	np	np	np	48,1	np
SMSP (mois)	np	np	6	2,9	3,1	np	4,8	4,3
survie à 6 mois (%)	np	np	np	np	np	np	37	np
Réponse au traitement								
RO (%)	13/20	25	17	16.6	8,1	13	15,4	14,2
CM (%)	np	np	74	np	np	26	51,9	64,2
RC (%)	7/6	17	0	2,2	0	0	0	4,7
RP (%)	6/14	8	17	14,4	8,1	13	15,4	9,5
MS (%)	np	np	57	np	np	13	36,5	50
PM (%)	np	np	np	np	np	np	30,7	np
DMR (mois)	np	np	np	np	np	np	np	4,3
Toxicités sévères liées au traitement								
Grade ≥ 3 (%)	np	np	np	64	56,8	np	np	np

[1] : effectif issu de 2 essais ; [2] : protocole 1 : ipilimumab (3 mg/kg toutes les 3 semaines) + gp100 (209-217(210M), 280-288(288V)) (cohorte 1), ipilimumab (3 mg/kg) + gp100 (209-217(210M), 280-288(288V)) + ipilimumab (1 mg/kg toutes les 3 semaines) (cohorte 2), protocole 2 : ipilimumab (3 mg/kg (2 cycles), 5 mg/kg (2 cycles), 9 mg/kg (2 cycles) ± gp100 (209-217(210M), 280-288(288V)) ; [3] : ipilimumab (posologie non décrite) + interleukine 2 (720 000IU/kg) ; [4] : 28,3 % des patients n'ont pas reçu de traitement systémique préalable ; [5] : carboplatine (AUC6, J1 tous les 28 jours) + paclitaxel (80 mg/m², J1, 8 et 15) + bevacizumab (10 mg/kg, J1 et 15) ; [6] : 20 patients n'ont pas reçu de traitement préalable (14 %) ; [7] : 34 patients inclus dans l'étude n'ont pas reçu de chimiothérapie préalable (45,9 %) ; [8] : cisplatine (75-100 mg/m²) + talabostat (300-400 mcg) 2 fois par jour pendant 6 jours (cycle de 21 jours) ; [9] : docetaxel (80 mg/m², J1) + témozolomide (150 mg/m², J1-5) tous les 28 jours ; [10] : 48 des patients inclus dans l'étude n'ont pas reçu de chimiothérapie préalable ; [11] : docetaxel (40 mg/m²) + vinorelbine (30 mg/m²) tous les 14 jours ; [12] : cisplatine (100 mg/m², J1) + carboplatine (200 mg/m², J2) tous les 28 jours ; BEV : bevacizumab ; CAR : carboplatine ; CIS : cisplatine ; CM : contrôle de ma maladie ; DMR : durée médiane de la réponse ; DOC : docetaxel ; EP II : essai de phase II ; ER : étude rétrospective ; gp100 : vaccin thérapeutique anti-tumoral ciblant un antigène présent à la surface des cellules cancéreuses du mélanome ; IL-2 : interleukine 2 ; IPI : ipilimumab ; MS : maladie stable ; PAC : paclitaxel ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; SMG : survie médiane globale ; SMSP : survie médiane sans progression ; TAL : talabostat ; TMZ : témozolomide ; VINO : vinorelbine.

Tableau 40 (fin). Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué des associations de molécules ne permettant pas une évaluation par recoupement direct de leur efficacité et/ou de leur tolérance par rapport à un autre traitement

Études	[ATZPODIEN2007]	[QUIRT2007]	[ROSENBERG2011]
CARACTÉRISTIQUES			
Ligne de traitement	2ème	np	2ème
Effectif	91	107	93
Type d'étude	EP II	RS	ER
Traitement	CIS + GEM + TRE[1]	TMZ + THAL[2]	TDP + TIL + IL-2[3]
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Survie			
Survie médiane globale (mois)	6	4,0-12,3[4]	np
survie à 12 mois (%)	17	np	np
Survie médiane sans progression (mois)	np	np	np
survie à 6 mois (%)	8,7	np	np
Réponse au traitement			
Réponse objective (%)	21	8-42[5]	56
Contrôle de la maladie (%)	38	np	np
Réponse complète (%)	0	0-11[5]	22
Réponse partielle (%)	4	np	34
Maladie stable (%)	17	np	np
Progression de la maladie (%)	79	np	np
Durée médiane de la réponse (mois)	np	np	np
Toxicités sévères liées au traitement			
Grade ≥ 3 (%)	np	np	np

[1] : cisplatine (40 mg/m²) + gemcitabine (1 000 mg/m²) + treosulfan (2 500 mg/m², J1-8) toutes les 5 semaines pour un maximum de 11 cycles ; [2] : témozolomide (75 mg/m²/j pendant 6 semaines (cycle de 8 semaines) + thalidomide (200 mg/j pendant 2 semaines, 300 mg/j pendant 1 semaine, 400 mg/j pendant 1 semaine (1 étude), témozolomide (75 mg/m²/j pendant 6 semaines) + thalidomide (200-400 mg/j) (1 étude), témozolomide (75 mg/m²/j pendant 6 semaines) + thalidomide (100 mg/j pendant 4 semaines (1 étude), témozolomide (75 mg/m²/j pendant 6 semaines) + thalidomide (100 ou 200 mg/j) (1 étude), témozolomide (75 mg/m²/j pendant 6 semaines) + thalidomide (200-400 mg/j) (1 étude), témozolomide (50 mg/m²/j pendant 6 semaines toutes les 10 semaines ou 75 mg/m²/j pendant 6 semaines avec arrêts de 4, 3 ou 2 semaines) + thalidomide (200-400 mg/j) ; [3] : étude 1 : traitement déplétif préparatoire (cyclophosphamide (60 mg/kg/j pendant 2 jours + fludarabine (25 mg/m²/j pendant 5 jours)) + injection de lymphocytes infiltrant les tumeurs (non décrite) + IL-2 (720 000 IU/kg), étude 2 : traitement déplétif préparatoire (cyclophosphamide (60 mg/kg/j pendant 2 jours + fludarabine (25 mg/m²/j pendant 5 jours) + irradiation corps entier (2 Gy)) + injection de lymphocytes infiltrant les tumeurs (non décrite) + IL-2 (720 000 IU/kg), étude 3 : traitement déplétif préparatoire (cyclophosphamide (60 mg/kg/j pendant 2 jours + fludarabine (25 mg/m²/j pendant 5 jours) + irradiation corps entier (12 Gy)) + injection de lymphocytes infiltrant les tumeurs (non décrite) + IL-2 (720 000 IU/kg) ; [4] : 4 études prises en compte pour ce critère de jugement ; [5] : 6 études prises en compte pour ce critère de jugement ; CIS : cisplatine ; EP II : essai de phase ; ER : étude rétrospective ; GEM : gemcitabine ; IL-2 : interleukine 2 ; np : non précisé ; RS : revue systématique ; TDP : traitement déplétif préparatoire ; THAL : thalidomide ; TIL : injection de lymphocytes infiltrant les tumeurs ; TMZ : témozolomide ; TRE : treosulfan.

9.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ?

Tableau 41. Métastases pulmonaires - Chirurgie - Tableau de synthèse

Étude	[CASIRAGHI2011]	[CONIL2007]	[OLIARO2010]	[PETERSEN2007]	[NEUMAN2007]	[ANDREWS2006]	[DEWILT2005]	[LEO2000]	[OLLILA1998]
CARACTÉRISTIQUES									
Effectif (N)	575/33[1]	13	26	318	26	86	15	328	45
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT									
Résection									
Type de chirurgie (%)	Tu : 20,8/np[2] S : 11,8/np[2] L/BL : 27/np[2] P : 1,2/np[2] Autres : 39,2/np[2]	L : 23,08 S : 38,46 Tu : 38,46	L : 11,5 W : 88,5	L : 30 W : 66 S : 3 P : 1	L/S : 15,4 W : 84,6	np	L : 55,6[3] Lp : 11,1[3] W : 33,3[3]	L : 25,6 sL : 70,1 P : 4,3	W : 71,0 L : 24,5 P : 4,5
Résection complète (%)	85/82[2]	100	100	78	100	np	np	86	np
Nombre de métastases (%)	1 : 36,3/np[2] 2-3 : 34,8/np[2] ≥ 4 : 28,9/np[2]	1 : 69,2 2 : 23,1 3 : 7,7	1 : 54 2 : 19 ≥ 3 : 27	1 : 76 2 : 15 3 : 4 ≥ 4 : 5	1 : 81 > 1 : 19	1 : 81 2 : 16 3 : 2 4 : 1	1 : 73 2 : 27	1 : 60 > 1 : 40	1 : 73,3 2 : 8,9 3 : 11,1 4 : 6,7
Taille moyenne des lésions (cm)	np	1,96 [0,7-3,8]	1,5 [< 1-5,5]	np	1,5 [0-4,3]	np	np	np	np
Survie									
Mortalité postopératoire (%)	0/0[2]	0	0	np	np	0	0	1,2	np
Intervalle libre de maladie (mois)	46,6/np[2]	44 [8-241]	36 [12-240]	np	np	36	17	np	15,9
Durée médiane jusqu'à récidive (mois)	np	5	np	np	np	8,4	np	np	np
Survie médiane globale (mois)	np	20	np	19/11[4]	14	35	32	np	15,6
Survie à 5 ans (%)	np	np	np	6	8	33	42[5]	18[5]	15,6
Complications postopératoires									
Complications majeures (%)	1,4/np[2]	0	np	np	np	0	np	np	np

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données concernant le sous-groupe des patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [3] : 18 résections chirurgicales ont été réalisées auprès des 15 patients inclus dans l'étude ; [4] : résection complète/résection incomplète ; [5] : survie actuarielle ; BL : bilobectomie ; ER : étude rétrospective ; L : lobectomie ; LB : lobectomie bilatérale ; Lp : lobectomie partielle ; np : non précisé ; P : pneumonectomie ; S : segmentectomie ; sL : sub lobectomie ; St : sternotomie ; T : thoracotomie ; TB : thoracotomie bilatérale ; Tu : tumorectomie ; To : thoracoscopie ; ToVA : thoracoscopie vidéo-assistée ; W : wedge.

Tableau 42. Métastases pulmonaires - Chirurgie - Analyse multivariée (survie globale)

Facteur	Identifiant	Effectif N	Modèle d'analyse	Catégorisation	Analyse multivariée	Valeur p
Réalisation d'une métastasectomie pulmonaire						
	[PETERSEN2007]	1 720	Cox	oui *vs* non	HR = 0,5 [IC95 : 0,4 ; 0,6]	< 0,001
	[NEUMAN2007]	122	Cox	oui *vs* non	HR = 0,42 [IC95 : 0,21 ; 0,87]	0,02
Réalisation d'une résection complète						
	[CASIRAGHI2011]	575	Cox	R1 *vs* R0	HR = 2,49 [IC95 : 1,72 ; 3,61]	< 0,0001
	[OLLILA1998]	45	Cox	oui *vs* non	np	0,0223
Temps de doublement tumoral (jours)						
	[OLLILA1998]	45	Cox	< 60 vs ≥ 60	np	0,0062
Nombre de métastases pulmonaires						
	[PETERSEN2007]	1 720	Cox	≥ 2 *vs* < 2	HR = 1,2 [IC95 : 1,04 ; 1,4]	0,012
	[CASIRAGHI2011]	575	Cox	2-3 *vs* 1	HR = 1,11 [IC95 : 0,81 ; 1,52]	0,53
	[CASIRAGHI2011]	575	Cox	≥ 4 *vs* 1	HR = 1,19 [IC95 : 0,79 ; 1,80]	0,41
	[NEUMAN2007]	122	Cox	> 1 *vs* 1	HR = 2,7 [IC95 : 1,6 ; 4,4]	< 0,0005
Intervalle libre de maladie (mois)						
	[PETERSEN2007]	1 720	Cox	< 12 *vs* > 60	HR = 1,5 [IC95 : 1,3 ; 1,7]	< 0,001
	[PETERSEN2007]	1 720	Cox	12-60 *vs* > 60	HR = 1,3 [IC95 : 1,1 ; 1,4]	< 0,001
	[CASIRAGHI2011]	575	Cox	12-36 *vs* 1-12	HR = 0,81 [IC95 : 0,56 ; 1,18]	0,27
	[CASIRAGHI2011]	575	Cox	> 36 *vs* 1-12	HR = 0,60 [IC95 : 0,41 ; 0,87]	0,01
	[NEUMAN2007]	122	Cox	np	HR = 0,99 [IC95 : 0,98 ; 1,00]	0,06
Présence de métastases extra-thoraciques						
	[PETERSEN2007]	1 720	Cox	oui *vs* non	HR = 1,7 [IC95 : 1,6 ; 1,9]	< 0,001
	[NEUMAN2007]	122	Cox	oui *vs* non	HR = 1,9 [IC95 : 1,2 ; 3,1]	0,01
Type de chirurgie						
	[CASIRAGHI2011]	575	Cox	L/BL *vs* W/S	HR = 1,21 [IC95 : 0,84 ; 1,75]	0,31
	[CASIRAGHI2011]	575	Cox	Autres *vs* W/S	HR = 1,01 [IC95 : 0,36 ; 2,82]	0,98
	[CASIRAGHI2011]	575	Cox	bilotérale *vs* W/S	HR = 1,02 [I9C5 : 0,67 ; 1,54]	0,93
Voie d'abord						
	[CASIRAGHI2011]	575	Cox	TVA *vs* T	HR = 1,27 [IC95 : 0,57 ; 2,84]	0,56

BL : bilobectomie; HR : hazard ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95 % ; L : lobectomie ; np : non précisé ; R0 : résection complète ; R1 : résection incomplète ; S : segmentectomie ; T : thoracotomie ; TVA : thoracoscopie vidéo-assistée ; *vs* : *versus* ; W : wedge.

Tableau 43. Métastases cutanées - Électrochimiothérapie - Tableau de synthèse

Étude	[KIS2011]	[MATTHIESSEN2011]	[QUAGLINO2008]	[HELLER1998]	[ROLS2000]	[RODRIGUEZCUEVAS2001]	[BYRNE2005]	[GAUDY2006]	[MARTY2006]	[CAMPANA2009]
CARACTÉRISTIQUES										
Nombre de patients inclus	9	52/21[1]	14	12	4	2	19	12	41/20[1]	34
Nombre de lésions traitées	158	97/np[2]	233	84	55	13	53	23	171/98[2]	373
Nb de lésions traitées par patient	17,5	3/np[2]	16,6	7	13,7	6,5	2,8	1,9	4,9	11
Taille moyenne des lésions (cm)	1,47	1,2/np[2]	np	0,75	np	1,03	np	1,1	np	np
Agent cytostatique injecté	BLÉO	BLÉO/ BLÉO[2]	BLÉO	BLÉO	BLÉO	BLÉO	BLÉO	BLÉO	BLÉO ou CIS/np[2]	BLÉO
Méthode d'administration	IT	IV/IT/np[2]	IV	IT	IV	IT	IT	IT	IT/IV/np[2]	IT/IV
Traitement répété	non	non/non[2]	oui	non	non	non	non	non	non/non[2]	oui
Type d'anesthésie	G	G/L/np[2]	G	L	G/ N-A	L	L	L	G/L/np[2]	np
Utilisation des critères ESOPE	oui	oui/oui[2]	oui	non	non	non	non	non	oui/oui[2]	oui
Type d'étude	ER	EP II	EP II	ER	ER	EP II	ER	ERCI	EP	EP II
CRITÈRES DE JUGEMENT										
Réponse au traitement										
Réponse objective (%)	62	79/np[2]	93	98,8	93	84,5	73	46[3]	85/80,6[2]	96
Contrôle de la maladie (%)	92	90/np[2]	np	np	np	np	91	np	np	np
Réponse complète (%)	23	60/np[2]	58	89,3	9	23	64	37[3]	73,7/66,3[2]	50
Réponse partielle (%)	39	19/np[2]	34	9,5	84	61,5	9	9[3]	11,3/14,3[2]	46
Maladie stable (%)	30	11/np[2]	np	np	np	np	18	np	np	np
Progression de la maladie (%)	8	7/np[2]	np	np	np	np	9	np	np	np
Durée médiane de la réponse (jours)	np	np	np	np	np	np	np	np	np	np
Toxicités sévères liées au traitement										
	0	0/0[2]	np	0	0	0	np	0	0/0[2]	0

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données concernant le sous-groupe des patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [3] : données issues du groupe de patients ayant eu une électrochimiothérapie uniquement ; BLÉO : bléomycine ; CIS : cisplatine ; EP : étude prospective ; EP II : essai de phase II ; ER : étude rétrospective ; ERCI : étude randomisée à contrôle interne ; ESOPE : European Standard Operating Procedures of Electrochimiotherapy [MIR2006] ; G : générale ; IT : intratumoral ; IV : intraveineux ; L : locale ; N-A : neuro-analgésie ; np : non précisé.

Tableau 44. Métastases hépatiques - Chirurgie - Tableau de synthèse

Étude	[CARALT2011]	[CHUA2010]	[WOON2008]	[HERMAN2007]	[CROOK2006]	[PAWLIK2006]
CARACTÉRISTIQUES						
Effectif (N)	8	15[1]	7[2]	5	5	24
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	ER	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT						
Résection						
Type de chirurgie (%)	np	HG : 26,7 HD : 33,3 HG + S 7/8 : 6,7 S 5/6 : 6,7 HD + S 3 : 6,7 RHC : 6,7	LG : 29 LG + Sp 7/8 : 14 LG + IAS 5 : 14 LD + T (S4) : 14 C : 29	HG : 40 S 6 : 20 HD : 40	HD : 20 HD + S 4 : 20 S 4/7/8 : 20 HG + S 5/8 : 20 S 4/5 : 20	S : 29,2 W : 12,5 HH : 25 RE : 33,3
Résection complète (%)	np	np	np	np	np	np
Nombre de métastases (%)	1 : 75 2 : 25	1 : 66,7 > 1 : 33,3	1 : 42,9 > 1 : 57,1	1 : 40 2 : 60	1 : 60 > 1 : 40	1 : 66,7 > 1 : 33,3
Taille médiane des lésions (cm)	np	np	7	np	np	4,2
Récidive						
Récidive hépatique (%)	0	np	np	60	np	53,3
Survie						
Survie médiane globale (mois)	26,9	21	22	np	np	23,6
survie à 1 an (%)	80[3]	39	42,9	80	60	np
survie à 3 ans (%)	60[3]	30	0	40	60	np
survie à 5 ans (%)	np	26,7	0	40	60	0
Mortalité postopératoire (%)	np	0	np	0	0	np
Survie médiane sans maladie (mois)	19,9	14	np	np	np	4,7
Complications postopératoires						
Total (%)	np	0	np	np	20	np

[1] : 2 patients inclus dans l'étude ne présentaient pas de métastases hépatiques ; [2] : 2 patients inclus dans l'étude ont eu une cryothérapie en raison de la localisation des lésions (lésion à proximité immédiate de la veine porte (N = 1) ou de la veine cave inférieure (N = 1)) ; [3] : survie actuarielle ; C : cryothérapie ; ER : étude rétrospective ; HD : hépatectomie droite (segments 5, 6, 7 et 8) ; HG : hépatectomie gauche (segments 2, 3 et 4) ; HH : hémi-hépatectomie ; IAS : injection d'alcool dans un segment ; LD : lobectomie droite ; LG : lobectomie gauche (segments 2 et 3) ; np : non précisé ; R0 : résection complète ; R1 : résection incomplète ; RE : résection étendue ; RHC : résection hépatique centrale ; S : segmentectomie ; Sp : segmentectomie partielle ; T(S) : tumorectomie dans un segment ; W : wedge.

Tableau 44 (fin). Métastases hépatiques - Chirurgie - Tableau de synthèse

Étude	[ELIAS1998]	[MEYER2000]	[HEMMING2000]	[REDDY2007]	[VANRUTH2001]	[ROSE2001]
CARACTÉRISTIQUES						
Effectif (N)	147/10[1]	17	37/5[1]	82/9[1]	32/4[1, 2]	24
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	ER	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT						
Résection						
Type de chirurgie (%)	H : 59/60[3] autres : 41/40[3]	np	S : 38/np[3] L : 46/np[3] LE : 16/np[3]	H : 52,4/np[3] S : 23,2/np[3] W : 24,4/np[3]	SM : 36/np[3] Sm : 32/np[3] HHD : 14/np[3] HHG : 4/np[3] HDE : 7/np[3] HDG : 7/np[3]	S : 17 L : 58 LE : 4 RNA : 21
Résection complète (%)	np	29	np	79/np[3]	82,1/np[3]	75
Nombre de métastases (%)	np	np	np	np	1 : 78/np[3] > 1 : 22/np[3]	1 : 75 > 1 : 25
Taille médiane des lésions (cm)	np	np	np	np	np	5
Récidive						
Récidive hépatique (%)	np	np	np	np	25/np[3]	np
Survie						
Survie médiane globale (mois)	np	7	46/np[3]	44/41	25/ np[3]	28
survie à 1 an (%)	np	np	85/np[3, 4]	86/np[3, 4]	np	np
survie à 3 ans (%)	np/30[3]	np	55/np[3, 4]	61/np[3, 4]	np	41
survie à 5 ans (%)	np	0	45/np[3, 4]	37/np[3, 4]	35/ np[3]	29
Mortalité postopératoire (%)	2/np[3]	0	0/0[3]	4/np[3]	0/0[3]	0
Survie médiane sans maladie (mois)	np	np	np	13	12/ np[3]	12
Complications postopératoires						
Total (%)	np	np	np	30/np[3]	25/ np[3]	np

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : 4 patients inclus dans l'étude n'ont pas eu d'intervention chirurgicale ; [3] : données concernant le sous-groupe des patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [4] : survie actuarielle ; ER : étude rétrospective ; H : hépatectomie ; HDE : hépatectomie droite étendue ; HHD : hémi-hépatectomie droite ; HHG : hémi-hépatectomie gauche ; L : lobectomie ; LE : lobectomie étendue ; np : non précisé ; R0 : résection complète ; R1 : résection incomplète ; RNA : résection non anatomique ; S : segmentectomie ; Sm : segmentectomie mineure (1 segment) ; SM : segmentectomie majeure (> 1 segment) ; W : wedge.

Tableau 45. Métastases hépatiques - Thermo-ablation par radiofréquence - Tableau de synthèse

Étude	[BERBER2005]	[AMERSI2006]	[NAVARRA2005]
CARACTÉRISTIQUES			
Effectif (N)	53/4[1]	181/17[1]	57/3[1]
Nb de lésions traitées	192/np[2]	521/np[2]	297/30[2]
Nb de lésions traitées par patient	3,1/np[2]	3,3/ np[2]	5,2/10[2]
Taille moyenne des lésions (cm)	3,1/np[2]	3,56/ np[2]	np
Type d'anesthésie (%)	G : 100/100[2]	np	np
Type de repérage (%)	C : 100/100[2]	C : 22/ np[2] L : 62/ np[2] PC : 16/ np[2]	np
Traitement répété (%)	9,4/np[2]	np	17,5/np[2]
Type d'étude	ER	ER	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT			
Récidive			
Récidive hépatique (%)	17/np[2]	36/ np[2]	26,8/np[2]
Survie			
Survie médiane globale (mois)	33/np[2]	np/18,5[2]	np
survie à 1 an (%)	np/50[2]	np	72,5/ np[2]
survie à 3 ans (%)	np/25[2]	np	52,5/ np[2]
survie à 5 ans (%)	np/0[2]	np	np
Mortalité postopératoire (%)	0/np[2]	np	1,8/ np[2]
Complications postopératoires			
Total (%)	6/np[2]	13/ np[2]	14/ np[2]

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données concernant le sous-groupe des patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; C : voie cœlioscopique ; ER : étude rétrospective ; G : générale ; np : non précisé ; L : voie laparotomique ; PC : voie percutanée.

Tableau 46. Métastases hépatiques - Radioembolisation - Tableau de synthèse

Étude	[SATO2008A]	[CIANNI2010]
CARACTÉRISTIQUES		
Effectif (N)	137/5[1]	110/1[1]
Nombre de lésions traitées	332/np[2]	np
Nombre de lésions traitées par patient	2,4/np[2]	np
Taille médiane des lésions (cm)	2,8/np[2]	np
Taille moyenne des lésions (cm)	4,2/np[2]	np
Produit radioactif injecté	Y-90	Y-90
Nombre d'administrations	225/np[2]	np
Nombre moyen d'administrations	1,6/np[2]	np
Activité médiane (GBq)	1,83/np[2]	1,64/np[2]
Dose médiane (Gy)	112,8/np[2]	np
Métastases extra-hépatiques (%)	50/np[2]	np
Occlusion de la veine porte (%)	4/np[2]	np
Traitement répété (%)	50/np[2]	np
Type d'étude	EP II	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT		
Réponse au traitement		
Réponse objective (%)	42,8/np[2]	40,9/np[2]
Contrôle de la maladie (%)	89,8/np[2]	79,1/np[2]
Réponse complète (%)	2,1/np[2]	np
Réponse partielle (%)	40,7/np[2]	np
Maladie stable (%)	47/np[2]	38,2/np[2]
Progression de la maladie (%)	10,2/np[2]	20,9/np[2]
Durée médiane de la réponse (mois)	14/np[2]	np
Survie		
Survie médiane globale (mois)	10/np[2]	10,8/np[2]
survie à 1 an (%)	47,8/np[2]	np
survie à 2 ans (%)	30,9/np[2]	np
Survie sans progression (mois)	np	8/np[2]
Complications majeures		
Total (%)	3,6/np[2]	0,9/np[2]

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données concernant le sous-groupe des patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; EP II : essai de phase II ; ER : étude rétrospective ; np : non précisé ; Y-90 : microsphères marquées à l'yttrium 90.

Tableau 47. Métastases digestives - Chirurgie - Tableau de synthèse

Étude	[DENGEL2009]	[SANKI2009]	[WOOD2001]	[EIDT2007]	[AGRAWAL1999]	[BERGER1999]	[DEQUANTER2004]	[GALLINO2001]	[GUTMAN2001]	[TESSIER2003]	[MEYER2000]
CARACTÉRISTIQUES											
Effectif (N)	19	117	60	12/4[1]	68	50	10	9	96	24	25
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT											
Résection											
Localisation des lésions (%)	IG : 58 F : 11 S : 11 P : 5 E : 5 R : 5 Re : 5	np	S : 43,3 F : 25,0 P : 13,3 R : 18,3	P : 100/100[2]	IG : 91 C : 21 E : 3 Re : 1,5	E : 10 C : 49 R : 26 VB : 25 P : 2 O : 2 S : 2 IG : 98	IG : 40 VB : 20 E : 20 C : 20	np	IG : 62 F : 37 C + Re : 19 P : 16 R : 15	C : 100	np
R0 (%)	74	31,6	73	100/100[2]	66	72	90	np	np	np	24
Nb de métastases (%)	np	np	np	np	np	np	1 : 100	np	np	np	np
TML (cm)	np	np	np	4,75/np[2]	np	np	np	np	np	np	np
Récidive											
Récidive digestive (%)	np	np	np	np	np	np	50	np	np	np	np
Survie											
SMG (mois)	52	16,5	20,9	51/np[2]	8,2	np	18	14,2	11	27,5	6
survie à 1 an (%)	np	57	np	np	35	np	np	np	np	37	np
survie à 3 ans (%)	53	np	np	np	np	np	np	np	np	np	np
survie à 5 ans (%)	45	27	17	np	18	np	np	np	np	21	0
MPO (%)	np	1,4	np	0/0[2]	2,9	2,5	0	0	3,3	np	0
Complications postopératoires											
Total (%)	21	2,5	11,7	16,7/np[2]	8,8	12	np	11,1	19	15,8	np

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données concernant le sous-groupe des patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; C : côlon ; E : estomac ; ER : étude rétrospective ; F : foie ; I : iléon ; IG : intestin grêle ; MPO : mortalité postopératoire ; Nb : nombre ; np : non précisé ; O : oesophage ; P : pancréas ; R0 : résection complète ; R : rate ; Re : rectum ; S : surrénales ; SMG : survie médiane globale ; TML : taille médiane des lésions ; VB : vésicule biliaire.

9.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ?

Tableau 48. Radiochirurgie stéréotaxique - Contrôle local de la maladie - Tableau de synthèse

Étude	[HARA2009]	[BROWN2008A]	[CLARKE2010]	[LO2011]	[JENSEN2008]	[MINNITI2011]
CARACTÉRISTIQUES						
Effectif	62/44[1]	41/23[1]	27/18[1]	38/24[1]	101/73[1]	206/34[1]
Nb de lésions cérébrales (%)	1 : 39/np² > 1 : 61/np²	1 : 44/np² > 1 : 56/np²	1 : 100/100[2] > 1 : 0/0[2]	1 : 58/np[2] > 1 : 42/np[2]	1 : 67/np[2] > 1 : 33/np[2]	1 : 126/np[2] > 1 : 80/np[2]
Traitement (%)	WBRT + SRS : 27 SRS + WBRT : 8 C + SRS : 11 SRS : 57	WBRT : 9,8/np² C : 19,5/np² SRS : 48,8/np[2] C + SRS : 21,9 /np[2]	SRS : 81 SRS + WBRT : 19	SRS : 100	SRS : 100	SRS : 100
Volume médian (ml)	1,47	np	4,4/	np	0,35/0,61[2]	np
Dose médiane (Gy)	20/np²	np	20/np[2]	20/np[2]	22/np[2]	np
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	ER	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT						
Réponse au traitement						
Contrôle local (%)	87/np²	88/np²	Non atteint	Non atteint	63,6/np[2]	np
contrôle à 3 mois (%)	np	np	82,8/74,3[2]	87,9/np[2]	np	np
contrôle à 6 mois (%)	85/np[2]	95[3]/np[2, 3]	77,9/66,9[2]	81,4/np[2]	np	np
contrôle à 9 mois (%)	np	np	69,3/53,5[2]	67,9/np[2]	np	np
contrôle à 12 mois (%)	87[3]/np[2, 3]	86[3]/np[2, 3]	69,3/53,5[2]	67,9/np[2]	np	43/np[2]
contrôle à 18 mois (%)	np	np	55,4/np[2]	60,3/np[2]	np	np

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données relatives aux patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [3] : contrôle local actuariel ; C : chirurgie ; ER : étude rétrospective ; Nb : nombre ; np : non précisé ; SRS : radiochirurgie ; WBRT : radiothérapie pan-encéphalique.

Tableau 48 (fin). Radiochirurgie stéréotaxique - Contrôle local de la maladie - Tableau de synthèse

Étude	[KELLY2012]	[MATHIEU2007]	[POWELL2008]	[SAMLOWSKI2007A]	[MUACEVIC2010]	[SCORSETTI2009]
CARACTÉRISTIQUES						
Effectif	18/6[1]	244	76/50[1]	44	333/37[1]	78/51[1]
Nb de lésions cérébrales (%)	1 : 67/np[2] > 1 : 33/np[2]	1 : 40 > 1 : 60	1 : 29 > 1 : 71	1 : 50 > 1 : 50	1 : 45/np[2] > 1 : 55/np[2]	1 : 64/np[2] > 1 : 36/np[2]
Traitement (%)	SRS : 94 WBRT + SRS : 6	WBRT + SRS : 45 C + SRS : 22 SRS : 33	np	np	np	SRS : 73,1/np[2] SRS + WBRT : 5,1/np[2] WBRT + SRS : 5,1/np[2] HSR : 5,1/np[2] HSR + WBRT : 5,1/np[2] HSR + SRS : 6,4/np[2]
Volume médian (ml)	3,49/np[2]	3,4	1,9/np[2]	np	1/np[2]	3,3/np[2]
Dose médiane (Gy)	18/np[2]	18	18/np[2]	18	18/20[2]	20/np[2]
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	EPNC	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT						
Réponse au traitement						
Contrôle local (%)	89/np[2]	np	np	np	np	69/np[2]
contrôle à 3 mois (%)	np	83,1[3]	np	np	np	np
contrôle à 6 mois (%)	np	74,6[3]	np	71,3	99[3]/np[2]	np
contrôle à 9 mois (%)	np	np	np	np	np	np
contrôle à 12 mois (%)	np	58,9[3]	77,7/63[3]	47,2	95,2[3]/np[2]	np
contrôle à 18 mois (%)	np	np	np	np	92,1[3]/np[2]	np

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données relatives aux patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [3] : contrôle local actuariel ; C : chirurgie ; EPNC : étude prospective non comparative ; ER : étude rétrospective ; HSR : radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée ; Nb : nombre ; np : non précisé ; SRS : radiochirurgie ; WBRT : radiothérapie pan-encéphalique.

Tableau 49. Radiochirurgie stéréotaxique - Contrôle de la maladie à distance - Tableau de synthèse

Étude	[BROWN2008A]	[CLARKE2010]	[LO2011]	[MATHIEU2007]	[POWELL2008]	[SAWRIE2008]	[MUACEVIC2010]
CARACTÉRISTIQUES							
Effectif	41/23[1]	27/18[1]	38/24[1]	244	76/50[1]	100/21[1]	333/37[1]
Nb de lésions cérébrales (%)	1 : 44/np[2] > 1 : 56/np[2]	1 : 100/100[2] > 1 : 0/0[2]	1 : 58/np[2] > 1 : 42/np[2]	1 : 40 > 1 : 60	1 : 29 > 1 : 71	1 : np > 1 : np	1 : 45/np[2] > 1 : 55/np[2]
Traitement (%)	WBRT : 9,8/np[2] C : 19,5/np[2] SRS : 48,8/np[2] C + SRS : 21,9 /np[2]	SRS : 81 SRS + WBRT : 19	SRS : 100	WBRT + SRS : 45 C + SRS : 22 SRS : 33	np	np	np
Volume médian (ml)	np	4,4/	np	3,4	1,9/np[2]	6,1/np[2]	1/np[2]
Dose médiane (Gy)	np	20/np[2]	20/np[2]	18	18/np[2]	np	18/20[2]
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	ER	ER	EPNC
CRITÈRES DE JUGEMENT							
Réponse au traitement							
Contrôle à distance (mois)	6,9/np[2]	9,3/np[2]	10,4/np[2]	np	np	np	np
contrôle à 3 mois (%)	np	74,4/np[2]	71,3/np[2]	78,6[3]	np	np	np
contrôle à 6 mois (%)	70[3]/np[2, 3]	60,2/np[2]	58,1/np[2]	57,5[3]	np	np	78[3]/np[2]
contrôle à 9 mois (%)	np	54,1/np[2]	49,8/np[2]	np	np	np	np
contrôle à 12 mois (%)	48,5[3]/np[2, 3]	40,6/np[2]	40,2/np[2]	32,5[3]	37,3/np[2]	61[3]/27,6[3]	64,7[3]/np[2]
contrôle à 18 mois (%)	np	22,6/np[2]	27,6/np[2]	np	np	np	55,9[3]/np[2]

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données relatives aux patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [3] : contrôle à distance actuariel ; C : chirurgie ; EPNC : étude prospective non comparative ; ER : étude rétrospective ; Nb : nombre ; np : non précisé ; SRS : radiochiurgie ; WBRT : radiothérapie pan-encéphalique.

Tableau 50. Radiochirurgie stéréotaxique - Survie globale - Tableau de synthèse

Étude	[HARA2009]	[BROWN2008A]	[CLARKE2010]	[LO2011]	[JENSEN2008]	[KASED2008]	[KELLY2012]	[MUACEVIC2010]	[LIEW2011]	[MATHIEU2007]	[MINNITI2011]
CARACTÉRISTIQUES											
Effectif	62/44[1]	41/23[1]	27/18[1]	38/24[1]	101/73[1]	42/10[1]	18/6[1]	333/37[1]	333	244	206/34[1]
Nb de lésions cérébrales (%)	1 : 39/np[2] > 1 : 61/np[2]	1 : 44/np[2] > 1 : 56/np[2]	1 : 100/100[2] > 1 : 0/0[2]	1 : 58/np[2] > 1 : 42/np[2]	1 : 67/np[2] > 1 : 33/np[2]	1 : 12/np[2] > 1 : 88/np[2]	1 : 67/np[2] > 1 : 33/np[2]	1 : 45/np[2] > 1 : 55/np[2]	1 : 37 > 1 : 63	1 : 40 > 1 : 60	1 : 126/np[2] > 1 : 80/np[2]
Traitement (%)	WBRT + SRS : 27 SRS + WBRT : 8 C + SRS : 11 SRS : 57	WBRT : 9,8/np[2] C : 19,5/np[2] SRS : 48,8/np[2] C + SRS : 21,9 /np[2]	SRS : 81 SRS + WBRT : 19	SRS : 100	SRS : 100	SRS : 88 SRS + WBRT : 12	SRS : 94 WBRT + SRS : 6	np	WBRT + SRS : 35 C + SRS : 19 SRS : 46	WBRT + SRS : 45 C + SRS : 22 SRS : 33	SRS : 100
Volume médian (ml)	1,47	np	4,4/np[2]	np	0,35/0,61[2]	0,26/np[2]	3,49/np[2]	1/np[2]	1,4	3,4	np
Dose médiane (Gy)	20/np[2]	np	20/np[2]	20/np[2]	22/np[2]	16/ np[2]	18/np[2]	18/20[2]	18	18	np
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER	EPNC	ER	ER	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT											
Survie globale											
Survie médiane globale (mois)	8,3/5,6[2]	14,2/9,7[2]	8,1/6[2]	6,5/np[2]	7,03/7,4[2]	9/ np[2]	Non atteint	12,2/np[2]	5,6	5,3	14,1/np[2]
survie à 3 mois (%)	np	np	85,2/np[2]	78,9/np[2]	np	np	np	np	70[3]	67,6[3]	np
survie à 6 mois (%)	57[3]/np[2, 3]	np	53,6/np[2]	54,5/np[2]	np	np	np	69,4[3]/np[2]	46,5[3]	42,8[3]	np
survie à 9 mois (%)	np	np	48,7/np[2]	45,5/np[2]	np	31/ np[2]	np	np	np	np	np
survie à 12 mois (%)	37/np[2]	56/np[2]	43,8/np[2]	36,2/np[2]	np	np	93[3]/np[2]	50,2[3]/np[2]	24,9[3]	20,2[3]	58/np[2]
survie à 18 mois (%)	np	np	26,3/np[2]	24,1/np[2]	np	np	np	36,3[3]/np[2]	np	np	np
survie à 24 mois (%)	np	28/np[2]	np	np	np	np	np	27,7[3]/np[2]	9,5[3]	9,3[3]	24/ np[2]

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données relatives aux patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [3] : survie actuarielle ; C : chirurgie ; ER : étude rétrospective ; Nb : nombre ; np : non précisé ; SRS : radiochirurgie ; WBRT : radiothérapie pan-encéphalique.

Tableau 50 (fin). Radiochirurgie stéréotaxique - Survie globale - Tableau de synthèse

Étude	[SCORSETTI2009]	[POWELL2008]	[REDMOND2008]	[SAMLOWSKI2007A]	[DILUNA2007]	[GOLDEN2008]	[HOFMANN2007]	[CABALLERO2012]
CARACTÉRISTIQUES								
Effectif	78/51[1]	76/50[1]	59	44	334/53	479/137	43/np[1]	310/42[1]
Nb de lésions cérébrales (%)	1 : 64/np[2] > 1 : 36/np[2]	1 : 29 > 1 : 71	1 : 32 > 1 : 68	1 : 50 > 1 : 50	1 : 42 > 1 : 58	1 : np > 1 : np	1 : np > 1 : np	1 : 25/19[2] > 1 : 75/81[2]
Traitement (%)	SRS : 73,1/np[2] SRS + WBRT : 5,1/np[2] WBRT + SRS : 5,1/np[2] HSR : 5,1/np[2] HSR + WBRT : 5,1/np[2] HSR + SRS : 6,4/np[2]	np	np	np	np	SRS : 77/np[2] SRS + WBRT : 23/np[2]	np	WBRT + SRS : 66/np[2] WBRT + C + SRS : 34/np[2]
Volume médian (ml)	3,3/np[2]	1,9/np[2]	np	np	np	3,48/np[2]	np	np
Dose médiane (Gy)	20/np[2]	18/np[2]	np	18	np	np	np	np
Type d'étude	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT								
Survie globale								
Survie médiane globale (mois)	14[3]/23[2, 3]	5,1/np[2]	4,4	9,4	8,1/np[2]	12,1/np[2]	10/np[2]	8,4/7,2[2]
survie à 3 mois (%)	np	np	np	np	np	np	np	np
survie à 6 mois (%)	np	np	np	np	62[3]/np[2]	np	np	np
survie à 9 mois (%)	np	np	np	np	np	np	np	np
survie à 12 mois (%)	np	np	np	47,7	34[3]/np[2]	np	np	np
survie à 18 mois (%)	np	np	np	np	np	np	np	np
survie à 24 mois (%)	np	np	np	17,7	11[3]/np[2]	np	np	np

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données relatives aux patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [3] : survie actuarielle ; C : chirurgie ; ER : étude rétrospective ; HSR : radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée ; Nb : nombre ; np : non précisé ; SRS : radiochiurgie ; WBRT : radiothérapie pan-encéphalique.

Tableau 51. Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué le témozolomide seul ou en association avec une ou plusieurs molécules et/ou un traitement local

Étude	[ABREY2001]	[CHRISTODOULOU2001]	[CHRISTODOULOU2005]	[AGARWALA2004A]	[AGARWALA2004A]	[CARAGLIA2006]	[HOFMANN2006]	[HWU2005]
CARACTÉRISTIQUES								
Ligne de traitement	2ème	2ème	2ème	2ème	1ère	1ère/2ème	1ère/2ème	1ère
Effectif	41/3[1]	27/2[1]	32/3[1]	34	117	19/1[1]	35	26
Nb de lésions cérébrales (%)	1 : 3/np[2] > 1 : 38/np[2]	1 : 44/np[2] > 1 : 56/np[2]	1 : 16/np[2] > 1 : 84/np[2]	1 : np > 1 : np	1 : np > 1 : np	1 : 32/np[2] > 1 : 68/np[2]	1 : 11,4 > 1 : 88,6	1 : np > 1 : np
Traitement	TMZ	TMZ	TMZ + CIS	TMZ	TMZ	TMX + DOX peg	TMZ + RT (SRS ou WBRT)	TMZ + THAL
Type d'étude	EP II	EP II	EP II	EP II	EP II	EP II	ER	EP II
CRITÈRES DE JUGEMENT								
Survie								
SMG (mois)	6,6/np[2]	4,5/np[2]	5,5/np[2]	2,2	3,5	10/np[2]	8	5
DMP (mois)	2,0/np[2]	3/np[2]	2,9/np[2]	np	np	np	5	np
Réponse au traitement								
RO (%)	5,9/0[2]	4/0[2]	31/67[2]	2,9	6,8	36,8/0[2]	9	26,6
CM (%)	50/np[2]	18,5/np[2]	46,9/np[2]	20,6	35,9	78,9/np[2]	35,4	66,7
RC (%)	0/0[2]	0/0[2]	3/0[2]	0	0,8	15,8/0[2]	3	13,3
RP (%)	5,9/0[2]	4/0[2]	28/67[2]	2,9	6,0	21,0/0[2]	6	13,3
MS (%)	44,1/0[2]	14,5/np[2]	15,9/np[2]	17,6	29,1	42,1/np[2]	26,4	40
PM (%)	50/0[2]	np	np	55,9	46,2	21,0/np[2]	50	26,7
DMR (mois)	np	np	np	np	np	np	5	np

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données relatives aux patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; CIS : cisplatine ; CM : contrôle de la maladie ; DMP : durée médiane jusqu'à progression ; DMR : durée médiane de la réponse ; DOX peg : doxorubicine pégylé ; EP II : étude de phase II ; ER : étude rétrospective ; MS : maladie stable ; Nb : nombre ; np : non précisé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; RT : radiothérapie ; SMG : survie médiane globale ; SRS : radiochiurgie ; THAL : thalidomide ; TMZ : témozolomide ; WBRT : radiothérapie pan-encéphalique.

Tableau 51 (suite). Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué le témozolomide seul ou en association avec une ou plusieurs molécules et/ou un traitement local

Étude	[KOUVARIS2007]	[SCHILD2010]	[KROWN2006]	[MARGOLIN2002]	[SCHADENDORF2006]	[SCHADENDORF2006]	[BAFALOUKOS2004A]	[ATKINS2008]
CARACTÉRISTIQUES								
Ligne de traitement	2ème	1ère	1ère	1ère	1ère	2ème	1ère	1ère
Effectif	33/5[1]	14	16	31	24	21	25	39
Nb de lésions cérébrales (%)	1 : 27,3/np[2] > 1 : 72,7/np[2]	1 : np > 1 : np	1 : np > 1 : np	1 : np > 1 : np	1 : 4,2 > 1 : 85,8	1 : 19 > 1 : 81	1 : 24 > 1 : 76	1 : 13 > 1 : 79
Traitement	TMZ + WBRT	TMZ + WBRT	TMZ + THAL	TMZ + WBRT	TMZ	TMZ	TMX + DOC TMZ + CIS TMZ	TMZ +THAL+ WBRT
Type d'étude	EP II	ER	EP II	EP II	EP II	EP II	ER	EP II
CRITÈRES DE JUGEMENT								
Survie								
SMG (mois)	12/np[2]	4,3	6	6	4,3	3,6	4,7	4
DMP (mois)	np	np	np	np	np	np	2	1,8
Réponse au traitement								
RO (%)	57,6/np[2]	np	0	9,7	4,2	4,8	24	7,7
CM (%)	np	np	np	np	12,5	19	44	25,6
RC (%)	24,2/np[2]	np	0	6,5	0	0	0	2,6
RP (%)	33,3/np[2]	np	0	3,2	4,2	4,8	24	5,1
MS (%)	np	np	np	np	8,3	14,2	20	17,9
PM (%)	3/np[2]	np	np	np	np	np	52	np
DMR (mois)	np	np	np	np	np	np	6,9	np

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données relatives aux patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; CIS : cisplatine ; CM : contrôle de la maladie ; DMP : durée médiane jusqu'à progression ; DMR : durée médiane de la réponse ; DOC : docetaxel ; EP II : étude de phase II ; ER : étude rétrospective ; MS : maladie stable ; Nb : nombre ; np : non précisé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; SMG : survie médiane globale ; THAL : thalidomide ; TMZ : témozolomide ; WBRT : radiothérapie pan-encéphalique.

Tableau 51 (fin). Tableau de synthèse des études retenues ayant évalué le témozolomide seul ou en association avec une ou plusieurs molécules et/ou un traitement local

Étude	[BOOGERD2007]	[LARKIN2007]	[SIENA2010]	[DAVIES2011]	[MAJER2007A]
CARACTÉRISTIQUES					
Ligne de traitement	1ère	1ère/2ème	1ère/2ème	1ère	1ère
Effectif	52	20	157/53[1]	7	20[3]
Nb de lésions cérébrales (%)	1 : 44 > 1 : 56	1 : np > 1 : np	1 : np > 1 : np	1 : np > 1 : np	1 : np > 1 : np
Traitement	TMZ ± IT (IL-2 + IFNα)	TMZ + LOM	TMZ	TMZ	TMZ + IT (IL-2 + IFNα) ± RT (SRS et/ou WBRT) ± C
Type d'étude	ER	EP I/II	EP II	ER	ER
CRITÈRES DE JUGEMENT					
Survie					
SMG (mois)	5,6	2	3,3/np[2]	4,7	8,1
DMP (mois)	np	np	np	np	np
Réponse au traitement					
RO (%)	11,5	0	6,6/9[2]	np	5
CM (%)	24,5	np	26,6/32[2]	np	45
RC (%)	1,9	0	0,6/0[2]	np	np
RP (%)	9,6	0	6/9[2]	np	np
MS (%)	13	np	20/23[2]	np	40
PM (%)	np	65	74/68[2]	np	np
DMR (mois)	np	np	np	np	np

[1] : nombre de patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [2] : données relatives aux patients atteints d'un mélanome spécifiquement ; [3] : le témozolomide a été substitué par la dacarbazine auprès de 3 patients (15 %) ; C : chirurgie ; CM : contrôle de la maladie ; DMP : durée médiane jusqu'à progression ; DMR : durée médiane de la réponse ; EP I/II : étude de phase I/II ; EP II : étude de phase II ; ER : étude rétrospective ; IFNα : interféron alpha ; IL-2 : interleukine 2 ; IT : immunothérapie ; LOM : lomustine ; MS : maladie stable ; Nb : nombre ; np : non précisé ; PM : progression de la maladie ; RC : réponse complète ; RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; RT : radiothérapie ; SMG : survie médiane globale ; SRS : radiochirurgie ; TMZ : témozolomide ; WBRT : radiothérapie pan-encéphalique.

10. Annexe 2. Recherche et sélection bibliographiques

10.1. Critères de recherche et de sélection des études

10.1.1. Question 1 : traitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ?

- Population : patients adultes atteints d'un mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) naïfs de traitement systémique ou prétraités (N ≥ 20) ;
- Interventions : chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée ou vaccination thérapeutique en monothérapie ou en association ;
- Critères de jugement :
    - Survie (survie globale, survie sans progression) ;
    - Réponse au traitement (réponse objective, contrôle de la maladie, réponse complète, réponse partielle, maladie stable, progression de la maladie, durée médiane de la réponse) ;
    - Toxicités sévères liées aux traitements ;
    - Qualité de vie.

10.1.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et le cas échéant, quelles techniques recommander ?

- Population : patients adultes atteints d'un mélanome métastatique (stade IIIC, IV) naïfs de traitement systémique ou prétraités (N ≥ 1) ;
- Interventions :
    - Traitement des métasases pulmonaires : chirurgie, radiothérapie stéréotaxique ou thermoablation par radiofréquence en monothérapie ou en association.
    - Traitement des métastases osseuses : chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, thermoablation par radiofréquence, cryothérapie, cimentoplastie ou radiothérapie externe en monothérapie ou en association.
    - Traitement des métastases cutanées : chirurgie, cryothérapie, radiothérapie externe, électrochimiothérapie, imiquimod, immunoembolisation ou perfusion isolée de membre en monothérapie ou en association.
    - Traitement des métastases hépatiques : chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, thermoablation par radiofréquence, cryothérapie, chimioembolisation ou radioembolisation en monothérapie ou en association.
    - Traitement des métastases digestives : chirurgie.
- Critères de jugement :
    - Survie (survie globale, survie sans progression) ;
    - Réponse au traitement (réponse objective, contrôle de la maladie, réponse complète, réponse partielle, maladie stable, progression de la maladie, durée médiane de la réponse) ;
    - Toxicités liées aux traitements ;
    - Qualité de vie.

10.1.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ?

- Population : patients adultes atteints d'un mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) naïfs de traitement systémique ou prétraités (N ≥ 1) ;
- Interventions : irradiation de l'ensemble de l'encéphale, irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques, chimiothérapie, immunothérapie, chirurgie, thérapies ciblées en monothérapie ou en association ;
- Critères de jugement :
    - Survie (survie globale, survie sans progression) ;
    - Contrôle local ou à distance de la maladie au niveau cérébral ;
    - Durée médiane de la réponse ;
    - Toxicités liées aux traitements ;
    - Complications postopératoires ;
    - Qualité de vie.

10.2. Stratégie de la recherche bibliographique

Une recherche bibliographique a été menée selon la stratégie suivante :

- L'interrogation de la base de données *Medline®* (interface OVID) a été réalisée à l'aide d'équations de recherche (cf. annexe 3, pages 175-203) :
    - Question 1 : période couverte : 01/01/2007 - 04/10/2012 à l'exception des équations relatives aux sels de platine et aux nitrosourées (période couverte : 01/01/1997 - 04/10/2012) ;
    - Question 2 : période couverte : 01/01/1997 - 04/10/2012 ;
    - Question 3 : période couverte : 01/01/2007 - 04/10/2012 à l'exception des équations relatives à la fotémustine, au témozolomide, au cisplatine et au carboplatine (période couverte : 01//01/1997 - 04/10/2012).
- Les types d'études recherchés ont été les suivants : méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques, essais randomisés, essais contrôlés (prospectifs ou rétrospectifs), études prospectives ou rétrospectives non comparatives ;
- En cas d'identification de publications itératives d'une série croissante de patients dans des revues différentes (avec pour conséquence une redondance des données évaluées sur les mêmes patients), seule la dernière publication portant sur le plus grand nombre de patients a été retenue ;
- La stratégie de recherche a été limitée aux publications en français et en anglais ;
- Les essais de phase I, éditoriaux, lettres, cas rapportés et études *in vitro* ont été éliminés de la stratégie de recherche ;
- La bibliographie a également été complétée par des références fournies par les experts du groupe de travail.

10.3. Résultats de la recherche et de la sélection bibliogaphiques

Cette stratégie de recherche a permis de retrouver, après gestion des doublons, 1 626 références. Une première sélection a été réalisée sur la base des informations contenues dans les résumés (abstracts) puis la sélection finale a été établie sur la base des textes intégraux. Parmi les 1 626 références retrouvées dans la base de données *Medline®*, 214 ont été sélectionnées en fonction des critères cités précédemment (cf. tableaux 52, 53 et 54).

Tableau 52. Résultats de la sélection bibliographique - Question 1 (95 références)

Traitement	Nombre d'étude	Identifiant (type d'étude)
MOLÉCULES EN MONOTHÉRAPIE		
Agent alkylant/triazène	3	[PATEL2011] (ERP III) [QUIRT2007] (RS) [RIETSCHEL2008] (EP II)
Agent alkylant/nitrosourée	1	[AVRIL2004] (ERP III)
Taxane en monothérapie	2	[BEDIKIAN2011] (ERP III) [HERSH2010] (EP II)
Sel de platine	0	-
Anticorps monoclonal	12	[ODAY2011] (ERP II) [THOMPSON2012] (ER) [HODI2010] (ERP III) [HAMID2011A] (ERP II) [WOLCHOK2010] (ERP II) [SHAHABI2012] (ER) [WOLCHOK2010A] (ER) [ODAY2010] (EP II) [WEBER2008] (EP I/II) [KU2010] (ER) [FAROLFI2012] (ER) [CULVER2011] (RS)
Inhibiteur de BRAF	4	[CHAPMAN2011] (ERP III) [HAUSCHILD2012] (ERP III) [SOSMAN2012] (EP II) [FLAHERTY2010] (EP II)
Inhibiteur de MEK	2	[FLAHERTY2012A] (ERP III) [KIRKWOOD2012] (ERP II)
Autres traitements	12	[TESTORI2008] (ERP III) [OTT2010] (EP II) [LEWIS2011] (EP II) [PETRELLA2007] (RS) [TARHINI2009] (ERP II) [GUO2011] (EP II) [KIM2008] (EP II) [CARVAJAL2011] (EP II) [FRUEHAUF2011] (EP II) [TARHINI2007] (EP II) [TELANG2011] (EP II) [HAUSCHILD2008A] (ERP II)
ASSOCIATIONS DE MOLÉCULES		
Agent alkylant + anticorps monoclonal	5	[ROBERT2011A] (ERP III) [HERSH2011] (ERP II) [ODAY2011] (ERP II) [HERSEY2010] (ERP II) [VONMOOS2012] (EP II)
Agent alkylant + interféron alpha	7	[IVES2007] (MA) [LUI2007] (MA) [SASSE2007] (MA) [QUIRT2007] (RS) [SPIETH2008] (EP II) [GUILLOT2008] (EP I/II) [HAUSCHILD2008] (EP II)
Agent alkylant + inhibiteur multikinase	2	[MCDERMOTT2008] (ERP II) [EISEN2011] (EP II)
Agent alkylant + inhibiteur de la MGMT	1	[RANSON2007] (ERP II)
Agent alkylant + antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline	1	[KEFFORD2010] (ERP II)
Agent alkylant + agoniste du récepteur de type Toll 9	1	[WEBER2009A] (ERP II/III)
Polychimiothérapie inlcuant un agent alkylant + 2 cytokines	10	[IVES2007] (MA) [SASSE2007] (MA) [HAMM2008] (MA) [ATKINS2008A] (ERP III) [BEDIKIAN2008] (ER) [BAR2008] (ER) [ODAY2009] (EP II) [HESS2007] (ER) [RIDOLFI2009] (EP II) [MINOR2009] (ER)
Polychimiothérapie incluant un agent alkylant + 1 antagoniste des récepteurs d'œstrogènes	1	[BEGUERIE2010] (MA)
Inhibiteur de BRAF + inhibiteur de MEK	1	[FLAHERTY2012B] (ERP II)
Autres associations	35	[WEBER2010] (EP II) [VIHINEN2010] (EP II) [EIGENTLER2011] (EP II) [TARHINI2008] (EP II) [CLARK2010] (EP II) [KYTE2011] (EP II) [WIERZBICKAHAINA2010] (EP II) [KOTTSCHADE2011] (EP II) [PFLUGFELDER2011] (ER) [HAINSWORTH2010] (EP II) [GRIGNOL2011] (EP II) [EGBERTS2011] (EP II) [PRIETO2012] (ER) [PEREZ2009] (EP II) [DOWNEY2007] (ER) [EAGER2009] (EP II) [YOON2010] (ER) [EROGLU2011] (EP II) [HOFMANN2007A] (ER) [ATZPODIEN2007] (EP II) [QUIRT2007] (RS) [ROSENBERG2011] (ER) [MIDDLETON2007] (ERP III) [MAIO2010] (ERP II) [VARKER2007A] (ERP II) [KIM2012A] (ERP II) [SMITH2008] (ER) [HAUSCHILD2009] (ERP III) [ODAY2009A] (ERP II) [HOFMANN2011] (EPNR) [BAFALOUKOS2005] (ERP II) [ZIMPFERRECHNER2003] (ERP II) [JUNGNELIUS1998] (ERP III) [KEILHOLZ1997A] (ERP III) [GLOVER2003] (ERP II)

EP I/II : essai de phase I/II ; EP II : essai de phase II ; EPNR : étude prospective non randomisée ; ER : étude rétrospective ; ERP II : essai randomisé de phase II ; ERP II/III : essai randomisé de phase II/III ; ERP : essai randomisé de phase III ; MA : méta-analyse sur données publiées ; MGMT : O6-methylguanine-DNA methyltransférase ; RS : revue systématique.

Tableau 53. Résultats de la sélection bibliographique - Question 2 (57 références)

Traitement	Nombre d'étude	Identifiant (type d'étude)
TRAITEMENT DES MÉTASTASES PULMONAIRES		
Chirurgie	9	[ANDREWS2006] (ER) [CASIRAGHI2011] (ER) [CONILL2007] (ER) [DEWILT2005] (ER) [OLIARO2010] (ER) [OLLILA1998] (ER) [LEO2000] (ER) [NEUMAN2007] (ER) [PETERSEN2007] (ER)
Radiothérapie stéréotaxique	1	[STINAUER2011] (ER)
Thermo-ablation par radiofréquence	0	-
TRAITEMENT DES MÉTASTASES OSSEUSES		
Chirurgie/cimentoplastie	2	[GOKASLAN1998] (ER) [WEDIN2012] (ER)
Radiothérapie stéréotaxique	0	-
Thermo-ablation par radiofréquence	0	-
Cryothérapie	0	-
Radiothérapie externe	0	-
TRAITEMENT DES MÉTASTASES CUTANÉES		
Electrochimiothérapie	10	[KIS2011] (ER) [ROLS2000] (ER) [BYRNE2005] (ER) [MATTHIESSEN2011] (EP II) [QUAGLINO2008] (EP II) [HELLER1998] (ER) [RODRIGUEZCUEVAS2001] (EP II) [GAUDY2006] (ERCI) [MARTY2006] (EP) [CAMPANA2009] (EP II)
Perfusion isolée de membre	5	[MEYER2000] (ER) [MORENORAMIREZ2010] (RS) [TAKKENBERG2005] (ER) [GRUNHAGEN2006] (RL) [KROON2011] (RL)
Chirurgie	0	-
Cryothérapie	0	-
Radiothérapie externe	0	-
Imiquimod	0	-
Immunoembolisation	0	-
TRAITEMENT DES MÉTASTASES HÉPATIQUES		
Chirurgie	12	[ELIAS1998] (ER) [MEYER2000] (ER) [HEMMING2000] (ER) [REDDY2007] (ER) [VANRUTH2001] (ER) [ROSE2001] (ER) [CARALT2011] (ER) [CHUA2010] (ER) [WOON2008] (ER) [HERMAN2007] (ER) [CROOK2006] (ER) [PAWLIK2006] (ER)
Thermo-ablation par radiofréquence	3	[BERBER2005] (ER) [AMERSI2006] (ER) [NAVARRA2005] (ER)
Chimioembolisation	4	[AHRAR2011] (ER) [SHARMA2008A] (ER) [KAMAT2008] (ER) [BROWN2011] (ER)
Radioembolisation	2	[SATO2008A] (EP II) [CIANNI2010] (ER)
Radiothérapie stéréotaxique	0	-
Cryothérapie	0	-
TRAITEMENT DES MÉTASTASES DIGESTIVES		
Chirurgie	11	[DENGEL2009] (ER) [SANKI2009] (ER) [WOOD2001] (ER) [EIDT2007] (ER) [AGRAWAL1999] (ER) [BERGER1999] (ER) [DEQUANTER2004] (ER) [GALLINO2001] (ER) [GUTMAN2001] (ER) [TESSIER2003] (ER) [MEYER2000] (ER)

EP II : essai de phase II ; ER : étude rétrospective ; ERCI : étude randomisée à contrôle interne ; RL : revue de la littérature ; RS : revue systématique.

Tableau 54. Résultats de la sélection bibliographique - Question 3 (64 références)

Traitement	Nombre d'étude	Identifiant (type d'étude)
TRAITEMENT DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES		
Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques	25	[BROWN2008A] (ER) [CABALLERO2012] (ER) [CARRUBBA2009] (ER) [CHANG2009A] (EPR) [CLARKE2010] (ER) [DASILVA2009] (ER) [DILUNA2007] (ER) [GOLDEN2008] (ER) [HARA2009] (ER) [HOFMANN2007] (ER) [JENSEN2008] (ER) [KASED2008] (ER) [KELLY2012] (ER) [LIEW2011] (ER) [LO2011] (ER) [MATHIEU2007] (ER) [MUACEVIC2008] (ERP III) [MUACEVIC2010] (EPNC) [POWELL2008] (ER) [REDMOND2008] (ER) [SAMLOWSKI2007A] (ER) [SAWRIE2008] (ER) [SCORSETTI2009] (ER) [SPERDUTO2010] (ER) [MINNITI2011] (ER)
Irradiation de l'ensemble de l'encéphale	8	[ASSOULINE2011] (ER) [DAVEY2008] (ERP III) [KOCHER2011] (ERP III) [LONSER2011] (ER) [MEYNERS2010] (ER) [MORNEX2003] (ERP III) [RADES2010A] (ER) [GRAHAM2010] (ERP II)
Traitement systémique	31	[ATKINS2008] (EP II) [AVRIL2004] (ERP III) [BOOGERD2007] (ER) [CHIARIONSILENI2011] (ERP III) [DAVIES2011] (ER) [DEVITO2011] (ER) [DIGIACOMO2012] (EP II) [KNISELY2008] (ERP III) [KNISELY2012] (ER) [KOUVARIS2007] (EP II) [LARKIN2007] (EP I/II) [LONG2012] (EP II) [MAJER2007A] (ER) [MARGOLIN2012] (EP II) [RIDOLFI2009] (EP II) [SCHILD2010] (ER) [SIENA2010] (EP II) [ULRICH1999] (ER) [WEBER2011] (ER) [FRANCIOSI1999] (EPNC) [ABREY2001] (EP II) [CHRISTODOULOU2001] (EP II) [CHRISTODOULOU2005] (EP II) [AGARWALA2004A] (EP II) [CARAGLIA2006] (EP II) [HOFMANN2006] (ER) [HWU2005] (EP II) [KROWN2006] (EP II) [MARGOLIN2002] (EP II) [SCHADENDORF2006] (EP II) [BAFALOUKOS2004A] (ER)

EP I/II : essai de phase I/II ; EP II : essai de phase II ; EPNC : étude prospective non comparative ; EPR : étude prospective randomisée ; ER : étude rétrospective ; ERP : essai randomisé de phase III.

11. Annexe 3. Équations de recherche utilisées

11.1. Question 1 : taitement systémique du mélanome métastatique non résécable (stade IIIC, IV) hors métastase cérébrale : quelle(s) molécule(s) de première et deuxième lignes et chez quels patients ?

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. Skin Neoplasms/
3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti.
4. 1 and 2
5. 3 or 4
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
7. exp palliative care/
8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
9. 6 or 7
10. 9 not 8
11. 5 and 10
TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES
12. BCG vaccine/ or Cancer vaccines/
13. exp immunotherapy/
14. (ipilimumab or yervoy or "MDX 010" or vemurafenib or PLx4032 or dacarbazine or DTIC or deticene or biocarbazine or fotemustine or muphoran or mustoforan or temodar or temozolomide).ti.
15. exp Combined Modality Therapy/
16. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/
17. drug therapy/ or drug therapy, combination/
18. or/12-17
19. 11 and 18
EXCLUSIONS
20. editorial.pt.
21. letter.pt.
22. news.pt.
23. case reports.pt.
24. in vitro.pt.
25. animal/
26. or/20-25
27. 19 not 26
28. limit 27 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)
ESSAIS RANDOMISÉS
29. randomized controlled trial.pt.
30. random allocation.de.
31. random$.ti.
32. double-blind method.de.
33. 29 or 30 or 31 or 32
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
34. meta-analysis.pt.
35. meta-analy$.ti.
36. metaanaly$.ti.
37. (systematic adj3 overview$).tw.
38. (systematic adj3 review$).tw.
39. (quantitative adj3 overview$).tw.
40. (quantitative adj3 review$).tw.
41. or/34-40
42. 28 and 33
43. 28 and 41

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
VÉMURAFÉNIB
8. PLX4032.nm.
9. (vemurafenib or Zelboraf or PLX 4032).ti.
10. 8 or 9
11. 7 and 10
EXCLUSIONS
12. editorial.pt.
13. letter.pt.
14. news.pt.
15. case reports.pt.
16. in vitro.pt.
17. animal/
18. or/12-17
19. 11 not 18
20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
IPILIMUMAB
8. ipilimumab.nm.
9. (MDX 010 or ipilimumab).ti.
10. 8 or 9
11. 7 and 10
EXCLUSIONS
12. editorial.pt.
13. letter.pt.
14. news.pt.
15. case reports.pt.
16. in vitro.pt.
17. animal/
18. or/12-17
19. 11 not 18
20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
BEVACIZUMAB
8. bevacizumab.nm.
9. (bevacizumab or avastin).ti
10. 8 or 9
11. 7 and 10
EXCLUSIONS
12. editorial.pt.
13. letter.pt.
14. news.pt.
15. case reports.pt.
16. in vitro.pt.
17. animal/
18. or/12-17
19. 11 not 18
20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
IMATINIB
8. imatinib.nm.
9. (imatinib or glivec or gleevec).ti.
10. 8 or 9
11. 7 and 10
EXCLUSIONS
12. editorial.pt.
13. letter.pt.
14. news.pt.
15. case reports.pt.
16. in vitro.pt.
17. animal/
18. or/12-17
19. 11 not 18
20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
MUTATIONS (B-RAF, N-RAS, C-KIT)
8. Proto-Oncogene Proteins B-raf/
9. Proto-Oncogene Proteins c-kit/
10. exp ras Proteins/
11. (B-RAF or BRAF or N-RAS or NRAS or CKIT or C-KIT).ti.
12. or/8-11
13. 7 and 12
EXCLUSIONS
14. editorial.pt.
15. letter.pt.
16. news.pt.
17. case reports.pt.
18. in vitro.pt.
19. animal/
20. or/14-19
21. 13 not 20
22. limit 21 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME
1. Melanoma/
VÉMURAFÉNIB/TRAMÉTINIB/DABRAFENIB/DACARBAZINE/TÉMOZOLOMIDE/FOTÉMUSTINE/CISPLATINE/ CARBOPLATINE/PACLITAXEL/DOCETAXEL/IPILIMUMAB
2. PLX4032.nm. or (vemurafenib or Zelboraf or PLX 4032).ti. 3. GSK 1120212.nm. or (GSK 1120212 or trametinib or JTP 74057).ti. 4. GSK 2118436.nm. or (GSK 2118436 or dabrafenib).ti. 5. Dacarbazine/ or (dacarbazine or DTIC or biocarbazine or deticene or decarbazine).ti. 6. temozolomide.nm. or (temozolomide or temodar or methazolastone).ti. 7. fotemustine.nm. or (fotemustine or muphoran or mustoforan or S 10036).ti. 8. Cisplatin/ or (cisplatin or platinol or cis platinum or platidiam).ti. 9. Carboplatin/ or (carboplatin or ribocarbo or blastocarb or carbotec or neocarbo or paraplatin or JM8 or NSC 241240).ti. 10. Paclitaxel/ or (paclitaxel or NSC 125973 or taxol or paxene or praxel or onxol).ti. 11. docetaxel.nm. or (docetaxel or docetaxol or taxotere or RP 56976).ti. 12. ipilimumab.nm. or (ipilimumab or yervoy or "MDX 010").ti. 13. or/2-12 14. 1 and 13
EXCLUSIONS
15. editorial.pt. 16. letter.pt. 17. news.pt. 18. case reports.pt. 19. in vitro.pt. 20. animal/ 21. or/15-20 22. 14 not 21 23. limit 22 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME
1. Melanoma/
CISPLATINE
2. Cisplatin/
3. 1 and 2
EXCLUSIONS
4. editorial.pt.
5. letter.pt.
6. news.pt.
7. case reports.pt.
8. in vitro.pt.
9. animal/
10. or/4-9
11. 3 not 10
12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=1997-2001)
13. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2002-2007)
ESSAIS RANDOMISÉS
14. randomized controlled trial.pt.
15. random allocation.de.
16. random$.ti.
17. double-blind method.de.
18. 14 or 15 or 16 or 17
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
19. meta-analysis.pt.
20. meta-analy$.ti.
21. metaanaly$.ti.
22. (systematic adj3 overview$).tw.
23. (systematic adj3 review$).tw.
24. (quantitative adj3 overview$).tw.
25. (quantitative adj3 review$).tw.
26. or/19-25
27. 12 and 18
28. 12 and 26
29. 13 and 18
30. 13 and 26

MÉLANOME
1. Melanoma/
CARBOPLATINE
2. Carboplatin/ 3. 1 and 2
EXCLUSIONS
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. in vitro.pt. 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=1997-2001) 13. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2002-2007)
ESSAIS RANDOMISÉS
14. randomized controlled trial.pt. 15. random allocation.de. 16. random$.ti. 17. double-blind method.de. 18. 14 or 15 or 16 or 17
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
19. meta-analysis.pt. 20. meta-analy$.ti. 21. metaanaly$.ti. 22. (systematic adj3 overview$).tw. 23. (systematic adj3 review$).tw. 24. (quantitative adj3 overview$).tw. 25. (quantitative adj3 review$).tw. 26. or/19-25 27. 12 and 18 28. 12 and 26 29. 13 and 18 30. 13 and 26

CHIMIOTHÉRAPIE/MÉLANOME
1. melanoma/dt [Drug Therapy]
2. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/tu [Therapeutic Use]
3. exp Antineoplastic Agents/tu
4. 2 or 3
5. 1 and 4
EXCLUSIONS
6. editorial.pt.
7. letter.pt.
8. news.pt.
9. case reports.pt.
10. in vitro.pt.
11. animal/
12. or/6-11
13. 5 not 12
14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
15. meta-analysis.pt.
16. meta-analy$.ti.
17. metaanaly$.ti.
18. (systematic adj3 overview$).tw.
19. (systematic adj3 review$).tw.
20. (quantitative adj3 overview$).tw.
21. (quantitative adj3 review$).tw.
22. or/15-21
23. 14 and 22

11.2. Question 2 : mélanome pauci-métastatique (hors métastase cérébrale) : chez quels patients faut-il proposer un traitement locorégional des sites métastatiques et, le cas échéant, quelles techniques recommander ?

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. Skin Neoplasms/
3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti.
4. 1 and 2
5. 3 or 4
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
7. exp palliative care/
8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
9. 6 or 7
10. 9 not 8
11. 5 and 10
TRAITEMENTS
12. Sentinel Lymph Node Biopsy/
13. exp Lymph Node Excision/
14. 12 or 13
15. 11 and 14
16. Melanoma/su [Surgery]
17. 2 and 10 and 16
18. (biopsy or excision$ or surgical or surgery).ti.
19. 11 and 18
20. 15 or 17 or 19
FILTRE EXCLUSIONS
21. editorial.pt.
22. letter.pt.
23. news.pt.
24. case reports.pt.
25. in vitro.pt.
26. animal/
27. or/21-26
28. 20 not 27
29. limit 28 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)
MODULE ESSAIS RANDOMISÉS
30. randomized controlled trial.pt.
31. random allocation.de.
32. random$.ti.
33. double-blind method.de.
34. 30 or 31 or 32 or 33
MODULE SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
35. meta-analysis.pt.
36. meta-analy$.ti.
37. metaanaly$.ti.
38. (systematic adj3 overview$).tw.
39. (systematic adj3 review$).tw.
40. (quantitative adj3 overview$).tw.
41. (quantitative adj3 review$).tw.
42. or/35-41
43. 29 and 34
44. 29 and 42

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. Skin Neoplasms/
3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti.
4. 1 and 2
5. 3 or 4
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
7. exp palliative care/
8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
9. 6 or 7
10. 9 not 8
11. 5 and 10
TRAITEMENTS
12. radiosurgery/
13. (((gamma or cyber) adj1 knife) or radiosurger$ or gammaknife or cyberknife or (stereotactic adj3 (radiotherap$ or radiation))).ti.
14. exp immunotherapy/
15. BCG vaccine/ or Cancer vaccines/
16. exp Radiotherapy, Conformal/
17. (external adj (radiotherap$ or radiation$ or irradiation$)).ti.
18. or/12-17
19. 11 and 18
FILTRE EXCLUSIONS
20. editorial.pt.
21. letter.pt.
22. news.pt.
23. case reports.pt.
24. in vitro.pt.
25. animal/
26. or/20-25
27. 19 not 26
28. limit 27 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)
MODULE ESSAIS RANDOMISÉS
29. randomized controlled trial.pt.
30. random allocation.de.
31. random$.ti.
32. double-blind method.de.
33. 29 or 30 or 31 or 32
MODULE SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
34. meta-analysis.pt.
35. meta-analy$.ti.
36. metaanaly$.ti.
37. (systematic adj3 overview$).tw.
38. (systematic adj3 review$).tw.
39. (quantitative adj3 overview$).tw.
40. (quantitative adj3 review$).tw.
41. or/34-40
42. 28 and 33
43. 28 and 41

TRAITEMENTS
1. exp Neoplasm Metastasis/
2. exp Bone neoplasms/sc or ((bone or skeletal) adj metasta$).ti.
3. Bone Cements/tu or cementoplasty.ti.
4. 2 and 3
5. exp Liver neoplasms/sc or ((liver or hepatic) adj metasta$).ti.
6. Pulsed Radiofrequency Treatment/
7. Chemoembolization, Therapeutic/
8. Catheter ablation/
9. 6 or 7 or 8
10. 5 and 9
11. exp lung neoplasms/sc or ((lung or pulmonary) adj metasta$).ti.
12. Radiosurgery/
13. 11 and 12
14. Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion/
15. isolated limb perfusion$.ti.
16. 14 or 15
17. 1 and 16
18. 4 or 10 or 13 or 17
FILTRE EXCLUSIONS
19. editorial.pt.
20. letter.pt.
21. news.pt.
22. case reports.pt.
23. in vitro.pt.
24. animal/
25. or/19-24
26. 18 not 25
27. limit 26 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)
MODULE ESSAIS RANDOMISÉS
28. randomized controlled trial.pt.
29. random allocation.de.
30. random$.ti.
31. double-blind method.de.
32. 28 or 29 or 30 or 31
MODULE SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
33. meta-analysis.pt.
34. meta-analy$.ti.
35. metaanaly$.ti.
36. (systematic adj3 overview$).tw.
37. (systematic adj3 review$).tw.
38. (quantitative adj3 overview$).tw.
39. (quantitative adj3 review$).tw.
40. or/33-39
41. 27 and 32
42. 27 and 40

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
TRAITEMENTS
8. exp Cryotherapy/
9. (cryotherap$ or (cold adj therap$)).ti.
10. 8 or 9
11. 7 and 10

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
8. Skin Neoplasms/
TRAITEMENTS
9. Electrochemotherapy/
10. 7 and 8 and 9
FILTRE EXCLUSIONS
11. editorial.pt.
12. letter.pt.
13. news.pt.
14. case reports.pt.
15. in vitro.pt.
16. animal/
17. or/11-16
18. 10 not 17
19. limit 18 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
8. Skin Neoplasms/
9. 7 and 8
TRAITEMENTS
10. (external adj (radiotherap$ or radiation$ or irradiation$)).ti.
11. exp Radiotherapy/
12. 10 or 11
13. 9 and 12
FILTRE EXCLUSIONS
14. editorial.pt.
15. letter.pt.
16. news.pt.
17. case reports.pt.
18. in vitro.pt.
19. animal/
20. or/14-19
21. 13 not 20
22. limit 21 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
8. Skin Neoplasms/
9. 7 and 8
TRAITEMENTS
10. imiquimod.nm.
11. (imiquimod or zyclara or aldara).ti.
12. 10 or 11
13. 9 and 12
FILTRE EXCLUSIONS
14. editorial.pt.
15. letter.pt.
16. news.pt.
17. case reports.pt.
18. in vitro.pt.
19. animal/
20. or/14-19
21. 13 not 20
22. limit 21 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
8. Skin Neoplasms/
9. 7 and 8
TRAITEMENTS
10. Interleukin-2/
11. 9 and 10
FILTRE EXCLUSIONS
12. editorial.pt.
13. letter.pt.
14. news.pt.
15. case reports.pt.
16. in vitro.pt.
17. animal/
18. or/12-17
19. 11 not 18
20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE
1. melanoma/dt [Drug Therapy]
TRAITEMENTS
2. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/tu [Therapeutic Use]
3. exp Antineoplastic Agents/tu
4. 2 or 3
5. 1 and 4
FILTRE EXCLUSIONS
6. editorial.pt.
7. letter.pt.
8. news.pt.
9. case reports.pt.
10. in vitro.pt.
11. animal/
12. or/6-11
13. 5 not 12
14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)
MODULE SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
15. meta-analysis.pt.
16. meta-analy$.ti.
17. metaanaly$.ti.
18. (systematic adj3 overview$).tw.
19. (systematic adj3 review$).tw.
20. (quantitative adj3 overview$).tw.
21. (quantitative adj3 review$).tw.
22. or/15-21
23. 14 and 22

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
TRAITEMENTS
2. Sentinel Lymph Node Biopsy/ 3. exp Lymph Node Excision/ 4. (biopsy or excision$ or surgical or surgery).ti. 5. 2 or 3 or 4 6. melanoma/su [Surgery]
MÉTASTASES DIGESTIVES
7. exp Digestive System Neoplasms/sc or ((pancrea$ or stomach$ or gastrointestinal or esophag$) adj metasta$).ti. 8. 1 and 5 and 7 9. 6 and 7 10. 8 or 9
FILTRE EXCLUSIONS
11. editorial.pt. 12. letter.pt. 13. news.pt. 14. case reports.pt. 15. in vitro.pt. 16. animal/ 17. or/11-16 18. 10 not 17 19. limit 18 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE/MÉTASTASES CUTANÉES
1. Melanoma/
2. exp Skin neoplasms/sc or ((skin or cutaneous) adj metasta$).ti
TRAITEMENTS
3. Sentinel Lymph Node Biopsy/
4. exp Lymph Node Excision/
5. (biopsy or excision$ or surgical or surgery).ti.
6. 3 or 4 or 5
7. 1 and 2 and 6
8. exp Cryotherapy/
9. (cryotherap$ or (cold adj therap$)).ti.
10. 8 or 9
11. 1 and 2 and 10
12. exp Radiotherapy/
13. (external adj (radiotherap$ or radiation$ or irradiation$)).ti.
14. 12 or 13
15. 1 and 2 and 14
16. melanoma/rt, su [Radiotherapy, Surgery]
17. 2 and 16
18. Electrochemotherapy/
19. 1 and 2 and 18
20. imiquimod.nm.
21. (imiquimod or zyclara or aldara).ti.
22. 20 or 21
23. 1 and 2 and 22
24. Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion/
25. isolated limb perfusion$.ti.
26. 24 or 25
27. 1 and 2 and 26
28. exp Embolization, Therapeutic/
29. 1 and 2 and 28
30. 7 or 11 or 15 or 17 or 19 or 23 or 27 or 29
FILTRE EXCLUSIONS
31. editorial.pt.
32. letter.pt.
33. news.pt.
34. case reports.pt.
35. in vitro.pt.
36. animal/
37. or/31-36
38. 30 not 37
39. limit 38 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE/MÉTASTASES HÉPATHIQUES
1. Melanoma/ 2. exp Liver neoplasms/sc or ((liver or hepatic) adj metasta$).ti
TRAITEMENTS
3. Sentinel Lymph Node Biopsy/ 4. exp Lymph Node Excision/ 5. (biopsy or excision$ or surgical or surgery).ti. 6. 3 or 4 or 5 7. 1 and 2 and 6 8. radiosurgery/ 9. (((gamma or cyber) adj1 knife) or radiosurger$ or gammaknife or cyberknife or (stereotactic adj3 (radiotherap$ or radiation))).ti. 10. 8 or 9 11. 1 and 2 and 10 12. Pulsed Radiofrequency Treatment/ or (radiofrequency or echofrequency).ti. 13. 1 and 2 and 12 14. exp Cryotherapy/ 15. (cryotherap$ or (cold adj therap$)).ti. 16. 14 or 15 17. 1 and 2 and 16 18. exp Embolization, Therapeutic/ 19. Catheter ablation/ 20. 18 or 19 21. 1 and 2 and 20 22. Melanoma/su, th 23. 2 and 22 24. 7 or 11 or 13 or 17 or 21 or 23
FILTRE EXCLUSIONS
25. editorial.pt. 26. letter.pt. 27. news.pt. 28. case reports.pt. 29. in vitro.pt. 30. animal/ 31. or/25-30 32. 24 not 31 33. limit 32 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE/MÉTASTASES OSSEUSES
1. Melanoma/ 2. exp Bone neoplasms/sc or ((bone or skeletal) adj metasta$).ti.
TRAITEMENTS
3. Sentinel Lymph Node Biopsy/ 4. exp Lymph Node Excision/ 5. (biopsy or excision$ or surgical or surgery).ti. 6. 3 or 4 or 5 7. 1 and 2 and 6 8. radiosurgery/ 9. (((gamma or cyber) adj1 knife) or radiosurger$ or gammaknife or cyberknife or (stereotactic adj3 (radiotherap$ or radiation))).ti. 10. 8 or 9 11. 1 and 2 and 10 12. Pulsed Radiofrequency Treatment/ or (radiofrequency or echofrequency).ti. 13. 1 and 2 and 12 14. exp Cryotherapy/ 15. (cryotherap$ or (cold adj therap$)).ti. 16. 14 or 15 17. 1 and 2 and 16 18. Bone Cements/tu or cementoplasty.ti. 19. 1 and 2 and 18 20. exp Radiotherapy/ 21. (external adj (radiotherap$ or radiation$ or irradiation$)).ti. 22. 20 or 21 23. 1 and 2 and 22 24. melanoma/rt, su [Radiotherapy, Surgery] 25. 2 and 24 26. 7 or 11 or 13 or 17 or 19 or 23 or 25
FILTRE EXCLUSIONS
27. editorial.pt. 28. letter.pt. 29. news.pt. 30. case reports.pt. 31. in vitro.pt. 32. animal/ 33. or/27-32 34. 26 not 33 35. limit 34 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)

MÉLANOME CUTANÉ MÉTASTATIQUE/MÉTASTASES PULMONAIRES
1. Melanoma/ 2. exp Lung neoplasms/sc or ((lung or pulmonary) adj metasta$).ti. 3. 1 and 2
TRAITEMENTS
4. Sentinel Lymph Node Biopsy/ 5. exp Lymph Node Excision/ 6. (biopsy or excision$ or surgical or surgery).ti. 7. 4 or 5 or 6 8. 3 and 7 9. radiosurgery/ 10. (((gamma or cyber) adj1 knife) or radiosurger$ or gammaknife or cyberknife or (stereotactic adj3 (radiotherap$ or radiation))).ti. 11. 9 or 10 12. 3 and 11 13. Pulsed Radiofrequency Treatment/ or (radiofrequency or echofrequency).ti. 14. 3 and 13 15. melanoma/su [Surgery] 16. 2 and 15 17. 8 or 12 or 14 or 16
FILTRE EXCLUSIONS
18. editorial.pt. 19. letter.pt. 20. news.pt. 21. case reports.pt. 22. in vitro.pt. 23. animal/ 24. or/18-23 25. 17 not 24 26. limit 25 to (human and (english or french) and yr=1997-2012)

11.3. Question 3 : cas particulier des patients présentant une (des) métastase(s) cérébrale(s) : quel traitement systémique et/ou local(aux) proposer ?

MÉLANOME
1. Melanoma/ 2. Skin Neoplasms/ 3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti. 4. 1 and 2 5. 3 or 4
MÉTASTASES CÉRÉBRALES
6. exp Brain neoplasms/sc or (brain adj metasta$).ti. 7. 5 and 6
TRAITEMENTS
8. radiosurgery/ 9. (((gamma or cyber) adj1 knife) or radiosurger$ or gammaknife or cyberknife or (stereotactic adj3 (radiotherap$ or radiation))).ti. 10. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ 11. drug therapy/ or drug therapy, combination/ 12. exp Combined Modality Therapy/ 13. exp immunotherapy/ 14. or/8-13 15. 7 and 14
EXCLUSIONS
16. editorial.pt. 17. letter.pt. 18. news.pt. 19. case reports.pt. 20. in vitro.pt. 21. animal/ 22. or/16-21 23. 15 not 22 24. limit 23 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)
ESSAIS RANDOMISÉS
25. randomized controlled trial.pt. 26. random allocation.de. 27. random$.ti. 28. double-blind method.de. 29. 25 or 26 or 27 or 28
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
30. meta-analysis.pt. 31. meta-analy$.ti. 32. metaanaly$.ti. 33. (systematic adj3 overview$).tw. 34. (systematic adj3 review$).tw. 35. (quantitative adj3 overview$).tw. 36. (quantitative adj3 review$).tw. 37. or/30-36 38. 24 and 29 39. 24 and 37

MÉLANOME
1. Melanoma/
MÉTASTASES CÉRÉBRALES
2. exp Brain neoplasms/sc or (brain adj metasta$).ti.
TRAITEMENTS
3. Sentinel Lymph Node Biopsy/ 4. exp Lymph Node Excision/ 5. (biopsy or excision$ or surgical or surgery).ti. 6. 3 or 4 or 5 7. 1 and 2 and 6 8. radiosurgery/ 9. (((gamma or cyber) adj1 knife) or radiosurger$ or gammaknife or cyberknife or (stereotactic adj3 (radiotherap$ or radiation))).ti. 10. 8 or 9 11. 1 and 2 and 10 12. Cranial Irradiation/ 13. brain neoplasms/rt [Radiotherapy] 14. (whole brain radiotherapy or WBRT).ti. 15. 12 or 13 or 14 16. 1 and 2 and 15 17. 7 or 11 or 16
EXCLUSIONS
18. editorial.pt. 19. letter.pt. 20. news.pt. 21. case reports.pt. 22. in vitro.pt. 23. animal/ 24. or/18-23 25. 17 not 24 26. limit 25 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. Skin Neoplasms/
3. ((cutaneous or skin) adj melanoma$).ti.
4. 1 and 2
5. 3 or 4
6. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
7. exp palliative care/
8. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
9. 6 or 7
10. 9 not 8
11. 5 and 10
TRAITEMENTS
12. BCG vaccine/ or Cancer vaccines/
13. exp immunotherapy/
14. (ipilimumab or yervoy or "MDX 010" or vemurafenib or PLx4032 or dacarbazine or DTIC or deticene or biocarbazine or fotemustine or muphoran or mustoforan or temodar or temozolomide).ti.
15. exp Combined Modality Therapy/
16. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/
17. drug therapy/ or drug therapy, combination/
18. or/12-17
19. 11 and 18
EXCLUSIONS
20. editorial.pt.
21. letter.pt.
22. news.pt.
23. case reports.pt.
24. in vitro.pt.
25. animal/
26. or/20-25
27. 19 not 26
28. limit 27 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)
ESSAIS RANDOMISÉS
29. randomized controlled trial.pt.
30. random allocation.de.
31. random$.ti.
32. double-blind method.de.
33. 29 or 30 or 31 or 32
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
34. meta-analysis.pt.
35. meta-analy$.ti.
36. metaanaly$.ti.
37. (systematic adj3 overview$).tw.
38. (systematic adj3 review$).tw.
39. (quantitative adj3 overview$).tw.
40. (quantitative adj3 review$).tw.
41. or/34-40
42. 28 and 33
43. 28 and 41

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
TRAITEMENTS
8. PLX4032.nm.
9. (vemurafenib or Zelboraf or PLX 4032).ti.
10. 8 or 9
11. 7 and 10
EXCLUSIONS
12. editorial.pt.
13. letter.pt.
14. news.pt.
15. case reports.pt.
16. in vitro.pt.
17. animal/
18. or/12-17
19. 11 not 18
20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
TRAITEMENTS
8. ipilimumab.nm.
9. (MDX 010 or ipilimumab).ti.
10. 8 or 9
11. 7 and 10
EXCLUSIONS
12. editorial.pt.
13. letter.pt.
14. news.pt.
15. case reports.pt.
16. in vitro.pt.
17. animal/
18. or/12-17
19. 11 not 18
20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
TRAITEMENTS
8. bevacizumab.nm.
9. (bevacizumab or avastin).ti
10. 8 or 9
11. 7 and 10
EXCLUSIONS
12. editorial.pt.
13. letter.pt.
14. news.pt.
15. case reports.pt.
16. in vitro.pt.
17. animal/
18. or/12-17
19. 11 not 18
20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
TRAITEMENTS
8. imatinib.nm.
9. (imatinib or glivec or gleevec).ti.
10. 8 or 9
11. 7 and 10
EXCLUSIONS
12. editorial.pt.
13. letter.pt.
14. news.pt.
15. case reports.pt.
16. in vitro.pt.
17. animal/
18. or/12-17
19. 11 not 18
20. limit 19 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME MÉTASTATIQUE
1. Melanoma/
2. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable).ti.
3. exp palliative care/
4. (non metastatic or advanced or early or adjuvant or operable or resectable).ti.
5. 2 or 3
6. 5 not 4
7. 1 and 6
MUTATIONS (B-RAF, N-RAS, C-KIT)
8. Proto-Oncogene Proteins B-raf/
9. Proto-Oncogene Proteins c-kit/
10. exp ras Proteins/
11. (B-RAF or BRAF or N-RAS or NRAS or CKIT or C-KIT).ti.
12. or/8-11
13. 7 and 12
EXCLUSIONS
14. editorial.pt.
15. letter.pt.
16. news.pt.
17. case reports.pt.
18. in vitro.pt.
19. animal/
20. or/14-19
21. 13 not 20
22. limit 21 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME
1. Melanoma/
TRAITEMENTS
2. PLX4032.nm. or (vemurafenib or Zelboraf or PLX 4032).ti.
3. GSK 1120212.nm. or (GSK 1120212 or trametinib or JTP 74057).ti.
4. GSK 2118436.nm. or (GSK 2118436 or dabrafenib).ti.
5. Dacarbazine/ or (dacarbazine or DTIC or biocarbazine or deticene or decarbazine).ti.
6. temozolomide.nm. or (temozolomide or temodar or methazolastone).ti.
7. fotemustine.nm. or (fotemustine or muphoran or mustoforan or S 10036).ti.
8. Cisplatin/ or (cisplatin or platinol or cis platinum or platidiam).ti.
9. Carboplatin/ or (carboplatin or ribocarbo or blastocarb or carbotec or neocarbo or paraplatin or JM8 or NSC 241240).ti.
10. Paclitaxel/ or (paclitaxel or NSC 125973 or taxol or paxene or praxel or onxol).ti.
11. docetaxel.nm. or (docetaxel or docetaxol or taxotere or RP 56976).ti.
12. ipilimumab.nm. or (ipilimumab or yervoy or "MDX 010").ti.
13. or/2-12
14. 1 and 13
EXCLUSIONS
15. editorial.pt.
16. letter.pt.
17. news.pt.
18. case reports.pt.
19. in vitro.pt.
20. animal/
21. or/15-20
22. 14 not 21
23. limit 22 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)

MÉLANOME/TRAITEMENTS
1. melanoma/dt [Drug Therapy]
2. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/tu [Therapeutic Use]
3. exp Antineoplastic Agents/tu
4. 2 or 3
5. 1 and 4
EXCLUSIONS
6. editorial.pt.
7. letter.pt.
8. news.pt.
9. case reports.pt.
10. in vitro.pt.
11. animal/
12. or/6-11
13. 5 not 12
14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2007-2012)
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
15. meta-analysis.pt.
16. meta-analy$.ti.
17. metaanaly$.ti.
18. (systematic adj3 overview$).tw.
19. (systematic adj3 review$).tw.
20. (quantitative adj3 overview$).tw.
21. (quantitative adj3 review$).tw.
22. or/15-21
23. 14 and 22

MÉTASTASES CÉRÉBRALES
1. exp Brain neoplasms/sc or (brain adj metasta$).ti.
FOTÉMUSTINE
2. fotemustine.nm. or (fotemustine or Mustoforan or Muphoran).ti.
3. 1 and 2
EXCLUSIONS
4. editorial.pt.
5. letter.pt.
6. news.pt.
7. case reports.pt.
8. in vitro.pt.
9. animal/
10. or/4-9
11. 3 not 10
12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=1997-2001)
13. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2002-2007)

MÉLANOME
1. Melanoma/
CISPLATINE
2. Cisplatin/
3. 1 and 2
EXCLUSIONS
4. editorial.pt.
5. letter.pt.
6. news.pt.
7. case reports.pt.
8. in vitro.pt.
9. animal/
10. or/4-9
11. 3 not 10
12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=1997-2001)
13. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2002-2007)
ESSAIS RANDOMISÉS
14. randomized controlled trial.pt.
15. random allocation.de.
16. random$.ti.
17. double-blind method.de.
18. 14 or 15 or 16 or 17
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
19. meta-analysis.pt.
20. meta-analy$.ti.
21. metaanaly$.ti.
22. (systematic adj3 overview$).tw.
23. (systematic adj3 review$).tw.
24. (quantitative adj3 overview$).tw.
25. (quantitative adj3 review$).tw.
26. or/19-25
27. 12 and 18
28. 12 and 26
29. 13 and 18
30. 13 and 26

MÉLANOME
1. Melanoma/
CARBOPLATINE
2. Carboplatin/ 3. 1 and 2
EXCLUSIONS
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. in vitro.pt. 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=1997-2001) 13. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2002-2007)
ESSAIS RANDOMISÉS
14. randomized controlled trial.pt. 15. random allocation.de. 16. random$.ti. 17. double-blind method.de. 18. 14 or 15 or 16 or 17
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
19. meta-analysis.pt. 20. meta-analy$.ti. 21. metaanaly$.ti. 22. (systematic adj3 overview$).tw. 23. (systematic adj3 review$).tw. 24. (quantitative adj3 overview$).tw. 25. (quantitative adj3 review$).tw. 26. or/19-25 27. 12 and 18 28. 12 and 26 29. 13 and 18 30. 13 and 26

MÉTASTASES CÉRÉBRALES
1. exp Brain neoplasms/sc or (brain adj metasta$).ti.
TÉMOZOLOMIDE
2. temozolomide.nm. or (temozolomide or Temodar or Temodal).ti.
3. 1 and 2
EXCLUSIONS
4. editorial.pt.
5. letter.pt.
6. news.pt.
7. case reports.pt.
8. in vitro.pt.
9. animal/
10. or/4-9
11. 3 not 10
12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=1997-2001)
13. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2002-2007)
ESSAIS RANDOMISÉS
14. randomized controlled trial.pt.
15. random allocation.de.
16. random$.ti.
17. double-blind method.de.
18. 14 or 15 or 16 or 17
SYNTHÈSES MÉTHODIQUES
19. meta-analysis.pt.
20. meta-analy$.ti.
21. metaanaly$.ti.
22. (systematic adj3 overview$).tw.
23. (systematic adj3 review$).tw.
24. (quantitative adj3 overview$).tw.
25. (quantitative adj3 review$).tw.
26. or/19-25
27. 13 and 18
28. 13 and 26

12. Annexe 4. Analyse critique

Les études sélectionnées ont fait l'objet d'une analyse critique *via* notamment des grilles d'analyse (évaluation de la qualité méthodologique et de la pertinence clinique, cf. chapitres 12.1 et 12.2) adaptées en fonction du type d'étude.

12.1. Évaluation de la qualité méthodologique

12.1.1. Méta-analyses et synthèses méthodiques

Intitulé du critère d'évaluation	**Référence de l'article : ……**
L'hypothèse testée est formulée *a priori*	
Les objectifs (principal et secondaire) sont définis	
Les critères de jugement principaux et secondaires sont précisés	
La stratégie de recherche bibliographique est décrite	
Les critères d'inclusions et d'exclusion des études sont clairement définis	
La méthode de sélection et d'analyse de la qualité des études est décrite	
Le plan d'analyse statistique est décrit	
Une méta-analyse est décrite	
Si oui, est-ce une méta-analyse sur données individuelles ?	
Si oui, est-elle réalisée en « intention de traiter » ?	
Les résultats de la recherche bibliographique sont décrits	
Le risque d'un biais de publication a été étudié	
Les essais inclus sont décrits	
La qualité des essais inclus est décrite	
Le(s) résultat(s) n'est (ne sont) pas issu(s) d'analyses en sous-groupes	
L'homogénéité des résultats a été étudiée par un test d'hétérogénéité	
Les biais et limites méthodologiques de la méta-analyse sont discutés	
Les conclusions sont cohérentes avec les résultats	
Les auteurs ont discuté les résultats d'autres études sur la même question	
Les conflits d'intérêts potentiels des auteurs sont documentés	

12.1.2. Études prospectives comparatives

Intitulé du critère d'évaluation	Référence de l'article : ……
L'hypothèse est formulée *a priori*	
L'objectif principal est défini	
Les objectifs secondaires sont définis	
L'essai est randomisé	
La méthode de randomisation est décrite	
Les critères de jugement sont précis et définis au préalable	
L'essai est réalisé en double aveugle	
Si l'essai est réalisé en ouvert, le critère de jugement principal est un critère « dur »	
Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients sont décrits	
Un calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé au préalable	
Le plan d'analyse statistique est décrit	
Les groupes sont initialement comparables	
Les interventions sont décrites	
La méthode de mesure des critères de jugement est décrite	
Si oui, la mesure est réalisée de la même façon quel que soit le traitement reçu	
L'inflation du risque α est contrôlée	
Les perdus de vue, les arrêts de traitement, les déviations aux protocoles et les traitements concomitants sont documentés	
Si oui, les taux sont similaires entre les groupes	
L'analyse est réalisée « en intention de traiter »	
L'effet du traitement est déterminé par rapport au groupe contrôle	
Le résultat avancé a été obtenu sur le critère de jugement principal	
Le(s) résultat(s) n'est (ne sont) pas issu(s) d'analyses en sous-groupes	
Il n'y a pas eu de mesures répétées du (des) critère(s) de jugement	
Les données manquantes ont été remplacées	
La durée de suivi est identique entre les groupes	
La toxicité des traitements et leur gradation sont documentées et comparées entre les groupes	
Les auteurs ont discuté les résultats d'autres essais sur la même question	
Les conflits d'intérêts potentiels des auteurs sont documentés	

12.1.3. Études prospectives non comparatives

Intitulé du critère d'évaluation	Référence de l'article : ……
L'hypothèse testée est formulée *a priori*	
L'objectif principal est défini	
Les objectifs secondaires sont définis	
Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients sont décrits	
Un calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé au préalable	
Le (les) critère(s) de jugement sont définis	
La méthode de mesure du (des) critère(s) de jugement est décrite	
La mesure du (des) critère(s) de jugement est effectuée en aveugle	
Si l'étude est réalisée en ouvert, le critère de jugement principal est un critère « dur »	
Le plan d'analyse statistique est décrit	
Les perdus de vue, les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles et les traitements concomitants sont documentés	
La toxicité des traitements et leur gradation sont documentées	
Les biais potentiels de l'étude sont identifiés	
Les facteurs de confusion sont pris en compte dans l'analyse	
Les limites méthodologiques de l'étude sont discutées par les auteurs	
Les auteurs ont discuté les résultats d'autres études sur la même question	
Les conflits d'intérêts potentiels des auteurs sont documentés	

12.1.4. Études rétrospectives comparatives ou non comparatives

Intitulé du critère d'évaluation	Référence de l'article : ……
L'hypothèse testée est formulée *a priori*	
L'objectif principal est défini	
Les objectifs secondaires sont définis	
Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients sont décrits	
Un calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé au préalable	
L'étude est comparative	
Si oui, les groupes sont comparables	
Le groupe contrôle n'est pas historique	
La définition du critère de jugement principal est identique entre les groupes	
Le critère de jugement principal est un critère « dur »	
La méthode de mesure du (des) facteur(s) d'exposition au traitement (ou facteur pronostique) est (sont) identique(s) entre les groupes	
Le plan d'analyse statistique est décrit	
Le modèle d'analyse est multivarié	
La durée de suivi est identique entre les groupes	
Les biais potentiels sont identifiés	
Les facteurs de confusion potentiels sont pris en compte dans l'analyse	
La toxicité des traitements et leur gradation sont documentées	
Les limites méthodologiques de l'étude sont discutées par les auteurs	
Les auteurs ont discuté les résultats d'autres études sur la même question	
Les conflits d'intérêts potentiels des auteurs sont documentés	

12.2. Évaluation de la pertinence clinique

12.2.1. Méta-analyses et synthèses méthodiques

Intitulé du critère d'évaluation	Référence de l'article : ……
La définition de la pathologie est conforme aux critères diagnostiques reconnus	
La stratégie de recherche bibliographique est pertinence cliniquement	
Les patients sont représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante	
Le(s) critère(s) de jugement est (sont) pertinent(s), fiable(s) et objectif(s)	
Les traitements étudiés sont toujours utilisés actuellement	
Les traitements étudiés ont été administrés de façon optimale	
Les contextes de soins sont similaires à la pratique quotidienne	
Les temps de suivi sont adaptés à l'évolution de la pathologie	
Les résultats correspondent à un effet suffisamment important d'un point de vue clinique	
Les principaux effets secondaires des traitements sont rapportés	
La balance bénéfice/risque est acceptable	

12.2.2. Études prospectives comparatives

Intitulé du critère d'évaluation	Référence de l'article : ……
La définition de la pathologie est conforme aux critères diagnostiques reconnus	
Le temps de suivi est adapté à l'évolution de la pathologie	
Les patients sont représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante	
Le contexte de soins est similaire à la pratique médicale courante	
Le(s) critère(s) de jugement est (sont) pertinent(s, fiable(s) et objectif(s)	
La méthode de recueil du (des) critère(s) de jugement est satisfaisante	
Les principaux critères utilisés pour évaluer la comparabilité des groupes sont pertinents	
Les traitements étudiés sont toujours utilisés actuellement	
Les traitements étudiés ont été administrés de façon optimale	
L'effet est déterminé par rapport à un traitement de référence validé ou un comparateur adapté	
Les résultats correspondent à un effet suffisamment important d'un point de vue clinique	
Les principaux effets secondaires des traitements sont rapportés	
La balance bénéfice/risque est acceptable	

12.2.3. Études prospectives non comparatives

Intitulé du critère d'évaluation	Référence de l'article : ……
L'objectif de l'étude a une utilité clinique	
Les patients sont représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante	
La durée de suivi est pertinente par rapport à la pathologie étudiée	
La méthode de mesure du (des) critères de jugement est satisfaisante	
Les principaux facteurs de confusion potentiels sont identifiés	
Les principaux effets secondaires des traitements sont rapportés	
La balance bénéfice/risque est acceptable	

12.2.4. Études rétrospectives comparatives ou non comparatives

Intitulé du critère d'évaluation	Référence de l'article : ……
L'objectif de l'étude a une utilité clinique	
Les patients sont représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante	
La durée de suivi est pertinente par rapport à la pathologie étudiée	
La méthode de mesure du (des) critère(s) de jugement est satisfaisante	
Les principaux facteurs de confusion potentiels sont identifiés	
Les principaux effets secondaires des traitements sont rapportés	
La balance bénéfice/risque est acceptable	

Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777

Pour plus d'informations

www.e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

RECOMELACUT13

Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible

Institut National du Cancer
www.e-cancer.fr