

# Cancers cutanés : 2017, une année très... cérébrale !

*Skin cancers: 2107, a very... cerebral year*

N. Meyer<sup>1</sup>



Après les grandes révolutions thérapeutiques et l'amélioration de la survie, l'oncodermatologie complète l'évaluation des molécules qui ont bouleversé l'oncologie au cours des 10 dernières années.

Les grandes informations de ce 53<sup>e</sup> Congrès américain en oncologie clinique ont porté, en ce qui concerne l'oncodermatologie, sur l'évaluation de l'efficacité des thérapies ciblées et des immunothérapies sur le mélanome, sur les métastases cérébrales et sur les données de maturité des études pivotales, certaines avec 5 ans de recul. L'immunothérapie poursuit son extension et s'attaque aux carcinomes épidermoïdes cutanés.

## Mélanome

C'est l'un des cancers les plus pourvoyeurs de métastases cérébrales, mais les données factuelles concernant la prise en charge de ces situations, pourtant courantes, restent peu nombreuses. Cette année, 3 communications orales ont rapporté les résultats d'études spécifiquement dédiées à l'évaluation du traitement des métastases cérébrales.

L'étude de phase II ouverte COMBI-MB a évalué l'activité thérapeutique de l'association dabrafénib + tramétinib sur les métastases cérébrales des mélanomes porteurs d'une mutation V600 de BRAF (Davies MA et al., *abstr. 9506*) [1]. Cette étude comprenait 4 cohortes, selon le type de mutation (E, D, K ou R), la présentation clinique symptomatique ou non des métastases et l'historique thérapeutique (patients déjà traités ou non). L'objectif principal était de mesurer le taux de réponse et la survie sans progression intracrânienne dans la cohorte des 76 patients porteurs de la mutation V600E, asymptomatiques et naïfs de traitement inclus. Les résultats par cohorte sont résumés dans le **tableau**. Les taux de réponse rapportés sont satisfaisants, mais l'effet thérapeutique semble le plus souvent suspensif, avec notamment une survie sans progression médiane de 5,6 mois dans la cohorte principale, celle des patients asymptomatiques n'ayant pas déjà été traités. Pour mémoire, la survie sans progression intracrânienne médiane dans une population comparable traitée par dabrafénib en monothérapie était de 16,1 semaines (2).

Deux autres études de phase II ont évalué l'activité thérapeutique intracrânienne des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI) :

**Tableau.** Étude COMBI-MB : résumé des données d'activité thérapeutique.

	Taux de réponse intracrânienne objective (%)	Taux de contrôle de la maladie intracrânienne (%)	Réponses complètes intracrâniennes (n)
<b>BRAF V600E</b> Asymptomatiques Naïfs (n = 76)	58	78	8
<b>BRAF V600E</b> Asymptomatiques Prétraités (n = 16)	56	88	2
<b>BRAF V600 D/K/R</b> Asymptomatiques, Prétraités ou non (n = 16)	44	75	0
<b>BRAF V600 D/E/K/R</b> Symptomatiques Prétraités ou non (n = 17)	59	82	1

<sup>1</sup> Service de dermatologie, institut universitaire du cancer de Toulouse, Toulouse.

# Résumé

Lors du 53<sup>e</sup> Congrès américain en oncologie clinique, les résultats des études de phase II sur l'efficacité des thérapies ciblées et de l'immunothérapie ont été présentés. Les 3 études ont montré un signal d'activité intracrânienne. Cependant, la survie sans progression avec des thérapies ciblées était faible, ce qui suggère que le traitement de première ligne pour les patients porteurs de métastases cérébrales devrait être une combinaison anti-PD-1 + anti-CTLA-4. Les résultats à long terme de la thérapie avec anti-PD-1 ont également été présentés, ce qui confirme que ce traitement peut induire une efficacité à long terme et que, chez les patients traités pendant 2 ans, la réponse persiste après une interruption du traitement. Les résultats d'un essai de phase I de REGN2810, un anticorps anti-PD-1, sur le carcinome épidermique cutané ont été rapportés. Cette étude montre un signal d'activité préliminaire encourageant, sans toxicité inattendue.

► CheckMate 204, une étude ouverte, non contrôlée, incluant 75 patients qui recevaient l'association ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg et qui évaluait le taux de réponse et la survie sans progression intracrânienne (*Tawbi HAH et al., abstr. 9507*) [3];

► ABC, une étude australienne, ouverte et contrôlée, qui a inclus 76 patients dans 3 cohortes (*Long GV et al., abstr. 9508*) [4]; dans les 2 premières, les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques de mélanome non traitées antérieurement ont été randomisés (1:1) pour recevoir ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg ou nivolumab 3 mg/kg; la troisième cohorte a été constituée à titre descriptif et a inclus les patients porteurs de métastases cérébrales déjà traitées ou symptomatiques, qui ont reçu du nivolumab 3 mg/kg.

Les résultats de ces 2 études sont concordants et montrent une activité thérapeutique de l'association ipilimumab + nivolumab contre les métastases cérébrales encourageante. Dans l'étude ABC, le taux de réponse intracrânienne a été de 42 % dans la population globale pour l'association ipilimumab + nivolumab, contre 20 % pour le nivolumab seul. Dans la sous-population des patients non traités antérieurement, les taux de réponse intracrânienne ont été de 50 versus 21 %, respectivement. Les réponses obtenues semblent durables, avec une survie sans progression intracrânienne médiane de 4,8 mois avec ipilimumab + nivolumab, contre 2,7 mois avec le nivolumab seul, un taux de survie sans progression intracrânienne à 6 mois de 46 versus 28 % et, surtout, un aspect de courbe en plateau dès le sixième mois, et avec un recul médian de plus de 16 mois de suivi.

Dans l'étude CheckMate 204, l'analyse n'a malheureusement pas été réalisée en intention de traiter, et, sur 109 patients recrutés initialement, seuls 75 ont été inclus dans les résultats présentés. Malgré ce défaut méthodologique, le taux de réponse intracrânienne a été de 55 %, dont 16 réponses complètes, et le taux de survie sans progression à 6 mois de 67 %, avec également une courbe de Kaplan-Meier en plateau.

Ces 3 études suggèrent que, indépendamment du statut mutationnel BRAF V600, la présence de métastases intracrâniennes devrait inciter à une première ligne thérapeutique d'immunothérapie par

l'association ipilimumab + nivolumab dans l'objectif d'obtenir une réponse durable.

Une étude de phase I a porté sur l'association du nivolumab et du BMS-986016, un anticorps monoclonal anti-LAG-3, et comportait une cohorte d'expansion dédiée aux mélanomes réfractaires à au moins 1 ligne d'IPCI (*Ascierto PA et al., abstr. 9520*) [5].

Cinquante-cinq patients, principalement de stade IV M1c, avec LDH normales et sans métastase hépatique, ont été inclus dans cette cohorte. Parmi eux, 95 % avaient déjà reçu un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1. Les premiers signes d'efficacité sont encourageants. Le taux de réponse objective dans cette population initialement réfractaire aux inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 a été de 13 %, avec un taux de contrôle de la maladie de 55 %, pour un recul médian de 14 semaines. Le profil de tolérance ne fait pas craindre une toxicité différente de celle des IPCI, avec une incidence des effets indésirables mesurée à 31 %, dont 5,5 % de grade 3-4. Les principaux effets indésirables sévères ont été des colites et des perturbations du bilan biologique pancréatique (amylase, lipase) ou hépatique (ASAT, ALAT). Il est cependant important de garder à l'esprit que, dans cette cohorte spécifique de patients réfractaires aux inhibiteurs de PD-1, une toxicité immunologique sévère antérieure était un critère d'exclusion, ce qui a probablement contribué à réduire l'incidence des effets indésirables observés.

Ces résultats encourageants permettent de s'attendre à ce que cette association thérapeutique ait une efficacité significative, et puisse devenir une option thérapeutique pour la prise en charge des patients réfractaires aux immunothérapies.

L'efficacité en termes de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale (SG) d'un traitement adjuvant par ipilimumab a été montrée dans l'étude EORTC 18071 (6). Cependant, le schéma thérapeutique testé était basé sur une dose d'ipilimumab de 10 mg/kg, avec une toxicité significative, alors que la dose de l'AMM pour le traitement des formes métastatiques de mélanome est de 3 mg/kg.

Une étude de phase III, dont les résultats ont été présentés cette année à Chicago, a comparé 2 schémas thérapeutiques différents utilisant l'ipili-

## Mots-clés

Mélanome  
Métastase cérébrale  
Immunothérapie  
Inhibiteur BRAF  
Carcinome épidermoïde

## Summary

*At 53rd American Society of Clinical Oncology, the results of 3 phase II studies on the efficacy of targeted therapies and immunotherapy have been presented. Both three studies showed an intracranial activity signal. However, the PFS with targeted therapies was low, suggesting that frontline treatment for patients with brain metastasis should be combination of anti-PD-1+ anti CTLA-4. Long-term results of therapy with anti-PD-1 have also been presented, confirming that this treatment can induce long-term efficacy and that in patients who achieved 2 years of treatment, the response persists after treatment interruption.*

*The results of a phase I trial of REGN-2810, an anti-PD-1 antibody, on skin Squamous Cell carcinoma have been presented. This study reports an encouraging preliminary activity signal, without unexpected toxicity.*

## Keywords

Melanoma  
Brain metastasis  
Immunotherapy  
BRAF inhibitor  
Epidermoid carcinoma

mumab avec un groupe traité par de fortes doses d'interféron (selon le protocole dit de "Kirkwood") [Tarhini AA et al., abstr. 9500] (7). Cette étude randomisée, contrôlée, sans insu, a évalué 1 673 patients, randomisés en 3 bras : ipilimumab 10 mg/kg (4 injections à 3 semaines, puis 1 injection tous les 3 mois pendant 1 an) ; ipilimumab 3 mg/kg (4 injections à 3 semaines, puis 1 injection tous les 3 mois pendant 1 an) ; et interféron  $\alpha 2b$   $20 \times 10^6$  UI/m<sup>2</sup>/j i.v. pendant 4 semaines puis  $10 \times 10^6$  UI/m<sup>2</sup>/sem. s.c. pendant 11 mois. L'étude, qui a initialement été conçue pour comparer l'ipilimumab 10 mg/kg à l'interféron, a ensuite été amendée pour ajouter un bras ipilimumab 3 mg/kg, qui a donc commencé avec 8 mois de retard. Les auteurs n'ont pas communiqué sur les résultats de l'interféron dans cette présentation : avec un suivi médian de 3,1 ans, ce sont les résultats de la comparaison des 2 schémas de dose de l'ipilimumab qui ont été rapportés.

Malgré cette particularité méthodologique inhabituelle, les résultats ne montrent pas de différence significative entre les 2 schémas thérapeutiques de l'ipilimumab concernant la proportion de récurrences constatées dans les 2 bras (42,6 % pour l'ipilimumab 10 mg/kg, contre 42,5 % pour l'ipilimumab 3 mg/kg) ni le taux de SSR à 3 ans (54 versus 56 %). La SSR médiane était de 3,9 ans dans le groupe ipilimumab 10 mg/kg et n'a pas été atteinte dans le groupe ipilimumab 3 mg/kg, très vraisemblablement en raison du départ retardé de 8 mois des inclusions dans ce second groupe. La tolérance est, sans surprise, en faveur du schéma à 3 mg/kg, avec un taux de complétion thérapeutique de 38,1 versus 21,5 %. Les motifs d'interruption de traitement n'étaient cependant pas similaires dans les 2 groupes : la survenue d'effets indésirables a été plus importante dans le groupe 10 mg/kg (55,5 versus 35,2 %), alors que la récurrence du mélanome a été plus fréquente dans le bras 3 mg/kg (22,9 versus 13,7 %). Si l'on prend en compte l'instauration plus tardive du groupe traité par ipilimumab 3 mg/kg, ce dernier résultat impose plus de recul avant d'accepter de valider définitivement une désescalade de dose à 3 mg/kg pour l'administration adjuvante de l'ipilimumab.

L'efficacité des anticorps anti-PD-1 administrés en monothérapie en cas de mélanome est acquise et vécue au quotidien en pratique courante. Se pose cependant la question pratique de la conduite à tenir face aux patients présentant une réponse durable à ces traitements : peut-on, surtout en cas de réponse partielle, envisager l'interruption du traitement ?

Un élément de réponse a été fourni par une communication sur l'évaluation du devenir des patients ayant complété les 2 années de traitement présélectionnées dans le protocole de l'étude pivotale de phase III KEYNOTE-006, qui évaluait le pembrolizumab dans le cadre de mélanomes métastatiques (Robert C et al., abstr. 9504) [8]. Pour mémoire, KEYNOTE-006 a inclus 834 patients, randomisés (1:1:1) en 3 bras : pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines ; pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines, et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines  $\times$  4 injections. Elle avait montré la supériorité du pembrolizumab pour la survie sans progression et la SG dans cette indication (9). La mise à jour des données d'efficacité confirme ces résultats avec un recul médian de 33,9 mois. Le taux de survie sans progression des patients traités par pembrolizumab est de 34 % à 2 ans et de 31 % à 3 ans, contre 15 et 14 %, respectivement, pour l'ipilimumab. Ces données doivent cependant être interprétées avec un certain recul car l'analyse poolée des patients traités par pembrolizumab avec 2 schémas de dose différents n'est pas usuelle ; par ailleurs, bien que rien n'indique que l'activité varie selon la dose de pembrolizumab, les doses utilisées dans cette étude sont plus de 5 fois supérieures à celle de l'AMM de ce traitement. Parmi les 556 patients qui ont reçu le pembrolizumab, quels que soient la dose et le rythme, 104 (19 %) ont achevé les 2 années de traitement : 23 % étaient en réponse complète ; 65 %, en réponse partielle, et 12 % présentaient une stabilisation de leur maladie. Le devenir des patients a été évalué avec un recul médian de 9,7 mois, et la survenue d'une récurrence après interruption est rare (7,8 %). La qualité de la meilleure réponse obtenue ne semble pas avoir une influence significative sur le devenir des patients, puisque le taux de récurrence était de 4 % en cas de réponse complète ( $n = 24$ ), 1 % en cas de réponse partielle ( $n = 68$ ) et 16 % en cas de maladie stable (dans ce dernier groupe, l'effectif était faible – 12 sujets –, ce qui rend l'interprétation du résultat plus difficile). La médiane de survie sans progression intra-groupe n'a été atteinte pour aucune de ces sous-populations.

Ce résultat est un argument fort pour interrompre les traitements par inhibiteur de PD-1 chez les patients présentant une réponse thérapeutique durable. Il devra être conforté par l'évaluation de l'efficacité du retraitement par inhibiteur de PD-1 chez ces patients.

Les données à 5 ans concernant la SG dans l'étude de phase II évaluant l'association dabrafénib + tramétinib ont été mises à jour (Long GV et al., abstr. 9505) [10].

Cette étude ouverte, randomisée et contrôlée compare 2 schémas de dose de l'association dabrafénib + tramétinib (dabrafénib 150 mg × 2/j p.o. + tramétinib 2 mg/j p.o. ou 1 mg/j p.o.) au dabrafénib 150 mg × 2/j p.o. seul, pour le traitement des formes avancées ou métastatiques de mélanomes porteurs de la mutation V600 de BRAF. Le schéma thérapeutique retenu pour l'AMM de cette association recommande une prescription du tramétinib à 2 mg/j.

Cette étude a pour objectif principal la mesure du taux de réponse objective et de réponse globale, la mesure de la survie sans progression et la tolérance. Les données actualisées ont été présentées, avec un recul médian de 66,5 mois. La survie sans progression à 4 ans était de 13 % dans le groupe traité avec le schéma thérapeutique de l'AMM, 9 % dans le second bras dabrafénib + tramétinib et 3 % dans le bras tramétinib. Les données à 5 ans n'étaient pas interprétables du fait d'effectifs très restreints dans les sous-groupes. Il en est de même pour les facteurs influençant la réponse : l'effectif de chaque sous-groupe étant inférieur à 10, la valeur statistique de ces évaluations n'était pas mesurable. Notons cependant la tendance maintenant bien connue à une réponse maintenue pour les maladies les moins agressives (LDH normales, moins de 3 sites métastatiques).

Ces résultats étayaient un peu plus les faits montrant la possibilité de réponses de très longue durée avec les associations de thérapies ciblées pour les mélanomes BRAF V600 muté, bien que la proportion de malades encore en vie à 4 ans soit faible (30, 33 et 23 %, respectivement) et très probablement liée à l'efficacité des traitements utilisés en seconde ligne (pour la plupart des immunothérapies par IPCI).

Une question récurrente dans la pratique quotidienne de l'oncologie cutanée est celle du choix de la stratégie thérapeutique en première ligne face à un mélanome BRAF V600 muté métastatique : faut-il proposer une double inhibition de la voie des MAP kinases ou une immunothérapie par IPCI ? Les données des études de stratégie étant pour le moins très restreintes, ce choix s'appuie souvent sur des critères annexes, dont la pertinence manque de robustesse scientifique. L'actualisation des résultats de 2 études de phase I présentées cette année pourrait permettre de rendre cette question caduque en ouvrant la voie à une stratégie thérapeutique d'association de l'ensemble des molécules dans un schéma thérapeutique unique.

La première étude a évalué l'association atézolizumab (un anticorps monoclonal anti-PD-L1) + vému-

rafénib + cobimétinib pour le traitement des formes avancées ou métastatiques de mélanomes BRAF V600 muté (*Sullivan RJ et al., abstr. 3063*) [11]. L'utilisation de cette association ne se base pas uniquement sur une approche maximaliste, mais également sur le fait que les inhibiteurs de MEK (ici, le cobimétinib) semblent amplifier l'expression des points de contrôle immunitaires par les cellules tumorales et l'infiltration des lésions tumorales par les cellules de l'immunité. Leur association aux inhibiteurs de PD-1 ou de PD-L1 pourrait donc entraîner une synergie thérapeutique. Dans cette étude, le schéma thérapeutique prévoyait une première phase d'induction par vémurafénib + cobimétinib aux doses de l'AMM, pendant 28 jours, afin de sensibiliser la tumeur aux IPCI, puis une phase d'entretien avec la triple association vémurafénib + cobimétinib + atézolizumab (800 mg i.v. toutes les 2 semaines). Un total de 39 patients atteints d'un mélanome métastatique ou avancé BRAF V600 muté ont été inclus dans cette cohorte d'expansion, et les auteurs ont rapporté les données de sécurité et d'activité thérapeutique avec un recul médian de 10,1 mois. Six patients ont interrompu le traitement du fait d'effets indésirables (hépatite biologique, dyspnée, myalgies, éruption cutanée). Tous les patients ont présenté une activité thérapeutique, le taux de réponse objective était de 81,6 %, dont 7 réponses complètes. La survie sans progression médiane dans cette petite cohorte est de 12,9 mois. Ces résultats autorisent l'évaluation à grande échelle de cette association, dont la pertinence résidera essentiellement sur sa capacité à induire des réponses durables et ne pourra être évaluée qu'avec le recul suffisant, la survie sans progression de l'association inhibiteur de BRAF V600 + inhibiteur de MEK étant supérieure à 1 an.

Les données actualisées d'une seconde étude de phase I basée sur le même principe scientifique ont également fait l'objet d'une présentation. Il s'agissait cette fois d'évaluer la sécurité et l'activité thérapeutique de l'association de l'atézolizumab et du cobimétinib pour un ensemble de tumeurs solides, avec une cohorte réservée aux mélanomes avancés ou métastatiques, indépendamment du statut de la mutation V600 de BRAF (*Miller WH et al., abstr. 3057*) [12]. Les 2 traitements ont été administrés d'emblée en association : le cobimétinib, à la dose de 40 mg/j en continu, et l'atézolizumab, à la dose de 800 mg i.v. toutes les 2 semaines. Vingt cas de mélanome ont été inclus, dont 10 porteurs de la mutation V600E de BRAF.

L'évaluation de la sécurité n'a pas identifié de toxicité inattendue, les principaux effets indésirables étant

digestifs (diarrhée) et cutanés (éruptions, prurit). Les signes d'activité thérapeutique étaient présents, avec une réponse objective pour 9 des 20 patients (indépendamment de la présence de la mutation V600 de BRAF) et un taux de contrôle de la maladie de 75 % (15 patients) au moment de la première évaluation tumorale. La survie sans progression médiane était de 15,7 mois, ce qui semble difficilement attribuable à la seule efficacité de l'une ou de l'autre des molécules et suggère une synergie thérapeutique de cette combinaison.

## Carcinomes épidermoïdes cutanés

Les options de traitement pour les formes avancées ou métastatiques de carcinomes épidermoïdes cutanés sont peu nombreuses, et leur efficacité est décevante. Ce cancer cutané ne faisant pas l'objet de nombreuses études thérapeutiques, le traitement reste largement basé sur des chimiothérapies conventionnelles comportant des sels de platine en association avec des inhibiteurs de l'EGFR.

Les résultats de 2 cohortes d'expansion de phase I évaluant la sécurité et l'activité thérapeutique du REGN-2810 pour le traitement des carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés (cohorte 8) ou métastatiques (cohorte 7) ont été présentés (Papadopoulos KP et al., abstr. 9503) [13]. Les patients ont reçu le REGN-2810 par voie intraveineuse à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à 48 semaines. L'étude mesurait la sécurité d'emploi et le taux de réponse objective. Les patients ayant subi une transplantation d'organe ne pouvaient pas être inclus.

Les données ont été présentées avec un recul médian minimal de 6,9 mois. L'évaluation de la sécurité ne met pas en évidence de signe de toxicité limitante, et le profil de toxicité est comparable à celui des autres anticorps anti-PD-1. Le taux de réponse objective à la première évaluation tumorale était de 46,2 % (12 patients sur 26), incluant 2 réponses complètes

(dans des formes localement avancées), et la maladie était contrôlée à la première évaluation tumorale chez 18 patients (69,2 %). Avec un recul minimal de 5 mois, toutes les réponses thérapeutiques initiales étaient maintenues.

Ces résultats sont très encourageants dans le contexte d'une pathologie dont le traitement est mal documenté, à l'heure où des études de phase II sont ouvertes ou s'ouvriront prochainement au recrutement sur le territoire français. Reste la question majeure de la faisabilité de ce traitement chez les sujets ayant reçu une greffe d'organe, qui constituent l'une des principales populations souffrant de ce type de tumeurs.

## Carcinomes basocellulaires

Qu'advient-il d'un carcinome basocellulaire en réponse complète après interruption du vismodégib ? C'est la question à laquelle une étude observationnelle multicentrique française a cherché à répondre (Herms F et al., abstr. 9535) [14].

Une cohorte de 119 patients ayant été traités par vismodégib pour un carcinome basocellulaire avancé dans le cadre de l'étude STEVIE et ayant présenté une réponse complète a été suivie avec un recul de plus de 36 mois. Les auteurs ont évalué le devenir des patients et l'incidence des récives.

Dans cette population, l'incidence cumulée des récives à 36 mois était de 59 %, et les récives survenaient après un délai médian de 18,9 mois. Les facteurs associés à la récive étaient essentiellement la localisation hors tête et cou (HR = 2,77) et le syndrome de Gorlin. Un nouveau traitement par vismodégib, proposé à la moitié des patients ayant présenté une récive (n = 27), a été efficace dans 85 % des cas. Ces résultats viennent illustrer la possibilité de réponses complètes durables de carcinomes basocellulaires traités avec le vismodégib (41 % des cas) et soulignent la possibilité de traiter une éventuelle récive par des thérapeutiques incluant une seconde exposition à la molécule. ■

N. Meyer déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Novartis, GSK, BMS, MSD, Amgen et Pierre Fabre.

## Références bibliographiques

1. Davies MA, Robert C, Long GV et al. COMBI-MB: a phase II study of combination dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600-mutant (mut) melanoma brain metastases. ASCO® 2017:abstr. 9506.

2. Long GV, Trefzer U, Davies MA 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.

3. Forsyth PA, Algazi AP, Hamid O et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: Results of the phase II study CheckMate 204. ASCO® 2017:abstr. 9507.

4. Long GV, Atkinson V, Menzies AM et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). ASCO® 2017:abstr. 9508.

5. Ascierto PA, Melero I, Bhatia S et al. MInitial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti-LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy. ASCO® 2017:abstr. 9520.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)