

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



→ S. MONESTIER, C. GAUDY-MARQUESTE
Service de Dermatologie et d'Oncodermatologie,
Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

■ Mélanome

L'observation et l'épidémiologie nous avaient appris depuis longtemps que le mélanome était une maladie hétérogène. Le démantèlement du mélanome a été officialisé par la biologie moléculaire, avec la découverte des mutations *BRAF* (et autres), et l'on n'a plus juré que par la médecine personnalisée. L'arrivée de l'immunothérapie, théoriquement indépendante du statut moléculaire, nous a fait espérer un "traitement pour tous". Hélas, on observe avec le temps que le mélanome est encore plus complexe qu'on ne le croit, et qu'en fonction des situations et de paramètres pas toujours bien identifiés (expression de PDL1, lymphocytes activés, cellules myéloïdes suppressives, etc.), nous allons aussi devoir "personnaliser" les immunothérapies !

En 2016, les publications sur le mélanome ont été riches en données de la vie réelle, plus exploitables au quotidien que

les essais thérapeutiques très "formatés" qui excluent environ 30 % des patients. Il a également été beaucoup question de l'optimisation de la gestion des effets indésirables (EI) des immunothérapies, ce qui reflète l'usage désormais massif de ces nouveaux agents dans la prise en charge du mélanome métastatique, mais également dans d'autres cancers.

Enfin, avec l'arrivée des combinaisons d'immunothérapie (AMM européenne en avril 2016 pour l'association ipilimumab + nivolumab), le questionnement se poursuit sur la capacité de notre système de santé à assurer de façon pérenne le financement de ces traitements qui s'additionnent.

■ Épidémiologie, recommandations et traitement chirurgical

● Le café protège-t-il du mélanome ?

La consommation de café a pu être associée à une réduction du risque de certains cancers (prostate, endomètre, colon), mais son association avec le risque de mélanome reste controversée. Le café, riche en substances bioactives, pourrait jouer un rôle protecteur dans le mécanisme de stress oxydatif. En 2016, deux méta-analyses chinoises ont relancé le débat en trouvant une association inverse entre la consommation globale de café et le risque de mélanome mais sans association avec le décaféiné [1, 2]. Toutefois, les auteurs encouragent à la prudence car, en plus de la difficulté à identifier de potentiels facteurs confondants, ils ont constaté une réelle hétérogénéité des

études en termes de lieu géographique, de mode et de seuils de consommation du café.

● Marges d'exérèse étroites : méfiance ?

Les résultats à long terme (suivi médian de 8,8 ans) d'un essai randomisé débuté en 1992, comparant des marges d'exérèse de 1 cm *versus* 3 cm pour 900 mélanomes de plus de 2 mm d'épaisseur, ne montrent pas de différence de survie globale mais une moins bonne survie spécifique liée au mélanome pour les marges étroites à 1 cm (HR: 1,24; p = 0,041) [3]. Les auteurs attribuent cette différence de survie au moins bon contrôle de la maladie locale et régionale en cas de marges étroites. Ils recommandent donc de ne pas pratiquer de marges de 1 cm pour les mélanomes de plus de 2 mm. Ces résultats vont un peu à l'encontre de la tendance actuelle à une réduction des marges dans les *guidelines*. Une méta-analyse récente, reprenant les données de 6 essais totalisant plus de 4 200 patients (incluant l'article sus-cité), va également dans le sens d'une évolution plutôt péjorative des mélanomes traités avec des marges "étroites" (1-2 cm) [4]. À noter que ces procédures ont été réalisées à une époque où la recherche du ganglion sentinelle (GS) n'était pas pratiquée en routine, d'où une possibilité de déséquilibre méconnu entre les bras.

● Faut-il ne pas faire de curage post-micrométastases ganglionnaires ? Prudence...

La pratique du ganglion sentinelle dans le mélanome reste un sujet de controverse, mais elle s'est généralisée du fait de son puissant intérêt pronostique et

reste incontournable dans les essais cliniques. La chirurgie de curage post-GS positif est remise en cause par une vaste étude multicentrique allemande de phase III portant sur plus de 1 200 patients avec atteinte micrométastatique du GS [5]. Les patients étaient randomisés en deux bras : soit curage, soit observation. Deux tiers des patients avaient une atteinte micrométastatique ≤ 1 mm. Avec un suivi médian de 35 mois, il n'était pas observé de différence de survie sans métastase à distance (critère de jugement principal), ni de survie globale entre les deux groupes. La fréquence des EI de grade 3-4 était de 14 % en cas de curage. Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec précaution pour plusieurs raisons :

- l'essai a été arrêté prématurément pour recrutement lent ;
- seulement 39 % des patients (soit 483 patients) ont été randomisés (dont 1/3 par refus du bras de randomisation) ;
- la proportion d'atteinte inframillimétrique du GS (66 % des patients) avait été sous-estimée lors du calcul d'effectif ;
- les caractéristiques des patients ayant refusé ou pour lesquels le motif de non-randomisation n'était pas connu étaient légèrement différentes (plus de patients âgés et avec une charge tumorale plus importante).

Pour ces raisons, il convient d'être prudent et le rapport bénéfice/risque du curage post-GS doit toujours être discuté avec le patient.

● Mise à jour des recommandations françaises pour le mélanome aux stades I-III

Sous l'égide de la Société Française de Dermatologie (SFD), une actualisation des recommandations françaises sur la prise en charge du mélanome de stade I à III est parue en 2016 [6]. En voici les points clés :

- pas de remise en cause des marges par rapport aux recommandations de 2005 ;
- proposition de discussion en RCP de la radiothérapie et de l'imiquimod dans les mélanomes lentigineux non opérables ;
- poursuite du curage immédiat si GS positif (avis d'expert) ;
- le seul traitement systémique adjuvant qui se discute est l'interféron (IFN) (non pégylé) à faible dose ; IFN à forte dose non recommandé (grade B) ;
- analyse du GS non recommandée si < 1 mm (grade A) ; optionnelle si > 1 mm ; à proposer si essai clinique adjuvant ;
- radiothérapie adjuvante post-curage positif : option à discuter en RCP si rupture ou 3 ganglions atteints ou ganglion > 3 cm (grade B) ;

- indications de la consultation d'oncogénétique : 2 mélanomes invasifs avant 75 ans chez les apparentés du 1^{er} ou 2nd degré ; mélanome cutané + autre cancer tel que mélanome oculaire, pancréas, rein, mésothéliome ou tumeur du système nerveux central ;
- actualisation des recommandations de suivi (**tableau I**).

■ Traitement adjuvant

● Ipilimumab 10 mg/kg en adjuvant : augmentation de la survie, mais à quel(s) prix ?

Les résultats de survie sans progression de ce vaste essai de phase III, comparant l'ipilimumab (IPI) 10 mg/kg au placebo dans des mélanomes de stade III opérés, avaient montré en 2015 une réduction significative de 25 % du risque de récurrence pour le bras IPI. Ces résultats préliminaires avaient d'ailleurs permis dès 2015 l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis en situation adjuvante. Compte tenu d'une toxicité et d'un coût non négligeables, les résultats de survie globale étaient très attendus. Avec un suivi médian de 5,3 ans [7], on observe également un bénéfice en termes de

Recommandations de prise en charge du mélanome de stade I à III - Synopsis					
		Stade IA-IB	Stade IIA-IIB	Stade IIC-IIIa	Stade IIIB-IIIC
Bilan initial	Examen clinique complet				
	Échographie ganglionnaire				
	Scanner TAPC ou PET Scan				
Suivi	Examen clinique	• 2 fois/an, 3 ans • 1 fois/an, à vie	• 2 à 4 fois/an, 3 ans • 1 fois/an, à vie	• 4 fois/an, 3 ans • 2 à 4 fois/an, 2 ans • 1 fois/an, à vie	• 4 fois/an, 3 ans • 2 à 4 fois/an, 2 ans • 1 fois/an, à vie
	Dermoscopie				
	Échographie ganglionnaire (site de drainage)		• 2 à 4 fois/an, 3 ans	• 2 à 4 fois/an, 3 ans	• 4 fois/an, 3 ans
	Scanner TAPC ou PET Scan				• 2 fois/an, 3 ans
	Éducation autodépistage				
	Photoprotection				

Tableau I : Recommandations SFD 2016 pour le suivi des mélanomes de stade I à III. **En vert :** recommandé ; **en rose :** en option.

I L'Année thérapeutique

taux de survie à 5 ans : 65 % pour le bras IPI contre 54 % pour le placebo, soit une réduction du risque de décès de 28 % (HR : 0,72 ; IC 95 % : 0,58-0,88 ; $p = 0,001$). Le bénéfice était observé quels que soient les sous-groupes : atteinte microscopique ou macroscopique. Néanmoins, le prix à payer était une toxicité notable : 5 patients décédés d'un EI immun et 54 % d'EI de grade 3-4 (*versus* quand même 26 % pour le placebo), ce qui est supérieur aux chiffres de toxicité obtenus en phase métastatique, laissant ainsi penser qu'aux stades précoces le système immunitaire est plus réactif qu'au stade avancé. 40 % des patients avaient dû arrêter le traitement avant la phase de maintenance. À noter que la dose d'ipilimumab est supérieure à celle utilisée au stade métastatique (3 m/kg) et que le patient recevait un traitement d'entretien trimestriel pendant 3 ans. L'arrivée prochaine (2018 ?) de résultats d'essais évaluant d'autres molécules en situation adjuvante (BRAFi + MEKi, anti-PD1) nous aidera peut-être à mieux nous positionner pour nos patients.

■ Mélanome métastatique

● Bientôt des biomarqueurs utiles dans l'immunothérapie ? ou le retour en force des LDH ?

Avec le développement de molécules toujours plus coûteuses et potentiellement toxiques, trouver des marqueurs prédictifs de réponse ou de risque de toxicité devient crucial, non seulement pour le patient mais aussi pour la collectivité qui finance ces molécules onéreuses. Une revue récente fait le point sur les différents biomarqueurs impliqués dans les traitements par inhibiteurs de *checkpoints* mais illustre l'imperfection de ces marqueurs et la difficulté à les exploiter en pratique pour guider les décisions thérapeutiques [8]. Certains marqueurs simples, réalisables à la *baseline*, semblent ressortir de façon récurrente comme pertinents (taux de LDH bas, taux de

lymphocytes ou d'éosinophiles élevés), mais les modèles combinant ces facteurs restent à valider [9].

● Pembrolizumab : une grosse étude de phase I multiforme mais des résultats consistants et une AMM en 1^{re} ligne chez les patients avec mutation *BRAF*

L'étude KEYNOTE-001 est une étude de phase Ib multicohorte rassemblant 655 patients atteints de mélanome, naïfs ou prétraités, randomisés ou non, recevant en ouvert différents schémas et différentes doses de pembrolizumab (10 ou 2 mg/kg) en monothérapie. L'analyse poolée sur 581 patients avec maladie mesurable à la *baseline* est publiée dans le *JAMA* [10], avec un suivi médian de 21 mois. La survie à 1 an était de 66 % (73 % pour le groupe de 152 patients naïfs), la survie à 2 ans était de 49 % (60 % pour les naïfs). En analyse centralisée selon les critères RECIST 1.1, le taux de réponse globale était de 33 % dans la population globale, de 45 % pour les patients naïfs et de 29 % pour les patients traités par IPI. Le taux de réponse complète était de 8 %. Chez les patients naïfs, on n'observait pas de différence de réponse suivant le statut *BRAF*. Le taux de patients ayant eu au moins un EI de grade 3 ou 4 était de 14 %, mais seulement 4 % des patients avaient dû arrêter le traitement à cause d'un EI lié au traitement.

Une actualisation de cette étude présentée à l'ASCO (congrès de l'*American Society of Clinical Oncology*) en 2016, avec un suivi de 32 mois, montrait une survie à 3 ans de 40 % (45 % pour les naïfs).

La grande complexité et hétérogénéité de cette étude "*tutti frutti*" est en partie à l'origine de la différence d'ASMR (amélioration du service rendu) attribuée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) au pembrolizumab (ASMR IV) par rapport au nivolumab (ASMR III), mais le collège de la HAS (Haute Autorité de Santé) stipule en mai 2016 que cette "*différence d'appréciation ne doit pas entraîner de différence d'accès aux patients*" aux deux molécules. Enfin, depuis fin 2016, le pembrolizumab dispose d'une AMM en 1^{re} ligne chez les patients avec mutation *BRAF*.

Rappelons qu'il existe, pour les anti-PD1 en monothérapie, des variations notables des chiffres de survie à 2 ans suivant la ligne de traitement, la population concernée, le statut *BRAF*, etc. Ainsi :

- pour le nivolumab, variation de 58 % (MM naïfs et *BRAF wild-type*) à 47 % (phase I, patients sévères et prétraités) ;
- pour le pembrolizumab, variation de 60 % (phase I naïfs), 55 % (phase III en 1^{re} ou 2^e ligne, IPI-naïfs) à 49 % (phase I "*tutti frutti*") (**tableau II**).

		SG 1 an	SG 2 ans	SG 3 ans
PEMBROLIZUMAB				
KEYNOTE-001 (Ph. I) tous	N = 655 (581 évaluables)	66 %	49 %	40 %
KEYNOTE-001 (Ph. I) naïfs	N = 152	72 %	60 %	45 %
KEYNOTE-006 (Ph. III)	1 ^{re} /2 ^e ligne, IPI naïfs 10 mg/kg q2w/q3w N = 556	68-74 %	55 %	
NIVOLUMAB				
CA 209-003 (Ph. I)	Prétraités N = 107	62 %	43 %	OS 5 ans : 35 %
CheckMate-066 (Ph. III)	Naïfs, <i>BRAF wild-type</i> N = 210	71 %	58 %	

Tableau II : récapitulatif des données de survie des anti-PD1 en monothérapie. SG : survie globale.

● **Les anti-PD1 sont-ils efficaces dans les mélanomes oculaires ? Très peu !**

Le mélanome oculaire s'apparente à une maladie orpheline : sa rareté, ses caractéristiques moléculaires et son environnement immunitaire distincts l'excluent généralement des essais cliniques et le rendent inaccessible à tout traitement innovant. Ces tumeurs n'ont généralement pas de mutation *BRAF* ou *NRAS*, mais 90 % ont une mutation *GNAQ* ou *GNA11*. La charge mutationnelle est souvent basse et l'expression de PDL1 faible. Avec l'accès aux anti-PD1 en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) et en AMM, nous disposons actuellement de données de la "vraie vie" particulièrement représentées cette année à l'ASCO, y compris dans le mélanome oculaire où les thérapies ciblées (MEK ou Akt PKC inhibiteurs) sont plutôt décevantes.

Une large série rétrospective multicentrique américaine de 58 mélanomes oculaires de stade IV traités par anti-PD1 (pembrolizumab 68 %, nivolumab 29 %) ou anti-PDL1 (atezolizumab 4 %) a été publiée [11]. La population non "sélectionnée" avait des caractéristiques péjoratives classiques : 90 % des patients avaient des métastases hépatiques, 71 % des LDH élevées et 86 % avaient déjà reçu un traitement antérieur (de l'ipilimumab pour 63 % d'entre eux). Sur les 56 patients évaluables, le taux de réponse objective était seulement de 3,6 % et le pourcentage de patients stables était de 9 %. La médiane de SSP (survie sans progression) était de 2,6 mois et la médiane de survie de 7,6 mois. Il n'était pas observé de toxicité inattendue (12 % d'effets indésirables de grade 3 classiques), notamment pas de surtoxicité hépatique. Les anti-PD1 en monothérapie, tout comme l'ipilimumab (taux de réponse de 0 à 7 % dans le mélanome oculaire), ne semblent pas être la réponse adaptée à cette catégorie définitivement à part dont il importe de mieux cerner les mécanismes de résistance. Malgré sa rareté, plus d'une vingtaine d'essais thérapeutiques sont en cours dans le mélanome oculaire.

● **Les anti-PD1 sont-ils efficaces dans les mélanomes muqueux et acraux ? Oui...**

Les mélanomes muqueux et acraux représentent moins de 10 % des mélanomes. Leur épidémiologie et leur profil moléculaire sont différents : généralement pas de mutation *BRAF* ou *NRAS* et charge mutationnelle plus faible. Même s'ils sont parfois inclus dans des essais thérapeutiques, nous en savons au final peu sur leurs réponses aux anti-PD1 car elles ne sont pas analysées séparément.

Une étude rétrospective multicentrique américaine [12] a permis d'identifier 35 mélanomes muqueux (MM) et 25 mélanomes acraux (ALM) traités par anti-PD1 en monothérapie dans des essais cliniques ou en ATU, pour la plupart prétraités (85 %, dont 77 % par ipilimumab). Le taux de réponse globale pour les ALM (32 %) était assez proche des taux retrouvés dans le mélanome cutané, mais un peu moins bon pour les MM (23 %). Le profil de tolérance n'était pas différent de celui des mélanomes cutanés : seulement 3 % des patients ont dû arrêter l'anti-PD1 pour toxicité. À noter que les caractéristiques des deux populations étaient assez différentes : ainsi, dans les MM, on comptait plus de femmes, plus de métastases hépatiques et plus d'antécédents de réponse à l'ipilimumab. On retrouve un taux de réponse identique de 23 % dans une étude poolée de 86 patients avec MM traités par nivolumab en monothérapie [13]. Dans la même publication, le taux de réponse chez 35 MM traités par combinaison IPI + nivolumab était de 37 %, contre 60 % pour les 326 mélanomes cutanés.

Ces données sont plus encourageantes que celles sur les mélanomes oculaires, alors que ces catégories partagent une faible charge mutationnelle. À la charge mutationnelle s'ajoutent vraisemblablement d'autres facteurs du micro-environnement pour expliquer ces différences de réponses.

● **Peut-on traiter par immunothérapie des mélanomes avec maladie auto-immune ? Oui, mais en concertation avec le patient**

Les patients dysimmunitaires sont systématiquement exclus des essais thérapeutiques d'immunothérapies. Par conséquent, dans la "vraie vie", il est difficile d'informer précisément un patient des risques encourus par la mise sous immunothérapie pour un mélanome métastatique. Deux études rétrospectives publiées en 2016 ont permis de rassembler des données de patients atteints de maladie auto-immune (MAI) traités :

>>> Soit par ipilimumab [14] : étude multicentrique américaine portant sur 30 patients atteints de MAI (6 polyarthrites rhumatoïdes, 5 psoriasis, 6 entéroopathies inflammatoires, 2 lupus, 2 sclérodermies et 2 thyroïdites), dont 43 % recevant un traitement immunosuppresseur (stéroïdes à faible dose ou hydroxychloroquine). 50 % des patients ont fait soit une poussée de leur MAI soit un EI auto-immun. 27 % ont eu une poussée de leur MAI nécessitant un traitement par stéroïdes. Seulement 2 patients sur 6 atteints de maladie de Crohn ont eu de la diarrhée (aggravation de leur MAI ou colite sous IPI?). La fréquence des EI auto-immuns de grade 3 ou 4 classiques sous IPI était de 33 % – ce qui est à peine plus élevé que les chiffres des essais thérapeutiques – et ils étaient réversibles sous stéroïdes ou infliximab. Le taux de réponse globale sous ipilimumab était de 20 % avec une médiane de survie globale de 12,5 mois, ce qui n'est pas négligeable surtout si l'on considère des patients pour la moitié traités par immunosuppresseurs.

>>> Soit par anti-PD1 [15] : sur 52 patients avec MAI majoritairement traités par pembrolizumab, 29 % avaient une MAI cliniquement active et 38 % recevaient un immunosuppresseur (IS). Seulement 38 % avaient eu une poussée de leur MAI nécessitant un IS, la plupart de grade modéré (1 ou 2).

I L'Année thérapeutique

Parmi les patients ayant fait une poussée de leur MAI, la majorité avait pu continuer l'anti-PD1 sans interruption (seulement 10 % ont dû l'arrêter). La fréquence des EI immuns n'était pas supérieure à celle des essais (10 % d'EI de grade 3-4). Le taux de réponse global était de 33 %, mais la réponse était moins bonne pour les patients sous IS pour leur MAI : ORR (*Objective response rate*) 15 % contre 44 % (groupes par définition non randomisés et effectifs réduits).

Quelles que soient les limites de ces données, elles nous permettent de mieux discuter avec le patient du rapport bénéfice/risque des immunothérapies dans le double contexte de MAI et de cancer métastatique.

● Les anti-PD1 : un profil de tolérance rassurant, mais des toxicités rares parfois mortelles

Avec la diffusion des immunothérapies au-delà du mélanome, les recommandations sur la gestion des EI fleurissent ainsi que les cas cliniques d'événements rares, imprévisibles et parfois mortels (Guillain-Barré, diabètes fulminants, dermatomyosites, myasthénies, syndromes de Stevens-Johnson, néphrites, etc.). Alors qu'une vigilance particulière envers la cardiotoxicité des thérapies ciblées était de mise, la vigilance pour les atteintes cardiaques sous immunothérapie est très récente [16].

Ainsi, des myocardites, fibroses myocardiques et arrêts cardiaques ont été décrits sans que l'on puisse pour l'instant clairement identifier de marqueur prédictif ou d'éventuels facteurs de risque cardiaque préexistants. Dans les données de pharmacovigilance des essais thérapeutiques, le délai de survenue médian semblait être assez rapide (17 jours) et l'évolution parfois fulgurante. Comme pour les autres EI auto-immuns, le diagnostic précoce et donc le traitement précoce par corticoïdes semblaient cruciaux.

● Peut-on combiner anti-PD1 et radiochirurgie stéréotaxique ? Oui !

Désormais, comme l'atteste l'augmentation de la "file active" de patients traités pour mélanome métastatique, les patients survivent plus longtemps, avec une maladie métastatique résiduelle beaucoup plus souvent contrôlée. Néanmoins, l'efficacité cérébrale n'est toujours pas à la hauteur du contrôle de la maladie extra-cérébrale, même si la survie globale (SG) des patients avec métastases cérébrales a probablement augmenté avec l'accès aux thérapies innovantes : SG médiane évaluée à 7,9 mois dans les essais cliniques et 7,7 mois dans des études de vraie vie pour des chiffres historiques plutôt de l'ordre de 4 à 5 mois. L'association à des traitements cérébraux locaux comme la radiochirurgie stéréotaxique (RCS) est un moyen de pouvoir maintenir une thérapie par ailleurs efficace. Une étude monocentrique rétrospective portant sur 160 mélanomes métastatiques traités par nivolumab dans deux protocoles de phase I a identifié 26 patients traités par RCS LINAC (73 lésions traitées) pendant ou dans les 6 mois avant ou après nivolumab [17]. Avec un suivi médian consécutif (9,4 mois), les auteurs ne retrouvaient pas de toxicité cutanée ni de surtoxicité neurologique :
– 1 seul cas de céphalées de grade 2 ;
– parmi les 8 lésions jugées en échec, on notait 7 cas d'œdème et 4 saignements.

Le taux de contrôle local des MC à 1 an était de 85 % et la SG médiane après RCS était de 11,8 mois (dans une population, certes, très hétérogène). Cette étude rétrospective conforte l'expérience que nous avons sur la bonne tolérance de la RCS combinée aux anti-PD1.

● Combinaison IPI + nivolumab versus IPI en 1^{re} ligne : premières données de survie à 2 ans

La combinaison anti-CTLA-4 (ipilimumab 3 mg/kg) + anti-PD1 (nivolumab 1 mg/kg) a montré une évidente supé-

riorité sur la monothérapie par ipilimumab en termes de réponses (très rapides), mais au prix d'une surtoxicité immune non négligeable (55 % d'EI de grade 3 ou 4), d'où l'intérêt des données de survie chez ces patients. Les premiers résultats de l'étude randomisée CheckMate-069 avaient été publiés dans le *New England Journal of Medicine* en 2015. Pour les patients BRAF *wild-type* (objectif primaire), le taux de réponse à la combinaison était de 61 % (RECIST 1.1) contre 11 % pour l'IPI. Le taux de réponse complète était de 22 % contre 0 % pour l'IPI. Il est important de noter que la population de cette étude de phase II menée sur 142 patients métastatiques avait des caractéristiques plutôt favorables : patients naïfs, 80 % de PSECOG à 0, seulement 25 % de patients avec LDH élevées et 45 % de stades M1c. Avec un suivi médian de 2 ans [18], la survie à 1 an dans la combinaison était de 73,4 % et la survie à 2 ans de 63,8 % contre 64,8 % à 1 an et 53,6 % à 2 ans pour l'IPI seul, ce qui est bien supérieur pour l'IPI aux chiffres attendus (25-29 %). En effet, 62 % des patients randomisés en IPI ont ensuite reçu du nivolumab comme traitement suivant et 18 % ont ensuite reçu une combinaison.

Avec une fréquence d'EI de grade 3-4 de 54 % pour la combinaison, deux fois plus de patients arrêtaient la combinaison à cause de la toxicité : 49 % contre 21 % pour l'IPI. Seulement 40 % des patients en combinaison ont été traités en phase de maintenance (nivolumab en monothérapie).

À noter que les premières études de "vraie vie" sur la combinaison IPI + nivolumab aux États-Unis, présentées à l'ASCO 2016, retrouvent des taux d'EI très similaires à ceux des essais cliniques.

● Quelle place pour l'ipilimumab en monothérapie ?

Les taux de réponse et le profil de tolérance des anti-PD1 ont naturellement conduit à une mise en retrait

de l'ipilimumab dans la stratégie thérapeutique. Néanmoins, chez les 60 % de patients non répondeurs aux anti-PD1, *a fortiori* s'ils sont BRAF *wild-type*, la problématique de la deuxième ligne se pose rapidement.

Dans ce contexte, il est utile de connaître la toxicité de la succession anti-PD1-ipilimumab. Une étude de phase II (CheckMate-064) a comparé deux séquences de traitements [19] : nivolumab puis ipilimumab (N → I) comparée à la séquence ipilimumab puis nivolumab (I → N) [19]. 140 mélanomes métastatiques étaient randomisés en deux bras : soit 6 cures de nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours) puis 4 cures d'IPI (3 mg/kg toutes les 3 semaines), soit la séquence inverse IPI puis nivolumab. Après induction, les patients recevaient tous du nivolumab en entretien. Les auteurs retrouvaient une efficacité supérieure de la séquence N → I (réponse 41 % contre 20 % pour I → N à la semaine 25), mais au prix d'une légère surtoxicité en phase d'induction : 50 % d'EI de grade 3 à 5 pour N → I contre 43 % pour I → N. À noter que les populations n'étaient pas strictement comparables, notamment sur le statut PDL1, et que l'objectif principal de l'étude était la tolérance et non l'efficacité. Ces résultats soulignent la toxicité non négligeable des traitements séquentiels, finalement assez proche de celle de la combinaison I + N, sans pour autant en obtenir les taux de réponse.

L'autre question émergente est celle de l'efficacité de l'ipilimumab en cas de progression sous anti-PD1. Une étude rétrospective australienne portant sur 40 patients traités par ipilimumab après progression sous anti-PD1 (1/3 sous nivolumab et 2/3 sous pembrolizumab) montrait 10 % de réponse partielle, 8 % de maladie stable durable (à 6 mois) et 82 % de progression [20]. Le suivi médian était relativement court (12 mois) et l'intervalle médian entre la dernière dose d'anti-PD1 et la 1^{re} cure d'ipilimumab était de 53 jours. Seulement 1 patient sur 2 avait pu

recevoir les 4 doses d'IPI, à cause de la toxicité ou de l'altération de l'état général. 35 % des patients avaient développé un EI immun de grade 3-5, le plus fréquent étant la colite (25 % de grade 3-4). Les auteurs attiraient l'attention sur le fait que 7 % des patients avaient développé une pneumopathie immune sévère (grade 3-4) sous ipilimumab, alors que cet EI est très rarement associé à l'ipilimumab. Cette étude semble donc également corroborer le risque accru d'EI auto-immuns sous IPI post-anti-PD1 pour un bénéfice relativement restreint.

● Combinaison BRAFi + MEKi en 1^{re} ligne : une survie globale à 3 ans de 44 %

Plusieurs grosses études ont clairement établi que l'association d'un MEK inhibiteur à un BRAF inhibiteur permettait une augmentation du taux de réponse de l'ordre de 15 % (ORR : environ 70 %), diminuait le risque de décès de 30 %, permettant une survie à 2 ans de l'ordre de 50 %. L'actualisation des données de l'étude COMBI-D nous apporte désormais des données de survie à 3 ans, présentées à l'ASCO en 2016. Dans cette étude de phase III, 423 patients avec mutation BRAF naïfs de traitement recevaient soit la combinaison dabrafénib (D) + tramétinib (T), soit D + placebo. La survie globale à 3 ans était de 44 % pour la combinaison D + T *versus* 32 % pour le dabrafénib seul, avec un profil de tolérance inchangé. À noter qu'un *crossover* avait été tardivement réalisé et que la répartition des traitements pris après arrêt de l'étude n'était pas très différente entre les deux bras, hormis un peu plus de patients ayant reçu de l'ipilimumab dans le bras dabrafénib seul. Dans le groupe de patients avec LDH normales, la survie à 3 ans était de 54 %. Des résultats similaires avec l'étude COMBI-V (D + T *versus* vémurafénib) ont été présentés au congrès de l'ESMO en septembre 2016 : 45 % de survie à 3 ans pour D + T *versus* 31 % pour le vémurafénib (attention, 10 % de *crossover* vémurafénib vers D + T). Ces résultats de survie sont récapitulés dans le **tableau III** et

le **tableau IV** rappelle les principales différences de populations entre les trois études COMBI-V, COMBI-D et COBRIM.

Depuis le 1^{er} décembre 2016 – soit près de 3 ans après sa mise à disposition aux États-Unis – le tramétinib est disponible en officine. Le prix mensuel de la combinaison (après une baisse récente du dabrafénib) atteint la somme non négligeable de 11 400 € par mois, soit un coût annuel de 136 700 €, pour un traitement dont on ne sait pas précisément quand l'arrêter, même en situation de réponse complète.

● Thérapies ciblées : que faire en cas de réponse complète ?

Le taux de réponse complète sous BRAFi + MEKi varie de 10 à 16 %, mais la survie à 2 ans chez ces patients est élevée (88 % dans l'étude poolée citée au paragraphe suivant). Se pose alors la question de l'arrêt des thérapies ciblées (TC). Les essais thérapeutiques n'ont pas été conçus pour répondre à cette question puisque les traitements étaient poursuivis jusqu'à progression ou intolérance. Une petite série de 12 patients dans cette situation, issus de plusieurs institutions, montre une récurrence pour 50 % des patients dans un délai médian de 6,6 mois après l'arrêt des TC [21]. À noter que 42 % étaient sous BRAFi en monothérapie et 58 % sous BRAFi + MEKi. Le faible effectif n'a pas permis d'identifier de caractéristiques associées à la rechute mais, par exemple, la durée de traitement par TC était très variable : de 1,6 à 21 mois. Ces chiffres, ajoutés à l'expérience de chaque centre, nous incitent à une grande prudence lorsqu'on est en situation de discuter un éventuel arrêt de TC pour réponse complète.

● BRAFi + MEKi : une grande hétérogénéité de bénéfice au sein des patients métastatiques

Une étude poolée de trois essais testant la combinaison dabrafénib (BRAFi) + tramétinib (MEKi) chez 617 patients s'est

L'Année thérapeutique

	D + T (COMBI-D)	D + T (COMBI-V)	V + C (COBRIM)
SG 1 an	74 % ⁽¹⁾	72 % ⁽²⁾	81 % 9 mois ⁽³⁾
SG 2 ans	52 % ⁽⁴⁾	53 % ⁽⁵⁾	48 % ⁽⁶⁾
SG 3 ans	44 % ⁽⁷⁾	45 % ⁽⁸⁾	37,4 %

	D (COMBI-D)	V (COMBI-V)	V (COBRIM)
SG 1 an	68 % ⁽¹⁾	65 % ⁽²⁾	73 % 9 mois ⁽³⁾
SG 2 ans	43 % ⁽⁴⁾	39 % ⁽⁵⁾	38 % ⁽⁶⁾
SG 3 ans	32 % ⁽⁵⁾	31 % ⁽⁷⁾	31 %

1: Long, *NEJM* 2014; 2: Robert, *NEJM* 2015; 3: Larkin, *NEJM* 2014; 4: Long, *Lancet* 2015; 5: Robert, *ESMO* 2015; 6: Ascierto, *Lancet Oncol* 2016; 7: Flaherty, *ASCO* 2016; 8: Robert, *ESMO* 2016.

Tableau III : Récapitulatif des taux de survie globale dans les trois principales études de combinaisons de thérapies ciblées. **D :** dabrafénib; **T :** tramétinib; **V :** vémurafénib; **C :** cobimétinib; **SG :** survie globale.

	COMBI-D	COMBI-V	COBRIM
V600E	85 %	90 %	70 %
V600K	15 %	10 %	10-13 %
Stade M1c	66 %	61 %	60 %
LDH > N	35 %	33 %	56 %
LDH ≤ N	65 %	67 %	44 %
Pas d'atteinte viscérale	26 %	21 %	22 %
Objectif principal	SSP	SG	SSP
Crossover	Oui (tardif)	Non	Non

Tableau IV : Récapitulatif des principales différences entre les trois études de combinaisons de thérapies ciblées. **SG :** survie globale; **SSP :** survie sans progression.

intéressée (en analyse *post-hoc*) aux facteurs prédictifs de réponse et de survie présents à la *baseline* [22]. On observe malheureusement une grande variabilité de réponse, de survie sans progression et de survie globale, à 1 an et à 2 ans, suivant le taux de LDH, le statut PS ECOG ou le nombre d'organes atteints en début de traitement. Ainsi, on notait une survie à 2 ans de 75 % pour les patients avec LDH normales et moins de 3 organes atteints à la *baseline*, contre 7 % de survie à 2 ans en cas de LDH supérieures à 2 fois la normale. Même après progression, on notait une évolution hétérogène : la survie après progression variait fortement suivant que la progression s'était étendue à d'autres organes extra-cérébraux (survie médiane de 10 mois) ou au cerveau (survie médiane de 4 mois). Il est intéressant de noter qu'on ne retrouvait pas de lien entre la réponse et la survenue d'une fièvre sous D + T.

Cette étude importante pour notre pratique quotidienne va à l'encontre de l'idée répandue selon laquelle la combinaison de TC est à privilégier par rapport à l'immunothérapie en cas de paramètres pronostiques péjoratifs tels que l'élévation des LDH. Elle confirme que des traitements pourtant puissants seront moins efficaces dans une maladie plus agressive, une évidence également rencontrée sous immunothérapie, que ce soit l'ipilimumab ou les anti-PD1.

■ Carcinome de Merkel

● Les anti-PD1/PDL1 au secours du carcinome de Merkel

En 2016, deux publications confirmeront l'intérêt des anti-PD1/PDL1 dans le carcinome de Merkel (CM) métastatique dont, jusqu'à présent, le pronostic était

aussi effroyable que celui d'un mélanome agressif, et ce malgré les divers régimes de polychimiothérapies proposés. Le fait qu'il s'agisse d'une tumeur à haute charge mutationnelle, souvent PDL1 + et associée à un virus, semblait une bonne raison de miser sur l'immunothérapie.

La première étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* [23] portant sur 25 patients de stade III ou IV traités en 1^{re} ligne par pembrolizumab, montrait un taux de réponse de 56 % (4 réponses complètes et 10 réponses partielles). Avec un suivi médian de 33 semaines, le taux de récurrence chez les répondeurs était de 14 %. On observait un meilleur taux de réponse chez les CM positifs pour le polyomavirus (MCPyV) : 62 % contre 44 % pour les MCPyV négatifs. En revanche, le marquage PDL1 n'était pas corrélé à la réponse. Le taux d'EI de grade 3-4 était de 15 %.

La 2^e étude testant en ouvert l'avélumab (anti-PDL1) chez 88 patients dans une situation plus défavorable (stade IV en 2^e ligne après chimiothérapie) a montré un taux de réponse de 31,8 % (dont 9 % de réponses complètes) et une survie globale médiane de 11,3 mois [24]. Le statut viral ou le marquage PDL1 n'était pas corrélé à la réponse. La tolérance était bonne, avec 5 % d'EI de grade 3 et pas d'EI de grade 4. Un amendement permet désormais le recrutement de patients en 1^{re} ligne dans cet essai.

■ Carcinome basocellulaire

● Une thérapie ciblée pour les syndromes de Gorlin : quel bénéfice ?

Les premiers résultats publiés dans les carcinomes basocellulaires (CBC) avec un inhibiteur de la voie Hedgehog remontent à 2009. Le vismodégib dispose d'une AMM aux États-Unis depuis 2012 et depuis 2013 en Europe dans les CBC localement avancés (CBC-la) ne relevant pas de la chirurgie et dans

les CBC métastatiques, avec des taux de réponse dans les CBC-la variant de 33 % à 66 % suivant les études. Le développement de résistances primaires ou secondaires est mal évalué mais pourrait être de l'ordre de 20 % la 1^{re} année dans les CBC-la.

Bien que le vismodégib soit efficace dans le syndrome de Gorlin, il ne dispose pas d'AMM, l'inconvénient majeur dans une maladie génétique (donc chronique) étant que le maintien au long cours du traitement est limité par la toxicité. Les résultats à long terme d'une étude portant sur 41 patients atteints de nævomatose basocellulaire traités par vismodégib ou placebo (ratio 2/1) jusqu'à 36 mois confirment les tendances de l'analyse intermédiaire publiée en 2012 [25]:

- le vismodégib permet bien une réduction de la taille des CBC existant à la *baseline* et diminue l'apparition de nouveaux CBC, mais la plupart des CBC réapparaissent à l'arrêt du traitement;
- 50 % des patients ont besoin de 7 mois pour obtenir une réduction de 90 % de leurs CBC;
- le nombre de CBC résistants au vismodégib est réduit: 2 cas sur plus de 2000 CBC, dont 1 CBC localement avancé;
- 74 % des patients ont eu des interruptions de traitement; seuls 17 % des patients ont pu poursuivre le traitement 36 mois; toutefois, 78 % des patients interrogés préfèrent le vismodégib à la chirurgie;
- le retraitement s'avère efficace.

Il convient de prévenir les patients quant au risque d'alopécie persistante: pour les patients traités 18 mois en continu, seulement 30 % ont une repousse complète des cheveux après 18 mois de suivi post-traitement. À noter que 2 patients étaient décédés de cancers développés pendant l'étude – un carcinome épidermoïde laryngé et un cancer de la prostate – sans que l'on puisse établir ou infirmer le lien entre la progression néoplasique et le vismodégib.

Ces résultats illustrent à nouveau la difficulté d'un traitement efficace mais suspensif et dont la mauvaise tolérance au long cours est à l'origine d'interruptions et d'arrêts de traitement qui ne semblent heureusement pas engendrer beaucoup de résistances. Des modalités d'administration intermittente sont encore en cours d'évaluation.

BIBLIOGRAPHIE

1. LIU J, SHEN B, SHI M, CAI J. Higher Caffeinated Coffee Intake Is Associated with Reduced Malignant Melanoma Risk: A Meta-Analysis Study. *PLoS ONE*, 2016;11:e0147056.
2. WANG J, LI X, ZHANG D. Coffee consumption and the risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Eur J Nutr*, 2016;55:1317-1329.
3. HAYES AJ, MAYNARD L, COOMBS G *et al*. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:184-192.
4. WHEATLEY K, WILSON JS, GAUNT P *et al*. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation. *Cancer Treat Rev*, janv 2016;42:73-81.
5. LEITER U, STADLER R, MAUCH C *et al*. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:757-767.
6. GUILLOT B, DALAC S, DENIS MG *et al*. [Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III]. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:629-652.
7. EGGERMONT AMM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al*. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016;375:1845-1855.
8. MANSON G, NORWOOD J, MARABELLE A *et al*. Biomarkers associated with checkpoint inhibitors. *Ann Oncol*, 2016;27:1199-1206.
9. MARTENS A, WISTUBA-HAMPRECHT K, FOPPEN MG *et al*. Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res*, 2016;22:2908-2918.
10. RIBAS A, HAMID O, DAUD A *et al*. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA*, 2016;315:1600-1609.
11. ALGAZI AP, TSAI KK, SHOUSHARI AN *et al*. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies: PD-1 Blockade in Uveal Melanoma. *Cancer*, 2016;122:3344-3353.
12. SHOUSHARI AN, MUNHOZ RR, KUK D *et al*. The efficacy of anti-PD-1 agents in acral and mucosal melanoma. *Cancer*, 2016;122:3354-3362.
13. D'ANGELO SP, LARKIN J, SOSMAN JA *et al*. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*, 2017;35:226-235.
14. JOHNSON DB, SULLIVAN RJ, OTT PA *et al*. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncol*, 2016;2:234-240.
15. MENZIES AM, JOHNSON DB, RAMANUJAM S *et al*. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*, 2017;28:368-376.
16. HEINZERLING L, OTT PA, HODI FS *et al*. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*, 2016;4:50.
17. AHMED KA, STALLWORTH DG, KIM Y *et al*. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol*, 2016;27:434-441.
18. HODI FS, CHESNEY J, PAVLICK AC *et al*. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:1558-1568.
19. WEBER JS, GIBNEY G, SULLIVAN RJ *et al*. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:943-955.
20. BOWYER S, PRITHIVIRAJ P, LORIGAN P *et al*. Efficacy and toxicity of treatment with

I L'Année thérapeutique

- the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer*, 2016;114:1084-1089.
21. CARLINO MS, VANELLA V, GIRGIS C *et al*. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*, 2016;115:1280-1284.
22. LONG GV, GROB JJ, NATHAN P *et al*. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol*, 2016;17:1743-1754.
23. NGHIEM PT, BHATIA S, LIPSON EJ *et al*. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2542-2552.
24. KAUFMAN HL, RUSSELL J, HAMID O *et al*. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:1374-1385.
25. TANG JY, ALLY MS, CHANANA AM *et al*. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:1720-1731.

Les auteurs ont déclaré les conflits d'intérêts suivants : BMS, Roche (consultant); BMS, Roche, GSK/novartis, MSD (Support for travel/congress); BMS, Roche-Genentech, GSK, Amgen, GSK/Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca (Clinical Trials).