

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Traitement des métastases cérébrales

RÉSUMÉ : La survenue de métastases cérébrales dans le mélanome altère de façon majeure le pronostic. Une prise en charge précoce et adaptée est essentielle et devra faire l'objet d'une discussion collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Chez les patients paucimétastatiques, un traitement focal par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique sera envisagé en priorité, plus ou moins associé à un traitement général en fonction du contexte clinique.

À l'inverse, chez les patients multimétastatiques, devra se discuter en première intention un traitement systémique, idéalement dans le cadre d'un essai thérapeutique. Le recours aux soins de support, dispensés en parallèle de ces prises en charges oncologiques spécifiques, est indispensable.



→ M. BERTRAND¹, E. GIRARD¹,
E. LE RHUN², L. MORTIER¹

¹ Service de Dermatologie,
Hôpital Claude-Huriez, CHRU LILLE.

² Service de Neuro-Oncologie,
Hôpital Roger-Salengro, CHRU LILLE.

A l'instar des cancers pulmonaires et mammaires, la survenue de métastases cérébrales dans le mélanome n'est pas rare. L'incidence de ces lésions varie selon les essais cliniques entre 15 et 50 %.

Avant toute prise en charge thérapeutique, un bilan lésionnel est nécessaire pour évaluer la maladie cérébrale et extracérébrale. Sauf contre-indication ou refus du patient, un scanner thoraco-abdomino-pelvien ainsi qu'une IRM cérébrale devront être réalisés.

Il sera également nécessaire de déterminer le statut BRAF, NRAS et KIT du mélanome en biologie moléculaire, idéalement à partir du matériel tumoral d'une lésion secondaire.

Comme pour chaque cancer, les modalités de prise en charge seront discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire. Trois grandes options thérapeutiques doivent alors être envisagées :

– traitements focaux :

- chirurgie à visée curative ou symptomatique ;
- radiothérapie (stéréotaxique et encéphalique totale) ;

– traitement systémique (thérapie ciblée, immunothérapie et chimiothérapie) ;

– soins palliatifs.

Traitements focaux

La chirurgie et l'irradiation en condition stéréotaxique sont le fondement du traitement focal des patients oligométastatiques sur le plan cérébral [1] (fig. 1).

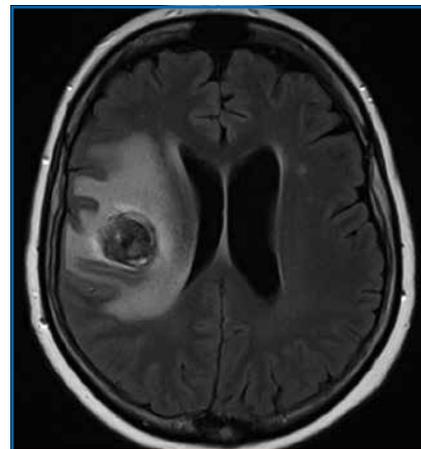


FIG. 1 : IRM cérébrale en flair : métastase cérébrale unique hémorragique avec effet de masse sur le ventricule latéral droit et les sillons corticaux, apparaissant en hyposignal flair.

1. Chirurgie

Le traitement chirurgical peut être envisagé à titre curatif ou palliatif pour améliorer la qualité de vie du patient.

• À visée curative

L'objectif est de traiter l'ensemble des lésions secondaires du malade. L'intervention neurochirurgicale doit permettre une exérèse complète de la lésion et, si possible, avec une marge de sécurité. L'examen histologique de la pièce opératoire ainsi que la réalisation d'une IRM postopératoire renseigneront sur le caractère complet ou non de l'exérèse. Une exérèse en bloc, lorsque celle-ci est réalisable, doit être préférée notamment pour les lésions de petite taille afin de limiter le risque de récurrence locale et leptoméningée.

• À visée palliative

L'objectif est de maintenir la qualité de vie du patient. L'indication opératoire devra être discutée schématiquement dans trois situations :

- en présence d'une lésion menaçant le pronostic vital immédiat ;
- en présence d'un déficit que l'on espère pouvoir améliorer par la chirurgie ;
- en présence d'une lésion, même de petite taille, qui pourrait devenir rapidement symptomatique voire létale (tronc cérébral).

2. Radiothérapie

Que ce soit en curatif ou en palliatif, la place de la radiothérapie dans la prise en charge des métastases cérébrales est essentielle. Selon les indications, les techniques d'irradiation diffèrent.

• Radiothérapie en condition stéréotaxique

C'est principalement dans une démarche curative que cette technique

d'irradiation de haute précision doit être réalisée. On distingue :

- la radiochirurgie (séance unique d'irradiation) et
- la radiothérapie hypofractionnée (plusieurs séances d'irradiation).

En présence d'une métastase cérébrale unique et de petite taille, on privilégiera la radiochirurgie. Devant une lésion de plus de 3 cm ou à proximité d'une zone fonctionnelle à risque ou en cas d'irradiation antérieure, on optera plutôt pour la radiothérapie hypofractionnée.

• Radiothérapie encéphalique totale

La place de l'irradiation encéphalique totale doit être discutée chez tous les patients symptomatiques car elle reste une référence pour le contrôle local et le traitement symptomatique malgré ses effets néfastes sur les fonctions cognitives.

Traitements systémiques

Un essai thérapeutique doit être systématiquement proposé dès que cela est possible. Que ce soit une immunothérapie, une thérapie ciblée ou une chimiothérapie, l'indication d'un traitement systémique doit être discutée chez les patients présentant plusieurs lésions cérébrales et/ou extracérébrales en bon état général ou en complément d'un traitement focal (**fig. 2**).

1. Thérapies ciblées

• Anti-RAF

En présence d'une mutation BRAF, l'indication d'une thérapie ciblée anti-RAF doit être discutée (**tableau I**).

Le dabrafénib est la première molécule à avoir été évaluée dans cette indication chez 172 patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques.

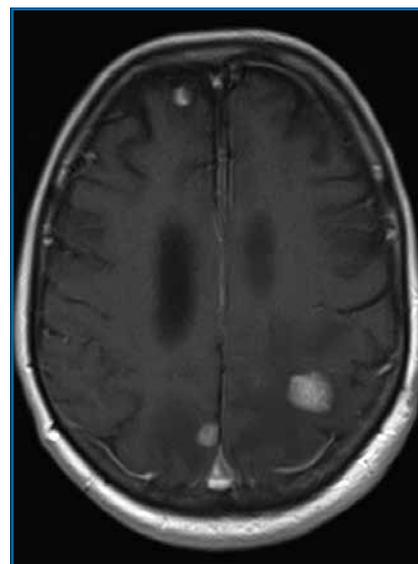


FIG. 2 : IRM cérébrale en T1 avec injection de gadolinium : métastases cérébrales multiples apparaissant en hypersignal.

89 patients étaient indemnes de traitement (cohorte A), et 83 avaient bénéficié d'un traitement local (cohorte B). 139 sujets avaient une mutation V600E et 33 une mutation V600K. Le taux de contrôle de la maladie cérébrale était respectivement de 81 % en l'absence de traitement focal antérieur et de 89 % lorsqu'un traitement local avait dû être réalisé (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique ou encéphalique totale). Le taux de réponse intracrânienne était de 39 % dans la cohorte A et de 31 % dans la cohorte B chez les sujets V600E mutés et respectivement de 7 % et de 22 % chez les patients V600K mutés. Des effets secondaires ont été notés chez 141 sujets (82 %) et de grade ≥ 3 chez 38 sujets (22 %) **figure 3** [2].

En ce qui concerne le vémurafénib, son efficacité semble superposable à celle du dabrafénib dans la prise en charge des localisations secondaires cérébrales [3, 4]. L'action du dabrafénib et du vémurafénib sur les métastases cérébrales est donc confirmée, y compris sur celles en progression après radiothérapie ou chirurgie, avec un profil de tolérance acceptable.

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Patients BRAF mutés présentant des métastases cérébrales (n = 172)	Taux de contrôle de la maladie cérébrale	Taux de réponse intracrânienne V600E muté	Taux de réponse intracrânienne V600K muté
Absence de traitement antérieur (n = 89). Cohorte A	81 %	39 %	7 %
Traitement focal antérieur (n = 83). Cohorte B	89 %	31 %	22 %

TABLEAU 1 : Efficacité du dabrafénib dans les métastases cérébrales.

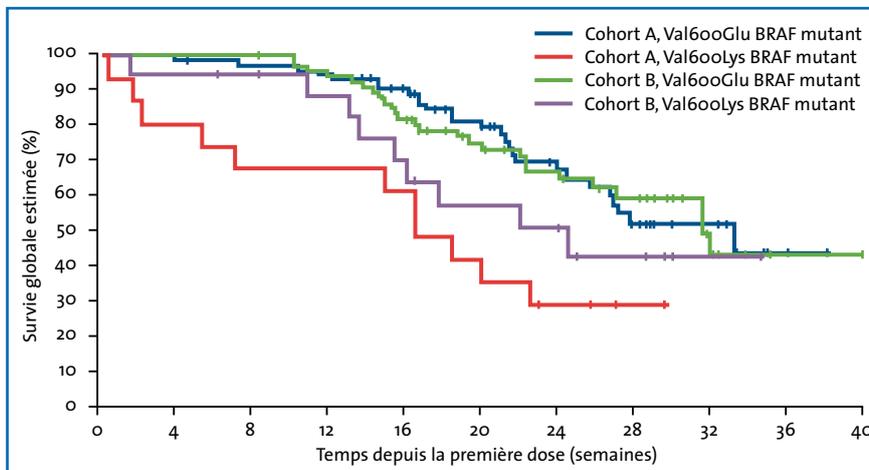


FIG. 3 : Courbe de survie globale des patients ayant des métastases cérébrales traités par dabrafénib (d'après Long GV, 2012) [2].

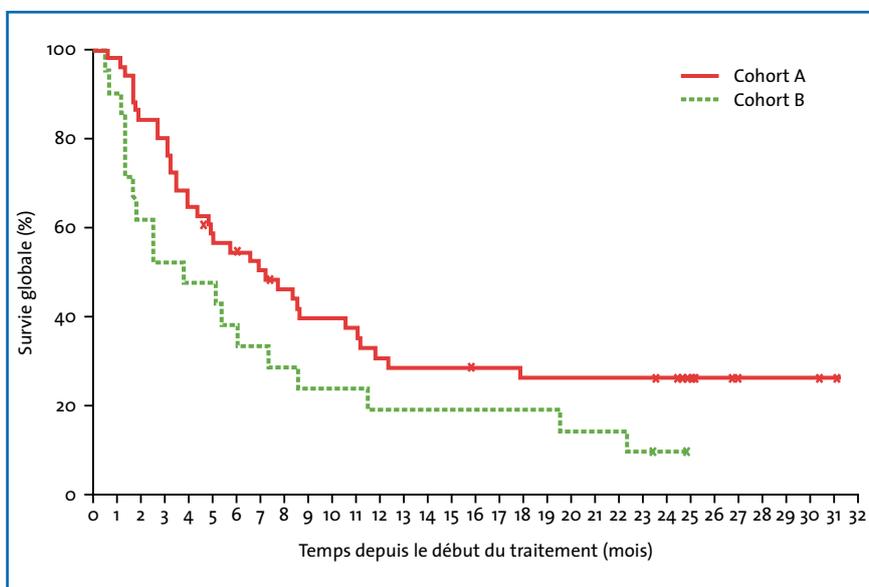


FIG. 4 : Courbe de survie globale des patients ayant des métastases cérébrales traités par ipilimumab (cohorte A : sujets asymptomatiques, cohorte B : sujets symptomatiques traités par corticoïdes).

Les traitements systémiques et focaux peuvent être associés si besoin, notamment chez les patients symptomatiques. Il faut néanmoins rester très prudent sur l'association radiothérapie encéphalique et thérapie ciblée en raison du risque de neurotoxicité et de radionécrose [5, 6].

• **Anti-MEK et association anti-RAF et anti-MEK**

La survenue d'un échappement thérapeutique chez les patients traités par inhibiteur de BRAF est fréquente et vient grever le pronostic. Les anti-MEK (tramétinib et sélumétinib), qui permettent en monothérapie un allongement de la survie globale [7] et de la survie sans récurrence [8], ont été testés en association aux inhibiteurs de BRAF. À ce jour, il n'y a pas de données spécifiques sur cette combinaison dans la prise en charge des métastases cérébrales, mais des études sont en cours.

2. Immunothérapie

• **Ipilimumab**

Cet anti-CTLA-4 a été testé dans une étude ouverte de phase II chez 72 patients atteints de métastases cérébrales (fig. 4) [9]. Quatre injections d'ipilimumab à 10 mg/kg étaient administrées en induction suivies d'un traitement d'entretien, consistant en une injection toutes les 12 semaines à partir de la 24^e semaine chez les patients répondeurs ou stables n'ayant pas présenté de toxicité sévère. Le taux de contrôle de la maladie cérébrale à 12 semaines était faible : de 18 % chez les patients neurologiquement asymptomatiques (51 sujets = cohorte A) et de 5 % chez les patients symptomatiques recevant une dose stable de corticoïde (21 sujets = cohorte B). Les toxicités observées étaient similaires à celles décrites chez les patients traités par ipilimumab sans métastase cérébrale : fatigue, diarrhée, nausées, céphalées, éruption cutanée, prurit.

L'association de la fotémustine (100 mg/m², toutes les semaines pendant 3 semaines puis toutes les 3 semaines) à l'ipilimumab (4 perfusions à 10 mg/kg) a également été testée dans une étude ouverte chez 86 patients suivis pour un mélanome non résectable ou métastatique, dont 20 avec des métastases cérébrales. Un contrôle de la maladie a été obtenu chez 46 % de l'ensemble des sujets et chez 50 % en cas de métastases cérébrales [10]. Cette association semble donc intéressante mais au prix d'une toxicité majeure (de grade 3 ou 4 chez plus de 50 % des patients).

Une étude rétrospective a été menée chez 77 patients métastatiques avec lésion cérébrale traitée par radiothérapie stéréotaxique [11]. Parmi eux, 35 % avaient également reçu de l'ipilimumab. La survie médiane dans ce groupe était de 21,3 mois *versus* 4,9 mois chez les patients n'ayant pas été traités par ipilimumab (**fig. 5**). Le taux de survie à 2 ans était de 47,2 % dans le groupe ipilimumab *versus* 19,7 % sans ipilimumab. Cette augmentation de survie demeurerait significative après ajustement pour le *performance status*.

• Anti-PD1

L'anti-PD1, anticorps monoclonal humain se fixant sur le récepteur PD1 présent à la surface de certains lymphocytes T activés, bloque un frein physiologique de la réponse immune contre les cellules tumorales.

Une étude de phase 1 sur le nivolumab a rapporté des résultats prometteurs avec un taux de réponse objective de 41 % à la posologie de 3 mg/kg et un délai de réponse assez court de l'ordre de 8 semaines pour un profil de toxicité acceptable [12]. Pour le lambrolizumab, le taux de réponse toutes doses confondues était de 38 % et s'élevait à 52 % lorsque la posologie était de 10 mg/kg [13].

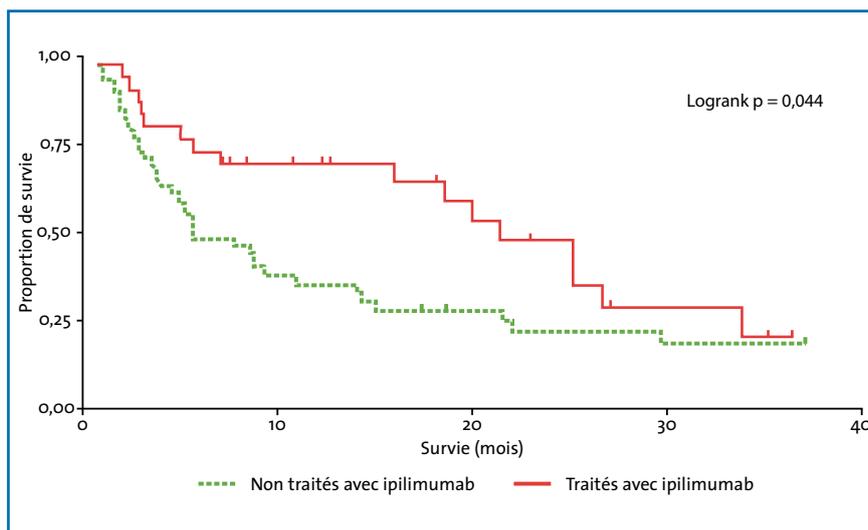


Fig. 5 : Courbe de survie de Kaplan-Meier montrant une survie médiane de 21,3 mois chez les patients traités par ipilimumab contre 4,9 mois chez ceux sans ce traitement (d'après Knisely JPS, 2012) [11].

Bien que nous ne disposions pas de données spécifiques sur l'efficacité intracérébrale des anti-PD1, l'efficacité de cette immunothérapie mérite d'être évaluée dans cette indication au vu des résultats intéressants obtenus dans le contrôle de la maladie extracérébrale.

3. Chimiothérapies

• Systémique

En cas d'échappement thérapeutique aux thérapies ciblées chez les patients BRAF mutés et à l'immunothérapie chez les non mutés, l'indication d'une chimiothérapie doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

En raison d'un bon passage de la barrière hémato-encéphalique, le temodal et la fotémustine sont prescrits en priorité chez les malades présentant des métastases cérébrales de mélanome.

>>> Temodal : hors AMM dans le mélanome, cet agent alkylant peut être prescrit seul ou en association à la radiothérapie avec une survie globale variant entre 2 et 8 mois et un taux de réponse objective inférieur à 10 % [14].

>>> Fotémustine : habituellement utilisée à la posologie de 100 mg/m² à J1, J8, J15 et J56 puis toutes les 3 semaines, les taux de réponse de cette chimiothérapie sont également inférieurs à 10 % [15].

• Intrathécale

En cas d'atteinte leptoméningée, une chimiothérapie intrathécale peut être proposée [16].

Soins de support

Les soins de support visent à améliorer la qualité de vie des patients bénéficiant ou non de traitements oncologiques spécifiques. Après évaluation des souhaits du patient et de son entourage, l'objectif est de proposer un soutien moral, physique, social et spirituel.

En cas de métastases cérébrales, les principaux symptômes rencontrés sont :
– l'hypertension intracrânienne. L'administration de corticoïdes à dose élevée (1,5 à 2 mg/kg/j) par voie orale ou intraveineuse est importante dans la phase aiguë et symptomatique. En entretien, on pourra maintenir une dose minimale efficace ;

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

– l'épilepsie. Il n'y a pas d'indication à proposer à titre systématique de traitement préventif. Néanmoins, toute crise doit conduire à la mise en route d'un traitement anticomitial au long cours. En ce qui concerne la conduite automobile, seule la commission de permis de la préfecture est apte à autoriser ou non la reprise de la conduite [1].

Malgré l'arrivée de nouvelles thérapeutiques sur le marché, la prise en charge des métastases cérébrales de mélanome reste complexe. Elle doit faire l'objet d'un dialogue constant et d'une coordination parfaite entre les différentes équipes médicales impliquées.

Bibliographie

- Référentiel ANOCEF. Mai 2014.
- 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;13:1087-1095.
- DUMMER R, GOLDINGER SM, TURTSCHI CP *et al.* Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990, 2014;50:611-621.
- FLAHERTY L, HAMID O, LINETTE G *et al.* A single-arm, open-label, expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States. *Cancer J Sudbury Mass*, 2014;20:18-24.
- BOUSSEMART L, BOIVIN C, CLAVEAU J *et al.* Vemurafenib and radiosensitization. *JAMA Dermatol*, 2013;149:855-857.
- DUCASSOU A, DAVID I, DELANNES M *et al.* Radiosensitization induced by vemurafenib. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*, 2013;17:304-307.
- FLAHERTY KT, ROBERT C, HERSEY P *et al.* Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2012;367:107-114.
- ROBERT C, DUMMER R, GUTZMER R *et al.* Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. *Lancet Oncol*, 2013;14:733-740.
- MARGOLIN K, ERNSTOFF MS, HAMID O *et al.* Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012;13:459-465.
- DI GIACOMO AM, ASCIERTO PA, PILLA L *et al.* Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012;13:879-886.
- KNISELY JPS, YU JB, FLANIGAN J *et al.* Radio-surgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg*, 2012;117:227-233.
- TOPALIAN SL, SZNOL M, McDERMOTT DF *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2014;32:1020-1030.
- HAMID O, ROBERT C, DAUD A *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 2013;369:134-144.
- AGARWALA SS, KIRKWOOD JM, GORE M *et al.* Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2004;22:2101-2107.
- JACQUILLAT C, KHAYAT D, BANZET P *et al.* Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer*, 1990;66:1873-1878.
- PAPE E, DESMEDT E, ZAÏRI F *et al.* Leptomeningeal metastasis in melanoma: a prospective clinical study of nine patients. *Vivo Athens Greece*, 2012;26:1079-1086.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Acnétrait, capsule molle

Acnétrait, capsule molle est de l'isotrétinoïne indiquée dans le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Acnétrait, capsule molle est disponible sous 4 dosages :

>>> trois spécialités génériques de Roaccutane, capsule molle

- Acnétrait Gé 5 mg
- Acnétrait Gé 10 mg
- Acnétrait Gé 20 mg

>>> une spécialité non générique: Acnétrait 40 mg

Ses quatre packagings permettent une différenciation très nette des dosages et sont facilement identifiables.

Ces médicaments nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement et font l'objet d'un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) chez les femmes en âge de procréer.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Arrow