

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



→ S. MONESTIER-GASMI,
C. GAUDY-MARQUESTE,
M.-A. RICHARD, J.-J. GROB
Service de Dermato-Vénérologie,
Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

Mélanome

1. États des lieux des cancers en France en 2014

Une synthèse des chiffres du cancer en France en 2014 est disponible sur le site de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr/soins/les-chiffres-du-cancer-en-france>). On observe entre 2005 et 2012 :

- une baisse de 1,3 % de l'incidence des cancers chez l'homme ;
- un ralentissement de la progression de l'incidence chez la femme (+0,2 %), lié à la baisse de l'incidence du cancer du sein depuis 2005 ;
- les trois cancers les plus fréquents chez l'homme sont la prostate, le poumon, le côlon-rectum, le plus meurtrier étant le poumon (21 326 cas) ;
- les trois cancers les plus fréquents chez la femme sont le sein, le côlon-rectum, le

poumon, le plus meurtrier étant le sein (11 886 cas) ;

- le taux de mortalité baisse chez l'homme (–1,5 % par an) et chez la femme (–1 % par an) ;
- le mélanome fait malheureusement encore partie des cancers dont l'incidence et la mortalité augmente, comme le myélome, les tumeurs neurologiques et le cancer du poumon chez la femme ;
- les thérapies ciblées représentent 71 % des dépenses d'anticancéreux pour le secteur public et 82 % pour le secteur commercial.

Augmentation du risque de mélanome avec le sildénafil (Viagra) ?

Le sildénafil est un inhibiteur de la phosphodiesterase 5A (PDE5), commercialisé pour le traitement des dysfonctions érectiles. L'activation de BRAF diminue l'expression de PDE5, ce qui augmenterait l'invasivité des cellules mélaniques. Une étude prospective menée chez des professionnels de santé américains – interrogés régulièrement sur divers paramètres de santé et facteurs de risque (notamment l'exposition solaire) – a servi de base pour rechercher un lien éventuel entre l'exposition au sildénafil et le risque de mélanome, par le biais d'un questionnaire réalisé en 2000 [1]. Le risque de développer un mélanome invasif était multiplié par 2,24 en cas d'exposition récente au sildénafil, mais pas le risque de carcinomes basocellulaires (CBC) ou de carcinomes épidermoïdes (CEC).

Bien que l'on ne puisse être certain d'avoir neutralisé tous les facteurs

confondants, ces résultats et le fait qu'il existe un mécanisme biologique potentiel méritent que cette association soit davantage investiguée.

Former les généralistes diminue la mortalité par mélanome ?

L'impact d'une campagne de sensibilisation des généralistes au dépistage du mélanome, couplée à des séances de formations des généralistes (32 %) par des dermatologues de la région Champagne-Ardenne, a été étudié par le biais du recueil "avant" et "après" intervention de différents paramètres histopronostiques des mélanomes, extraits d'un registre régional des cancers (indice de Breslow, pourcentage de mélanomes très épais ≥ 3 mm, etc.). Les mêmes paramètres histologiques étaient également comparés à ceux d'une région disposant d'un registre des cancers, mais n'ayant pas bénéficié des interventions auprès des médecins généralistes (Doubs, Belfort). Les généralistes assistaient à deux séances d'environ 2 h 30 de formation, incluant la projection de photos cliniques de mélanomes.

Les auteurs mettent en évidence une diminution de 32 % de l'incidence des mélanomes très épais et une augmentation de la proportion des mélanomes fins (*in situ* et < 1 mm), avec une stabilité de l'incidence des mélanomes intermédiaires (1-3 mm), tandis qu'aucun changement significatif n'était observé pour la région "contrôle" (sans intervention). Après une étude interventionnelle positive publiée en 2012 par des Allemands, celle-ci est la première étude française à

PATHOLOGIES TUMORALES CUTANÉES

objectiver un rôle potentiel d'une campagne de sensibilisation des généralistes dans la baisse d'incidence des mélanomes épais, généralement de mauvais pronostic [2].

Ganglion sentinelle

1. Ganglion sentinelle : valeur pronostique mais pas thérapeutique

La valeur pronostique de la positivité du ganglion sentinelle (GS) est clairement validée dans de nombreuses études. L'hypothèse que détecter précocement une atteinte micrométastatique ganglionnaire serait bénéfique a motivé la vaste étude randomisée MSLT-1 (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*), débutée en 1994 [3]. L'analyse finale de cette étude a été publiée cette année dans le *NEJM*, et devait mettre fin à 20 ans d'éternels débats sur l'utilité de rechercher le ganglion sentinelle, qui était devenu entretemps un *standard of care*. 1661 patients atteints de mélanome d'épaisseur supérieure à 1,2 mm étaient randomisés soit dans le bras "observation" (curage seulement si survenue d'une métastase ganglionnaire macroscopique), soit dans le bras "intervention" (GS + curage précoce si GS positif).

L'étude ne montre pas de différence de survie spécifique à 10 ans entre les deux groupes. La survie spécifique à 10 ans étant d'environ 20 % en cas d'atteinte ganglionnaire et de 80 % sans atteinte ganglionnaire. Néanmoins, la survie sans récurrence était significativement plus élevée dans le bras "intervention", que ce soit pour les mélanomes intermédiaires (1,2-3,5 mm) ou épais (> 3,5 mm). La recherche du GS améliore significativement la survie spécifique à 10 ans dans le sous-groupe de mélanomes d'épaisseur intermédiaire avec GS positif (62 % contre 41 % pour les adénopathies macroscopiques), mais pas pour le groupe mélanomes "épais" (effectif plus

réduit, n = 290). À noter qu'on ne peut tirer de vraies conclusions sur cette différence significative sur des sous-groupes non randomisés. Pour expliquer cette absence de différence de survie, les auteurs mettent en avant le faible taux d'atteinte ganglionnaire (20 %) retrouvé dans les mélanomes d'épaisseur intermédiaire, ayant pu diminuer la puissance de l'étude.

Quelles que soient les conclusions de cette vaste étude interventionnelle, il paraît désormais difficile de ne pas réaliser cette technique intégrée dans tous les essais cliniques et qui permet de mieux cibler les patients à haut risque, notamment pour les traitements adjuvants.

2. Mélanomes du sujet âgé : plus agressifs, mais moins de GS positifs

Les mélanomes des sujets âgés ont tendance à être plus épais, plus souvent ulcérés et à plus forte activité mitotique. L'âge est un facteur pronostique indépendant de l'épaisseur, de la topographie et du sexe. Une analyse de plus de 7700 cas de mélanomes de stades I et II, inclus dans la base de données *AJCC* et ayant bénéficié de la technique du ganglion sentinelle, montre [4] :

- une faible incidence de GS positifs malgré une plus forte mortalité chez les sujets âgés ;
- une plus grande incidence de GS positifs malgré une mortalité plus basse chez les sujets jeunes.

Ces constatations peuvent sembler paradoxales, mais les auteurs suggèrent que les comportements biologiques des tumeurs, notamment les mécanismes métastatiques ou dans la réponse immune, seraient différents suivant l'âge du patient. Ils évoquent aussi la possible difficulté de retrouver le GS dans certaines topographies plus fréquentes chez les sujets âgés, comme la région "tête et cou" pouvant interférer avec ces résultats.

Immunothérapie

1. Ipilimumab : données à long terme et quel bénéfice du retraitement ?

Des données de survie à long terme (suivi > 5 ans) de patients traités par ipilimumab dans six essais thérapeutiques (à différentes doses, avec possibilité de retraitement ou de maintenance) confirment une efficacité à long terme de l'ipilimumab [5]. Pour la dose de 3 mg/kg, les taux de survie à 5 ans étaient entre 12-16 % pour les patients prétraités et de 26 % pour les patients naïfs.

Dans un petit groupe de patients (n = 122), un retraitement par ipilimumab suivant le schéma d'induction a permis d'obtenir à nouveau un bénéfice (taux de réponse objective de 23 %, taux de contrôle de la maladie de 48,5 %), avec un profil de toxicité similaire aux patients non retraités (fréquence d'effets indésirables immuns sévères variant de 5,9 % à 25 % suivant la dose).

La possibilité d'obtenir des réponses durables sous immunothérapie est maintenant bien établie, mais l'absence de marqueurs prédictifs de réponse sous ipilimumab est un handicap pour ce traitement coûteux et à la toxicité non négligeable.

2. Ipilimumab et mélanome muqueux : expérience de l'ATU italienne

Les mélanomes muqueux sont souvent diagnostiqués tardivement, ont un pronostic sombre (survie à 5 ans de 25 %), sont rarement porteurs de mutation BRAF, et sont généralement exclus des essais thérapeutiques. Sur 855 patients traités par ipilimumab dans le cadre de l'ATU italienne, 69 patients atteints de mélanome muqueux métastatiques ont été évalués selon les critères *irRC* (*Immune-related response criteria*), montrant un taux de réponse objective de 12 % et un taux de contrôle de la maladie de 36 %. Avec un suivi médian

de 21 mois, la médiane de survie était de 6,4 mois et le taux de survie à 1 an de 35 % [6].

3. Des facteurs génétiques impliqués dans la réponse aux anti-CTLA4 ?

Le mélanome est une tumeur à très haute charge mutationnelle comparée aux autres tumeurs solides, avec présence de nombreux néo-antigènes tumoraux.

Une étude de séquençage complet de l'exon tumoral (permettant d'identifier des mutations somatiques sur les tumeurs) de patients traités par anti-CTLA4 met en évidence, pour la première fois, des différences entre les patients répondeurs et non répondeurs, permettant d'espérer un jour de prédire les candidats potentiels à l'immunothérapie [7]. Chez les patients "répondeurs" aux anti-CTLA4, une forte charge mutationnelle tumorale et la présence de certains néo-antigènes tumoraux étaient plus spécifiquement associées à une meilleure réponse tumorale : les auteurs parlent de "signature génétique". Certains de ces néo-antigènes, semblant très proches d'antigènes viraux, seraient ainsi capables d'initier une réponse cellulaire T médiée par le complexe majeur d'histocompatibilité de type I, d'où activation de la cellule T, d'où expression de la molécule CTLA4 à la surface de la cellule. Ce qui explique qu'en l'absence de ces néo-antigènes tumoraux, les anti-CTLA4 ne fonctionneraient pas.

4. Ipilimumab et BRAF inhibiteurs : quelle séquence optimale ?

La France est le seul pays à avoir restreint l'accès des patients porteurs de la mutation BRAF à l'ipilimumab, au prétexte d'absence de données suffisantes sur son efficacité dans ce groupe de patients, bien que le statut mutationnel n'influence pas *a priori* la réponse à l'ipilimumab. En fonction de l'agressivité du mélanome, il ne paraît pas déraisonnable de proposer une immunothérapie en

première ligne, même chez des patients BRAF mutés pour lesquels on souhaite "réserver" les BRAF inhibiteurs (BRAFi) en cas de maladie rapidement évolutive. La question de la meilleure séquence de traitement (ipilimumab d'abord puis BRAFi, ou l'inverse) reste en suspens car la méthodologie est délicate, faisant intervenir des paramètres d'évolutivité tumorale, variables d'un patient à l'autre et variable dans le temps chez un même patient.

Les études disponibles sont pour l'instant rétrospectives, donc soumises à des biais de sélection, comme cette étude publiée dans *Cancer*, portant sur 274 patients BRAF mutés traités par BRAFi et analysés en distinguant deux groupes [8] :

- 32 patients traités d'abord par immunothérapie (IT) puis BRAFi,
- 242 patients traités d'abord par BRAFi.

Il est important de noter que ces groupes n'étaient pas comparables : plus de LDH élevées et de métastases cérébrales dans le groupe BRAFi en premier. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence de survie globale ou de survie sans récurrence entre les deux groupes, les taux de réponse aux BRAFi étaient similaires chez les patients précédemment traités par IT. En revanche, pour le sous-groupe de 40 patients traités par IT après échec des BRAFi, les réponses étaient faibles et le pronostic sombre, probablement en rapport avec le délai d'action généralement plus long de l'ipilimumab. Plusieurs essais "séquentiels" sont actuellement en cours pour tenter de répondre à cette question importante, notamment depuis l'arrivée des anti-PD1 au délai d'action plus rapide.

5. Anti-PD1 : l'immunothérapie pour tous ?

Avec des résultats présentés à l'ASCO et publiés dans le *NEJM* en 2013, les anti-PD1 avaient suscité beaucoup d'espoir l'année passée. À nouveau en 2014, cette

immunothérapie de dernière génération est sur le devant de la scène dans le mélanome, avec deux publications majeures et deux AMM aux États-Unis – depuis septembre pour le pembrolizumab (Keytruda) et décembre pour le nivolumab (Opdivo) – mais également d'excellents résultats dans le lymphome de Hodgkin [9].

PD1 (*Programmed death-1*) est un récepteur exprimé par les lymphocytes activés qui joue un rôle de régulation négative sur les cellules T. Il est impliqué directement au niveau de l'interaction entre la cellule T et la cellule cancéreuse. En bloquant cette régulation négative, les anticorps monoclonaux anti-PD1 vont restaurer l'activation des cellules effectrices T pour aboutir à une réponse antitumorale. Cependant, comme les anti-CTLA4 (ipilimumab), les anti-PD1 sont susceptibles d'induire des réactions immunes indésirables. Les anti-PD1 présentent quatre avantages majeurs : ne pas limiter leur action à une catégorie de mélanomes (contrairement aux thérapies ciblées qui requièrent la présence de mutations ciblées), avoir un délai d'action rapide (contrairement à l'ipilimumab), avoir une durée d'action prolongée (contrairement aux thérapies ciblées où l'acquisition de résistances est très fréquente) et avoir un profil de tolérance meilleur que l'ipilimumab (cf. **tableau I** p. 4).

● Nivolumab : le plus long recul avec un anti-PD1

La première publication sur un anti-PD1, le nivolumab, dans des tumeurs solides était parue en 2012. Les meilleurs taux de réponse objective (28 %) étaient observés pour les patients atteints de mélanome (le plus souvent lourdement prétraités). Les données à long terme (suivi médian 20 mois, suivi maximal 4,3 ans) portant sur le sous-groupe de 107 mélanomes, publiées en 2014, montrent une survie médiane de plus de 16 mois, une survie à 1 an de 62 % et une survie à 2 ans de 43 % [10].

PATHOLOGIES TUMORALES CUTANÉES

	Immunothérapie	Thérapies ciblées
Forces	<ul style="list-style-type: none"> ● Réponses durables ● Survie prolongée ● Pas de restriction moléculaire 	<ul style="list-style-type: none"> ● Taux de réponse élevés ● Rapidité d'action
Faiblesses	<ul style="list-style-type: none"> ● Taux de réponse plus faibles ● Délai d'action ● Difficulté d'identifier les potentiels répondeurs ● Toxicité immunologique 	<ul style="list-style-type: none"> ● Échappement fréquent* ● Restriction moléculaire ● Prise orale continue

TABLEAU 1 : Forces et faiblesses de l'immunothérapie et des thérapies ciblées dans le mélanome (d'après McDermott *et al.*, *Cancer Treatment Reviews*, 2014;40:1056-1064). * Mais existence de patients "long répondeurs".

Le meilleur taux de réponse (41 %) était obtenu avec la dose de 3 mg/kg, dose retenue pour la commercialisation. Chez les patients ayant obtenu une réponse objective (31 %), la durée médiane de réponse était de 2 ans. Les effets indésirables principaux étaient : asthénie, rash, diarrhée, avec les mêmes EI immuns qu'avec l'ipilimumab, à l'exception de cas de pneumopathies interstitielles (3,7 %), exceptionnelles avec l'ipilimumab. La fréquence des EI sélectionnés reliés au traitement et classés comme sévères (grade 3 ou 4 [(G3/4)] était de 5 % seulement.

● **Patients en échec après ipilimumab : supériorité du nivolumab sur la chimiothérapie**

405 patients atteints de mélanome en échec de traitement par ipilimumab étaient traités par nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours jusqu'à progression), ou par chimiothérapie standard dans une étude de phase III randomisée. Le taux de réponse objectif était de 32 % pour le nivolumab contre 11 % pour la chimiothérapie (évaluation selon les critères RECIST, avec relecture centralisée). Le profil de tolérance du nivolumab était tout à fait acceptable, avec seulement 9 % d'EI sévères (G3/4) reliés au traitement dont 2 % de pneumopathies immunologiques sans G3/4 (Weber *et al.*, ESMO 2014).

● **Dacarbazine versus nivolumab en première ligne : définitivement plus un traitement de référence !**

Une étude de phase III a comparé en double aveugle l'efficacité du nivolumab (3 mg/kg tous les 15 j + placebo) *versus* dacarbazine (1 000 mg/kg toutes les 3 semaines + placebo) chez 418 patients atteints de mélanome métastatique sans mutation BRAF et naïfs de traitement (exclusion des métastases cérébrales actives; environ 2/3 de patients de stades M1C et 1/3 ayant des taux de LDH élevés) [11]. La survie globale à 1 an était significativement meilleure sous nivolumab (72,9 % *versus* 42,1 % ; *hazard ratio* de décès 0,42). La médiane de survie sans progression était de 5,1 mois sous nivolumab contre 2,2 mois sous dacarbazine (HR 0,43 ; IC 95 % 0,34 à 0,56 ; $p < 0,001$). Le taux de réponse globale était de 40 % pour le nivolumab contre 13,9 % pour la dacarbazine (critères RECIST), avec des taux de réponse satisfaisants chez les patients n'exprimant pas le ligand PDL1 sur la tumeur (stratification préalable). Les EI les plus fréquents sous nivolumab étaient : asthénie (20 %), prurit (17 %), nausée (16,5 %), avec seulement 11,7 % d'EI G3 ou 4 dont 1 % de diarrhées G3/4 et 1 % de cytolyses hépatiques G3/4.

Ce taux de réponse, plus élevé (40 %) que dans les études antérieures, est pro-

bablement lié au fait que les patients étaient naïfs et BRAF *wild-type*. Cette étude confirme une rapidité d'action inhabituelle avec l'ipilimumab (temps médian de réponse objective de 2,1 mois) et un profil de tolérance très favorable.

● **Pembrolizumab après échec de l'ipilimumab : pas de différence entre 2 mg/kg et 10 mg/kg**

Le pembrolizumab, initialement appelé lambrolizumab, avait suscité un grand enthousiasme en 2013 avec ses premiers résultats présentés à l'ASCO et sa désignation par la FDA comme "breakthrough therapy", justifiant un développement accéléré. Une expansion de cohorte de la phase I randomisait 173 patients suivant deux doses de pembrolizumab : 2 et 10 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression [12]. On n'observait pas de différence en termes de taux de réponse (26 %) ou de taux de survie à 1 an (environ 60 %) ni dans la fréquence des EI : 9 % d'EI sévères liés au traitement. Les EI les plus fréquents quel que soit le grade, étaient : fatigue (33-37 %), prurit (19-26 %), rash (18 %). La fréquence des pneumopathies interstitielles était inférieure à 1 %. Seulement 18 % des patients étaient porteurs de mutation BRAF, ce qui rend toute interprétation de l'efficacité chez ces patients difficile. Cette étude a permis la commercialisation aux États-Unis en septembre 2014 chez les patients réfractaires à l'ipilimumab.

6. Expression de PDL1 comme marqueur prédictif de réponse aux anti-PD1 ?

La première étude de phase I avec le nivolumab suggérait une association entre la réponse au traitement et l'expression de PDL1, le ligand de PD1, sur la tumeur. Même si cette association est retrouvée dans d'autres cancers (comme le cancer du poumon [13]), les derniers résultats dans le mélanome – présentés à l'ASCO 2014 – sont plus

mitigés, et il est improbable que cette expression PDL1 tumorale soit utilisée comme marqueur prédictif de réponse, car même si les patients répondeurs ont tendance à avoir une expression plus importante de PDL1, il existe un nombre non négligeable de patients qui répondent au traitement, même en l'absence de marquage PDL1. Des problèmes de seuil de de détection ou d'hétérogénéité de l'expression au sein de la tumeur peuvent expliquer ces résultats. D'autres paramètres, comme l'infiltrat cellulaire T CD8+ de la tumeur, pourraient également être associés à une réponse sous anti-PD1 [14].

7. Accès des anti-PD1 après échec des BRAFi, sans passer par la case "ipilimumab": cadeau de Noël 2014 !

Depuis la disponibilité des anti-PD1 en ATU en juillet 2014 (indiqués chez les patients en échec d'ipilimumab), les patients français BRAF mutés se sont vus systématiquement refuser pendant 6 mois l'accès direct aux anti-PD1, partant du principe qu'ils devaient avoir reçu d'abord de l'ipilimumab, alors que l'accès à l'ipilimumab leur était refusé du fait de leur statut mutationnel (position française exclusive). Depuis fin décembre 2014, les prescripteurs d'anti-PD1 ont reçu l'autorisation de prescrire les anti-PD1 après échec des BRAFi, faisant gagner un temps précieux à des patients métastatiques, et épargnant à la collectivité le poids financier d'un traitement par ipilimumab (80 000 à 100 000 euros les quatre perfusions, suivant le poids du patient), d'autant qu'actuellement un des deux anti-PD1 est délivré gratuitement en ATU.

Thérapies ciblées

1. Vemurafenib : extension de l'étude pivot BRIM3

Le vemurafenib (Zelboraf) est le premier BRAF inhibiteur disponible

depuis 2011, sur la base d'une amélioration de la survie démontrée par rapport à la dacarbazine (étude BRIM3) chez 675 patients métastatiques porteurs d'une mutation BRAF naïfs de traitement. Une mise à jour des données de tolérance et d'efficacité est publiée, avec une médiane de suivi de 12,5 mois. Un *cross-over* était tardivement accepté en cours d'essai, et seulement 25 % des patients ayant progressé sous dacarbazine ont pu accéder au vemurafenib [15]. Dans le bras vemurafenib, la médiane de survie globale était de 13,5 mois (HR 0,70) et la médiane de survie sans progression était de 6,9 mois, soit des chiffres un peu inférieurs à l'analyse précédente (effet du *cross-over* probable). Les chiffres étaient sensiblement identiques pour les mutations V600E ou V600K (8,6 % des patients), alors que la plupart des autres études semblent montrer un plus mauvais pronostic et une moins bonne efficacité des BRAFi en cas de mutation V600K. La fréquence des EI était également actualisée (**tableau II**), avec notamment un taux de CEC de 19 %.

2. Vemurafenib : que nous apportent les études "dans la vraie vie" ?

Les données issues de programme d'ATU ou d'utilisation "dans la vraie vie" nous permettent d'avoir des informations supplémentaires de tolérance, mais aussi dans des situations généralement exclues des essais thérapeutiques pivots.

Ainsi, une vaste étude multicentrique portant sur plus de 3 200 patients, traités par vemurafenib entre 2011 et 2013, retrouve un profil de tolérance assez proche de celui des essais cliniques (**tableau II**). Toutefois, on notait une fréquence moins grande des carcinomes cutanés (14 % contre 26 et 19 % dans les essais BRIM2 et BRIM3), de la toxicité hépatique et de la diarrhée (effet de sous-déclaration ?). La durée médiane de traitement était de 5,6 mois, et les taux de réponses étaient moins bons que ceux de BRIM3 (réponse objective 34 % contre 57 %), ce qui n'est pas surprenant compte tenu de l'inclusion de patients avec facteurs pronostiques péjoratifs (23 % de métastases cérébrales, 50 % de

	Phase III BRIM3 (Mc Arthur <i>et al.</i> 2014) n = 337		ATU/vraie vie (Larkin <i>et al.</i> 2014) n = 3 222	
	Tous grades	Grades 3 ou 4	Tous grades	Grades 3 ou 4
Rash	32 %	6 %	49 %	5 %
Arthralgies	50 %	6 %	39 %	3 %
Fatigue	43 %	3 %	34 %	3 %
Photosensibilité	37 %	4 %	31 %	2 %
Alopécie	?		26 %	< 1 %
Nausées	36 %	2 %	19 %	1 %
Diarrhée	28 %	1 %	16 %	< 1 %
Toxicité hépatique	25 %	11 %	13 %	5 %
Hyperkératose plantaire	?		19 %	< 1 %
Papillomes	28 %	< 1 %	15 %	
Carcinomes/KA	19 %		14 %	

TABEAU II : Fréquence des principaux effets indésirables sous vemurafenib dans l'essai pivot BRIM3 et dans la vraie vie.

patients prétraités, 10 % de patients avec ECOG PS \geq 2). Toutefois, la médiane de survie sans progression (5,6 mois) et la survie globale (12 mois) étaient proches de celles de BRIM3 [16].

En 2013, l'arrivée du concurrent dabrafenib (Tafinlar), aux résultats globalement similaires (quoiqu'ayant un profil de toxicité légèrement différent), a permis à l'ANSM de faire réduire de plus de 20 % le prix du Zelboraf dont le coût de traitement mensuel devient, depuis début janvier 2015, plus proche de celui du Tafinlar (aux alentours de 7 100 €).

3. Vemurafenib et métastases cérébrales : peu de données prospectives

Les patients avec métastases cérébrales étaient exclus de l'étude pivot du vemurafenib (BRIM3). Le dabrafenib a fait l'objet d'une évaluation spécifique dans les métastases cérébrales, montrant des taux de réponses variables suivant si les patients étaient naïfs ou déjà traités au plan cérébral, et du type de mutation (moins efficace sur les mutations V600K que V600E). Le taux de réponse objective (CR + PR) était de 39 % pour les patients V600E naïfs et de 31 % pour les patients déjà traités au niveau cérébral. La survie globale était de 8 mois et la survie sans progression de 4 mois pour les patients V600E mutés.

Une étude ouverte bicentrique portant sur 24 patients BRAF muté traités par vemurafenib, avec atteinte cérébrale (assez sévères car en échec d'au moins un traitement cérébral et sous corticostéroïdes), rapporte une survie sans progression médiane de 3,9 mois, une survie médiane de 5,3 mois, un taux de réponse partielle intracrânienne de 42 % et une stabilité dans 38 % [17].

Une étude de phase II présentée au congrès SMR (*Society for Melanoma Research*) en 2013 et aux JDP en 2014, portant sur 146 mélanomes avec atteinte

cérébrale traités par vemurafenib en ouvert, a montré des taux de réponses intracrâniennes objectives de 18 à 20 %, suivant si les patients étaient naïfs ou non de traitement cérébral, avec une médiane de survie de 6,4 mois. Plusieurs études de phase II sur l'intérêt de BRAFi ou de combinaison BRAFi + MEKi dans les métastases cérébrales sont en cours.

4. BRAF inhibiteurs compatibles avec la radiochirurgie stéréotaxique ?

Des cas de nécroses post-radiques survenues chez des patients sous BRAFi, traités essentiellement par radiothérapie conventionnelle, ont été décrits. La demi-vie du vemurafenib étant relativement longue, suspendre ce traitement 15 jours avant et après les séances d'irradiation revient à faire une pause substantielle dans le traitement systémique. Plusieurs articles vont dans le sens de l'absence de surtoxicité chez des patients sous BRAFi recevant un traitement par radiochirurgie stéréotaxique pour métastases cérébrales [18, 19]. Des essais cliniques d'association BRAFi + radiochirurgie stéréotaxique sont également en cours.

5. Toxicité oculaire du vemurafenib

Une revue des effets indésirables oculaires survenus sous vemurafenib, dans les essais de phase I, II et III dans le mélanome métastatique (n = 568), rapporte une fréquence d'EI oculaires de 22 %, les plus fréquents étant l'uvéite (4 %), la conjonctivite (2,8 %) et la sécheresse oculaire (2 %), compatibles avec la poursuite du traitement. Le mécanisme reste inconnu : stimulation immunitaire, libérations d'antigènes communs entre le mélanocyte et la choroïde [20] ?

6. Thérapies ciblant BRAF : combinaison versus monothérapie = 3 à 0 !

L'avènement des thérapies ciblées dans le mélanome avec l'arrivée du vemurafenib en 2011 a profondément changé

le paysage thérapeutique, mais le développement de résistance généralement au bout de 6 à 8 mois de traitement a conduit à proposer des associations de thérapies ciblées pour agir à différents niveaux de la voie de signalisation des MAP kinases. Trois études majeures de phase III, évaluant des combinaisons de thérapies ciblées en première ligne pour des mélanomes de stade III/IV BRAF mutés, ont été rendues publiques en 2014. Les designs étaient similaires et les populations globalement comparables à quelques différences près. Ces trois études démontrent la supériorité de l'association BRAFi + MEKi *versus* BRAFi, en termes de taux de réponse (majoration de plus de 10 %) et de maintien de la réponse (doublement de la médiane de durée de réponse), avec toutefois des modifications notables des profils de tolérance (*tableau III*).

L'étude COMBI-D, portant sur 423 patients mutés V600K/E, a comparé en première ligne l'association dabrafenib (BRAFi) + trametinib (MEKi) *versus* dabrafenib + placebo en double aveugle [21]. L'objectif principal a été atteint, avec une médiane de 9,3 mois de survie sans progression (SSP) pour la combinaison contre 8,8 pour le dabrafenib seul (HR 0,75 soit une réduction du risque de progression/décès de 25 %), la différence étant bien plus marquée dans le sous-groupe avec LDH élevées. Les taux de réponses sous combinaison étaient également significativement supérieurs : 67 % contre 51 % dont 10 % de réponses complètes. Avec un suivi médian de 9 mois, les données de survie globale sont immatures, et risquent d'être perturbées par le *cross-over* secondairement autorisé du fait de la supériorité de la combinaison. Comme observé chez la souris et dans les études de phase I/II, la combinaison réduisait notablement les hyperproliférations (papillomes, kératoacanthomes, carcinomes et hyperkératoses plantaires), mais la fréquence de certains EI a été notablement augmentée, notamment fièvre (51 %), frissons

PATHOLOGIES TUMORALES CUTANÉES

	COMBI-D		COMBI-V		coBRIM	
Source	Long <i>et al. NEJM</i> 2014		Robert <i>et al. NEJM</i> 2014		Larkin <i>et al. NEJM</i> 2014	
Phase	III		III		III	
Promoteur	GSK		GSK		ROCHE	
Agent	D	D + T	V	D + T	V	V + C
Nombre de patients	212	211	352	352	248	247
Réponses complètes + partielles	51 %	67 %	51 %	64 %	45 %	68 %
Réponses complètes	9 %	10 %	8 %	13 %	4 %	10 %
SSP (mois)	8,8	9,3	7,3	11,4	6,2	9,9
HR P/D	0,75		0,56		0,51	
HR SG	0,63		0,69		0,65	
Arrêt pour effets secondaires	5 %	9 %	12 %	13 %	12 %	13 %
Caractéristiques population						
V600E	85 %		90 %		70 %	
V600K	15 %		10 %		10-13 %	
M1C	66 %		61 %		60 %	
LDH > N	35 %		33 %		56 %	
LDH ≤ N	65 %		67 %		44 %	
Pas d'atteinte viscérale	26 %				22 %	

TABLEAU III : Résultats et caractéristiques des populations des trois essais de combinaisons BRAFi + MEKi dans le mélanome métastatique. D : dabrafenib ; T : tramétinib ; V : vemurafenib ; C : cobimétinib ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; HR : *hazard ratio*.

(30 %) et hypertension artérielle (22 %), mais sans signal d'alarme ophtalmologique. Ces résultats ont permis l'AMM de la combinaison aux États-Unis en janvier 2014.

L'étude COMBI-V, portant sur 704 patients, a comparé en ouvert l'association dabrafenib (BRAFi) + tramétinib (MEKi) au vemurafenib [22]. L'objectif principal étant atteint au moment de

l'analyse intermédiaire (différence de survie globale en faveur de la combinaison avec un HR 0,69), l'étude a été prématurément arrêtée, et les patients sous vemurafenib ont eu accès à la combinaison. Le SSP sous combinaison était de 11,4 mois contre 7,3 sous vemurafenib (HR 0,56) et, là encore, les taux de réponses étaient supérieurs pour l'association : 64 % contre 51 % (13 % de RC sous combinaison). La durée médiane

de réponse était quasiment doublée : 13,8 contre 7,5 mois. Côté tolérance, on observait les mêmes différences que dans l'étude précédente avec toutefois :
– plus de nausées et de baisse de la fraction d'éjection ventriculaire pour la combinaison ;
– plus de photosensibilité, arthralgies, rash et alopecie dans le groupe vemurafenib.

Enfin, l'étude coBRIM, portant sur 495 patients naïfs, a comparé en aveugle l'association vemurafenib (BRAFi) + cobimétinib (MEKi) au vemurafenib + placebo [23]. La SSP était de 9,9 mois pour la combinaison contre 6,2 pour le vemurafenib (HR à 0,51). Les taux de réponse globale étaient de 68 % contre 45 % pour la monothérapie (dont 10 % de RC pour la combinaison et 4 % pour la monothérapie). Là encore, les données de survie sont immatures. Les EI plus fréquemment observés dans la combinaison étaient : rétinoopathies séreuses, diarrhées et nausées, photosensibilité, élévation des transaminases et des CPK

7. Mélanomes choroïdiens et thérapie ciblée anti-MEK : résultats très modestes

Les mélanomes choroïdiens ont un pronostic et un profil moléculaire différents des mélanomes cutanés (80 % de mutations GNAQ ou GNA11), et sont donc généralement exclus des essais thérapeutiques. Un essai randomisé portant sur plus de 100 patients atteints de mélanomes choroïdiens a comparé l'efficacité d'un MEKi, le selumétinib à une chimiothérapie standard (dacarbazine ou témzolomide), avec possibilité de *switch* par selumétinib pour les patients ayant progressé sous chimiothérapie [24]. La médiane de survie sans progression était de 7 semaines pour la chimiothérapie *versus* 15,9 semaines pour le selumétinib, mais sans différence significative en termes de survie globale (9,1 mois pour la chimiothérapie et 11,8 mois pour le selumétinib ; $p = 0,09$), même si la fré-

quence des réponses partielles était plus importante sous selumetinib (14 %) que sous chimiothérapie (0 %).

8. L'avenir : combinaisons ou traitements séquentiels ?

Dès l'arrivée du vemurafenib en 2011, l'espoir de combiner les avantages respectifs des BRAFi (efficacité rapide) et de l'immunothérapie (durabilité de la réponse) a motivé plusieurs essais cliniques d'association. Malheureusement, certains d'entre eux ont dû être arrêtés prématurément pour surtoxicité (hépatique, colique, etc.). Toutefois, avec l'arrivée des anti-PD1 et leur meilleur profil de tolérance par rapport aux anti-CTLA4, l'intérêt des combinaisons ou de traitements séquentiels est relancé [25].

9. Injections intralésionnelles de rose Bengale : un nouveau partenaire pour les combinaisons ?

De nouvelles thérapeutiques intralésionnelles sont en train d'émerger dans le mélanome, montrant le plus souvent une bonne tolérance et une potentielle action sur des lésions à distance. Parmi ces agents, le rose Bengale (PV-10) est un colorant initialement utilisé en ophtalmologie qui a montré une action antitumorale par voie intralésionnelle [26]. Dans une étude de phase I portant sur 26 métastases de mélanome, on observait 36 % de réponses complètes, 12 % de réponses partielles et 28 % de stabilité, ainsi que des réponses sur des lésions non injectées (*bystander responses*), probablement par un mécanisme d'action immunologique. Dans une étude de phase II portant sur 80 patients atteints de mélanome (y compris des stades IV), le taux de réponse sur les lésions injectées était de 49 % et de 37 % sur les lésions non injectées. La tolérance de ces traitements locaux est bonne et l'association à d'autres traitements systémiques, notamment immunothérapie, est une perspective intéressante en cours de développement.

Carcinomes

1. Chirurgie supérieure à l'imiquimod dans les CBC superficiels et nodulaires

Une étude multicentrique randomisée britannique, non promue par l'industrie pharmaceutique, a comparé l'efficacité de l'imiquimod à la chirurgie dans 501 CBC superficiels ou nodulaires, non récidivés et situés en zone non à risque [27]. L'imiquimod était appliqué quotidiennement pendant 6 semaines dans les formes superficielles et pendant 12 semaines dans les formes nodulaires. À 3 ans, la chirurgie (marges de 4 mm) permettait un succès dans 98 % des cas contre 84 % avec l'imiquimod (81,8 % pour les CBC nodulaires et 85,1 % pour les CBC superficiels), sans différence retrouvée en termes de résultat cosmétique selon l'avis du patient. La chirurgie reste bien le *gold standard* dans ces formes de CBC à risque faible.

2. Sonidegib : l'autre inhibiteur de Hedgehog dans les CBC

Impliquée dans la physiopathologie du carcinome basocellulaire (CBC), la voie de signalisation Hedgehog (Hh) est la cible de thérapies ciblées orales. Cette voie joue un rôle clé dans l'embryogenèse de différents tissus (cerveau, os, muscles). Le vismodegib est le premier inhibiteur de Hh (Hhi) à avoir obtenu l'AMM en 2013 dans les CBC localement avancés (CBCla) ou métastatiques, sur la base de taux de réponse objective (pour les CBCla) variant de 43 % (dans l'étude ERIVANCE) à 57 % (dans l'étude STEVIE).

Le sonidegib (anciennement LDE225) est un autre Hhi dont les résultats de phase I ont été publiés cette année. Cette étude d'escalade de doses portant sur 103 patients atteints de tumeurs solides (dont 16 CBC) confirme le profil de tolérance des autres Hhi : crampes, élévation des CPK (32 % toutes doses

confondues), dysgueusie, anorexie, nausées, fatigue, alopecie. Le taux de réponses partielles dans les CBC était de 37,5 % [28]. Lors du congrès de l'ASCO 2014, ont été présentés les résultats de l'étude de phase II comparant l'efficacité de deux doses de sonidegib (200 mg/j *versus* 800 mg/j) chez 194 CBC localement avancés (CBCla) et 34 CBC métastatiques. Pour les CBCla, le taux de réponse objective (RP + RC) était de 45 % dans le bras 200 mg/j et de 35 % dans le bras 800 mg/j. Les taux de réponse objectif étaient moindres dans la population CBC métastatiques (respectivement 15 % et 17 %).

3. Cas de carcinomes épidermoïdes "explosifs" sous Erivedge

Depuis la commercialisation de l'Erivedge aux États-Unis en 2012 et en Europe en 2013, plusieurs publications font état de cas de carcinomes épidermoïdes survenus sous traitement par Erivedge (CBC ne relevant pas de la chirurgie). Les CEC et les CBC partageant comme facteurs de risques l'âge et les antécédents d'exposition solaire, ces descriptions peuvent ne pas paraître significatives, mais plusieurs cas de CEC explosifs sous Erivedge sont survenus dont un cas publié cette année par nos confrères lyonnais [29]. Même si l'imputabilité du vismodegib n'est pas encore élucidée, il paraît nécessaire de rester vigilants et de biopsier toute lésion qui n'évoluerait pas favorablement sous vismodegib, tout comme il est recommandé de rebiopsier un CBC avant la mise en route du traitement.

4. Kératoses actiniques : PTD mieux que Solaraze !

200 patients atteints de kératoses actiniques (KA) du visage ou du scalp étaient traités soit par photothérapie dynamique (PTD), soit par Solaraze (90 jours), dans une étude monocentrique italienne randomisée [30]. En cas de persistance de KA dans le bras PTD

PATHOLOGIES TUMORALES CUTANÉES

(soit 42 % des cas), une deuxième séance à 3 mois était réalisée. Au jour 90, on observait 68 % de patients avec réponse complète sous PTD *versus* 27 % sous Solaraze. L'analyse par lésions, ajustée sur le grade des KA, montrait un taux de réponse complète de 86 % pour la PTD *versus* 52 % pour le Solaraze. Les résultats à 1 an étaient inférieurs : 56 % de lésions en réponse complète pour la PTD contre 21 % pour le Solaraze. Ces résultats sont assez concordants avec les résultats existants, et les faibles performances du Solaraze étaient déjà pointées dans la revue de la *Cochrane Library* publiée en 2012.

Bibliographie

- LI WQ, QURESHI AA, ROBINSON KC *et al.* Sildenafil Use and Increased Risk of Incident Melanoma in US Men: A Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med*, 2014;174:964.
- GRANGE F, WORONOFF AS, BERA R *et al.* Efficacy of a general practitioner training campaign for early detection of melanoma in France. *Br J Dermatol*, 2014;170:123-129.
- MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;370:599-609.
- BALCH CM, THOMPSON JF, GERSHENWALD JE *et al.* Age as a Predictor of Sentinel Node Metastasis among Patients with Localized Melanoma: An Inverse Correlation of Melanoma Mortality and Incidence of Sentinel Node Metastasis Among Young and Old Patients. *Ann Surg Oncol*, 2014;21:1075-1081.
- LEBBE C, WEBER JS, MAIO M *et al.* Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol*, 2014;25:2277-2284.
- DEL VECCHIO M, DI GUARDO L, ASCIERTO PA *et al.* Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer*, 2014;50:121-127.
- SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOUB T *et al.* Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:2189-2199.
- ACKERMAN A, KLEIN O, McDERMOTT DF *et al.* Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors: Sequencing of Melanoma Therapies. *Cancer*, 2014;120:1695-1701.
- ANSELL SM, LESOKHIN AM, BORRELLO I *et al.* PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*, 2015;372:311-319.
- 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.
- ROBERT C, LONG GV, BRADY B *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*, 2015;372:320-330.
- ROBERT C, RIBAS A, WOLCHOK JD *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 2014;384:1109-1117.
- HERBST RS, SORIA JC, KOWANETZ M *et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*, 2014;515:563-567.
- TUMEH PC, HARVIEW CL, YEARLEY JH *et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 2014;515:568-571.
- McARTHUR GA, CHAPMAN PB, ROBERT C *et al.* Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*, 2014;15:323-332.
- LARKIN J, DEL VECCHIO M, ASCIERTO PA *et al.* Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*, 2014;15:436-444.
- DUMMER R, GOLDINGER SM, TURTSCHI CP *et al.* Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*, 2014;50:611-621.
- GAUDY-MARQUESTE C, CARRON R, DELSANTI C *et al.* On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol*, 2014;25:2086-2091.
- AHMED KA, FREILICH JM, SLOOT S *et al.* LINAC-based stereotactic radiosurgery to the brain with concurrent vemurafenib for melanoma metastases. *J Neurooncol*, 2015;122:121-126. doi: 10.1007/s11060-014-1685-x. Epub 2014 Dec 18.
- CHOE CH, McARTHUR GA, CARO I *et al.* Ocular Toxicity in BRAF Mutant Cutaneous Melanoma Patients Treated With Vemurafenib. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:831-837.e2.
- LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1877-1888.
- ROBERT C, KARASZEWSKA B, SCHACHTER J *et al.* Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*, 2015;372:30-39.
- LARKIN J, ASCIERTO PA, DRÉNO B *et al.* Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1867-1876.
- CARVAJAL RD, SOSMAN JA, QUEVEDO JF *et al.* Effect of Selumetinib vs Chemotherapy on Progression-Free Survival in Uveal Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2014;311:2397.
- ANTONIA SJ, LARKIN J, ASCIERTO PA. Immunology Combinations: A Review of Clinical Experience and Future Prospects. *Clin Cancer Res*, 2014;20:6258-6268.
- ROSS MI. Intralesional therapy with PV-10 (Rose Bengal) for in-transit melanoma: Therapies for Melanoma. *J Surg Oncol*, 2014;109:314-319.
- BATH-HEXTALL F, OZOLINS M, ARMSTRONG SJ *et al.* Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014;15:96-105.
- RODON J, TAWBI HA, THOMAS AL *et al.* A Phase I, Multicenter, Open-Label, First-in-Human, Dose-Escalation Study of the Oral Smoothed Inhibitor Sonidegib (LDE225) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 2014;20:1900-1909.
- POULALHON N, DALLE S, BALME B *et al.* Fast-Growing Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in a Patient Treated with Vismodegib. *Dermatol Basel Switz*, 2015;24:230:101-104. Epub 2015 Jan 24.
- ZANE C, FACCHINETTI E, ROSSI MT *et al.* A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*, 2014;170:1143-1150.

Conflits d'intérêts : • Dr S. Monestier-Gasmi : consultante ou inscription congrès pour BMS, Roche, GSK, MSD; essais cliniques pour BMS, Roche-Genentech, GSK, Amgen, Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca. • Pr J.-J. Grob : Merck, BMS, Roche, GSK, Novartis, Amgen (*Ad Board et lecturer*). • Dr C. Gaudy-Marqueste : consultante ou congrès pour BMS et Roche; essais cliniques pour BMS, Roche-Genentech, GSK, Amgen, Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca. • Pr M.-A. Richard : consultante : GSK, Pfizer, Lilly, Novartis, AbbVie, Expanscience, LEO Pharma; orateur pour La Roche-Posay, GSK, Pfizer, AbbVie, LEO Pharma.