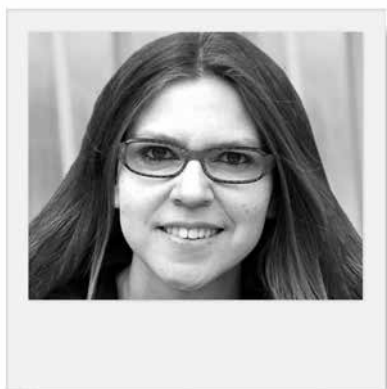


L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Pathologies tumorales cutanées quoi de neuf?



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

Mélanomes

1. MicroARN et mélanome

Les microARN (acides désoxyribonucléiques) sont de petites molécules d'ARN non codantes, très spécifiques des tissus d'origine et jouant un rôle dans l'homéostasie et probablement la carcinogenèse. Une revue fait le point sur le rôle que pourraient jouer les microARN dans le mélanome. Leur importance comme outil diagnostique ou pronostique reste à évaluer; ils pourraient être utilisés comme marqueur de réponse – très appréciable dans le contexte de traitements de plus en plus onéreux – voire comme cible thérapeutique [1].

2. Y a-t-il une influence des facteurs périnataux sur le risque de mélanome?

Des données extraites de la base de données du système de santé d'Irlande du Nord, portant sur plus de 440 000 naissances entre 1971 et 1986, ont mis en évidence une association entre un poids de naissance élevé (ajusté sur l'âge gestationnel) et le risque de développer un mélanome (OR 2,4; IC 95 % : 1,1-5,1). Cette association avait déjà été retrouvée dans des études concernant le cancer du sein. Les auteurs avancent l'hypothèse d'une plus grande quantité de cellules souches capables ensuite de produire des mutations oncogéniques. Une association inverse est retrouvée entre l'âge parental jeune (< 25 ans), le rang élevé dans la fratrie et le nombre de personnes vivant dans le foyer. L'hypothèse serait celle d'une surstimulation immunitaire précoce comme facteur "protecteur" contre le risque de mélanome. Par nature, cette analyse ne donne aucune information sur des facteurs confondants importants comme l'exposition solaire, qui peut justement varier en fonction de paramètres socioéconomiques (familles nombreuses, âge parental jeune, etc.) [2].

3. Mélanome après un cancer pédiatrique : risque multiplié par 2,4

Le risque de développer un cancer chez les survivants d'un cancer pédiatrique est en moyenne multiplié par 6 par rapport à la population générale. Dans une population de plus de 14 000 survivants (américains et canadiens) à un cancer pédiatrique (survenu avant 21 ans, entre 1970 et 1986), l'incidence cumulée de mélanome reste faible : moins de

1 %. Le risque de mélanome est estimé à 2,42 fois celui de la population générale, ce qui est concordant avec les cohortes précédemment publiées en Europe [3]. Le jeune âge des survivants lors de l'analyse laisse à penser que la magnitude du risque augmentera encore. Les auteurs nous encouragent à mieux communiquer sur le risque de mélanome et la photoprotection dans cette population de survivants à un cancer survenu dans l'enfance.

4. Méta-analyses fibrates et cancers : pas de lien apparent

Un éventuel rôle des fibrates dans la mortalité par cancer a été soulevé, mais sans résultats vraiment concordants. Une revue et méta-analyse parues dans *PLoS ONE*, regroupant 17 essais randomisés portant sur près de 45 000 sujets, conclut à l'absence d'argument pour un lien entre la prise de fibrates et le risque de cancer ou de mort par cancer, y compris pour le mélanome [4].

5. Traitement adjuvant par interféron : revue *Cochrane Library* 2013

Depuis 2007, une méta-analyse sur l'interféron (IFN) est publiée environ tous les 3 ans. En 2013 paraît une méta-analyse de la *Cochrane Library* portant sur 18 essais randomisés, soit plus de 10 000 patients à haut risque de récurrence (stade II-III) traités par IFN. Comme la précédente, publiée en 2010 (en partie par les mêmes auteurs), celle-ci conclut à un rôle bénéfique de l'IFN en termes de survie sans récurrence (HR = 0,83; IC 95 % : 0,78-0,87; p < 0,00001) mais également de survie globale (HR = 0,91;

IC 95 % : 0,85-0,97 ; $p = 0,003$). Cette analyse ne permet pas de distinguer les schémas thérapeutiques optimaux ni les patients "bon répondeurs" ; cependant, les auteurs concluent qu'à défaut d'alternative l'IFN reste un traitement adjuvant acceptable, même si le bénéfice peut paraître faible par rapport à sa tolérance [5].

6. Recommandations pour le mélanome métastatique INCa/SFD (tableau I)

Sous l'égide de l'INCa et de la SFD, des recommandations françaises sur la prise en charge du mélanome cutané métastatique ont été éditées en septembre 2013 et sont disponibles sur www.e-cancer.fr [6]. Des arbres décisionnels (fig. 1 et 2) sont proposés en fonction de différents

paramètres : statut mutationnel BRAF, présence ou non de métastases cérébrales, caractère pauci-métastatique, etc. Cette synthèse, amenée à être rapidement périmée compte tenu des avancées de la recherche clinique, a le mérite de discuter certaines prescriptions qui sont actuellement en dehors du cadre strictement réglementaire : intérêt du témozolomide (hors AMM) ou de l'ipilimumab chez les patients BRAF mutés peu évolutifs.

7. Elesclomol : le stress oxydatif au secours de la chimiothérapie ?

L'esclomol appartient à une nouvelle catégorie de traitement anticancéreux, agissant par induction de stress oxydatif et d'apoptose mitochondriale. Une large étude de phase III comparant le paclitaxel-placebo (P) à l'association pacli-

taxel-esclomol (P-E) sur 651 patients atteints de mélanome métastatique en première ligne (avec LDH $\leq 2X$ normale) n'a pas confirmé les résultats prometteurs d'une étude de phase II [7] : pas de différence de survie sans progression pour le bras P-E par rapport au paclitaxel (3,4 mois pour P-E contre 1,9 mois pour P). Seule une analyse de sous-groupe met en évidence une différence de survie sans récurrence dans le bras P-E pour les patients ayant des LDH normaux à l'inclusion. À noter que l'étude a été interrompue prématurément pour survie défavorable dans le bras P-E, principalement chez des patients avec LDH élevées. L'hypothèse des auteurs est que l'esclomol fonctionne mieux sur des cellules bien oxygénées et que les LDH élevées pourraient être le reflet d'une anoxie cellulaire.

	Patients (n)	Naïfs (N)/prétraités (PT)	Taux de réponse (%)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)	Survie à 6 mois (%)	Survie à 12 mois (%)	Survie à 24 mois (%)
Ipilimumab 3 mg/kg vs gp100		PT						
Ipilimumab 3 mg/kg	137		10,9 %	2,8	10,1	NR	45,6 %	23,5 %
gp100	136		1,5 %	2,8	6,4	NR	25,3 %	13,7 %
Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC vs DTIC-PCB		N						
Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC	250		15,2 %	2,8	11,2	NR	47,3 %	28,5 %
DTIC	252		10,3 %	2,8	9,1	NR	36,3 %	17,9 %
Vemurafenib vs DTIC		N						
Vemurafenib	337		48,4 %	5,3	13,6	84 %	56 %	NR
DTIC	338		5,4 %	1,6	9,7	66 %	44 %	NR
Dabrafenib vs DTIC		N						
Dabrafenib	187		49,7 %	5,1	NR	NR	NR	NR
DTIC	63		6,3 %	2,7	NR	NR	NR	NR
Trametinib vs DTIC/taxol		PT						
Trametinib	214		22 %	4,8	NR	81 %	NR	NR
DTIC ou taxol	108		8,3 %	1,5	NR	67 %	NR	NR
Dabrafenib 150 mg + trame 2 mg vs dabrafenib		PT						
Dabrafenib + trametinib	54		75,9 %	9,4	NR	NR	79 %	NR
Dabrafenib	54		53,7 %	5,8	NR	NR	70 %	NR

SSP = survie sans progression ; SG = survie globale ; NR = non renseigné.

TABLEAU I : Résumé des études récentes de phase III dans le mélanome métastatique (d'après [1] Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma ? *Lancet Oncol*, 2013;14:e60-e69).

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

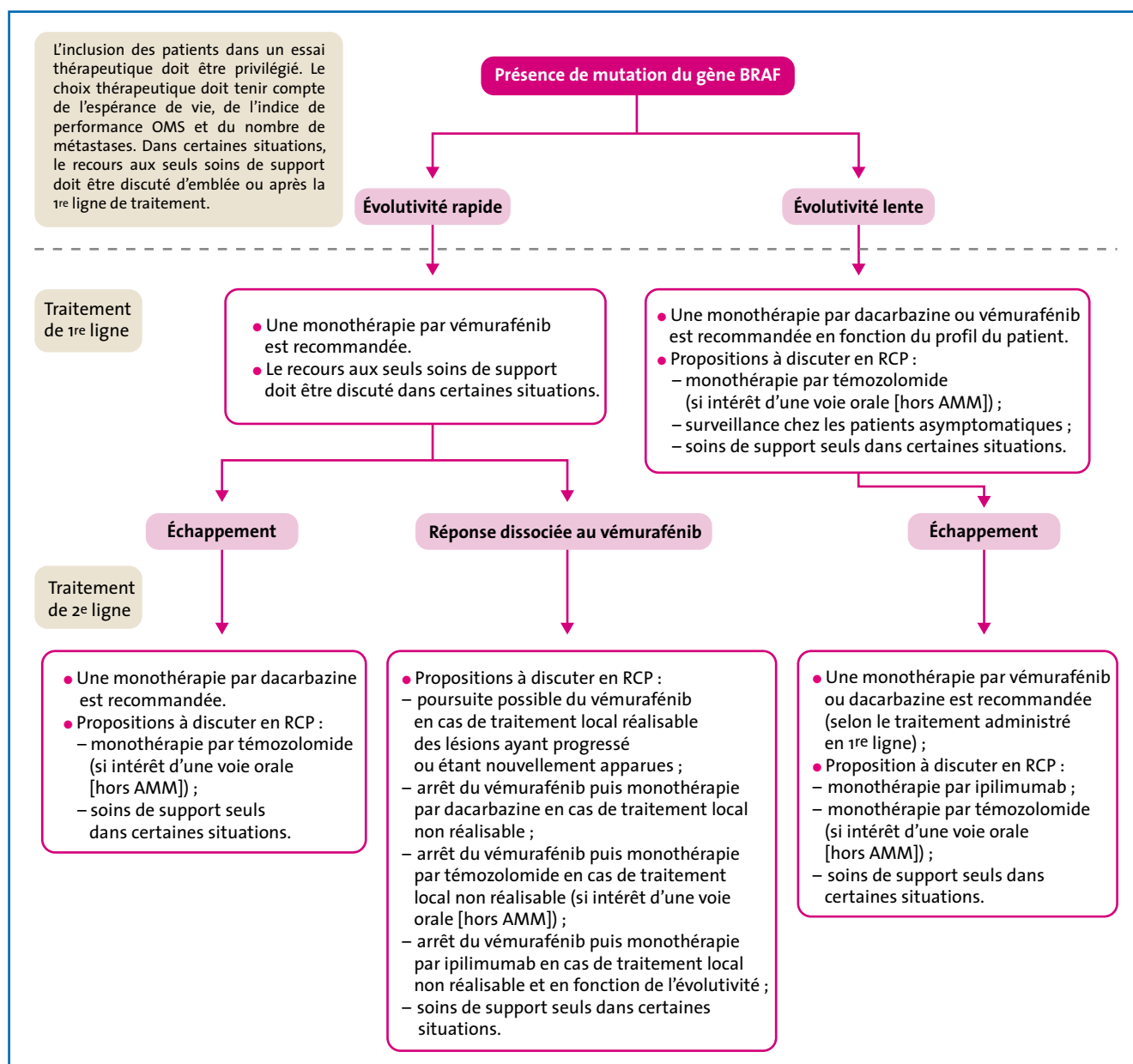


FIG. 1 : Arbre décisionnel de traitement du mélanome métastatique non résecable en présence de mutation BRAF.

8. Dacarbazine ± selumetinib : pas de révolution

Le selumetinib est un inhibiteur de MEK1/2 oral développé par AstraZeneca, ayant montré une action modeste en monothérapie. Un essai de phase II randomisé, en double aveugle, a comparé l'association dacarbazine + selumetinib

(DS) à la dacarbazine + placebo (D) chez 91 patients BRAF mutés, naïfs de traitement et avec LDH inférieures à 2XN [8]. Aucune différence significative en termes de survie n'était retrouvée entre les deux groupes. En revanche, une différence de survie sans progression (SSP) était favorable à l'association DS, avec une SSP de 5,6 mois contre 3 mois (HR = 0,63

IC 80 % : 0,47-0,84 ; p = 0,021). Le taux de réponse était de 29 % pour l'association contre 13 % pour la dacarbazine seule, soit une efficacité de la D plus élevée que les chiffres retrouvés dans les récentes études comparatives avec les BRAFi.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées, rash folliculaire,

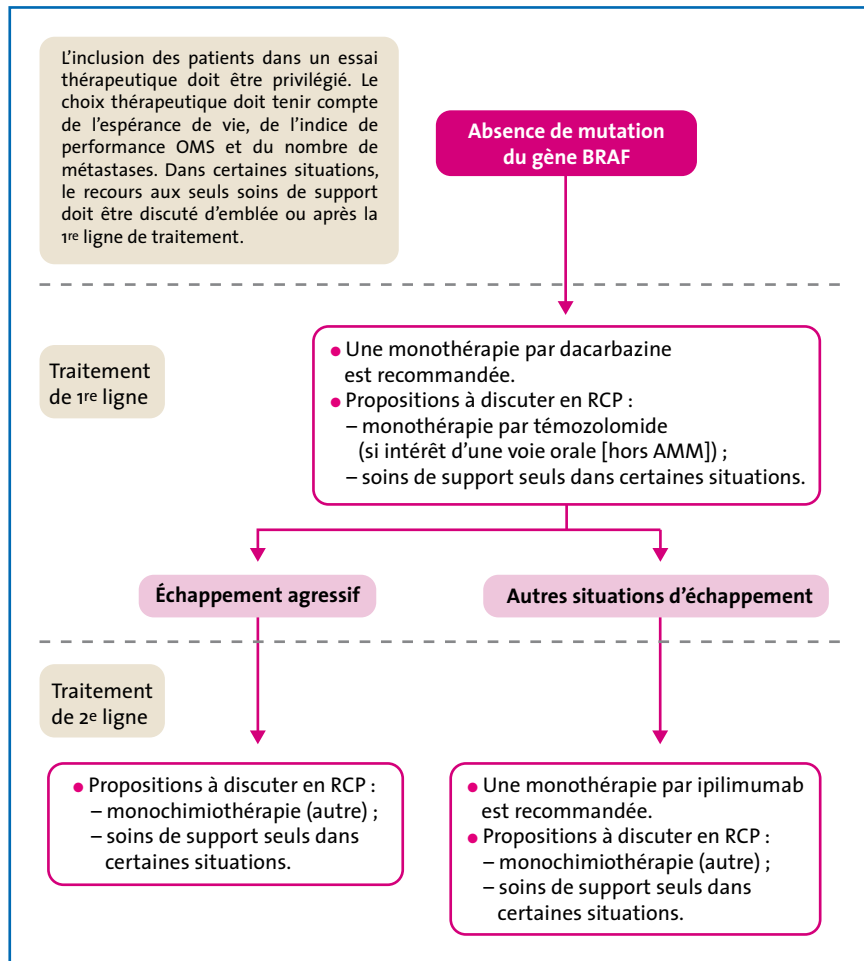


Fig. 2 : Arbre décisionnel de traitement du mélanome métastatique non résecable en l'absence de mutation BRAF.

diarrhée, œdèmes périphériques. À noter que les neutropénies et les infections étaient plus fréquentes en cas d'association DS. En conclusion, cette association MEKi/chimiothérapie donne des résultats moins bons que les monothérapies ciblées, tout en majorant le risque infectieux de la chimiothérapie.

9. Les inhibiteurs de BRAF efficaces en cas de mutation BRAF V600R ?

La fréquence de la mutation BRAF dans le mélanome est d'environ 50 %. 70 % de ces mutations sont des mutations V600E, les mutations V600K représentant entre 10 et 30 % et les mutations

V600R seulement 3 à 7 %. Dans une cohorte de patients V600 traités par BRAF inhibiteurs (BRAFi), l'équipe de V. Long a mis en évidence 5 réponses objectives chez 6 patients V600R mutés évaluables, suggérant une efficacité des BRAFi chez ces patients. Rappelons que les réponses obtenues chez les patients V600K étaient généralement moindres et moins longues que chez les patients V600E mutés [9].

10. Les rétinoïdes au secours des BRAFi ?

Jusqu'à 30 % des patients sous BRAFi développent des papillomes verru-

queux, des kératoacanthomes ou des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC), essentiellement dans les 3 premiers mois suivant l'introduction des BRAFi. Chez certains patients, la multiplicité des exérèses est un facteur altérant la qualité de vie et peut même motiver une réduction de dose des BRAFi. Une publication australienne rapporte l'intérêt d'associer l'acitrétine aux BRAFi chez 8 patients ayant subi au moins cinq chirurgies cutanées [10]. Après mise sous acitrétine (à dose croissante, sans dépasser 50 mg/j), seulement 5 CEC ont été réséqués chez 2 patients contre 24 CEC auparavant. Le nombre de papillomes verruqueux était également réduit. Les auteurs ne rapportent pas de surtoxicité hépatique sous acitrétine, et 1 seul patient a arrêté le rétinoïde pour ses effets indésirables bien connus (nausées, sécheresse cutanéo-muqueuse).

La question est de savoir chez quels patients et quand introduire ce traitement ? En effet, tous les patients ne développent pas de grandes quantités de lésions, et on sait que la fréquence de ces proliférations cutanées a généralement tendance à décroître avec le temps, même sans acitrétine. L'adjonction d'acitrétine est néanmoins à considérer pour les patients subissant des exérèses multiples afin d'éviter une réduction de dose du BRAFi.

11. Hétérogénéité des réponses sous dabrafenib

Le dabrafenib (BRAFi développé par GSK) a obtenu son AMM européenne en juillet 2013 en monothérapie dans le traitement du mélanome métastatique BRAF muté. On sait que des clones mutés et sauvages peuvent coexister au sein d'une même tumeur. Les réponses dissociées sous thérapies ciblées ne sont pas rares et peuvent remettre en cause un traitement ayant apporté un vrai bénéfice. Une étude portant sur 23 patients métastatiques traités dans un essai de phase I par dabrafenib a comparé les réponses

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

métaboliques obtenues au TEP scanner entre la *baseline* et le jour 15 [11].

Les réponses étaient classées en “homogène” (90 % des lésions en RP ou RC métabolique, sans nouvelle lésion), “hétérogène” (RP ou RC mais avec nouvelle lésions) et “non homogène” (absence de RP ou RC). Le pourcentage de “répondeurs hétérogènes” était de 26 %. Les réponses hétérogènes étaient associées à un délai médian jusqu’à la progression plus court que pour les réponses homogènes (7,4 mois *versus* 3 mois), mais il n’y avait pas de différence de survie (taille réduite de l’échantillon ?). À 1 an, 35 % des “répondeurs homogènes” n’avaient pas progressé, alors que tous les “répondeurs hétérogènes” avaient progressé. Dans certains cas de réponses dissociées, on peut être amené à poursuivre le BRAFi si un traitement local du site en échappement est possible.

12. Un MEK inhibiteur pour les mélanomes NRAS mutés

La fréquence de la mutation NRAS dans le mélanome est de 15 à 20 %. Les patients NRAS mutés ont une moyenne d’âge plus élevée au diagnostic, une plus grande fréquence de mélanome en zone photo-exposée de façon chronique. Ils ne sont pas éligibles à un BRAFi et ont un plus mauvais pronostic. Une étude de phase II en ouvert, non randomisée, rapporte les résultats d’un inhibiteur de MEK1/2 (MEK162, 45 mg deux fois par jour), évalué chez des patients BRAF mutés (41 patients) et NRAS mutés (30 patients), la plupart prétraités [12]. Dans le groupe NRAS muté, on notait 20 % de réponse partielle, 43 % de stabilité et 30 % de progression. Les taux de réponses étaient encore moins bons pour le groupe BRAF muté. Les effets secondaires principaux étaient : œdèmes périphériques, élévation des CPK, diarrhée, rash cutané. On comptait 20 % d’effets indésirables ophtalmiques. Le MEK162, développé par Novartis, fait l’objet d’un essai de phase III *versus* dacarba-

zine dans les mélanomes NRAS mutés exclusivement, tout comme le pimaserib, le MEKi de Merck Serono. Bien que ces résultats soient plus modestes que ceux des BRAFi, il paraît important que les mélanomes NRAS mutés puissent bénéficier d’une thérapie ciblée, même si la place de ces molécules par rapport à l’immunothérapie (anti-PD1 et anti-CTLA4) reste à définir.

13. Imatinib dans les mélanomes c-kit mutés : pas convaincant

Dans le mélanome, la fréquence des mutations kit est faible (environ 2-3 %). Cette fréquence est plus élevée pour les mélanomes acraux, muqueux et développés en zone photo-exposée de façon chronique (PEC). Les aberrations de kit comprennent les mutations et les amplifications (augmentation du nombre de copies). L’imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé en onco-hématologie et dans les tumeurs stromales. 24 mélanomes acraux, muqueux ou en zone PEC ont été traités par 400 mg/j d’imatinib (puis 400 mg $\times$ 2/j en cas de progression); 13 d’entre eux étaient kit mutés et 11 présentaient une amplification du gène kit. Le taux de réponse globale (RC + RP) était de 29 %. Le temps médian de progression était de 3,7 mois et la survie globale de 12,5 mois. Toutes les réponses étaient observées pour les tumeurs kit mutées et aucune en cas d’amplification du gène kit. Il n’y avait pas de bénéfice à augmenter les doses à la progression. Malgré ces résultats moyens et le coût de la recherche des mutations, les auteurs suggèrent qu’une mutation de kit soit recherchée pour les mélanomes développés dans ces topographies [13].

14. Sorafénib : encore décevant

Le sorafénib est une thérapie ciblée indiquée dans le cancer du rein réfractaire. C’est un inhibiteur de multi kinases (BRAF, c-kit, VEGFR). Les premiers résultats dans le mélanome (en monothérapie et à un stade avancé) sont limi-

tés, au prix d’une toxicité fréquente bien décrite dans le cancer du rein (hyperkératoses mains-pieds douloureuses, diarrhée, rash). Plusieurs études en association avec diverses chimiothérapies n’ont pas convaincu non plus. Cette année est parue une vaste étude incluant plus de 800 patients naïfs de traitement systémique, laquelle n’a pas montré d’intérêt à associer le sorafénib à l’association carboplatine-paclitaxel [14].

15. Association vemurafenib + ipilimumab : attention à la toxicité hépatique !

Du fait de leurs modes d’action et de leurs cinétiques de réponse différentes, associer un BRAFi à un anti-CTLA4 semblait une idée séduisante. Malheureusement, une étude associant vemurafenib et ipilimumab 3 mg/kg a été arrêtée prématurément pour toxicité hépatique sévère [15]. Rappelons qu’une surtoxicité hépatique avait déjà été décrite lorsqu’on associait l’ipilimumab à la dacarbazine ou à la fotémustine.

16. Yervoy en première ligne, mais toujours pas en cas de mutation BRAF

En septembre 2013, l’EMA (*European Medicines Agency*) a rendu un avis favorable à l’extension de l’AMM du Yervoy en première ligne, comme c’était déjà le cas aux États-Unis. L’avis de la commission de transparence de la HAS, rendu le 6 novembre 2013, a confirmé une amélioration mineure du service médical rendu (SMR) et conclut qu’elle ne peut se prononcer sur l’utilité du Yervoy après échappement sous vemurafenib. Elle préconise de le réserver aux patients en échappement non agressif, avec état général conservé et espérance de vie supérieure à 3 mois [16].

17. Ipilimumab et survie à long terme

Des données de survie à 4 ans de patients traités par ipilimumab dans des essais thérapeutiques montrent des taux de

survie variables suivant les doses administrées, allant de 13,8 % à 28,4 % chez des patients prétraités et de 37,7 % à 49,5 % chez les patients naïfs traités par ipilimumab à 10 mg/kg [17].

18. Que penser des “réinductions” par ipilimumab ?

L'essai clinique de phase III dans lequel l'ipilimumab à 3 mg/kg a démontré un gain de survie (*versus* vaccingp100) et qui a permis son AMM, autorisait un retraitement en cas de progression survenue après un bénéfice (réponse partielle ou complète ou stabilité). Sur 676 patients traités, seulement 40 ont été “réinduits”. Une analyse des caractéristiques de ces 40 patients nous apprend que [18]:

- les taux de réponse objective (RC + RP) des patients réinduits étaient meilleurs que ceux de la population générale de l'étude: 37,5 % contre 11 % dans le groupe ipilimumab seul et 13 % contre 6 % dans le groupe ipi + gp100;
- la tolérance en cas de réinduction n'était pas différente, avec notamment le même taux d'effets indésirables immunitaires.

La réinduction (après progression chez un patient ayant antérieurement eu un bénéfice de l'ipilimumab) n'est pas autorisée dans l'AMM faute de données suffisantes en nombre, mais elle devrait logiquement pouvoir être discutée chez certains patients ayant déjà eu un bénéfice évident d'un premier traitement par ipilimumab.

19. Ipilimumab dans le mélanome oculaire

Les mélanomes oculaires (MO) possèdent des caractéristiques moléculaires bien distinctes de celles des mélanomes cutanés (plus de 80 % de mutations GNAQ et GNA11) et ont généralement un plus mauvais pronostic. Ils sont de plus quasi systématiquement exclus des essais thérapeutiques. Une analyse rétrospective de l'utilisation de l'ipi-

limumab chez 39 patients atteints de MO métastatique est publiée [19]. La population était hétérogène en ce qui concerne le nombre de lignes de traitement antérieures (seulement 10 % des patients étaient naïfs de traitement) et la dose d'ipilimumab utilisée (3 mg/kg pour 87 % des patients et de 10 mg/kg pour 13 %). Le taux de réponse était de 5,1 %. La survie globale médiane était de 9,6 mois et 2 patients avaient des réponses durables dépassant 60 mois. En conclusion, les auteurs rapportent la plus grosse série de MO traités par ipilimumab avec un profil de réponse et de toxicité assez proche de celui des mélanomes cutanés.

20. Tremelimumab : l'autre anti-CTLA4

Le tremelimumab est un anti-CTLA4, ayant des effets secondaires similaires à ceux de l'ipilimumab. Une étude de phase III comparant tremelimumab *versus* chimiothérapie classique (dacarbazine ou témozolomide) dans le mélanome métastatique a été arrêtée prématurément pour absence de différence entre les deux groupes (médiane de survie de l'ordre de 11 mois), bien qu'après des analyses de sous-groupes on puisse observer une tendance en faveur du tremelimumab dans le sous-groupe “taux de PCR bas”. Des réponses prolongées étaient toutefois plus souvent retrouvées sous tremelimumab que sous chimiothérapie. Les auteurs pensent que les données du bras contrôle ont pu être faussées par la disponibilité en cours d'étude de l'ipilimumab en ATU, ayant permis à certains patients de recevoir ensuite de l'ipilimumab [20].

21. 2013 : l'année des anti-PD1 ?

PD1 (*programmed death-1*) est un récepteur exprimé par les lymphocytes activés. Il intervient dans la phase plus tardive de l'interaction entre la cellule T et la cellule cancéreuse, notamment en cas d'exposition prolongée à un antigène

tumoral. Les anticorps monoclonaux anti-PD1 vont bloquer cette régulation négative et ainsi activer les cellules effectrices T pour aboutir à une réponse antitumorale. Avec deux publications majeures dans le NEJM et des communications phares à l'ASCO, le nivolumab (anti-PD1 de BMS) et le lambrolizumab (anti-PD1 de MSD) sont les molécules porteuses d'espoir dans le mélanome métastatique en 2013.

22. Lambrolizumab ou MK-3475

L'anti-PD1 développé par MSD, le MK-3475 (destiné initialement à s'appeler lambrolizumab), administré par voie intraveineuse, a été évalué chez 135 patients avec différents dosages et rythmes d'administration mais sans randomisation [21]. Ces patients pouvaient être naïfs de traitement (31 %), avoir reçu auparavant de l'ipilimumab (1/3 des patients) ou d'autres traitements systémiques (maximum 2 lignes). Seuls 7 % des patients avaient reçu un BRAFi. Les patients avec métastases cérébrales étaient éligibles sous condition d'une stabilité cérébrale de 8 semaines avant randomisation.

Les meilleures réponses cliniques ont été observées avec la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, avec un taux de réponse objective de 52 %, dont 10 % de réponses complètes et des durées de réponse souvent prolongées. Au moment de l'analyse, 80 % des malades étaient toujours en cours de traitement. La majorité des réponses observées étaient visibles lors de la première évaluation, soit la semaine 12. Il n'y avait pas de différence pour les patients prétraités ou non prétraités par ipilimumab. À noter une tolérance acceptable, avec seulement 13 % de toxicité de grade 3-4. Comme attendu, on retrouvait des effets indésirables immunitaires: rash, prurit, colites, hypothyroïdies (8 %), mais aussi des pneumopathies immunitaires de grade 1-2 (4 %), la fréquence de ces effets étant plus grande avec la dose de

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

10 mg/kg tous les 15 jours. Le MK-3475 fait actuellement l'objet d'un essai de phase III *versus* ipilimumab, en 1^{re} ou 2^e ligne.

23. Nivolumab + ipilimumab

L'anti-PD1 de BMS, le nivolumab, a été évalué en association avec l'ipilimumab chez 86 patients dans une étude de phase I [22], selon deux modalités :

- traitement concomitant : 53 patients naïfs d'ipilimumab ont été traités par différentes doses d'ipilimumab et de nivolumab en association (62 % étaient naïfs de traitement, seulement 6 % avaient reçu un BRAFi) ;
- traitement séquentiel : 33 patients récemment traités par ipilimumab recevaient ensuite du nivolumab, soit à 1 mg/kg, soit à 3 mg/kg.

Avec le traitement séquentiel, 20 % des malades ont présenté une réponse objective (critères OMS), contre 40 % dans le groupe concomitant, avec une précocité de réponse inhabituelle pour une immunothérapie (y compris dès la semaine 8). Le marquage PDL1 (ligand de PD1) sur la tumeur ne semblait pas corrélé à la réponse, sous réserve d'effectifs relativement réduits. Lors de l'analyse des données (en février 2013), 90 % des patients répondeurs étaient toujours en cours de traitement (début des inclusions en décembre 2009). La fréquence des effets indésirables de grade 3-4 liés au traitement étaient de 53 % pour le traitement concomitant (contre 18 % pour le traitement séquentiel), les plus fréquents étant les élévations des enzymes pancréatiques et hépatiques.

L'intensité et la rapidité de la réponse, ajoutées à des perspectives de réponses durables, relancent l'intérêt de la communauté onco-dermatologique pour l'immunothérapie. L'association ipilimumab + nivolumab fait d'ailleurs l'objet d'un vaste essai de phase III multicentrique en 1^{re} ligne (*versus* ipi *versus* nivolumab). Cette association est éga-

lement évaluée dans d'autres cancers, comme le cancer pulmonaire et le cancer du rein.

24. Réponses durables sous anti-PD1 : le but à atteindre

Des cas de réponses durables sous anti-PD1 (réponse complète 3 ans après traitement par nivolumab d'un cancer colique, réponse partielle maintenue à 16 mois dans un cas de mélanome et un cas de cancer rénal avec réponse partielle pendant 3 ans convertie ensuite en réponse complète avec un recul d'un an) nous encouragent dans la voie de l'immunothérapie, d'autant que les limites des thérapies ciblées sont maintenant bien connues, avec des échappements quasi inéluctables dans le temps [23].

Autres cancers

1. Ingénol mébutate (Picato) : données à long terme dans les KA

La sève d'*Euphorbia peplus* (ou *ésule ronde*) est utilisée en médecine traditionnelle depuis longtemps pour son pouvoir irritant (verrues et carcinomes). Son principe actif, l'ingénol mébutate, a déjà été évalué pour le traitement des kératoses actiniques (KA) et les carcinomes cutanés. Sa commercialisation dans le traitement des KA est prévue début 2014 en France, sous le nom de Picato (application d'une crème 3 jours consécutifs pour le visage/cuir chevelu et 2 jours pour le tronc/les extrémités). L'avantage de ce traitement est que la durée courte d'application garantit l'observance, d'autant que les effets indésirables locaux quelquefois violents (érythème, parfois vésicules et œdème) apparaissent à partir du 3^e jour et régressent généralement en 2 semaines. Des données de suivi à 1 an sur plus de 150 patients, ayant obtenu une réponse complète à J57 d'un traitement par ingénol mébutate, montrent des taux de réduction de KA par rapport

à la *baseline* de 87 % pour la face et de 86 % pour le tronc [24]. Rappelons que toutes les études ont été faites pour des surfaces à traiter de 25 cm², ce qui est assez réduit en pratique.

2. PTD : guidelines européennes et utilisation pratique en France

Des *guidelines* européennes sur le traitement des KA, maladie de Bowen et CBC par PTD, rappellent les modalités d'utilisation ainsi que les résultats obtenus dans chaque indication [25]. Une enquête, réalisée chez 56 dermatologues français ayant traité 456 patients par PTD, montre un taux d'utilisation hors RCP (résumé des caractéristiques du produit) de 48 % dans les CBC (deux sessions au lieu d'une), de 25 % dans les KA (deux sessions au lieu d'une) et de 23 % dans les maladies de Bowen (une session au lieu de deux) [26]. Ces différences reflètent la variabilité des RCP entre les différents continents : Europe, Australie et UE.

3. Comparaison PTD vs imiquimod vs 5FU dans les CBC

L'efficacité de la PTD dans les CBC a été comparée à celle du 5FU et de l'Aldara dans une étude randomisée hollandaise, portant sur 602 patients, avec un suivi à 3 et 12 mois [27]. Le taux de succès était de 72 % pour la PTD (deux sessions), 83 % pour l'Aldara et 80 % pour le 5FU. Les auteurs concluent à une non infériorité du 5FU par rapport à l'Aldara et à une supériorité de l'Aldara par rapport à la PTD, d'autant que la compliance de la PTD est par définition de 100 %, ce qui ne peut être le cas des deux autres traitements.

4. Vismodegib : premier traitement oral dans les CBC avancés non candidats à la chirurgie

Le vismodegib (Erivedge), première thérapie ciblée dans le carcinome basocellulaire (CBC), est approuvé en Europe

depuis juillet 2013 et disponible en France depuis octobre dans les CBC localement avancés ou métastatiques, pour un coût mensuel de 6 253 euros hors taxes. Les données de tolérance de l'essai STEVIE, portant sur les 300 premiers patients d'une étude ayant inclus plus de 1 200 patients, confirment la prépondérance des crampes (59 %), de l'alopécie (49 %), progressive mais quasi inévitable au-delà de 6 mois de traitement, mais également la grande fréquence des troubles du goût (41 %), souvent sous-estimée et contribuant à la perte de poids sous vismodegib.

Les RCP actuelles ne recommandent pas de surveillance biologique systématique (hormis le test de grossesse chez les femmes en âge de procréer du fait du caractère tératogène de la molécule), mais des anomalies biologiques souvent mineures (hypokaliémie, augmentation des enzymes musculaires) ont été mises en évidence dans les essais, de même que des cas d'hépatites médicamenteuses, parfois sévères, survenant principalement en début de traitement. Le taux de réponse objective (réponses partielles + réponses complètes) était de 57 % (dont 17,5 % de RC) pour 39 % de stabilité de la maladie. La prescription est réservée à un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'indication autorisée, et la durée de traitement est variable en fonction de la réponse.

5. Les CBC métastatiques existent-ils ?

À l'occasion des avancées thérapeutiques obtenues dans les CBC avancés, des données sur les CBC dits métastatiques réapparaissent dans la littérature. En 2013, deux articles [28, 29] recensant les cas publiés de CBC métastatiques depuis 30 ans nous apprennent qu'ils sont rares (moins de 250 cas publiés), souvent de topographie cervico-faciale, et qu'ils métastasent surtout dans les ganglions (mais aussi aux poumons et aux os) après un délai médian de 9 ans. Des modifications moléculaires surve-

nues au cours de la progression tumorale pourraient expliquer ces évolutions métastatiques agressives, non classiques dans les CBC.

Bibliographie

- GLUD M, GNIADZKI R. MicroRNAs in the pathogenesis of malignant melanoma: MicroRNAs in the pathogenesis of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:142-150.
- O'RORKE MA, BLACK C, MURRAY LJ *et al*. Do perinatal and early life exposures influence the risk of malignant melanoma? A Northern Ireland birth cohort analysis. *Eur J Cancer*, 2013;49:1109-1116.
- PAPPO AS, ARMSTRONG GT, LIU W *et al*. Melanoma as a subsequent neoplasm in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer*, 2013; 60:461-466.
- BONOVAS S, NIKOLOPOULOS GK, BAGOS PG. Use of Fibrates and Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of 17 Long-Term Randomized Placebo-Controlled Trials. Glud C, éditeur. *PLoS ONE*, 2012;7:e45259.
- MOCCELLIN S, LENS MB, PASQUALI S *et al*. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. In: The Cochrane Collaboration, Mocellin S, éditeurs. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 22 déc 2013]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008955.pub2>
- INCA. Synthèse - Mélanome cutané métastatique. <https://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/731>
- O'DAY SJ, EGGERMONT AMM, CHIARION-SILENI V *et al*. Final Results of Phase III SYMMETRY Study: Randomized, Double-Blind Trial of Elesclomol Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone As Treatment for Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 2013;31:1211-1218.
- 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.
- KLEIN O, CLEMENTS A, MENZIES AM *et al*. BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. *Eur J Cancer*, 2013;49:1073-1079.
- ANFORTH R, BLUMETTI TCMP, CLEMENTS A *et al*. Systemic retinoids for the chemoprevention of cutaneous squamous cell carcinoma and verrucal keratosis in a cohort of patients on BRAF inhibitors. *Br J Dermatol*, 2013;169:1310-1313.
- CARLINO MS, SAUNDERS CAB, HAYDU LE *et al*. 18F-labelled fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) heterogeneity of response is prognostic in dabrafenib treated BRAF mutant metastatic melanoma. *Eur J Cancer*, 2013;49:395-402.
- ASCIERTO PA, SCHADENDORF D, BERKING C *et al*. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2013;14:249-256.
- HODI FS, CORLESS CL, GIOBBIE-HURDER A *et al*. Imatinib for Melanomas Harboring Mutationally Activated or Amplified KIT Arising on Mucosal, Acral, and Chronically Sun-Damaged Skin. *J Clin Oncol*, 2013;31:3182-3190.
- FLAHERTY KT, LEE SJ, ZHAO F *et al*. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*, 2012;31:373-379.
- RIBAS A, HODI FS, CALLAHAN MK *et al*. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med*, 2013;368:1364-1365.
- HAS. Avis de la commission de transparence HAS du 6 novembre 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1701283/fr/yervoy
- WOLCHOK JD, WEBER JS, MAIO M *et al*. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. *Ann Oncol*, 2013;24:2174-2180.
- ROBERT C, SCHADENDORF D, MESSINA M *et al*. for the MDX010-20 investigators. Efficacy and Safety of Retreatment with Ipilimumab in Patients with Pretreated Advanced Melanoma Who Progressed after Initially Achieving Disease Control. *Clin Cancer Res*, 2013;19:2232-2239.
- LUKE JJ, CALLAHAN MK, POSTOW MA *et al*. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: A retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hos. *Cancer*, juill 2013.
- RIBAS A, KEFFORD R, MARSHALL MA *et al*. Phase III Randomized Clinical Trial Comparing Tremelimumab With Standard-of-Care Chemotherapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 2013;31:616-622.
- HAMID O, ROBERT C, DAUD A *et al*. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

- (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med*, 2013;369:134-144.
22. WOLCHOK JD, KLUGER H, CALLAHAN MK *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2013; 369:122-133.
23. LIPSON EJ, SHARFMAN WH, DRAKE CG *et al.* Durable Cancer Regression Off-Treatment and Effective Reinduction Therapy with an Anti-PD-1 Antibody. *Clin Cancer Res*, 2012;19:462-468.
24. LEBWOHL M, SHUMACK S, STEIN GOLD L *et al.* Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol*, 2013;149: 666-670.
25. MORTON CA, SZEIMIES RM, SIDOROFF A *et al.* European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma: European PDT Guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27: 536-544.
26. FARHI D, BEDANE C, SAVARY J *et al.* The France-PDT study: A national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up. *Eur J Dermatol*, 2013;23:68-76.
27. ARITS AH, MOSTERD K, ESSERS BA *et al.* Photodynamic therapy *versus* topical imiquimod *versus* topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2013;14:647-654.
28. WEISS GJ, KORN RL. Metastatic basal cell carcinoma in the era of hedgehog signaling pathway inhibitors. *Cancer*, 2012;118:5310-5319.
29. WYSONG A, AASI SZ, TANG JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol*, 2013;149:615-616.

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

TREIZIÈME JOURNÉE DE SABOURAUD

Samedi 21 juin 2014

Sous la présidence du Professeur Louis Dubertret



**Secrétariat – Renseignement –
Inscriptions**

Madame Ermouki

E-mail : k.ermouki@centresabouraud.fr

Centre de Santé Sabouraud

2, place du Docteur Alfred-Fournier

75010 Paris

Tél. : 01 42 49 39 37

Fax : 01 42 06 94 95

www.centresabouraud.fr

Hôtel Crowne-Plaza
10, place de la République
75011 Paris
Tél. : 01 43 55 44 34
ou 01 43 14 43 50