L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?

S. MONESTIER
Service de Dermatologie et Oncodermatologie, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

À l'heure où l'accès à l'innovation thérapeutique en cancérologie en France est discuté, on constate un décalage grandissant entre les publications scientifiques et la date de disponibilité concrète de ces traitements. Pour les patients français, 2019 aura été une année riche pour la mise à disposition de traitements innovants dans le mélanome, qu'il s'agisse des traitements adjuvants, de la combinaison ipilimumab + nivolumab ou de la nouvelle bithérapie ciblée encorafenib + binimetinib. Saluons également l'arrivée du cémiplimab après chimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes et du mogamulizumab dans le mycosis fongoïde. Des données à "long terme" (5 ans !) sont désormais disponibles à la fois pour les thérapies ciblées et la combinaison d'immunothérapie, et les données post-arrêt des anti-PD1 sont rassurantes. L'immunothérapie confirme son intérêt en 1re ligne dans les carcinomes à cellules de Merkel. Enfin, la recherche académique française est à l'honneur dans les lymphomes T, avec l'anti-KIR3DL2, bel exemple de partenariat avec une société de biotechnologie innovante.

Mélanome

1. Courbes de survie mises à jour

Avec l'arrivée des traitements adjuvants en France, il peut être utile de s'appuyer au cours de nos discussions avec le patient sur les courbes de survie, mises à jour lors de la publication de la nouvelle classification AJCC [1]. Ainsi, on peut nettement visualiser les différences de pronostic au sein d'un "même" stade comme le stade III (atteinte ganglionnaire) : la survie à 5 ans passe de 93 % en cas de stade IIIA (atteinte microscopique) à 32 % au stade IIID. On constate également que la survie à 5 ans des stades IIB et IIC (respectivement 87 % et 82 %) est inférieure aux stades IIIA (93 %).

Nos patients sont maintenant largement informés *via* l'internet et de plus en plus demandeurs de confirmations. Dans ce contexte, notre rôle est de les aider à trier les informations, de les rassurer, mais tout en restant précis et justes, car ce sont leurs exigences.

2. Le traitement adjuvant, c'est maintenant ! Le néoadjuvant, c'est pour demain ?

Sur la base de 3 essais adjuvants positifs dans le mélanome, 3 molécules ont obtenu une AMM en 2018 et sont désormais prises en charge en France : le nivolumab depuis juillet 2019, le pembrolizumab depuis novembre 2019 et l'association dabrafenib + trametinib depuis février 2020. Ces avancées ont été prises en compte dans les nouvelles recommandations du Groupe de cancérologie cutanée de la SFD parues en mars 2019 [2].

Mais la recherche avance désormais en direction de traitements néoadjuvants, comme en témoignent les 7 essais publiés entre 2018 et 2019. Le but final reste d'éradiquer une maladie résiduelle, mais par un traitement médical administré cette fois-ci avant la chirurgie plutôt qu'après.

L'essai de phase II OpACIN-neo a ainsi évalué chez 86 patients 3 schémas de combinaison ipilimumab (ipi) + nivolumab (nivo) avant chirurgie de mélanomes de stade III avec adénopathies palpables [3] :
– bras A : 2 cycles d'ipi 3 mg/kg + nivo 1 mg/kg (dose classique) ;
– bras B : 2 cycles d'ipi 1 mg/kg + nivo 3 mg/kg (dose réduite d'ipi) ;
– bras C : 2 cycles d'ipi 3 mg/kg suivis de 2 cycles de nivo 3 mg/kg.

Le bras B (2 cures d'ipi 1 + nivo 3) était jugé le plus favorable, avec un taux d'effets indésirables (EI) sévères de seulement 20 %, contre 40 % dans le bras A et 50 % dans le bras C. Les taux de réponse pathologique (c'est-à-dire sur l'exérèse chirurgicale) étaient de 80 % pour le bras A, 77 % pour le bras B et 65 % pour le bras C. On observait également une très bonne corrélation entre la réponse radiologique et histologique, ainsi que la survie sans récidive (SSR) : seulement 2 % des patients répondeurs (histologiques) avaient récidivé, alors que 62 % des patients non répondeurs

L'Année thérapeutique

(en histologie) avaient récidivé. Avec un suivi médian de 18 mois, 85 % des patients répondeurs histologiques n'avaient pas récidivé. Même si l'immunothérapie néoadjuvante a le vent en poupe, ces résultats sont encore très préliminaires. Les arguments en faveur du traitement néoadjuvant sont : une durée de traitement plus courte, une réduction de la masse tumorale à opérer, voire de la morbidité chirurgicale, un accès direct à l'histologie de la tumeur (avec marqueurs tissulaires permettant de mieux classer, prédire et adapter de façon personnalisée la suite du traitement), un meilleur "tri" des patients progressant rapidement, voire une potentialisation de l'immunothérapie adjuvante par les antigènes tumoraux libérés avant chirurgie (expansion de clones T). Les détracteurs répondent que le nombre de patients est pour l'instant limité, le recul réduit, que l'on substitue à la survie globale (SG) une réponse pathologique nécessitant un apprentissage par les anatomopathologistes et que la toxicité reste non négligeable en cas de double immunothérapie.

3. Les données à 5 ans de la combinaison ipilimumab + nivolumab

La combinaison ipilimumab + nivolumab, approuvée dans le mélanome aux États-Unis depuis 2015 et en Europe depuis 2016, n'est concrètement disponible pour les patients français que depuis mai 2019. Mais l'avis de la Commission de la Transparence de 2017 est plus restrictif que l'AMM : il limite son remboursement aux patients naïfs, *BRAF* sauvages et à condition qu'il n'y ait pas de métastase cérébrale symptomatique. En dehors du mélanome, elle est approuvée dans le cancer du rein et le cancer colorectal avec microsatellites aux États-Unis.

L'essai Checkmate 067, présenté en séance plénière à l'ASCO en 2015, avait démontré la supériorité en termes de survie globale de la combinaison nivo 1 mg/kg + ipi 3 mg/kg par rapport à l'ipilimumab seul et la supériorité du nivolumab *versus* ipilimumab. À 5 ans, la survie médiane était de 60 mois pour l'ipi + nivo, de 37 mois pour le nivolumab et de 20 mois pour l'ipilimumab [4]. Les taux de survie globale à 5 ans étaient de 52 % pour ipi + nivo, de 44 % pour le nivolumab et de 26 % pour l'ipilimumab seul, avec une réduction du risque de décès de l'ipi + nivo de 48 % par rapport à l'ipilimumab (HR : 0,52 ; IC 95 % : 0,42-0,54). La réduction du risque de décès sous ipi + nivo comparé au nivolumab seul était de 17 % (HR : 0,83), mais avec un intervalle comprenant la valeur 1 (IC : 0,67-1,03) donc non significatif.

Il est intéressant de noter que le taux de survie à 5 ans était meilleur en cas de mutation *BRAF* pour la combinaison (60 %), ce qui va à l'encontre de l'avis de la Commission de la Transparence française de 2017. Le rôle pronostique défavorable d'un taux de LDH élevé à la sélection était confirmé, avec des taux de survie diminués quasiment de moitié pour chaque bras en cas de LDH supérieures à la normale. Le taux de réponse objective restait stable dans le temps : 58 % pour la combinaison (dont 22 % de réponse complète [RC]), et 45 % pour le nivolumab seul contre 19 % pour l'ipilimumab.

Dans les analyses à long terme, l'impact des traitements reçus après le traitement initial ne doit pas être négligé. Toutefois, il est intéressant de noter que moins de 46 % des patients traités par ipi + nivo ont dû recevoir ensuite un autre traitement, contre 75 % des patients du bras ipilimumab et 59 % des patients du bras nivolumab. Pour les patients vivants à 5 ans (soit 348 sur les 945 au départ), 74 % des patients sous ipi + nivo n'avaient pas eu besoin d'un traitement successif, contre 58 % dans le bras nivolumab et 45 % dans le bras ipilimumab.

La toxicité sévère (grade 3-4) de la combinaison reste majeure : 59 % contre 23 % pour le nivolumab et 28 % pour l'ipilimumab. Le taux d'EI conduisant à un arrêt de traitement était de 42 % pour la combinaison contre 13 % pour le nivolumab. En revanche, la survie sans progression (SSP) et la survie globale à 5 ans des patients ayant dû arrêter la combinaison pour toxicité lors de l'induction étaient similaires à celles de la population globale de l'étude.

4. Optimiser la toxicité de la combinaison ipi + nivo en réduisant la dose d'ipilimumab ?

Puisque la tolérance reste le point faible de la double immunothérapie, réduire la dose d'ipilimumab pour réduire la toxicité paraissait tentant. C'était le but de l'étude Checkmate 511 qui a comparé chez 360 patients métastatiques naïfs 2 bras [5] :
– bras A : 4 cycles de ipi 3 mg/kg + nivo 1 mg/kg (ipi 3 + nivo 1) toutes les 3 semaines ;
– bras B : 4 cycles de ipi 1 mg/kg + nivo 3 mg/kg (ipi 1 + nivo 3) toutes les 3 semaines.

Après cette phase d'induction, les patients recevaient dans les 2 bras un entretien par nivolumab dose fixe mensuelle (480 mg) jusqu'à progression. L'objectif principal de l'étude était de comparer la fréquence des EI sévères (grade 3-5). Avec un suivi minimum de 1 an, celle-ci était bien supérieure pour le bras A (ipi 3 + nivo 1) : 48 % contre 34 % pour le bras B (p = 0,006), avec notamment moins de colites, d'hépatites et d'EI endocriniens. Les taux de réponse objective étaient de 50,6 % pour le bras A (dont 15 % de RC) et de 45,6 % pour le bras B (dont 13,5 % de RC). Les courbes de survie sans progression et de survie globale à 1 an étaient superposables dans les 2 bras. Une réduction de la dose d'ipilimumab dans la combinaison d'immunothérapie est donc moins toxique que la dose de l'AMM, mais le recul en termes de survie est limité. Des dose réduites (ou des fréquences différentes) d'ipilimumab sont désormais largement testées dans les essais thérapeutiques, y compris dans les tumeurs hors mélanome.

5. Que se passe-t-il à l'arrêt des immunothérapies chez les patients répondeurs ? Un retraitement est-il à nouveau efficace en cas de rechute ?

Nous disposons désormais d'un certain recul, issu non seulement d'essais thérapeutiques (Keynote 001 et 006) mais aussi de cohortes "en vraie vie" puisque les anti-PD1 sont utilisés en pratique courante depuis 2014.

En 2015, la supériorité du pembrolizumab par rapport à l'ipilimumab avait été clairement démontrée dans l'essai Keynote 006 incluant 834 patients atteints de mélanomes métastatiques [6]. Sur les 556 patients traités par pembrolizumab, 103 patients (19 %) avaient pu arriver au terme des 2 ans de traitement. Seulement 20 % d'entre eux étaient en RC, 67 % étaient en RP (réponse partielle). Avec un recul de 3 ans après l'arrêt du pembrolizumab, 78 % de ces patients n'avaient pas reprogressé. Pour les patients en RC, ce pourcentage montait même jusqu'à 85 %. Sur les 13 patients ayant progressé et ayant reçu à nouveau du pembrolizumab, 7 ont obtenu une réponse objective (3 RC et 4 RP).

Une analyse rétrospective en "vraie vie" issue de 14 centres de divers pays s'est intéressée à 185 patients ayant arrêté leur anti-PD1 en l'absence de progression ou de toxicité [7]. Avec un suivi médian de 18 mois après arrêt de l'anti-PD1, 78 % n'avaient pas progressé. Le temps médian sous anti-PD1 était de 12 mois, donc plus court que dans Keynote 006 (2 ans). La proportion de patients traités en 1re ligne était moindre : 43 % contre 66 % dans Keynote 006. En revanche, on notait une plus grande proportion de patients ayant obtenu une RC sous anti-PD1 : 63 %, contre 27 % dans Keynote 006. 19 des 40 patients ayant finalement progressé ont été retraités par anti-PD1. 32 % ont eu une réponse objective, répartie en 11 % de RC et 21 % de RP. Sur les 40 patients en progression, 12 (30 %) ont pu être gérés uniquement par un traitement locorégional.

Avec le recul dont nous disposons, et malgré des durées moyennes de traitement différentes et des contextes différents (patients naïfs ou non, pourcentage de RC, etc.), on constate qu'une grande majorité de patients répondeurs sous anti-PD1 et ayant arrêté leur anti-PD1 conserve un bénéfice durable. Mais du fait du faible nombre de patients qui progressent, l'information sur la réponse au retraitement reste en revanche très limitée.

6. Quoi de neuf sous le soleil des thérapies ciblées ?

Bien qu'actuellement l'actualité soit plus riche dans le domaine de l'immunothérapie, nous complétons cette année nos données sur les thérapies ciblées, notamment sur la durabilité de la réponse. Il s'agit des premiers résultats à long terme (5 ans) de la bithérapie ciblée dabrafenib (D) + trametinib (T) en 1re ligne métastatique, avec une compilation de 2 essais pivots de phase III, COMBI-D et COMBI-V, portant sur 563 patients naïfs. L'essai COMBI-D comparait D + T (n = 211) au dabrafenib seul et l'essai COMBI-V comparait D + T (n = 352) au vemurafenib seul. Les données poolées à 3 ans publiées en 2017 avaient montré une survie globale respectivement à 1, 2 et 3 ans de 74 %, 53 % et 44 %. Nous disposons désormais des données à 5 ans [8]. Avec un suivi médian de 22 mois, 62 % des patients étaient décédés (n = 351). Seulement 7 % des patients étaient toujours sous traitement. La survie sans progression (SSP) médiane était de 11,1 mois (9,5-12,8). La médiane de SG était de 25,9 mois (22,6-31,5). Les taux de SG à 4 ans et 5 ans étaient respectivement de 37 % et 34 %. À la fois le taux de LDH et le nombre d'organes atteints étaient associés au pronostic : ainsi, la SG à 5 ans était de 55 % pour les patients avec LDH basses et avec moins de 3 organes atteints, alors qu'en cas de LDH élevées au départ le SG à 5 ans tombait à 16 %.

Les taux de réponse étaient conformes aux données précédemment présentées : RC 19 %, RP 49 %, stabilité 23 %, progression 6 %. La meilleure réponse obtenue sous D + T était prédictive de SSP et de SG : ainsi, la SG à 5 ans pour les patients ayant eu comme meilleure réponse une réponse complète était de 71 % contre 16 % pour ceux ayant atteint au mieux une stabilité.

Cette large analyse à 5 ans confirme pour les patients traités par D + T en 1re ligne un contrôle de la maladie chez 1/5e des patients (19 %) et une survie pour 1/3 des patients (34 %). La réponse complète obtenue sous D + T était clairement associée à une survie prolongée, mais l'efficacité durable était très inférieure en cas de facteurs de mauvais pronostic bien connus (atteinte multi-organe ou biologie agressive). Enfin, n'oublions pas que l'analyse des traitements reçus après la thérapie ciblée est particulièrement cruciale pour discuter les courbes de survie à long terme puisqu'ici 53 % des patients ont reçu un traitement ultérieur, dont 66 % d'immunothérapie, dont il ne faut pas négliger l'impact sur la survie à long terme.

7. On en sait plus sur les "derniers arrivés" : encorafenib + binimetinib

Trois associations *BRAF* inhibiteur + MEK inhibiteur sont actuellement sur le marché, montrant des résultats très similaires mais avec des profils de tolérance différents (notamment photosensibilité pour le vemurafenib et fièvre pour le dabrafenib). L'association encorafenib (enco) + binimetinib (bini) a été approuvée aux États-Unis et en Europe en 2018. Elle a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en France jusqu'à décembre 2018 et est disponible en officine en France depuis août 2019.

Pour les praticiens qui ne sont pas encore familiers avec cette nouvelle combinaison, un article récent fait le point sur les effets indésirables d'enco + bini dans l'essai COLUMBUS [9]. Rappelons que la fréquence des EI de grade 3-4 sous enco + bini était de 64 %, mais avec un taux d'arrêt de traitement pour EI de seule-

L'Année thérapeutique

ment 15 %. Les effets digestifs étaient les plus fréquents, mais d'intensité faible à modérée : diarrhée 37 %, nausées 41 % (plutôt le 1er mois), vomissements 30 % (plutôt le 2e mois). Nausées et vomissements étaient les principales causes d'interruption de traitement (dans 4 à 8 % des cas). La fréquence de la rétinopathie séreuse (évaluée par un monitoring systématique) était non négligeable (20 % dont 12 % asymptomatique), réversible dans 85 % des cas. La fièvre survenait dans 18 % des cas, majoritairement sous forme d'un épisode isolé (seulement 5 % des patients avec plus d'un épisode) avec 4 % d'interruption/adaptation de dose pour fièvre, contre 30-32 % d'interruption et 13-14 % de réduction de dose sous dabrafenib (D) + trametinib (T) pour fièvre. Le délai de survenue de la fièvre était plus long sous enco + bini (temps médian 85 jours) contre 4 semaines pour D + T. La photosensibilité était rare (5 %) et sans incidence sur le traitement, le plus souvent sous forme d'un épisode isolé. La fréquence d'un rash cutané était de 22 %. Une baisse de la fonction cardiaque gauche était notée dans 8 % des cas, avec 2 % de grade 3. Rappelons que le traitement (11 comprimés par jour en tout) peut être ingéré avant ou pendant le repas, ce qui supprime une contrainte non négligeable pour le patient.

Contrairement au D + T, l'association enco + bini n'a pas été évaluée en cas de métastases cérébrales, même si des données rétrospectives américaines témoignent d'une certaine efficacité intracrânienne sur un effectif modeste [10]. Un essai européen sous l'égide de l'EADO (European Association of Dermato Oncology) et géré en France par Unicancer va démarrer en 2020 sur les métastases cérébrales traitées par enco + bini, en association avec la radiochirurgie stéréotaxique.

8. Quelle efficacité des *BRAF*/MEKi en cas de mutations *BRAF* rares ?

La présence d'une mutation *BRAF* est retrouvée dans 40 à 50 % des mélanomes, avec une nette prédominance des mutations *BRAF V600E* (environ 80 %) pour seulement 10-15 % de mutations *V600K* et 5 % de mutations *BRAF* dites rares. Nous n'avons donc que peu de renseignements sur l'efficacité des thérapies ciblées chez ces patients généralement exclus des essais thérapeutiques. Mais en pratique, que proposer dans ces situations atypiques ? 103 patients atteints de mélanome avancé avec une mutation *BRAF* rare ont été analysés dans une étude rétrospective internationale [11]. 56 % avaient reçu une bithérapie ciblée, 37 % un *BRAFi* seul et 76 % étaient naïfs de traitement. Les auteurs ont distingué :
– les mutations V600 : V600R (43 %) ou D ou M ou G ou L ou V600_K601 ;
– les mutations non V600 : L597P/Q/R/S (15 %) ou K601E (11 %) ou G469R/S/A.

Sans surprise, les taux de réponse étaient meilleurs en cas de combinaison BRAFi/MEKi : 56 % pour les V600 et 28 % pour les non-V600 alors que les V600 avaient un Breslow plus élevé en moyenne. Sous combinaison, la survie médiane était de 17 mois pour les mutations V600 (n = 36) et de 11 mois pour les non-V600 (n = 18). Pour les patients avec mutations V600R, les plus fréquents (43 %), le taux de réponse était de 55 %, la SSP médiane de 8 mois et la SG médiane de 22 mois, ce qui reste inférieur aux résultats des essais pivots n'incluant que les V600E/K, mais cela n'est pas négligeable. Même si les effectifs sont réduits, il s'agit de la plus grosse compilation de données cliniques concernant les mélanomes avec mutations *BRAF* non V00E/K.

9. Attention aux initiations de bithérapie ciblée chez des patients préalablement traités par immunothérapie

Les données de toxicité des BRAFi/MEKi sont issues d'essais réalisés majoritairement en 1re ligne. Lors de l'utilisation en pratique courante des thérapies ciblées et des anti-PD1, des cas de toxicité sévère inhabituelle ont été constatés lors de l'introduction des thérapies ciblées chez des patients préalablement exposés aux anti-PD1. Cette impression clinique est corroborée par une analyse rétrospective d'une cohorte de 78 patients traités par thérapie ciblée (dabrafenib + trametinib dans 86 % des cas) après immunothérapie (anti-PD1 ± ipilimumab) [12]. Le temps médian de survenue des EI était court : 2-5 semaines. Les auteurs rapportaient une grande fréquence d'épisodes de fièvre (73 %), de rashs cutanés (36 %), d'hépatite cytolytique (29 %) de nausées/vomissements (27 %) et de myolyse (19 %). Dans 83 % des cas, une adaptation du traitement était nécessaire, ce qui est supérieur aux taux habituels dans les essais de patients naïfs (entre 55 et 61 %). Un tiers des patients avait eu recours à une hospitalisation, le plus souvent dans un tableau proche d'un sepsis, pouvant faire discuter un relargage cytokinique.

Le rôle de l'imprégnation préalable par l'immunothérapie dans ces réactions excessives et touchant volontiers plusieurs organes n'est pas élucidé. Mais lors de ces *switchs* thérapeutiques, il est important de pouvoir réévaluer rapidement les patients en cas de survenue d'EI potentiellement sévères.

Kératoses actiniques

1. Quel est le meilleur traitement local des kératoses actiniques ?

Malgré de multiples études, y compris comparatives, il n'y a pas de recommandations claires concernant le traitement à privilégier dans les kératoses actiniques (KA), qui sont pourtant un motif de consultation très fréquent. Une étude parue dans le NEJM a comparé chez 624 patients hollandais les 4 traitements suivants : 5FU topique à 5 % (5FU), imiquimod 5 % (IMIQ), photothérapie dynamique (MAL-PDT) et mébutate d'ingénol à 0,015 % (IM), avec un maximum de 2 cycles de traitement [13]. Le nombre de KA était mesuré à J1, puis

3 mois et 12 mois après arrêt du traitement par un investigateur en aveugle. L'objectif principal était atteint en cas de réduction d'au moins 75 % du nombre de KA 12 mois après l'arrêt du traitement. Les résultats en intention de traiter, mesurés par la "probabilité cumulée de ne pas être en échec de traitement", étaient respectivement de 74,7 %, 53,9 % sous IMIQ, 37,7 % sous MAL-PDT et de 28,9 % sous IM. Bien qu'évaluée par interrogatoire seulement, la compliance aux traitements semblait élevée, y compris pour les traitements longs : près de 88 % pour IMIQ et 5FU pourtant appliqués pendant 4 semaines. Le taux de satisfaction le plus élevé était obtenu avec le 5FU. Un bon résultat esthétique était plus souvent retrouvé avec la MAL-PDT (96,6 %) et l'IM (95,1 %) que pour le 5FU (90,3 %) et l'IMIQ (89,7 %). Dans cet essai randomisé non financé par l'industrie, incluant des KA de tous grades, le 5FU, certes appliqué 2 fois par jour pendant 4 semaines, semble présenter le meilleur rapport coût/efficacité.

2. Retrait du Picato® à la demande de l'EMA

Le mébutate d'ingénol (Picato®), principe actif dérivé d'une plante, l'*Euphorbia peplus*, est commercialisé depuis 2012 dans les kératoses actiniques de l'adulte. Son autorisation de mise sur le marché est suspendue en France depuis le 17/01/20 à la demande de l'Agence européenne des médicaments (EMA) suite à une analyse du rapport bénéfice/risque entreprise depuis septembre 2019. Celle-ci avait été motivée par des données faisant état d'une plus grande incidence de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) chez des patients traités par Picato® par rapport à l'imiquimod. Jusqu'à présent, seule une recommandation d'utilisation avec prudence chez les patients avec antécédent de carcinome cutané avait été diffusée. Dans une population par définition à risque de carcinomes cutanés, il est toujours difficile d'établir une imputabilité certaine d'une molécule dans la survenue d'un carcinome. Toutefois, compte tenu de l'existence d'alternatives disposant d'un plus long recul, le principe de précaution est de mise, en attendant de pouvoir expliquer ce qui apparaît comme un "surrisque" de CEC observé sous Picato® (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato).

Carcinome basocellulaire

1. Des recommandations européennes pour les CBC intégrant les nouveaux traitements systémiques

Sous l'égide de l'EADO (European Association of Dermato Oncology), de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et de l'EDF (European Dermatology Forum), des recommandations européennes sont parues en 2019 sur le diagnostic et le traitement des carcinomes basocellulaires (CBC) [14]. Dans l'optique d'être un outil utile aux praticiens, on y trouve plusieurs concepts intéressants, notamment la distinction pragmatique entre des tumeurs "faciles à traiter" et "difficiles à traiter" c'est-à-dire posant des problèmes de prise en charge (***tableau I***). Par ailleurs, ce document de consensus européen rappelle les critères de CBC à haut risque de récidive utiles à connaître pour tout dermatologue (***tableau II***) afin de justifier la prise en charge.

- Difficulté à préserver une fonction et un aspect cosmétique en lien avec la taille ou la localisation de la tumeur.
- Côté mal limité de la tumeur, souvent associé au caractère sclérodermiforme.
- Caractère multirécidivant, en particulier sur la face.
- Caractère multiple des CBC.
- Antécédent de radiothérapie.
- Réticence du patient à accepter la chirurgie.
- Comorbidités du patient interférant avec la chirurgie.

Tableau I : Caractéristiques des CBC "difficiles à traiter", d'après [14].

- Tous les CBC "difficiles à traiter" car par définition le traitement optimal sera difficile à réaliser.
- Situés dans la zone H du visage.
- Critères d'agressivité histologique (invasion périnerveuse et/ou vasculaire).
- Terrain immunodéprimé.
- Traitement par une technique sans contrôle histologique des marges.
- Sous-types histologiques à risque (baso-squameux, sclérodermiforme, infiltrant, micronodulaire, à différenciation sarcomatoïde).

Tableau II : CBC à haut risque de récidive, d'après [14].

En ce qui concerne les marges nécessaires en histologie standard 2D, les recommandations usuelles sont de 3-4 mm pour un CBC à risque faible et de 5-15 mm en cas de haut risque. Il est rappelé qu'il n'y a pas de vraie correspondance entre les marges cliniques et les marges histologiques, en partie liée à des phénomènes de rétraction (réduction en longueur évaluée de 10 à 17 % et à 10 % en profondeur après fixation).

La malignité des CBC est essentiellement locale, la récidive étant la principale complication. Il est recommandé d'éduquer le patient à consulter en cas de signe évocateur de récidive. Deux groupes de patients requièrent un suivi plus rigoureux à long terme : les patients à haut risque de récidive (en particulier ceux qui ont déjà récidivé) et les patients avec antécédent de CBC multiples. Le suivi mentionné dans ces recommandations est de 1 à 2 fois par an pendant 3 à 5 ans, voire plus longtemps.

Enfin, une synthèse sur les deux inhibiteurs de Hedgehog est disponible. Rappelons que le vismodegib est indiqué dans le CBC localement avancé (CBC-la) et métastatique alors que le sonidegib n'est indiqué que dans le CBC localement avancé.

L'Année thérapeutique

2. Des résultats à long terme pour le vismodegib

Une fois les essais pivots publiés et les AMM octroyées, les données sur le suivi à long terme des nouveaux traitements sont maigres. Le vismodegib est le premier inhibiteur de Hedgehog à avoir obtenu une AMM en France, en juillet 2013. Il est disponible en officine depuis septembre 2015.

Une étude rétrospective multicentrique française [15] a porté sur 116 patients traités pour un CBC-la et mis en réponse complète sous vismodegib de 2012 à 2016. La durée médiane de traitement était de 8,4 mois et le temps médian pour obtenir une RC était de 6 mois. Avec un suivi médian de 3 ans, la survie sans récidive médiane était de 18,4 mois. Le taux de survie sans récidive était de 35 % dans la population totale et de 40 % en excluant les syndromes de Gorlin. Le seul facteur prédictif de rechute retrouvé était la topographie, avec un risque 2,77 fois plus important en cas de localisation au tronc ou aux membres. La taille initiale du CBC ou la durée de traitement ne ressortaient pas comme facteurs prédictifs de rechute. Plus de 8 patients sur 10 avaient dû arrêter le traitement à cause des effets secondaires. La moitié des patients ayant rechuté ont été retraités par vismodegib, avec une réponse objective chez 85 % d'entre eux (RC 37 % et RP 48 %). 42 % des patients ayant rechuté étaient éligibles à une chirurgie. Cette étude nous confirme que des réponses prolongées au vismodegib existent et qu'en cas de rechute, un retraitement mérite d'être tenté.

Maladie de Kaposi

1. Les guidelines du Kaposi sont arrivées !

Hormis les formes survenant chez les immunodéprimés (VIH ou iatrogène, notamment chez les transplantés), la majorité des maladies de Kaposi (forme dite classique) a une évolution indolente ne nécessitant pas forcément un suivi hospitalier serré (***tableau III***). Le dermatologue libéral peut être sollicité en cas de poussée de nodules douloureux ou gênants, et il est utile de pouvoir les rassurer et les orienter. De nouvelles recommandations européennes publiées en 2019 dans l'*European Journal of Cancer* permettent de faire le point sur les thérapeutiques disponibles et le suivi en fonction de la présentation de la maladie (***tableaux IV et V***) [16]. En résumé, les traitements locaux sont assez mal évalués. Ils font appel à la radiothérapie, l'excision chirurgicale, la cryochirurgie, l'électrochimiothérapie, l'imiquimod ou l'alitré-

Type de Kaposi	Atteinte cutanée	Atteinte muqueuse	Atteinte viscérale	Atteinte lymphatique
Classique/endémique	Indolente Prédomine aux extrémités	≤ 5 %	< 10 %	< 10 %
Associé au VIH	Étendue et extensive	30-40 %	20-40 %	25 %
Post-transplantation	Étendue et extensive	20 %	20-50 %	20-40 %

Tableau III : Atteintes cliniques en fonction des types de Kaposi, d'après Lebbé C. *et al.*, EJC, 2019;114:117-127.

Items pour le bilan initial	Kaposi classique /endémique	Kaposi associé au VIH	Kaposi iatrogène
Examen clinique	++	++	++
Sérologie VIH	++	++	++
Bilan sanguin standard	++	++	++
Virémie HHV8	-	+	+
CD4	-	++	+
Histologie	++	++	++
Scanner TAP	+/-	+	+
Bronchoscopie	+/-	+/-	+/-
Endoscopie digestive	+/-	+/-	+/-
-: non habituellement ; +: oui habituellement ; ++ : obligatoire ; +/-: suivant les symptômes.			

Tableau IV : Kaposi : proposition de bilan initial, d'après Lebbé C. *et al.*, EJC, 2019;114:117-127.

Items pour le suivi	Kaposi classique /endémique	Kaposi associé au VIH	Kaposi iatrogène
Examen clinique	++	++	++
Sérologie VIH	-	-	-
Bilan sanguin standard	+	++	++
Virémie HHV8	-	-	-
CD4	-	++	+
Histologie	-	-	-
Scanner TAP	+/-	+/-	+/-
Bronchoscopie	+/-	+/-	+/-
Endoscopie digestive	+/-	+/-	+/-
-: non habituellement ; +: oui habituellement ; ++ : obligatoire ; +/-: suivant les symptômes.			

Tableau V : Kaposi : proposition de suivi, d'après Lebbé C. *et al.*, EJC, 2019;114:117-127.

tinoïne topique (pour le kaposi associé au VIH). Les traitements systémiques ne sont pas utilisés à but "curatif" mais pour garder le contrôle sur la maladie lorsqu'elle se manifeste de façon agressive, en donnant la priorité à la restauration immunitaire (optimisation du traitement antirétroviral pour le VIH ou limitation de l'immunosuppression chez les transplantés). Il s'agit alors surtout de la doxorubicine pégylée liposomale et du paclitaxel.

2. Le Kaposi du transplanté : un équilibre difficile à trouver

La prise en charge du Kaposi du transplanté a fait l'objet d'un travail rétrospectif européen sur 145 patients diagnostiqués (dont 109 Français) entre 1985 et 2011, pour la plupart post-transplantation rénale (89 %) [17]. Le délai médian de survenue après transplantation était de 17 mois. Une atteinte viscérale était présente dans 51 % des cas, mais symptomatique seulement dans 14 %. Les survies à 5 ans et à 10 ans étaient respectivement de 82 % et 64 %. Les traitements de 1re intention les plus utilisés étaient soit la réduction de l'immunosuppression (IS) dans 97 % des cas, soit la réduction de l'immunosuppression (IS) associée à la conversion aux inhibiteurs de mTOR (mTORi) dans 90 % des cas, avec des taux de réponse similaires de 86 %. À noter que 50 % des réponses complètes étaient obtenues uniquement avec une réduction de l'IS. Le caractère rétrospectif de ces données ne permet bien entendu pas de comparaison vraie des prises en charge. Ainsi, les patients traités par chimiothérapie (16 %) avaient plus souvent une atteinte viscérale, de même que ceux ayant eu une conversion aux mTORi.

Carcinome à cellules de Merkel

L'immunothérapie en 1re ligne dans les Merkel avancés : qu'est-ce qu'on attend ?

Le carcinome neuroendocrine cutané, dit carcinome de Merkel (CM), est une tumeur très agressive dont l'incidence est croissante compte tenu d'un terrain en plein "essor" (personnes âgées, immunodépression chronique). Au stade avancé non résécable, nous disposons en France d'une seule immunothérapie, l'avelumab, mais positionnée en 2e ligne après échec d'une chimiothérapie. Aux États-Unis, l'avelumab, le pembrolizumab et le nivolumab sont approuvés en 1re ligne par la FDA depuis 2018.

En effet, les essais ayant évalué l'immunothérapie montrent de meilleurs taux de réponse en 1re ligne qu'en 2e ligne, ce qui est logique : en effet, pourquoi chercher à stimuler le système immunitaire lorsqu'on vient d'induire une myélosuppression par une chimiothérapie ? Ainsi, sous avelumab, le taux de réponse était de 33 % en 2e ligne (post-chimio) et de 62 % en 1re ligne. En 2019, une extension d'une étude de phase II a évalué le pembrolizumab (2 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à 2 ans) chez 50 patients naïfs atteints de CM, au stade localement avancé dans 14 % et métastatique dans 86 % des cas [18]. Avec un suivi médian de 15 mois et une durée médiane de traitement de 6,6 mois, le taux de réponse objectif était de 56 % (dont 24 % de réponses complètes), sans différence suivant le statut viral (*Merkel Cell Polyomavirus*) des tumeurs. La médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse mais le taux de survie à 2 ans était de 68 %. Le taux d'EI de grade sévère (3 et plus) était de 28 %.

À noter que les anti-PD1 sont également en cours d'évaluation en situation adjuvante ou néoadjuvante dans le CM.

Lymphome T

Stimuler l'activité cytotoxique NK contre les lymphomes T : un pari en passe d'être réussi pour l'anti-KIR3DL2

KIR3DL2 est un récepteur de surface exprimé dans environ 65 % des lymphomes T (LT) et jusqu'à 85 % des syndromes de Sézary (SS). Il est présenté comme un bon marqueur diagnostique et pronostique du SS. Développé par Innate Pharma, l'anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 (IPH4102 ou lacutamab) a pour but d'activer le recrutement des cellules NK et ainsi la destruction de la cellule T tumorale. Une étude de phase I a évalué le lacutamab chez 44 patients atteints de LT résistant à au moins 2 traitements systémiques, dont 80 % de SS [19]. Le profil de tolérance semblait favorable (fatigue, œdèmes périphériques, lymphopénie) et l'efficacité prometteuse : taux de réponse de 36 %, et même de 43 % pour les SS, ainsi qu'une amélioration plutôt rapide de la qualité de vie et des scores de prurit. Sous traitement, les investigateurs observaient une baisse rapide des cellules de Sézary circulantes ainsi que des lymphocytes exprimant KIR3DL2. Après avoir obtenu le statut *fast track* aux États-Unis en 2019, le lacutamab est évalué dans l'étude de phase II TELLOMAK, en cours de recrutement depuis septembre 2019 dans le SS, le mycosis fongoïde et le lymphome T périphérique (liste des centres français actifs sur le site ClinicalTrials.gov).

BIBLIOGRAPHIE

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
2. Guillot B, Dupuy A, Pracht M *et al.* Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2019;146:204-214.
3. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ *et al.* Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:948-960.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:1535-1546.

L'Année thérapeutique

5. Lebbé C, Meyer N, Mortier L *et al.* Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*, 2019;37:867-875.
6. Robert C, Ribas A, Schachter J *et al.* Pembrolizumab *versus* ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2019;20:1239-1251.
7. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R *et al.* Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol*, 2019;30:1154-1161.
8. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D *et al.* Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
9. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R *et al.* Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer*, 2019; 119:97-106.
10. Holbrook K, Lutzky J, Davies MA *et al.* Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: A case series. *Cancer*, 2020; 126:523-530.
11. Menzer C, Menzies AM, Carlino MS *et al.* Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol*, 2019;37:3142-3151.
12. Saab KR, Mooradian MJ, Wang DY *et al.* Tolerance and efficacy of BRAF plus MEK inhibition in patients with melanoma who previously have received programmed cell death protein 1-based therapy. *Cancer*, 2019;125:884-891.
13. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ *et al.* Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*, 2019;380:935-946.
14. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C *et al.* Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*, 2019;118:10-34.
15. Herms F, Lambert J, Grob JJ *et al.* Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. *J Clin Oncol*, 2019;37:3275-3282.
16. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ *et al.* Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer*, 2019;114:117-127.
17. Delyon J, Rabate C, Euvrard S *et al.* Management of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation: A European retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:448-455.
18. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ *et al.* Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol*, 2019;37:693-702.
19. Bagot M, Porcu P, Marie-Cardine A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:1160-1170.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : BMS, ROCHE (*consultant*) ; BMS, ROCHE, GSK/Novartis, MSD, Pierre Fabre (*support for travel/congress*) ; BMS, ROCHE-Genentech, Amgen, GSK/Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca (*clinical trials*).