

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



S. MONESTIER

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

Même lors du premier confinement en mars 2020, où la sidération du système hospitalier a été réelle, l'activité hospitalière d'oncodermatologie a pu être maintenue malgré la crise sanitaire liée à la COVID-19 : les traitements oncologiques ont pour la plupart été administrés et parfois optimisés. Toutefois, l'accès aux soins a été réduit en grande partie du fait de la crainte des patients, en particulier âgés, de se déplacer pour leurs consultations. Nous avons alors observé dès l'été 2020 une "vague" de patients avec tumeurs localement avancées dans cette population fragile, où une prise en charge précoce est pourtant cruciale.

Il n'y a pas eu de progrès thérapeutiques révolutionnaires dans le mélanome en 2020, mais des consolidations de résultats à long terme (en situation adjuvante ou métastatique) et de la déception sur les triples associations. On observe en revanche l'avancée des immunothérapies dans tous les secteurs de l'oncodermatologie en dehors du mélanome : carcinome épidermoïde, Merkel, mais

aussi basocellulaire et maladie de Kaposi (résultats non publiés présentés à l'ESMO 2020). Toutefois, l'accès aux traitements innovants reste toujours poussif en France : en témoignent la persistance d'une restriction scientifiquement injustifiée de la bi-immunothérapie aux mélanomes *BRAF* sauvages, l'avélumab uniquement disponible en 2^e ligne dans le carcinome de Merkel et, très récemment, le non-remboursement du cemiplimab dans les carcinomes épidermoïdes cutanés, et ce, malgré des données très riches en 2020.

■ Mélanome

1. Adjuvant : quoi de neuf ? Comment choisir ?

Depuis 2 ans, 3 molécules sont disponibles en traitement adjuvant du mélanome en France : la bithérapie ciblée dabrafenib + trametinib (essai COMBI-AD), l'immunothérapie nivolumab (essai CheckMate 238 [CM238]) et le pembrolizumab (essai KEYNOTE-054 [KN054]). Bien que tous ces essais soient positifs, ils diffèrent légèrement (**tableau 1**) :

- durée de suivi : 5 ans pour COMBI-AD, 4,5 ans pour CM238 et 3,5 ans pour KN054 ;
- populations cibles : pas de stade IIIA pour CM238, pas de stade IV pour COMBI-AD et KN054, pas de métastase en transit pour KN054 ;
- comparateur : actif (ipilimumab) pour CM238 et placebo pour COMBI-AD et KN054.

Les données nouvelles concernant ces molécules en situation adjuvante peuvent être résumées ainsi :

>>> COMBI-AD [1] : confirmation avec un recul de 5 ans qu'un an de traitement par dabrafenib + trametinib (D + T) chez des patients atteints de mélanomes de stade III opérés réduit le risque de récurrence de 49 % par rapport au placebo (HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,42-0,61). 52 % des patients étaient en vie à 5 ans, contre 36 % pour le bras placebo. Le risque de métastase à distance était également significativement réduit de 45 % pour le bras D + T.

>>> CheckMate 238 [2] : confirmation à 4 ans d'une supériorité en termes de survie sans récurrence (SSR) du nivolumab sur l'ipilimumab 10 mg/kg (HR : 0,7 ; IC 95 % : 0,60-0,86), mais pas de différence significative en termes de survie globale (SG) pour l'instant.

>>> KEYNOTE-054 [3] : avec un recul médian de 3 ans, le pembrolizumab administré pendant 1 an réduit le risque de récurrence de 44 % (HR : 0,56 ; IC 95 % : 0,47-0,68) *versus* placebo, avec des résultats consistants quels que soient les sous-groupes (ulcération, stades, statut *BRAF*, PDL1).

En revanche, il faut noter la confirmation de résultats négatifs d'un vaste essai adjuvant ayant comparé la bi-immunothérapie ipilimumab faible dose (1 mg/kg toutes les 6 semaines) + nivolumab au nivolumab seul chez des patients de stades IIIB-IIIC ou IV¹.

¹ news.bms.com/news/details/2020/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Update-on-CheckMate-238-Evaluating-Opdivo-nivolumab-Plus-Yervoy-ipilimumab-Versus-Opdivo-in-Resected-High-Risk-Melanoma-Patients/default.aspx

	Population	Suivi médian	HR SSR	HR SSMD	HR SG	SG 3 ans	SG 4 ans
Dabrafenib + trametinib vs placebo n = 870 patients COMBI-AD	Stade IIIA 18 % Stade IIIB 41 % Stade IIIC 40 % Pas de stade IV	5 ans	0,51 p < 0,001 (1)	0,55 (1)	0,57 p = 0,0006 (NS)* (2)	86 %	-
Nivolumab vs ipilimumab 10 mg/kg n = 906 patients CheckMate 238	Pas de stade IIIA Stade IIIB 34 % Stade IIIC 46,5 % Stade IV 18,5 %	4 ans	0,71 p = 0,0003 (3)	0,79 p = 0,045 (3)	0,87 (0,66-1,14) p = 0,315 (NS)	82 %	77,9 % nivo 76,6 % ipi
Pembrolizumab vs placebo n = 1019 pts KEYNOTE-054	Stade IIIA 15,7 % Stade IIIB 45,8 % Stade IIIC 38,4 % Pas de méta en transit Pas de stade IV	3 ans	0,56 p < 0,001 (4)	0,60 p < 0,001 (4)	-	-	-
*p NS car > limite préspecifiée de 0,000019.							

Tableau 1 : Synthèse des résultats des essais pivots en situation adjuvante dans le mélanome. SG: survie globale; SSMD: survie sans métastases à distance; SSR: survie sans récurrence. (1) Dummer *et al.*, *NEJM*, 2020; (2) Long *et al.*, *NEJM*, 2017; (3) Ascierto *et al.*, *Lancet Oncol*, 2020; (4) Eggermont *et al.*, *JCO*, 2020 + *ESMO* 2020.

Qu'en est-il de l'impact des traitements adjuvants pour les stades IV opérés? Dans l'étude CheckMate 238, 169 patients de stade IV avaient été inclus et les auteurs retrouvaient une tendance non significative à une meilleure SSR pour le nivolumab vs l'ipilimumab. Dans une étude allemande randomisée de phase II, IMMUNED, 167 patients naïfs d'immunothérapie atteints de stade IV opérés (ou traités par irradiation) recevaient soit l'association ipilimumab (3 mg/kg) + nivolumab (1mg/kg), soit nivolumab + placebo, soit un double placebo pendant 1 an [4]. Avec un suivi médian de 28 mois, la médiane de SSR n'était pas atteinte pour l'ipilimumab + nivolumab, alors qu'elle était de 12,4 mois pour le nivolumab et de 6,4 mois pour le placebo. La réduction du risque de récurrence sous ipilimumab + nivolumab était de 87 % *versus* placebo et de 44 % pour le nivolumab comparé au placebo. La toxicité était attendue: 71 % de grades sévères sous ipilimumab + nivolumab, conduisant dans 62 % des cas à un arrêt de traitement. À noter que dans l'essai CheckMate 238, la proportion des stades IV M1a (métastases sous-cutanées à distance) était bien supérieure (61 %)

par rapport à IMMUNED (39 %). Bien qu'il soit tentant d'utiliser la double immunothérapie en situation adjuvante pour les stades IV, rappelons que cela ne figure pas dans les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

En résumé, hormis les différences mentionnées concernant le recul ou les stades étudiés, on voit qu'il est difficile de choisir entre ces molécules sur les seuls critères d'efficacité. On ne parvient pas non plus à identifier des facteurs prédictifs de bénéfice: elles fonctionnent toutes les trois, quel que soit le stade (y compris avec la dernière version AJCC8) ou le statut *BRAF*. Par exemple pour les patients avec mutation *BRAF*, il est frappant de constater que le taux de réduction du risque de récurrence est le même sous pembrolizumab (KEYNOTE-054) ou sous thérapie ciblée (COMBI-AD). Les modalités d'administration (orale à heures fixes pour la thérapie ciblée et intraveineuse toutes les 4 à 6 semaines pour l'immunothérapie) ainsi que la toxicité sont des éléments à prendre en compte dans le choix: ainsi, la fréquence de la toxicité sévère sous dabrafenib + trametinib était de 41 %,

responsable d'arrêt définitif du traitement dans 26 % des cas. Sous immunothérapie, la toxicité sévère est certes rare (14 % dans KEYNOTE-054) mais parfois prolongée (en particulier pour les effets indésirables [EI] endocriniens généralement non réversibles).

2. La toxicité immune comme marqueur d'efficacité sous immunothérapie adjuvante?

Dans l'essai adjuvant KEYNOTE-054, la fréquence des EI immuns sous pembrolizumab (portant sur plus de 500 patients) était de 37 %, avec une incidence identique chez les hommes et les femmes [5]. La survenue d'un EI immun était statistiquement associée à une survie sans récurrence plus longue sous pembrolizumab (HR: 0,61; IC 95 %: 0,39-0,95). Comparée au placebo, la réduction du risque de récurrence était de 63 % en cas d'EI immun sous pembrolizumab et de 39 % sans EI immun (p = 0,03). Le caractère limité dans le temps (durée du traitement fixée à 1 an) et la méthode statistique utilisée ont permis de s'affranchir des biais habituels de ce type d'association.

I L'Année thérapeutique

3. Triplettes : faut-il associer les thérapies ciblées et l'immunothérapie au stade métastatique ?

Malgré les progrès thérapeutiques dans le mélanome métastatique, seulement un tiers, voire la moitié des patients avec mutation *BRAF* aura un bénéfice durable de ces traitements. La stratégie associant les thérapies ciblées (TC) à un anti-PD1 avait déjà été évaluée dans l'étude KEYNOTE-022 publiée en 2019, mais sans avantage significatif et au prix d'une surtoxicité. Deux études de phase III associant immunothérapie et TC ont été présentées en 2020, portant sur des mélanomes avec mutation *BRAF* naïfs de traitement et sans métastase cérébrale. En résumé et pour reprendre l'expression imagée du Pr Montaudou aux JDP 2020, une est "presque négative" et l'autre est "presque positive".

>>> La première, IMspire150 [6], comparait en double aveugle l'association vemurafenib (V) + cobimetinib (C) + placebo de l'atezolizumab (anti-PD1) à la triple association V (dose réduite 720 mg x 2/j) + C + atezolizumab (A, débuté seulement après 28 jours de V + C). L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par les investigateurs. 514 patients ont été randomisés, dont 94 % de stades IV et 33 % de LDH élevées. À noter que seulement 230 patients sur les 256 prévus ont reçu la triple combinaison, 26 patients n'ayant pas terminé le cycle initial (V + C) avant l'ajout de l'atezolizumab pour raison de toxicité. Avec un suivi médian de 18,9 mois, la SSP médiane était de 15,1 mois pour la triple combinaison contre 10,6 mois pour le V + C + placebo, soit une différence significative ($p = 0,0249$), mais pas lorsque l'évaluation était relue par un comité indépendant. En revanche, il n'y avait pas de différence en termes de survie : médiane de 28,8 mois pour V + C + A contre 25,1 pour V + C. 60 % des patients traités par V + C + A étaient vivants à 2 ans, contre 53 % pour V + C. Les taux de réponse étaient similaires pour les 2 bras : réponse objec-

tive entre 65 et 66 %, réponse complète entre 15,7 et 17,1 %. En revanche, l'ajout de l'atezolizumab prolongeait la durée médiane de réponse : 21 mois contre 12,6 pour la bithérapie. La fréquence des EI sévères (de grade 3-4) était de 79,1 % pour V + C + A et 73 % pour placebo + V + C, avec davantage de fièvre, de toxicité articulaire, hépatique et thyroïdienne. 7 patients étaient décédés d'EI dans chaque bras, dont 2 EI hépatiques mortels et 2 chocs septiques pour la triple combinaison.

>>> Dans l'étude COMBI-I au design proche [7], l'intérêt de la triplette spartalizumab (anti-PD1) + dabrafenib + trametinib (S + D + T) a été comparé à D + T + placebo chez 532 patients atteints de mélanome avancé. L'objectif principal était la SSP évaluée par l'investigateur en intention de traiter. On notait 2/3 de stades M1c et 40 % de LDH élevées. Avec un suivi minimum de 24 mois, la SSP médiane était de 16,3 mois pour la triplette et de 12 mois pour la bithérapie D + T mais la différence de SSP observée n'atteignait pas le seuil significatif. Les taux de réponse objective étaient similaires dans les 2 bras : 68,5 % pour S + D + T et 64,2 % pour D + T. Curieusement, les performances du bras contrôle (D + T) étaient meilleures que dans les essais pivots antérieurs (COMBI-V ou COMBI-D). L'étude de biomarqueurs semblait montrer un bénéfice supérieur de la triple association en cas de charge mutationnelle élevée. On observait clairement une moins bonne tolérance sous triplette : davantage d'EI de grade ≥ 3 (54,7 contre 33 % sous D + T) et une fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins une molécule de 36 % sous triplette et de 17,8 % sous bithérapie. On notait en particulier une incidence majorée de fièvre, frissons, diarrhée et transaminases élevées dans la triplette. Les causes d'arrêt de traitement dans le bras S + D + T étaient la toxicité dans 19 % des cas (contre 8,7 % pour D + T) et la progression dans 37 % des cas (contre 48 % pour D + T).

Ces différences entre les essais de designs pourtant proches peuvent s'expliquer par des différences dans les objectifs statistiques, dans les populations, dans l'efficacité des bras contrôles ou par de vraies différences d'efficacité entre les molécules. Notamment, la surtoxicité de la triplette, induisant une plus grande fréquence des réductions de doses thérapeutiques ciblées, pourrait avoir eu un impact négatif. Ces résultats d'efficacité fragiles et de toxicité réelle ne sont clairement pas de nature à faire changer nos pratiques, même si la question demeure de l'intérêt de réserver ces triples associations à des sous-groupes particulièrement de mauvais pronostic (maladie rapidement progressive, LDH élevées, métastases cérébrales, etc.), ce qui n'a pas été démontré.

Immunothérapie et transplantés d'organes

Les patients avec transplantation d'organe sont plus à risque de développer des cancers, en général agressifs. Ces patients ont été méthodiquement exclus des essais thérapeutiques et peu de données sont disponibles concernant l'efficacité et l'innocuité de l'immunothérapie dans ce contexte. Une revue de la littérature [8] portant sur des cas ou séries de patients transplantés (2/3 de greffés rénaux et 29 % de greffés hépatiques) traités par inhibiteurs de *checkpoint* montre, sur 83 patients (dont 55 % de mélanomes) :

- une stabilisation ou une régression tumorale dans 1/3 des cas (chez des patients souvent sous corticoïdes ou immunosuppresseurs) ;
- une médiane de survie de 36 mois, avec un décès lié à la progression tumorale dans la plupart des cas (79 %) ;
- dans la population totale, un délai de 8 ans par rapport à la transplantation était un facteur associé à la survie ;
- un taux de rejet d'organes de 40 %, aboutissant dans 71 % des cas à une défaillance d'organe fatale ;
- des taux de rejet similaires quels que soient les organes greffés, mais plus fréquents en cas d'antécédent de rejet ;

– un délai de rejet de 6 semaines (plus court pour le foie, plus long pour le rein).

Les auteurs soulignent la faiblesse des données, rendant difficiles les décisions qui doivent toujours être prises de façon transparente avec le patient qui doit rester maître de ses choix.

■ Carcinome épidermoïde cutané

1. Recommandations européennes sur les CEC

En 2020 sont parues des recommandations interdisciplinaires pour les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) sous l'égide de l'EDF (European Dermatology Forum), l'EADO (European Academy of Dermato-Oncology) et l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [9]. Parmi les rappels utiles, citons les éléments indispensables d'un compte rendu histologique (**tableau II**) et les

critères définissant un CEC à haut risque (**tableau III**). Les bilans d'extension locale (scanner ou IRM) ou à distance (échographie ganglionnaire ± scanner) ne sont pas recommandés pour les CEC de faible risque et de stade pT1 (AJCC version 8) avec examen clinique normal. La recherche de ganglion sentinelle n'est pas recommandée en dehors d'essais cliniques du fait de l'absence de preuve de l'intérêt pronostique de celui-ci.

La prise en charge pour les CEC communs est chirurgicale [10] : marges de 5 mm en cas de faible risque, marges de 6-10 mm (ou technique de Mohs) si risque élevé. La radiothérapie peut être proposée si la chirurgie est jugée non réalisable car non carcinologique, défigurante ou responsable d'une perte de fonction, en particulier sur le visage. Une radiothérapie adjuvante peut être validée en cas de marges positives et de reprise difficile. Les preuves de l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans les CEC avec critères histologiques

Diamètre tumoral (> 20 mm)
Localisation tempe/oreille/lèvre
Épaisseur > 6 mm ou envahissement hypoderme
Grade de différenciation faible
Desmoplastique
Invasion périneurale microscopique, clinique ou radiologique
Envahissement osseux
Immunosuppression

Tableau III : Liste indicative des facteurs pronostiques de CEC à haut risque de récurrence proposée par EDF-EADO-EORTC.

péjoratifs sont actuellement jugées insuffisantes, bien qu'elle soit souvent proposée, en particulier en cas d'invasion périneurale. À partir des CEC localement avancés, le dossier doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et peut intégrer la chirurgie, la radiothérapie ou les traitements systémiques (anti-PD1 ou anti-EGFR + chimiothérapie), sous réserve de l'accès à ces molécules qui n'est pas le même suivant les pays d'Europe (**fig. 1**).

2. Où en est-on des anti-PD1 dans le traitement des CEC avancés ?

Bien que considéré comme moins agressif qu'un mélanome, le CEC est responsable d'un nombre de décès annuels dans le monde supérieur aux décès attribuables au mélanome en chiffres absolus. Cela est lié à son incidence croissante ces 10 dernières années, du fait du vieillissement de la population.

Les options disponibles pour les CEC non accessibles à la chirurgie car localement avancés (CEC-la) ou métastatiques (CEC-m) sont réduites. Favorisé par la photo-exposition et l'immunodépression, le CEC constitue une cible théorique idéale pour l'immunothérapie. Le premier anti-PD1 bénéficiant d'une AMM dans le CEC-la ou CEC-m est le cemiplimab. En France, il n'est autorisé depuis 2019 qu'après échec (ou contre-indication) d'une 1^{re} ligne

Sous-type histologique		
	Commun	Adénosquameux
	Kératoacanthome	CEC à cellules claires
	Acantholytique	Desmoplastique
	CEC sarcomatoïde	Autre
	Verruqueux	
Degré de différenciation		
	Bien différencié	
	Moyennement différencié	
	Peu différencié	
Épaisseur tumorale*	 mm	
Invasion au-delà de l'hypoderme	☐ non ☐ oui	
Invasion périneurale	☐ non ☐ oui	
Invasion lymphatique/vasculaire	☐ non ☐ oui	
Excision complète	☐ non ☐ oui	
Marges latérales minimum	 mm	
Marges profondes minimum	 mm	
<i>*Épaisseur mesurée de la couche granuleuse de l'épiderme normal adjacent jusqu'à la base de la tumeur (cf. classification TNM version 8).</i>		

Tableau II : Éléments de base nécessaires au compte rendu anatomo-pathologique d'un diagnostic de CEC (d'après les recommandations EDF-EADO-EORTC).

L'Année thérapeutique

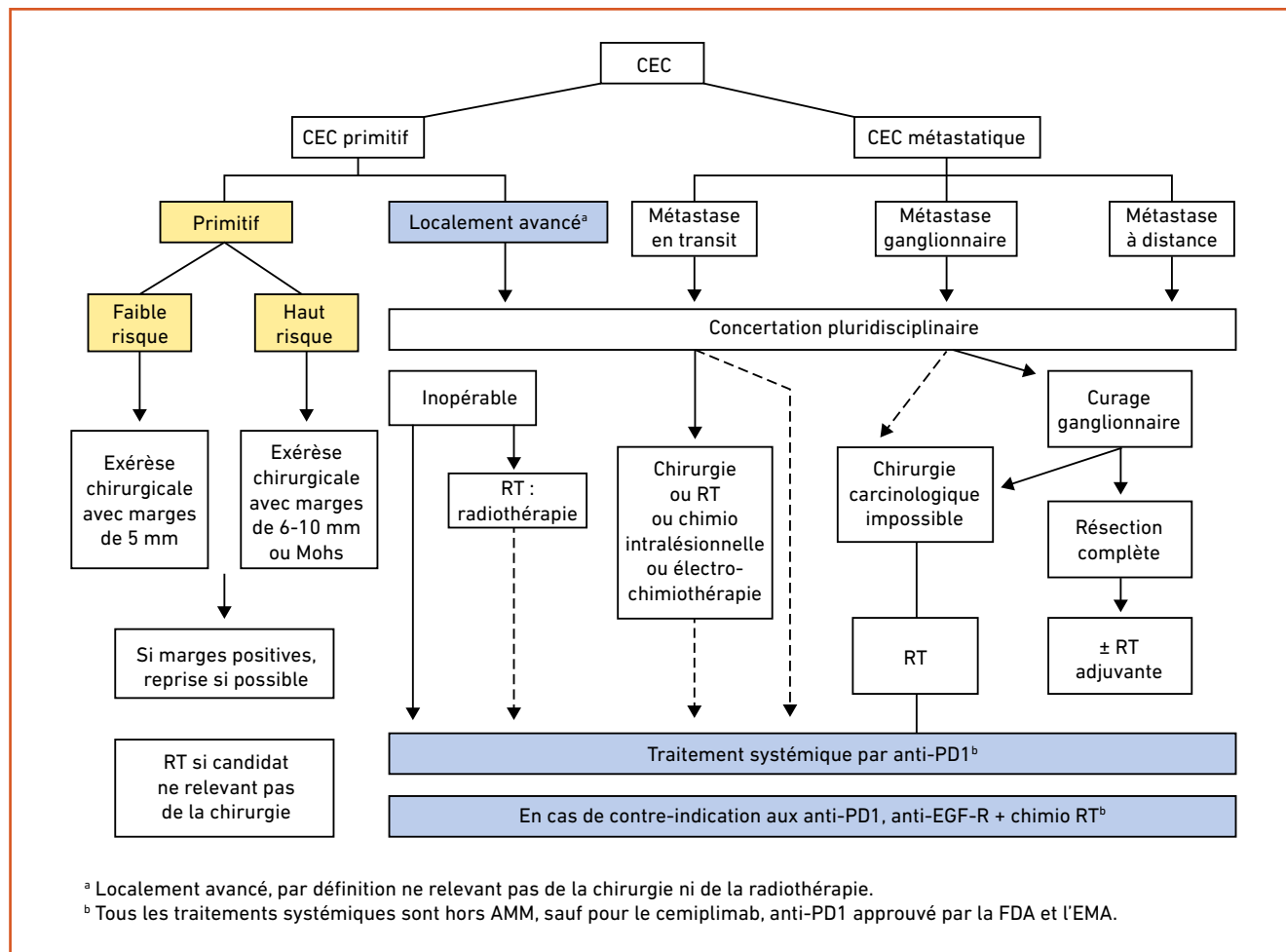


Fig. 1 : Principales indications de prise en charge des CEC selon les recommandations EDF-EADO-EORTC (puissance de consensus 90 %).

de chimiothérapie par sels de platine. En mars 2020, la Commission de la Transparence a émis un avis défavorable à son inscription sur la liste en sus, sur la base d'une amélioration du service médical rendu V. Ce qui signifie que, bien que disposant d'une AMM européenne et française, le cemiplimab n'est plus remboursé aux établissements dès la publication au *Journal officiel* de l'agrément collectif (en date du 22/01/2021).

Les nouveautés concernant le cemiplimab en 2020 consistent en la publication de l'étude de phase II actualisée à l'ASCO 2020, portant sur 193 patients [11] : 59 dans le groupe 1 (CEC-m), 78 dans le groupe 2 (CEC-la) et 56 dans le groupe 3

(CEC-m) traités par dose fixe de cemiplimab. La durée de suivi médiane était de 15,7 mois minimum pour tous les patients. On comptait en tout 60 % de CEC-m et 40 % de CEC-la. À noter que les 2/3 des patients étaient naïfs de traitement. Le taux de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant (CRI) était de 46 % : 44,9 % pour le groupe 2 (CEC-la) et respectivement 50,8 et 42,9 % pour les groupes 1 et 3 (CEC-m). Les taux de réponse complète (RC) augmentaient avec un suivi plus long dans les 2 cohortes de CEC-m, atteignant 16 % dans le groupe 3 et 20 % dans le groupe 1. Le temps médian de réponse était d'environ 2 mois et le temps médian de RC se situait aux alentours de 11-12 mois. La médiane de durée

de réponse n'était atteinte pour aucun des groupes (variant de 1,9 à 34,3 mois). La fréquence des effets indésirables ≥ 3 liés au traitement était de 17,1 % (pneumopathies, hépatites, anémies, colites). La toxicité était responsable d'un arrêt du traitement dans 9,8 % des cas.

D'autres anti-PD1 ont été évalués dans les CEC avancés, dont le pembrolizumab approuvé aux États-Unis depuis juin 2020 mais uniquement pour les CEC récidivants ou métastatiques, sur la base d'une étude de phase II portant sur 105 patients atteints de CEC avec récurrence locorégionale ou métastatique [12]. Dans la population totale (ayant déjà reçu un traitement systémique anté-

rieur dans 86 % des cas), le taux de réponse était de 34,3 %. Le taux de réponse était de 50 % pour les patients traités en 1^{re} ligne par pembrolizumab. Le bénéfice était obtenu quel que soit le statut PDL1. Le suivi médian était de 11,4 mois dans cette étude. On notait une fréquence basse des EI sévères liés au traitement : 5,7 %.

Des résultats assez similaires ont été retrouvés dans l'étude française de phase II CARSKIN coordonnée par le GCC (groupe de cancérologie cutanée), où 39 patients atteints de CEC-la ou CEC-m naïfs d'immunothérapie étaient

traités par pembrolizumab [13]. Le taux de réponse à la semaine 15 était de 41 % (RC 8 % + RP [réponse partielle] 33 %). Les auteurs retrouvaient une meilleure réponse pour les tumeurs exprimant PDL1 : 55 contre 17 % si PDL1 négatif (résultats exploratoires). À noter qu'un tiers des patients avait progressé, la plupart dès les premières semaines, faisant évoquer une résistance primaire. La tolérance était excellente puisque la fréquence de la toxicité sévère liée au traitement était de seulement 7 %.

De façon très rassurante, ces résultats sont confortés par des études "en vraie

vie", notamment dans une étude rétrospective multicentrique allemande [14] portant sur 46 patients atteints de CEC-la (13 %), métastatiques ganglionnaires (41 %) ou à distance (46 %), traités par anti-PD1 (pembrolizumab 61 %, nivolumab 22 % ou cemiplimab 17 %), quelle que soit la ligne de traitement mais majoritairement naïfs de traitement systémique (67 %). Le taux de réponse était de 58,5 % (RP 43,5 %, RC 15 %). À noter que les patients avec un taux de LDH élevé répondaient moins bien (taux et durée de réponse, SSP et SG), de même que les CEC localisés sur les jambes. Le taux d'EI immuns sévères était de 13 %

Agent	Cemiplimab Groupe 1	Cemiplimab Groupe 2	Cemiplimab Groupe 3	Cemiplimab (1)+(2)+(3)	Pembrolizumab	Pembrolizumab
Schéma d'administration	3 mg/kg/2 sem	3 mg/kg/2 sem	350 mg/3 sem		200 mg/3 sem	200 mg/3 sem
Stade du CEC	Métastatique	Localement avancé	Métastatique	Population totale : (1)+(2)+(3)	Non résécable : localement avancé ou métastatique	Non résécable : récidivant et/ou métastatique
Phase	II	II	II	II	II	II
Références	#6015 ASCO 2019	#9526 ASCO 2019 Midgen, <i>Lancet Oncol</i> , 2020	Rischin, <i>J Immunother Cancer</i> , 2020	#10018 ASCO 2020	Maubec, JCO sept 2020	Grob, JCO sept 2020
Nombre de patients	59	78	56	193	39 + 18	105
Âge médian	71 ans	74 ans	71 ans	72 ans	79 ans	72 ans
ECOG 0	39 %	49 %	45 %	44,6 %	38 %	34 %
Localisation tête/cou	64 %	79 %	55 %	67,9 %	62 %	45 %
Localement avancé	0 %	100 %	0 %		13 %	0 %
Métastatique régional	23,7	0 %	21 %		64 %	45 %
Métastatique viscéral	76,3	0 %	77 %		23 %	55 % ?
Traitement systémique antérieur	56 %	15 %	36 %		0	86,70 %
Radiothérapie antérieure	84,7 %	55 %	68 %		41 %	74 %
Suivi médian (mois)	18,5	15,3	17,3	15,7	22,4	11,4
Réponse (complète + partielle)	50,8 % (20 + 30)	44,9 % (13 + 32)	42,9 % (16 + 26,8)	46 % (16 + 30)	42 % (7 + 35)	34,3 % (4 + 30)
Réponse durable = réponse/stabilité durable	> 105 jours				Semaine 15	Minimum 12 sem
	61 %	63,0 %	57,1 %	60,6 %	60 %	51 %
Toxicité grade ≥ 3 liée au traitement				17,1 %	11 %	6 %

Tableau IV : Synthèse des résultats des essais cliniques évaluant un anti-PD1 dans les CEC. SG : survie globale ; SSP : survie sans progression. Toutes les évaluations radiologiques étaient revues de manière indépendante, centralisée.

L'Année thérapeutique

et la toxicité était responsable d'un arrêt du traitement dans 8,7 % des cas.

Dans le **tableau IV** compilant les résultats de ces études non comparatives, on comprend bien que des différences dans les paramètres des populations puissent influencer les résultats. Il ne faut pas non plus perdre de vue que ces tumeurs localement avancées sont par nature plus difficiles à mesurer de façon standardisée que les métastases standard, ganglionnaires ou viscérales. Ainsi, particulièrement chez les sujets âgés, l'amélioration des douleurs, de l'alimentation et de l'état général sont des paramètres cliniques cruciaux impactant vraisemblablement la survie.

Carcinome à cellules de Merkel

Le carcinome de Merkel (CM) au stade avancé, non résécable, peut être traité en France par immunothérapie (avélumab) en 2^e ligne après échec ou contre-indication d'une chimiothérapie. Aux États-Unis, l'avélumab, le pembrolizumab et le nivolumab sont approuvés en 1^{re} ligne par la Food and Drug Administration (FDA) depuis 2018. Des données d'efficacité de l'avélumab en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans 38 pays entre 2016 et 2018 confortent les données des essais thérapeutiques [15]. Parmi les 240 patients évaluable (sur les 494 traités), seulement 15 étaient en 1^{re} ligne et seulement 16 étaient immunodéprimés. Avec un temps médian sous traitement de 7,9 mois, le taux de réponse globale était de 46,7 % (RC 23 % et RP 24 %). Rappelons que dans les essais pivots avec l'avélumab, le taux de réponse en 2^e ligne était de 33 % et de 39,7 % en 1^{re} ligne. Les limites majeures de ce recueil sont, d'une part, le grand nombre de patients non évaluables (incluant certainement les progressions précoces) et, d'autre part, l'insuffisance du système de report des EI (à la discrétion du centre) ne permettant pas d'évaluer les données de tolérance dans

Traitement DCI	Nom commercial	Année d'approbation
Interféron alfa-2a	Roferon-A	1996
Bexarotène oral	Targretin	2001
Gel de méchloréthamine	Ledaga	2012 statut orphelin 2017 commercialisation
Brentuximab vedotin	Adcetris	2012 statut orphelin 2012 commercialisation
Mogamulizumab	Poteligeo	2018 statut orphelin 2018 commercialisation

Tableau V : Traitements systémiques approuvés par l'EMA pour les lymphomes T cutanés (d'après [18]).

cette population "en vie réelle", ce qui est toujours dommage.

La stratégie néoadjuvante, très en vogue dans le mélanome, a également été évaluée dans une étude de phase I/II prometteuse [16]. 39 patients atteints de CM de stades IIA à IV (dont 66 % de stades III) étaient traités à J0 et J15 par nivolumab puis opérés à J29. Sur les 36 patients ayant finalement été opérés, 47 % obtenaient une réponse histologique complète (RCh). Un patient sur 2 avait une réduction tumorale d'au moins 30 %, quel que soit le statut viral polyomavirus ou PDL1. Avec un suivi médian de 20 mois, aucun des patients en RCh n'avait récidivé et la médiane de survie sans récidive n'était pas atteinte. La tolérance était très bonne, avec seulement 7,7 % d'EI sévères. Il est trop tôt pour déterminer la place de cette stratégie néoadjuvante dans cette tumeur rapidement évolutive qu'est le CM, mais sa faisabilité semble acquise.

Lymphomes T cutanés

En 2020 sont parues les nouvelles recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sur les lymphomes cutanés primitifs (version 2.2020) [17]. En plus des algorithmes thérapeutiques en fonction des stades, l'article rappelle les principaux résultats des traitements systémiques disponibles, répartis en catégorie A, de toxicité moindre (photochimiothérapie extracorporelle,

interféron, méthotrexate, bexarotène, romidepsine, vorinostat, mogamulizumab, brentuximab vedotin), et catégorie B (brentuximab, gemcitabine, doxorubicine liposomale, pralatrexate). Comme il est rappelé dans une revue très complémentaire parue dans le *British Journal of Haematology* [18], l'accès à ces traitements reste inégal suivant les pays (**tableau V**) et, dans un contexte de maladies longtemps chroniques mais impactant sévèrement la qualité de vie, il est essentiel de pouvoir disposer de traitements peu toxiques et efficaces sur les symptômes.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUMMER R, HAUSCHILD A, SANTINAMI M *et al.* Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2020;383:1139-1148.
2. ASCIERTO PA, DEL VECCHIO M, MANDALÁ M *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020;21:1465-1477.
3. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial. *J Clin Oncol*, 2020;38:3925-3936.

4. ZIMMER L, LIVINGSTONE E, HASSEL JC *et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy *versus* placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2020;395:1558-1568.
5. EGGERMONT AMM, KICINSKI M, BLANK CU *et al.* Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2020;6:519.
6. GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1835-1844.
7. DUMMER R, LEBBÉ C, ATKINSON V *et al.* Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nat Med*, 2020; 26:1557-1563.
8. D'IZARNY-GARGAS T, DURRBACH A, ZAIDAN M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant*, 2020;20:2457-2465.
9. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*, 2020;128:60-82.
10. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*, 2020;128:83-102.
11. MIGDEN MR, KHUSHALANI NI, CHANG ALS *et al.* Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*, 2020;21: 294-305.
12. GROB J-J, GONZALEZ R, BASSET-SEGUIN N *et al.* Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol*, 2020;38:2916-2925.
13. MAUBEC E, BOUBAYA M, PETROW P *et al.* Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol*, 2020;38:3051-3061.
14. SALZMANN M, LEITER U, LOQUAI C *et al.* Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study. *Eur J Cancer*, 2020;138:125-132.
15. WALKER JW, LEBBÉ C, GRIGNANI G *et al.* Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer*, 2020;8:e000313.
16. TOPALIAN SL, BHATIA S, AMIN A *et al.* Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol*, 2020;38:2476-2487.
17. MEHTA-SHAH N, HORWITZ SM, ANSELL S *et al.* NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020;18:522-536.
18. SCARISBRICK JJ, BAGOT M, ORTIZ-ROMERO PL. The changing therapeutic landscape, burden of disease, and unmet needs in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2021;192:683-696.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : BMS, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi, Novartis.