

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



S. MONESTIER

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

Depuis 10 ans, l'immunothérapie s'est installée durablement dans le paysage thérapeutique en oncodermatologie, pas seulement dans le mélanome, où elle a été pionnière, mais également dans le carcinome épidermoïde cutané (CEC) et maintenant dans le carcinome basocellulaire (CBC) avancé, après échec de la thérapie ciblée (TC). Dans le mélanome, à mesure que les traitements se multiplient, l'enjeu reste de savoir quel traitement utiliser à quel moment pour chaque individu.

Même si des tendances se dessinent, nous n'avons toujours pas à disposition en routine de biomarqueurs spécifiques réellement déterminants et les choix thérapeutiques se basent sur des facteurs tels que le statut *BRAF*, le nombre d'organes atteints et le taux de LDH. Des progrès sont clairement attendus dans des situations qui restent difficiles : atteinte cérébrale, résistance à l'immunothérapie, échappement rapide sous thérapie ciblée, mélanomes muqueux et acraux classiquement moins bons répondeurs.

Toutefois, il faut signaler une note positive dans le paysage jusqu'ici sombre des mélanomes oculaires, avec une AMM européenne pour le tebentafusp en avril 2022.

■ Mélanome

1. Que penser de l'ADN tumoral circulant ?

L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est un marqueur considéré comme prometteur dans diverses tumeurs. Il s'agit de fragments nucléiques de cellules tumorales dégradées qui circulent dans le sang avec une "demi-vie" courte. Les avantages de l'ADNtc sont l'accessibilité (prise de sang), la capacité de détecter la variation des mutations dans le temps et un reflet global tenant compte de l'hétérogénéité tumorale, contrairement aux biopsies tissulaires. Une revue et méta-analyse récente fait le point sur les données disponibles dans le mélanome [1].

Dans une analyse de biomarqueurs satellites de deux essais thérapeutiques évaluant la bithérapie ciblée dabrafénib + tramétinib chez des patients atteints de mélanomes métastatiques (COMBI-d et COMBI-MB), une recherche d'ADNtc BRAFV600 par technique de PCR digitale était effectuée [2]. L'ADN circulant était détecté à la baseline dans 93 % des cas (345 patients) dans COMBI-d et dans 89 % des cas (38) dans COMBI-MB, incluant des patients avec métastases cérébrales. Les auteurs retrouvaient une corrélation négative entre la survie globale (SG) et la détection d'ADNtc : SG médiane de 13,4 mois en cas d'ADNtc ≥ 64 copies/mL contre 35,1 mois en cas d'ADNtc < 64 copies/mL (HR: 2,23; $p < 0,0001$). Chez les 201 patients

pour lesquels on disposait des prélèvements avant et après traitement et qui avaient un seuil d'ADNtc détectable à la baseline, on observait une différence de SG significative en cas de négativation de l'ADNtc à 4 semaines : survie médiane de 28,2 *versus* 14,6 mois (HR: 0,56; $p = 0,0009$).

L'ADN tumoral circulant semble être un marqueur prédictif de réponse sous thérapie ciblée nécessitant une validation prospective plus large. Les auteurs laissent entendre que son intérêt dans la population avec métastases cérébrales serait peut-être moindre.

2. Un nouvel inhibiteur de checkpoint, le relatlimab, fait son entrée en scène

Avec un recul de maintenant 6,5 ans sur l'essai pivot CheckMate 067 [3], l'efficacité de la double immunothérapie ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO) est clairement établie, y compris en cas de métastases cérébrales [4]. Sa toxicité fréquente reste limitante (55-58 % d'effets indésirables [EI] sévères), notamment chez les patients fragiles. Le défi est de trouver un traitement plus efficace que la monothérapie anti-PD1 sans trop majorer le risque toxique. Le relatlimab (RELA) est un inhibiteur de checkpoint (IC) ciblant LAG3 (*lymphocyte activating gene 3*) et ayant pour but de restaurer la fonction effectrice des lymphocytes T épuisés (*exhausted*).

Dans un essai de phase II/III randomisé en double aveugle, l'association RELA + NIVO (perfusion mensuelle) était comparée au NIVO chez 714 patients atteints de mélanome métastatique naïfs de traitement avec des caractéristiques classiques, notamment 41 % de stades

I L'Année thérapeutique

M1c/d et 36 % de LDH élevée [5]. Avec un suivi médian de 13,2 mois, l'objectif principal était atteint : une différence significative de la survie sans progression (SSP) médiane de 10,1 mois sous RELA + NIVO *versus* 4,6 mois sous NIVO, soit une diminution du risque de progression de 25 % (HR: 0,75 [0,62-0,92]; $p = 0,006$) après lecture par un comité indépendant. Le bénéfice était observé quel que soit le statut PDL1 ou LAG3.

Sur le plan de la tolérance, on observait une plus grande fréquence des EI de grades 3-4 liés au traitement RELA + NIVO (18,9 %) comparé au NIVO (9,7 %). La toxicité ne conduisait à un arrêt du traitement que pour seulement 14,6 % des patients sous RELA + NIVO. Les EI sous combinaison étaient similaires à ceux connus sous anti-PD1 : prurit, rash, arthralgies, hypothyroïdie, mais assez peu de diarrhée (13 % de tout grade et 0,8 % de grades sévères). À noter que 5 cas de myocardites sous RELA + NIVO et 2 cas sous NIVO ont été diagnostiqués, avec un monitoring actif de la troponine.

Ces premiers résultats montrent la supériorité du RELA + NIVO par rapport au NIVO en termes de SSP, bien qu'on ne dispose pas encore des chiffres de réponse antitumorale, ni de SG. La tolérance semble meilleure que celle de la combinaison IPI + NIVO, en particulier sur le plan digestif, mais les cas de myocardites méritent une vigilance certaine. Il est néanmoins trop tôt pour enterrer l'IPI + NIVO dont l'efficacité à long terme est bien établie [3], en particulier dans les situations "défavorables" (métastases cérébrales, LDH élevée, forte charge tumorale). L'association NIVO + RELA est approuvée par la FDA depuis mars 2020 aux États-Unis, mais non encore disponible en France.

3. Quel traitement en cas de récurrence après traitement adjuvant par immunothérapie ?

Les traitements adjuvants du mélanome sont utilisés en routine depuis 4 ans.

Mais comment prendre en charge les patients récidivant malgré un traitement adjuvant ? Malheureusement, très peu d'informations issues des essais cliniques pivots sont exploitables. Finalement, ce sont les études rétrospectives qui nous donnent quelques repères, comme une étude américaine portant sur 850 patients traités par immunothérapie adjuvante, dont 147 patients ayant récidivé [6].

Les trois quarts avaient reçu un anti-PD1 et 12 % l'association IPI + NIVO. On remarque que dans 76 % des cas, la récurrence avait lieu pendant le traitement adjuvant (médiane 3,2 mois), contre 24 % après arrêt du traitement (médiane 12,5 mois). Quand la récurrence avait lieu sous adjuvant, la poursuite de l'anti-PD1 seul n'avait aucune efficacité. En revanche, les taux de réponse obtenus étaient de 78 % sous BRAF/MEKi et de 24 % sous IPI ± anti-PD1. Quand la récurrence avait lieu à distance du traitement adjuvant, le taux de réponse en cas de retraitement par anti-PD1 seul était de 40 %, comme sous IPI ± anti-PD1, et de 90 % sous BRAF/MEKi. Ces résultats sont à prendre avec prudence car les effectifs des diverses catégories sont réduits et il ne s'agit que de taux de réponse, pas de survie.

4. Quel traitement en cas de récurrence après traitement adjuvant par thérapie ciblée ?

Une étude rétrospective multicentrique similaire s'est concentrée sur 85 patients ayant récidivé malgré un traitement adjuvant par TC, très majoritairement du dabrafénib + tramétinib [7]. Le délai médian de récurrence était de 18 mois, soit bien plus long que sous immunothérapie dans l'étude précédente (4,6 mois) et avec une proportion inverse en ce qui concerne le moment de survenue de la récurrence : 22 % des récurrences sous TC et 78 % après arrêt de la TC. Certains patients étaient traités par chirurgie d'efficacité peu durable (85 % finissaient par récidiver à nou-

veau) ou d'autres traitements "locaux". Sur les 58 patients évaluable pour un traitement systémique de la récurrence, les taux de réponse étaient de 63 % pour un anti-PD1, 62 % pour l'IPI + NIVO, 10 % pour l'IPI seul et 25 % pour un rechasse par TC.

Là encore, les effectifs sont réduits, mais on peut retenir que les récurrences semblent plutôt décalées dans le temps et que la TC reçue en adjuvant ne semble pas diminuer l'efficacité des immunothérapies ultérieures.

5. Que fait l'IPI + NIVO après progression sous anti-PD1 ?

Tout comme la récurrence malgré un traitement adjuvant, la progression sous un anti-PD1 en phase métastatique est une situation que nous rencontrons régulièrement. Pour les patients BRAF sauvage, il n'y a pas d'alternative disponible et tous les centres ne disposent pas d'essais thérapeutiques dans cette situation. La question de l'intérêt d'utiliser un anti-CTLA4 comme l'IPI, voire la combinaison IPI + NIVO, a déjà fait l'objet de quelques études rétrospectives, mais de tailles limitées.

Une étude rétrospective multicentrique a recensé 355 patients ayant progressé malgré un anti-PD1 au stade métastatique et ayant reçu ensuite soit de l'IPI ($n = 162$), soit l'association IPI + NIVO ($n = 193$) [8]. Avec un suivi médian de 22 mois, le taux de réponse était de 31 % sous IPI + NIVO et de 13 % sous IPI seul. La SSP et la SG étaient supérieures sous IPI + NIVO : médiane de survie de 20,4 mois sous IPI + NIVO contre 8,8 mois sous IPI. Bien sûr, les groupes n'étaient pas comparables car non randomisés, avec une possible tendance à donner la combinaison aux patients jugés capables de la supporter, comme les sujets plus jeunes ayant un bon état général. La proportion d'EI sévères était similaire dans les 2 groupes, à peine plus de 30 %, soit un chiffre plutôt bas pour l'IPI + NIVO

pour laquelle la toxicité sévère est plutôt de 55-58 % en 1^{re} ligne.

Au final, comme on pouvait s'y attendre, les performances de l'IPI + NIVO sont ici moins bonnes que chez les patients naïfs (réponse de 58 %) mais pas négligeables, surtout en l'absence d'alternative. En revanche, l'efficacité moindre et la toxicité équivalente de la monothérapie par IPI plaident contre son utilisation.

6. Transplantation fécale dans le mélanome : où l'on reparle du microbiote...

Des progrès majeurs ont été réalisés dans le traitement du mélanome métastatique en 10 ans, mais la compréhension des mécanismes de résistance est un enjeu majeur pour réduire la mortalité. Le microbiote digestif semble être un élément déterminant dans l'orientation du système immunitaire et pourrait intervenir dans la régulation de la réponse aux anti-PD1 dans le mélanome. Un pas supplémentaire vient d'être franchi vers la modulation du microbiote comme outil thérapeutique. Rappelons que la greffe fécale (GF) est actuellement proposée dans divers pays dans le traitement des colites à *Clostridium difficile*.

Deux essais cliniques publiés dans *Science* en 2021 ont évalué la GF issue de selles de patients avec mélanomes long répondeurs pour traiter des patients résistants primaires aux anti-PD1 [9, 10]. Bien que réalisées sur de petits effectifs (16 et 10 patients) et en association à un anti-PD1, des réponses de l'ordre de 20 à 30 % ont été constatées, ce qui n'est pas négligeable en situation d'immunorésistance. Toutefois, ces études soulèvent beaucoup de questions : quels patients seraient plus susceptibles de répondre à la GF ? Quelles sont les modalités d'administration optimales ? Comment définir le composant "actif" de la GF ? Comment s'assurer de la reproductibilité de résultats, sachant l'extrême variabilité du microbiome ?

7. Peut-on utiliser la combinaison IPI + anti-PD1 en cas de maladie auto-immune ?

La majoration de la fréquence des EI immuns ou le risque de déclencher une poussée de maladie auto-immune (MAI) par l'immunothérapie sont les raisons pour lesquelles ces patients sont systématiquement exclus des essais thérapeutiques. Jusqu'à présent, on disposait essentiellement de données sur l'IPI ou les anti-PD1 par le biais d'études rétrospectives en "vraie vie", à partir de la commercialisation. Une étude rétrospective impliquant 10 centres dans le monde s'est intéressée aux patients avec MAI traités en phase métastatique par l'association IPI + anti-PD1 (très majoritairement le nivolumab) [11].

Sur les 55 patients retrouvés :

- 33 % ont eu une poussée de leur MAI (dont 4/7 polyarthrites rhumatoïdes, 3/6 psoriasis, 5/10 maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI] et 3/19 thyroïdites), avec un temps de survenue médian assez court de 19 jours ;
- 44 % ont arrêté le traitement à cause de leur poussée de MAI, avec un risque majoré chez les patients immunodéprimés (ID) ;
- 67 % ont eu un EI immun sans lien avec la MAI, dont 68 % qui ont dû recevoir un traitement immunosuppresseur ;
- 36 % ont arrêté le traitement à cause de la toxicité immune.

L'efficacité semblait bonne pour la population totale : ORR de 55 % (dont 25 % de réponses complètes [RC]), médiane de SSP de 10 mois, médiane de SG de 24 mois, sauf en cas d'ID pour lesquels la médiane de survie était alors de 11 mois (*versus* 31 mois pour les non ID).

Globalement, on peut retenir que : la combinaison IPI + anti-PD1 n'est pas contre-indiquée en cas de MAI, elle semble aussi efficace que dans la population générale si le patient n'est pas ID mais elle peut déclencher dans environ 1/3 des cas une poussée de la MAI pouvant nécessiter une hospitalisation, par-

ticulièrement risquée chez les patients avec MICI.

8. La toxicité immune tardive existe !

Les effets indésirables immuns (EII) surviennent majoritairement dans les 3 à 4 premiers mois de l'immunothérapie, mais on sait peu de chose des EII tardifs. Définis comme survenant plus d'un an après le début du traitement dans une large étude rétrospective multicentrique chez des patients métastatiques traités par anti-PD1, 140 EII tardifs étaient recensés chez 118 patients, correspondant à une incidence calculée de 5,3 % [12]. Dans 74 % des cas, l'EII tardif survenait pendant le traitement par anti-PD1, contre 12 % dans les 3 mois après l'arrêt et 14 % à plus de 3 mois de l'arrêt. Les EII les plus fréquents étaient : une colite (22 %), un rash (18 %), une pneumopathie (13 %) et une toxicité rhumatologique (10 %). La plupart des EII tardifs touchaient un autre organe que les EII initiaux. Dans 39 % des cas, le grade était ≥ 3 (possible biais de sous-déclaration des grades faibles). On notait 2 décès par EII tardifs (encéphalite sous anti-PD1 et toxicité immune multi-organe 11 mois après l'arrêt du traitement).

Dans la cohorte prospective française MELBASE, la fréquence d'EII ayant débuté après 2 ans chez 119 patients traités par anti-PD1 pendant au moins 2 ans était particulièrement élevée (43 %), mais on trouvait seulement 3 % de grades sévères (exhaustivité liée au caractère prospectif?) [13]. En analyse multivariée, les facteurs associés à la survenue tardive d'EII étaient les EII de début précoce (< 2 ans) et la durée de l'immunothérapie. Ces données soulèvent la question de la réduction de la durée du traitement, si on considère que le risque d'EII tardifs augmente avec la durée d'exposition.

9. Inhibiteurs de checkpoint, fertilité, grossesse et vie sexuelle

L'immunothérapie dans le mélanome améliore la survie, voire peut laisser espé-

I L'Année thérapeutique

rer une guérison pour un certain nombre de patients métastatiques. Les inhibiteurs de checkpoint (IC) sont désormais utilisés en adjuvant chez des patients qui ne vont pas forcément récidiver et les effets à long terme sur la fertilité deviennent une préoccupation centrale.

Une revue de la littérature disponible sur le site de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) fait le point des connaissances sur les risques liés aux IC en matière de fertilité, de grossesse ou de retentissement sur la vie sexuelle des patients [14]. En termes de fertilité, les auteurs distinguent l'hypogonadisme primaire, lié à une altération directe des gonades (ovaires, testicules) réduisant la fertilité, et l'hypogonadisme secondaire, par altération de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il n'existe pas de données chez la femme sur le lien entre IC et hypogonadisme primaire, mais il semble possible chez l'homme, bien que très mal documenté (cas cliniques). L'hypogonadisme secondaire est bien documenté avec les IC, avec un risque d'hypophyse évalué à 5,6 % sous anti-CTLA4, 0,5-1,1 % sous anti-PD1 et 8,8-10 % sous IPI + NIVO.

Concernant la grossesse, PD1 et CTLA4 jouent un rôle dans la tolérance materno-fœtale, mais avec un impact variable suivant les individus (notamment rôle du père). Dans des modèles murins et chez le singe, davantage de fausses couches et de prématurité étaient notées sous IC pendant la grossesse. Chez la femme, on trouve un certain nombre de cas cliniques de grossesse sous IC sans difficultés, mais beaucoup de questions restent en suspens : impact sur les grossesses futures, sur l'allaitement, sur le suivi à long terme des enfants nés de mères sous IC, etc.

Enfin, concernant la libido, très peu d'études existent, mais on peut considérer qu'en cas d'hypophysite, la baisse de la testostérone peut entraîner une baisse de la libido.

Devant la pauvreté des données, il faut considérer, comme indiqué dans l'ar-

ticle L. 2141-11. du Code de la santé publique, que *“toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité [...] peut bénéficier du recueil ou du prélèvement et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité”*.

10. Enfin du neuf dans le mélanome uvéal !

Les mélanomes uvéaux (MU) incluent les mélanomes de l'iris, des corps ciliaires et de la choroïde. Ils sont rares (3-5 %), très différents des mélanomes cutanés sur le plan moléculaire (pas de mutation *BRAF* mais mutations *GNAQ* et *GNA11*) et également immunologique, expliquant en partie leur résistance aux traitements classiques du mélanome, d'où leur pronostic sombre (survie médiane d'environ 1 an). En 2021, deux essais cliniques de phase II [15, 16] et une étude rétrospective portant sur 89 patients [17] confirment que l'efficacité de la combinaison IPI + NIVO dans le MU métastatique est bien moindre que dans le mélanome cutané, avec des taux de réponse objective modestes, allant de 11 à 18 % et une médiane de SG allant de 12 à 19 mois, ce qui est toutefois déjà mieux que pour une monothérapie anti-PD1 (médiane de SG de l'ordre de 7 mois).

Le tebentafusp est une protéine de fusion bispécifique permettant une redirection des lymphocytes T vers les cellules mélanocytaires exprimant la glycoprotéine gp100 via le complexe HLA-A*02:01. En 2021, pour la première fois dans le MU, un bénéfice en termes de survie a été retrouvé avec le tebentafusp dans une étude de phase III ouverte chez 378 patients atteints de MU métastatiques naïfs HLA-A*02:01 positifs [18]. Le tebentafusp (n = 252) administré en perfusion hebdomadaire était comparé au traitement conven-

tionnel choisi par l'investigateur (TCI; n = 126) : soit le pembrolizumab (81 %), soit l'ipilimumab (12 %), soit la dacarbazine (5 %). L'objectif principal de l'essai était la SG.

En intention de traiter, avec un suivi médian de 14 mois, la SG à 1 an était de 73 % sous tebentafusp contre 59 % sous TCI (HR de décès : 0,51 ; IC95 % : 0,37-0,71 ; p < 0,001). On notait également une différence significative en termes de SSP : 31 versus 19 % à 6 mois (HR : 0,73 ; IC95 % : 0,58-0,94 ; p = 0,01). Étonnamment, les taux de réponse antitumorale (partielle + complète) restaient très faibles dans les 2 groupes : 9 % pour le tebentafusp et 5 % pour le TCI. L'EI le plus fréquent sous tebentafusp était le syndrome de relargage cytokinique (SRC), présent chez 89 % des patients traités, en grande majorité de grades 1 (40 %) ou 2 (60 %) et avec une fréquence décroissante dans le temps, tout comme le rash cutané (83 %) et le prurit (69 %), majoritairement de grades 1-2.

Même s'il s'agit d'une bonne nouvelle dans cette maladie “orpheline”, on reste frappé par la discordance entre les taux de réponse (mauvais) et l'amélioration de la survie (significative), y compris chez les patients en progression radiologique sous tebentafusp. De ce fait, la durée de traitement est difficile à déterminer. Espérons que des marqueurs de réponse (place de l'ADN circulant ?) nous permettront de mieux évaluer le bénéfice de la poursuite de ce traitement coûteux (12 400 € la perfusion hebdomadaire) que les paramètres radiologiques classiques.

En France, ce traitement est disponible uniquement pour les patients HLA-A*02:01 positifs après échec des traitements usuels, dans le cadre d'un accès précoce en attente d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Le tebentafusp bénéficie depuis avril 2022 d'une AMM européenne. Comme pour les thérapies cellulaires, il nécessitera un apprentissage de la gestion des SRC, d'où

l'administration des 3 premières cures en hospitalisation de 24 h.

11. Limites des essais thérapeutiques : quid des patients non éligibles ?

Les exigences de qualité en matière d'essais thérapeutiques n'ont cessé de croître ces 10 dernières années, expliquant en partie l'inflation des coûts de traitement. Les données issues de ces essais méthodologiquement rigoureux sont essentielles pour valider un traitement et prendre les décisions thérapeutiques adaptées. Toutefois, ces résultats ne sont représentatifs que de la population incluse dans l'essai. Or les critères d'exclusion contribuent à sélectionner la population, d'où les différences observées dans les études en "vraie vie".

Sur la base d'un registre national hollandais, les données d'efficacité d'immunothérapie ou de thérapie ciblée ont été étudiées chez des patients traités pour un mélanome avancé et comportant au moins un critère d'exclusion habituel d'un essai thérapeutique de phase III standard [19]. Sur les 2 500 mélanomes avancés inclus dans le registre entre 2014 et 2017, 1 000 patients (soit 40 %) étaient considérés comme non éligibles (NE) du fait d'au moins 1 critère d'exclusion parmi : métastase cérébrale (MC), statut ECOG PS ≥ 2 , maladie auto-immune active, immunodépression, hépatopathie ou néphropathie. Les critères les plus souvent retrouvés étaient : MC et/ou ECOG PS ≥ 2 dans 86 % des cas. La médiane de survie pour les patients NE était nettement moindre, de 8,8 contre

23 mois pour les patients "éligibles" et de 3 mois pour les patients non traités. Ainsi, la probabilité d'être vivant à 3 ans était de 22 % pour les NE et de 41 % pour les patients "éligibles". Les critères d'exclusion les plus fortement associés à une survie diminuée étaient les MC, une LDH > 500 et un ECOG PS ≥ 2 . Ces considérations sont à prendre en compte lors de l'exposé des choix thérapeutiques au patient.

Carcinome épidermoïde : qu'en est-il des anti-PD1 en vraie vie ?

Souvent dotés d'une charge mutationnelle élevée et favorisés par la photo-exposition chronique et l'immunodépression, les CEC constituent une

Pays	France	Italie	Allemagne
Référence	Hober <i>et al.</i> , <i>Cancers</i> , 2021 [21]	Baggi <i>et al.</i> , <i>EJC</i> , 2021 [22]	Salzmann <i>et al.</i> , <i>EJC</i> , 2020 [23]
Nbre de centres et date	58 centres, 2018-2019	17 centres, 2019-2020	6 centres, 2019-2020
Molécule	Cemiplimab	Cemiplimab	Pembrolizumab: 61 % Nivolumab: 22 % Cemiplimab: 17 %
Nbre de patients	245	131	46
Population CEC	CEC-la: 35 % CEC-m gg: 39 % CEC-m: 26 %	Loco R: 69,5 % CEC-m: 13,7 % Loco R+met: 16,8 %	CEC-la: 13 % CEC-m gg: 41 % CEC-m: 46 %
Âge moyen	77	79	77
ECOG PS	PS 0: 25 % PS 1: 48 % PS ≥ 2 : 27 %	PS 0: 38 % PS 1: 40 % PS 2: 17 %	?
Comorbidités	ID 24 % (8 % de LLC) 3 % sous IS	9 % LLC 8,5 % MAI 5 % corticoïdes	3 LLC
Tête/cou	70 %	69,5 %	72 %
Antécédents de radiothérapie	60 %	44 %	?
Traitement systémique antérieur	49 %	22 % (chimio)	33 %
Suivi médian	12,6 mois	?	?
Durée médiane de traitement	5,5 mois	5 mois	11,8 mois
Survie	Médiane de survie non atteinte OS 1 an: 63 %	?	Médiane de survie non atteinte OS 1 an: 79,3 % OS 2 ans: 67,1 %
Réponses	ORR: 50,4 % RC: 21 % RP: 29 % DCR: 59,6 %	ORR: 58 % RC: 16 % RP: 42 % DCR: 71,7 %	ORR: 58,7 % RC: 15,2 % RP: 43,5 % DCR: 80,4 %
Tolérance	EI grade ≥ 3 : 9 % Arrêt pour EI: 7 %	EI grade ≥ 3 : 10,7 % Arrêt pour EI: 9,2 %	EI grade ≥ 3 : 13 % Arrêt pour EI: 8,7 %

Tableau I : Caractéristiques et résultats de 3 études rétrospectives en "vraie vie" sur l'utilisation des anti-PD1 dans les CEC avancés. CEC: carcinome épidermoïde cutané; la: localement avancé; loco R: locorégional; met gg: métastatique ganglionnaire; m: métastatique à distance; DCR: taux de contrôle de la maladie (inclut RC + RP + stabilité); EI: effet indésirable; IS: immunosuppresseur; LLC: leucémie lymphoïde chronique; MAI: maladie auto-immune; PS: *performans status*; OS: survie globale; RC: réponse complète; RP: réponse partielle.

I L'Année thérapeutique

cible théorique pour l'immunothérapie. Actuellement, deux anti-PD1 sont approuvés aux États-Unis dans le traitement des CEC avancés : le cemiplimab et le pembrolizumab. En France, seul le cemiplimab dispose d'une AMM, mais il n'est plus remboursé aux établissements de santé depuis janvier 2021. Rappelons que le taux de réponse des CEC avancés sous cemiplimab était de l'ordre de 46 % (dont environ 16 % de RC).

En 2021, une mise à jour des données concernant l'essai KEYNOTE-629 évaluant le pembrolizumab montre un taux de réponse de 35 % (dont 10 % de RC) dans le sous-groupe récidive/métastatique (allant jusqu'à 50 % chez les patients naïfs) et de 50 % pour les CEC localement avancés (dont 16,7 % de RC) [20]. La tolérance était toujours très acceptable pour une population âgée et avec des comorbidités : 11,9 % d'EI sévères et seulement 8,8 % d'arrêts liés au traitement.

Trois études en "vraie vie" sont désormais disponibles en 2021 : une étude française sur 245 CEC traités par cemiplimab [21], une étude italienne sur 131 patients traités par cemiplimab [22] et une étude allemande sur 46 patients [23]. Les paramètres et résultats de ces études rétrospectives sont résumés dans le **tableau I**. Ils montrent que, même dans une population non sélectionnée, les réponses antitumorales et de tolérance sont assez similaires à celles des essais cliniques, ce qui est rassurant. En effet, on trouve dans ces études de "vrais patients", parfois immunodéprimés ou avec un état général altéré, ce qui semble tout de même se ressentir sur la SSP ou la SG, en tout cas mesurées dans l'étude française.

■ Kératose actinique

Avec le vieillissement croissant de la population, la prise en charge des kératoses actiniques (KA) a un coût de santé publique non négligeable. Les traitements topiques sont particulièrement intéres-

sants pour traiter des champs de cancérisation mais sont souvent mal tolérés, limitant la compliance donc l'efficacité.

Une nouvelle molécule par voie topique vient d'être évaluée dans deux essais similaires publiés dans le *NEJM* en 2021 [24]. Il s'agit de la tirbanibuline (T), un inhibiteur de polymérisation de microtubules qui induit une expression de p53 et bloque la prolifération cellulaire kératinocytaire. 700 patients américains atteints de KA du visage ou du cuir chevelu étaient traités en double aveugle *versus* placebo par une application par jour de T 1 % pendant 5 jours sur une zone maximale de 25 cm². L'objectif principal était la clairance complète des KA à J57. Celle-ci était obtenue dans 49 % sous T contre 9 % sous placebo.

À 1 an, chez les patients avec clairance complète, le taux de récidive était de 47 % et le taux de nouvelle lésion ou récidive était de 73 %, soit un taux de RC persistante de 23 %. Les EI les plus fréquents étaient de nature locale, le plus souvent d'intensité faible à modérée : érythème dans 91 %, desquamation dans 82 %, douleur locale dans 10 % et prurit dans 9 % des cas. Les réactions locales étaient maximales à J8, diminuaient significativement à J15 pour se résorber à J29. Alors que près de la moitié des patients avaient déjà eu un CEC, 10 patients ont développé un CEC, tous sauf 1 survenant en dehors de la zone traitée.

La tirbanibuline est approuvée aux États-Unis depuis 2020 mais n'est pas disponible en France.

■ Carcinome basocellulaire

Les CBC nécessitant un traitement systémique représentent heureusement une minorité des patients. Les CBC localement avancés (CBC-la) ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie peuvent être traités par inhibiteurs de Hedgehog (IHH) – vismodégib ou sonidégib –, mais seul le vismodégib est

indiqué dans les CBC métastatiques (CBC-m). Dans les essais pivots, les taux de réponse sont de l'ordre de 60 %, mais ces traitements ne peuvent être durablement poursuivis du fait de la tolérance rapidement limitante et la question du maintien de la réponse après arrêt des IHH reste mal étudiée.

L'efficacité et la tolérance en cas de retraitement par IHH ont été étudiées dans la base de données française des tumeurs cutanées rares CARADERM [25]. Sur 303 CBC avancés déclarés dans la base, 110 patients (soit 36 %) avaient une RC sous IHH avec une durée de traitement médiane de 7 mois. Après un suivi médian de 21 mois, 48,5 % de ces patients avec RC avaient récidivé, seulement 18,5 % restaient en RC et 25 % étaient perdus de vue. Sur les 52 patients en récidive, 35 étaient ensuite retraités par IHH, montrant un taux de réponse de 65 % (dont 34 % de RC). La fréquence des EI lors du retraitement semblait diminuée : 70 contre 84 % à la phase de traitement initiale, avec certes une durée médiane de traitement plus courte, de 5,5 contre 7 mois.

Aucun traitement n'est actuellement validé après progression sous IHH. L'immunothérapie pourrait représenter une piste intéressante dans ces CBC agressifs, du fait de leur forte charge mutationnelle.

Le cemiplimab, un anti-PD1 approuvé dans le CEC, a été évalué dans une étude de phase II ouverte multicentrique chez des patients atteints de CBC après échec ou intolérance aux IHH. La première analyse de cette étude portait sur le groupe de CBC-la comptant 84 patients [26]. L'évaluation tumorale se faisait selon les critères RECIST ou photographiques de l'Organisation mondiale de la santé modifiés, avec un comité de relecture indépendant et la nécessité d'une biopsie négative pour confirmer la réponse complète. L'objectif principal était le taux de réponse globale en intention de traiter.

L'Année thérapeutique

L'échec aux IHH était soit une progression (dans 71 % des cas), soit au mieux une stabilité après 9 mois d'IHH (dans 8 % des cas). Dans 38 % des cas, la raison de l'arrêt des IHH était l'intolérance au traitement. Avec un suivi médian de 15 mois et une durée médiane d'exposition de 47 semaines, le taux de réponse objective était de 31 % (25 % de réponses partielles et 6 % de RC). La durée médiane de réponse n'était pas atteinte et la durée de réponse excédait 1 an pour 85 % des patients répondeurs. Le temps médian de réponse semblait plus long (4,3 contre 2 mois dans les CEC). Le profil de toxicité était attendu pour une mono-immunothérapie : 48 % des patients ont eu un EI de grade 3-4, les plus fréquents étant une hypertension artérielle, une colite (5 %) et une asthénie. 11 % des patients ont dû arrêter le traitement à cause d'un EI. L'EII le plus fréquent était l'hypothyroïdie (10 %).

Ces résultats, bien que précoces et ne portant que sur les CBC-la, ont permis l'approbation du cemiplimab aux États-Unis depuis le 9 février 2021, mais toujours pas en France.

BIBLIOGRAPHIE

- GANDINI S, ZANNA I, DE ANGELIS SP *et al.* Circulating tumour DNA and melanoma survival: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021;157:103187.
- SYEDA MM, WIGGINS JM, CORLESS BC *et al.* Circulating tumour DNA in patients with advanced melanoma treated with dabrafenib or dabrafenib plus trametinib: a clinical validation study. *Lancet Oncol*, 2021;22:370-380.
- WOLCHOK JD, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:127-137.
- TAWBI HA, FORSYTH PA, HODI FS *et al.* Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro Oncol*, 2021; 23:1961-1973.
- TAWBI HA, SCHADENDORF D, LIPSON EJ *et al.* Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022;386:24-34.
- OWEN CN, SHOUSHARI AN, CHAUHAN D *et al.* Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy. *Ann Oncol*, 2020;31:1075-1082.
- BHAVE P, PALLAN L, LONG GV *et al.* Melanoma recurrence patterns and management after adjuvant targeted therapy: a multicentre analysis. *Br J Cancer*, 2021;124:574-580.
- PIRES DA SILVA I, AHMED T, REIJERS ILM *et al.* Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*, 2021;22:836-847.
- DAVAR D, DZUTSEV AK, MCCULLOCH JA *et al.* Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*, 2021; 371:595-602.
- BARUCH EN, YOUNGSTER I, BEN-BETZALEL G *et al.* Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*, 2021;371:602-609.
- BROWN LJ, WEPPLER A, BHAVE P *et al.* Combination anti-PD1 and ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and pre-existing autoimmune disorders. *J Immunother Cancer*, 2021; 9:e002121.
- OWEN CN, BAI X, QUAH T *et al.* Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Ann Oncol*, 2021;32: 917-925.
- CARLET C, DALLE S, LECCIA M-T *et al.* Late-onset adverse events of anti-PD1 therapy in melanoma patients: An observational study from MELBASE, a nationwide prospective cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:345-352.
- GARUTTI M, LAMBERTINI M, PUGLISI F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open*, 2021;6:100276.
- PELSTER MS, GRUSCHKUS SK, BASSETT R *et al.* Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol*, 2021;39:599-607.
- MAR J. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*, 2021;39:586-598.
- NAJJAR YG, NAVRAZHINA K, DING F *et al.* Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer*, 2020;8:e000331.
- NATHAN P, HASSEL JC, RUTKOWSKI P *et al.* Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*, 2021;385:1196-1206.
- ZEIJL MCT, ISMAIL RK, WREDE LC *et al.* Real-world outcomes of advanced melanoma patients not represented in phase III trials. *Int J Cancer*, 2020;147:3461-3470.
- HUGHESBGM, MUNOZ-COULOSE, MORTIERL *et al.* Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol*, 2021;32:1276-1285.
- HOBER C, FREDEAU L, PHAM-LEDARD A *et al.* Cemiplimab for locally advanced and metastatic cutaneous squamous-cell carcinomas: real-life experience from the French CAREPI Study Group. *Cancers*, 2021;13:3547.
- BAGGI A, QUAGLINO P, RUBATTO M *et al.* Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2021;157:250-258.
- 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.
- BLAUVELT A, KEMPERS S, LAIN E *et al.* Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med*, 2021;384:512-520.
- BASSOMPIERRE A, DALAC S, DRENO B *et al.* Efficacy of sonic hedgehog inhibitors rechallenge, after initial complete response in recurrent advanced basal cell carcinoma: a retrospective study from the CARADERM database. *ESMO Open*, 2021;6:100284.
- STRATIGOS AJ, SEKULIC A, PERIS K *et al.* Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2021;22:848-857.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec BMS, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi, Novartis.