

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



S. MONESTIER

Services de Dermatologie et Oncodermatologie, Hôpital de la Timone, AP-HM, MARSEILLE.

Bien que leur nombre reste difficile à estimer précisément, les cancers cutanés sont en tête du box-office des cancers dans le monde. Le mélanome ne représente que 20 % des cancers cutanés (soit 325 000 cas et 57 000 décès en 2020) mais les récentes projections annoncent pour 2040 une augmentation de 50 % des cas et de 68 % des décès par mélanome [1]. On estime que 3/4 des nouveaux cas de mélanomes sont liés aux rayonnements ultra-violet, qui constituent pourtant une exposition “évitable”. Les cancers cutanés représentent également un coût médical et financier en plein essor. Les évolutions démographiques de la population générale et des dermatologues sont alarmantes quant à notre capacité de faire face à ces patients, qu’il s’agisse de la prise en charge précoce ou avancée. Le coût des traitements innovants (et de leurs effets secondaires), ainsi que leur positionnement de plus en plus précoce dans le cours de la maladie sans bons biomarqueurs prédictifs sont préoccupants. L’irruption de l’intelligence

artificielle va-t-elle régler certaines de ces difficultés ? Nous aider à épargner des traitements inutiles ou toxiques à certains patients en ciblant de façon plus personnalisée ? Probablement. Mieux “expliquer” les contraintes des traitements ? Possiblement. Mieux “trier” les patients nécessitant une expertise dermatologique lors d’un dépistage large ? Probablement. Pendant ce temps, la recherche continue d’avancer et, avec elle, le flot continu d’informations à trier. Les moyens de diffusion de l’information médicale se sont multipliés (congrès en visioconférences, podcasts, vidéos à la demande, etc.), mais pas le temps pour les “digérer”. Plébiscité depuis de nombreuses années, ce format du “quoi de neuf” de Réalités Thérapeutiques permet de “se poser” et de ne pas rater l’essentiel des connaissances dans chaque domaine de notre riche spécialité qu’est la dermatologie !

POUR ou CONTRE le nicotinamide en prophylaxie des cancers cutanés chez les patients transplantés d’organes ?

L’immunodépression induite par les traitements anti-rejets après greffe d’organe augmente de façon majeure le risque de cancers cutanés, ainsi que leur agressivité. La photoprotection externe réduit le risque de kératoses actiniques (KA) et de carcinomes cutanés épidermoïdes (CEC) chez les transplantés, mais la faisabilité et la compliance sont mauvaises. Les rétinoïdes diminuent le risque de carcinomes cutanés, mais sont mal supportés aux doses protectrices, donc souvent abandonnés. Le nicotinamide, la forme hydrosoluble de la vitamine B3,

favorise entre autres la réparation des dommages UV induits de l’ADN. Il avait montré son intérêt en prophylaxie des KA et des CEC chez les immunocompétents à haut risque (réduction du risque de 20-30 %). Il vient d’être évalué contre placebo dans une étude australienne de phase III publiée dans le NEJM, chez 158 transplantés d’organes ayant fait au moins deux CEC dans les 5 ans précédents [2]. Les patients étaient examinés par un dermatologue en aveugle tous les 3 mois. Le nicotinamide à la dose de 500 mg 2 x/j pendant 1 an n’a pas montré de différence de taux de survenue de KA et de carcinomes cutanés (CEC et CBC) comparé au placebo : environ 2,6 en 1 an, soit un chiffre plus bas qu’attendu. La tolérance clinique et biologique était superposable au placebo. Bien que limitée par un recrutement lent et un nombre de patients insuffisant (158 au lieu des 254 escomptés), cette étude sans promoteur industriel ne permet donc pas de conseiller le nicotinamide dans cette population très à risque, alors qu’elle est préconisée chez les patients immunocompétents à haut risque de CEC. L’hypothèse des auteurs est que le nicotinamide ne serait pas assez efficace pour contrebalancer l’effet de l’immunosuppression sur le risque carcinogène.

Imiquimod en néo adjuvant dans le mélanome de Dubreuilh *in situ*

Bien que de croissance lente et superficielle, le mélanome de Dubreuilh pose des difficultés de prise en charge. Ils surviennent en zones photoexposées chroniques, en particulier tête et cou, chez des sujets âgés qui consultent parfois

I L'Année thérapeutique

tardivement. Son incidence augmente du fait du vieillissement de la population. Au stade débutant de mélanose de Dubreuilh (mD ou *lentigo maligna* des Anglo-saxons), le diagnostic histologique peut être délicat et nécessiter plusieurs biopsies. La chirurgie est parfois problématique sur le plan esthétique ou fonctionnel, du fait de la taille, de la topographie, du caractère souvent limité de la lésion et parfois du terrain. En l'absence de chirurgie micrographique (dite de Mohs) disponible, les marges habituellement recommandées sont de 5 à 10 mm. L'imiquimod 5 % est un immunomodulateur topique ayant des propriétés anti-tumorales (activation de l'immunité innée *via* les *Toll-Like* récepteurs et production de cytokines pro-inflammatoires), indiqué dans les KA et les carcinomes basocellulaires. Depuis les années 2000, son utilisation dans le mD a surtout fait l'objet de cas cliniques ou de séries rétrospectives, et avec des modalités d'administration variables, dont seulement six en situation néo adjuvante [3], mais sans essai prospectif randomisé. L'utilisation de l'imiquimod (Imiq) dans le mD est néanmoins intégrée dans plusieurs recommandations internationales (EADO, AAD).

Un essai prospectif multicentrique français, coordonné par le CHU de Nantes, a été réalisé chez 259 patients atteints de mD de l'extrémité céphalique, confirmés histologiquement [4]. Cet essai IMIREduc a évalué l'efficacité de l'Imiq 5 % appliqué 5 jours sur 7 pendant 4 semaines vs placebo. La crème était appliquée sur la surface de la lésion en débordant autour de 1 cm. Une résection avec des marges de 5 mm était réalisée par un chirurgien en aveugle 4 semaines après la fin des applications. En cas d'exérèse en zone lésionnelle, une nouvelle chirurgie à 5 mm était effectuée. L'objectif principal était le taux d'exérèses complètes. 130 patients ont été randomisés dans le bras Imiq (126 traités) et 129 patients dans le bras placebo (121 traités). Les auteurs rapportent un taux d'exérèse

complète de 92 % sous Imiq vs 84 % sous placebo, différence non significative en analyse univariée mais significative en multivariée ($p = 0,0493$). La diminution moyenne de la surface de la lésion était de 1,6 cm² sous Imiq (passée de 4,6 à 3,1 cm² sous traitement), alors que la surface moyenne avait augmenté de 0,2 cm² dans le bras placebo ($p < 0,001$). On observait un taux de réponse complète de 26 % sous Imiq vs 0,008 % pour le placebo. Le nombre de nouvelle chirurgie pour exérèse intralésionnelle était de 8/130 (6 %) sous Imiq, contre 22/129 (18 %) sous placebo. Avec un suivi moyen de 25 mois (bras placebo) et 28 mois (Imiq), trois récurrences étaient observées sous Imiq et deux sous placebo. La tolérance locale était moins bonne sous Imiq, mais généralement de grade 1 à 2.

Cette étude académique courageuse, avec un recrutement de longue haleine (de 2012 à 2019) incluant 23 centres, montre, avec des marges d'exérèse de 5 mm, des taux d'exérèse complète très satisfaisants (92 %) après 1 mois d'Imiq bien toléré. La réduction moyenne de surface et le nombre moindre de reprises nécessaires sont également des paramètres auxquels les patients sont sensibles. Compte tenu de la lenteur d'évolution du mD et du recul insuffisant, il est prématuré de statuer sur le bénéfice additionnel de l'imiquimod quant au risque de récurrence.

Nivolumab : le deuxième anti PD1 efficace en traitement adjuvant des mélanomes de stades IIB/IIC

Le stade IIB de la classification AJCC correspond à un mélanome épais (2-4 mm) et ulcéré, ou à un mélanome très épais (> 4 mm) sans ulcération. Le stade IIC correspond à un mélanome de plus de 4 mm ulcéré. Malgré l'absence d'atteinte du ganglion sentinelle (GS), les stades IIB et IIC ont une survie spécifique au mélanome (SSM) inférieure

à celle des stades IIIA (mélanomes < 2 mm sans ulcération mais avec atteinte micro métastatique au GS) et proche des stades IIIB. Près de 1/3 des mélanomes de stade IIB et la moitié des stades IIC vont récidiver à 5 ans. Le pembrolizumab a été approuvé par la FDA en décembre 2021, puis en Europe en juin 2022 et disponible en France depuis février 2023, comme traitement adjuvant des mélanomes de stades IIB et IIC, sur la base de l'essai KEYNOTE-716 et d'une réduction du risque de récurrence de 35 % vs placebo.

En parallèle, un essai très similaire a évalué le nivolumab (480 mg/mois) vs placebo pendant 1 an, avec une randomisation 2/1 dans les mélanomes de stades IIB ou C opérés [5]. Ainsi, 790 patients de stades IIB (60 %) ou IIC (40 %) avec ganglion sentinelle négatif, ont été inclus. Avec un suivi médian de plus de 15 mois, on observait une réduction significative de 58 % du risque de récurrence sous nivolumab (nivo) par rapport au placebo, soit un *hazard ratio* (HR) de 0,42 (IC95 % : 0,30-0,59 ; $p < 0,0001$), avec un bénéfice, quels que soient les sous-groupes. La réduction du risque de récurrence était de 66 % pour les stades IIB et de 49 % pour les stades IIC. Une amélioration de la Survie sans métastase à distance (SSMD) était également retrouvée sous *nivo* (HR = 0,47 ; IC95 % : 0,30-0,72). Le traitement était bien toléré, avec 10,3 % d'effets indésirables sévères (EI) sous *nivo* (dont un décès par insuffisance rénale et défaillance cardiaque) contre 2,3 % sous placebo. La principale cause d'arrêt de traitement était la toxicité dans 17,9 % des patients sous *nivo* (contre 2,7 % sous placebo), alors que dans le bras placebo, c'était la récurrence qui était la 1^{re} cause d'arrêt : 15,5 % contre 5 % sous *nivo*. Les EI endocriniens étaient classiquement retrouvés : hypothyroïdie (12,2 %), hyperthyroïdie (7,6 %) et insuffisance surrénalienne (2,3 %). À noter que 14,9 % des patients avaient dû recevoir un traitement hormonal substitutif. Ces résultats confortent l'intérêt de l'immunothérapie adjuvante

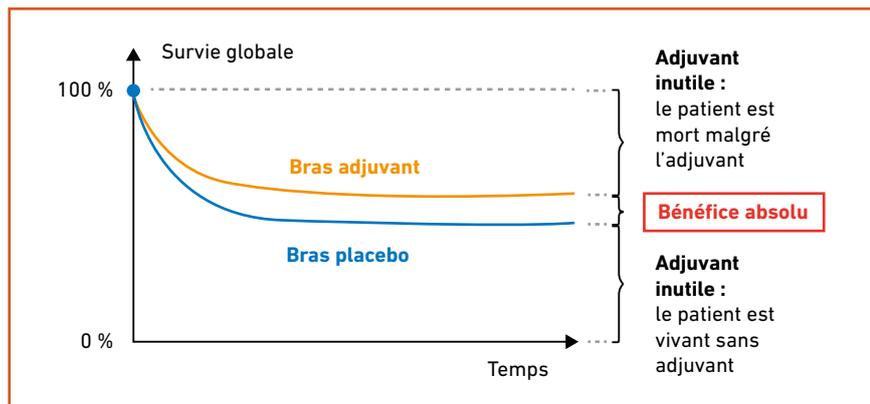


Fig. 1 : Concept de bénéfice absolu d'un traitement adjuvant, applicable à différents types de survies : sans récurrence, sans métastase à distance ou globale. D'après Van Akkooi A, Session "Early stage melanoma (II/III) : risk stratification and treatment decision", ESMO 2023.

dans ces stades IIB ou IIC dont la survie spécifique au mélanome est proche des stades IIIB, même si le bénéfice absolu du traitement est réduit. On quantifie le bénéfice absolu d'un traitement adjuvant à l'écart entre les courbes de survies sous adjuvant et sous placebo (**fig. 1**). Les différences de *HR*, obtenus sous pembrolizumab dans l'essai Keynote-716 et sous *nivo* dans l'essai CheckMate-76K, sont possiblement liées à des différences de populations mal appréciées par les caractéristiques standards de population. Le 20 décembre 2023, la commission de transparence de la HAS a rendu un avis favorable au remboursement "en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète, lui attribuant un service rendu important (SMR) et une amélioration du SMR IV (mineure) (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3486116/fr/operdivo-nivolumab-melanome).

Enfin, d'autres essais adjuvants incluent ces populations de stades IIB/IIC (associations anti PD1 + anti TIGIT ou anti LAG3 ou vaccin à ARN messager). L'identification de meilleurs marqueurs prédictifs de réponse est activement recherchée pour mieux cibler les patients réellement bénéficiaires et épargner les coûts et la toxicité (parfois persistante à l'arrêt du traitement).

Référentiel INCA sur les biomarqueurs moléculaires dans le mélanome

La recherche d'anomalies moléculaires (on parle souvent de "mutations") sur les cellules tumorales, que ce soit par voie sanguine ou sur tissu tumoral, permet parfois d'accéder à un traitement dit "ciblé". C'est typiquement le cas des mutations BRAF dans le mélanome, mais il existe d'autres cibles pouvant faire l'objet d'un traitement. Dans ce contexte de développement de thérapies ciblées pour divers cancers, l'INCA a établi en septembre 2023 un référentiel sur l'indication des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision dans le mélanome (<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Recommandations-et-referentiels>). Les conclusions sont les suivantes :

- stades I et IIA : pas de recherche de biomarqueurs moléculaires en routine ;
- stades IIB et IIC : possibilité de rechercher les mutations BRAF V600 ;
- stades III : rechercher une mutation BRAF V600 (par biologie moléculaire uniquement ou par IHC puis biologie moléculaire si IHC négatif, douteux ou non contributif) ;
- stades métastatiques : rechercher une mutation BRAF V600 de préférence sur une métastase si non réalisée avant ; si

absence de mutation BRAF V600 ou résistance, ou impasse thérapeutique, il peut être utile de rechercher les mutations BRAF non V600, NRAS et KIT. D'autres anomalies peuvent être recherchées et/ou discutées en RCP moléculaire en fonction des essais cliniques ouverts.

Il existe aussi un accès à un séquençage large du génome/exome/RNAseq tumoral prévu par le plan France Médecine Génomique 2025 (type AURAGEN et SeqOIA) pour des patients avec un cancer avancé en échec thérapeutique, sous certaines conditions (<https://pfmg2025.aviesan.fr>). L'intérêt de ce document est aussi de trouver la liste des principales mutations rares ou complexes de BRAF et les données d'efficacité qui s'y rapportent, ainsi que les mutations KIT et leur sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

Peut-on traiter les patients vivant avec le VIH par immunothérapie ?

Du fait de leur exclusion d'office des essais thérapeutiques, on sait peu de choses sur l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie chez les patients VIH positifs (VIH+). Une étude rétrospective multicentrique mondiale CATCH-IT regroupait 390 patients VIH+ traités pour divers cancers à base d'anti PD1/PDL1 (28 % poumon, 10 % hépatocarcinome, 11 % tête et cou, 10 % cancers cutanés y compris mélanomes), dont 70 % en monothérapie [6]. 30 % des patients avaient un taux de CD4 < 200/μL et 21 % avaient un PS ECOG > 1. 20 % ont rapporté des EI immuns avec seulement 7 % d'EI sévères (grade ≥ 3). Le temps médian de survenue des EI était de 8 semaines, avec un profil non différent des EI chez des patients sans VIH. Les taux de réponses variaient en fonction de la tumeur traitée. Les meilleurs taux correspondaient aux lymphomes de Hodgkin (67 %) ou aux tumeurs cutanées : carcinomes cutanés non mélaniques (69 %), Kaposi (60 %),

I L'Année thérapeutique

mélanome (47 %). Le taux de CD4 restait stable dans le temps avec des modifications modestes de la charge virale et sous le seuil de significativité, y compris chez les patients traités par anti CTLA4 + anti PD1. Ces données rassurantes justifient que les patients vivant avec le VIH soient éligibles aux essais d'immunothérapie, ce qui est désormais le cas dans la plupart des nouveaux essais thérapeutiques en oncologie.

L'immunothérapie est-elle efficace en cas de leucémie lymphoïde chronique associée ?

De même que pour les patients VIH positifs, les hémopathies associées au mélanome constituent généralement un critère d'exclusion en recherche clinique. La leucémie myéloïde chronique (LLC) est l'hémopathie maligne la plus fréquente chez l'adulte et elle est associée à un risque accru de mélanome (x3,8). L'immunodépression induite par l'hémopathie pourrait impacter négativement sur la réponse aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Une étude rétrospective tricentrique (États-Unis + Australie) a permis d'analyser l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie pour un mélanome avancé (MA) chez 58 patients également atteints de LLC entre 1997 et 2020, avec une comparaison effectuée sur une cohorte contrôle australienne de 148 patients sans LLC [7]. L'analyse radiologique, réalisée par deux radiologues indépendants, excluait les adénopathies pour que la LLC ne fausse pas l'évaluation. 15 patients sur 58 avaient ensuite reçu d'autres traitements pour leur mélanome, ce qui a pu influencer sur les réponses et la survie. En ce qui concerne la comparaison australienne des 19 MA-LLC avec 148 MA sans LLC, les taux de réponse et les courbes de survie étaient similaires (ORR 53 % pour les MA-LLC), malgré des différences entre les populations : cohorte MA sans LLC plus âgée et avec plus d'organes atteints. Concernant les 58 MA-LLC inclus dans

l'étude, 58 % avaient reçu un anti PD1, 31 % un anti CTLA4 et 10 % une combinaison des deux. 2/3 des patients n'avaient pas eu de traitement antérieur pour leur LLC. Le taux de réponse globale (ORR) était de 41 % (39 % sous anti PD1 et 60 % sous combinaison) et la médiane de survie était de 26 mois. Un traitement antérieur pour la LLC était associé à pronostic plus défavorable (ORR 21 % vs 51 % et médiane de survie de 7 mois vs 52 mois). Le taux d'EI immuns était de seulement 39 %, quel que soit le grade, avec 26 % d'arrêts de traitement liés à la toxicité. La fréquence des EI hématologiques était rare (thrombopénie 9 %, thrombose 9 %). Ainsi, dans un contexte de vieillissement de la population, où LLC et mélanomes seront plus fréquents, il est utile de savoir que l'immunothérapie est une option efficace pour traiter un mélanome avancé associé à une LLC, sans sur-toxicité évidente. L'exposition antérieure à un traitement de la LLC semble néanmoins avoir un impact défavorable sur la réponse à l'immunothérapie. L'impact biologique de l'immunothérapie sur la LLC est encore mal étudié, mais dans cette étude, aucun patient n'était décédé de sa LLC et dans 94 % des cas, le statut de la LLC était resté stable sous immunothérapie.

Ipilimumab + nivolumab chez les octogénaires et nonagénaires : est-ce bien raisonnable ?

Avec le vieillissement de la population, les besoins en oncodermatologie ne vont pas cesser d'augmenter. La part des mélanomes survenant chez des patients de plus de 75 ans est de 25 %. Malgré le concept d'immuno-senescence, les études semblent montrer une efficacité et une tolérance des anti PD1 relativement superposables chez les sujets âgés. Toutefois, les données de la double immunothérapie anti CTLA4 et anti PD1 sont limitées dans cette catégorie de la population, où la gestion des toxicités peut être plus problématique, du

fait de l'isolement ou des comorbidités. Une étude rétrospective *via* le Groupe de cancérologie cutanée de la SFD a colligé 60 patients âgés de plus de 80 ans traités dans la vraie vie par ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO) pour un mélanome avancé entre 2011 et 2022 [8]. Comme attendu, 92 % d'entre eux étaient en bon état et à domicile. 65 % recevaient ce traitement en première ligne et 35 % avaient déjà été traités par un anti PD1 (donc vraisemblablement avec une bonne tolérance). 55 % ont reçu la dose réduite d'IPI (1 mg/Kg) et 45 % la dose de l'AMM (3 mg/kg). La fréquence rapportée des effets indésirables (EI) sévères était en moyenne de 27 %, mais plus élevée sous IPI3 + NIVO1 (44 %) que IPI1 + NIVO3 (12 %). Ces chiffres sont concordants avec les données connues en vraie vie d'IPI + NIVO et des essais pour la dose de l'AMM. Le profil de toxicité était classique, mais avec une plus grande fréquence des myocardites : 2/27, soit 7 %. La toxicité conduisait à un arrêt de traitement dans 44 % à la dose IPI3 + NIVO1, contre 12 % sous IPI1 + NIVO3. Les modalités d'évaluation du traitement étaient assez hétérogènes et difficilement exploitables mais le taux de réponse partielle était de 38 % (zéro réponse complète). Chez des patients vraisemblablement "sélectionnés", on confirme la faisabilité d'une double immunothérapie, avec une toxicité moindre sous IPI1 + NIVO3, en phase avec les données antérieures. Dans cette catégorie de patients pour lesquels on anticipe des difficultés de gestion en cas de toxicité, l'accessibilité prochaine de la combinaison nivolumab + relatlimab, moins toxique, devrait constituer une bonne alternative. Rappelons que cette association dispose d'une AMM européenne depuis l'été 2022 mais, jusqu'à présent, non remboursée en France. La Commission de transparence de la HAS a émis le 10 janvier 2024 un avis favorable à son remboursement uniquement "en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés

de 12 ans et plus, avec une expression de PD-L1 < 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active” (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3490820/fr/opdualag-nivo-lumab/relatlimab-melanome).

La toxicité chronique des immunothérapies : parlons-en !

Après des décennies de chimiothérapies désastreuses et l'apprentissage difficile de la toxicité immune de l'ipilimumab, les anti PD1 se sont imposés dans le mélanome métastatique pour leur profil efficacité/tolérance très favorable. L'obtention de survies prolongées pour une partie des patients (y compris après arrêt de l'immunothérapie), ainsi que leur administration aux stades précoces (stades III, puis désormais II) doivent nous faire réfléchir sur les effets à long terme de ces molécules. Mal appréhendées dans les essais cliniques, où le suivi n'est pas très prolongé, nous commençons à disposer de données de qualité rétrospectives en vraie vie sur la toxicité à long terme des immunothérapies. Une des difficultés consistait à se mettre d'accord sur les définitions. Ainsi la SITC (*Society for Immunotherapy of Cancer*) a proposé dans ses recommandations en 2023 une définition de la toxicité chronique : celle qui persiste au-delà de 3 mois après l'arrêt de l'immunothérapie. Dans une étude rétrospective multicentrique de 387 patients atteints de mélanomes traités par immunothérapie adjuvante, la fréquence des EI immuns chroniques était de 46 % [9]. 2/3 de ces EI chroniques persistaient au-delà de 18 mois après l'arrêt du traitement. Il s'agissait surtout d'EI de grade 1 ou 2, mais ils étaient symptomatiques et 1/3 nécessitait une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur. Les EI chroniques étaient surtout représentés par les EI endocriniens, rhumatologiques ou cutanés : hypothyroïdie 15 % ; insuffisance surrénalienne 2,5 % ; arthralgies 8,2 % ; dermatite/prurit 6,6 % ; xerostomie 3,1 %. Les auteurs distinguent

deux mécanismes à l'origine de ces EI persistants : d'une part, ceux liés à une inflammation active, comme les arthrites ou la toxicité cutanée, et d'autre part, les EI liés à des dommages cellulaires irréversibles, comme l'hypothyroïdie, le diabète ou le syndrome sec buccal, expliquant l'irréversibilité de ces atteintes.

Même si le profil de toxicité des anti PD1 reste très bon dans le paysage des traitements anti cancéreux, il ne faut pas négliger l'existence d'EI chroniques impactant sur la qualité de vie des patients, surtout s'ils survivent longtemps et en particulier en situation adjuvante, où ils ne se sentent finalement pas aussi "menacés" qu'au stade métastatique.

Rechallenge par BRAF/MEK inhibiteurs : une option acceptable, faute de mieux

Malgré les progrès réalisés cette dernière décennie dans le mélanome, le contrôle de la maladie métastatique peut nous échapper et notre sacochette thérapeutique n'est pas si garnie. La présence d'une mutation BRAF offre une opportunité de traitement supplémentaire, mais les échappements sont fréquents, nous obligeant à basculer sur un traitement alternatif. Après avoir "épuisé" toutes les cartouches, il peut nous arriver de retraiter ces patients par thérapie ciblée (TC), on parle alors de "rechallenge". Les données disponibles sur l'efficacité de ces rechallenges sont rares, hétérogènes, difficiles à analyser du fait d'un (ou plusieurs autres) traitements dans l'intervalle mais un bénéfice peut être attendu, même s'il est malheureusement de courte durée.

Le registre hollandais des traitements du mélanome recense tous les patients atteints de mélanomes avancés de stades III ou IV traités entre 2013 et 2022 [10]. Une analyse a permis d'étudier 468 patients ayant reçu des BRAF/MEK inhibiteurs à deux moments différents de leur prise en charge. Le suivi

médian depuis le rechallenge était de 42 mois. Lors du rechallenge (maladie plus avancée), le taux de réponse après était de 43 % avec une médiane de SSP de 4,6 mois et une survie globale médiane de 8,2 mois. La SSP était plus courte si le BRAF/MEKi avait été arrêté pour progression (3,1 mois) que pour d'autres motifs (5,2 mois). Les facteurs associés à des survies défavorables étaient : la progression comme raison d'arrêt de la TC, le taux de LDH supérieur à 2 fois la normale, la présence d'une atteinte cérébrale. Un plus grand intervalle entre les deux séquences de TC était associé à une meilleure survie. À noter que les 3/4 des patients inclus dans cette analyse avaient reçu la TC en première ligne (dont certains en monothérapie), ce qui ne correspond plus aux pratiques majoritaires actuelles, où l'immunothérapie est souvent le premier traitement reçu. Une médiane de SSP lors de la première séquence de TC, plus courte (6,8 mois) que celle des essais pivots, reflète une population "en vraie vie" au pronostic plus défavorable (31 % de métastases cérébrales, 17 % de PS ECOG ≥ 2 , 17 % de LDH ≥ 2 XN). Ces résultats sont concordants avec une étude rétrospective sur 116 patients [11], qui avait montré des taux de réponse globale de 43 % (dont 39 % de réponses partielles), une SSP médiane de 5 mois et une survie globale médiane de 9,8 mois. Enfin, ces données correspondent tout à fait à notre pratique : le rechallenge de TC peut être tenté, faute de mieux, car son bénéfice est rarement durable, surtout si le patient avait progressé sous TC et si l'intervalle entre les deux traitements était bref. Dans ces situations, l'inclusion dans des essais thérapeutiques doit toujours être privilégiée, si disponible.

Tebentafusp dans le mélanome uvéal : un recul de 3 ans

Présentée pour la première fois au congrès de l'ACR (*American Academy of Cancer Research*) en 2021, l'étude de phase III, comparant le tebentafusp (tebe)

I L'Année thérapeutique

au traitement choisi par l'investigateur, avait permis l'obtention d'une AMM dans le mélanome uvéal avancé HLA A*02:01 restreint, sur la base d'une différence significative de survie globale en première ligne. Il s'agissait de la première AMM dans le mélanome uvéal, qui est une tumeur rare (3-5 % des mélanomes), très différente du mélanome cutané sur le plan moléculaire (mutations GNAQ et GNA11), immunologique (faible charge mutationnelle, micro-environnement différent), d'où l'échec des traitements classiques et leur pronostic sombre (médiane de survie estimée à 1 an). Le tebentafusp appartient à la famille des ImmTAC (pour *Immune-Mobilising Monoclonal T-cell receptors Against Cancer*). C'est une protéine de fusion bispécifique qui permet la redirection des lymphocytes T vers les cellules mélanocytaires exprimant gp100, puis leur lyse cellulaire. Une actualisation des résultats à 3 ans a été publiée en 2023 dans le *NEJM* [12].

Dans cette étude de phase III en ouvert chez 378 patients atteints de MU métastatiques naïfs et HLA-A*02:01 positifs, le tebe (n = 252) était comparé au traitement conventionnel choisi par l'investigateur ou TCI (n = 126), majoritairement du pembrolizumab (81 %), mais sans combinaison anti PD1 + anti CTLA4. Le tebe était administré en perfusion hebdomadaire avec surveillance en hospitalisation de 24 h les 3 premières semaines du fait des risques de syndrome de relargage cytokinique. L'objectif principal de l'essai était la survie globale (SG) avec analyse en intention de traiter. Les caractéristiques de la population étaient classiques (taux de LDH élevés dans 36 %, atteinte extra hépatique dans 50 %), mais avec un bon état général (ECOG PS = 0) dans 76 % des cas. Lors de la 1^{re} analyse avec suivi médian de 14 mois, la survie globale à 1 an était de 73 % sous tebe vs 59 % sous TCI, soit une réduction du risque de décès de 49 % (HR = 0,51 ; p < 0,001), contrastant avec des taux de réponse antitumorale (partielle + complète) très faibles. Avec un suivi minimum de 36 mois,

le bénéfice du tebe était maintenu : la médiane de survie globale (SG) était de 21,6 mois sous tebe vs 16,9 mois pour le TCI (HR = 0,68 ; IC95 % : 0,54-0,87). La SG à 3 ans était de 27 % pour tebe vs 18 % pour le TCI. Le taux de réponse globale (RP + CR) était de 11 % sous tebe (contre 5 % pour TCI). La médiane de durée de réponse était de 11,1 mois pour le tebe contre 9,7 mois pour le TCI. Le taux de contrôle de la maladie (RP + RC + stabilité) sous tebe était de 46 % vs 27 % pour le TCI. Le bénéfice de SG était maintenu à 3 ans, même chez les patients dont la meilleure réponse observée était la progression, ce qui signifierait que l'évaluation classique de type RECIST sous-estime le bénéfice du tebe pour le patient. Une analyse exploratoire de l'ADN total circulant (ctDNA) a pu être faite chez 202/252 patients traités par tebe. Pour les patients avec ctDNA détectable à la *baseline* (123/202, soit 61 %), 88 % ont eu une réduction du ctDNA à la semaine 9, dont 37 % ont eu une disparition complète. Cette négativation du ctDNA à S9 était associée à un bénéfice de SG (HR = 0,32). Il n'y avait pas de signal nouveau en termes de toxicité chez les 245 patients traités par tebe. La majorité des effets indésirables (EI) survenait surtout dans les 4 premières semaines, essentiellement des rashes cutanés (83 %), prurit (70 %) et des syndromes de relargage cytokinique (89 %, essentiellement de grades 1 ou 2) avec ensuite une réduction en fréquence et en intensité. La fréquence des EI de grades ≥ 3 était de 47 %. Les investigateurs considéraient ces EI comme gérables, conduisant rarement à l'arrêt du traitement (2 %) et sans décès lié au traitement. Un groupe d'experts allemands a récemment édité des recommandations sur la gestion des EI sous tebe, qui pourront être utiles aux équipes peu habituées à ce traitement.

Malgré l'approbation d'un traitement prolongeant la survie globale vs les traitements classiques dans cette maladie orpheline, le pronostic du mélanome uvéal métastatique reste sombre : à 3 ans,

seulement 27 % des patients traités par tebe sont vivants. À noter que ce traitement n'a jamais été comparé à la double immunothérapie anti PD1 + anti CTLA4, qui a pu montrer une efficacité chez certains patients. Il est primordial de mieux monitorer le bénéfice de ce traitement coûteux et contraignant (perfusion hebdomadaire) pour guider la poursuite du traitement du fait d'une évaluation radiologique paraissant inadaptée. La surveillance du ctDNA, s'il est positif lors de l'initiation du traitement, pourrait être un biomarqueur utile. Le tebe fait actuellement l'objet d'une évaluation dans le mélanome cutané résistant à l'immunothérapie, seul ou en association avec un anti PD1 vs un bras contrôle (TCI) [NCT : NCT05549297].

■ Carcinomes épidermoïdes

1. Quoi de neuf dans les recommandations européennes dans le CEC ?

Une actualisation des recommandations issues de plusieurs sociétés savantes européennes (EADO, EORTC, EADV, etc.) pour le diagnostic et la prise en charge des CEC est parue en 2023 [13, 14]. Certains points pratiques méritent d'être rappelés. Au stade localisé, la chirurgie avec des marges saines reste le traitement de référence dans les CEC : marges cliniques de 5 mm pour les CEC à risque faible et entre 6 et 10 mm pour les CEC à haut risque, ou chirurgie micrographique si disponible. Les critères amenant à qualifier les CEC à risque élevé sont résumés dans le **tableau I** et doivent être communiqués si le dossier est soumis en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire). Tant que la confirmation histologique de marges saines n'est pas obtenue, il faut éviter la fermeture de la perte de substance par un lambeau. En cas de résection chirurgicale saine pour des CEC dits "à haut risque de récurrence", des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'intérêt de traitements adjuvants pour diminuer le

risque de récurrence. Une radiothérapie adjuvante après curage ganglionnaire peut être proposée, notamment dans les atteintes “tête et cou” et en cas d’effraction capsulaire, mais le bénéfice de l’irradiation du site cutané en cas de résection en zone saine n’est pas clair. En cas d’exérèse incomplète et impossibilité de reprise chirurgicale, l’irradiation peut néanmoins être considérée. Les indications de radiothérapie comme premier traitement sont limitées aux patients ne pouvant être opérés pour diverses raisons : chirurgie non carcinologique (du fait de l’infiltration des tissus et/ou du

risque de mutilation), contre-indication opératoire liée à des comorbidités ou refus du patient. Les experts considèrent qu’en cas de CEC ne relevant pas de la chirurgie ou d’une radiothérapie, l’immunothérapie anti PD1 est le traitement de première ligne. Le cemiplimab est le seul anti PD1 actuellement approuvé en Europe. En cas d’échec, le cetuximab (inhibiteur de l’EGF-R) ou la radiochimiothérapie peuvent être proposés. Un suivi des patients est proposé à titre indicatif, en fonction du risque de récurrence élevé ou faible et du statut immuno-déprimé (**tableau II**).

2. Révision par la HAS du service médical rendu pour le cemiplimab dans les CEC avancés

Le cemiplimab (cemi) est un anti PD1 bénéficiant d’une AMM européenne depuis 2019 dans le CEC localement avancé ou métastatique non éligible à une chimiothérapie. Après avoir été disponible en France en ATU, puis en AMM conditionnelle, son remboursement aux établissements de santé n’a plus été assuré depuis janvier 2021, par suite d’un avis de la Commission de transparence de l’HAS

Recos EADO/EORTC 2023 Haut risque de récurrence locale / métastase	NCCN* 2023 Très haut risque récurrence/métastase/décès	British Association of Dermatologists 2022 Très haut risque de récurrence, métastase ou décès
Diamètre > 20 mm	Diamètre > 40 mm	Diamètre > 40 mm
Topographie lèvre/oreille/tempe	-	-
Épaisseur > 6 mm	Épaisseur > 6 mm	Épaisseur > 6 mm
Extension au-delà de l’hypoderme	Extension au-delà de l’hypoderme	Extension au-delà de l’hypoderme
Érosion osseuse	-	Envahissement osseux
Type desmoplastique	Type desmoplastique	Type desmoplastique/fusiforme/dénosquameux/sarcomatoïde/métaplasique
Faible différenciation	Faible différenciation	
	Embole lymphatique ou vasculaire	Métastase en transit
Immunodépression	-	Immunodépression
Envahissement péri nerveux	Envahissement péri nerveux	Envahissement péri nerveux
Marges histologiques positives	-	Au moins une marge non saine ou < 1 mm pour une tumeur à haut risque

Tableau I : Facteurs des CEC à haut risque en fonction des différentes recommandations disponibles d’après Stratigos *et al.* De [13]. *NCCN: National Comprehensive Cancer network.

Année de suivi	Examen clinique				Échographie ganglionnaire				Scanner/IRM/TEP scanner			
	1	2	3-5	6+	1	2	3-5	6+	1	2	3	4+
Risque faible	12m	12m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Haut risque	3-6m	3-6m	12m	12m	3-6m	3-6m	-	-	-	-	-	-
CEC-la ou CEC-m	3m	3m	3m	6-12m	3-6m	3-6m	3-6m	6-12m	3-6m	3-6m	3-6m	Suivant réponse
Immuno-dépression (LLC, transplanté)	Tous les 3-6 mois suivant les caractéristiques du CEC				Suivant les caractéristiques du CEC				Suivant les caractéristiques du CEC			

Tableau II : Proposition de suivi des patients avec antécédent de CEC suivant recommandations EADO/EORTC 2023, de [14]. CEC-la = CEC localement avancé ; CEC-m = CEC métastatique ; m = mois.

I L'Année thérapeutique

émis en mars 2020, qui avait jugé que l'absence de bras comparateur justifiait un service médical rendu (SMR) faible et une absence d'amélioration du SMR. Une étude de comparaison indirecte (TOSCA) rétrospective comparant les données des patients traités dans l'ATU de cohorte en 2019 (n = 147), et une cohorte historique de patients (n = 133) traités en France dans les mêmes centres par des traitements systémiques utilisés hors-AMM entre 2013 et 2018 a été présentée à l'ESMO 2023 [15]. Après réalisation de la pondération et un suivi médian respectivement de 19,7 mois dans le groupe cem1 et 9,5 mois dans le groupe contrôle, 62,7 % et 85,5 % des patients étaient décédés respectivement sous cem1 et groupe contrôle. La médiane de survie globale était de 21,16 mois dans le groupe cem1 et de 9,79 mois dans le groupe contrôle, soit une réduction du risque de décès de 43 % en faveur du cem1 (HR = 0,57 ; IC95 % : [0,45 ; 0,73], p < 0,0001).

Prenant en compte notamment les données de l'étude TOSCA, la Commission de transparence, dans son avis du 30/08/2023 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20301_LIBTAYO_PIC_REEV_AvisDef_CT20301.pdf), a considéré que le SMR du cem1 était important chez les patients non candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative et non éligibles à une chimiothérapie (échec ou contre-indication) et qu'il apportait une amélioration du SMR mineure (ASMR IV) dans cette population.

3. La déferlante néo adjuvante gagne les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC)

Nous sommes très souvent confrontés aux difficultés de prise en charge de CEC qui surviennent chez des sujets de plus en plus âgés et fragiles, pour lesquels la chirurgie est compliquée, voire risquée, voire refusée par l'entourage ou les patients eux-mêmes. La difficulté d'accès aux soins de cette population, liée à

des délais de rendez-vous qui s'allongent dangereusement en France, devient pré-occupante. Validée dans le CEC au stade localement avancé ou inopérable, l'immunothérapie anti PD1 a ensuite été évaluée en situation néo adjuvante dans une étude multicentrique de phase II publiée en 2022 dans le *NEJM*. L'actualisation de cette étude avec une durée médiane de suivi de 18,7 mois a été publiée fin 2023 [16]. Des patients atteints de CEC opérables de stades II à IV, étaient traités par 2 à 4 doses de cemiplimab (350 mg IV toutes les 3 semaines) avant d'être opérés. Ils pouvaient ensuite recevoir du cem1 en adjuvant ou une radiothérapie ou une simple surveillance, à la discrétion de l'investigateur. L'objectif principal était le taux de réponse pathologique complète (RCp) et comme objectif secondaire, la Réponse Pathologique Majeure (RMp ; définie par un pourcentage de cellules tumorales viables ≤ 10 %) et les différents taux de survie.

Les 79 patients inclus étaient majoritairement mâles (85 %), caucasiens (87 %), âgés en moyenne de 73 ans, et en bon état général (76 % de PS 0). 60 % avaient une atteinte ganglionnaire. 70 patients sur 79 ont été opérés, avec des données de suivi disponibles pour 65 d'entre eux. 25 % ont ensuite reçu du cem1 en adjuvant, 26 % une radiothérapie adjuvante et 45 % une simple surveillance. Les taux de réponses pathologiques étaient élevés : 51 % de RCp, auxquelles s'ajoutaient 13 % de RMp. Aucun des 40 patients en RCp n'avait récidivé. Seulement un patient sur dix en RMp avait récidivé. La survie sans événement à 1 an était de 89 %. On entend par événement à la fois la progression empêchant la chirurgie, l'impossibilité d'avoir une chirurgie carcinologique, la récurrence ou le décès, quelle que soit la cause. La survie sans récurrence (SSR) à 1 an était de 92 %, ainsi que la survie globale à 1 an. 25 % des 16 patients traités ensuite en adjuvant ont eu un EI de grade 3 (dont une cardiomyopathie et une hypophysite), sans grade 4 ni décès toxique. Ces résultats sont très encourageants et risquent de modifier

profondément la prise en charge des carcinomes épidermoïdes opérables, à condition que les patients puissent accéder rapidement aux soins !

4. Peut-on traiter sereinement les patients transplantés d'organes par immunothérapie ?

L'immunodépression chronique des patients transplantés d'organes solides (TOS) majeure de façon importante le risque de cancers cutanés, ainsi que leur agressivité. Les cancers cutanés représentent la première cause de cancer chez les TOS, devant les cancers du rein, les lymphomes et les maladies de Kaposi. Le risque varie en fonction de l'ancienneté de l'immunodépression, mais aussi de la nature du traitement anti-rejet : l'azathioprine ou les inhibiteurs de calcineurine sont associés à une augmentation du nombre des cancers cutanés, mais pas les inhibiteurs de mTOR. Les données sur les risques et l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) chez les transplantés d'organes sont essentiellement issues d'études rétrospectives et de revues de la littérature, du fait de leur exclusion des essais thérapeutiques pivots. Une revue de la littérature parue en 2022 portait sur 119 cas de TOS traités par ICI [17], majoritairement par anti PD1/PDL1 (77 %), mais également anti CTLA4 (12,6 %) ou combinaison/traitement séquentiel (10 %). Les tumeurs traitées étaient des mélanomes (35 %), hépato carcinomes (22,5 %) ou des carcinomes cutanés (18,5 %). La durée moyenne de réponse était de 8 mois et le taux de réponse globale était de 34,5 %, avec une meilleure efficacité pour les carcinomes cutanés (68 %). Les facteurs associés à une meilleure réponse étaient l'ancienneté de la greffe et la diminution du traitement immunosuppresseur. Le taux de rejet était de 41,2 % et la fréquence des effets indésirables immuns était de 18,5 %.

Dans un intéressant article de synthèse paru dans *Transplantation* en 2023 [18], les auteurs soulignent que, malgré un risque de rejet de greffe variable sui-

vant les études (de 10 à 65 %), les ICI peuvent apporter un réel bénéfice chez les transplantés d'organes, même si on observe des taux de réponses un peu moins bons et une durée d'efficacité plus courte. Les auteurs recommandent même l'usage de l'immunothérapie en première ligne pour les cancers cutanés avancés (carcinomes, mélanomes et Merkel) chez les transplantés rénaux. En traitement adjuvant des mélanomes opérés, les auteurs ne conseillent pas l'immunothérapie mais plutôt les BRAF/MEK inhibiteurs (en cas de mutation BRAF), faute de données suffisantes. En cas de rejet de greffe, celui-ci survient dans 70 à 80 % des cas dans les 3 premières semaines, mais il peut être plus tardif (1-2 ans). Le risque de rejet est significativement associé au marquage PDL1 du greffon. Chez les patients sous ICI, le rejet de greffe est difficile à traiter et aboutit plus souvent à la perte de fonction de l'organe (24 à 81 %, suivant les études). Malgré un taux de rejet plus élevé chez le transplanté rénal, la mortalité est la plus basse, comparée aux autres organes, notamment chez les greffés hépatiques. Des conseils de gestion du traitement anti-rejet avant et pendant l'immunothérapie sont détaillés, ainsi que la gestion en cas de rejet. Naturellement, chaque situation doit être étudiée au cas par cas, en concertation multidisciplinaire, et bien sûr, en incluant le patient dans la décision.

Soulignons que des essais cliniques s'intéressent désormais aux modalités de traitement par immunothérapie chez les TOS [19] et que des traitements intra-tumoraux sont également amenés à se développer dans ce contexte.

Carcinomes à cellules de Merkel

1. L'immunothérapie adjuvante dans le carcinome de Merkel moins convaincante que dans le mélanome ?

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM) est une tumeur neuroendocrine cutanée

très agressive survenant chez les sujets âgés ou immunodéprimés. On distingue actuellement deux catégories au sein des CCM : les tumeurs viro-induites (MCPyV pour *Merkel Cell Polyomavirus*), qui représentent la majorité, et les autres, viro-négatives. La fréquence de ces deux entités varie en fonction de l'origine géographique, et notamment de l'exposition aux UV. Le risque de récurrence à 5 ans des CCM varie en fonction du stade, mais est estimé en moyenne à 40 %, soit un chiffre plus élevé encore que dans le mélanome. Au stade avancé, les immunothérapies constituent un essor thérapeutique majeur, mais des progrès sont nécessaires pour vaincre l'immunorésistance primaire et secondaire. Comme dans le mélanome, l'intérêt d'exposer les patients à l'immunothérapie plus tôt au cours de la maladie est en évaluation, que ce soit en stratégie adjuvante ou néo-adjuvante.

Un essai prospectif randomisé de phase II (ADMEC-O) a comparé 1 an de nivolumab (480 mg/mois) en adjuvant vs observation chez 179 patients opérés d'un CCM [20]. 2/3 des patients avaient un stade 3 ou 4. 2/3 étaient âgés de plus de 65 ans. La seule différence entre les deux bras était une plus grande fréquence de la radiothérapie (RT) adjuvante post-chirurgie dans le groupe observation : 74 % vs 50 % (qu'il s'agisse du site du CCM ou de l'aire ganglionnaire). Avec un suivi médian de 2 ans, l'analyse intermédiaire en intention de traiter montrait des taux de Survie sans progression (SSP) favorables pour les patients sous nivolumab, bien que la différence ne soit pas significative (HR : 0,58 ; IC95 % 0,30-1,12 ; p = 0,10) : SSP à 2 ans de 84 % vs 73 % pour le bras observation, soit un bénéfice absolu du risque de réduction de 10 % à 2 ans. Les chiffres de survie globale n'étaient pas matures et la toxicité sévère (grades 3 ou 4) liée au nivolumab était de 20 %, avec 15 % de patients arrêtant le traitement à cause de la tolérance. Ces résultats intermédiaires non significatifs sont à mettre en balance avec la taille des

effectifs (115 patients sous nivolumab et 61 en observation), dans un essai non dimensionné pour démontrer une supériorité dans une maladie rare avec un recrutement s'étendant de 2014 à 2021. Les auteurs signalent un taux de récurrence dans le bras contrôle plus faible qu'attendu et une différence en termes d'irradiation adjuvante ayant pu "défavoriser" le bras nivolumab. Quelles que soient les faiblesses de cette étude, les données du groupe observation seront utiles comme référence pour les essais adjuvants de phase III en cours dans le CCM évaluant le pembrolizumab ou l'avelumab.

2. Peut-on arrêter l'immunothérapie dans le CCM avancé ?

L'immunothérapie anti PD1/PDL1 est désormais le traitement de référence en première ligne des CCM avancés ne relevant pas de la chirurgie. La place de la chimiothérapie est réduite aux contre-indications à l'immunothérapie (rares) ou à but de réduction tumorale en cas de maladie rapidement menaçante. L'avelumab (anti PDL1) est disponible dans plus de 40 pays dans le monde et le pembrolizumab (anti PD1) et le retifanlimab (anti PDL1) sont également approuvés aux États-Unis dans le CCM, respectivement en 2018 et 2023. Ces molécules ont montré, dans des populations de patients naïfs et incluables dans des essais, des taux de réponse globale allant de 52 à 62 %, dont 14 à 24 % de réponses complètes. La durabilité des réponses semble moins bonne que dans le mélanome, mais nous disposons de peu de données sur la durée de traitement nécessaire et le risque de rechute en cas d'arrêt, qui peut aller de 35 à 60 %. Deux études rétrospectives en "vraie vie" ont été publiées en 2023 sur le devenir des patients atteints de CCM avancés, après arrêt de l'immunothérapie pour un autre raison que la progression.

La première étude concerne une cohorte issue du *Netherlands Cancer Institute* de 65 patients traités par avelumab pour un CCM (77 %

I L'Année thérapeutique

de stades IV et 23 % de stades III) entre 2017 et 2022 [21]. Elle recense 25 patients ayant arrêté le traitement après 1 an pour réponse complète (RC) confirmée au TEP scanner. Les causes d'arrêt du traitement étaient la durée "protocolaire" de 1 an (52 %), une toxicité jugée inacceptable (20 %) ou le choix du patient (28 %). La durée médiane de traitement était de 11 mois pour ces 25 patients en RC (contre 6 mois pour la cohorte totale). Avec un suivi médian de 27 mois, la SSR à 1 an était de 88 %. La durée médiane de réponse était de 23 mois. Seulement deux patients (8 %) avaient récidivé, à 4 et 7 mois de l'arrêt de l'avelumab. Les forces de cette étude sont le protocole d'arrêt standardisé avec TEP scanner, une seule molécule d'immunothérapie utilisée, mais le faible effectif ne permet pas d'analyser les éventuels facteurs de rechute.

La deuxième étude rétrospective multicentrique (dix centres dans trois pays) portait sur 40 CCM ayant arrêté l'immunothérapie pour une autre raison que la progression [22]. Cette population était plus hétérogène dans sa durée de traitement, la nature de l'immunothérapie (90 % avelumab/7,5 % pembrolizumab), le suivi radiologique (scanner dans 28 % /TEP-scanner dans 73 %) et n'incluait pas que des RC : 78 % de RC (soit 31 patients), 18 % de RP et 5 % de stabilité. 42 % des patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure (contre 11 % dans l'étude précédente). Dans cette population, la durée médiane de traitement était de 13,5 mois et le temps médian sous immunothérapie après obtention de la meilleure réponse était de 8 mois. Avec un suivi médian de 1 an après arrêt du traitement, 35 % des patients avaient progressé (dont 43 % sur des sites multiples). La médiane de survie sans progression (SSP) après arrêt du traitement était de 21 mois. 1/3 des patients ayant progressé l'avait fait dans l'année suivant l'arrêt du traitement. La durée de traitement ne semblait pas influencer la SSP, contrairement à la réponse au moment de l'arrêt de l'im-

munothérapie. Le taux de réponse après reprise de la même immunothérapie était de 75 % (soit 8/14 patients).

On voit bien à quel point les résultats diffèrent en fonction de la population, des modalités de traitement et d'arrêt, mais il semble que les perspectives d'arrêt de traitement dans le CCM ne soient pas aussi "roses" que dans le mélanome. Nous allons devoir encore "naviguer à vue" un certain temps dans cette population plus âgée et plus comorbide, à moins que des biomarqueurs validés nous facilitent la tâche. Aucune de ces deux études ne mentionnait l'usage de la surveillance du taux d'anticorps anti MCPyV sous et après arrêt de l'immunothérapie, sans doute du fait de la grande hétérogénéité de réalisation de ce suivi en pratique : sérologies effectuées dans 45 % des cas pour l'étude hollandaise et 30 % pour la 2^e étude. Rappelons que les taux d'anticorps anti MCPyV sont positifs chez 50 % des CCM liés au virus (qui représentent environ 80 % des CCM). Ils sont actuellement surtout dosés pour détecter des récidives après la prise en charge chirurgicale initiale. Leur monitoring ou celui de l'ADN total circulant sous immunothérapie permettrait peut-être de mieux guider la stratégie thérapeutique.

■ Lymphomes cutanés

1. La greffe de moelle allogénique au secours des lymphomes T cutanés ?

Les lymphomes cutanés T (LTC) regroupent des formes hétérogènes. Le mycosis fongoïde, le syndrome de Sézary et les lympho proliférations CD30+ représentent plus des 3/4 des lymphomes T. On considère que 30 % des stades précoces (stades IA-IIA) vont évoluer vers une maladie agressive dans les 10 ans, mais pour un patient donné, l'évolution est difficile à prévoir car beaucoup de facteurs entrent en jeu. L'arsenal thérapeutique s'est bien enrichi ces 10 dernières années mais le pronostic reste sombre aux stades avancés. Dans

les LCT, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (ou allogreffe de moelle AGM) avait surtout été évaluée dans des études rétrospectives ou sans comparateur. L'essai CUTALLO est le premier essai prospectif d'envergure à tester l'AGM chez 99 patients atteints de LCT, de mauvais pronostic au stade avancé (IIB-IVB). Dans ce PHRC français ayant impliqué 17 centres [23], l'AGM était évaluée (n = 55) vs le traitement choisi par l'investigateur (TCI) pour ceux qui n'avaient pas de donneur compatible (n = 44). L'allogreffe était effectuée après un conditionnement dit "réduit" (non myélo-ablatif) qui favorise la prise de la greffe en détruisant en partie le système immunitaire du receveur. Avec analyse en intention de traiter (ITT), l'objectif principal était atteint puisqu'une SSP, significativement plus élevée, a été observée dans le groupe allogreffe (9 mois vs 3 mois). Le taux de rechute était significativement plus grand dans le groupe TCI. Toutefois, il n'y avait pas de bénéfice en termes de survie globale en ITT pour l'AGM. Le prix à payer étant une grande fréquence des EI graves (78 % pour le groupe AGM et 67 % pour le groupe TCI), surtout infectieux. Quoique considéré comme un traitement lourd et non accessible pour tous les patients, l'AGM est probablement le seul traitement qui puisse laisser espérer une rémission durable des LCT aux stades avancés.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARNOLD M, SINGH D, LAVERSANNE M *et al.* Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*, 2022;158:495.
2. ALLEN NC, MARTIN AJ, SNAIDR VA *et al.* Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention in Transplant Recipients. *N Engl J Med*, 2023;388:804-812.
3. VAIENTI S, CALZARI P, NAZZARO G. Topical Treatment of Melanoma *In situ*, Lentigo Maligna, and Lentigo Maligna Melanoma with Imiquimod Cream: A Systematic Review of the Literature. *Dermatol Ther*, 2023;13:2187-215.
4. DAUDE M, DINULESCU M, NGUYEN J *et al.* Efficacy of imiquimod in the manage-

- ment of lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1785-1791.
5. KIRKWOOD JM, DEL VECCHIO M, WEBER J *et al.* Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med*, 2023;29:2835-2843.
 6. EL ZARIF T, NASSAR AH, ADIB E *et al.* Safety and Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV and Cancer: A Real-World Report From the Cancer Therapy Using Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV-International (CATCH-IT) Consortium. *J Clin Oncol*, 2023;41:3712-23.
 7. CASS SH, TOBIN JWD, SEO YD *et al.* Efficacy of immune checkpoint inhibitors for the treatment of advanced melanoma in patients with concomitant chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol*, 2023;34:796-805.
 8. REICHERT C, BALDINI C, MEZGHANI S *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab in Octogenarian and Nonagenarian Melanoma Patients. *Cancers*, 2023; 15:4330.
 9. GOODMAN RS, LAWLESS A, WOODFORD R *et al.* Extended Follow-Up of Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-Risk Resected Melanoma. *JAMA Netw Open*, 2023;6:e2327145.
 10. VAN NOT OJ, VAN DEN EERTWEGH AJM, HAANEN JB *et al.* BRAF/MEK inhibitor rechallenge in advanced melanoma patients. *Cancer*, 2024;35178.
 11. VALPIONE S, CARLINO MS, MANGANA J *et al.* Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*, 2018;91:116-124.
 12. HASSEL JC, PIPERNO-NEUMANN S, RUTKOWSKI P *et al.* Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 2023;389:2256-2266.
 13. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention—Update 2023. *Eur J Cancer*, 2023;193:113251.
 14. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment—Update 2023. *Eur J Cancer*, 2023;193:113252.
 15. GERARD E, LEBBE C, LANOY E *et al.* 1140P Cemiplimab *versus* historical systemic treatments for locally advanced (la) or metastatic (m) cutaneous squamous cell carcinomas (CSCC): Results from the French study TOSCA. *Ann Oncol*, 2023;34:S683.
 16. GROSS ND, MILLER DM, KHUSHALANI NI *et al.* Neoadjuvant cemiplimab and surgery for stage II–IV cutaneous squamous-cell carcinoma: follow-up and survival outcomes of a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2023;24:1196-205.
 17. PORTUGUESE AJ, TYKODI SS, BLOSSER CD *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor Use in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2022;20:406-416.e11.
 18. FERRÁNDIZ-PULIDO C, LEITER U, HARWOOD C *et al.* Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Organ Transplant Recipients With Advanced Skin Cancers—Emerging Strategies for Clinical Management. *Transplantation*, 2023;107:1452-1462.
 19. HANNA GJ, DHARANESSWARAN H, GIOBBIE-HURDER A *et al.* Cemiplimab for Kidney Transplant Recipients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*, 2024;JCO.23.01498.
 20. BECKER JC, UGUREL S, LEITER U *et al.* Adjuvant immunotherapy with nivolumab *versus* observation in completely resected Merkel cell carcinoma (ADMEC-O): disease-free survival results from a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*, 2023;402:798-808.
 21. ZIJLKER LP, LEVY S, WOLTERS W *et al.* Avelumab treatment for patients with metastatic Merkel cell carcinoma can be safely stopped after 1 year and a PET/CT-confirmed complete response. *Cancer*, 2024;130:433-438.
 22. WEPLER AM, DA MEDA L, PIRES DA SILVA I *et al.* Durability of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic Merkel cell carcinoma after treatment cessation. *Eur J Cancer*, 2023; 183:109-118.
 23. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, RAM-WOLFF C *et al.* Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study. *The Lancet*, 2023;401:1941-50.

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