

Thérapies ciblées dans le mélanome métastatique



→ L. MORTIER
CHRU, LILLE.

En situation métastatique, le mélanome a un pronostic très sombre avec une médiane de survie de six à neuf mois.

Dans la méta-analyse de Korn, 2 100 malades inclus dans 42 essais de phase II ont été analysés. Il apparaît que la médiane de survie globale est de 6,2 mois et que le taux de survie à un an est de 25,5 % [1]. A noter qu'il s'agissait dans cette étude de malades traités entre 1975 et 2005.

Dans les quarante dernières années, aucun traitement n'a permis d'améliorer de façon significative la survie globale des mélanomes métastatiques. Dans quelques essais évaluant des stratégies de combinaison (polychimiothérapie ou association chimiothérapie/cytokine), les taux de réponse se sont avérés meilleurs, mais sans amélioration de la survie globale par rapport à la dacarbazine seule.

A ce jour, seule la dacarbazine est approuvée par les agences européennes et américaines dans le cadre de la prise en charge du mélanome métastatique. L'interleukine-2 est quant à elle approuvée par la FDA suite à la mise en évidence de réponse complète durable chez environ 7 % des patients [2]. En France, la fotémustine a également une AMM dans le cadre de la prise en charge du mélanome sur la base d'une phase III publiée en 2004 [3].

Lors de l'année 2010, l'actualité en cancérologie cutanée avait été dominée par les communications portant sur le mélanome, cancer sur lequel soufflait un véritable vent d'espoir. Parmi celles-ci, il avait pu être montré pour la première fois qu'une molécule (l'ipilimumab) était capable d'augmenter la survie globale par rapport au bras comparateur (une vaccination par gp100). Des résultats spectaculaires avaient également pu être montrés à l'aide des anti-RAF.

Cette année, plusieurs études confirment l'intérêt de ces deux nouvelles classes thérapeutiques dans la prise en charge du mélanome métastatique et de nombreuses publications permettent d'envisager de nouvelles combinaisons thérapeutiques.

De façon classique, le mélanome est classé en fonction de critères anatomocliniques (indice de Breslow, ulcération, indice mitotique). Au stade métastatique, le traitement était jusqu'à présent réalisé de façon homogène, quel que soit le type de mélanome. Le plus souvent, il se révélait inefficace.

Au cours de ces dernières années, à l'instar d'autres tumeurs, il a pu être montré que le mélanome cutané pouvait se caractériser par des mutations spécifiques d'oncogènes tels BRAF, c-Kit et NRAS [4].

Environ 70 % des mélanomes sont porteurs de l'une de ces mutations, notamment sur la voie des MAPKineses. Celles-ci sont souvent exclusives et fréquemment associées à une localisation particulière de la tumeur primitive.

La voie des MAPKineses est composée de plusieurs messagers secondaires relayant des signaux de prolifération entre des récepteurs à activité tyrosine kinase membranaire et le noyau. Parmi ces messagers secondaires, il faut noter RAS et le couple BRAF/CRAF. Ces protéines sont codées par des gènes soumis à des mutations activatrices.

En 2002, une mutation du gène BRAF a pu être mise en évidence dans certaines variétés de mélanomes localisées de manière plus marquée en dehors de zones qui n'ont pas été exposées aux UV de façon chronique. Globalement, cette mutation concerne environ 50 % des mélanomes (elle est également retrouvée dans les cancers de la thyroïde, dans les tumeurs ovariennes et dans les cancers colorectaux) : le plus souvent, elle consiste à remplacer une valine par un acide glutamique en position V600 (mutation V600E).

En 2007, une première molécule spécifique de la mutation V600E a été mise au point (PLX 4032/RG7204/vémurafénib).

TABLE RONDE

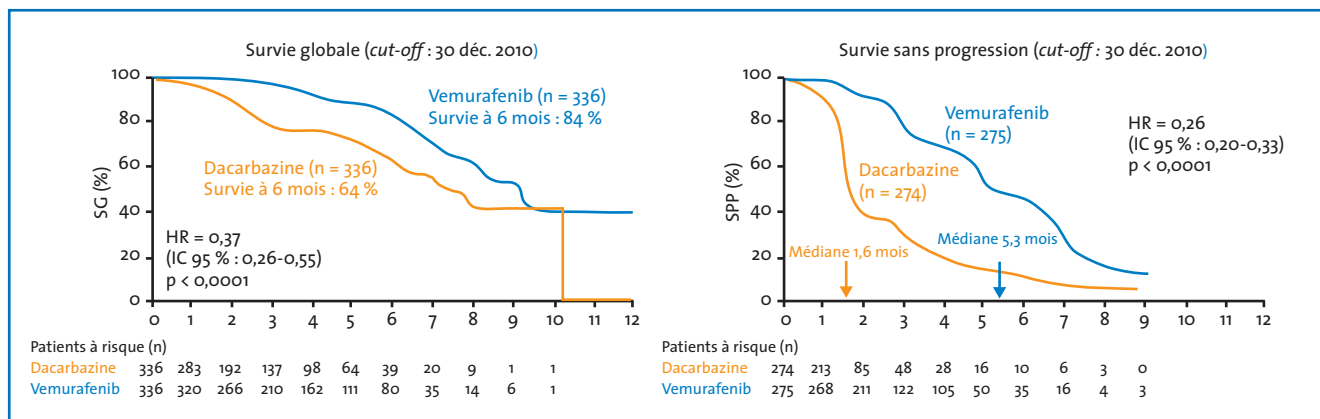


FIG. 1: Durée de réponse et survie globale de l'étude 024.

Les résultats de cette étude ont été présentés en séance plénière lors de l'ASCO 2011 et de façon simultanée publiés dans le *New England Journal of Medicine* [5].

Dans cette étude, les patients devaient présenter un mélanome non préalablement traité au stade IIIC ou IV et une mutation BRAFV600E. La randomisation (1:1) a été effectuée entre le vémurafénib (960 mg × 2/j) et la dacarbazine (1000 mg/m² toutes les trois semaines).

L'objectif primaire était l'évaluation de la survie globale et de la survie sans récurrence. Les objectifs secondaires étaient le taux de réponse, la durée de réponse et la tolérance.

Six cent soixante-quinze patients ont été inclus dans cette étude entre les mois de janvier et de décembre 2010.

Il apparaît très clairement que la survie médiane sans récurrence est significativement augmentée pour les patients ayant reçu du vémurafénib (5,3 mois contre 1,6 mois pour les patients ayant reçu la dacarbazine (HR 0,26 ; CI 0,20-

0,33) (fig. 1). Les données de survie globale sont actuellement immatures. Cependant, à six mois, la survie est de 84 % pour les patients ayant reçu le vémurafénib contre 64 % pour les patients dans le bras dacarbazine. Le taux de réponse est de 48,4 % dans le bras vémurafénib contre 5,5 % dans le bras dacarbazine.

Il est intéressant de noter que de façon rétrospective, dix patients inclus dans l'essai présentaient en fait une mutation BRAF V600K. Pour quatre d'entre eux, une réponse a pu être observée.

Au vu de ces données, nous sommes dans l'attente d'une AMM pour le vémurafénib qui représentera probablement le nouveau standard de traitement en première intention pour les malades porteurs de mélanome présentant une mutation de BRAF. Il est important de noter que ce traitement est disponible depuis mai 2011 dans le cadre d'une ATU en deuxième ligne et que, depuis quelques semaines, cette ATU a été étendue en première ligne suite à la présentation des résultats de BRIM3.

Bibliographie

1. KORN EL, LIU PY, LEE SJ *et al.* Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : 527-534.
2. ATKINS MB, LOTZE MT, DUTCHER JP *et al.* High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*, 1999 ; 17 : 2105-2116.
3. AVRIL MF, AAMDAL S, GROB JJ *et al.* Fotemustine compared with Dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*, 2004 ; 22 : 1118-1125.
4. DAVIES H, BIGNELL GR, COX C *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 2002 ; 417 : 949-954.
5. CHAPMAN PB, HAUSCHILD A, ROBERT C *et al.* BRIM-3 Study Group. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011 ; 364 : 2507-2516.

L'auteur a déclaré être investigateur dans l'étude BRIM3.