

Prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique : nouveaux traitements et perspectives



→ C. ROBERT

Service de Dermatologie,
Institut Gustave-Roussy,
VILLEJUIF.

Le mélanome reste le cancer dont l'incidence augmente le plus rapidement. Aucun médicament n'avait jusqu'à présent démontré une réelle efficacité pour traiter les patients atteints de mélanome métastatique non opérable, dont l'espérance de vie était de moins d'un an en moyenne. Aujourd'hui, deux types de traitements ont tout récemment démontré une indiscutable efficacité dans cette indication. Ils correspondent à deux approches thérapeutiques distinctes et originales.

La première approche découle directement des avancées de la recherche et plus particulièrement de l'identification dans plus de la moitié des mélanomes, de l'existence d'une mutation du gène *BRAF*. Dans plus de 80 % des cas, il s'agit de la mutation V600E qui active

l'activité enzymatique de la protéine du même nom. Il s'agit d'une sérine-thréonine kinase située en aval de RAS et en amont de MEK sur la voie des MAP kinases.

Le vémurafénib (Zelboraf, Plexxikon) cible spécifiquement cette kinase et inhibe sa fonction enzymatique avec d'autant plus d'efficacité qu'elle contient la mutation V600E. Ce médicament induit une régression tumorale précoce et importante chez plus de 50 % des patients. Une phase III à visée d'enregistrement vient d'être publiée dans le *New England Journal of Medicine* et nous indique que ce traitement est également capable d'augmenter la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique par rapport au traitement standard par la dacarbazine [1]. Les patients répondeurs au traitement ont souvent une diminution spectaculaire des masses tumorales qui s'accompagne d'une amélioration rapide de l'état général. Les effets secondaires sévères sont rares. L'un des plus intrigants est l'apparition de tumeurs cutanées d'origine kératinocytaire à type de kérato-acanthomes et de carcinomes épidermoïdes. Ces proliférations cutanées épithéliales résultent d'une activation paradoxale de la voie des MAP kinases dans les cellules non porteuses de la mutation de *BRAF* [2]. Jusqu'à présent, on ne déplore aucune évolution métastatique de ces cancers cutanés, mais cet effet secondaire est préoccupant, car en théorie, on ne peut exclure que des proliférations semblables surviennent dans d'autres organes et tissus.

Le deuxième problème de ce traitement réside dans la survenue extrêmement fréquente de résistances secondaires après 8 à 12 mois de traitement. Plusieurs mécanismes de résistance ont déjà été décrits. En général, il s'agit de réactivation de la voie des MAP kinases malgré le blocage continu de *BRAF*, par des mutations de *NRAS* en amont ou de MEK, en aval par exemple. Ce sujet est actuellement exploré par plusieurs équipes de façon très active.

La deuxième voie thérapeutique est une immunothérapie. Elle repose sur l'activation non spécifique du système immunitaire par un anticorps monoclonal, l'ipilimumab, qui bloque le récepteur CTLA-4 (*Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4*). Cette molécule agit en tant que frein physiologique de la réponse immunitaire en interrompant le signal de co-stimulation positive lors de la présentation des antigènes aux lymphocytes. En bloquant le frein, on permet donc l'activation permanente du système immunitaire.

L'ipilimumab a démontré son efficacité au cours de deux essais de phase III publiés en 2010 et en 2011 dans le *New England Journal of Medicine*. Le premier essai avait évalué, chez des patients atteints de mélanomes métastatiques déjà traités par au moins une première ligne de chimiothérapie, l'ipilimumab (3 mg/kg) associé ou non à une vaccination peptidique, *versus* la vaccination seule. Les résultats ont montré un bénéfice en termes de survie avec les deux régimes de traitement contenant de

TABLE RONDE

l'ipilimumab, indépendamment de la présence de la vaccination peptidique [3]. La survie médiane globale était de 6,4 mois chez les patients traités par gp100 *versus* 10 mois chez les patients recevant de l'ipilimumab. C'était la première fois qu'on démontrait une augmentation de la survie dans cette population.

Un autre essai de phase III avec une dose différente d'ipilimumab (10 mg/kg) a démontré que l'ipilimumab associé à la dacarbazine prolongeait aussi la survie des patients par rapport à la chimiothérapie seule [4].

Les types de réponses sont particuliers et se manifestent sous la forme de réponses tardives et prolongées, mais chez un faible pourcentage de patients (15 à 20 %) avec un écart stable de 10 % environ de patients survivant à un, deux et trois ans par rapport aux traitements contrôlés.

Cela est tout à fait différent des profils de réponse observés avec le vémurafénib, où on a au contraire des réponses rapides dès le début du traitement.

Cette nouvelle immunothérapie est assortie d'effets secondaires également tout à fait différents de ceux observés avec les traitements classiques. Ils sont d'ordre immunologique et liés au mécanisme d'action du médicament avec en premier lieu des manifestations cutanées, digestives et endocriniennes. Des colites inflammatoires rappelant la maladie de Crohn sont observées chez près de 10 % des patients et quelques rares perforations coliques ont été déplo- rées chez moins de 1 % des patients. Des algorithmes de prise en charge des effets secondaires ont été établis et on a appris à être très prudent dès l'apparition de symptômes suggérant une toxicité comme une diarrhée ou d'une asthénie, par exemple. Le traitement de ces effets secondaires immunologiques repose sur l'utilisation de corticoïdes à fortes doses,

voire de plus puissants immunosuppres- seurs.

Nous disposons donc aujourd'hui de deux nouveaux traitements ayant montré un allongement de la survie globale des patients atteints de mélanome métastatique : l'ipilimumab que l'on peut utiliser chez tous les patients indé- pendamment de la mutation du statut mutationnel de *BRAF* avec des réponses souvent prolongées mais uniquement chez 15 à 20 % des patients, et une thé- rapie ciblée anti-*BRAF* que l'on ne peut proposer que chez les patients dont le mélanome est porteur d'une mutation de ce gène mais qui entraîne des réponses thérapeutiques majeures, précoces et qui surviennent chez plus de la moitié des patients traités. Ces deux médica- ments sont aujourd'hui enregistrés aux USA et en cours d'approbation dans les différents pays d'Europe, y compris en France. Leurs noms commerciaux sont Yervoy (BMS) pour l'ipilimumab et Zelboraf (Roche).

Nous avons donc fait un pas de géant, mais il reste beaucoup de travail pour réellement améliorer la prise en charge de nos patients, car aujourd'hui pour les patients ne répondant pas ou plus à l'un de ces deux médicaments, la situation est toujours aussi critique.

D'une part, nous avons révisé les critères de réponse à l'ipilimumab car les critères usuels n'étaient pas adaptés au profil de réponse particulier de ce traitement. Non seulement on voit des réponses tardives, mais aussi des réponses après une progression initiale de la maladie au cours des tout premiers mois de traitement. Cela peut être lié à un effet retardé du traitement ou éventuellement à de fausses progression liées à un infil- trat inflammatoire des métastases par des lymphocytes activés. Des critères de réponse appelés *Immune Related Response Criteria* (irRC) autorisant des progressions initiales de la maladie ont donc été proposés et sont mainte-

nant utilisés. Ils permettent d'identifier environ 10 % de patients répondeurs qui auraient à tort été considérés comme progressant sous traitement.

Mais ce dont nous avons le plus besoin est de trouver des biomarqueurs, soma- tiques ou constitutionnels qui pour- raient prédire ou déterminer précocement, après le début du traitement, la réponse ou la résistance à l'ipilimumab. En effet, on éviterait ainsi de donner aux patients un traitement potentiellement toxique qui n'est efficace que dans 15 à 20 % des cas malheureusement.

D'autres immunothérapies, ciblant notamment PD1 et son ligand, sont prometteuses et semblent au moins aussi efficaces que l'ipilimumab avec moins d'effets secondaires.

En ce qui concerne les traitements ciblés, d'autres médicaments que le vémurafé- nib sont en cours de développement et certains semblent avoir moins d'effets secondaires que ce dernier.

Nous avons aussi à notre disposition plu- sieurs inhibiteurs de KIT pour les rares mélanomes présentant des mutations de ce récepteur. Il s'agit d'environ 10 % des mélanomes muqueux et acrolentigineux qui sont beaucoup moins fréquents que les mélanomes de type SSM qui repré- sentent plus de 80 % de ceux que l'on voit chez les sujets à peau blanche.

Mais il est probable que nous ne pour- rons pas guérir nos patients avec un seul type de traitement, et les combinaisons thérapeutiques, simultanées ou séquen- tielles seront peut-être les traitements d'avenir.

La combinaison de l'ipilimumab et du vémurafénib est déjà envisagée et éva- luée en phase I pour essayer d'obtenir chez des patients des bénéfices de ces deux médicaments : effet rapide et fré- quent du vémurafénib associé à l'effet à long terme de l'ipilimumab. Mais ce trai-

tement ne pourrait être proposé qu'aux patients ayant une mutation de *BRAF*.

Des combinaisons de thérapies ciblées anti-*BRAF* et anti-MEK sont très prometteuses et n'entraînent apparemment pas de cancers cutanés épithéliaux.

Au total, des progrès thérapeutiques majeurs ont été faits dans ce domaine qui, quoique encore insuffisants, nous laissent entrevoir un avenir meilleur pour nos patients.

Bibliographie

1. CHAPMAN PB, HAUSCHILD A, ROBERT C *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2507-2516.
2. ROBERT C, ARNAULT JP, MATEUS C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 2011; 23: 177-182.
3. HODI FS, OBLE DA, DRAPPATZ J *et al.* CTLA-4 blockade with ipilimumab induces significant clinical benefit in a female with melanoma metastases to the CNS. *Nat Clin Pract Oncol*, 2008; 5: 557-561.
4. ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2517-2526.

L'auteur a déclaré être consultante pour les Laboratoires BMS, Roche et GSK.