

Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Actualités dans le traitement du mélanome



B. BAROUDJIAN, J. DELYON, C. LEBBÉ
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Prise en charge des mélanomes stades I à III

Le mélanome cutané constitue en 2011 la 6^e cause de cancer chez la femme avec 5 100 nouveaux cas estimés et la 8^e chez l'homme avec 4 680 nouveaux cas estimés. Bien qu'ils ne représentent que 10 % des cancers cutanés diagnostiqués en France, leur potentiel évolutif justifie une prise en charge spécialisée.

En 2016, la Société Française de Dermatologie a publié une actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. **Six thèmes principaux y sont abordés :**

- la classification ;
- les marges d'exérèse ;
- le ganglion sentinelle ;
- les traitements adjuvants ;
- le bilan initial et le suivi des patients ;
- la place des examens de biologie moléculaire.

Les marges d'exérèse selon l'indice de Breslow sont rappelées comme suit :

- *in situ* : 0,5 cm ;
- 0,1-1 mm : 1 cm ;
- 1,1-2 mm : 1 à 2 cm ;
- 2 mm : 2 cm ;
- mélanome de Dubreuilh *in situ* : 1 cm.

Ainsi, il n'y a désormais plus d'indication à réaliser des marges supérieures à 2 cm (pas de bénéfice sur le risque de récurrence locale). Il s'agit de marges cliniques mesurées par le dermatologue ou le chirurgien par rapport à la lésion visible cliniquement ou la cicatrice.

La place du ganglion sentinelle (GS) est également réaffirmée. Le ganglion sentinelle est un outil pronostique et non thérapeutique (pas de bénéfice en termes de survie globale). Cette procédure est en option pour les mélanomes de Breslow > 1 mm mais n'est pas recommandée en cas de Breslow < 1 mm. Il peut également être proposé dans le cadre d'essais cliniques (inclusion dans des essais thérapeutiques adjuvants en cas de GS positif/stade III ganglionnaire). Le curage ganglionnaire systématique, en l'absence de GS, n'est pas recommandé. En cas de GS positif, un curage est à proposer dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Dans l'avenir, avec l'arrivée des traitements adjuvants, la place du curage systématique après GS positif pourra être rediscutée.

En ce qui concerne les traitements adjuvants, la seule molécule disposant à ce jour d'une AMM en France est l'interféron. Cependant, la publication récente de deux grands essais thérapeutiques d'immunothérapie adjuvante et de thérapie

ciblée adjuvante va certainement changer les pratiques dans un avenir proche.

La radiothérapie adjuvante après curage N⁺ est en option en RCP chez les malades à haut risque de récurrence (rupture capsulaire, ≥ 3 N⁺ ou N⁺ > 3 cm).

Notre société savante précise dans ses recommandations le bilan initial à réaliser :

- stades IA-IB : examen clinique complet ;
- stades IIA-IIB : examen clinique complet et échographie ganglionnaire ;
- stades IIC-III A : examen clinique, échographie et, en option, imagerie corps entier (TDM ou 18-FDG TEP TDM) ;
- stades IIIB-IIIC : examen clinique, échographie et imagerie corps entier.

Dans l'hypothèse où la technique du GS ou un traitement adjuvant sont proposés, un bilan d'imagerie initiale est à discuter.

La consultation d'oncogénétique est recommandée dans les situations suivantes :

- ≥ 2 mélanomes invasifs avant 75 ans chez des apparentés du premier ou du second degré ou chez un même malade ;
- présence, chez un même individu ou dans ses apparentés, d'un mélanome cutané invasif et d'un mélanome oculaire, d'un cancer du pancréas, d'un cancer du rein, d'un mésothéliome ou d'une tumeur du système nerveux central.

Les experts ont apporté quelques modifications aux modalités du suivi :

>>> Stades IA-IB

- Examen clinique tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuel à vie.
- Autodépistage et autosurveillance.

>>> Stades IIA-IIB

- Examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis annuel à vie.
- Autodépistage et autosurveillance.
- Échographie tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans.

>>> Stades IIC-IIIA

- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuel à vie.
- Autodépistage et autosurveillance.
- Échographie tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans.
- Scanner ou 18-FDG PET Scan 1 fois/an pendant 3 ans.

>>> Stades IIIB-IIIC 2016

- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuel à vie.
- Autodépistage et autosurveillance.
- Échographie tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans.
- Scanner ou 18-FDG PET Scan tous les 6 mois pendant 3 ans.

En 2016, pour la première fois, apparaît dans les recommandations de prise en charge du mélanome la place des examens de biologie moléculaire. Il n’y a pas d’indication à faire une recherche de mutation de *BRAF* sur les mélanomes primitifs à faible risque de rechute. Pour les mélanomes à fort risque de rechute (IIC) ou pour les mélanomes en stade III, la recherche de mutation peut être proposée. La connaissance du statut mutationnel est indispensable au stade IV. Elle peut être issue de l’analyse du génotypage réalisée sur la biopsie d’une métastase accessible ou, par défaut, des ganglions du curage ou de la tumeur primitive en l’absence d’autres tissus disponibles.

À noter qu’en 2017 l’AJCC a publié une nouvelle classification apportant ainsi quelques modifications à la classification AJCC de 2009. Les stades T1 sont désormais subdivisés en Breslow < 0,8 mm et > 0,8 mm. Les mitoses ont disparu de la nouvelle classification et

l’épaisseur de la tumeur est mesurée en millimètres, arrondie à une décimale (un seul chiffre après la virgule) (**tableau I**).

Prise en charge du mélanome avancé stade III inopérable et stade IV

En cas de métastase unique et facilement accessible, un traitement local pourra être réalisé (chirurgie, radiothérapie, ablation par radiofréquence, radioembolisation...). Pour les autres patients (stade III inopérable et stade IV), les modalités de prise en charge ont beaucoup évolué ces dernières années. Une analyse de la tumeur par biologie moléculaire devra systématiquement être réalisée à la recherche de mutations du gène *BRAF*.

Dès que possible, il sera proposé au patient une inclusion dans un essai thérapeutique, lui permettant ainsi d’accéder à des traitements innovants avec souvent des meilleurs taux de réponse qu’avec des traitements plus “anciens” comme les chimiothérapies.

Il existe aujourd’hui 2 principaux axes de traitement :

>>> Les thérapies ciblées pour les mélanomes porteurs de mutations du gène *BRAF*

Il existe 2 inhibiteurs de *BRAF* disponibles dans le cadre d’une autorisation de mise sur le marché (le vémurafénib et le dabrafénib) et 2 inhibiteurs de MEK (le cobimetinib et le tramétinib). En cas de mutation *BRAF*, le patient pourra recevoir une association de *BRAF* et de MEK inhibiteurs (vémurafénib + cobimetinib ou dabrafénib + tramétinib). Le taux de réponse globale (réponse complète + réponse partielle + stabilisation) est de l’ordre de 70 %, avec une médiane de survie sans progression de 12 mois. Ces associations ont ainsi un bénéfice hautement significatif sur la survie globale des patients (25 mois).

Définition des tumeurs primitives – mélanomes		
Catégorie T	Épaisseur	Mode d’ulcération
TX : ne peut être évalué		
T0 : pas d’évidence de tumeur primitive		
Tis : <i>in situ</i>	N/A	N/A
T1	≤ 1 mm	Inconnu/non spécifié
T1a	< 0,8 mm	Sans
T1b	< 0,8 mm	Avec
	0,8-1 mm	Avec ou sans
T2	> 1-2 mm	Inconnu/non spécifié
T2a	> 1-2 mm	Sans
T2b	> 1-2 mm	Avec
T3	> 2-4 mm	Inconnu/non spécifié
T3a	> 2-4 mm	Sans
T3b	> 2-4 mm	Avec
T4	> 4 mm	Inconnu/non spécifié
T4a	> 4 mm	Sans
T4b	> 4 mm	Avec

Tableau I : Classification AJCC 2017.

■ Mises au point interactives – Thérapeutiques...

>>> Les immunothérapies

Le nivolumab et le pembrolizumab sont les 2 premiers représentants d'une nouvelle classe d'immunothérapie : les anticorps monoclonaux humanisés, inhibiteurs de PD-1. Après l'anticorps monoclonal anti-CTLA4, ces nouveaux inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire ont montré des résultats spectaculaires en termes d'amélioration de la survie globale chez ces patients, faisant aujourd'hui de l'ipilimumab une immunothérapie de 2^e intention en monothérapie. Ces 2 anticorps anti-PD1 ont actuellement l'AMM en France pour le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, quel que soit son statut mutationnel vis-à-vis de *BRAF*.

Le nivolumab et le pembrolizumab se lient au récepteur PD-1 et bloquent son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2 entraîne une inhibition de la prolifération des cellules. Les anticorps anti-PD1 potentialisent ainsi les réponses T anti-tumorales. Dans un essai de phase III ouvert et contrôlé (CheckMate 037), 272 patients étaient randomisés dans le bras nivolumab et 133 dans le bras chimiothérapie selon le choix de l'investigateur. Il s'agissait de patients préalablement traités par ipilimumab et/ou inhibiteur de *BRAF* en cas de mutation du gène. Dans cette étude, le taux de réponse objective dans le bras nivolumab était de 31,7 % (IC 95 % : 23,5-40,8) *versus* 10,6 % (IC 95 % : 3,5-23,1) dans le bras chimiothérapie.

Pour les 2 molécules, un profil de réponse similaire est observé avec un bénéfice en termes de survie sans progression, de survie globale, des réponses parfois tardives telles que celles observées avec l'anti-CTLA4 et un effet plateau traduisant la durabilité

de la réponse dans le temps. Concernant l'efficacité de ces inhibiteurs de *checkpoint* immunologique à l'étage cérébral, des données récemment rapportées à l'ASCO suggèrent une supériorité des anti-PD1 à l'anti-CTLA4. Par ailleurs, des données très rassurantes d'actualisation de survie sous anti-PD1 ont été rapportées à l'ASCO en 2016. La médiane de survie globale des 655 patients sous pembrolizumab atteignait 24,4 mois (20,2-29,0) et 32,2 mois (27,2-NR) chez les patients naïfs de traitement antérieur. On notera que les réponses étaient maintenues chez 59/61 (97 %) des patients en réponse complète après l'arrêt du pembrolizumab avec cependant un recul faible d'une dizaine de mois.

L'association anti-CTLA4 et anti-PD1 a permis de décrire des résultats spectaculaires au travers d'un large essai de phase III publié en 2015. Cet essai incluait 945 patients atteints de mélanome avancé, naïfs de traitement et randomisés dans les 3 bras de traitement : nivolumab seul, association nivolumab + ipilimumab, ipilimumab seul.

La survie sans progression médiane était de 11,5 mois (IC 95 % : 8,9-16,7) dans le bras combinaison *versus* 2,9 mois (IC 95 % : 2,8-3,4) dans le bras ipilimumab (HR : 0,42 ; IC 99,5 % : 0,31-0,57 ; $p < 0,001$) et de 6,9 mois (IC 95 % : 4,3-9,5) dans le groupe nivolumab seul (HR *versus* ipilimumab seul : 0,57 ; IC 99,5 % : 0,43-0,76 ; $p < 0,001$).

La survie sans progression était significativement plus élevée dans les groupes nivolumab et combinaison que dans le groupe ipilimumab. Davantage de réponses complètes étaient observées dans le groupe combinaison (11,5 %) que dans les groupes nivolumab (8,9 %) et ipilimumab (2,2 %). Ces excellents résultats sont à mettre en balance avec une fréquence beaucoup plus élevée des toxicités, et notamment des toxicités

sévères. En effet, dans le bras de combinaison, on note 55 % d'effets indésirables de grades 3 et 4 *versus* 16,3 % dans le bras nivolumab seul et 27,3 % dans le groupe ipilimumab.

Enfin, les **chimiothérapies** (Déticène, Muphoran, Temodal...) ne sont actuellement pas le traitement de première intention en raison de leur faible taux de réponse (15 à 20 %), sans amélioration de la survie globale des patients.

■ Traitements adjutants

Récemment, le *New England Journal of Medicine* a publié deux grands essais de traitements adjutants :

>>> **Le premier essai** randomisait 906 patients IIIB, IIIC et IV opérés pour recevoir pendant 1 an du nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours) *versus* de l'ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines puis en entretien tous les 3 mois pendant 1 an). À 12 mois, la survie sans récurrence était de 70,5 % dans le bras nivolumab (IC 95 % : 66,1-74,5) et de 60,8 % dans le bras ipilimumab (IC 95 % : 56,0-65,2), (HR pour la récurrence ou le décès : 0,65 ; IC 97,56 % : 0,51-0,83 ; $p < 0,001$).

>>> **Le second essai** randomisait 870 patients stade II mutés *BRAF* V600 pour recevoir pendant 1 an aléatoirement soit l'association dabrafénib + tramétinib, soit un placebo. Là encore, les résultats avec une médiane de suivi de 2,8 années sont impressionnants. Le taux de survie sans récurrence dans le groupe thérapie ciblée à 36 mois était de 58 % *versus* 39 % dans le bras placebo (HR pour rechute : 0,47 ; IC 95 % : 0,39-0,58).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.