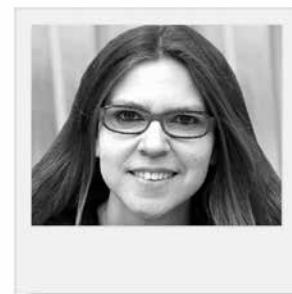


L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf en onco-dermatologie ?



→ **S. MONESTIER,**
C. GAUDY-MARQUESTE
Service de
Dermato-vénéréologie,
Hôpital de la Timone,
MARSEILLE.

Depuis 5 ans, un grand enthousiasme est né au sein de la communauté onco-dermatologique, proportionnel au nombre de publications parues sur le mélanome, et renforcé par la place croissante occupée par l'immunothérapie dans les congrès majeurs d'oncologie. Ainsi, 7 agents ont obtenu une AMM dans le mélanome métastatique depuis 2011.

Après le temps de l'enthousiasme, voici venu celui des inquiétudes. Inquiétudes légitimes quant au financement de ces nouvelles molécules, toujours plus nombreuses et offrant autant de possibilités de combinaison. Au moment où ce texte est rédigé, un projet de décret prévoit le non-remboursement aux établissements de santé des molécules onéreuses disposant d'une AMM mais ayant une ASMR de niveau V (voire IV?), lorsque le comparateur est inclus dans le GHS (groupe homogène de séjour). Ce projet aura pour conséquence concrète que des patients se verront refuser des traitements bénéficiant pourtant d'une AMM dans leur indication pour des motifs comptables. Une fois encore, le médecin sera laissé seul en première ligne pour expliquer au patient cette situation d'une indécente hypocrisie : une AMM, oui, mais un remboursement, non !

Mélanome

1. Épidémiologie

● **Actualisation des données de survie EUROCORE-5 : toujours une grande disparité Est/Ouest**

L'incidence du mélanome continue d'augmenter et occupe le 7^e rang des can-

cers les plus fréquents en Europe. La base de données EUROCORE, comptant plus de 240 000 mélanomes diagnostiqués entre 2000 et 2007, permet d'estimer la survie relative à 5 ans autour de 83 %, avec une variation importante entre le nord (88 %) et l'est (74 %) de l'Europe. La zone où était observée la plus grande variabilité était l'Europe de l'Est même si, depuis 1999, ces survies n'ont cessé d'augmenter, plus particulièrement dans cette partie de l'Europe. Ces différences mettent en avant le besoin d'améliorer le dépistage, ainsi que l'accès aux nouveaux traitements, notamment dans les pays de l'est de l'Europe [1].

Le rapport sur la survie des personnes atteintes de cancer en France, diffusé en février 2016 sur le site de l'INCa, montre une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans entre les deux périodes étudiées, 1989-1993 et 2005-2010 : 83 % contre 92 %, mais tous stades confondus. Ne perdons pas de vue que l'amélioration du dépistage, mais aussi l'augmentation de la part des formes histologiques de bon pronostic, contribuent à cette évolution favorable. On parle notamment de biais d'avance au diagnostic lorsque l'on augmente artificiellement la durée d'observation de la maladie par l'anticipation du diagnostic.

● **À l'heure de la médecine personnalisée, on reparle du nombre de *nævi*...**

Malgré le développement de techniques et de tests de plus en plus perfectionnés, le nombre de *nævi* (NN) reste un facteur de risque robuste de mélanome. Une étude anglaise sur une cohorte de plus de 3 600 femmes saines (âge médian 47 ans) a montré que les sites permettant le

mieux d'estimer la valeur du nombre de *nævi* corporel total étaient les bras et les jambes [2]. Testé ensuite sur une population contrôle mixte de 415 sujets sains, le nombre de *nævi* sur le bras restait le site le mieux corrélé au nombre total de *nævi*. Par exemple, une femme ayant plus de 11 *nævi* sur le bras droit était 9 fois plus susceptible d'avoir plus de 100 *nævi* au total. Cette méthode de mesure simple et rapide peut donc facilement être intégrée dans les études épidémiologiques.

● **Un nombre élevé de *nævi* serait-il associé à un meilleur pronostic dans le mélanome ?**

Chez plus de 2 000 patients atteints de mélanome suivis dans 2 centres (un anglais et un espagnol), on notait que :
– l'âge était inversement corrélé au nombre de *nævi* élevé (défini comme > 50);
– le Breslow était inversement corrélé au nombre élevé de *nævi*, ajusté sur l'âge ;
– le tronc était le site le plus corrélé avec un nombre élevé de *nævi*.

En analyse multivariée, indépendamment de l'âge, du sexe, du site, du Breslow et du statut du GS (ganglion sentinelle), les patients avec un nombre important de *nævi* avaient une réduc-

tion du risque de mortalité spécifique de 57 % par rapport à ceux ayant un nombre < 50 (HR 0,43 ; IC 95 % [0,21-0,89]), et ce y compris dans le groupe dont le GS était positif (HR = 0,22 ; IC 95 % [0,08-0,60]). En revanche, le NN n'était pas prédictif du statut du GS. Alors que le NN est un facteur de risque bien connu de mélanome, cette étude suggère qu'il serait un marqueur pronostique favorable en cas de mélanome. Les auteurs suggèrent un comportement biologique différent des mélanomes chez les sujets ayant de nombreux *nævi* (hypothèse d'une différence de longueur des télomères ?) [3].

● **Mélanome et Parkinson : mais quel est ce lien qui les unit ?**

Alors que l'incidence de la plupart des cancers est plus faible chez les patients atteints de maladie de Parkinson (MP), l'incidence du mélanome est, elle, plus élevée : est-ce lié au traitement (lien entre la synthèse de mélanine et dopamine) ? Existe-t-il un terrain génétique commun ? Quelle est l'influence des facteurs environnementaux ? Les études épidémiologiques sont parfois contradictoires et ne permettent pas de répondre à ces questions [4]. La solution serait peut-être dans le gène *PARK2*, fréquemment muté dans la MP, et dont les altérations ont été analysées chez 512 patients atteints de mélanome (s'agissant pour la plupart de mélanomes familiaux ou multiples) et 562 contrôles appariés. Des mutations de *PARK2* étaient statistiquement plus fréquentes chez les patients atteints de mélanome que chez les sujets contrôles (*odds ratio* [OR] 3,95 ; IC 95 % [1,34-1,75]) [5]. L'implication de ces mutations dans la physiopathologie du mélanome reste encore à élucider.

2. Traitement adjuvant

● **Ipilimumab 10 mg/kg approuvé (aux États-Unis)**

L'arrivée de traitements innovants dans le mélanome métastatique a permis

d'élargir le champ de la recherche clinique en situation adjuvante, jusqu'à présent essentiellement cantonnée à l'interféron sous toutes ses formes. La première thérapie innovante testée en adjuvant a logiquement été l'ipilimumab (IPI) et les résultats présentés à l'ASCO (congrès de l'*American Society of Clinical Oncology*) en 2014 ont enfin été publiés en 2015, soit 1 an après [6]. Cette vaste étude multicentrique a porté sur 951 patients de stade III opérés, randomisés en double aveugle en 2 bras (ratio 1:1) : ipilimumab 10 mg/kg *versus* placebo (4 perfusions toutes les 3 semaines, puis une perfusion trimes-trielle pendant 3 ans). Les ganglions sentinelles (GS) inframillimétriques et les métastases en transit étaient exclus. 58 % des patients inclus avaient une atteinte macroscopique. Avec un suivi médian de 2,7 ans, une différence significative en termes de survie sans récidi-ve était observée en faveur du bras ipilimumab : survie médiane de 26 mois contre 17 mois pour le placebo (HR 0,75 ; IC 95 % [0,64-0,90]). La survie sans récidi-ve à 3 ans était de 46,5 % pour le bras IPI contre 34,8 % pour le bras placebo.

54 % des patients sous IPI ont eu des effets indésirables (EI) de grade 3 ou 4, avec un profil de tolérance attendu – gastro-intestinal (16 %), hépatique (11 %), cutané (4 %) – mais avec néanmoins une plus grande fréquence des désordres endocriniens, pour la plupart toujours sous hormonothérapie substitutive au moment de l'analyse. 52 % des patients sous IPI ont dû arrêter leur traitement à cause d'un EI (contre 4 % dans le bras placebo) et près de 40 % dans les 3 premiers mois. 5 décès ont été observés dans le bras IPI : 3 colites (dont 2 perforations), une myocardite et un syndrome de Guillain-Barré fatal.

L'efficacité était notée dans les différents sous-groupes (atteinte microscopique ou macroscopique), avec une différence plus nette en cas d'atteinte microscopique, et semble-t-il, une plus grande

efficacité en cas d'ulcération. Rappelons que le pronostic du mélanome est très différent suivant le stade (survie spécifique à 5 ans de 78 % pour les stades IIIA contre 40 % pour les stades IIIC) et que les résultats ne sont pas assez matures pour apprécier le bénéfice en termes de survie. Malgré une toxicité non négligeable, ce traitement est désormais disponible en adjuvant aux États-Unis depuis fin octobre 2015, mais pas en Europe, et à une dose supérieure à la dose approuvée en situation métastatique (10 mg/kg au lieu de 3 mg/kg).

D'autres molécules sont à l'essai en situation adjuvante : thérapies ciblées (COMBI-AD, BRIM 8) ou anti-PD1.

■ Mélanome métastatique

1. Peut-on encore parler de chimiothérapie dans le mélanome ?

À mesure que le temps passe, les essais thérapeutiques prenant la dacarbazine comme comparateur tendent à disparaître. Néanmoins, les mélanomes sans mutation accessible à une thérapie ciblée et progressant sous anti-PD1 sont malheureusement encore trop fréquents. Une étude randomisée de phase III portant sur 529 patients atteints de mélanome métastatique naïfs de traitement a comparé la dacarbazine au nab-paclitaxel, chimiothérapie de type taxane ayant l'AMM dans le cancer du sein et du pancréas [3]. Cette étude conclut à la supériorité du nab-paclitaxel sur la dacarbazine en termes de SSP, ou survie sans progression (4,8 mois *versus* 2,5 ; HR 0,79), et de taux de contrôle de la maladie (39 % *versus* 27 %) – mais sans différence significative pour la survie globale et le taux de réponse objective – et ce au prix d'une surtoxicité de grade 3 ou 4 neurologique (25 %) et hématologique (20 %). Avec ce profil d'efficacité et de tolérance, le nab-paclitaxel n'est pas en passe de remplacer le "standard" de la chimiothérapie dans le mélanome.

ONCO-DERMATOLOGIE

2. Thérapies ciblées

Alors que certains se demandent si le “raz-de-marée” de l’immunothérapie ne va pas rendre obsolètes les stratégies personnalisées basées sur la biologie moléculaire, l’année 2015 nous montre que les thérapies ciblées ont encore leur mot à dire dans la prise en charge du mélanome métastatique.

● **La combinaison BRAFi + MEKi est-elle devenue incontournable ? Oui !**

En 2014, trois études de phase III avaient démontré la supériorité de l’association BRAFi + MEKi *versus* BRAFi chez les mélanomes naïfs avec mutation *BRAF*, en termes de survie sans progression, de taux de réponse (majoration de plus de 10 %) et de maintien de la réponse (doublement de la médiane de durée de réponse), mais le suivi médian était réduit. En 2015, les données de survie globale à 2 ans ont été présentées pour les deux études COMBI-d et COMBI-v, et donnent des résultats très consistants pour cette association approuvée depuis janvier 2014 aux États-Unis (**tableau I**).

L’étude COMBI-d (dabrafénib + placebo *versus* dabrafénib + tramétinib) est la phase III avec le suivi médian le plus long, soit 26 mois [7]. Dans l’analyse finale publiée dans *The Lancet*, la médiane de survie globale était de 25 mois pour la combinaison contre 18,7 mois pour le dabrafénib seul (HR 0,71 ; IC 95 % [0,55-0,92]), soit une diminution de 29 % du risque de décès. La supériorité de la combinaison était observée, quels que soient les sous-groupes, y compris celui avec LDH élevés. Pour la combinaison, la survie globale à 1 an et 2 ans était respectivement de 74 % et 51 % contre 68 % et 42 % pour le dabrafénib seul. La survie sans progression était de 11 mois pour la combinaison contre 8,8 mois pour le dabrafénib (HR 0,67 ; IC 95 % [0,53-0,84]). Un plus long suivi n’a pas permis de déceler de nouveauté en matière de tolérance. La fièvre restait l’EI lié à la combinaison le plus fréquent (52 %) et l’hyperkératose plantaire pour le dabrafénib en monothérapie.

L’étude COMBI-v (vémurafénib *versus* dabrafénib + tramétinib), publiée en janvier 2015 [8], avec un suivi médian de 11 mois, montrait des taux de survie

à 1 an de 72 % pour la combinaison et de 65 % pour la monothérapie vémurafénib (HR 0,69 ; IC 95 % [0,53-0,89]). Le taux de survie estimé à 2 ans, présenté au congrès de l’ESMO/ECCO 2015 (*European Society for Medical Oncology/European CanCer Organisation*) sur un suivi médian de 19 mois était de 51 % pour la combinaison et de 38 % pour le vémurafénib (HR 0,66 ; IC 95 % [0,53-0,81]). La SSP était de 12,6 mois pour la combinaison contre 7,3 mois pour le vémurafénib (HR 0,61 ; IC 95 % [0,51-0,73]).

On pouvait “résumer” l’action des BRAFi en monothérapie comme celle de molécules agissant vite et fort, mais avec un risque élevé d’échappement. Ces données de survie à 2 ans d’association de thérapies ciblées rassurent sur la “longévité” de ces traitements, avec une différence de survie *versus* monothérapie plus marquée dans le temps. Malgré ces résultats confirmant la supériorité de la combinaison BRAFi + MEKi sur la monothérapie BRAFi, l’alternative représentée par les immunothérapies, de plus en plus efficaces (y compris pour les mélanomes avec mutation *BRAF*), relance la question de

	Réponse Objective	SSP médiane (mois)	HR SSP * p < 0,05	Survie Globale	HR SG	Survie globale à 2 ans	Carcinomes ou KA
Flaherty et al. (Phase II)							
Dabrafénib + tramétinib	76 %	9,4		79 % à 1 an	1		7 %
Dabrafénib seul	54 %	5,8	0,39	70 % à 1 an	0,67		19 %
Long et al. (Phase III) – COMBI-d							
Dabrafénib + tramétinib	69 %	11		74 % à 1 an	1	51 %	3 %
Dabrafénib + placebo	51 %	8,8	0,67	68 % à 1 an	0,71	42 %	9 %
Robert et al. (Phase III) – COMBI-v							
Dabrafénib + tramétinib	64 %	11,4		72 % à 1 an	1	51 %	1 %
Vémurafénib seul	51 %	7,3	0,56	65 % à 1 an	0,69	38 %	18 %
Larkin et al. (Phase III) – coBRIM							
Vémurafénib + cobimétinib	68 %	9,9		81 % à 9 mois	1		4 %
Vémurafénib + placebo	45 %	6,2	0,51	73 % à 9 mois	0,65		20 %
SSP : survie sans progression ; HR : <i>hazard ratio</i> ; SG : survie globale ; KA : kératoacanthome.							

TABEAU I : Sélection de résultats des études randomisées de combinaisons de thérapies ciblées BRAFi + MEKi *versus* BRAFi seul (d’après KSM Smalley, comment in: *Lancet*, 2015;386:410-412)

savoir quel agent utiliser en 1^{re} ligne, même si la réglementation française nous contraint pour l'instant d'utiliser les thérapies ciblées en 1^{re} ligne avant un anti-PD1. Quelle que soit la pertinence médicale de ces stratégies, il ne faut pas douter que les contraintes financières de ces nouveaux traitements (de l'ordre de 12 000 à 13 000 € par mois de combinaison BRAFi + MEKi) interviendront dans leur positionnement.

● **Combinaisons de thérapies ciblées : addition de traitements, mais néanmoins meilleure qualité de vie**

Avec l'arrivée de traitements efficaces ayant un impact sur la survie globale mais rarement curatifs, on observe une augmentation de la durée des traitements dans le mélanome métastatique. Dans ce contexte de "chronicisation" de la maladie, le retentissement des traitements sur la qualité de vie (QDV) est un paramètre important, d'autant plus qu'il existe des molécules concurrentes, d'efficacité très comparable, mais avec des profils de tolérance différents. Les médecins sont généralement de mauvais juges de la QDV de leurs patients. Les deux études randomisées COMBI-d et COMBI-v ont, bien sûr, fait l'objet d'évaluations de qualité de vie.

Dans l'étude COMBI-d (dabrafénib *versus* combinaison, en double aveugle), on observait au cours du traitement, *via* le questionnaire QLQ-C30 (auto-questionnaire spécifique au cancer en général, de 30 items, à plusieurs dimensions), une différence significative en faveur de la combinaison pour l'impact général sur la santé et sur les symptômes douloureux, mais une tendance en faveur du dabrafénib seul pour les scores de symptômes (nausées, diarrhée, dyspnée, constipation) [9].

Dans l'étude COMBI-d (vémurafénib *versus* combinaison en ouvert), en plus du QLQ-C30, un questionnaire générique – l'EuroQoL-5D – et le questionnaire spé-

cifique au mélanome – FACT-M – étaient comparés avec, là encore, une différence en faveur de la combinaison pour la plupart des items, quel que soit le moment choisi au cours de l'étude, y compris à la progression [10].

Lorsqu'on additionne les traitements, on pourrait s'attendre à multiplier les EI, donc à une dégradation de la QDV. Ces études de QDV montrent que cela n'est pas le cas lorsqu'on associe un BRAFi à un MEKi. En plus de l'authentique diminution de certains EI bien décrite sous combinaison (hyperkératose plantaire, papillomes, carcinomes épidermoïdes), les différences observées sont sans doute fortement en lien avec les différences d'efficacité et de survie précédemment évoquées.

● **Fièvre sous combinaison dabrafénib + tramétinib : peut-on la prévoir ? Non !**

Alors que la fréquence de certains EI diminue lorsqu'on ajoute le MEKi au BRAFi, l'association augmente notablement la fréquence de la fièvre : 52 % pour la combinaison contre 25 % sous dabrafénib dans COMBI-d. C'est d'ailleurs l'EI le plus fréquent pour cette combinaison, motif fréquent de réduction de dose ou d'arrêt de traitement. Une analyse des 201 patients traités par dabrafénib + tramétinib dans les essais cliniques de phase I et II ne permet pas de retrouver de marqueurs de risque de fièvre parmi les caractéristiques cliniques ou biologiques initiales des patients [11]. Il n'y avait pas non plus d'association entre la fièvre et le taux de réponse RECIST, ni avec la survie sans progression.

Parmi les 59 % de patients avec fièvre, 49 % n'ont eu qu'un épisode et 21 % ont eu au moins 4 épisodes, avec un temps médian de survenue du 1^{er} épisode de 19 jours. Dans 1/4 des cas, les symptômes fébriles (tremblements, frissons) peuvent ne pas être associés à une élévation de la température corporelle. Il n'y a pas d'autre signe clinique évocateur

d'infection. Le mécanisme d'action n'est pas élucidé : rôle de potentialisation par le MEKi de l'effet pyrogène du dabrafénib ? Le caractère souvent discontinu de la fièvre ne plaide pas en faveur d'une relation directe à l'exposition pharmacologique à la molécule qui, elle, reste stable dans le temps. Généralement, les symptômes cessent lorsque l'on interrompt le dabrafénib, ou avec du paracétamol ou des AINS, parfois avec de faibles doses de corticoïdes. Une réduction de dose peut aussi être discutée.

3. Immunothérapies

Pionnier dans l'immunothérapie "efficace", avec le premier anti-CTLA-4 approuvé en 2011 et le premier anti-PD1 en 2014, le mélanome ouvre la voie à beaucoup d'autres tumeurs, y compris des tumeurs "orphelines". Alors que le champ des agents immuno-oncologiques (IO) s'élargit à grande vitesse, de réels progrès dans le mélanome ont encore été présentés cette année et rendent une fois de plus toute tentative de *guidelines* rapidement obsolète (**tableau II**).

● **Les anti-PD1 sont-ils plus efficaces que la chimiothérapie (CT) chez les patients en échec de l'ipilimumab ? Oui !**

Deux études de *design* comparable ont permis de répondre à cette question dans des populations de patients assez similaires, l'une testant le nivolumab 3 mg/kg *versus* CT (dacarbazine ou carboplatine-paclitaxel), l'autre testant le pembrolizumab (soit 2 mg/kg, soit 10 mg/kg toutes les 3 semaines) *versus* CT (dacarbazine ou paclitaxel, ou carboplatine-paclitaxel, ou témozolomide). Les patients devaient être en échec après IPI et après BRAFi (si mutation *BRAF*), avoir un bon état général (ECOG *Performance Status* 0 ou 1) et pas de métastases cérébrales évolutives.

Dans l'étude CheckMate-037 [12], comparant nivolumab *versus* CT (plus de 400 patients randomisés), on observe un taux de réponse objective de 31,7 %

ONCO-DERMATOLOGIE

	CheckMate-037	KEYNOTE-002	CheckMate-069	CheckMate-067
Design	Nivolumab 3 mg/kg vs chimio	Pembrolizumab 2 mg/kg vs pembrolizumab 10 mg/kg vs chimio	Nivolumab 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg vs IPI 3 mg/kg	Nivolumab 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg vs nivolumab 3 mg/kg + placebo IPI 3 mg/kg + placebo
Type de chimio	Dacarbazine ou carbo-taxol	Dacarbazine ou carbo-taxol ou taxol ou témozolomide		
Phase	III	II	II	III
	Ouvert	Ouvert (sauf dose pembrolizumab)	Double aveugle	Double aveugle
Nombre de patients	405	540	142	940
Médiane de suivi	8,4 mois	10 mois	7,9 mois	12 mois
Caractéristiques de la population				
LDH élevées	35-51 %	38-40 %	25 %	36 %
Stade M1c	75 %	82 %	45 %	58 %
Mutation BRAF	22 %	22-24 %	23 %	31 %
ECOG PS 0	60-63 %	55 %	80 %	73 %
Au moins 2 traitements antérieurs	51 %	36-44 %	0	0
% PDL-1 positif	50 %	? %	30 %	23 %
Résultats des tests d'efficacité				
	Nivo 3 mg/kg	Chimio	Pembro 2mg/kg	Pembro 10 mg/kg
			Chimio	
Réponse objective (RECIST 1.1)	31,70 %	10,60 %	21 %	25 %
Réponse complète	3,30 %	0,00 %	2 %	3 %
Médiane de SSP	4,7 mois	4,2 mois	3,7 mois	5,5 mois
			2,6 mois	2,9 mois
Résultats des tests de toxicité				
El de grade 3 ou 4 liés au traitement	9 %	31 %	11 %	14 %
Référence article	12	13	15	16
BRAF wt : wild-type ; SSP : survie sans progression ; El : effets indésirables.				

TABLEAU II : Résumé des principaux essais d'immunothérapie publiés en 2015.

pour les 120 premiers patients analysés sous nivolumab, contre 10,6 % pour les patients traités par CT (RECIST 1.1), mais sans différence significative en termes de survie sans progression (4,7 et 4,2 mois). Cela pourrait être lié à des données non matures, à un groupe nivolumab de moins bon pronostic (plus d'antécédents de métastases cérébrales et de LDH élevées), voire à des phénomènes de pseudo-progression.

Dans l'étude KEYNOTE-002 [13], comparant pembrolizumab, 540 patients ont été randomisés. Le taux de réponse était de 21 % pour le pembrolizumab 2 mg/kg *versus* 25 % pour le 10 mg/kg et 4 % pour la CT. Une différence de survie sans progression a été observée pour les 2 dosages de pembrolizumab (HR 0,57 et 0,50) comparés à la CT (évaluations RECIST, y compris indépendantes). Un *cross-over* était permis en cas d'inefficacité et s'est effectué chez 48 % des patients traités par chimiothérapie.

La fréquence des effets indésirables (EI) liés au traitement était plus faible pour les anti-PD1 (9 % sous nivolumab, 11 % pour le pembrolizumab 2 mg, 14 % pour le pembrolizumab 10 mg) comparée aux chimiothérapies (26 à 31 %). On n'observait pas de recrudescence des EI auto-immuns chez ces patients préalablement exposés à l'ipilimumab.

Ces deux études publiées dans le *Lancet Oncology* confirment l'intérêt d'un traitement par anti-PD1 chez des patients prétraités, de mauvais pronostic, qui n'avaient jusque-là d'autre alternative que la chimiothérapie, globalement plus toxique et nettement moins efficace. Elles ont permis d'obtenir, dès l'été 2014, une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) pour les anti-PD1, réservée initialement aux patients en échec de l'ipilimumab, puis en 1^{re} ligne dès juin 2015 pour les patients non porteurs de mutation *BRAF*. À noter que le nivolumab (OPDIVO®) a obtenu en janvier 2016 une ASMR III (modérée).

● **Les anti-PD1 sont-ils plus efficaces que l'ipilimumab ? Oui !**

C'est ce qui vient d'être démontré dans 2 vastes études de phase III. La première, en ouvert, a comparé le pembrolizumab 10 mg/kg (2 bras : soit toutes les 2 semaines, soit toutes les 3 semaines) à l'ipilimumab (4 cures, sans entretien) chez plus de 800 patients en 1^{re} ou en 2^e ligne de traitement [14]. Avec une médiane de suivi de 7,9 mois, les résultats étaient globalement similaires pour les 2 fréquences d'administration de pembrolizumab, avec une supériorité sur l'IPI en termes de survie sans récidive, de taux de survie à 1 an (74 % et 68 % pour le pembrolizumab *versus* 58,2 % pour l'IPI, soit des *hazard ratios* de 0,63 et 0,69 *versus* IPI), ainsi que de taux de réponse (33 % pour le pembrolizumab *versus* 11,9 % pour l'IPI). La part des patients PDL-1 négatifs était faible (20 %), ce qui ne permet pas de conclure sur l'intérêt de ce marqueur.

Comme attendu, la fréquence des EI de grade 3 ou 4 était bien moindre avec le pembrolizumab (10 à 13 %) qu'avec l'IPI (19,9 %). Les EI les plus fréquents sous pembrolizumab étaient l'asthénie (20 %), la diarrhée (14 à 17 %), la *rash* (14 %) et le prurit (14 %). L'EI auto-immun le plus fréquent sous pembrolizumab était la dysthyroïdie, mais les EI auto-immuns de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient la colite et l'hépatite.

La deuxième étude, qui répond également à cette question, est l'étude CheckMate-067 développée dans le paragraphe suivant.

● **La combinaison nivolumab + ipilimumab est-elle supérieure à l'ipilimumab ? Oui !**

Associer un anti-CTLA-4 et un anti-PD1, deux agents immuno-oncologiques de mécanismes différents et possiblement complémentaires, avait fait l'objet d'une étude de phase I qui avait fait sensation

à l'ASCO en 2013. 2015 sera l'année de la consécration de la combinaison d'immunothérapie, avec deux études importantes. La première, CheckMate-069 [15], une étude de phase II, a randomisé 142 patients atteints de mélanome métastatique naïfs de traitement (*BRAF* mutés ou non) en 2 bras (ratio 2:1) :

- combinaison nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines, puis nivolumab 3 mg/kg tous les 15 jours en entretien à partir du 3^e mois ;
- ipilimumab 3 mg/kg 4 cures + placebo (PCB), puis PCB tous les 15 jours en entretien.

Une stratification sur le statut *BRAF* était effectuée et l'objectif principal de l'étude était le taux de réponse dans la population *BRAF wild-type*, du fait des options limitées dans cette population. Chez ces patients *BRAF wild-type*, le taux de réponse objective (RECIST 1.1) était de 61 % pour la combinaison contre 11 % pour l'IPI. Le taux de réponse complète était de 22 % pour la combinaison contre 0 pour l'IPI. Le taux de réponse objective était moindre dans la population avec mutation *BRAF*, mais avec un taux de 51 % plus élevé pour la combinaison que pour l'IPI (10 %). La majorité des réponses sous combinaison était observée rapidement, dès la première évaluation.

Ces chiffres sont bien supérieurs aux taux relevés dans d'autres études, mais les caractéristiques de la population doivent être prises en compte : naïfs de traitement, 80 % de patients avec PS ECOG à 0, seulement 25 % de patients avec LDH élevées et 45 % de stade M1c.

L'expression de PD-L1, le ligand de PD-1, était associée à une plus grande efficacité de la monothérapie nivolumab, mais pas pour la combinaison ni la monothérapie ipilimumab.

On observait une nette augmentation de la fréquence des EI de grade 3 ou 4 liés au traitement dans le bras combinaison : 54 % contre 24 % pour l'IPI seul. Sous

ONCO-DERMATOLOGIE

combinaison, les EI sévères les plus fréquents étaient la colite (17 %), la diarrhée (11 %) et l'hépatite (11 %), alors que pour l'IPI, on retrouvait 11 % de diarrhées sévères et 7 % de colites sévères. Trois décès étaient imputés au traitement dans le bras combinaison (arrêt cardiaque par arythmie ventriculaire, décès subit après pneumopathie et pneumothorax et pneumopathie + hypercalcémie sévère).

La 2^e étude majeure portant sur la combinaison IPI + nivolumab a été présentée en séance plénière à l'ASCO et publiée dans le même temps dans le *New England Journal of Medicine* [16]. Il s'agit d'une vaste étude de phase III portant sur 945 patients atteints de mélanomes métastatiques en 1^{re} ligne, randomisés en double aveugle en 3 bras (ratio 1:1:1):

- nivolumab 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg toutes les 3 semaines, puis entretien nivolumab tous les 15 jours ;
- nivolumab 3 mg/kg tous les 15 jours + PCB IPI ;
- IPI 3 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) + PCB nivolumab.

À noter que, statistiquement, l'étude n'était pas destinée à comparer la combinaison à la monothérapie nivolumab, mais la combinaison et l'IPI d'une part, et le nivolumab et l'IPI d'autre part.

Avec un suivi médian de 12 mois, on observait une différence significative de SSP pour la combinaison *versus* IPI (HR 0,42 ; IC 95 % [0,31-0,57]) et pour le nivolumab *versus* IPI (HR 0,57 ; IC 95 % [0,43-0,76]), soit une réduction du risque de progression de 58 % pour la combinaison. Le bénéfice était observé, quels que soient les sous-groupes définis par le statut BRAF ou l'expression de PDL-1 sur la tumeur.

Dans le sous-groupe de patients PDL-1 +, la SSP médiane était similaire pour la combinaison et le nivolumab seul (14 mois), alors que dans le sous-groupe PDL-1 -, le bénéfice en termes de SSP

semblait plus évident pour la combinaison : 11,2 mois *versus* 5,3 mois pour le nivolumab.

Le taux de réponse objective (selon les investigateurs) de la combinaison était de plus de 57 % contre 19 % pour l'IPI et 43 % pour le nivolumab seul, avec un taux de réponse complète de 11,5 % pour la combinaison, de 9 % pour le nivolumab et de 2 % pour l'IPI.

Le taux d'EI de grade 3 ou 4 relié au traitement était bien supérieur dans le bras combinaison : 55 % contre 16,3 % pour le nivolumab et 27,3 % pour l'IPI avec, pour la combinaison, essentiellement des symptômes digestifs (diarrhée 9,3 % et colite 7,7 %) et biologiques hépatiques (8,3 %) (**tableau III**).

Ont été observés 1 décès par neutropénie sous nivolumab et 1 décès par arrêt cardiaque sous IPI. Aucun décès lié au traitement n'a été noté sous combinaison.

Au moment de l'analyse, la principale raison d'arrêt du traitement était la progression pour le bras nivolumab (49 %) et le bras IPI (65 %), alors que pour la combinaison, c'était la toxicité (38 %). Toutefois, le taux de réponse chez les patients ayant arrêté la combinaison pour toxicité était de 67 %.

Ces résultats préliminaires, très stimulants, placent l'immunothérapie à des niveaux d'efficacité proches des théra-

pies ciblées, mais les données de survie globale sont maintenant très attendues, d'autant que la toxicité de la combinaison est bien supérieure à celle des anti-PD1 en monothérapie. La combinaison IPI + nivolumab est désormais autorisée aux États-Unis depuis octobre 2015 et sera à nouveau disponible prochainement dans le cadre d'essais thérapeutiques.

● Doit-on "enterrer" l'ipilimumab en monothérapie ?

L'ipilimumab, toujours le seul anti-CTLA commercialisé actuellement, a eu un parcours plus que chaotique : premier traitement à montrer un bénéfice en termes de survie dans le mélanome ; premier agent immuno-oncologique qui a obligé une communauté médicale à se familiariser avec des effets secondaires inédits, parfois fatals ; un agent sans marqueur prédictif de réponse avec un rapport coût/efficacité souvent contesté ; une immunothérapie "de 1^{re} génération" rapidement doublée par son cousin, l'anti-PD1. Mais, tel un phœnix, le pionnier des *checkpoint inhibitors* (inhibiteurs de point de rencontre) renaît de ses cendres en 2015, que ce soit en traitement adjuvant ou en association avec le nivolumab au stade métastatique.

En 2015 également, une analyse "poolée" [17] portant sur plus de 1800 patients traités par ipilimumab dans 12 essais thérapeutiques montre une médiane de survie de 11,4 mois et une courbe de survie

	Nivolumab + IPI	Nivolumab	IPI
Tous EI de grade 3 ou 4 liés au traitement (%)	55	16,3	27,3
Diarrhée (%)	9,3	2,2	6,1
Colite (%)	7,7	0,6	8,7
Rash (%)	4,8	0,6	1,9
Élévation des transaminases (%)	8,3	1,3	1,6
Fatigue (%)	4,2	1,3	1

TABEAU III : Résumé des effets indésirables sévères (EI) de l'essai CheckMate-067 (nivolumab + IPI *versus* IPI/nivolumab *versus* IPI).

en plateau à 3 ans se maintenant jusqu'à 10 ans. Les taux de survie à 3 ans étaient de 22 % pour tous les patients confondus, de 26 % pour les patients naïfs et de 20 % pour les patients prétraités. Les données de quelque 3 000 patients américains traités en ATU étaient assez proches : survie médiane de 9,5 mois et survie à 3 ans de 21 %. Contrairement à ce qui est généralement observé, on ne note pas de grosse différence entre les patients des essais et les patients "en vie réelle", du fait que les patients inclus dans les essais étaient souvent assez avancés (haute proportion de LDH élevées, patients souvent prétraités, etc.).

Cela est également confirmé dans les résultats à long terme de l'étude de phase III randomisée IPI + dacarbazine *versus* dacarbazine (500 patients naïfs de traitement) avec un taux de survie à 5 ans de 18 % pour IPI + dacarbazine contre 8 % pour la dacarbazine seule [18].

Qu'il s'agisse de données *poolées* (grand nombre de patients, mais des études hétérogènes et des données manquantes sur les thérapies reçues après l'ipilimumab) ou d'une étude randomisée, il semble bien qu'il y ait un bénéfice durable de l'ipilimumab pour les patients survivant à 3 ans.

● **Anti-PD 1 et risque de diabète: y penser!**

Avec les hypophysites sous ipilimumab, nous avons appris à intégrer la surveillance endocrinienne à notre pratique. Sous anti-PD 1, on observe moins d'hypophysites et plus de dysthyroïdies, mais la vigilance doit aussi s'étendre au métabolisme glucidique. En effet, plusieurs cas de diabètes *de novo*, parfois fulminants, ont été publiés sous anti-PD1, et ce dans différents cancers [19, 20]. Le risque de diabète induit est d'ailleurs clairement notifié dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit) du nivolumab et du pembrolizumab. L'hypothèse physiopathologique serait celle d'une destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques par les lymphocytes T

activés. Ces diabètes peuvent survenir avec ou sans antécédents auto-immuns connus, au début du traitement ou plus tardivement (de 1 à 18 mois), l'hémoglobine glyquée peut être normale et les anticorps (anti-GAD, IAA, etc.) inconstamment positifs. Il paraît important d'informer nos patients de ce risque, en particulier du caractère vraisemblablement non réversible de ces diabètes, et de les sensibiliser aux signes cliniques d'acidocétose aiguë (syndrome cardinal).

● **Vitiligo sous anti-PD1: une bonne nouvelle?**

L'apparition d'un vitiligo chez un patient suivi pour mélanome est un phénomène spontané connu, illustrant bien le caractère "immuno-médié" de ce cancer. Il n'est pas surprenant de constater un lien entre la survenue du vitiligo et la réponse au traitement sous anti-PD1, comme cela a été publié par l'équipe de l'Institut Gustave Roussy, en relevant de manière prospective l'incidence du vitiligo chez tous les patients traités par pembrolizumab dans une étude de phase I, soit 67 patients inclus [21].

Le taux d'apparition de vitiligo était de 25 % (17 patients) et le taux de réponse objective était meilleur chez les patients ayant développé un vitiligo (71 % contre 22 % ; $p = 0,002$). Le délai médian de survenue était assez tardif (126 jours) et l'on retrouvait davantage d'EI immunologiques, en particulier cutanés, chez les patients avec vitiligo. Malgré un petit effectif et un biais lié au fait que les patients bons réponders survivront plus longtemps – par conséquent, le vitiligo aura plus de chances d'être détecté dans le temps – cette étude prospective conforte d'autres études sur l'association toxicité-efficacité dans les immunothérapies.

● **T-VEC: premier virus oncolytique intratumoral commercialisé**

Une nouvelle catégorie de traitement immunologique local avait été présen-

tée lors du congrès de l'ASCO 2013 : le T-VEC (talimogène laherparepvec). Il s'agit d'un herpès virus génétiquement modifié pour se répliquer de façon sélective dans les cellules cancéreuses, les lyser, et produire du GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), déclenchant ainsi une réaction immunitaire antitumorale non seulement locale mais aussi à potentiel systémique.

Dans un essai de phase III (étude OPTIM) [22], l'efficacité du T-VEC intratumoral a été comparé au GM-CSF sous-cutané chez 436 patients atteints de mélanome de stade IIIB à IV "pauci-métastatiques" ($LDH \leq 1,5 \times \text{XN}$; ECOG PS maxi 1; maximum 3 métastases viscérales; exclusion des métastases cérébrales ou osseuses). Les injections de T-VEC étaient réalisées tous les 15 jours, soit dans une métastase (sous-) cutanée, soit dans une adénopathie accessible, au moins pendant 24 semaines.

Avec un suivi médian de 44 mois, on observait une différence significative dans le critère principal, le taux de réponse durable (pourcentage de patients avec réponse partielle ou complète durant plus de 6 mois): 16 % *versus* 2,1 % pour le GM-CSF; mais aussi pour le taux de réponse objective: 26,4 % pour le T-VEC contre 2,7 % pour le GM-CSF. Le taux de réponse complète était de 10,8 %, ce qui est relativement élevé dans le mélanome. On retrouvait également une différence significative en termes de survie globale (réduction du risque de décès de 21 %, HR 0,79; IC 95 % [0,62-1]). Des phénomènes de pseudo-progression ont été décrits, ainsi que des *bystanders' responses*: réponse dans des sites non injectés (15 % des métastases viscérales mesurables ont diminué de plus de 50 %). Le T-VEC était globalement bien toléré, avec des symptômes pseudo-grippaux dans près de 1 cas sur 2, et des douleurs aux sites injectés. La fréquence des EI sévères était faible: 11 %.

ONCO-DERMATOLOGIE

Il faut, bien sûr, noter que plus de la moitié des patients avaient soit un stade III, soit seulement des métastases cutanées à distance (IVM1a) – il s'agissait donc d'une population de bon pronostic – et que le comparateur, le GM-CSF, était discutable sur le plan de l'efficacité et non approuvé dans le mélanome. Néanmoins, un traitement très bien toléré dans les mélanomes "locaux régionaux" lentement évolutifs répond clairement à un besoin, et associer ce type de traitement à un agent oncolytique intratumoral systémique pour le potentialiser paraît une piste prometteuse en cours d'évaluation dans des essais cliniques.

Sur la base de ces résultats, le T-VEC a obtenu une AMM aux États-Unis fin octobre 2015 dans le mélanome, sous le nom d'Imlygic®. Il n'est actuellement disponible en France que dans le cadre d'essais thérapeutiques. Une fois encore, le mélanome permet l'accès à une catégorie de traitement unique et innovante, potentiellement exportable dans d'autres organes.

● **Booster l'immunothérapie par des bactéries fécales? Où l'on reparle du microbiome...**

Le microbiome est partout. Pas seulement dans le diabète ou d'autres maladies auto-immunes, mais il gagne le domaine de la cancérologie. Le microbiome désigne l'ensemble du génome des micro-organismes colonisant un organisme vivant. L'influence de la flore microbienne digestive sur l'immunité anti-cancéreuse vient d'être illustrée dans deux études publiées dans *Science*.

Une première étude montrait que, dans des modèles murins de mélanomes, la croissance tumorale était différente suivant leur environnement bactérien, et que cette différence disparaissait lorsque les souris de milieux différents cohabitaient. La greffe de bactéries fécales des souris à croissance tumorale lente dans les intestins des souris à croissance

rapide aboutissait à une baisse de la croissance tumorale et à une majoration de l'infiltration lymphocytaire T (classiquement associée à une meilleure réponse à l'immunothérapie), et ce d'autant plus que les souris étaient exposées aux anti-PD 1. Le même type de réaction était observée lorsque les souris recevaient des bactéries intestinales de type *Bifidobacterium* [23].

Dans la deuxième étude, on observait une limitation de l'efficacité des anti-CTLA-4 chez des souris *germ-free* ou traitées par antibiotiques, et une restauration d'efficacité en cas d'exposition à des isolats de *Bacteroides fragilis* [24]. Et si la potentialisation de ces agents immuno-oncologiques coûteux passait par de vulgaires bactéries fécales?

4. Les "biopsies liquides": quel avenir dans le mélanome? Comment choisir le bon traitement pour le bon patient au bon moment?

Les thérapies ciblées (TC), qui ont révolutionné la prise en charge de certains cancers, nécessitent l'identification de cibles moléculaires au sein de la tumeur par le biais de biopsies. Ces biopsies sont souvent invasives, délicates de réalisation et pas forcément représentatives du profil moléculaire global en fonction du site biopsié. Grâce notamment au développement de techniques de séquençage rapide, on peut maintenant détecter dans le sang du matériel génétique tumoral, comme les cellules tumorales circulantes (CTC), l'ADN circulant (cfDNA) ou les micro-ARN circulants: on parle alors de "biopsies liquides". Le but serait de remplacer les biopsies tumorales par des dosages sanguins non invasifs, tenant mieux compte de l'hétérogénéité de la maladie tumorale et reproductibles dans le temps pour monitorer le traitement et détecter précocement les modifications, voire les résistances, avant même la progression radiologique. Ces techniques sont désormais appliquées au mélanome métastatique (taux de détection proche

de 75 % pour le cfDNA), pour lequel des études retrouvent une association entre taux de cfDNA, réponse au traitement et SSP sous traitement [25, 26]. L'avenir proche nous dira si ces biopsies liquides peuvent réellement servir de marqueur pronostique ou d'aide à la décision thérapeutique.

Autres cancers cutanés

1. Enfin une chimioprophylaxie efficace dans les cancers cutanés hors mélanome?

L'augmentation de l'incidence des cancers cutanés et la faible adhésion aux crèmes solaires font de la chimioprophylaxie un enjeu important en matière de prévention. Le nicotinamide est un dérivé de la vitamine PP qui intervient notamment en limitant l'immunodépression UV induite et dans la réparation des dommages induits par les rayons UV. Son rôle dans la réduction du nombre de kératoses actiniques (KA) avait déjà fait l'objet d'une étude de phase II publiée en 2012.

En 2015, un essai de phase III a été présenté à l'ASCO et publié dans le *NEJM* [27]. Il s'agit d'un essai randomisé australien comparant, en double aveugle, l'intérêt du nicotinamide 500 mg 2 × jour pendant 1 an chez 386 patients ayant présenté au moins 2 carcinomes cutanés dans les 5 ans auparavant. Un suivi dermatologique était effectué tous les 3 mois pendant 18 mois. À 12 mois, on observait une diminution significative du nombre de cancers cutanés (-23 % ; $p = 0,02$). Cela était vrai pour les carcinomes basocellulaires (-20 % ; $p = 0,12$), épidermoïdes (-30 % ; $p = 0,05$) et les KA (-13 % ; $p = 0,001$). Cette différence n'existait plus 6 mois après l'intervention. La bonne tolérance du nicotinamide ainsi que son faible coût font de lui le meilleur candidat à la chimioprophylaxie des cancers cutanés dont nous disposons actuellement, même si son effet s'épuise rapidement à l'arrêt.

2. Deux inhibiteurs de la voie Hedgehog disponibles dans le carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé : le vismodégib et le sonidégib

La majorité des CBC présente des mutations aboutissant à l'activation de la voie de signalisation Hedgehog ("hérisson" en anglais). Après le vismodégib enfin disponible en officine suite à son remboursement en septembre 2015, son concurrent, le sonidégib, vient d'être approuvé au niveau européen cet été.

Les résultats de l'essai clinique de phase III (STEVIE) incluant plus de 1 200 patients traités par vismodégib (pour un CBC localement avancé ou métastatique) ont été publiés dans le *Lancet Oncology* en 2015 [28], avec des résultats concordant avec l'étude de phase II (ERIVANCE). À la date d'analyse

en novembre 2013, 500 patients traités ayant eu un suivi d'au moins 1 an ont été analysés : la durée médiane d'exposition au vismodégib était de 9 mois. Une réponse objective (RO) était observée dans 66 % des cas, dont la moitié en réponse complète. 11 des 29 patients atteints de CBC métastatique avaient eu une RO. Contrairement à l'étude ERIVANCE, il n'y avait pas d'évaluation centralisée indépendante (**tableau IV**).

Les principaux EI étaient les suivants : crampes (64 %), alopecie (62 %), dysgueusie (54 %), perte de poids (33 %) et d'appétit (25 %), asthénie (28 %) et diarrhée (17 %). À noter que, sur les 31 patients décédés, 21 décès étaient liés aux EI, 5 à la progression de la maladie et 5 autres à des raisons diverses (altération de l'état général, décompensation cardiaque, défaillance multiviscérale), pour lesquelles il peut être difficile

d'évaluer le lien avec les EI associés au traitement, particulièrement chez des sujets âgés fragilisés et présentant de multiples facteurs de risque. À noter également que 2/3 des patients étaient âgés de plus de 65 ans. Près de 1 patient sur 4 avait effectué une pause dans son traitement, principalement liée aux EI.

Une étude de phase II a comparé l'efficacité de 2 doses du concurrent, le sonidégib (200 mg ou 800 mg/jour) chez 230 patients atteints de CBC localement avancés (CBC-la ; n = 194) ou métastatiques (n = 36) [29]. Avec un suivi médian d'environ 14 mois et une évaluation centralisée (incluant des biopsies), les résultats chez des patients ayant un suivi d'au moins 6 mois après arrêt du traitement sont assez proches de ceux du vismodégib : 42 % des patients CBC-la sous 200 mg obtenaient une réponse objective, contre 32 % sous 800 mg (en intention de traiter). Les EI étaient similaires au vismodégib, mais plus fréquents sous 800 mg que sous 200 mg. L'EI de grade 3 ou 4 le plus fréquent était l'augmentation des CPK : 6 % sous 200 mg et 15 % sous 800 mg. Le sonidégib a obtenu une AMM européenne en août 2015, juste avant que le vismodégib n'obtienne son remboursement en France (4 300 € TTC les 28 gélules).

3. Carcinomes épidermoïdes sous inhibiteurs de la voie Hedgehog (HPI) : maintenir la vigilance

En écho à plusieurs publications faisant état de carcinomes épidermoïdes (CE) développés chez des patients traités par HPI, dont certains à croissance rapide, une lettre parue dans le *NEJM* rapporte un cas intéressant [30] : celui d'un CBC localement avancé du dos avec métastase ganglionnaire, traité avec succès pendant 9 mois par vismodégib (réponse complète au TEP scanner). 13 mois plus tard, une masse axillaire apparaît, dont la résection chirurgicale montre un CE kératinisant. Une analyse génomique montre alors des mutations identiques

	ERIVANCE		STEVIE	
Molécule	Vismodégib		Vismodégib	
Phase	II		II	
En ouvert	Oui		Oui	
Sd de Gorlin	?		Oui (20 %)	
Évaluation	Centralisée composite : clinique + RECIST		Investigateur clinique	
Objectif principal	Réponse objective		Toxicité	
Nombre de patients	104		1227	
Nombre de patients analysés	104		499*	
Répartition des patients	Localement avancés	Métastatiques	Localement avancés	Métastatiques
	71	33	468	31
Temps de suivi médian (mois)	22,4	21,7	12,7	12,9
% d'arrêt lors de l'analyse	72,10 %		80 %	
Durée médiane sous vismodégib (mois)	13		36	
Réponse objective (complète + partielle)	33 %	47,60 %	66,70 %	37,90 %
Réponse complète	22,20 %	0 %	34 %	7 %

* avec suivi minimum de 12 mois.

TABLEAU IV : Résumé des caractéristiques et résultats des études ERIVANCE et STEVIE (vismodégib dans les CBC avancés).

ONCO-DERMATOLOGIE

Niveau de risque	Caractéristiques de la tumeur	Taux de métastases	Marges d'exérèse
Minime	Épaisseur ≤ 2 mm	0 %	5 mm
Faible*	Épaisseur 2-6 mm	4 %	5-10 mm
Élevé	Épaisseur > 6 mm	16 %	10 mm

* à gérer comme "haut risque" si combiné à des facteurs de mauvais pronostic (diamètre > 2 cm, topographie oreille ou lèvre, type histologique péjoratif, invasion périnerveuse, immunosuppression, etc.)

TABEAU V : Recommandations européennes EADO-EDF-EORTC 2015 sur les marges d'exérèse des carcinomes épidermoïdes cutanés (d'après [31]).

	Examen clinique	Imagerie	Risque principal
Primitif de risque faible	1-5 ans : annuel		Risque faible de nouveau cancer
Primitif à haut risque	1-2 ans : tous les 3-4 mois 3-5 ans : tous les 6 mois, puis annuel	Écho ganglionnaire comme examen clinique pendant 2 ans	Risque faible de nouveau cancer
Stade avancé ou régional	Tous les 3 mois pendant 5 ans, puis comme "haut risque"	Écho ganglionnaire tous les 3-4 mois et scanner tous les 6 mois pendant 5 ans	Haut risque de métastases régionales ou à distance
Haut risque (immunodéprimé transplanté, Xeroderma P.)	Tous les 6 mois		Haut risque de nouveau cancer

TABEAU VI : Recommandations européennes EADO-EDF-EORTC 2015 sur le suivi des carcinomes épidermoïdes cutanés (d'après [31]).

à celles de l'adénopathie initiale, avant traitement par vismodégib, y compris des variants de mutations pouvant contribuer à la résistance au vismodégib (NOTCH1, NOTCH2). L'hypothèse des auteurs est que le traitement par HPI ferait bien disparaître les cellules avec mutation *PTCH1*, mais "sélectionnerait" d'autres cellules avec mutations de type "CE-like".

4. Des recommandations européennes pour les cancers cutanés : carcinome épidermoïde, mais aussi Merkel, dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

Sous l'égide de l'EADO (European Association of Dermato-Oncology), l'EDF (European Dermatology Forum) et l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), des recommandations européennes actualisées ont été publiées, avec une forte implication des équipes françaises. L'avantage de ces recommandations est que nous pouvons nous appuyer sur un cadre, même dans des situations où nous ne disposons pas de réponses strictement basées sur les preuves.

En matière de CE, sur des points qui sont souvent discutés en RCP, les auteurs retiennent notamment que [31]:

- la recherche du ganglion sentinelle peut être discutée dans les CE à haut risque, mais sa valeur pronostique et thérapeutique n'est pas prouvée;
- la radiothérapie adjuvante post-opératoire est à considérer en cas d'infiltration périneurale, quand les marges chirurgicales sont insuffisantes et que la chirurgie est impossible, ou après chirurgie d'un envahissement ganglionnaire macroscopique multiple ou rupture capsulaire.

Des recommandations sur les marges et le suivi sont également proposées (**tableaux V et VI**).

Bibliographie

1. CROCIETTI E, MALLONE S, ROBSAHL TE *et al.* Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EUROcare-5 study. *Eur J Cancer*, 2015;51:2179-2190.
2. RIBERO S, ZUGNA D, OSELLA-ABATE S *et al.* Prediction of high naevus count in a healthy UK population to estimate melanoma risk. *Br J Dermatol*, 2015; doi: 10.1111/bjd.14216.

3. RIBERO S, DAVIES JR, REQUENA C *et al.* High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients: Nevus counts impact on melanoma survival. *Int J Cancer*, 2015;137:1691-1698.
4. HUANG P, YANG X-D, CHEN S-D *et al.* The association between Parkinson's disease and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2015 [cité 24 janv 2016];4. Disponible sur: <http://www.translation-alneurodegeneration.com/content/4/1/21>
5. HU H-H, KANNENGISSER C, LESAGE S *et al.* PARKIN Inactivation Links Parkinson's Disease to Melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 2016;108:djv340.
6. EGGERMONT AM, CHIARION-SILENI V, GROB J-J *et al.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:522-530.
7. LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 [cité 17 janv 2016]; Disponible sur: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60898-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60898-4/abstract)
8. ROBERT C, KARASZEWSKA B, SCHACHTER J *et al.* Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*, 2015;372:30-39.
9. SCHADENDORF D, AMONKAR MM, STROYAKOVSKIY D *et al.* Health-related qual-

- ity of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer*, 2015;51:833-840.
10. GROB JJ, AMONKAR MM, KARASZEWSKA B *et al*. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:1389-1398.
 11. MENZIES AM, ASHWORTH MT, SWANN S *et al*. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol*, 2015;26:415-421.
 12. WEBER JS, D'ANGELO SP, MINOR D *et al*. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:375-384.
 13. RIBAS A, PUZANOV I, DUMMER R *et al*. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:908-918.
 14. ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV *et al*. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2015;372:2521-2532.
 15. POSTOW MA, CHESNEY J, PAVLICK AC *et al*. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015;372:2006-2017.
 16. LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al*. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015;373:23-34.
 17. SCHADENDORF D, HODI FS, ROBERT C *et al*. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*, 2015;33:1889-1894.
 18. MAIO M, GROB JJ, AAMDAL S *et al*. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naïve Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2015;33:1191-1196.
 19. HUGHES J, VUDATTU N, SZNOL M *et al*. Precipitation of Autoimmune Diabetes With Anti-PD-1 Immunotherapy. *Diabetes Care*, 2015;38:e55-57.
 20. GAUDY C, CLÉVY C, MONESTIER S *et al*. Anti-PD1 Pembrolizumab Can Induce Exceptional Fulminant Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2015;38:e182-3.
 21. HUA C, BOUSSEMMAT L, MATEUS C *et al*. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*, 2016;152:45.
 22. ANDTBACKA RHI, KAUFMAN HL, COLICCHIO F *et al*. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 2015; 33:2780-2788.
 23. SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N *et al*. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015;350: 1084-1089.
 24. VETIZOU M, PITT JM, DAILLIERE R *et al*. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015;350:1079-1084.
 25. ANKU F, ANGENENDT P, TSIMBERIDOU AM *et al*. Actionable mutations in plasma cell-free DNA in patients with advanced cancers referred for experimental targeted therapies. *Oncotarget*, 2015;6:12809-12821.
 26. SANTIAGO-WALKER A, GAGNON R, MAZUMDAR J *et al*. Correlation of BRAF Mutation Status in Circulating-Free DNA and Tumor and Association with Clinical Outcome across Four BRAFi and MEKi Clinical Trials. *Clin Cancer Res* [Internet]. 7 oct 2015 [cité 17 janv 2016]; Disponible sur: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-15-0321>
 27. CHEN AC, MARTIN AJ, CHOY B *et al*. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*, 2015;373:1618-1626.
 28. BASSET-SEGUIN N, HAUSCHILD A, GROB J-J *et al*. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:729-736.
 29. MIGDEN MR, GUMINSKI A, GUTZMER R *et al*. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:716-728.
 30. RANSOHOFF KJ, TANG JY, SARIN KY. Squamous change in basal-cell carcinoma with drug resistance. *N Engl J Med*, 2015;373:1078-1079.
 31. STRATIGOS A, GARBE C, LEBBE C *et al*. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015;51:1989-2007.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.