

Oncologie et dermatologie : quoi de neuf en 2012 ?

Onco-dermatology: what's new in 2012?

L. Sakji-Dupré*, L. Mortier*



L. Sakji-Dupré



L. Mortier

Le mélanome métastatique a un pronostic très sombre qu'aucun traitement n'avait permis d'améliorer ces 15 dernières années. Depuis 2010, des progrès ont été réalisés avec les thérapies ciblées et l'immunothérapie par anticorps anti-CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) [ipilimumab].

Le traitement des carcinomes basocellulaires a également bénéficié de l'avènement des thérapies ciblées sur la voie Sonic Hedgehog.

Un nouveau traitement topique, le PEP005 ou mébutate d'ingénol, est également à l'étude dans le traitement des kératoses actiniques.

Dans l'étude BRIM-3, publiée en 2011 dans le *New England Journal of Medicine* (2), le taux de réponse à 6 mois pour le vémurafénib était de 48,4 %, versus 5,5 % dans le bras dacarbazine. Au total, 29,5 % des malades étaient stabilisés. La durée médiane de réponse était de 6,8 mois.

En février 2012, les données concernant le vémurafénib ont été actualisées (3). La survie globale (SG) était de 13,6 mois dans le bras vémurafénib, versus 9,7 mois dans le bras dacarbazine, avec un OR chiffré à 0,7, versus 0,37 dans la première analyse. La survie à 1 an dans le bras vémurafénib était de 56 %.

Les toxicités le plus souvent observées étaient des éruptions cutanées, des alopecies, une photosensibilité, une asthénie, des arthralgies et des carcinomes épidermoïdes à type de kératoacanthome. L'analyse des caractéristiques des patients a permis de montrer un bénéfice nettement en faveur du vémurafénib pour la population M1c. Ce bénéfice semblait plus faible pour la population M1a et M1b.

Le vémurafénib a ainsi prouvé son efficacité sur la SG et la survie sans récurrence des mélanomes métastatiques porteurs d'une mutation BRAF.

Les données d'un autre inhibiteur de BRAF, le dabrafénib, ont été publiées en 2012 (4). L'étude de phase III (BREAK-3) incluait 250 malades randomisés avec un ratio 3:1 entre dabrafénib et dacarbazine. La survie sans progression (SSP) était respectivement de 6,7 versus 2,9 mois, avec un OR à 0,35. Le taux de réponse objective (RO) sous dabrafénib était évalué à 53 %.

Peu de toxicités ont été observées sous dabrafénib. Elles étaient similaires à celles rapportées avec le vémurafénib (syndrome mains-pieds, arthralgie, hyperthermie). En revanche, certaines toxicités classiquement rapportées sous vémurafénib (carcinome épidermoïde, kératoacanthome, réaction de photosensibilité) ont été observées avec une fréquence

Inhibiteur de BRAF

Le traitement du mélanome est en plein bouleversement depuis la découverte de la mutation BRAF en 2001, puis la mise au point du vémurafénib, inhibiteur de BRAF ayant révolutionné le traitement des mélanomes métastatiques BRAF V600 mutés. La présence de cette mutation varie selon le type de mélanome (**tableau I**) [1].

* Service de dermatologie, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille.

Tableau I. Fréquence des mutations en fonction de la localisation des mélanomes (d'après F.C. Kelleher et al. [1]).

Se développant sur une zone qui n'est pas photo-exposée de façon chronique	59 % BRAF 22 % NRAS	0 % KIT
Se développant sur une zone photo-exposée de façon chronique	11 % BRAF 15 % NRAS	28 % KIT
Mélanome des muqueuses	11 % BRAF 5 % NRAS	38 % KIT
Mélanome acrolentigineux	23 % BRAF 5 % NRAS	36 % KIT
Mélanome choroidien	83 % GNAQ ou GNA11	

Résumé

Après l'arrivée en étude clinique, en 2007, du vémurafénib, inhibiteur de BRAF, le traitement du mélanome métastatique connaît de grands bouleversements, avec notamment l'arrivée des combinaisons d'inhibiteurs de BRAK et de MEK.

Les molécules agissant sur l'inhibition de la voie PD-1 sont aussi une nouvelle arme thérapeutique dans le mélanome métastatique.

En dehors du mélanome, l'oncologie dermatologique bénéficie également de progrès :

- pour les carcinomes basocellulaires inopérables ou métastatiques, avec l'avènement du vismodégib, inhibiteur de la voie Hedgehog ;
- dans le traitement des kératoses actiniques, avec le mébutate d'ingénol.

plus faible sous dabrafénib (7 % de carcinomes épidermoïdes ou kératoacanthomes et 3 % de réactions de photosensibilité).

Cette thérapeutique a été évaluée tout particulièrement dans le traitement des métastases cérébrales de mélanome dans une étude de phase II : 172 malades atteints de métastases cérébrales de mélanome et porteurs d'une mutation V600E ou V600K de BRAF ont été traités par dabrafénib 150 mg x 2/j, répartis en 2 groupes selon qu'ils avaient ou non reçu préalablement un traitement pour leurs métastases cérébrales (5). Chez les 74 patients porteurs d'une mutation V600E sans traitement préalable des métastases cérébrales, 28 (38 %) ont présenté une récurrence, et 31 (42 %) ont présenté une stabilisation de la maladie.

Un contrôle de la maladie a pu être observé chez 80 % des patients. La durée médiane de SG était de 33,1 semaines dans la cohorte sans traitement préalable, versus 31,4 semaines dans celle avec traitement préalable.

Pour ces 2 molécules (vémurafénib et dabrafénib), la SSP était de quelques mois, et une résistance à l'inhibiteur de BRAF est apparue très fréquemment. Cette résistance ne semble pas associée à une perte de la mutation BRAF. De nombreux mécanismes d'échappement ont été décrits (6, 7), comme la restauration de la voie MAP kinase par la formation d'hétérodimères CRAF ou CRAF/BRAF capables d'activer MEK puis ERK en contournant l'inhibition de BRAF.

Intérêt des combinaisons inhibiteur de BRAF/inhibiteur de MEK

Des études de phases I et II évaluant l'intérêt de la combinaison du dabrafénib (inhibiteur de BRAF) et du tramétinib (inhibiteur de la voie MAP kinase) ont été présentées au cours de l'année 2012.

Une publication, parue dans la *New England Journal of Medicine* (8), a présenté les données d'une série de 247 patients porteurs de la mutation BRAF V600, n'ayant jamais été traités par inhibiteur de BRAF. L'étude a été conduite en plusieurs étapes.

- Étape A : confirmer l'absence d'interaction entre le tramétinib et le dabrafénib (8 patients inclus).
- Étape B : évaluer les effets indésirables, la sécurité et la pharmacocinétique de l'augmentation de dose du dabrafénib (75 et 150 mg x 2/j) en combinaison avec le tramétinib (1, 1,5 et 2 mg/j) chez les patients avec un mélanome métastatique BRAF V600 progressant sous inhibiteur de BRAF seul (77 patients inclus).
- Étape C : évaluer l'incidence des carcinomes épidermoïdes, la SSP et la réponse (étude de phase II).

Trois bras étaient étudiés (dabrafénib 150 mg x 2/j et tramétinib 1 mg x 1/j [combinaison 150/1] ; dabrafénib 150 mg x 2/j et tramétinib 2 mg x 1/j [combinaison 150/2] ; 150 mg de dabrafénib). Les patients ne devaient avoir reçu qu'une ligne de traitement (hors inhibiteur de BRAF et inhibiteur de MEK). Cinquante-quatre patients ont été inclus dans chaque bras, soit 162 patients dans la partie C. Dans l'étape B, 24 patients ont pu être traités à la dose maximale (combinaison 150/2).

Dans l'étape C, 7 % de carcinomes épidermoïdes ont été observés avec la combinaison 150/2, versus 19 % pour le dabrafénib en monothérapie. La SSP était respectivement de 9,4 versus 5,8 mois (OR = 0,39 ; IC₉₅ : 0,25-0,62). Le taux de réponse était de 76 versus 54 % (p = 0,03). À 1 an, 41 % des patients dans le groupe 150/2 étaient vivants et sans progression de la maladie versus 9 % dans le groupe dabrafénib en monothérapie (p < 0,001). La durée médiane de réponse était de 10,5 versus 5,6 mois.

Le RO5126766 inhibe simultanément RAF et MEK. Une étude de phase I (9) a inclus 52 patients, dont 21 atteints de mélanomes. Les malades recevaient des doses allant de 0,1 à 2,7 mg/j, 4 jours/7, ou de 2,7 à 5,0 mg, 1 sem./2. La dose maximale tolérée (DMT) était de 2,7 mg, 1 sem./2. Les principales toxicités étaient des rashes, des flous visuels, des diarrhées et des myosites. Aucun kératoacanthome n'a été observé. Trois réponses partielles ont été obtenues chez des patients porteurs de mélanomes BRAF muté et 1 chez des malades atteints de mélanomes NRAS muté.

Ces traitements combinés pourraient constituer un traitement de deuxième ligne après le vémurafénib ou venir se substituer à ce dernier, selon les données d'activité.

Mots-clés

Mélanome
Thérapies ciblées
BRAF
MEK
CTLA-4
Vismodégib
Carcinome basocellulaire
Kératoses actiniques

Summary

After vemurafenib coming in 2007, metastatic melanoma's treatment is currently undergoing great upheavals with BRAF and MEK inhibitors combinations. Progression-free survival with dabrafenib (anti-BRAF) and trametinib (anti-MEK) full dose association was 9,4 months in the dabrafenib 150mg/trametinib 2mg group, versus 5,8 months in the dabrafenib group. At 1 year, the rate of progression-free survival was 41% in the combination group versus 9% in the dabrafenib group (p<0,001).

PD-1 inhibitors are also a new medication in metastatic melanoma's treatment. Response rate among patients with melanoma was 28%. Stable disease lasting 24 weeks or more was observed in 6%. It appears that there is a predictive factor of response for PD-1 inhibitors, unlike ipilimumab.

Outside melanoma, oncology dermatology has made progress with:

- carcinoma basal-cell locally-advanced or metastatic treatment by vismodegib;
- actinic keratosis treatment with ingenol mebutate.

Ipilimumab

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal spécifique de la protéine CTLA-4, molécule impliquée dans l'inhibition de l'activation du système immunitaire ganglionnaire. Ce traitement a été initialement évalué en le comparant à la vaccination gp100 chez 676 patients métastatiques en deuxième ligne (10). Une autre phase III a inclus 502 patients, dont la moitié a reçu de l'ipilimumab (10 mg/kg/3 sem. à 4 reprises) en association avec de la dacarbazine (850 mg/m²/3 sem. à 8 reprises) et l'autre moitié de la dacarbazine associée à un placebo. L'objectif principal était l'évaluation de la SG (11). La SG était augmentée d'un peu plus de 2 mois dans le bras ipilimumab + dacarbazine : 9,1 versus 11,2 mois (OR = 0,72). Le taux de réponse était respectivement de 15,2 versus 10,3 %. La durée de réponse était significativement augmentée dans le bras ipilimumab + dacarbazine (19,3 versus 8,1 mois). Le nombre de décès était diminué de 28 %.

Cependant, ce traitement a des effets indésirables immunologiques potentiellement graves à type de colite, thyroïdite, hypophysite, etc.

L'ipilimumab bénéficie actuellement d'une autorisation de mise sur le marché à la dose de 3 mg/kg. Des essais sont en cours pour évaluer la posologie de 10 mg/kg.

Anti-PD-1, un nouveau traitement dans le mélanome métastatique

La molécule PD-1 (*Programmed Death-1*) est impliquée dans la régulation du système immunitaire tissulaire. Les cellules tumorales du mélanome expriment à leur surface le ligand de PD-1: PD-L1. L'activation de la voie PD-1 entraîne une inhibition de la réponse lymphocytaire à la suite de l'induction d'une anergie ou d'une apoptose des lymphocytes T. Un anticorps bloquant cette voie, soit par l'intermédiaire du récepteur, soit par l'intermédiaire du ligand, inhibe ce processus d'échappement.

En 2012, un anti-PD-1, le BMS-936558, a été évalué chez 296 patients (104 atteints d'un mélanome, 122 d'un cancer du poumon, 34 d'un cancer du rein, 17 d'un cancer de la prostate et 19 d'un cancer colorectal), dans une étude de phase I (12). La molécule était administrée par voie intraveineuse à 4 reprises toutes les 2 semaines. Après 8 semaines

de traitement, un nouveau cycle pouvait être débuté en cas de stabilisation de la maladie ou en cas de maladie lentement évolutive. Parmi les 104 patients atteints de mélanomes inclus, 74 % avaient reçu 1 à 2 lignes de traitement et 26 % au moins 3 lignes de traitement. Soixante-quatre pour cent des patients avaient reçu une immunothérapie et 8 % un inhibiteur de BRAF. Cinq doses d'anticorps ont été évaluées (de 0,1 à 10 mg/kg), sans que la DMT soit atteinte. Vingt pour cent des malades ont présenté une toxicité de grade 3-4 à type de lymphopénie, d'asthénie, de diarrhées, de douleurs abdominales et d'augmentation du taux de lipase. Trois décès (pour 2 malades atteints d'un cancer du poumon et 1 de cancer colorectal) sont survenus en relation avec le développement d'une pneumopathie interstitielle, sans que l'on puisse établir de lien entre cette toxicité potentielle et la dose administrée ou le nombre d'injections reçues.

Vingt-six patients (28 % des patients atteints de mélanomes) ont présenté une réponse clinique, dont 18 recevaient un traitement depuis plus de 1 an au moment de l'analyse intermédiaire et 13 présentaient une réponse clinique depuis plus de 1 an. Six malades (6 % des patients atteints de mélanomes inclus) ont présenté une stabilisation de la maladie de plus de 24 semaines.

Au total, 142 malades de cette étude ont bénéficié de l'évaluation du niveau d'expression de PD-L1. Dix-sept patients ne présentaient pas de tumeurs exprimant à l'état de base PD-L1. Aucun de ces 17 patients n'a présenté de RO. Neuf des 25 malades présentant une surexpression de PD-L1 ont présenté une RO. À la différence de l'ipilimumab, il semble donc y avoir un marqueur prédictif de la réponse au traitement par anti-PD-1.

Une autre étude de phase I (13), concernant cette fois-ci le ligand de PD-1 (PD-L1), a inclus 207 malades, dont 55 atteints de mélanomes. La molécule était administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines durant un cycle de 6 semaines, avec une augmentation progressive des doses: 0,3, 1, 3 puis 10 mg/kg. De nouveaux cycles étaient possibles selon la réponse. Cinquante-six pour cent des mélanomes inclus avaient déjà reçu une immunothérapie, et 9 % un inhibiteur de BRAF. Neuf pour cent des malades ont présenté une toxicité de grade 3-4 (réaction lors de la perfusion, asthénie). Neuf patients atteints de mélanomes ont présenté une RO, dont 3 réponses complètes. Quatorze avaient une maladie stable à la vingt-quatrième semaine. Le taux de SSP était de 42 %.

Le taux de réponse variait selon la dose administrée : 6 % pour la dose de 1 mg/kg, 26 % pour la dose de 3 mg/kg et 19 % pour la dose de 10 mg/kg. La durée de la réponse était comprise entre 2,8 et 23,5 mois. D'autres études de phase I sont en cours.

Vismodégib : une avancée pour les carcinomes basocellulaires inopérables

Le vismodégib, inhibiteur de la voie Hedgehog, a montré des résultats très prometteurs dans une étude de phase II (ERIVANCE). Ces résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* (14). Cent quatre patients ont été traités par vismodégib jusqu'à progression ou toxicité (durée médiane de 10 mois). Le taux de RO était de 30,3 et 42,9 % respectivement pour les carcinomes basocellulaires métastatiques et les carcinomes basocellulaires localement avancés, avec une durée médiane de réponse de 7,6 mois et une SSP de 9,5 mois identiques dans les 2 groupes (tableau II). Les effets indésirables notés étaient des crampes musculaires (68 %), l'alopecie (64 %), la dysgueusie (51 %) et la perte de poids (46 %), mais les événements de grade 3 ou 4 étaient rares (5 % de perte de poids, 4 % de crampes musculaires, 4 % de fatigue, 1 % de nausées, 3 % de diminution de l'appétit et 1 % de diarrhées). Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté.

Mébutate d'ingénol, un nouveau traitement des kératoses actiniques

Le mébutate d'ingénol (ou PEP005) a montré des résultats encourageants dans plusieurs études de

Tableau II. Principaux résultats de l'étude ERIVANCE, qui a évalué le vismodégib dans le carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique.

	Cancer basocellulaire métastatique (n = 33)	Cancer basocellulaire localement avancé (n = 63*)
Réponse objective, n (%)	10 (30,3)	27 (42,9)
IC ₉₅ du taux de réponse objective	15,6-48,2	30,5-56,0
Maladie stable, n (%)	21 (63,6)	24 (38,1)
Progression, n (%)	1 (3)	8 (12,7)
Données manquantes, n (%)	1 (3)	4 (6,3)
Durée médiane de la réponse (mois)	7,6	7,6
Médiane de survie sans progression (mois)	9,5	9,5
Bénéfice clinique**, n (%)	25 (76)	47 (75)
Durée de traitement (mois) médiane (étendue)	10,0 (0,7-16,4)	9,7 (1,1-18,7)
Patients sous traitement à la date d'analyse, n (%)	19 (57,6)	32 (45,1)

* Huit patients non évaluables pour cause de cancer basocellulaire non confirmé histologiquement.

** Existence d'une réponse à un moment quelconque de l'étude et stabilisation de la maladie pendant au moins 24 semaines.

phase III portant sur le traitement des kératoses actiniques. Ce traitement se présente sous la forme d'un gel appliqué à la concentration de 0,05 % 1 fois par jour durant 2 jours sur le tronc. Sur le visage, l'application se fait durant 3 jours, à raison d'une fois par jour à la posologie de 0,015 %. À 57 jours, l'étude versus placebo a constaté une réponse complète dans 42,2 % des cas et une réponse partielle dans 63,9 % des cas, versus 3,7 et 7,4 % respectivement dans le groupe placebo pour les kératoses actiniques du visage. Pour les kératoses actiniques du tronc, la rémission était complète dans 34,1 versus 4,7 % des cas. La rémission était partielle dans 49,1 versus 6,9 % des cas. L'effet indésirable majeur était une réaction locale entre le troisième et le huitième jour, qui régressait spontanément (15). ■

@ Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr



ONCOLOGIE ET DERMATOLOGIE

Retrouvez les coups de cœur en oncologie 2012

www.edimark.fr/diaporamas/CConco/2013

Références bibliographiques (Oncologie et dermatologie : quoi de neuf en 2012 ?)

1. Kelleher FC, Solomon B, McArthur GA. Molecular therapeutic advances in personalized therapy of melanoma and non-small-cell lung cancer. *J Pers Med* 2012;2:35-49.
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
3. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366(8):707-14.
4. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-65.
5. Long GV, Trefzer U, Davies MA et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1087-95.
6. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140(2):209-21.
7. Nazarian R, Shi H, Wang Q et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468(7326):973-7.
8. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367(18):1694-703.
9. Martinez-Garcia M, Banerji U, Albanell J et al. First-in-human, phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RO5126766, a first-in-class dual MEK/RAF inhibitor in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(17):4806-19.
10. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517-26.
11. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2012;363(8):711-23.
12. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443-54.
13. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2455-65.
14. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366(23):2171-9.
15. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012;366(11):1010-9.