

NOUVEAUX PARADIGMES ET MÉTAPHORES DU TRAITEMENT DU MÉLANOME CUTANÉ

G.E. PIÉRARD (1, 2), J.L. NIZET (3), P. HUMBERT (4)

RÉSUMÉ : Au cours des récentes années, de nouveaux médicaments ont été offerts pour le traitement du mélanome cutané avancé et, en particulier, de ses métastases. Ils apportent des bénéfices qualifiés de modestes par certains malgré leur présentation en tant qu'innovations par divers médias et par quelques médecins et biologistes élevés au rang de leaders d'opinion. Malheureusement, l'emploi de descripteurs inflationnistes de l'efficacité des médicaments entraîne certaines incompréhensions parmi les cliniciens en charge de ces patients. A ce jour, le vémurafénib, l'ipilimumab, le pembrolizumab et le nivolumab ont démontré leurs activités relatives dans le contrôle du mélanome avancé. Le bénéfice escompté par certains marqueurs de substitution de l'efficacité est magnifié et idéalisé par rapport aux attentes de beaucoup de patients. Les avancées thérapeutiques récentes procurent un accroissement de quelques mois à la survie médiane. Des traitements combinés pourraient améliorer le bénéfice dès à présent atteint.

MOTS-CLÉS : Mélanome - Métastase - Traitement ciblé - Marqueur de substitution de l'efficacité - MAP kinase

NEW PARADIGMS AND METAPHORS IN CUTANEOUS MELANOMA TREATMENT

SUMMARY : In recent years, new drugs have been designed for treating advanced cutaneous malignant melanoma, in particular the metastases. They afford modest benefits despite the fact they are commonly heralded as breakthroughs in the lay press and by some medical opinion leaders. Unfortunately, the use of inflated descriptors of the drug efficacy leads to misunderstandings among the clinicians in charge of patients. Currently, vemurafenib, ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab have demonstrated their relative activity in the control of advanced malignant melanoma. The results expected from surrogate markers of efficacy are magnified and idealized regarding the expectations from many patients. The recent therapeutic advance improves the median overall survival for a few months. Some combined treatments could possibly boost the current beneficial effects.

KEYWORDS : Melanoma - Metastasis - Targeted therapy - Surrogate markers of efficacy - MAP kinase

INTRODUCTION

Aujourd'hui, le mélanome cutané apparaît comme un cancer dont l'oncogenèse est particulièrement complexe. Il touche près de 68.000 personnes en Europe, dont environ 8.000 sont à un stade avancé de la maladie. Ce cancer est grevé d'un pronostic défavorable. La survie médiane est de l'ordre de 7 à 9 mois, avec une survie d'à peine 10 % à 5 ans (1). Les générations passées ont vécu une phase ancestrale de l'oncodermatologie qui se limitait à quelques cytostatiques, dont la dacarbazine (DTIC), le fôtémustine et le témozolomide qui semblaient utiles, mais probablement illusoire dans la phase métastatique du mélanome. En accompagnement aux progrès réalisés en biologie moléculaire (2-4), la dernière décennie a vu le développement de nouveaux traitements ciblés, ainsi que l'introduction de l'immunothérapie dans cette indication. Les bénéfices attendus

sont sans commune mesure et bien supérieurs à ceux atteints par la chimiothérapie. De fait, des présentations enthousiastes se sont égrainées ces dernières années dans divers médias. D'autres présentations apparaissent plus nuancées (5, 6).

LE MÉLANOME CUTANÉ AVANCÉ

Pour les stades I et II de la classification TNM du mélanome, les tumeurs primitives sont isolées sans extension métastatique reconnue de type loco-régional ou à distance. L'épaisseur tumorale mesurée sous le microscope (indice de Breslow) garde toute sa valeur, alors que le niveau d'invasion selon Clark est en partie abandonné et remplacé par l'indice mitotique correspondant au nombre de mitoses par mm² de tissu tumoral. L'indice mitotique est un aspect du fonctionnement du cycle de prolifération cellulaire. Deux aspects particulièrement attractifs de la recherche translationnelle sont impliqués pour le mélanome de stade IV. Le premier aspect concerne les mutations initiatrices du mélanome (4). Le second a trait à la modulation thérapeutique de l'immunité antitumorale. Chaque mélanome est perçu comme une néoplasie hétérogène dans la composition de ses cellules, tant sur les plans microscopiques, que génétiques, immunologiques et réactionnels face aux tentatives thérapeutiques visant à son éradication (7-9). Cette hétérogénéité est

(1) Chargé de Cours honoraire, Laboratoire de Bioingénierie et d'Imagerie cutanée, Département des Sciences Cliniques, Université de Liège.

(2) Professeur honoraire, (4) Professeur, Chef de Service, Hôpital Saint-Jacques, Service de Dermatologie, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(3) Chef de Service, Hôpital Universitaire de Liège, Service de Chirurgie Plastique, Maxillo-Faciale et Microchirurgie.

d'autant plus marquée que la tumeur progresse dans son évolution. Selon le type clinique des mélanomes cutanés, certaines mutations sont attendues au niveau du génome des cellules néoplasiques (4). Il a été montré que 40 à 60 % des mélanomes sporadiques portent des mutations activatrices de BRAF, un gène codant une sérine/thréonine kinase intervenant dans la voie de signalisation des MAP-kinases (3). La majorité des mutations de BRAF (90 %) associées à la prolifération tumorale correspond, en fait, à une mutation ponctuelle récurrente (V600E). Il en résulte un grand intérêt thérapeutique au ciblage de la voie RAS/BRAF/MEK/ERK.

Cependant, chaque mélanome n'est pas uniforme dans ses caractéristiques génétiques. Certaines cellules expriment une mutation typique, alors que d'autres en sont indemnes ou présentent une autre anomalie génétique distincte (4). Ce phénomène est également reconnu de longue date par des observations immunohistochimiques et, parfois, par l'aspect cytologique.

Dès lors, tout traitement ciblé sur un état fonctionnel ou une structure moléculaire particulière va entraîner une régression tumorale souvent partielle de la tumeur visée, sans induire la régression totale de la tumeur. Ce processus existe à l'état natif en l'absence de médicaments. Il explique les régressions tumorales partielles, la dormance métastatique pendant plusieurs années et le phénomène de «maladie qui couve» («snouldering disease») (10, 11). Ce phénomène a également été rapporté après applications de dinitrochlorobenzène (DNCB) sur des mélanomes cutanés (12).

DESCRIPTION DE L'EFFET DE MÉDICAMENTS VISANT LE MÉLANOME

Il en résulte que, par le passé, force était de reconnaître qu'aucun traitement n'avait jamais fait la preuve de son intérêt en termes d'augmentation de la survie globale au cours du mélanome avec métastases non accessibles à la résection chirurgicale. Seule une réponse inconstante (moins de 15 % des cas) s'avérait habituellement incomplète et transitoire. Le diagnostic de mélanome polymétastatique était donc associé à un pronostic de décès inéluctable dans un délai de quelques mois.

L'objectif ultime théorique serait d'éradiquer le mélanome, ce qui est actuellement inaccessible. Un autre objectif serait de rendre la vie moins affectée par la maladie (13). En pratique, l'industrie pharmaceutique et les agences de

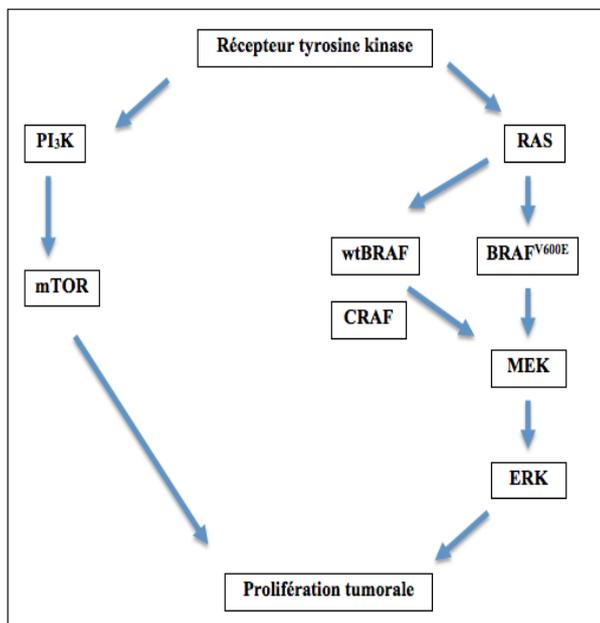
contrôle des médicaments utilisent des marqueurs de substitution de l'efficacité, «les surrogate markers». Un de ceux-ci est la réponse tumorale après un temps limité de traitement. On teste de la sorte la régression partielle possible d'une tumeur donnée sur des clichés d'imagerie médicale. Toutes les métastases chez un patient ne réagissent pas d'une manière égale et uniforme. De plus, ce paramètre n'est pas un indicateur de la survie sans progression (progression-free-survival ou PFS) et du temps jusqu'à la progression (TIP). La PFS mesure le temps depuis l'assignation d'un patient à un traitement jusqu'à ce que la maladie progresse ou que le patient décède de son cancer. La PFS rend compte d'une diminution du volume de la tumeur ou de sa stabilisation. L'OS (overall survival) est le temps depuis l'assignation thérapeutique jusqu'au décès quelle qu'en soit la cause. L'OS implique tous les traitements utilisés.

Comme les marqueurs de substitution de l'efficacité apportent un éclairage souvent optimisé du pronostic évolutif de la maladie, l'expression des résultats est parfois inappropriée et encombrée de superlatifs et de métaphores (5, 14). Ceux-ci se placent dans le contexte particulier du cancer de la peau dont la fréquence est en constant accroissement et qui s'avère potentiellement fatal. L'espoir se conforte ainsi à chaque avancée thérapeutique, particulièrement dans les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES DANS LE MÉLANOME CUTANÉ

Au cours des dernières années, l'accent a particulièrement été orienté vers les classes des thérapies ciblées et des inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité (checkpoint inhibitors) (15, 16). Les études citées se font sur des cultures de cellules *in vitro*, chez l'animal (souris) ainsi que chez l'Homme selon des observations précliniques et cliniques. Les méthodes adaptées aux nouveaux traitements encouragent l'emploi de superlatifs et de métaphores sans pour autant les justifier pleinement. Porter ces médicaments au pinacle implique cependant le risque de décevoir les patients qui n'ont pas les mêmes critères d'efficacité que les marqueurs de substitution utilisés par les experts de l'industrie pharmaceutique. La survie globale, l'OS, n'est pas nécessairement en relation directe avec le taux de réponse tumorale sur une période relativement courte de suivi qui se limite parfois à une année, ou moins encore.

TABLEAU I. VOIES DES MAP KINASES



Améliorer l'OS et la qualité de vie sont des objectifs réellement espérés pour les patients.

A l'heure actuelle, quelques options thérapeutiques sont offertes aux patients atteints d'un mélanome avancé. Les principales sont la chirurgie, les thérapies ciblées, la chimiothérapie et l'immunothérapie.

Parmi les anomalies génétiques décelées dans le mélanome, c'est la voie des MAP kinases (3, 4) qui est au centre de l'intérêt scientifique (Tableau I). La mutation du gène BRAF (V600E et, accessoirement, V600K, V600D et V600 F) apparaît primordiale (4). Les autres mutations d'importance touchent NRAS et C-KIT. Par ces mutations, l'activation de la voie MAP kinase conduit à une prolifération incontrôlée des mélanocytes néoplasiques. Certaines caractéristiques anatomo-cliniques du mélanome primitif ont été associées à la présence de BRAF muté (Tableau II). Parmi celles-ci, un index mitotique élevé et une localisation tronculaire de la tumeur ont été soulignés. Les inhibiteurs du BRAF et du MEK constituent les piliers de la stratégie thérapeutique du mélanome cutané sporadique. Les inhibiteurs des freins immunitaires sont, eux aussi, impliqués. Parmi les thérapies ciblées, on retrouve la voie métabolique de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Celle-ci active l'AKT (protéine kinase B) qui, elle-même, agit sur mTOR impliqué dans la prolifération et la survie des cellules. Une dérégulation des gènes

TABLEAU II. PRINCIPALES MUTATIONS RENCONTRÉES DANS LES MÉLANOMES

Mélanome se développant au niveau d'une zone qui n'est pas photo-exposée de façon chronique	50 % BRAF 20 % NRAS	0 % C-KIT
Mélanome se développant au niveau d'une zone photo-exposée de façon chronique	10 % BRAF 10 % NRAS	2 % C-KIT
Mélanome des muqueuses	5 % BRAF 15 % NRAS	20 % C-KIT
Mélanome acrolentigineux	15 % BRAF 15 % NRAS	15 % C-KIT
Mélanome choroïdien	25 % GNAQ	55 % GNA11

codant pour une de ces kinases ou la perte de PTEN, qui inhibe la voie entre PI3K et AKT, favorisera la croissance tumorale.

VÉMURAFÉNIB

Le vémurafénib (Zeboraf®) est un inhibiteur de la BRAF kinase oncogène. Il est actif lorsque le mélanome contient la mutation BRAF V600E. Les médianes de l'OS et de la PFS sont significativement accrues, mais restent néanmoins modérées, avec une PFS communément inférieure à 8 mois (3, 6).

Les effets indésirables du vémurafénib concernent des arthralgies, une asthénie et une photosensibilité sévère se manifestant chez environ 12 % des patients. Des carcinomes spinocellulaires et des kératoacanthomes surviennent chez 15 à 30 % des patients traités. Une autre réserve à l'utilisation de cette biothérapie est l'existence d'une résistance clinique au vémurafénib qui survient après une durée médiane d'environ 6 mois, et très fréquemment avant 2 ans de traitement. Cet échappement thérapeutique est attribué à l'émergence de nouvelles mutations dans la filière des MAP kinases ou dans d'autres voies biologiques. Par ailleurs, la levée du blocage de la voie MAP kinase est possible par un mécanisme impliquant, notamment, la formation d'hétérodimères CRAF ou d'hétérodimères CRAF/BRAF capables d'activer MEK, puis ERF. Un mélanome induit par le vémurafénib peut ainsi apparaître (3).

IPILIMUMAB

La molécule CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4) constitue la cible spécifique de l'ipilimumab (Yervoy®) (6, 17), qui est un anticorps monoclonal entièrement humain potentialisant l'activité antitumorale

des cellules T cytotoxiques (6). Cette biothérapie, administrée par voie intraveineuse, est active indépendamment de toute mutation génétique. Au début du traitement, chez certains patients, une hypertrophie tumorale peut apparaître en imagerie médicale. Il s'agirait d'une réaction inflammatoire où un afflux de lymphocytes participerait à l'accroissement volumétrique global. L'allongement médian de l'OS est de l'ordre de 4 mois par rapport à la vaccination gp100 contre le mélanome. Les effets indésirables de l'ipilimumab sont de nature immunologique. La toxicité est d'ordre dermatologique, gastro-intestinale, hépatique et endocrinienne.

PEMBROLIZUMAB

Le récepteur-1 de la mort cellulaire programmée (PD-1) interagit avec les ligands PD-L1 et PD-L2 (Programmed Death Ligand 1 et 2). Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité lymphocytaire T, ce qui contrôle la réponse immunitaire. Les ligands PD-L1 et PD-L2 sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigènes, ainsi que dans les tumeurs et les cellules de leur microenvironnement. La liaison du PD-1 à ses ligands freine la prolifération des lymphocytes T et stimule la production de diverses cytokines.

L'immunothérapie du mélanome a évolué avec l'introduction d'inhibiteurs des PD-1 (16). Le pembrolizumab (Keytruda®), agissant comme inhibiteur des points de contrôle de l'immunité (checkpoint inhibitor), est, comme d'autres agents de cette classe thérapeutique, habituellement bien toléré par les patients. Des troubles inflammatoires sont cependant possibles (18). Le pembrolizumab est rapporté être plus efficace que l'ipilimumab (19).

NIVOLUMAB

Le nivolumab (Opdivo®) est un autre agent de l'immunothérapie voisin du pembrolizumab. Son efficacité et sa tolérance apparaissent plus favorables que celles rapportées pour l'ipilimumab (20,21). Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain Ig G4 qui favorise la réponse lymphocytaire T et, notamment, une réponse anti-tumorale. Lors d'une étude comparative entre le nivolumab et la carbamazépine dans le mélanome avancé, la réponse, après un an de suivi, s'élevait à près de 73 % dans le groupe nivolumab. La PFS médiane était de 5,1 mois dans le groupe nivolumab, alors qu'elle n'atteignait que 2,2 mois sous dacarbazine. Le

nivolumab, à la dose de 3 mg/kg IV toutes les deux semaines, a permis, à près de 60 % des patients atteints d'un mélanome avancé, d'être en vie après 2 ans de suivi (20).

En combinant l'administration de nivolumab et d'ipilimumab, l'activité antitumorale est accrue avec un allongement de la PFS (22, 23). Il est difficile de comparer les résultats immunohistochimiques de la mise en évidence de PDL-1 dans une confrontation entre le nivolumab et le pembrolizumab, car la standardisation des méthodes est actuellement inopérante.

CONCLUSIONS

A ce jour, les interventions médicales efficaces contre le mélanome cutané se limitaient à la prévention, au dépistage (aléatoire), et au diagnostic précoce de la tumeur primitive suivi d'une exérèse chirurgicale bien conduite. Seul un diagnostic précoce d'un mélanome à croissance lente et d'une épaisseur inframillimétrique peut faire espérer une survie prolongée à la suite d'une exérèse chirurgicale (24-26).

Les avancées thérapeutiques ont progressé pour le mélanome cutané au stade avancé. Nous avons maintenant des médicaments qui ont un effet modéré sur le processus tumoral avec un allongement de la survie, sans cependant, actuellement, espérer une disparition complète du cancer et aboutir à une guérison.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al.— Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4738-4745.
2. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— HOX gene aberrant expression in skin melanoma : A review. *J Skin Cancer*, 2012, 707260.
3. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Leonard B, et al.— La cascade des MAP kinases: traitements ciblés en cancérologie cutanée. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 650-654.
4. Piérard G, Piérard-Franchimont C, Humbert P, et al.— Streamlining molecular pathobiology of malignant melanoma. *Austin J Cancer Clin Res, Oncol Rev*, sous presse.
5. Lorigan P, Eisen T, Hauschild A.— Systemic therapy for metastatic malignant melanoma--from deeply disappointing to bright future? *Exp Dermatol*, 2008, **17**, 383-394.
6. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le mélanome métastatique: un vent d'espoir porté par l'ipilimumab et le vemurafenib. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 64-68.

7. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Delvenne P.— Malignant melanoma and its stromal nonimmune microecosystem. *J Oncol*, 2012, 584219.
8. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, et al.— Le mélanome cutané: une seule maladie? *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 458-460.
9. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Le mélanome cutané sporadique au-delà de sa classification normative. Playdoyer prenant en compte son particularisme évolutif. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 277-281.
10. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Reginster M-A, et al.— Smouldering malignant melanoma and metastatic dormancy: an update and review. *Dermatol Res Pr*, 2012, 461278.
11. Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Delvenne P, et al.— Dormancy of growth-stunted malignant melanoma: sustainable and smoldering patterns. *Oncol Rev*, 2014, **8**, 54-59.
12. Piérard GE, Henry C, Franchimont C, et al.— Immunotherapy by dinitrochlorobenzene of melanomas of the skin. II- Histology of the cytotoxic effect. *Pathol Malig melanoma*, Ed AB Ackerman, Publ Masson, New York, 1981, 373-385.
13. Bourguignon R, Lesuisse M, Piérard GE, et al.— Quant tout va à à vau-l'eau. Evolution cataclysmique d'un mélanome à croissance rapide. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 117-120.
14. Abola M V, Prasad V.— The use of superlatives in cancer research. *JAMA Oncol*, 2016, **2**, 139-141.
15. Trivedi MS, Hoffner B, Winkelmann JL, et al.— Programmed death 1 immune checkpoint inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2015, **13**, 858-868.
16. Yun S, Vincelette ND, Green MR, et al.— Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med*, Epub, 2016, 11.
17. Piérard GE, Aubin F, Humbert P.— Ipilimumab, a promising immunotherapy with increased overall survival in metastatic melanoma? *Dermatol Res Pr*, 2012, 182157.
18. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, et al.— Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol*, 2016.
19. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al.— Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA*, 2016, **315**, 1600-1609.
20. Brahmer J, Hammers H, Lipson E.— Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol*, 2015, **11**, 1307.
21. Robert C, Long G, Brady B, et al.— Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 320-330.
22. Larkin J, Chiarion-Sileni J, Gonzalez R, et al.— Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015, **16**, 375-384.
23. 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.
24. Hermanns-Lê T, Piérard S.— Streamlining cutaneous melanomas in young women of the Belgian Mosan region. *Biomed Res Int*, 2014, 320767.
25. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Piérard SL, et al.— In vivo skin fluorescence imaging in young Caucasian adults with early malignant melanomas. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2014, **7**, 225-230.
26. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, et al.— Regarder dans une boule de cristal et dépister des sujets à risque pour le mélanome cutané. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 446-449.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : gerald.pierard@ulg.ac.be