

ACTUS JDP 2014

PARTAGEONS L'ACTUALITÉ EN DERMATOLOGIE !

QUOI DE NEUF EN CANCEROLOGIE CUTANÉE

MELANOMES METASTATIQUES : ON N'ARRÊTE PAS LE PROGRES

Le bénéfice apporté par les nouvelles immunothérapies et les combinaisons anti-BRAF anti-MEK se confirme.



En 2014, le traitement du mélanome métastatique occupe une fois de plus le devant de la scène.

Après la révolution de l'immunothérapie par l'anti-CTLA-4 ipilimumab, les immunothérapies de deuxième génération par les anti-PD-1 nivolumab et pembrolizumab « montrent des résultats jamais vus en immunothérapie », estime *Thomas Jouary* (Hôpital François Mitterrand, Pau et Hôpital Saint-André, Bordeaux)

En particulier les réponses sont fréquentes et de longue durée (40% de réponse, survie médiane non atteinte). Ces effets mis en évidence dans des essais de phase 1 ont été jugés suffisants pour justifier des ATU de cohorte pour ces deux médicaments en France.

Les résultats des trois premiers essais de phase 3 de combinaisons anti-BRAF et anti-MEK étaient très attendus. Cette association augmente significativement la

survie sans récurrence chez les patients ayant un mélanome muté BRAF : 9,9 mois pour la combinaison vémurafénib + cobimétinib contre 6,2 mois pour le vémurafénib seul, dans le premier essai ; 9,3 mois pour la combinaison dabrafénib + tramétinib contre 8,8 mois pour le dabrafénib seul dans le second, et 11,4 mois pour l'association dabrafénib + tramétinib comparée à 7,4 mois pour le vémurafénib seul dans le troisième.

Le vémurafénib a fait également la preuve d'une certaine efficacité sur les métastases cérébrales symptomatiques, en échec de traitement, dans une première étude ouverte incluant 24 patients ayant un mélanome avec mutation BRAF. D'autres travaux ont aussi montré une tolérance acceptable de l'association radiothérapie et vémurafénib, mais sur des effectifs limités.

La moitié environ des patients ont une résistance primaire au vémurafénib et au dabrafénib et le développement d'une résistance secondaire semble inéluctable. Les mutations à l'origine de ces résistances sont de mieux en mieux connues, sans qu'il n'y ait pour l'instant de retombées cliniques concrètes. Les effets secondaires des inhibiteurs de BRAF sont également une préoccupation d'autant plus légitime que l'espérance de vie des patients s'allonge. À côté du risque de polypes, de nouveaux mélanomes BRAF sauvage et de cancers liés à des mutations RAS (cancer du côlon, cancer du pancréas, leucémie), un premier cas de syndrome de Lyell et plusieurs cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été décrits. En revanche, une étude démontre que le dabrafénib ne se contente pas d'allonger la survie sans progression, mais améliore également la qualité de vie.

La technique du ganglion sentinelle est très discutée dans le mélanome localisé. La grande étude prospective américaine de Morton et coll. montre, à 10 ans de suivi, une absence de bénéfice sur la survie spécifique sur l'ensemble des patients, un bénéfice en sous-groupe pour les patients avec métastases ganglionnaires et mélanome épais ou intermédiaire, et aucun bénéfice pour les patients sans métastases ganglionnaires. Au total, la technique reste une option à discuter au cas par cas et idéalement dans un protocole d'essai thérapeutique.

Une campagne de formation des généralistes au dépistage précoce du mélanome semble démontrer le bien-fondé de cette approche : l'incidence des mélanomes épais a diminué après la campagne. Dans ce domaine, la prévention et le dépistage des cancers cutanés restent des missions incombant à chaque dermatologue libéral ou hospitalier en assurant un parcours de soin efficace et l'accès des patients à un dépistage précoce.

D'après la communication de Thomas Jouary (Hôpital François Mitterrand, Pau et Hôpital Saint-André, Bordeaux)