

# LE MÉLANOME MÉTASTATIQUE : un vent d'espoir porté par l'ipilimumab et le vémurafénib

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), G.E. PIÉRARD (3)

**RESUME :** La prise en charge du patient atteint d'un mélanome cutané repose sur la reconnaissance d'une stratification précise des différents stades de la maladie. Les critères histopronostiques viennent d'être affinés. De plus, la recherche translationnelle a abouti à l'élaboration de nouveaux traitements qui semblent enfin efficaces, du moins dans une phase transitoire du stade métastatique. Cette avancée thérapeutique procure un accroissement de quelques mois de la survie médiane. Des traitements combinés pourraient améliorer le bénéfice attendu.

**MOTS-CLÉS :** MAP kinase - Mélanome - Ipilimumab - Mutation BRAF - Vémurafénib - Facteur histopronostique

## METASTATIC MELANOMA :

SOME HOPE FROM IPIILIMUMAB AND VEMURAFENIB

**SUMMARY :** Treating a patient with cutaneous malignant melanoma relies on the recognition of a clever stratification of the distinct stages of the disease. The histopronostic criteria were recently revisited. In addition, translational research fueled the development of new treatments with at last increased efficacy in the metastatic stage. Such therapeutic advance improves the median overall survival for a few months. Some combined treatments could possibly boost the beneficial effects.

**KEYWORDS :** MAP kinase - Malignant melanoma - Ipilimumab - BRAF mutation - Vemurafenib - Histopronostic factor

## INTRODUCTION

A l'heure actuelle, le mélanome cutané touche près de 68.000 personnes en Europe, dont 8.000 sont à un stade avancé de la maladie. Ce cancer a tous les attributs qui font froid dans le dos. Son incidence ne cesse de croître dans la population, et sa dangerosité est exceptionnelle puisque le risque métastatique s'affirme dès que la tumeur primitive a atteint une épaisseur de l'ordre du millimètre. Le mélanome est responsable d'environ 80% des décès dus aux cancers cutanés. Jusqu'à ce jour, les seules interventions médicales efficaces se limitaient à la prévention, au dépistage (aléatoire), et au diagnostic précoce du mélanome primitif, suivi d'une exérèse chirurgicale bien conduite. La méthode du ganglion sentinelle présente un intérêt, non pas thérapeutique, mais à visée pronostique.

Une fois le stade métastatique engagé, les traitements disponibles à ce jour n'apportent que des résultats globalement médiocres, même si quelques patients en tiraient un bénéfice indéniable. Aujourd'hui, le vent semble avoir tourné, la citadelle réputée imprenable du mélanome métastatique est prise à revers et le cheval de Troie vient d'être installé. Les études disponibles tout récemment rapportent des succès thérapeutiques sans appel, et elles suscitent un grand espoir pour les temps prochains. Il est l'heure de

revoir notre stratégie dans la prise en charge du patient atteint d'un mélanome à un stade avancé de son évolution.

## CLASSIFICATION HISTOPRONOSTIQUE DU MÉLANOME (AJCC 2009)

Une réactualisation de la classification histopronostique du mélanome a été présentée par «l'American Joint Committee on Cancer» (AJCC). Il s'agit de la 7<sup>ème</sup> version datant de décembre 2009 (1). Cette actualisation n'est pas un simple exercice de tautologie. Il s'agit de gérer l'évolution conceptuelle de ce néoplasme en fonction de l'affinement de l'identification de nouveaux facteurs pronostiques. L'intérêt est de pouvoir classer les patients dans des groupes homogènes au regard du pronostic évolutif. Par rapport à la classification précédente du mélanome datant de 2001, quelques précisions ont été maintenant introduites.

## CLASSIFICATION TNM ET DÉFINITION DES STADES

La classification TNM du mélanome reste inchangée (Tableau I). Pour les stades I et II de la maladie, correspondant à des tumeurs primitives isolées sans extension métastatique de type loco-régional ou à distance, l'épaisseur tumorale mesurée sous le microscope (indice de Breslow) garde toute sa valeur. C'est la combinaison des diverses évaluations du TNM qui détermine le stade de la maladie (Tableau II).

Au rang des nouveautés, le niveau d'invasion selon Clark est abandonné pour les mélanomes de stade T1. Il est remplacé par l'indice mito-

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Service, Service de Dermatologie, CHR hutois.

(3) Chargé de Cours honoraire, Université de Liège et Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

TABLEAU I. CLASSIFICATION TNM DU MÉLANOME

Classification T	Epaisseur (Breslow en mm)	Ulcération/mitoses
Tis	in situ	0
T1	≤ 1 mm	a. sans ulcération et avec mitoses < 1/mm <sup>2</sup> b. avec ulcération et/ou mitoses ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1,01 à 2 mm	a. sans ulcération b. avec ulcération
T3	2,01 à 4 mm	a. sans ulcération b. avec ulcération
T4	> 4 mm	a. sans ulcération b. avec ulcération
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques	Masse métastatique ganglionnaire
N1	1 ganglion	a. micrométastase b. macrométastase
N2	2 à 3 ganglions	a. micrométastases b. macrométastases c. métastase(s) en transit/satellite(s) sans ganglion métastatique
N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 4 ganglions</li> <li>• ou conglomérat d'adénopathies</li> <li>• ou métastase(s) en transit/satellite(s) avec ganglion métastatique</li> </ul>	
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sériques
M1a	Métastase(s) cutanée(s), sous-cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance	Normal
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s)*	Normal
M1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toute(s) autre(s) métastase(s) viscérale(s)</li> <li>• Toute localisation métastatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal</li> <li>• Elevé</li> </ul>
* isolée(s) ou associée(s) à métastase(s) cutanée(s) et/ou sous-cutanée(s)		

tique correspondant au nombre de mitoses par mm<sup>2</sup> de tissu tumoral. L'indice mitotique est un aspect du fonctionnement du cycle de prolifération cellulaire qui était déjà utilisé depuis longtemps par divers laboratoires dont le nôtre (2, 3). D'autres indices prolifératifs ont également prouvé leur utilité (4-9).

La détermination précise de l'indice mitotique bénéficie de la mise en évidence par immunohistochimie de la p-histone H3 (9, 10). L'intérêt des indices prolifératifs réside dans l'identification des patients à haut risque parmi ceux qui sont porteurs d'un mélanome encore mince et diagnostiqué tôt dans son évolution. C'est le moyen de distinguer les mélanomes à croissance rapide de ceux qui sont à croissance lente au moment où le clinicien n'a pas d'argument à faire valoir. Dès lors, en toute logique, l'indication de la méthode du ganglion sentinelle pourrait être proposée chez des patients porteurs d'un mélanome au stade T1b selon le tableau II (11).

TABLEAU II. STRATIFICATION DES MÉLANOMES EN STADES

Stades	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b		
	T2a		
IIA	T2b		
	T3a		
IIB	T3b		
	T4a		
IIC	T4b	N1b ou N2b ou N2c	M0
IIIA	Tout T non ulcéré (T1 - 4a)		
IIIB	Tout T ulcéré (T1-4b)		
	Tout T non ulcéré (T1-4a)		
IIIC	Tout T ulcéré (T1-4b)	N3	M0
	Tout T		
IV	Tout T	Tout N	M1

*MICROMÉTASTASES LOCO-RÉGIONALES*

Le stade III du mélanome est défini par la présence de métastases qui restent circonscrites

à la peau, y compris l'hypoderme et/ou aux ganglions régionaux (Tableau II). Les micrométastases sont, à ce stade, cliniquement occultes

TABLEAU III. VOIES DES MAP KINASES

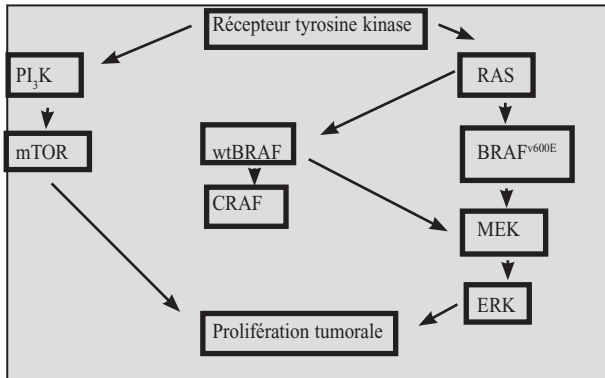


TABLEAU IV. PRINCIPALES MUTATIONS RENCONTRÉES DANS LES MÉLANOMES

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

et indétectables par les techniques d'imagerie *in vivo*. Seuls les examens microscopiques et immunohistochimiques de la peau péri-tumorale et des ganglions (y compris le ganglion sentinelle) sont contributifs (12, 13). Nous avons antérieurement défendu cette approche diagnostique (12), et notre position est actuellement confortée. La biologie moléculaire apporte un complément d'information qui peut s'avérer utile (14-16).

Le terme métastase en transit ou satellite est réservé aux îlots de cellules métastatiques de plus de 0,05 mm de diamètre, séparés de 0,3 mm au minimum de la tumeur primitive. La présence de micrométastases intracutanées est statistiquement corrélée à un ganglion sentinelle positif (12). Le pronostic reste cependant plus favorable en cas d'envahissement isolé de la peau.

#### MÉLANOME MÉTASTATIQUE GÉNÉRALISÉ

Le pronostic du mélanome au stade IV (Tableau II) est sombre, même si certaines localisations corporelles sont moins péjoratives

(Tableau I). Les survies à 1 an sont estimées à 62% pour M1a, 53% pour M1b et 33% pour M1c. L'élévation du taux des LDH sériques est un facteur complémentaire de mauvais pronostic.

Deux aspects particulièrement attractifs de la recherche translationnelle sont d'actualité pour le mélanome de stade IV. Le premier aspect concerne les mutations initiatrices du mélanome. Le second a trait à la modulation thérapeutique de l'immunité anti-tumorale.

#### BIOTHÉRAPIES CIBLÉES CONTRE LE MÉLANOME MÉTASTATIQUE

Aujourd'hui, quelques médicaments sont reconnus exercer un effet bénéfique dans la prise en charge du patient porteur d'un mélanome métastatique. La dacarbazine, l'interféron (IFN)- $\alpha$  et l'interleukine (IL)-2 en représentaient le paradigme, mais l'arrivée des biothérapies par ipilimumab et vémurafénib représente une autre approche pleine de promesses.

Sur le plan des anomalies génétiques décelées dans le mélanome, c'est la voie des MAP kinases qui est au centre de l'intérêt scientifique (Tableau III). La mutation du gène B-RAF (V600E et, accessoirement, V600K, V600D et V600F) semble primordiale (Tableau IV). Les autres mutations d'importance touchent N-RAS et Ckit. 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 B-RAF muté (15). Parmi elles, un indice mitotique élevé et une localisation tronculaire de la tumeur ont été soulignés.

Les cellules du mélanome peuvent être reconnues par les cellules dendritiques du système immunitaire. Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> activent des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> par l'entremise de IL-2. Ces cellules CD8<sup>+</sup> peuvent alors détruire les cellules néoplasiques. Cependant, les lymphocytes T régulateurs peuvent inhiber la réaction immunitaire. Le CTLA-4 est le « cytotoxique T-lymphocyte antigen-4 » situé au niveau des cellules T, où il est responsable d'une inhibition de leur activité.

#### VÉMURAFÉNIB

Le vémurafénib est un inhibiteur du B-RAF kinase oncogène. Pour être éligible dans les études cliniques actuelles, il faut pouvoir démontrer que le mélanome, dans un stade avancé non

résécable, contient la mutation B-RAF V600E. Administré par voie orale, le vémurafénib a montré des résultats prometteurs dans des études de phase I à III. L'effet thérapeutique se manifeste rapidement, en 2 à 3 semaines. Dès lors, les patients non répondeurs peuvent éventuellement être identifiés endéans les premiers mois. Les médianes de la survie globale (OS, overall survival) et de la survie sans progression (PFS, progression-free survival) ont été, de manière répétitive, significativement accrues, mais restent néanmoins modérées avec un PFS inférieur à 8 mois (17).

Les effets indésirables du vémurafénib comportent 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 la survenue d'une résistance clinique au vémurafénib après une durée médiane d'environ 6 mois, et très fréquemment avant 2 ans de traitement. Cet échappement thérapeutique est attribué au développement 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 C-RAF ou d'hétérodimères C-RAF/B-RAF capables d'activer MEK puis ERK (Tableau III). Ce mécanisme nécessite notamment une activation de RAS (14, 18). Le défi actuel repose donc sur l'identification des mécanismes de résistance et sur les stratégies d'associations thérapeutiques.

#### AUTRES BIOTHÉRAPIES DE LA VOIE MAP KINASE

Le dabrafénib est un autre inhibiteur de B-RAF V600E qui est en cours d'évaluation. Quelques autres biothérapies visant les MAP kinase sont également développées dans le cadre du mélanome. Parmi elles, l'inhibition ciblée de MEK bloque la voie MAP kinase en aval de l'étape B-RAF (Tableau III). Un traitement combiné dirigé contre B-RAF et MEK pourrait réduire le risque de développement indésirable de carcinomes spinocellulaires. Il faut remarquer que des essais antérieurs avec un inhibiteur multikinase avaient apporté des résultats décevants dans le traitement du mélanome.

#### IPILIMUMAB

CTLA-4 constitue la cible spécifique de l'ipilimumab, un anticorps monoclonal entièrement humain qui potentialise l'activité antitumorale

des cellules T. Cette biothérapie, administrée par voie intraveineuse, est active indépendamment de toute mutation génétique, en particulier celle touchant B-RAF. Au début du traitement, chez certains patients, une hypertrophie tumorale peut apparaître en imagerie médicale. Il s'agirait d'une réaction inflammatoire où l'influx de lymphocytes participerait à l'accroissement volumétrique global. L'allongement médian de la survie est de l'ordre de 4 mois par rapport à la vaccination gp100 contre le mélanome. Il s'agit d'une amélioration importante dans cette pathologie où la survie spontanée attendue n'est que de 6 à 9 mois (19, 20). Une optimisation thérapeutique est recherchée en combinant l'ipilimumab à d'autres agents tels que le bévécizumab et la dacarbazine (21).

Les effets indésirables de l'ipilimumab sont de nature immunologique. La toxicité est de type dermatologique, gastro-intestinale, hépatique et endocrinienne (22). Parmi ces réactions, la diarrhée et une colite constituent les effets indésirables les plus fréquents. Ils sont corrélés à une élévation du taux sérique d'IL-4. Des effets indésirables graves, parfois fatals, ont été rapportés.

#### INHIBITEURS CKIT

Les mutations de Ckit sont essentiellement présentes dans les mélanomes muqueux et acrolentigineux. Quelques études ont été réalisées dans le mélanome avec les inhibiteurs de tyrosine kinase avec des résultats globalement décevants. Actuellement le nilotinib reste en voie d'évaluation.

#### CONCLUSION

Les secrets du mélanome commencent à être percés. Nous entrons probablement dans une nouvelle ère qui verra des traitements combinés à base de biothérapies permettant de rendre espoir aux patients entrés dans une phase avancée de la progression du mélanome.

Le traitement des stades initiaux du mélanome repose exclusivement sur la chirurgie. L'intérêt des traitements adjuvants comme IFN- $\alpha$  n'est pas démontré car il n'y a pas d'amélioration de la survie globale, mais un allongement de la survie sans récurrence est possible. Pour les patients au stade IV, deux nouvelles biothérapies donnent actuellement des résultats prometteurs. L'ipilimumab a été approuvé par la FDA en 2011 et est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez des patients adultes ayant déjà reçu un traitement. Le

vémurafénib, également approuvé par la FDA, est porteur d'espoir chez les patients mutés au niveau du B-RAF, également comme traitement de deuxième ligne. Les résultats en sont spectaculairement rapides, mais de courte durée. Les mécanismes de résistance à cette molécule sont à l'étude de même que des traitements combinés avec ces deux nouvelles molécules ou avec l'un ou l'autre et des immunothérapies plus anciennes, comme l'IL-2 à haute dose. Quoi qu'il en soit, le traitement du mélanome avancé semble être entré dans une ère nouvelle.

## BIBLIOGRAPHIE

- Balch CM, Gershenwald JE, Song SJ, et al.— Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 6199-6206.
- Schmoeckel C, Braun-Falco O.— The prognostic index in malignant melanoma. *Arch Dermatol*, 1978, **1141**, 871-873.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Did we make any progress in the control of malignant melanoma since 1955 ? *Cancer J*, 1989, **3**, 472-475.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Henry C, Lapière M.— The proliferative activity of cells of malignant melanomas. *Am J Dermatopathol*, 1984, **6**, S317-S324.
- Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
- Quatresooz P, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Molecular pathways supporting the proliferation staging of malignant melanoma. *Int J Mol Med*, 2009, **24**, 295-301.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Piérard GE.— Angiogenic fast-growing melanomas and their micrometastases. *Eur J Dermatol*, 2010, **20**, 302-307.
- Quatresooz P, Piérard GE.— Malignant melanoma : from cell kinetics to micrometastases. *Am J Clin Dermatol*, 2011, **12**, 77-86.
- Piérard GE.— Spotlight on cell proliferation in malignant melanoma : relationship with neoplastic progression. *Int Scholarly Res Network*, 2011, **2011**, 828146.
- Shibata K, Inagaki M, Ajiro K.— Mitosis-specific histone H3 phosphorylation in vitro in nucleosome structures. *Eur J Biochem*, 1990, **192**, 87-93.
- Nading MA, Balch CM, Sober AJ.— Implication of the 2009 American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification on dermatologists and their patients. *Semin Cutan Med Surg*, 2010, **29**, 142-147.
- Claessens N, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical detection of incipient melanoma micrometastases. Relationship with sentinel lymph node involvement. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 107-110.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al.— Multivariate analysis of prognostic factors among 2313 patients with stage III melanoma : comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 2452-2459.
- Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, et al.— Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell*, 2010, **140**, 209-221.
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al.— Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 1239-1246.
- Reginster MA, Piérard-Franchimont C, Piérard GE, et al.— Molecular dermatopathology in malignant melanoma. *Dermatol Res Pract*, 2012, **2012**, 684032.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.— BRIM-3 study group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 2507-2516.
- Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al.— Melanomas acquire resistance to BRAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*, 2010, **468**, 973-977.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.— Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 711-723.
- Piérard GE, Aubin F, Humbert P.— Ipilimumab, a promising immunotherapy with increased overall survival in metastatic melanoma ? *Dermatol Res Pract*, 2012, **2012**, 182157.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al.— Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 2517-2526.
- Minkis K, Garden BC, Wu S, Lacouture ME.— Risk of skin rash associated with ipilimumab : a systematic review of literature and meta-analysis. *Melanoma Res*, sous presse.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr.C. Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.  
E-mail : claudine.franchimont@ulg.ac.be