



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Quoi de neuf en cancérologie cutanée ?

What is new in oncodermatology?



C. Robert

Chef de Service de Dermatologie, Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94801 Villejuif cedex, France

Résumé

L'actualité de la cancérologie dermatologique cette année a été dominée par des publications portant sur le mélanome. On démembre peu à peu la biologie moléculaire des différents types de mélanomes. Cette diversité biologique explique probablement en partie les échecs ou les résultats médiocres de la plupart des essais de phase II et de phase III car on ne sait pas encore comment sélectionner efficacement les patients qui pourraient bénéficier d'une thérapie ou d'une autre. Cependant, quelques résultats cliniques sont tout de même très encourageants, comme les taux de réponse élevés et durables des nouveaux protocoles d'immunothérapie adoptive ou l'espoir d'une thérapie ciblée efficace et peu toxique pour les rares mélanomes mutés sur *c-KIT*. Cette année a également été marquée par la découverte d'un virus défectif de type polyomavirus probablement responsable du carcinome de Merkel.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

News in the oncodermatology field this year were dominated by publications treating of melanoma and concerning in particular our increased knowledge of the various biological pathways involved in the distinct subtypes of melanoma. This molecular diversity is probably one of the reasons explaining the poor results of most of the clinical trials recently published because we don't know yet how to identify and select the right population of patients who could benefit from such or such therapy. However, some very encouraging results obtained with new protocols for adoptive immunotherapy have been published and we also hope that further results will confirm that the subset of *KIT*-mutated melanomas will benefit from an efficient targeted anti-Kit therapy. Besides melanoma, the scoop of the year was the discovery of a defective oncogenic polyomavirus which is very likely to be responsible for Merkel cell carcinoma.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

MOTS CLÉS

Mélanome ;
Chimiothérapie ;
Oncodermatologie ;
Immunothérapie
adoptive ;
Polyomavirus ;
Carcinome de Merkel

KEYWORDS

Melanoma;
Chemotherapy;
Oncodermatology;
Adoptive
immunotherapy;
Polyomavirus;
Merkel cell carcinoma

* Correspondance
Adresse e-mail : caroline.robert@igr.fr (C. Robert).

Quoi de Neuf dans le mélanome ?

On compte plusieurs publications importantes cette année dans le domaine du mélanome, qui même si elles ne se traduisent pas encore en termes de traitements applicables au plus grand nombre des patients, ouvrent des voies de recherche passionnantes et offrent des perspectives thérapeutiques prometteuses.

Biologie du mélanome

L'identification des cellules cancéreuses souches est un objectif majeur car on pense qu'elles sont responsables de la persistance et de la prolifération des cancers dans l'organisme. Leur caractérisation précise pourrait conduire à l'identification de moyens de les détruire électivement et soulève des espoirs thérapeutiques. Deux articles récents proposent deux marqueurs qui identifieraient les cellules souches de mélanome. L'un de ces marqueurs, ABCB5, codant pour un gène de résistance à la chimiothérapie aurait une expression corrélée positivement à l'agressivité tumorale chez l'homme [1]. L'autre est un marqueur plus classique des cellules souches, CD133, qui, dans une lignée de mélanome, interagit avec la voie Wnt/ β -caténine [2] qui a un rôle important dans la biologie des mélanocytes. Les deux articles montrent que l'inhibition de chacune de ces molécules est associée à une diminution du caractère agressif et tumoral des cellules *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux, ce qui fait de ces deux marqueurs, des cibles thérapeutiques extrêmement intéressantes.

On progresse également dans la compréhension des mécanismes de l'oncogénèse du mélanome. On savait qu'une mutation activatrice de BRAF n'était pas suffisante pour induire une transformation cancéreuse, et qu'elle semble plutôt, quand elle est isolée, être un facteur de sénescence des mélanocytes, comme dans les naevus par exemple. Il faut, pour transformer un mélanocyte, un événement supplémentaire, comme par exemple, une inactivation du gène suppresseur de tumeur p16 (Ink4a). Une équipe française a démontré, *in vitro* et dans un modèle de mélanome murin, que l'activation de la voie Wnt/ β -caténine peut être ce deuxième événement nécessaire à la transformation cancéreuse, via une inactivation de p16 [3].

Parmi les gènes régulés par la signalisation Wnt/ β -caténine, on compte aussi le récepteur CTLA-4 [4], que l'on connaissait pour son expression sur les lymphocytes et son rôle de frein physiologique de la réponse immunologique. Cette découverte est importante non seulement pour la biologie intrinsèque du mélanome, mais aussi parce qu'elle apporte des éléments nouveaux pour comprendre les mécanismes de l'immunosuppression induite par les mélanomes ainsi que les effets des anticorps anti-CTLA-4 chez les patients atteints de mélanome métastatique. Effectivement, on peut faire l'hypothèse que certains effets thérapeutiques observés chez les patients traités par ces anticorps pourraient être liés, au moins en partie, à un effet direct de l'anticorps sur les cellules cancéreuses et non pas uniquement à un effet immunologique, comme on le supposait jusqu'alors.

La notion qu'il existe une grande diversité au sein des mélanomes est maintenant bien ancrée depuis la démonstration par Boris Bastian et al. que les différents types cliniques de mélanome (SSM, mélanome acrolentigineux, mélanome muqueux, mélanome de Dubreuilh) étaient sous-tendus par des caractéristiques biologiques différentes. On avance progressivement dans l'identification des différentes variétés tumorales avec, bien sûr, l'espoir d'identifier des cibles accessibles à la thérapeutique [5, 6]. Ainsi, un sous type de mélanomes avec hyperexpression de kit et de CDK4 et sensible *in vitro* et *in vivo* à l'imatinib a récemment été individualisé [7]. Dans d'autres types de mélanomes, l'augmentation de l'expression de la cycline D1 désensibilise les cellules à l'effet des inhibiteurs de BRAF, même en cas de mutation de BRAF [8]. L'hyperexpression de CRAF, autre molécule de la famille Raf, peut, elle aussi, interférer avec la sensibilité des cellules aux inhibiteurs de BRAF [9,10].

Mélanome sans primitif retrouvé

Chez environ 15 % des patients présentant des métastases ganglionnaires de mélanome, on ne retrouve pas de mélanome primitif. Afin de connaître la valeur pronostique éventuelle de cette situation, une étude rétrospective portant sur plus de 1 500 patients a montré que le « primitif inconnu » était un facteur de bon pronostic [11]. La survie à 5 ans était de 55 % dans cette population *versus* 44 % chez les patients avec primitif identifié. Il ne faut donc pas hésiter à opérer les patients même si le mélanome primitif n'est pas retrouvé. Ce résultat suggère l'existence d'une réponse immunitaire bénéfique ayant entraîné la régression du mélanome primitif.

Traitement adjuvant du mélanome

En thérapeutique, nous avons entendu lors du dernier congrès de l'ASCO les résultats négatifs du grand essai adjuvant d'immunothérapie coordonné par l'EORTC (18961). (Eggermont, ASCO 2008 abstract 9004). Cet essai a inclus 1 314 patients atteints de mélanome de plus de 1,5 mm d'épaisseur randomisés dans deux bras : vaccination par le ganglioside (GM2-KLH21) *versus* observation. Après un suivi moyen de 1,8 an, la deuxième analyse intermédiaire n'a montré aucune différence sur le critère principal (survie sans récurrence), ce qui a entraîné l'arrêt prématuré de l'essai. Plus inquiétant, la survie globale et la survenue des métastases à distance étaient en faveur du bras contrôle...

Les résultats d'un autre large essai adjuvant coordonné par l'EORTC, testant l'interféron pegylé α -2b pendant 5 ans *versus* observation ont été publiés [12]. Au cours de cet essai 1 256 patients atteints de mélanome de stade III ont été randomisés dans l'un des deux bras. L'objectif principal, qui était de montrer un bénéfice en terme de survie sans récurrence, est atteint avec une différence significative entre les patients recevant le l'interféron dont 45,6 % n'avaient pas rechuté après 4 ans, *versus* 38,9 % dans le groupe contrôle. Il n'y a pas d'effet sur la survie globale et la toxicité a été importante dans le groupe traité (asthénie, hépatotoxicité et dépression) conduisant à l'arrêt prématuré du traitement

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3189505>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3189505>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)