

QUOI DE NEUF EN CANCEROLOGIE ? LA THERAPEUTIQUE EN EBULLITION

Thérapie ciblée et immunothérapie continuent à bouleverser les schémas thérapeutiques et trouvent une nouvelle indication.



Les traitements médicaux modernes laissent présager la fin du règne sans partage de la chirurgie en cancérologie cutanée. Comme dans le cas de l'ulcère de l'estomac, on peut supposer que la médecine pourra un jour remplacer la chirurgie, grâce à des traitements qui guérissent la maladie biologique. L'abandon de la chirurgie de curage après ganglion sentinelle représentera probablement la première étape dans cette voie. Une équipe allemande a randomisé 800 femmes ayant des micrométastases dans le ganglion sentinelle, pour évaluer l'efficacité du

curage complémentaire. Les résultats sont clairs : il n'y a aucune différence entre le groupe ayant eu un curage et celui n'en ayant pas eu. Cela ne fait que souligner le fait que la chirurgie extensive ne traite pas la maladie biologique résiduelle.

Les publications se multiplient sur les thérapies ciblées et les immunothérapies. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus avec les bithérapies anti-BRAF anti-MEK chez les patients BRAF+, puis par les combinaisons d'anti-CTLA4 et d'anti-PD1, et enfin par les anti-PD1. Cependant, les taux de réponse de la combinaison anti-BRAF et anti-MEK baissent rapidement avec le temps et se rapprochent progressivement de ceux obtenus avec les combinaisons d'anti-CTLA4 et d'anti-PD1, et dans une moindre mesure avec les anti-PD1. A deux ans, les taux de survie sans progression atteignent 22 %, progrès considérable par rapport à la situation il y a quelques années. La survie globale à trois ans avoisine 40%, avec les anti-PD1, comme avec les anti-BRAF et anti-MEK. Donc il reste difficile de faire un choix entre ces options.

De multiples stratégies d'association de thérapies ciblées avec les immunothérapies ou d'immunothérapies entre elles sont en cours d'évaluation. L'essai de phase III le plus avancé montre que la combinaison de nivolumab, anti-PD1, et d'ipilimumab, anti-CTLA4, fait mieux en terme de survie sans progression que l'anti-CTLA4 seul et suggère que cette combinaison ferait mieux que l'anti-PD1 seul. Ce résultat enthousiasmant est obtenu au prix d'un taux d'effets secondaires de stade 3-4 supérieur à 50 % et de 30 % de sorties d'essai pour toxicité. Néanmoins, le bénéfice semble se maintenir dans certains cas après l'arrêt précoce du traitement pour toxicité.

Il est important de noter que les chiffres recueillis dans les essais cachent de grandes disparités, que ce soit sous traitement combiné ciblé, ou sous immunothérapie : la survie sans progression à 3 ans est très élevée dans les meilleurs cas (taux normaux de LDH, faible masse tumorale au moment de l'instauration du traitement), mais elle est pratiquement nulle dès 2 ans pour les patients ayant des marqueurs de gravité comme les LDH très élevés. Les patients ayant les formes les plus graves étant exclus des essais, leur pronostic est sans doute encore plus sévère, malgré l'innovation thérapeutique.

Nous disposons maintenant de molécules efficaces. Pourquoi ne pas essayer d'intervenir plus tôt ? Des essais en situation adjuvante et néoadjuvante sont en cours. Les résultats d'un seul essai adjuvant avec les nouvelles stratégies sont disponibles à ce jour. Il s'agit d'un essai sur le dipilimumab à forte dose (10mg/kg), qui montre un bénéfice net sur la survie, par rapport au placebo, chez des patients ayant un mélanome de stade III. Cependant, la moitié des patients ont eu des effets secondaires de stades 3-4 et certains sont décédés, ce qui est difficilement acceptable pour des personnes qui n'auraient peut-être jamais eu de récurrence. Cet essai démontre que les nouvelles immunothérapies sont très actives en situation adjuvante, mais le rapport bénéfice/risque est très discutable pour l'ipilimumab à 10 mg.

Le carcinome à cellules de Meckel est une tumeur rare et les patients en phase métastatique ont une survie très courte malgré la chimiothérapie. Un essai mené sur 25 patients ayant une tumeur de Meckel métastatique montre l'efficacité très prometteuse d'un anti-PD1, le pembrolizumab, en première ligne. Dix patients ont eu une réponse complète, souvent persistante. Des réponses ont également été constatées avec l'anti PD-L1 Avelumab en deuxième ligne, donc dans une situation plus difficile. Ce progrès est sans doute déterminant pour cette maladie orpheline. L'effet prolongé sur la survie demande à être confirmé avec plus de recul. Néanmoins plus de la moitié des patients ne répondent pas complètement à ce traitement, ce qui incite à tester des associations de traitements ou à administrer ces immunothérapies de manière plus précoce, en situation adjuvante.

Un essai de dépistage généralisé systématique du mélanome en population générale, par les généralistes, avec recours éventuel aux dermatologues, avait été mené il y a quelques années dans une région du Nord de l'Allemagne, avec des résultats qui semblaient favorables sur la mortalité par mélanome. La communication tonitruante sur ces vies sauvées a conduit l'Allemagne à généraliser ce dépistage sur tout le territoire, malgré la faible robustesse des résultats. Malheureusement, la diminution de la mortalité par mélanome n'a pas été confirmée, ni dans la région pilote, ni dans le reste de l'Allemagne.

Débat sans fin sur les crèmes solaires. Protègent-elles vraiment des cancers ? La littérature n'apporte aucune réponse décisive. Cependant le suivi d'une gigantesque cohorte incluant 140 000 Norvégiennes permet de montrer que les femmes utilisant des crèmes d'indice au moins égal à 15 ont un risque réduit de mélanome par rapport à celles utilisant un produit d'indice inférieur (HR : 0,67). Ces résultats restent fragiles car beaucoup de données, notamment sur les autres formes de photoprotection, ne sont pas disponibles dans ce registre, mais ils viennent renforcer les règles de bon sens.

D'après la communication de Jean-Jacques Grob (CHU La Timone, Marseille)