



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Traitement systémique des métastases cérébrales de mélanome[☆]



Systemic treatment of melanoma brain metastases

É. Le Rhun^{a,*,b,c,d}, C. Mateus^e, L. Mortier^f, F. Dhermain^{d,g,h}, B. Guillot^{i,j}, J.-J. Grob^k,
C. Lebbe^l, M. Thomas^e, T. Jouary^m, M.-T. Leccia^{n,o}, C. Robert^e

^a Neuro-oncologie, département de neurochirurgie, hôpital Roger-Salengro, CHRU, rue Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

^b Oncologie médicale, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France

^c Inserm U1192, laboratoire Prism, université Lille 1, bâtiment SN3 1^{er} étage, 59655 Villeneuve-d'Ascq cedex, France

^d Groupe de réflexion sur la prise en charge des métastases cérébrales (GRPCMaC), 13273 Marseille cedex 09, France

^e Département de dermatologie, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^f Département de dermatologie, centre hospitalier régional et universitaire de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France

^g Département de radiothérapie, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^h Réunion de concertation pluridisciplinaire de neuro-oncologie, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

ⁱ Département de dermatologie, centre hospitalier universitaire, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^j Université Montpellier 1, 5, boulevard Henri-IV, CS 19044, 34967 Montpellier cedex 2, France

^k Département de dermatologie, centre hospitalo-universitaire, AP-HM, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

^l Département de dermatologie, hôpital Saint-Louis, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^m Service de dermatologie, pôle d'oncologie-radiothérapie, de dermatologie et des soins palliatifs, groupe hospitalier Saint-André, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 1, rue Jean-Burguet, 33075 Bordeaux, France

ⁿ Clinique de dermatologie, d'allergologie et de photobiologie, centre hospitalier Albert-Michallon, boulevard de la Chantourne, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France

^o Inserm U832, institut A.-Bonniot, 38043 Grenoble cedex 09, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 24 novembre 2014

Accepté le 28 novembre 2014

Mots clés :

Métastases cérébrales
Mélanome
Inhibiteurs de BRAF
Ipilimumab

Keywords:

Brain metastases
Melanoma
BRAF inhibitors
Ipilimumab

RÉSUMÉ

L'incidence des métastases cérébrales est élevée chez les patients atteints de mélanome. Le pronostic fonctionnel et vital reste encore sévère. Jusqu'à présent, la chirurgie et la radiothérapie représentaient les principales modalités de traitement. Néanmoins, en raison des progrès récemment réalisés pour contrôler la maladie métastatique, le traitement systémique des mélanomes métastatiques représente actuellement une option thérapeutique dans le traitement des métastases cérébrales. Certains agents d'immunothérapie anti-CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) – ipilimumab – ou les inhibiteurs de BRAF (sérine/thréonine protéine kinase B-raf) – vémurafénib, dabrafénib – ont montré une efficacité dans la prise en charge de métastases cérébrales a- ou pauci-symptomatiques. Des études sont en cours avec les anticorps anti-PD1 (*programmed cell death 1*) et des combinaisons de thérapies ciblées anti-RAF (*raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*) et anti-MEK. D'autres molécules, notamment inhibant la voie phosphatidylinositol 3-kinase-AKT, pourraient également avoir un intérêt chez ces patients.

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Melanomas have a high rate of brain metastases. Both the functional prognosis and the overall survival are poor in these patients. Until now, surgery and radiotherapy represented the two main modalities of treatment. Nevertheless, due to the improvement in the management of the extracerebral melanoma, the systemic treatment may be an option in patients with brain metastases. Immunotherapy with anti-CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) – ipilimumab – or BRAF (serine/threonine-protein kinase

[☆] Travail soutenu par l'Association des neuro-oncologues d'expression française (Anocef) – groupe métastases SNC et le groupe de cancérologie cutanée de la Société française de dermatologie. Le référentiel Anocef est disponible sur le site : www.anocef.org. Le référentiel Anocef dédié aux métastases cérébrales de mélanome est disponible sur le site : www.sfdermato.org/.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emilie.lerhun@chru-lille.fr (É. Le Rhun).

B-raf) inhibitors – vemurafenib, dabrafenib – has shown efficacy in the management of brain metastases in a- or pauci-symptomatic patients. Studies are ongoing with anti-PD1 (programmed cell death 1) and combinations of targeted therapies associating anti-RAF (raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) and anti-MEK (mitogen-activated protein kinase kinase).

© 2015 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Des métastases cérébrales peuvent être observées dans 50% des cas dans les cohortes de mélanomes métastatiques et dans 70% des cas dans les séries autopsiques [1,2]. Le pronostic est sévère tant au plan fonctionnel que vital, avec une durée médiane de survie estimée de 4 à 6 mois après le diagnostic de métastases cérébrales [2–5]. Jusqu'à présent, le traitement systémique par chimiothérapie cytotoxique n'apportait qu'un bénéfice minime dans le traitement des métastases cérébrales. Seuls les traitements locaux par chirurgie et irradiation, notamment stéréotaxiques, avaient démontré une efficacité, permettant des durées médianes de survie de l'ordre de 8,5 mois [5,6]. Ces traitements sont cependant réservés aux patients en bon état général atteints d'un nombre limité de métastases cérébrales, avec une maladie systémique contrôlée et pour les indications de chirurgie, des lésions accessibles sans risque de séquelle. Ainsi, le traitement systémique était jusqu'à récemment limité aux patients sans indication de traitement focal ou après échec des thérapies locales.

La prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique a changé au cours des dernières années en raison de l'apparition de nouveaux traitements tels que l'immunothérapie anti-CTLA4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) et les agents ciblés anti-BRAF (sérine/thréonine protéine kinase B-raf) pour les mélanomes présentant une mutation de BRAF. De nouvelles stratégies combinant agents ciblés (anti-BRAF, anti-MEK [*mitogen-activated protein kinase kinase*]) et immunothérapie par anti-PD1 (*programmed cell death 1*) sont également en cours de développement. Ces nouveaux agents ont montré une efficacité sur la maladie métastatique extracérébrale mais également cérébrale.

2. Généralités concernant la prise en charge des patients atteints de mélanome en évolution métastatique cérébrale

Les métastases cérébrales sont responsables d'un pronostic fonctionnel et vital particulièrement sévère, il est néanmoins indispensable de prendre en compte l'ensemble de la maladie intracérébrale (nombre et localisation des métastases cérébrales) et extracérébrale, ainsi que le statut BRAF du mélanome et l'état général et neurologique du patient lors des décisions thérapeutiques [7]. En raison des progrès récemment observés en utilisant les nouveaux agents systémiques, le traitement systémique doit désormais être intégré précocement dans la discussion multidisciplinaire entre oncologues médicaux, neurochirurgiens et radiothérapeutes, afin de proposer la meilleure séquence thérapeutique. Il faut cependant rappeler que les traitements systémiques évalués dans le cadre d'essais thérapeutiques sont le plus souvent administrés à des patients a- ou pauci-symptomatiques ou atteints de métastases cérébrales de volume limité et sans retentissement clinique sévère (patients pauci- ou asymptomatiques). Les associations concomitantes de nouvelles thérapies systémiques et de radiothérapie, notamment encéphalique totale, doivent être évitées en l'absence de données de tolérance issues d'essais cliniques. Une discussion doit être engagée entre l'oncologue référent du patient et l'oncologue-radiothérapeute pour organiser au mieux la période

d'arrêt du traitement systémique lorsque celui-ci est indiqué. Enfin, dans tous les cas, un essai thérapeutique doit être systématiquement proposé aux patients dès que cela est possible.

3. Chimiothérapies

La dacarbazine a longtemps été considérée comme un traitement de référence dans le mélanome métastatique extracérébral. Mais en raison des taux de réponse cérébrale particulièrement faibles observés dans les études cliniques, cet agent ne constitue pas une molécule de référence dans le traitement des métastases cérébrales [8].

Des études de phase II avaient initialement rapporté des résultats prometteurs avec la fotémustine, nitroso-urée, en l'absence de radiothérapie antérieure avec des taux de réponse de 8 à 28% [9–11]. Les temps médians avant progression cérébrale variaient de 5,5 à 6 mois (1,75–20). Cependant, au cours d'une étude phase III, même si le taux de réponse était supérieur à celui du bras de référence par dacarbazine dans lequel aucune réponse n'était observée, le taux de réponse de 5,9% du bras fotémustine était décevant [8]. Il faut également souligner qu'une toxicité importante était observée dans les différents essais, avec notamment des thrombopénies de grade 3 ou 4 dans 40,3 à 51% des cas [8,9]. Le témozolomide, bien que n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, a été largement étudié [12,13]. Il s'agit d'un agent alkylant ayant un mode d'action analogue à celui de la dacarbazine. Lors d'une étude de phase II, menée sur 151 patients avec métastases cérébrales de mélanome non prétraitées par irradiation, le taux de réponse objective était de 6 et 26% de stabilisations lésionnelles [12]. Le temps médian avant progression neurologique était de 7 mois (2–15 mois). Le traitement était bien toléré avec une leucopénie de grade 3 ou 4 ou une thrombopénie de grade 3 ou 4 dans 6% des cas.

Enfin, il convient de rappeler que différentes combinaisons d'agents ont été testées avec des taux de réponse similaire, n'apportant donc pas de bénéfice thérapeutique par rapport à la monochimiothérapie (cisplatine + dacarbazine, témozolomide + docétaxel, témozolomide + thalidomide, témozolomide + interféron alpha, témozolomide + interleukine 2, témozolomide + fotémustine). Le bénéfice des différentes chimiothérapies reste donc faible au cours de la prise en charge des métastases cérébrales de mélanome.

4. Immunothérapies

4.1. Interleukine 2

L'interleukine 2 (IL-2) a été utilisée à fortes doses avec des résultats intéressants chez des patients sélectionnés avec un bon état général [14–16]. Dans une large cohorte de patients avec métastases cérébrales de mélanome et cancer du rein, on notait une activité de l'IL-2 utilisée à haute dose chez des patients atteints de métastases cérébrales déjà traitées, mais très peu de bénéfice chez les patients non prétraités [17]. Dans une série très limitée de sept patients atteints de métastases cérébrales de mélanome, une durée

médiane de survie à 6,7 mois (2,1–18,2 mois) était obtenue [18]. Cet agent reste cependant peu utilisé dans les métastases cérébrales en raison du risque de neurotoxicité.

4.2. Anti-CTLA4 (cytotoxique T-lymphocyte antigène 4)

CTLA4 intervient dans l'inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T au niveau ganglionnaire [19,20].

L'ipilimumab, anticorps monoclonal dirigé contre cette molécule, a été évalué dans une étude de phase II [21]. Dans cette étude, deux cohortes étaient évaluées. La cohorte A comprenait 51 patients asymptomatiques ne nécessitant pas de corticothérapie pour obtenir un contrôle des signes neurologiques. Dans cette cohorte, 78,4% des patients avaient reçu des traitements systémiques antérieurs et 39,2% des patients une radiothérapie antérieurement. La cohorte B était composée de 21 patients symptomatiques recevant une dose stable de corticoïdes. Dans cette cohorte, un traitement systémique avait été administré antérieurement dans 71,4% des cas et une radiothérapie cérébrale antérieurement dans 42,9% des cas. Tous les patients recevaient une phase d'induction à 10 mg/kg toutes les 3 semaines, suivie d'une phase de maintenance d'injections à 10 mg/kg toutes les 12 semaines. Il faut souligner que ce schéma ne correspond pas à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines approuvée par les autorités dans différents pays. L'objectif principal était de mesurer la proportion de patients avec un contrôle de la maladie (réponse complète, réponse partielle, maladie stable) après 12 semaines de traitement par ipilimumab selon les critères de l'OMS modifiés. Les résultats sont décrits dans le [Tableau 1](#). Le taux de maladie stable était de 18% dans la cohorte A contre 5% dans la cohorte B. Le taux de réponse au niveau du système nerveux central était de 24% (13–36) dans la cohorte A et 10% (1–30) dans la cohorte B. La durée médiane de survie était de 7 mois (0,4–31 mois) dans la cohorte A et 3,7 mois (0,5–25) dans la cohorte B. Les principales toxicités rapportées concernaient des diarrhées, des colites, ainsi qu'un rash cutané et un prurit, des hypophysites, une fatigue, des nausées et céphalées.

Le bénéfice modeste observé dans le groupe B, recevant des corticoïdes, pourrait être expliqué par un effet suppresseur de la corticothérapie sur la réponse immunitaire produite par l'ipilimumab. Il faut également rappeler que les patients de ce groupe étaient initialement atteints d'une maladie plus agressive.

Deux cohortes ont rapporté les résultats observés en traitant par ipilimumab à 3 mg/kg toutes les trois semaines des patients avec métastases de mélanome dans le cadre de l'Expanded Access Program (EAP). Dans la cohorte rétrospective française multicentrique, 38 patients avec métastase(s) cérébrale(s) étaient traités par ipilimumab. Certains patients avaient précédemment reçu un traitement focal par chirurgie et/ou irradiation. Onze patients recevaient une corticothérapie. Une réponse partielle était observée pour trois patients, une maladie stable dans cinq cas et une progression cérébrale dans 15 cas. Pendant la phase d'induction, 15 patients sont décédés. La durée médiane de survie était de 101 jours (54–154) et le taux de contrôle des métastases cérébrales était de 16% (6/38). Cette approche paraissait cependant moins intéressante chez les patients de la classe RPA (*recursive partitioning analysis*) 3 et atteints d'une maladie systémique non contrôlée [22]. Dans la cohorte italienne, 146 patients atteints de métastases cérébrales asymptomatiques sans autres options thérapeutiques étaient traités par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines [23]. Cent quarante-cinq patients ont finalement été évaluables (un patient était perdu de vue). Selon les critères d'évaluation immunologique, 3% des patients étaient en situation de réponse complète, 9% de réponse partielle et 15% de maladie stable. La durée médiane de réponse objective était de 9,7 mois et la durée médiane de maladie stable était de 9,4 mois.

Pour les 26 patients sous corticoïdes, il a été observé un taux de 8% de réponse partielle et de 8% de maladie stable. Pour les patients sans corticoïdes, une réponse complète était observée dans 3% des cas, une réponse partielle dans 16% des cas. La durée médiane de survie sans progression était de 2,8 mois et la médiane de survie globale de 4,3 mois. Enfin, des effets secondaires de grade 3 ou 4 étaient observés dans 6% des cas, avec principalement des perturbations du bilan hépatique.

La combinaison d'ipilimumab et de fotémustine a été étudiée au cours d'une phase II incluant 20 patients avec des métastases cérébrales asymptomatiques. Un taux de réponse selon les critères immunologiques de 50% était observé. Par ailleurs, une toxicité plus importante était observée, notamment une myélotoxicité, des nausées et des vomissements, effets secondaires connus de la fotémustine [24]. Une étude de phase III (NIBIT-M2 ; CA184-192) est prévue.

Enfin, l'association ipilimumab et radiothérapie (irradiation encéphalique totale ou radiothérapie stéréotaxique) a été évaluée sur 70 patients (33 avec ipilimumab, 37 sans ipilimumab). Les durées médianes de survie étaient de 18,3 mois (intervalle de confiance à 95% [IC 95%] : 8,1–25,5) et de 5,3 mois (IC 95% : 4,0–7,6) respectivement pour les patients ayant reçu ou non le traitement par ipilimumab [25]. Des essais sont en cours ou viennent de se terminer et pourront mieux évaluer cette combinaison.

4.3. Anti-PD1 (programmed cell death 1)

Ces agents sont impliqués dans l'inhibition de l'activation et de la prolifération lymphocytaire T au niveau tissulaire. Différents agents sont en cours d'évaluation : MDX 1106/nivolumab (BMS-936558)/ONO-4538, anticorps monoclonal/MK3475/MPDL3280A. Le nivolumab et le MK3475 ont donné des réponses intéressantes et prolongées dans le mélanome métastatique avec des taux de réponse de 29 à 41% dans les études de phase I [26–29]. Des études de phase III sont en cours (NCT01866319, NCT01721772), dont une associant ipilimumab et nivolumab (NCT01844505). Il n'existe pas encore de donnée dans le traitement des métastases cérébrales.

5. Thérapies ciblées

5.1. Anti-BRAF

Des mutations de BRAF sont observées dans 40 à 60% des mélanomes [30]. Une concordance entre la présence de mutations de BRAF dans les mélanomes primitifs et les métastases cérébrales est retrouvée dans environ 80% des cas [19,20]. Les agents anti-BRAF ont donné des résultats particulièrement intéressants dans la prise en charge des patients avec un mélanome métastatique avec présence de la mutation de BRAF V600. Quelques données sont désormais disponibles pour les patients atteints de métastases cérébrales.

5.1.1. Vémurafénib

Dans une étude de phase II, 146 patients avec un mélanome avec mutation de BRAF V600 et des métastases cérébrales ont été traités par vémurafénib [31]. Selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), les taux de réponse étaient de 18% (16/90) et de 20% (11/56) respectivement en l'absence de traitement local préalable et en cas de traitement local préalable. La durée médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale étaient respectivement de 3,7 et 6,5 mois en l'absence de traitement local préalable et de 4,0 et 6,4 mois en cas de traitement local préalable. Les effets secondaires étaient similaires à ceux déjà observés chez les patients traités par vémurafénib.

Une cohorte de 24 patients atteints d'un mélanome et de métastases cérébrales symptomatiques portant une mutation BRAF

Tableau 1
 Immunothérapie anti-CTLA4 (ipilimumab) pour le traitement des métastases cérébrales de mélanomes : synthèse des résultats de l'étude phase II de Margolin et al. [21].

	Cohorte A : 51 patients asymptomatiques	Cohorte B : 21 patients avec une dose stable de corticoïdes
Contrôle global de la maladie à 12 semaines	18 % (8–31)	5 % (0,1–24)
Contrôle SNC à 12 semaines	24 % (13–38)	10 % (1–30)
Contrôle non SNC à 12 semaines	27 % (16–42)	5 % (0,1–24)
Taux de réponse SNC	16 % (7–29)	5 % (0,1–24)
Taux de réponse non SNC	14 % (6–26)	5 % (0–24)
Survie médiane	7 mois (0,4–31 mois)	3,7 mois (0,5–25)
Taux de survie à 24 mois	26 %	10 %

SNC : système nerveux central ; CTLA4 : *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*.

V600 déjà traitées et sans indication chirurgicale a été traitée par vémurafénib (960 mg deux fois par jour) [32]. Les patients devaient recevoir une dose stable de corticoïdes. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance du traitement. La durée médiane de traitement était de 3,8 mois (0,1–11,3). Le traitement a été arrêté pour progression de la maladie dans 22 cas. Une réponse intracrânienne de plus de 30 % a été observée dans 37 % des cas et une réponse partielle dans 16 % des cas chez les 19 patients atteints de lésion cérébrale mesurable. Une réponse partielle intra- et extracrânienne a été observée dans 42 % des cas (IC 95 % : 22,1–63,4), une maladie stable dans 38 % des cas (IC 95 % : 18,8–59,4). On notait également une réduction de la dose de corticoïdes et une amélioration de l'état général. La durée médiane de survie sans progression était de 3,9 mois (3,0–5,5) et celle de survie globale de 5,3 mois (3,9–6,6). Les principaux effets secondaires décrits concernaient des carcinomes épidermoïdes, observés dans 17 % des cas, ainsi que des arthralgies, une photosensibilité ou des convulsions.

Dans une cohorte française, 20 patients atteints de métastases cérébrales d'un mélanome avec mutation V600E ont été traités par vémurafénib. Le taux de réponse était de 50 % (neuf réponses partielles et une réponse complète), la survie sans progression médiane de 3,1 mois et celle de survie globale de 4,1 mois [33]. Dans cette étude, les principaux effets secondaires concernaient une fatigue, des arthralgies et une toxicité cutanée (16 % de carcinomes épidermoïdes).

Dans une autre cohorte, l'effet du vémurafénib était analysé chez 22 patients avec mélanome BRAF muté et métastases cérébrales asymptomatiques [34]. Dans la cohorte A, les 12 patients n'ont pas reçu de traitement local préalablement, quatre patients atteints d'une maladie cérébrale progressive après traitement local ont été également inclus dans cette cohorte. Six patients ayant reçu un traitement initial par chirurgie et/ou irradiation locale des métastases cérébrales ainsi contrôlées ont été inclus dans la cohorte B. Un taux de réponse de 50 % avec une durée de réponse allant de 8 à 32 semaines a été observé dans la cohorte A. Dans la cohorte B, le taux de réponse était également de 50 % et la durée de réponse de 4 à 33 semaines. Le temps médian avant progression dans la cohorte entière était de 23 semaines (12–60) chez les patients en situation de réponse et 14 semaines (3–22) en cas de non-réponse. La durée médiane de survie globale était de 46 semaines pour les patients en situation de réponse objective et 21 semaines en cas de non-réponse.

L'efficacité du vémurafénib a donc été rapportée dans différentes cohortes de patients avec une tolérance correcte.

Une analyse rétrospective portant sur 12 patients atteints de mélanome porteur d'une mutation de BRAF ayant reçu une irradiation stéréotaxique et/ou irradiation encéphalique totale avant ou pendant un traitement par vémurafénib à la dose de 960 mg deux fois par jour a été rapportée [35]. La plupart des patients avaient déjà reçu un traitement (chirurgie et/ou traitement systémique) et il n'y avait pas toujours de preuve d'évolution des métastases cérébrales au début du traitement par vémurafénib. Néanmoins, une amélioration des signes neurologiques était observée dans

64 % des cas et des réponses radiologiques dans 75 % des cas (48 % de réponses complètes et 27 % de réponses partielles). La durée médiane de survie était de 13,7 mois. Seulement un cas de radionécrose a été observé. Dans une étude récente, les principaux effets secondaires observés sous vémurafénib comprenaient des rashes cutanés (49 %), des arthralgies (39 %), une fatigue (34 %), une photosensibilité (31 %), une alopecie (26 %) et des nausées (19 %). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient rapportés dans 46 % des cas, avec notamment des carcinomes cutanés, des rashes, des perturbations du bilan hépatique, des arthralgies et une fatigue [36].

Un traitement concomitant par vémurafénib et irradiation de l'encéphale en totalité reste pour le moment déconseillé en raison du risque de toxicité, car plusieurs cas de radiosensibilisation avec ce médicament ont été publiés [37–39].

5.1.2. Dabrafénib

Le dabrafénib aurait une meilleure pénétration cérébrale que le vémurafénib [40]. Cet agent a été évalué dans l'étude BREAK-3 [41]. Dans cet essai de phase II en ouvert, 172 patients atteints de métastases asymptomatiques mais mesurables de mélanome avec mutation de BRAF, V600E ou V600K, ont reçu du dabrafénib à la dose de 150 mg deux fois par jour jusqu'à progression, décès ou intolérance inacceptable. Dans la cohorte A, les 89 patients n'avaient pas reçu préalablement de traitement local des métastases cérébrales et dans la cohorte B, les 83 patients avaient reçu préalablement un traitement local de leurs métastases cérébrales. L'objectif principal était de déterminer la proportion de patients atteints de métastases cérébrales présentant une mutation de BRAF répondant objectivement au traitement objective cérébrale. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 2. Le taux de réponse cérébrale était de 39 % dans la cohorte A et 31 % dans la cohorte B. La durée médiane de survie était de 33,1 semaines dans la cohorte A et de 31,4 semaines dans la cohorte B. Les taux de réponse étaient plus faibles en cas de mutation V600K (7 et 22 % respectivement pour les cohortes A et B). Le taux de contrôle global de la maladie était approximativement de 80 % en cas de mutation V600E et de 50 % en cas de mutation V600K. Les principaux effets secondaires concernaient des carcinomes épidermoïdes (7 %), une pyrexie (6 %), une hémorragie intracrânienne (6 %). Le taux d'hémorragie cérébrale était cependant plus faible que le taux rapporté d'hémorragie spontanée en cas de métastase cérébrale de mélanome, estimé à 40 % [42].

Il faut souligner que le taux de réponse intracrânienne et extracrânienne était similaire dans une cohorte de 23 patients (78 et 90 %). Les réponses intracrâniennes et extracrâniennes étaient par ailleurs concordantes dans 71 % des cas et la survie sans progression site-spécifique intracrânienne était identique à celle extracrânienne [43].

Le dabrafénib est également actuellement étudié en combinaison avec une radiothérapie stéréotaxique en cas de tumeur avec la mutation de BRAF V600E (NCT01721603).

Il faut rappeler que dans les essais cliniques, seuls les mélanomes avec mutation positive au test Roche cobas 4800 BRAF V600, spécifique de la mutation V600E, étaient inclus. En revanche, le dabrafénib a été évalué pour les mélanomes avec mutations V600E

Tableau 2

Synthèse des résultats de l'essai de phase II portant sur 172 patients atteints de métastases asymptomatiques mais mesurables de mélanome avec mutation de BRAF V600E ou V600K ayant reçu du dabrafénib à la dose de 150 mg deux fois par jour : étude de Long et al. [41].

	Cohorte A : pas de traitement préalable des métastases cérébrales (n = 89)	Cohorte B : traitement préalable des métastases cérébrales (n = 83)
Réponse objective cérébrale	39%	30%
Stabilité cérébrale	42%	58%
Taux de contrôle de la maladie cérébrale	81%	89%
Taux de contrôle de la maladie globale	80%	83%
Survie sans progression	16,1 semaines	16,6 semaines
Survie médiane	33,1 semaines	31,4 semaines

BRAF : sérine/thréonine protéine kinase B-raf.

ou V600K. Dans les cohortes rétrospectives, le vémurafénib et le dabrafénib ont tous deux été évalués pour des mélanomes avec mutation V600R également [44,45]. D'autres agents anti-BRAF et inhibiteurs de la voie MAP (*mitogen-activated protein*) kinase sont en cours d'évaluation (RAF-265, XL281 et LGX818).

5.2. Anti-MEK

Différents agents anti-MEK sont en cours d'évaluation : tramétinib (inhibiteur de MEK 1/2), MEK-162 (inhibiteur de MEK1/2), sélumétinib (inhibiteur de MEK 1/2), pimasertib (inhibiteur de MEK 1/2). Il n'existe cependant pas à l'heure actuelle de données spécifiques pour les métastases cérébrales.

5.3. Combinaisons anti-BRAF et anti-MEK

Suite aux résultats d'une de phase I/II [46], des études de phase III avec une combinaison de dabrafénib et de tramétinib (NCT01584648), et de vémurafénib et de tramétinib (NCT01597908) ont été réalisées chez des patients atteints de mélanome métastatique mais sans métastase cérébrale et sont en cours d'analyse. Deux essais évaluant la combinaison de dabrafénib et de tramétinib en cas de métastases cérébrales sont en cours. Des essais sont également prévus afin d'évaluer la combinaison de PD1, anti-BRAF et anti-MEK.

6. Agents ciblant l'angiogénèse (bévécizumab, sorafénib, sunitinib)

La plupart des patients atteints de métastases cérébrales de mélanome étaient exclus des essais thérapeutiques en raison du risque d'hémorragie cérébrale. Il est donc difficile de conclure quant à l'efficacité de ces agents dans cette indication. Pour le moment, ces agents ne peuvent être recommandés bien que les résultats d'essais en cours soient attendus.

7. Propositions thérapeutiques

Les patients doivent être inclus dans des essais thérapeutiques en priorité quand cela est possible. Un arbre décisionnel est proposé pour la prise en charge des patients atteints de mélanome avec métastase(s) cérébrale(s) lorsqu'un traitement radiochirurgical ou chirurgical a été discuté et écarté (Fig. 1). Au vu des résultats des premiers essais, les anti-BRAF peuvent être proposés en première intention en cas de présence de la mutation de BRAF V600 et doivent être intégrés dans la discussion thérapeutique dès le diagnostic de métastases cérébrales en cas de tumeur avec mutation de BRAF.

En l'absence de mutation de BRAF, le traitement local reste toujours le traitement de référence à réaliser en première intention dès que cela est possible. L'ipilimumab est une option à discuter chez les patients pendant ou rapidement après les traitements locaux, en cas d'évolution lente de la maladie et un statut selon l'OMS correct.

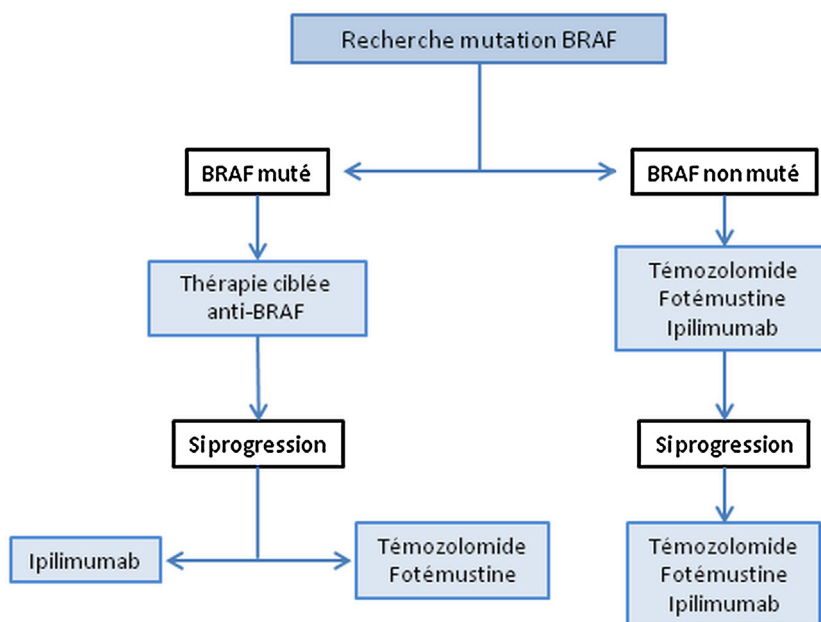


Fig. 1. Proposition thérapeutique concernant le traitement systémique de mélanome avec métastases cérébrales. Le traitement systémique doit être discuté en complément ou après traitement focal par chirurgie ou irradiation stéréotaxique, ou en cas de non-indication à un traitement focal. BRAF : sérine/thréonine protéine kinase B-raf.

Dans certains cas, l'ipilimumab peut même être discuté en première intention pour le traitement des métastases cérébrales qui ne sont pas rapidement menaçantes sous réserve d'un suivi régulier et rapproché en raison de la réponse parfois retardée sous ce traitement. Il faut également rappeler les possibles interactions entre ipilimumab et corticoïdes. En revanche, si la maladie est rapidement progressive, une chimiothérapie plus classique (fotémustine ou témozolomide) paraît plus indiquée.

Les caractéristiques moléculaires des mélanomes sont actuellement de plus en plus étudiées et pourraient également offrir de nouvelles pistes pour traiter de façon ciblée les métastases cérébrales. Les mutations de BRAF sont retrouvées dans 40% des cas, de NRAS (GTPase Nras) dans 20% des cas et de KIT (*mast/stem cell growth factor receptor Kit*) dans 2% des cas [47–50]. Ainsi, l'activation de la voie PI3 (phosphatidylinositol)-AKT (*RAC-alpha serine/threonine-protein kinase*), qui pourrait constituer un mécanisme de résistance aux anti-BRAF, est une piste intéressante de recherche. Enfin, il faut rappeler que l'environnement glial pourrait jouer un rôle dans le développement des métastases cérébrales et ainsi pourrait constituer une nouvelle piste pour le développement d'agents thérapeutiques.

8. Conclusion

Le traitement systémique a actuellement une place de plus en plus importante au cours de la prise en charge des métastases cérébrales des patients atteints de mélanome et doit être pris en compte lors des discussions multidisciplinaires avec neurochirurgiens et oncologues radiothérapeutes, en particulier en cas de tumeur avec mutation de BRAF. Les anti-BRAF ont en effet démontré des taux de réponse et des taux de contrôle cérébraux intéressants et représentent à l'heure actuelle une option thérapeutique à part entière dans la prise en charge des métastases cérébrales. Chez les patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, peu évolutifs, ne nécessitant pas de corticoïdes, l'ipilimumab peut être une option intéressante. De nouveaux agents sélectionnés selon les caractéristiques moléculaires des mélanomes pourraient également représenter un enjeu majeur dans les prochaines années.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Au groupe de travail métastases SNC Anocéf (par ordre alphabétique) : Antoine Carpentier (Paris), Frédéric Dhermain (Paris), Émilie Le Rhun (Lille), Emmanuel Mandonnet (Paris), Philippe Métellus (Marseille), Georges Noël (Strasbourg), Nicolas Reyns (Lille), Sophie Taillibert (Paris).

À la Société française de dermatologie et au Dr Brigitte Roy-Geffroy, directeur exécutif.

Aux relecteurs du référentiel : Stéphane Dalle (Lyon), Ève Desmedt (Lille), Luc Thomas (Lyon), Emmanuel Mahé (Argenteuil), Pierre Marti (Bayonne).

Références

- [1] Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH, Vaitkevicius VK. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 1978;42:660–8.
- [2] Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2010;117:1687–96.
- [3] Sampson JH, Carter JH, Friedman AH, Siegler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998;88:11–20.
- [4] Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U, et al. Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2010;102:1213–8.
- [5] Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004;22:1293–300.
- [6] Miller D, Zappala V, Hindy El N, Livingstone E, Schadendorf D, Sure U, et al. Intracerebral metastases of malignant melanoma and their recurrences: a clinical analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:1721–8.
- [7] Lyle M, Long GV. The role of systemic therapies in the management of melanoma brain metastases. *Curr Opin Oncol* 2014;26:222–9.
- [8] Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fostemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118–25.
- [9] Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Fumoleau P, Avril MF, et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990;66:1873–8.
- [10] Calabresi F, Aapro M, Bequart DD, Dirix L, Wils J, Ardizzone A, et al. Multicenter phase II trial of the single agent fotemustine in patients with advanced malignant melanoma. *Ann Oncol* 1991;2:377–8.
- [11] Kleeberg UR, Engel E, Israels P, Bröcker EB, Tilgen W, Kennes C, et al. Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Inverse relationship between tumour load and treatment effectiveness. A multicentre phase II trial of the EORTC-Melanoma Cooperative Group (MCG). *Melanoma Res* 1995;5:195–200.
- [12] Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22:2101–7.
- [13] Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation? *Cancer* 2007;109:306–12.
- [14] Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105–16.
- [15] Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6(Suppl. 1):S11–4.
- [16] Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *J Am Med Assoc* 1994;271:907–13.
- [17] Guirguis LM, Yang JC, White DE, Steinberg SM, Liewehr DJ, Rosenberg SA, et al. Safety and efficacy of high-dose interleukin-2 therapy in patients with brain metastases. *J Immunother* 2002;25:82–7.
- [18] Chu MB, Fessler MJ, Armbrecht ES, Fosko SW, Hsueh E, Richart JM. High-dose interleukin-2 (HD IL-2) therapy should be considered for treatment of patients with melanoma brain metastases. *Chemother Res Pract* 2013;29:1–7.
- [19] Gibney GT, Forsyth PA, Sondak VK. Melanoma in the brain: biology and therapeutic options. *Melanoma Res* 2012;22:177–83.
- [20] Fonkem E, Uhlmann EJ, Flyod SR, Mahadevan A, Kasper E, Eton O, et al. Melanoma brain metastasis: overview of current management and emerging targeted therapies. *Expert Rev Neurother* 2012;12:1207–15.
- [21] Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase II trial. *Lancet Oncol* 2012;13:459–65.
- [22] Konstantinou MP, Dutriaux C, Gaudy-Marqueste C, Mortier L, Bedane C, Girard C, et al. Ipilimumab in melanoma patients with brain metastasis: a retrospective multicentre evaluation of thirty-eight patients. *Acta Derm Venereol* 2014;94:45–9.
- [23] Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, Simeone E, Marchetti P, Scoppola A, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol* 2014;118:109–16.
- [24] Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:879–86.
- [25] Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med* 2013;2:899–906.
- [26] Hamid O, Sosman JA, Lawrence DP, Sullivan RJ, Ibrahim N, Kluger H, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PDL-1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (mM). *J Clin Oncol* 2013;31(15 Suppl.):9010 [ASCO Meeting Abstracts].
- [27] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–54.
- [28] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122–33.
- [29] Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134–44.
- [30] Medina T, Amaria MN, Jimeno A. Dabrafenib in the treatment of advanced melanoma. *Drugs Today (Barc)* 2013;49:377–85.

- [31] Kefford R, Malo M, Arance A. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicenter study. Philadelphia, USA: Society for Melanoma Research Congress; 2013.
- [32] Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014;50:611–21.
- [33] Fennira F, Pagès C, Schneider P, Sidina I, Viguier M, Basset-Seguín N, et al. Vemurafenib in the French temporary authorization for use metastatic melanoma cohort: a single centre trial. *Melanoma Res* 2014;24:75–82.
- [34] Dzienis MR, Atkinson VG. Response rate to vemurafenib in patients with BRAF-positive melanoma brain metastases: a retrospective review. *Melanoma Res* 2014;24:349–53.
- [35] Narayana A, Mathew M, Tam M, Kannan R, Madden KM, Golfinos JG, et al. Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. *J Neurooncol* 2013;113:411–6.
- [36] Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014;15:436–44.
- [37] Boussemart L, Boivin C, Claveau J, Claveau J, Tao YG, Tomasic G, et al. Vemurafenib and radiosensitization. *J Am Med Assoc Dermatol* 2013;149:855–7.
- [38] Ducassou A, David I, Delannes M, Chevreau C, Sibaud V. Radiosensibilisation induite par le vemurafénib. *Cancer Radiother* 2013;17:304–7.
- [39] Anker CJ, Ribas A, Grossmann AH, Chen X, Narra KK, Akerley W, et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:e283–7.
- [40] Mittapalli RK, Vaidhyanathan S, Dudek AZ, Elmquist WF. Mechanisms limiting distribution of the threonine-protein kinase B-RaFV600E inhibitor dabrafenib to the brain: implications for the treatment of melanoma brain metastases. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:655–64.
- [41] Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multi-center, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087–95.
- [42] Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, Wilton A, Baldwin DE, Bailey E, et al. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 2008;10:199–207.
- [43] Azer MW, Menzies AM, Haydu LE, Kefford RF, Long GV. Patterns of response and progression in patients with BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain who were treated with dabrafenib. *Cancer* 2014;120:530–6.
- [44] Klein O, Clements A, Menzies AM, O'Toole S, Kefford RF, Long GV. BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 2013;49:1073–9.
- [45] Klein O, Clements A, Menzies AM, O'Toole S, Kefford RF, Long GV. BRAF inhibitor activity in V600R metastatic melanoma: response. *Eur J Cancer* 2013;49:1797–8.
- [46] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694–703.
- [47] Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1239–46.
- [48] Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:3242–9.
- [49] Jakob JA, Bassett Jr RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2011;118:4014–23.
- [50] Lyle M, Long GV. Diagnosis and treatment of KIT-mutant metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3176–81.