



Mélanome et traitements anti-angiogéniques

Christine Mateus

Service de dermatologie, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

<christine.mateus@igr.fr>

Le mélanome est un des cancers avec le meilleur pronostic, avec une survie moyenne de 96 % à un an et de 85 % à 5 ans. Son incidence est en forte augmentation (elle a doublé en 10 ans) avec actuellement environ 7 000 nouveaux cas par an en France. La mortalité par mélanome augmente également régulièrement mais à un moindre degré. Le traitement, en l'absence de traitement systémique efficace, reste chirurgical. En cas de lésions disséminées ou inopérables, le pronostic s'assombrit avec une survie dépassant rarement un an, quel que soit le traitement utilisé. Les deux molécules utilisées en première intention sont la dacarbazine et la foteustine, avec des taux de réponse d'environ 20 % mais des récurrences rapides après quelques mois. Les biochimiothérapies obtiennent de meilleurs taux de réponse, mais sans bénéfice en survie globale. L'impact potentiel d'agents anti-angiogéniques dans le traitement des mélanomes avancés, mais aussi en situation adjuvante, est en cours d'évaluation.

Angiogenèse et mélanome

Le mélanome est une tumeur richement vascularisée, mais le rôle pronostique de l'angiogenèse reste discuté. Certaines

études n'ont pas montré de corrélation entre angiogenèse et récurrences métastatiques de mélanome [1, 2]. D'autres, au contraire, rapportent une augmentation significative de l'angiogenèse dans les mélanomes métastatiques comparés aux mélanomes non métastatiques [3]. Ces différences sont possiblement liées aux différentes méthodes de quantification des néo-vaisseaux.

Thalidomide

La thalidomide n'a pas montré d'efficacité en monothérapie, mais des résultats encourageants ont été publiés en association avec le temozolomide, avec un taux de réponse de 32 % et une survie globale médiane de 9,5 mois [4]. Ces résultats n'ont pas été confirmés par une seconde étude de phase II, testant le même schéma thérapeutique, avec une survie sans progression à 6 mois de 15 %. L'adjonction de la thalidomide au temozolomide ne semble pas apporter de bénéfice et la phase III a été abandonnée [5]. L'association temozolomide, tamoxifène et radiothérapie dans le traitement des métastases cérébrales de mélanome s'est également révélée décevante [6]. D'autres associations notamment avec la dacarbazine (étude de

phase II) [7] et avec l'interféron [8, 9] n'ont pas montré de bénéfice. L'association avec l'interféron semble mal tolérée avec de nombreux effets secondaires thrombotiques ayant motivé un arrêt temporaire de l'étude [8].

Inhibiteurs de métalloprotéinases

Les métalloprotéinases participent au processus d'invasion tumorale, à la régulation de la prolifération, de l'apoptose et de la réponse immunitaire, mais aussi à l'angiogenèse. Le développement d'inhibiteurs de métalloprotéinases a été interrompu pour un certain nombre d'entre eux devant des résultats insuffisants. Dans le traitement du mélanome avancé, ces molécules se sont avérées pour l'instant décevantes.

Voie VEGF/VEGF-R

Le bevacizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, s'est révélé peu efficace en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé. L'association carboplatine-taxol-bevacizumab a montré des résultats encourageants dans une étude de phase II chez 53 patients, avec une médiane de survie globale de

12 mois [10]. L'étude de phase II randomisée BEAM, testant l'association carboplatine-taxol ± bevacizumab en première ligne, a été présentée au congrès de l'ECCO-ESMO à Berlin en septembre 2009 [11]. L'ajout de bevacizumab était associé à une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale de 21 % et 22 % respectivement par rapport à la chimiothérapie seule, différence n'atteignant cependant pas la significativité statistique. Plusieurs associations sont actuellement en cours d'étude avec l'ipilimumab, l'interféron, le temozolomide, le paclitaxel et le temsirolimus.

L'angiogenèse étant le phénomène précurseur de la phase métastatique, le bevacizumab est pressenti comme une molécule prometteuse dans le traitement adjuvant. L'étude de phase III AVAST-M, qui compare bevacizumab et observation pendant un an, est actuellement en cours d'inclusion de patients atteints de mélanome à haut risque. La tolérance du bevacizumab sur les 300 premiers patients inclus semblait bonne [12].

L'oncogène BRAF est muté et activé dans 40 % à 60 % des mélanomes [13]. Le **sorafenib**, inhibiteur de BRAF et anti-angiogénique par son effet inhibiteur sur les récepteurs de VEGF, paraissait donc un choix thérapeutique intéressant. Cette molécule ne semble pas efficace en monothérapie dans le mélanome métastatique [14]. Les résultats encourageants de l'essai de phase II en association avec le carboplatine et le paclitaxel n'ont pas été confirmés par l'étude de phase III testant cette association versus carboplatine-paclitaxel + placebo [15]. L'association avec la dacarbazine ou le temozolomide semble plus efficace, avec une augmentation de la survie sans récurrence à la limite de la significativité et des réponses tumorales nécrotiques importantes [16, 17]. Le sorafenib est en cours d'évaluation en association avec d'autres cytotoxiques ou d'autres anti-

angiogéniques comme le bevacizumab. Une étude de phase II avec le **SU5416 (semaxinib)**, inhibiteur de la fonction tyrosine kinase du récepteur de VEGF Flk-1, portant sur 31 patients atteints de mélanome stade IV a donné des résultats préliminaires intéressants, seul et en association avec la thalidomide [18, 19]. Deux autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont en cours d'étude : **l'axitinib** (inhibiteur de VEGF-R1,-2 et -3) et **le valatinib** (inhibiteur de VEGF-R1,-2, PDGF-R et c-kit) avec des résultats préliminaires intéressants.

Intégrines

Lors de l'angiogenèse, les cellules endothéliales interagissent avec la matrice extracellulaire au sein de laquelle elles migrent. Des signaux de survie et de mobilité sont transmis par le système des intégrines, protéines membranaires assurant un lien entre la matrice et le cytosquelette intracellulaire endothélial. L'etaracizumab a montré en monothérapie versus dacarbazine des résultats surprenants dans une étude de phase II. En effet, il n'y avait pas de réponse objective dans le bras etaracizumab, mais la survie à 12 mois était meilleure dans ce même bras de traitement [20]. D'autres études avec cette molécule n'ont pas été poursuivies. L'anticorps monoclonal CNTO95, inhibiteur de $\alpha v \beta 5$ et $\alpha v \beta 3$, a montré des résultats préliminaires *in vitro* et en phase I prometteurs. L'étude de phase II randomisée CNTO95 seul ou en association à la dacarbazine a montré une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale dans le bras bithérapie [21]. Le cilengitide, peptide ayant les mêmes cibles, a montré également un bon profil de tolérance et d'efficacité dans des études préliminaires. Une étude de phase II vient de s'achever. Le volociximab, anticorps chimérique anti- $\alpha 5 \beta 1$, semble également prometteur avec des réponses tumora-

les chez 62 % des patients traités par l'association volociximab-dacarbazine [22].

Conclusion

Le mélanome métastatique est un des cancers au pronostic le plus sombre avec une survie globale médiane de 6 mois. Les anti-angiogéniques ne semblent pas suffisamment efficaces seuls, mais des combinaisons thérapeutiques intéressantes ont été ébauchées. D'autres cibles de l'angiogenèse comme les inhibiteurs des intégrines et du HIF-1 semblent prometteuses.

Références

1. Busam KJ, et al. *Am J Pathol* 1995 ; 147 : 1049-56.
2. Carnochan P, et al. *Br J Cancer* 1991 ; 64 : 102-7.
3. Neitzel LT, et al. *Ann Surg Oncol* 1999 ; 6 : 70-4.
4. Hwu WJ, et al. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3351-6.
5. Clark JI, et al. *Cancer* 2009 ; sous presse.
6. Atkins MB, et al. *Cancer* 2008 ; 113 : 2139-45.
7. Ott PA, et al. *Chemotherapy* 2009 ; 55 : 221-7.
8. Hutchins LF, et al. *Cancer* 2007 ; 110 : 2269-75.
9. Vaishampayan UN, et al. *Anticancer Drugs* 2007 ; 18 : 1221-6.
10. Perez DG, et al. *Cancer* 2009 ; 115 : 119-27.
11. O'Day SJ, et al. *Eur J Cancer Suppl* 2009 ; 7 : 13.
12. Corrie P, et al. 7th world congress on melanoma, Vienne, 2009.
13. Davies H, et al. *Nature* 2002 ; 417 : 949-54.
14. Eisen T, et al. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 581-6.
15. Hauschild A, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2823-30.
16. Robert C, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (15S) : abst 9062.
17. McDermott DF, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2178-85.
18. Peterson AC, et al. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 4048-54.
19. Mita MM, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007 ; 59 : 165-74.
20. Schadendorf D, et al. *Ann Oncol* 2009 ; 20 (Suppl. 6) : vi41-50.
21. Loquai C, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(15S) : abst 9029.
22. Kuwada SK. *Curr Opin Mol Ther* 2007 ; 9 : 92-8.