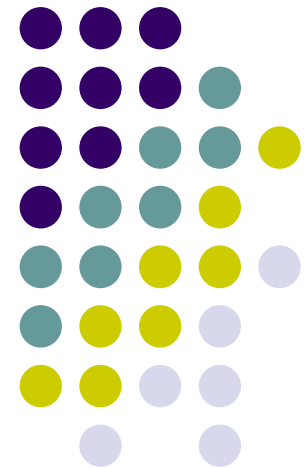




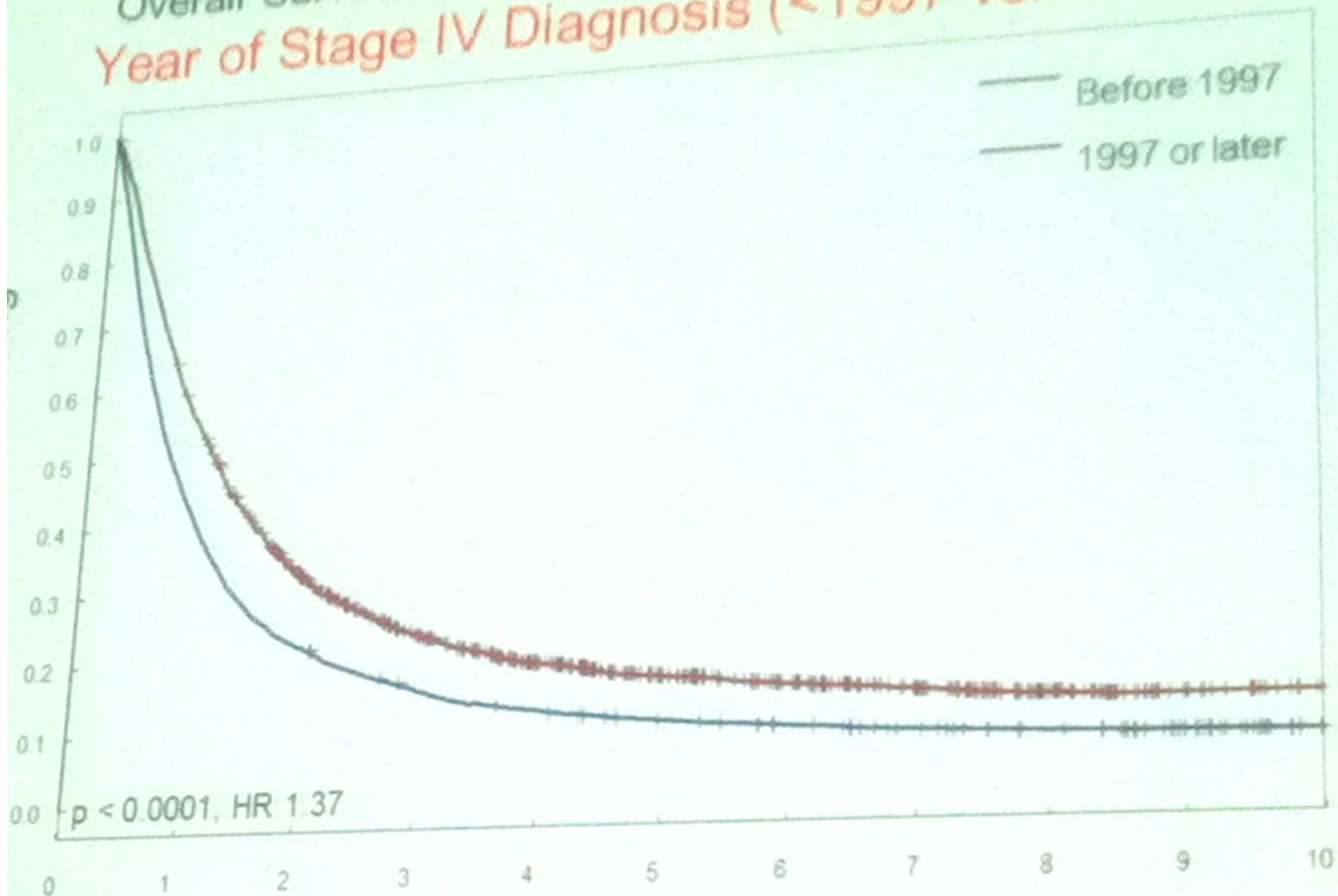
Mélanome métastatique

Futurs traitements

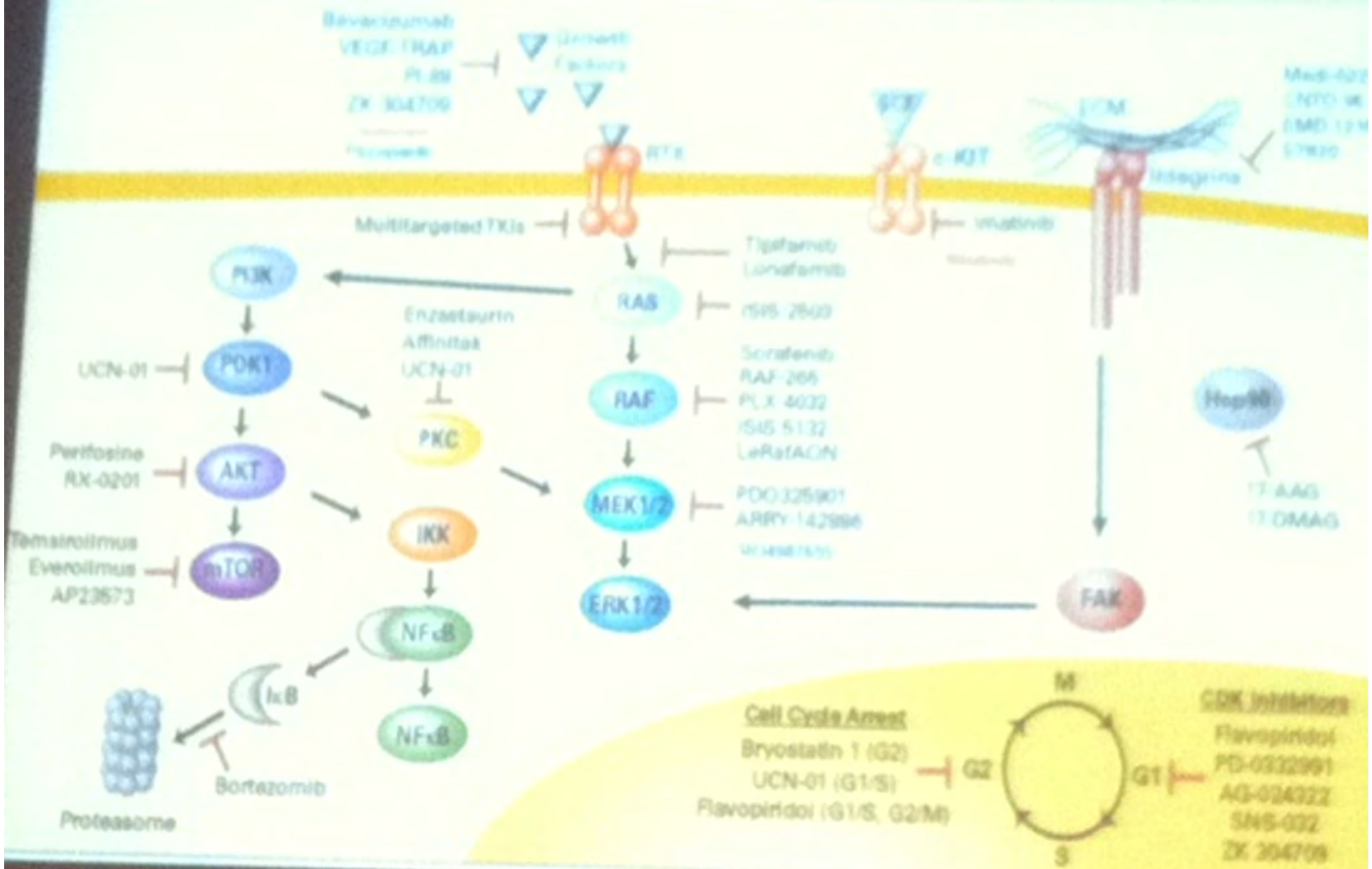
Dr Claudia Lefeuvre-Plesse
Groum 2011, 14/10/11



Overall Survival After Diagnosis of Stage IV Disease by Year of Stage IV Diagnosis (<1997 vs. ≥1997)



Melanoma Treatment: Confusioqram



La mutation : facteur pronostique et prédictif?

asco 2011 abstract 8500



- Analyse rétrospective, MDA
- n = 677 dont 579 stades IV

CCL :

- Stratégie adaptée à chaque type
- Essai thérapeutique spécifique
- Nécessité de ttt pour N-ras

	B-raf	N-ras	sauvage
Répartition	47%	20%	33%
Sujet jeune	+++ p<0,001		
Méta SNC	24% p=0,01	23% p=0,05	12%
Méta autres organes	idem	idem	idem
Survie médiane	1,9 ans p=0,03	1,3 ans	2 ans p=0,03

Corrélation de B-raf avec âge et BMI

asco 2011 abstract 8507



- n = 312, australienne
- Si BMI↑ : ↓ mutation B-raf

âge	N°	B-raf %	V600 E %	V600 K %
20-30	14	86	83	0
31-40	30	80	92	8
41-50	42	50	76	14
51-60	58	41	76	29
61-70	103	48	71	24
>70	65	22	50	21

Fréquence des mutations en fonction de la localisation des mélanomes

source ASCO



Se développant au niveau d'une zone qui n'est pas photo-exposée de façon chronique	50%BRAF 20%NRAS	0%KIT
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 choroïdien	25%GNAQ	55%GNA11



Résistance anti-raf

- Sous anti-braf : médiane de SSP = 8 mois
- Mécanisme :
 - restauration de la voie MAP kinase avec activation de MEK puis ERK par hétérodimères
 - activation d'autres voies de signalisation (voie AKT)



Optimisation thérapeutique

=

COMBINAISON ?

Combinaison anti-MEK et anti-RAF : phase I/II

abstract CRA8503 ASCO2011



- GSK436 + GSK212
- Sur modèle préclinique : anti-MEK → lève la résistance anti-RAF, prévient la prolifération des lésions cutanées,
- n = 45 dont 43 mélanomes M+ b-RAF muté (non pré-traités par anti-braf)
- 16 patients évaluable pour la réponse : 13 RP + 3 SD → 81%
- Toxicité :
 - rash cutané mais pas de CEC!
 - grade 3 : neutropénie 2%, rash diffus (4%)

Phase I : inhibiteur duo RAF/MEK

RO5126766

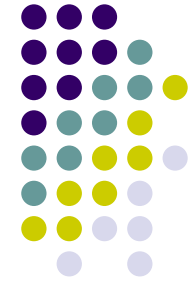
abstract 3006 ASCO 2011



- n = 52 dont 21 mélanomes
- Nombre de lignes de chimio ant : 3 (0-12)
- 40 patients évaluables pour la réponse :
 - mélanome : 3 RP et 9 SD → 57%
- Toxicité :
 - cutanée (94%)
 - gastro-intestinale (71%)
 - métabolique (68%)
 - oculaire (58%)

Phase I ipilimumab + bevacizumab

Abstract 8511 Asco 2011



- VEGF :proangiogénique, immunomodulateur (↓capacité de présentation antigénique des cellules)
- Stade III non résécable ou IV, prétraités, métastases cérébrales et intestinales non incluables
- n = 21
- Résultats : 8 RP, 6 SD, toutes ≥ 6 mois, TTP non atteint
- Toxicité : 3 hypophysite, 4 thyroïdites, 2 hépatites, 2 uvéites, 2 colites

Phase II : ipilimumab + temozolomide

asco 2011 abstract 8579



- Stade III/IV non opérable
- En 1^{ère} ligne, SNC-
- Induction + maintien
- Critère principal : PFS 6 mois : évaluable pour 15 patients → pour 6 RAS
- Taux de réponse : évaluable pour 27 patients → 6 RP et 12 SD, soit 66% de contrôle
- Toxicité : 61% prurit, 54% rash, 46% céphalées, 46% constipation

Vers une meilleure sélection? La réponse à l'ipilimumab est-elle indépendante de b-raf?

Abstract 2587 Asco 211



- Analyse rétrospective, phase 2, ipilimumab en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne
- n = 69

(bénéfice clinique = RC + RP + maladie stable ≥24 semaines)

	B-raf V600E	Sauvage
RC	0%	3%
RP	10%	9,7%
SD	20%	22,6%
Bénéfice clinique	6 patients	5 patients

Phase I/II : temozolomide +décitabine

Asco 2011 abstract 8530



- Décitabine : DNA mismatch repair
- TMZ en phase III : taux de réponse 7,7%, survie globale 7,7 mois
- n = 33, 88% M1c, 42% M+ SNC
- 1 CR, 4 RP, 13 SD, 15 PD
- Taux de réponse : 15%
- Bénéfice clinique (CR+RP+SD) : 54%
- Survie globale : 15, 2 mois
- Tox hémato : 68% neutropénie grade 3/4

Phase I (ATG trial)

abraxane+temozolomide+oblimersen abstract

8545 ASCO 2011



- Mélanome M+, LDH normales, non prétraités
- n = 32 dont 26 M1c
- Toxicité grade3 : 3 leucopénie, 1 thrombopénie, 2 hypersensibilités, 2 neuropathies
- Résultats :
 - 2 RC, RP, 13 SD → 78% de bénéfice clinique,
 - survie globale : 14,7 mois

Phase II : MAGE-A3 (EORTC 16032-18031) abstract 8535 ASCO 2011



- Actualisation après 4 ans de recul, suivi médian 48 mois
 - Stade III non résécables ou IV M1a
 - Randomisation entre 2 ASCI (AS15 ou AS02B)
 - n = 72
 - Résultats : **AS15 > AS02B**
- Survie médiane : 33 mois vs 19,9 mois