

Le dossier – Les tumeurs choréïdiennes

Mélanome uvéal métastatique : actualités thérapeutiques

RÉSUMÉ : Malgré l'efficacité des traitements ophtalmologiques du mélanome uvéal, les métastases surviennent chez 20 à 50 % des patients lors du suivi. Au stade métastatique, la survie médiane est d'environ 1 an. Environ 20 % des patients peuvent bénéficier d'une chirurgie complète des métastases hépatiques. Les options thérapeutiques sont limitées dans les cas disséminés.

Le tebentafusp, une immunothérapie bispécifique réservée aux patients HLA-A*02:01 positifs, a démontré récemment un gain en survie dans une étude randomisée de phase III, aboutissant à la première autorisation de mise sur le marché dans cette maladie. Ce bénéfice est modeste et limité aux patients HLA-A*02:01 positifs. De nouvelles voies thérapeutiques sont attendues dans les prochaines années.



S. PIPERNO-NEUMANN¹, P. MARIANI², V. SERVOIS³, G. PIERRON⁴, L. LUMBROSO-LE ROUIC⁵, N. CASSOUX^{5, 6}, A. MATET^{5, 6}, M. RODRIGUES^{1, 7}

¹ Département d'Oncologie médicale, Institut Curie, PARIS.

² Département de Chirurgie, Unité de Chirurgie viscérale, Institut Curie, PARIS.

³ Département d'Imagerie, Institut Curie, PARIS.

⁴ Unité de Génétique somatique,

Département de Médecine diagnostique et théranostique, Institut Curie, PARIS.

⁵ Département de Chirurgie, Service d'Onco-ophtalmologie, Institut Curie, PARIS.

⁶ Université Paris Cité, PARIS.

⁷ Inserm U830, Institut Curie, PARIS.

Malgré l'efficacité des traitements locaux du mélanome de l'uvée, les métastases surviennent chez 20 à 50 % des patients [1], touchant le foie dans 90 % des cas. Dans les séries historiques, la survie médiane est d'environ 1 an au stade métastatique. Seulement 20 % des patients bénéficient d'une chirurgie hépatique complète avec une survie prolongée au-delà de 2 ans [2, 3].

Peu d'essais cliniques étaient ouverts aux patients présentant un mélanome uvéal métastatique jusqu'aux années 2010 ; 80 publications ont été identifiées par Augsburg *et al.* de 1980 à 2008 [4], dont seulement 25 études prospectives de phase I et II, et aucune étude de phase III randomisée. Deux méta-analyses récentes, l'une de 29 essais cliniques chez 912 patients entre 2000 et 2015 [5], l'autre de 2 494 patients métastatiques traités entre 1980 et 2017 [6], ont confirmé une survie médiane de 10 à 12 mois, avec un meilleur contrôle de la maladie et un gain en survie chez les patients recevant un traitement locorégional des métastases comparé à un traitement systémique.

Le tebentafusp, une immunothérapie bispécifique, est le premier traitement approuvé par l'Agence européenne des médicaments pour les patients HLA-A*02:01 positifs atteints de mélanome uvéal métastatique, ayant démontré un gain en survie comparé au choix de l'investigateur dans une étude randomisée de phase III [7].

Risque de rechute métastatique

De multiples facteurs permettent d'identifier les patients à haut risque de métastases : facteurs cliniques (âge, diamètre et épaisseur de la tumeur, atteinte du corps ciliaire, extension extra-sclérale), anatomopathologiques (cellules épithélioïdes, boucles vasculaires), anomalies cytogénétiques (monosomie 3 et/ou gain du chromosome 8) et profil d'expression génique en 2 classes (test commercialisé aux États-Unis sous le nom de Decision Dx®-UM par Castle Biosciences).

Les mélanomes de l'uvée sont classés par l'American Joint Committee on

Le dossier – Les tumeurs choréïdiennes

Cancer (AJCC) de T1 à T4 selon le diamètre et l'épaisseur tumorales et la présence d'une atteinte du corps ciliaire ou extra-sclérale [8]. Environ 5 % des patients présentent des métastases synchrones. Depuis l'identification d'anomalies cytogénétiques corrélées au risque métastatique, des techniques de ponction à l'aiguille ont été développées par les ophtalmologistes : ces ponctions – transvitréennes pour les tumeurs postérieures, transsclérales pour les tumeurs antérieures – sont possibles pour une lésion de plus de 5 mm d'épaisseur et réalisées avant la radiothérapie.

Connaître les facteurs de pronostic permet d'identifier les patients à haut risque afin de leur proposer un suivi hépatique personnalisé. De plus, la stratification des patients en fonction du risque de rechute permet de proposer des essais cliniques de prévention de la rechute à des groupes de patients homogènes selon leur pronostic. À titre d'exemple, les tumeurs de classe 1 sont associées à un risque de métastase à 5 ans de 1 %, les tumeurs de classe 2 à un risque de 26 % [9].

Autre technique, l'analyse des pertes ou gains, partiels ou complets, de chromosomes par technique d'hybridation génomique comparative chez 338 patients a montré un taux de survie sans métastase à 2 ans de 100 % en l'absence d'anomalie des chromosomes 3 et 8, 85 % en cas d'anomalie du chromosome 3 ou du 8, et 35 % en cas de monosomie 3 associée à un gain du chromosome 8 [10].

Surveillance des patients à haut risque

Après traitement de la tumeur oculaire, le suivi habituellement recommandé est une échographie hépatique semestrielle pour tous les patients, sans impact démontré sur la survie ni le taux de chirurgie des métastases. Les groupes d'experts britanniques du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) et américains

du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ont publié des recommandations en faveur de la réalisation de biopsies de la tumeur oculaire afin de préciser le pronostic génomique et d'adopter une surveillance adaptée au risque métastatique [11, 12].

En France, le réseau national Méléchonnet labellisé en 2019 par l'INCa (cancers rares de l'adulte : organisation en centres experts) a pour but de proposer au patient une prise en charge adaptée à chaque étape de son parcours de soins : diagnostic, pronostic génomique, traitement de la tumeur oculaire, suivi personnalisé, accès aux innovations thérapeutiques. Il est recommandé aux patients à haut risque de rechute un suivi intensif semestriel par IRM hépatique en oncologie médicale associé au suivi ophtalmologique habituel.

Contrairement au mélanome cutané, la place du TEP-scanner au FDG n'est pas démontrée dans la prise en charge du mélanome uvéal, ni dans le suivi des patients à haut risque, ni dans la cartographie préopératoire des métastases hépatiques. Le diagnostic précoce de métastases hépatiques infracliniques par IRM facilite la sélection des patients candidats à une chirurgie à visée curative soit seule, soit associée à d'autres traitements locorégionaux comme la radiofréquence [3].

Traitements au stade métastatique

1. Traitements locorégionaux

En dehors de la chirurgie des métastases, plusieurs études randomisées ont testé différentes approches de traitement intra-hépatique : chimiothérapie intra-artérielle [13], immuno-embolisation [14], perfusion isolée du foie dans les essais Scandium, Focus et SirTac [15-17], montrant un bénéfice en termes de contrôle de la maladie hépatique au prix d'une complexité des procédures et d'un

impact limité sur la maladie extra-hépatique. Les résultats définitifs en survie des essais les plus récents sont attendus.

2. Traitements systémiques

La dacarbazine est la chimiothérapie la plus prescrite dans le mélanome uvéal métastatique, donnant moins de 10 % de réponses objectives. D'autres alkylants comme le témozolomide, le tréosulfan, le cisplatine et la fotémustine ont également montré des résultats décevants.

Contrairement au mélanome cutané, l'efficacité des inhibiteurs de *checkpoint* est très limitée dans le mélanome uvéal métastatique, expliquée par un taux de mutation très bas, une faible expression intratumorale de PD-L1 et le rôle immunosuppresseur du microenvironnement hépatique. L'ipilimumab, anticorps monoclonal anti-CTLA-4, donne 5 à 10 % de réponses objectives, et une survie de 12 mois dans plusieurs séries rétrospectives et une seule étude prospective chez 53 patients, naïfs ou prétraités [18].

Par analogie avec le mélanome cutané, et bien que l'effet biologique de l'inhibition de PD-1 dans le mélanome uvéal n'ait pas encore été démontré, des patients atteints de mélanome uvéal métastatique ont reçu nivolumab ou pembrolizumab en monothérapie avec des résultats décevants : un taux de réponse de l'ordre de 5 %, sans bénéfice en survie sans progression (PFS) ni en survie globale [19, 20].

Dans une étude française menée chez 300 patients traités par ipilimumab et/ou anti-PD-1 avec revue centralisée des réponses, le taux de réponse est de 3 % pour l'ensemble des patients, mais il atteint 60 % chez 5 patients porteurs de mutation du gène *MBD4* [21] et dont la tumeur présente une charge mutationnelle élevée [22].

Deux essais de phase II associant ipilimumab et nivolumab ont montré des taux de réponse au-delà de 10 % et une

survie à 1 an d'environ 50 % [23, 24], avec des effets indésirables immuno-induits non négligeables chez 40 % ou plus des patients traités. Des résultats comparables sont retrouvés dans une série rétrospective récente [25]. Sont en cours d'étude l'association ipilimumab-nivolumab et radio-embolisation (NCT02913417), ainsi que la combinaison pembrolizumab et lenvatinib (NCT05282901).

Une phase II d'immunothérapie adoptive par transfert de lymphocytes T cytotoxiques chez 21 patients a montré des résultats intéressants : 7 des 21 patients évaluable ont obtenu une régression tumorale, dont 6 réponses partielles mais de durée limitée, au prix d'une toxicité importante [26].

Récemment, l'anticorps bispécifique tebentafusp (IMCgp100), capable d'activer les lymphocytes T CD3+ du patient dans un contexte HLA-A*02:01 restreint contre les cellules tumorales exprimant l'antigène mélanocytaire gp100, a montré des résultats encourageants en phase I et II chez des patients lourdement prétraités [27, 28]. La phase III randomisée [7] chez 378 patients en première ligne métastatique a démontré un gain en survie *versus* traitement au choix de l'investigateur (chimio- ou immunothérapie), avec une survie médiane à 21,7 mois *versus* 16 mois, et un taux de survie à 1 an de 73 % *versus* 58 % (HR : 0,51; IC95 % : 0,37-0,71; $p < 0,0001$).

Les traitements ciblant *BRAF* ou *KIT* ne sont pas indiqués dans le mélanome uvéal métastatique contrairement au mélanome cutané en l'absence de mutation de ces gènes. Les mutations *GNAQ* et *GNA11* entraînant une activation constitutive de la voie RAS/MEK/ERK justifient l'étude du blocage des cibles d'aval dont MEK et protéine kinase C (PKC). Le selumetinib, inhibiteur de MEK 1/2, efficace *in vitro* sur des lignées mutées *GNAQ*, a montré des résultats prometteurs chez 101 patients randomisés en phase II contre chimio-

thérapie (dacarbazine ou temozolomide), avec une amélioration du taux de réponse (14 *versus* 0 %) et de la PFS (16 *versus* 7 semaines) [29]. La phase III SUMIT chez 129 patients en première ligne métastatique n'a pas confirmé ce résultat : la PFS était de 2,8 mois dans le bras selumetinib et dacarbazine *versus* 1,8 mois dans le bras selumetinib et placebo [30].

D'autres inhibiteurs de la voie MEK ont été testés, le tramétinib et le binimétinib (MEK 162) en association à la sotrastaurine (inhibiteur de PKC) dans une phase Ib/II (NCT01801358). La sotrastaurine (AEB071) a fait l'objet d'une étude de phase I/II chez 153 patients métastatiques : avec seulement 2 réponses partielles et 50 % de patients stables [31], la molécule a été remplacée par un inhibiteur de 2^e génération (LXS196), testé en phase I en monothérapie et en association à un inhibiteur de MDM2 [32]. En association au crizotinib, le darovasertib (IDE196) montre des résultats encourageants chez 35 patients avec une PFS dépassant 5 mois dans un essai de phase I/II en cours [33].

Des inhibiteurs de tyrosine kinase ont été étudiés en phase II : imatinib, sunitinib, bévaccizumab, sorafénib, cabozantinib, mais aucun d'entre eux n'a obtenu de résultats probants en termes d'efficacité.

■ Conclusion

Le mélanome uvéal est une tumeur rare nécessitant des stratégies thérapeutiques basées sur une biologie différente de celle du mélanome cutané. Des programmes de recherche collaboratifs et des équipes multidisciplinaires dédiées au sein de réseaux d'experts [34] devraient permettre dans les années à venir d'améliorer le pronostic et la prise en charge des patients atteints de mélanome uvéal à tous les stades de la maladie. Cette révolution a déjà commencé avec le tebentafusp chez les patients HLA-A*02:01 positifs, soit environ 45 % de la popu-

lation caucasienne. Chez les patients HLA-A*02:01 négatifs et en l'absence de traitement standard en situation métastatique, la participation des patients aux essais cliniques est fortement encouragée, dès la première ligne.

BIBLIOGRAPHIE

1. SINGH AD, TURELL ME, TOPHAM AK. Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*, 2011;118:1881-1885.
2. MARIANI P, PIPERNO-NEUMANN S, SERVOIS V *et al.* Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 year experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*, 2009;35:1192-1197.
3. SERVOIS V, BOUHADIBA T, DUREAU S *et al.* Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. *Eur J Surg Oncol*, 2019;45:1717-1722.
4. AUGSBURGER JJ, CORRÊA ZM, SHAIKH AH *et al.* Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 2009;148:119-127.
5. KHOJA L, ATENAFU EG, SUCIU S *et al.* Meta-Analysis in Metastatic Uveal Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks: An International Rare Cancers Initiative (IRCI) Ocular Melanoma study. *Ann Oncol*, 2019;30:1370-1380.
6. RANTALA ES, HERNBERG M, KIVELÄ TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*, 2019;29:561-568.
7. NATHAN P, HASSEL JC, RUTKOWSKI P *et al.* Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 2021;385:1196-1206.
8. KIVELÄ T, SIMPSON RE, GROSSNIKLAUS HE *et al.* Uveal melanoma. In: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2016:805-817.
9. ONKEN MD, WORLEY LA, CHAR DH *et al.* Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2012;119:1596-1603.
10. CASSOUX N, RODRIGUES MJ, PLANCHER C *et al.* Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 2014;98:769-774.

Le dossier – Les tumeurs choréidiennes

11. NATHAN P, COHEN V, COUPLAND S *et al.* Uveal Melanoma UK National Guidelines. United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. *Eur J Cancer*, 2015; 51:2404-2412.
12. Network, N. C. C. Uveal Melanoma (Version 2.2022). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1488>
13. LEYVRAZ S, PIPERNO-NEUMANN S, SUCIU S *et al.* Hepatic intra-arterial *versus* intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol*, 2014;25: 742-746.
14. VALSECCHI ME, TERAJ M, ESCHELMAN DJ *et al.* Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol*, 2015;26:523-532.e2.
15. BAGGE RO, NELSON A, SHAFAZAND A *et al.* Isolated hepatic perfusion as a treatment for uveal melanoma liver metastases, first results from a phase III randomized controlled multicenter trial (the SCANDIUM trial). *J Clin Oncol*, 2022;40:17 Suppl.
16. ZAGER JS, ORLOFF MM, FERRUCCI PF *et al.* FOCUS phase 3 trial results: Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with ocular melanoma liver metastases (PHP-OCM-301/301A). *J Clin Oncol*, 2022;40:16 Suppl.
17. PEUKER CAA, DE BUCOURT M, GEBAUER B *et al.* First interim analysis of the SirTac trial: A randomized phase II study of SIRT and DSM-TACE in patients with liver metastases from uveal melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40 n°16 Suppl:9511-9511.
18. ZIMMER L, VAUBEL J, MOHR P *et al.* Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pre-treated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*, 2015;10:e0118564.
19. ALGAZI AP, TSAI KK, SHOUSHARI AN *et al.* Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*, 2016;122:3344-3353.
20. ROSSI E, PAGLIARA MM, ORTESCHI D *et al.* Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2019;68: 1179-1185.
21. SAINT-GHISLAIN M, DERRIEN AC, GEOFFROIS L *et al.* MBD4 deficiency is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma patients. *Eur J Cancer*, 2022;173:105-112.
22. RODRIGUES M, MOBUCHON L, HOUY A *et al.* Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun*, 2018;9:1866.
23. PIULATS JM, ESPINOSA E, DE LA CRUZ MERINO L *et al.* Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*, 2021;39:586-598.
24. PELSTER MS, GRUSCHKUS SK, BASSETT R *et al.* Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2021;39:599-607.
25. SALAÜN H, DE KONING L, SAINT-GHISLAIN M *et al.* M. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic uveal melanoma: a real-life, retrospective cohort of 47 patients. *Oncoimmunology*, 2022;11:2116845.
26. CHANDRAN SS, SOMERVILLE RPT, YANG JC *et al.* (2017) Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*;18:792-802.
27. MIDDLETON MR, McALPINE C, WOODCOCK VK *et al.* Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*, 2020;26:5869-5878.
28. CARVAJAL RD, NATHAN P, SACCO JJ *et al.* Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40: 1939-1948.
29. CARVAJAL RD, SOSMAN JA, QUEVEDO JF *et al.* Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014;311:2397-2405.
30. CARVAJAL RD, PIPERNO-NEUMANN S, KAPITEIJN E *et al.* (2018) Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol*, 2018;36:1232-1239.
31. PIPERNO-NEUMANN S, LARKIN J, CARVAJAL RD *et al.* Genomic Profiling of Metastatic Uveal Melanoma and Clinical Results of a Phase I Study of the Protein Kinase C Inhibitor AEB071. *Mol Cancer Ther*, 2020;19:1031-1039.
32. PIPERNO-NEUMANN S, CARLINO M, BONI V *et al.* A phase I trial of LXS196, a protein kinase C (PKC) inhibitor, for metastatic uveal melanoma. *Br J Cancer*, 2023. Online ahead of print.
33. <https://media.idealbio.com/2022-09-11-IDEAYA-Reports-Positive-Interim-Phase-2-Clinical-Results-for-Darovasertib-and-Crizotinib-Synthetic-Lethal-Combination-in-Metastatic-Uveal-Melanoma>.
34. PIPERNO-NEUMANN S, PIULATS JM, GOEBELER M *et al.* Uveal Melanoma: A European Network to Face the Many Challenges of a Rare Cancer. *Cancers (Basel)*, 2019;11:817.

S. Piperno-Neumann a déclaré des liens d'intérêts avec Immunocore, Pierre Fabre et Novartis.

M. Rodrigues a déclaré des liens d'intérêts avec Bristol Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Daiichi-Sankyo et Immunocore.

Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.