

# TUMEURS RARES



## LE MÉLANOME UVÉAL

### LE POINT EN 2024

### Généralités

Le mélanome uvéal (UM) est une tumeur rare avec environ 500 cas par an en France. Cependant elle représente la première tumeur intraoculaire de l'adulte et environ 5 % des mélanomes.

Les principaux facteurs de risque de cette pathologie sont un phototype clair, des origines Nord Européen (un gradient Nord/Sud), des antécédents familiaux de mélanome (tant uvéaux que dermatologiques).

Deux mutations germinales héréditaires ont été identifiées (2 % des UM) :

☒ **BAP1** : gène suppresseur de tumeur et porté par le chromosome 3, est impliqué dans l'épigénétique par la régulation de la chromatine. Il est retrouvé dans 1,5 % des UM. Une mutation **BAP1** consti-

tutionnelle est responsable d'une prédisposition aux cancers rénaux et aux mésothéliomes pleuraux également (1).

☒ **MBD4** : gène suppresseur de tumeur sur le chromosome 3, est impliqué dans la réparation de l'ADN, retrouvé

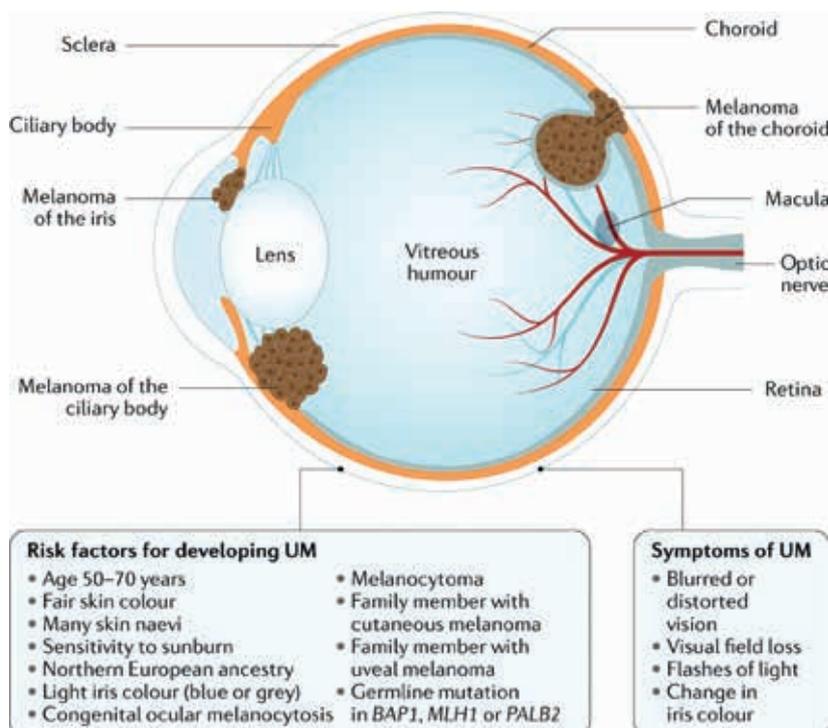
**Leah MAILLY-GIACCHETTI**

*Docteur Junior en oncologie médicale*

*Article relu par*

**Manuel RODRIGUES**

*Oncologue médical à l'institut Curie, Paris*



*Jager, Nature Reviews 2020*

dans au moins 1 % des UM, et augmente le risque relatif de 9 (2, 3). Son inactivation entraîne un phénotype hypermutateur à la manière des gènes du mismatch repair ou *POLE/POLD1* (4). Une mutation *MBD4* semble être prédictif de réponse particulière aux an-

ti-PD1 (5). Le spectre de prédisposition reste encore à définir.

- Le pronostic des mélanomes uvéaux est particulièrement sombre avec 30 % des patients qui évolueront vers une maladie métastatique tous stades confondus, dont plus de 90 %

auront une dissémination hépatique première. La survie médiane au stade métastatique est de 12 à 18 mois, principalement imputable à l'insuffisance hépatocellulaire consécutive à l'envahissement tumoral hépatique, avec des stratégies thérapeutiques très limitées.

## Biologie moléculaire et génétique du mélanome uvéal (6, 7)

Contrairement aux mélanomes cutanés, les UM ne présentent pas de mutations *BRAF* ni *RAS*. Ils n'ont pas de mutation *KIT* ciblable non plus, comme observé dans certains mélanomes muqueux.

Deux familles d'altérations génétiques sont systématiquement observées :

- Des mutations mutuellement exclusives des gènes *GNAQ*, *GNA11*, *PLCB4* ou *CYSLTR2* : cela entraîne une activation de la voie *Gαq* impliquée dans l'activation des protéines G (GPCR) responsables de l'activation des voies de signalisation majeures dans l'oncogénèse de l'UM : voie *RAF/MEK* et la voie *YAP/TAZ* dans l'état actuel des connaissances

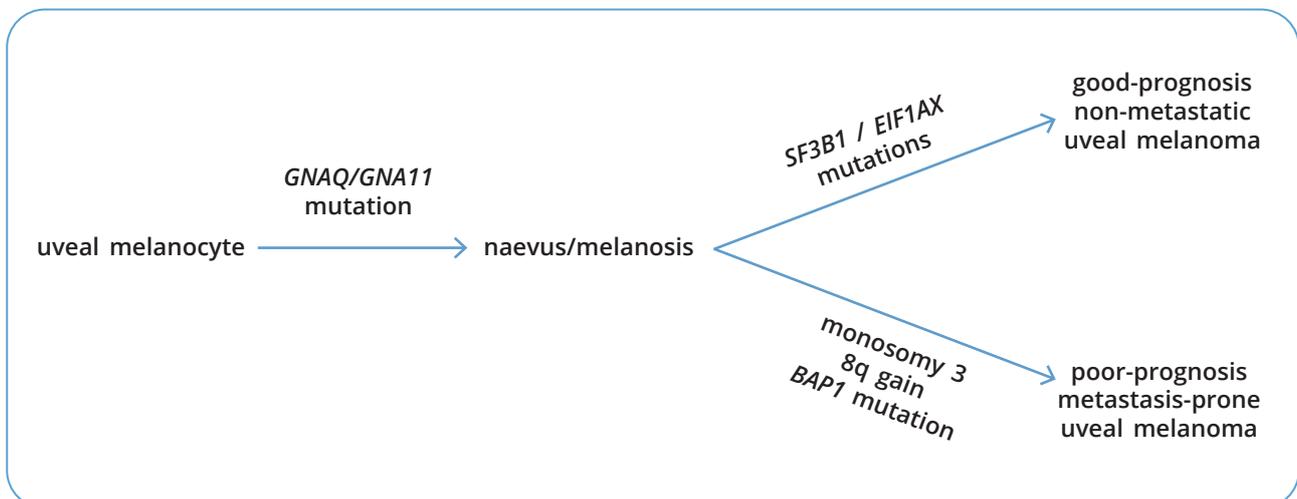
- Des altérations dites « BSE » également en mutuelle exclusivité impliquant les gènes *BAP1* (perte bi-allélique, 60 %), *SF3B1* (25 %) et *EIF1AX* (15 %).

Mais l'ensemble de ces mutations sont non ciblables en thérapeutique (6, 7).

Il existe des altérations chromosomiques, directement impliquées dans le pronostic des patients et intégrées dans la classification AJCC/TNM. Une monosomie 3, fréquemment associée à une perte de *BAP1*, ainsi qu'un gain du 8q sont associés à des tumeurs de mauvais pronostic avec un risque élevé de dissémination métastatique et un risque de rechute supérieur à 90 % avec un pic de rechute dans les 2 à 4 ans (8). Au contraire,

la disomie 3, plus souvent associée à une mutation *SF3B1* et le gain du 6p sont des facteurs de bon pronostic avec un pic de rechute à 5-8 ans, voire des rechutes plusieurs années plus tard, en particulier dans les cas *EIF1AX* mutés.

La signature mutationnelle liée aux ultraviolets retrouvée dans les mélanomes cutanés et muqueux et responsable d'une charge mutationnelle élevée, n'est pas retrouvée dans les UM. Au contraire, les UM présentent le plus souvent une charge mutationnelle faible, prédictif d'une faible réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Les UM liés à des mutations *MBD4* ont, eux, une charge mutationnelle élevée et sont particulièrement sensibles aux anti-PD1 (2).



# Traitements des mélanomes uvéaux

## Stade localisé

- ☒ Au stade localisé, la prise en charge est divisée en traitement conservateur ou énucléation.
- ☒ Les traitements conservateurs sont basés principalement sur la protonthérapie ou la curiethérapie.
- ☒ L'énucléation est la chirurgie de référence dans les mélanomes uvéaux. Elle est indiquée pour les tumeurs de grande taille, avec une extension extra-sclérale ou chez les patients ayant déjà une altération visuelle (9).
- ☒ Il n'y a aujourd'hui aucune étude ayant prouvé l'efficacité d'un traitement adjuvant dans la prévention des rechutes (10) (11).

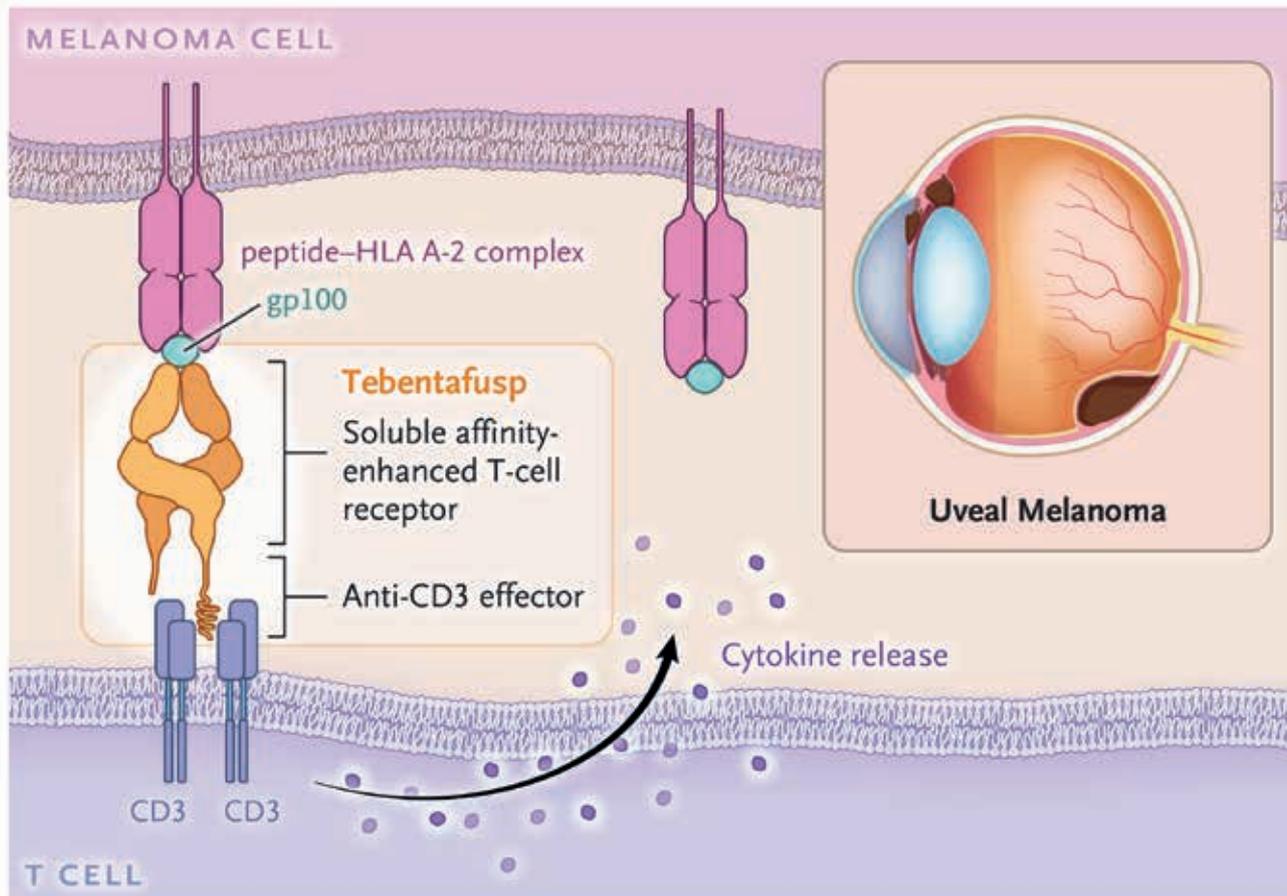
## Stade métastatique

Malgré une prise en charge optimale au stade localisé, un tiers des patients vont présenter une rechute métastatique et notamment hépatique. La surveillance de ces patients, avec une attention particulière hépatique est indispensable (IRM hépatique semestrielle).

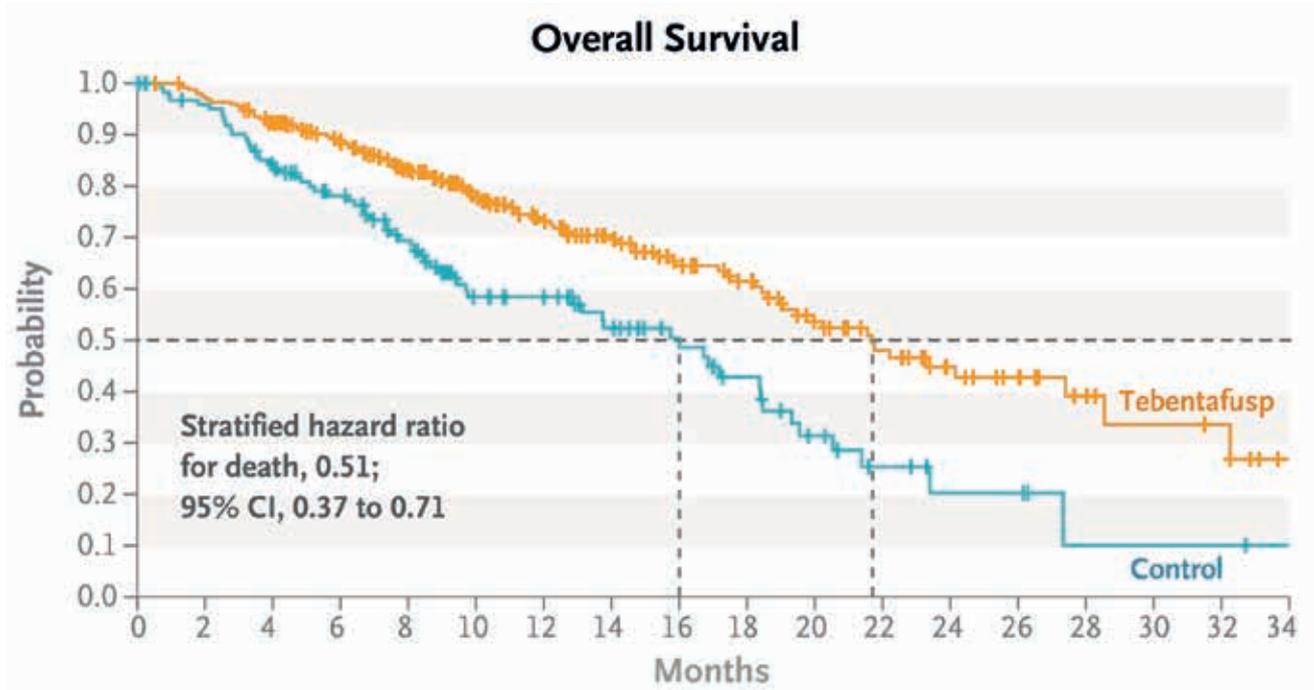
Jusqu'en 2022, aucun traitement systémique n'avait d'AMM dans le mélanome uvéal métastatique du fait d'une pauvre efficacité.

Le mélanome uvéal est particulièrement résistant aux différentes options thérapeutiques tant les chimiothérapies cytotoxiques classiques (12 essais cliniques répertoriés avec des taux de réponse de 0 à 6 %) que les

traitements par thérapies ciblées (OS médiane de 12 mois sous inhibiteurs de MEK (12)). Les résultats du traitement par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ont également été décevants avec des taux de réponse objective autour de 5 % et une OS médiane de 11.2 mois (13). Malgré deux essais de phase II mono-bras, la double immunothérapie n'a pas montré de résultat supérieur à la monothérapie. En regroupant 36 études, les auteurs d'une méta-analyse sur données publiées montraient une légère amélioration sous double immunothérapie avec des ORR de 12.4 % vs 3.6 %, une OS médiane de 16.3 mois versus 9.8 mois mais les différences de modalités d'évaluation limitent l'interprétation des résultats (14).



Nathan, NEJM 2021



Hassel, NEJM 2023

Le Tebentafusp est une molécule bispécifique activant le CD3 lorsqu'elle reconnaît un peptide de la gp100 présenté par le HLA-A02:01 permettant le recrutement des lymphocytes T sur les mélanocytes. Les premiers résultats de la phase 3 étudiant le Tebentafusp en première ligne versus Pembrolizumab, Ipilimumab ou Dacarbazine ont été très prometteurs avec une survie à 1 an de 73 % versus 59 % (HR = 0.51 [0.37 to 0.71]). Le principal effet secondaire est un relargage cytokinique (CRS) lors des premières injections (89 % dont 1 % de grade >3 uniquement) (15). À l'ESMO 2023, les résultats actualisés à 3 ans ont été présentés et confirmaient le bénéfice de ce traitement à long terme avec une OS médiane de 21.3 mois versus 16.9 mois (16). Cependant, seuls les patients HLA-A02:01 sont éligibles à ce traitement, soit 50 % de la population environ. De manière intéressante, le taux de réponse objective par RECIST était nettement moins encourageant de l'ordre de 11 %. Il existe donc un

bénéfice au-delà de la réponse radiologique RECIST, score qui semble avoir ses limites dans l'évaluation de la réponse aux traitements par T-Cell engager. Le *Tumor Growth Rate* (TGR) peut être utilisé pour mieux évaluer le bénéfice de cette molécule (17).

Dans une étude de vie réelle menée en Allemagne et en Suisse, les auteurs montrent que la séquence immunothérapie en première ligne suivie de Tebentafusp semble avoir de meilleurs résultats en terme de survie (18).

Depuis 2022, le Tebentafusp a une AMM en première ligne du traitement du mélanome uvéal métastatique (en accès précoce encore aujourd'hui).

Plusieurs auteurs ont étudié l'intérêt des traitements locorégionaux chez les patients métastatiques au niveau hépatique. Dans l'essai de l'EORTC de 2013, les auteurs ont comparé l'injection intra-artérielle de Fotemustine en comparaison à une administration systémique. Les inclusions ont été arrêtées

précocement pour futilité, absence d'amélioration de l'OS (OS médiane de 14,6 vs 13,8). Les auteurs rapportaient cependant une amélioration de la PFS (HR 0.62; 95% CI 0.45-0.84) (19). Dans l'essai SCANDIUM, phase III randomisé en Suède, Olofsson Bagge et al. ont montré un bénéfice d'un traitement intra-artériel hépatique par Melphalan en première ligne en comparaison aux traitements de première ligne (chimiothérapie, immunothérapie ou autre traitement locorégional) avec une PFS médiane de 7,4 mois versus 3,3 mois et un ORR à 40 % versus 4,5 % (20). Des résultats similaires ont été démontrés par Hughes et al. dans un essai de phase III multicentrique avec 93 patients comparant la chimioembolisation par Melphalan contre traitement systémique aux choix du praticien (21).

Cependant, aucun patient n'était traité par Tebentafusp dans le bras contrôle (car non approuvé à l'époque).

Aucun de ces traitements ne sont des standards consensuels mais ce sont des options thérapeutiques valables à discuter lors d'une atteinte hépatique limitée.

Plusieurs essais thérapeutiques sont actuellement en cours évaluant des traitements sys-

témique cytotoxique, des associations de thérapies ciblées ou de nouvelles méthodes de chimioembolisation (Clinical-trial.gov). Notamment, l'essai PLUME, évaluant l'association Pembrolizumab-Lenvatinib dans deux cohortes, prétraités

ou non par Tebentafusp (NCT05282901) et une phase III évaluant la combinaison entre un inhibiteur de PKC et le crizotinib après des résultats enthousiasmants en phase II (NCT05987332).

## ADN tumoral circulant

Du fait des mutations clonales et des hotspot des gènes *GNAQ*, *GNA11*, *SF3B1*, *PLCB4* et *CYSLTR2*, l'UM est un modèle particulièrement intéressant pour la détection et le suivi de l'ADN tumoral circulant (ctDNA). Selon les centres, la détection peut se faire par un target next-generation sequencing (NGS) ou par droplet digital PCR (ddPCR). Plusieurs auteurs ont montré la corrélation entre la détection de ctDNA et la survie des patients métastatiques en cours de traitement.

Dans une étude prospective évaluant le ctDNA chez des patients en cours de résection de lésions hépatiques métastatiques d'UM, Mariani et al. ont montré que les patients avec ctDNA détectable en pré-opératoire avaient une moins bonne PFS et OS que les patients avec ctDNA indétectable. De même les patients avec un taux de ctDNA détectable en post-chirurgie avaient une moins bonne survie (22). Shoustari et al. ont également montré une corrélation forte entre la décroissance du ctDNA à 9 semaines de trai-

tement et la survie chez les patients traités par Tebentafusp. Chez les patients avec négativation du ctDNA, la survie globale à 1 an était de 100 %. Par ailleurs, chez les patients avec évaluation RECIST, 65 % des patients en progression avaient une décroissance du ctDNA, ce qui renforce l'hypothèse que l'évaluation RECIST ne semble pas corrélée à l'amélioration en terme de survie sous Tebentafusp (23). Ces résultats ont également été montrés sur une cohorte française de 72 patients (24).

## Conclusion

Le mélanome uvéal est donc une tumeur rare, mais représente le cancer oculaire le plus fréquent dans les pays à population européenne. Son pronostic est sombre au stade métastatique avec une durée médiane de survie de 12 à 18 mois et des thérapeutiques très limitées. La prise en charge des mélanomes uvéaux repose sur le réseau d'expertise labellisé INCa : MELACHONAT, coordonné par l'Institut Curie qui traite plus de la moitié des patients français.

L'arrivée du Tebentafusp depuis 2022 a transformé le paysage thérapeutique, avec une survie globale médiane de 21.3 mois, mais uniquement chez les 50 % de patients présentant un HLA-A\*02:01. La poursuite du traitement si bénéfique clinique malgré une progression RECIST semble majeure sous Tebentafusp et pourrait être guidée par le monitoring de l'ADN tumoral circulant au cours du suivi.

L'analyse génétique et génomique est particulièrement intéressante dans le mélanome uvéal. Deux mutations constitutionnelles ont été identifiées avec un intérêt pour le dépistage précoce dans les familles à risque. Par ailleurs, la présence d'une mutation MBD4 est un biomarqueur prédictif de réponse aux traitements par inhibiteurs de checkpoint. Les altérations génétiques somatiques mises en évidence ont permis une classification moléculaire des mélanomes uvéaux en fonction du pronostic. Cependant pour le moment, aucune thérapie ciblée n'a démontré de bénéfice en termes de réponse et de survie.

## Références

- Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol*. 1 juin 2018;30(2):102-9.
- Derrien AC, Rodrigues M, Eeckhoutte A, Dayot S, Houy A, Mobuchon L, et al. Germline MBD4 Mutations and Predisposition to Uveal Melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 4 janv 2021;113(1):80-7.
- Villy MC, Le Ven A, Le Mentec M, Masliah-Planchon J, Houy A, Bièche I, et al. Familial uveal melanoma and other tumors in 25 families with monoallelic germline MBD4 variants. *J Natl Cancer Inst*. 5 avr 2024;116(4):580-7.
- Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, Fiévet A, Gardrat S, Barnhill RL, et al. Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun*. déc 2018;9(1):1866.
- Saint-Ghislain M, Derrien AC, Geoffrois L, Gastaud L, Lesimple T, Negrier S, et al. MBD4 deficiency is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2022;173:105-12.
- Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 14 août 2017;32(2):204-220.e15.
- Rodrigues M, de Koning L, Coupland SE, Jochemsen AG, Marais R, Stern MH, et al. So Close, yet so Far: Discrepancies between Uveal and Other Melanomas. A Position Paper from UM Cure 2020. *Cancers*. juill 2019;11(7):1032.
- Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, Asselain B, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. juin 2014;98(6):769-74.
- Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 31 janv 2017;11:279-89.
- S K, J L, An S, J J, B M, Te O, et al. Adjuvant crizotinib in high-risk uveal melanoma following definitive therapy. *Front Oncol [Internet]*. 29 août 2022 [cité 31 mai 2024];12. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/36106113/>
- Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primer*. 9 avr 2020;6(1):1-25.
- Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, Chapman PB, Frank S, Joshua AM, et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2018;36(12):1232-9.
- Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 15 nov 2016;122(21):3344-53.
- Yamada K, Takeuchi M, Fukumoto T, Suzuki M, Kato A, Mizuki Y, et al. Immune checkpoint inhibitors for metastatic uveal melanoma: a meta-analysis. *Sci Rep*. 3 avr 2024;14(1):7887.
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 23 sept 2021;385(13):1196-206.
- Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain JF, Schlaak M, Butler MO, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 14 déc 2023;389(24):2256-66.
- Ramtohl T, Cohen A, Rodrigues M, Piperno-Neumann S, Cabel L, Cassoux N, et al. Tumour growth rate improves tumour assessment and first-line systemic treatment decision-making for immunotherapy in patients with liver metastatic uveal melanoma. *Br J Cancer*. juill 2022;127(2):258-67.
- Tomsitz D, Ruf T, Heppt M, Staeger R, Ramelyte E, Dummer R, et al. Tebentafusp in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Real-Life Retrospective Multicenter Study. *Cancers*. 30 juin 2023;15(13):3430.
- Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciú S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2014;25(3):742-6.
- Olofsson Bagge R, Nelson A, Shafazand A, All-Eriksson C, Cahlin C, Elander N, et al. Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol*. 1 juin 2023;41(16):3042-50.
- Hughes MS, Zager J, Faries M, Richard Alexander H, Royal RE, Wood B, et al. Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. avr 2016;23(4):1309-19.
- Mariani P, Bidard FC, Rampanou A, Houy A, Servois V, Ramtohl T, et al. Circulating tumor DNA as a Prognostic Factor in Patients with Resectable Hepatic Metastases of Uveal Melanoma. *Ann Surg*. :10.1097/SLA.0000000000005822.
- Shoushtari AN, Collins L, Espinosa E, Sethi H, Stanhope S, Abdullah S, et al. 1757O Early reduction in ctDNA, regardless of best RECIST response, is associated with overall survival (OS) on tebentafusp in previously treated metastatic uveal melanoma (mUM) patients. *Ann Oncol*. 1 sept 2021;32:S1210.
- Maily-Giacchetti L, Ramtohl T, Renault S, Saint-Ghislain M, Pracht M, Thery JC, et al. 1130P Tebentafusp (tebe) in an ongoing cohort of 72 French patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). *Ann Oncol*. 1 oct 2023;34:S678-9.