

Prise en charge du mélanome uvéal en oncologie médicale en 2020

Uveal Melanoma Management for Medical Oncologists in 2020

Sophie Piperno-Neumann^{1,*}, Pascale Mariani², Vincent Servois³, Gaëlle Pierron⁴, Livia Lumbroso-Rouic⁵, Alexandre Matet^{5,6}, Manuel Rodrigues¹ and Nathalie Cassoux^{5,6}

¹Département d'Oncologie Médicale, Institut Curie, Paris, France

²Département de Chirurgie, Unité de Chirurgie Viscérale, Institut Curie, Paris, France

³Département d'Imagerie, Institut Curie, Paris, France

⁴Unité de Génétique Somatique, Département de Médecine Diagnostique et théranostique, Institut Curie, Paris, France

⁵Département de Chirurgie, Service d'Ophthalmologie, Institut Curie, Paris, France

⁶Université Paris Descartes, Paris, France

*Auteur Correspondant: Sophie Piperno-Neumann. Email: sophie.piperno-neumann@curie.fr

Résumé: Le mélanome de l'uvée est un cancer rare, en tous points différent du mélanome cutané. Malgré un excellent contrôle local grâce aux traitements ophtalmologiques, 20 à 50% des patients développent des métastases, hépatiques le plus souvent, dont le pronostic est sombre et la survie médiane de 12 mois, en l'absence de traitement systémique efficace et en dehors des rares cas relevant de la chirurgie. Une meilleure connaissance de la biologie et une recherche préclinique dédiée sont les éléments indispensables à une recherche clinique basée sur l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques du mélanome uvéal.

Abstract: Uveal melanoma is a rare subtype of melanoma, intrinsically different from cutaneous melanoma. Despite optimal therapeutic management allowing local control of the primary ocular tumor, 20 to 50% of patients develop metastases, mainly localized to the liver, with a poor prognosis and a 12-month median survival from the diagnosis of the metastatic disease. There is a lack of effective treatments in the metastatic setting, and dedicated strategies and trials for uveal melanoma patients are needed, based on identification of new targets and specific preclinical findings.

Mots clés: mélanome rare; métastases hépatiques/rare melanoma; liver metastases

Keywords: Uveal melanoma; rare cancer; liver metastases

1 Introduction

Le mélanome de l'uvée est la tumeur intraoculaire la plus fréquente chez l'adulte. Ce cancer rare, dont l'incidence annuelle est de six cas par million d'habitants en Europe [1], diffère du mélanome cutané par sa présentation clinique (symptômes visuels non spécifiques, diagnostic clinique sans biopsie, dissémination hémotogène, tropisme hépatique des métastases, pas de rôle de l'exposition aux ultra-violets, TEP scanner peu informatif), sa génétique (très faible taux de mutations, absence de mutation BRAF et NRAS, mutations activatrices des gènes GNAQ/11) et sa prise en charge. Historiquement, le traitement de la tumeur oculaire a longtemps consisté en l'ablation chirurgicale de l'œil atteint. Une étude randomisée a montré une survie à 12 ans identique pour des tumeurs de diamètre ≤ 16 mm après traitement local conservateur (curiethérapie par plaque chargée de ruthénium 106 ou d'iode 125, ou radiothérapie par



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

faisceau de protons) ou énucléation [2]. Le contrôle local atteint 95% à 5 ans et le globe oculaire est préservé, mais des complications post-radiques peuvent survenir (rétinopathie ischémique, maculopathie, glaucome néo-vasculaire) et nécessiter une énucléation secondaire. Ces complications, responsables d'une dégradation, voire une perte totale de la vision de l'œil atteint, sont dues à la sécrétion de cytokines et de VEGF par la cicatrice tumorale, ainsi que par la rétine saine adjacente irradiée. Le champ d'irradiation par protonthérapie est en effet élargi de marges de sécurité de 2 mm. Ces complications peuvent être traitées à un stade précoce par ablation du tissu tumoral résiduel par vitrectomie ou endorésection [3], ou par injections intra-oculaires d'anti-VEGF [4]. L'enucléation reste indiquée en première intention pour les tumeurs volumineuses de diamètre >16 mm et/ou d'épaisseur >10 mm.

Malgré les avancées dans le traitement de la tumeur primitive, le risque essentiel est la survenue de métastases chez 20% à 50% des patients [1], touchant le foie comme premier organe dans 90 % des cas. A ce jour, il n'existe pas de traitement adjuvant capable de prévenir les métastases, ni de traitement systémique améliorant la survie au stade métastatique. La moitié des patients décèdent dans l'année suivant la détection des métastases [5]. Seuls les patients pouvant bénéficier d'une chirurgie hépatique carcinologique (20 % des cas) ont une survie prolongée [6]. Les études cliniques dédiées aux patients présentant un mélanome uvéal métastatique sont rares. Durant les années 1980 à 2008, 80 publications ont été identifiées par Augsburger et coll [7]: un tiers étaient des études prospectives de petite taille (phases I et II), aucune étude de phase III randomisée n'était rapportée. Plus récemment, une méta-analyse des essais cliniques dédiés aux patients atteints de mélanome métastatique entre 1988 et 2015 a confirmé un pronostic sombre quel que soit le traitement: 3 mois de survie sans progression et 12 mois de survie globale médiane [8].

2 Pronostic

De nombreuses publications ont décrit l'existence d'anomalies cytogénétiques des chromosomes 3 et 8, corrélées au risque métastatique [9,10]. Les techniques récentes de génomique et de profil d'expression rendent possibles l'étude systématique et la caractérisation précise des tumeurs à haut risque. Un profil d'expression basé sur un panel de 15 gènes identifie deux classes moléculaires à bas risque (classe 1) et haut risque (classe 2) de métastase [11]. Les mutations inactivatrices de BAP1, gène suppresseur de tumeur associé à BRCA1, présentes dans plus de 50% des cas, sont associées au potentiel métastatique des tumeurs de classe 2 [12]. Les mutations des gènes SF3B1 et EIF1AX, présentes dans 18 et 24% des cas, sont associées à un pronostic plus favorable [13]. Le mélanome uvéal est caractérisé par un taux mutationnel bas [14] et des mutations mutuellement exclusives des gènes GNAQ ou GNA11 codant la sous unité α de G protéines activatrices de la voie oncogénique RAS/MEK/ERK [15,16]. Ces mutations présentes dans 85 à 90% des mélanomes uvéaux, ne sont pas corrélées au risque métastatique mais considérées comme des gènes « drivers » et constituent des cibles thérapeutiques potentielles.

Il n'y a pas de consensus international définissant les patients à haut risque métastatique: Facteurs cliniques (âge, diamètre tumoral, atteinte du corps ciliaire, extension extra-sclérale), anatomo-pathologiques (cellules épithélioïdes, boucles vasculaires), anomalies cytogénétiques (monosomie 3, gain du chromosome 8 ou combinaison) et profil d'expression génique en 2 classes (test commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de DecisionDx®-UM par Castle Biosciences) sont utilisés selon les équipes pour définir une stratégie de surveillance personnalisée. Dans la classification de l'AJCC 7^e édition [17], les mélanomes de l'uvée sont classés de T1 à T4 selon le diamètre et l'épaisseur tumorales, la présence d'une atteinte du corps ciliaire ou extra oculaire ; les stades IV correspondent à une extension ganglionnaire ou des métastases synchrones, situation rare (5% des cas). Le risque de métastase et de décès est corrélé à la taille et au stade dans une étude rétrospective chez 7731 patients: le risque de décès à 10 ans atteint 8, 13, 27 et 43% pour des tumeurs classées T1 à T4 respectivement [18].

Depuis l'identification d'anomalies génétiques corrélées au risque métastatique, des techniques de ponction à l'aiguille ont été développées par les ophtalmologistes permettant l'étude de la tumeur primitive lors du traitement conservateur. Ces ponctions, trans-vitréennes pour les tumeurs postérieures,

trans-sclérales pour les tumeurs antérieures, sont possibles pour une lésion de plus de 5 mm d'épaisseur, et réalisées avant la radiothérapie. Connaître précocement le pronostic permet d'identifier les patients à haut risque de rechute pour leur proposer un suivi hépatique adapté. De plus, la stratification des patients en fonction du risque de rechute permet de proposer des essais cliniques à des groupes de patients homogènes dans le but de réduire le risque de métastase comme c'est le cas dans d'autres cancers. Alors que le risque métastatique à 5 ans est de 20% dans une cohorte non sélectionnée de 2241 patients [19], le profil d'expression de Onken associe un risque de métastase à 5 ans de 1% à la classe 1, et de 26% à la classe 2 [11]. L'analyse des pertes ou gains de matériel chromosomique 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, 35% en cas d'anomalie du chromosome 3 ou du 8, et 85% en cas de monosomie 3 associée à un gain du chromosome 8 [20].

3 Surveillance des patients à haut risque

Après traitement local, le suivi classiquement recommandé est une échographie hépatique semestrielle pour tous les patients, sans aucun impact démontré sur la survie ni le taux de chirurgie des métastases. En 2015, le consortium anglais NICE a publié des recommandations (<http://melanomafocus.com/>), en faveur de la réalisation de biopsies de la tumeur oculaire précisant le pronostic génomique et d'une surveillance personnalisée adaptée au risque après discussion en réunion multidisciplinaire [21]. Un suivi semestriel clinique et par imagerie hépatique (scanner ou IRM) prolongé au-delà de 5 ans est proposé aux patients à haut risque.

Les méthodes habituelles de détection des métastases (tests biologiques de la fonction hépatique ou imagerie) sont généralement positives lorsque la masse tumorale est élevée. La détection de lésions millimétriques ou d'une miliaire hépatique, forme métastatique particulière dans le mélanome uvéal, est difficile malgré des techniques d'imagerie comme l'IRM de diffusion [22]. Une étude prospective de suivi intensif par IRM hépatique semestrielle pendant 3 ans a été menée chez 100 patients à haut risque, présentant une grosse tumeur ou dont l'analyse génomique révélait au moins une monosomie 3 ; 60% des patients ont développé des métastases dans les 3 ans, la survie sans métastase à 3 ans était de 24% et 12% respectivement en cas de monosomie 3, ou d'association monosomie 3 et gain du chromosome 8 [23]. Le diagnostic précoce de métastases hépatiques infra-cliniques par IRM a facilité la sélection des patients candidats à une chirurgie dont la résection a été complète (R0), améliorant la survie des patients opérés (40 mois versus 14 mois); ces résultats chez des patients très sélectionnés, sont superposables à ceux de l'étude de Marshall et al. [24].

En France, le réseau national Mélachonats labellisé en 2019 par l'INCa (Cancers rares de l'adulte: organisation en centres experts) et coordonné par l'Institut Curie a pour but de proposer au patient la meilleure prise en charge à chaque étape de son parcours de soin: diagnostic, pronostic génomique, traitement local, suivi personnalisé, accès aux thérapeutiques innovantes). Les patients à haut risque de rechute bénéficient d'un suivi intensif en oncologie médicale dans un centre du réseau associé au suivi ophtalmologique habituel. Une imagerie hépatique semestrielle par IRM au mieux, sinon par scanner est recommandée. Contrairement au mélanome cutané, la place du TEP-scanner au FDG n'est pas démontrée, ni dans le suivi des patients à haut risque, ni dans la cartographie pré-opératoire des métastases hépatiques [25].

Les progrès récents en biologie moléculaire rendent possible la détection d'un fragment d'ADN unique porteur d'une mutation parmi des milliers de fragments sauvages, notamment à partir de l'ADN tumoral circulant. Madic et al. [26] ont développé une méthode dérivée de la PCR, la polymérisation activée par pyrophosphorolyse (PAP), optimisée pour la détection de 3 mutations activatrices des gènes GNAQ/11 présentes chez plus de 85% des patients. Cette technique de faible coût, capable de détecter une molécule d'ADN tumoral muté circulant dans le sang de la majorité des patients atteints de mélanome uvéal métastatique, s'avère plus sensible que la détection des cellules tumorales circulantes, et de façon proportionnelle au volume tumoral métastatique mesuré par IRM [27]. Ce biomarqueur est en cours d'évaluation à différents stades de la maladie: au diagnostic pour la détection précoce de métastases infra-

cliniques chez les patients à haut risque de métastase, au cours du suivi de l'efficacité d'un traitement systémique au stade métastatique, ou après chirurgie à visée R0 des métastases hépatiques.

4 Traitement adjuvant

Peu d'essais cliniques ont été menés à ce jour en situation adjuvante, en l'absence de molécule efficace en situation métastatique. Deux essais randomisés anciens sont publiés, testant pour l'un une immunothérapie par BCG [28], pour l'autre une chimiothérapie par dacarbazine [29], sans bénéfice démontré en survie. Plus récemment ont été lancées plusieurs études chez des patients à haut risque (Tab. 1), notamment avec des inhibiteurs de tyrosine-kinase comme le sunitinib, de la voie Met comme le crizotinib, enfin des inhibiteurs de HDAC comme le vorinostat [30]. La fotemustine, alkylant à forte diffusion hépatique et demi-vie courte, a été testé dans la phase III randomisée FOTEADJ (EudraCT n° 2008-005691-27) versus observation chez 302 patients à haut risque clinique et/ou génomique, sans démontrer d'amélioration de la survie sans rechute à 3 ans [31]. La caractérisation génétique systématique des tumeurs est hautement souhaitable dans la perspective des futurs essais adjuvants basés sur la biologie du mélanome uvéal.

Table 1 : Essais récents en situation adjuvante

Traitement à l'étude	Description	Statut/Résultats	ClinicalTrials.gov identifiant
Cisplatine, sunitinib, et tamoxifène	Alkylant, Recepteur Tyrosine Kinase Inhibiteur et hormonothérapie Phase II, 50 patients haut risque clinique	Fin du recrutement Résultats non disponibles	NCT00489944
Dacarbazine et IFN α 2b	Alkylant et immuno-modulateur Phase II, 38 patients, M3 et/ou 8q	Fin du recrutement	NCT01100528
Sunitinib versus acide valproïque	Recepteur Tyrosine Kinase Inhibiteur versus HDAC inhibiteur Phase II randomisée 150 patients, classe 2 ou M3+8q	En cours	NCT02068586
Vorinostat	Phase I, preuve de concept 10 patients classe 2	En cours	NCT03022565
Crizotinib	c-Met inhibiteur Phase II, 34 patients, classe 2	Fin du recrutement	NCT02223819
Fotemustine versus observation (FOTEADJ)	Alkylant versus suivi intensif Phase III randomisée versus observation 302 patients haut risque clinique et/ou M3	Fin du recrutement	Eudra CT 2008-005691-27
Irradiation prophylactique hépatique	Phase II, patients haut risque (classe 2 ou M3)	Fermée pour défaut d'inclusion	NCT02336763

Vaccination avec cellules dendritiques	Immunothérapie Phase III randomisée versus observation 200 patients haut risque (M3)	En cours	NCT01983748
Vaccination avec cellules dendritiques transfectées (gp100 et/ou tyrosinase)	Phase I/II 30 patients HLA-A2, M3	Fermée pour défaut d'inclusion	NCT00929019

5 Traitement au stade métastatique

5.1 Traitements locorégionaux

Du fait du tropisme hépatique du mélanome uvéal, la chirurgie hépatique est le traitement de choix des formes métastatiques dont l'extension locale est limitée, permettant d'améliorer la survie d'un nombre limité de patients : la survie médiane dépasse 2 ans lorsque la résection permet l'ablation de toutes les métastases avec des berges saines (R0 ou microscopiquement complète). Le bilan pré-opératoire comprend une IRM hépatique et un scanner thoraco-abdominopelvien qui élimine une atteinte métastatique extra-hépatique, voire une coelioscopie première: la présence d'une diffusion miliaire de la maladie rend la chirurgie carcinologique illusoire [6]. Pour certains patients, on peut proposer en cas de deuxième récurrence hépatique, un deuxième traitement local comportant une radiofréquence [32].

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (IAH) par fotemustine a été testée dans une étude de phase III randomisée de l'EORTC versus fotemustine intraveineuse chez 171 patients ayant une maladie métastatique limitée au foie: Malgré une amélioration significative du taux de réponses objectives (10,5 vs. 2,4%) et de la survie sans progression (4,5 vs. 3,5 mois), en faveur du traitement IAH, la survie globale était identique dans les 2 groupes de traitement [33].

La chimio-embolisation, la radio-embolisation avec microsphères marquées à l'Yttrium 90, et la perfusion isolée de foie sont d'autres options de traitement loco-régional, étudiées chez peu de patients; malgré des taux de réponses hépatiques intéressants, ils s'accompagnent de toxicités importantes et ne permettent pas le contrôle extra-hépatique de la maladie. Une étude randomisée utilisant un dispositif innovant percutané de perfusion isolée de foie avec melphalan, a permis l'amélioration de la survie sans progression hépatique chez 80 patients prétraités pour des métastases de mélanome uvéal [34]; ce résultat reproduit récemment en rétrospectif chez 51 patients [35] a conduit à la phase III randomisée FOCUS actuellement en cours, testant la chimio-saturation hépatique par melphalan versus traitement au choix de l'investigateur (NCT02678572).

5.2 Traitements systémiques

Il n'y a pas de standard de traitement en situation métastatique, les traitements par chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie n'ayant pour l'instant pas démontré de bénéfice en survie. La participation des patients métastatiques aux essais cliniques est fortement encouragée, dès la première ligne (Tab. 2).

Table 2: Essais récents en situation métastatique

Traitement à l'étude	Description	Statut/Résultats	ClinicalTrials.gov identifiant
Selumetinib-Paclitaxel	MEK 1/2 inhibiteur Phase II, 123 patients	En cours	EudraCT 2014-004437-22
Selumetinib Schéma intermittent	MEK 1/2 inhibiteur Phase Ib, 28 patients	En cours	NCT02768766

Trametinib+ GSK2141795	MEK 1/2 inhibiteur +/- AKT inhibiteur Phase II randomisée, 44 patients	Fin du recrutement	NCT01979523
Bimetinib+ AEB071	MEK 1/2 inhibiteur + PKC inhibiteur Ph Ib/II, 38 patients	Recrutement stoppé par le promoteur	NCT01801358
AEB071	PKC inhibiteur Ph Ib/II, 153 patients	Fin du recrutement	NCT01430416
AEB071+ BYL719	PKC inhibiteur+PI3K inhibiteur Ph Ib, 30 patients	Fin du recrutement	NCT02273219
LXS196 + HDM201	PKC inhibiteur+MDM2 inhibiteur Ph Ib, 112 patients	En cours	NCT02601378
Cabozantinib	MET inhibiteur versus Dacarbazine Phase II randomisée, 47 patients	Fin du recrutement	NCT01835145
Glembatumumab	Anticorps-drogue conjugué Phase II, 37 patients	Fin du recrutement	NCT02363283
Pembrolizumab	PD-1 inhibiteur Phase II, 29 patients	Fin du recrutement	NCT02359851
Pembrolizumab + Entinostat (PEMDAC)	PD-1 inhibiteur et HDAC inhibiteur Phase II, 29 patients	En cours	NCT02697630
IMCgp100-202	Redirecteur bispécifique anti-CD3 soluble des lymphocytes T Phase II randomisée, 327 patients HLA- A2 Versus choix investigateur	En cours	NCT03070392
Ipilimumab+Nivolumab	Anti CTLA-4+ PD-1 inhibiteur Phase II, 48 patients	Fin du recrutement	NCT02626962
Radioembolisation Yttrium90, et Ipilimumab/Nivolumab	Traitement séquentiel : Anti CTLA-4, PD-1 inhibiteur et radioembolisation Phase I, 18 patients	En cours	NCT02913417
Immunothérapie adoptive T	TILs Phase II, 59 patients	En cours	NCT03467516
FOCUS	Perfusion isolée de foie percutanée avec melphalan versus choix investigateur Phase III randomisée, 240 patients	En cours	NCT02678572

La dacarbazine, utilisée dans le traitement du mélanome cutané métastatique, est la chimiothérapie la plus utilisée dans le mélanome uvéal, donnant moins de 20% de réponses objectives. D'autres agents cytotoxiques ont été étudiés, notamment temozolomide, treosulfan, cisplatine, fotemustine, tous avec des résultats décevants, c'est à dire une survie médiane sans progression (PFS) et une survie globale (OS) de 3 et 12 mois respectivement [7].

Les traitements ciblant BRAF ou KIT ne sont pas indiqués dans le mélanome uvéal, en l'absence des mutations correspondantes. Les patients atteints de mélanome uvéal métastatique ont été exclus des

grandes études d'immunothérapie du mélanome: il existe néanmoins quelques séries publiées, la majorité rétrospectives, testant les immunothérapies actives dans le mélanome cutané: l'ipilimumab, anticorps monoclonal anti CTLA-4 approuvé dans le traitement du mélanome cutané métastatique, donne 5 à 10% de réponses objectives dans le mélanome uvéal métastatique, et une survie inchangée de 12 mois dans plusieurs séries rétrospectives et une seule étude prospective chez 53 patients, naïfs ou pré-traités [36]. Par analogie avec le mélanome cutané, et bien que l'effet biologique de l'inhibition de PD-1 dans le mélanome uvéal n'a pas encore été décrit, des patients atteints de mélanome uvéal métastatique ont reçu nivolumab ou pembrolizumab en monothérapie, rapportés dans des séries rétrospectives avec des taux de réponses de 5%, sans bénéfice en survie sans progression ni en survie globale [37,38]. Une étude française est en cours, colligeant une centaine de patients traités par anti PD-1 avec revue centralisée des réponses [39]. Il est probable que les patients répondeurs correspondent à ceux présentant une charge mutationnelle élevée [40]. Des essais sont en cours associant ipilimumab et nivolumab (NCT02626962, NCT01585194), mais aussi ipilimumab, nivolumab et radioembolisation (NCT02913417).

Des approches récentes d'immunothérapie visent à cibler plus spécifiquement les mélanocytes uvéaux tumoraux. Une phase II d'immunothérapie adoptive par transfert de lymphocytes T cytotoxiques chez 21 patients avec mélanome uvéal métastatique a montré des résultats intéressants, 7/21 patients évaluables ayant obtenu une régression tumorale, dont 6 réponses partielles de durée limitée, au prix d'une toxicité importante [41]. Enfin, l'anticorps bispécifique IMCgp100, capable d'activer les lymphocytes T CD3+ du patient dans un contexte HLA-A2 contre les cellules tumorales exprimant l'antigène mélanocytaire gp100, a montré des résultats préliminaires encourageants en phase I chez des patients lourdement prétraités; une phase II randomisée est en cours en première ligne métastatique (NCT03070392).

Les mutations de GNAQ et GNA11 entraînent une activation constitutive de la voie RAS/MEK/ERK, rationnel de l'utilisation des cibles d'aval incluant MEK et la protéine kinase C (PKC), en l'absence de cible directe identifiée. Le selumetinib, inhibiteur de MEK 1/2, efficace in vitro sur des lignées mutées GNAQ, a montré des résultats prometteurs en phase II chez 101 patients atteints de mélanome uvéal métastatique et randomisés contre chimiothérapie (dacarbazine ou temozolomide), avec une amélioration du taux de réponses (14 versus 0%) et de la PFS (16 versus 7 semaines) [42]. La phase III SUMIT chez 129 patients en première ligne métastatique n'a malheureusement pas confirmé ce résultat: la PFS était de 2.8 mois dans le bras selumetinib+dacarbazine versus 1.8 mois dans le bras selumetinib+placebo [43]. Une étude est en cours, testant la combinaison du selumetinib au paclitaxel dans un schéma séquentiel (EudraCT 2014-004437-22). D'autres inhibiteurs de la voie MEK ont été testés, le trametinib chez 16 patients en phase I avec une PFS de 1.8 mois [44], et le binimetinib (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 [45], la molécule a été remplacée par un inhibiteur de 2^{ème} génération (LXS196), actuellement en phase I (NCT02601378).

Plusieurs essais ont testé des inhibiteurs de tyrosine kinase; imatinib du fait d'une expression de c-KIT dans des tumeurs primitives en immunohistochimie, dans 2 études de phase II [46,47]; sunitinib versus dacarbazine chez 74 patients non prétraités [48]; bevacizumab en raison d'un effet antiprolifératif sur des modèles de tumeur primaire et de métastase de mélanome uvéal dans une étude de phase II chez 35 patients [49]; sorafenib en phase II chez 32 patients [50]. Aucune d'entre elles n'a obtenu de résultats probants en termes d'efficacité. Le cabozantinib, inhibiteur de VEGF et de MET, facteur de croissance hépatocytaire impliqué dans le phénomène métastatique, n'a pas donné de meilleurs résultats en phase II versus dacarbazine (NCT018355145).

6 Conclusion

Le mélanome uvéal est une tumeur rare nécessitant le développement de stratégies thérapeutiques propres, basées sur une biologie radicalement différente de celle du mélanome cutané. Des programmes de

recherche collaboratifs et des équipes multidisciplinaires dédiées au sein de réseaux d'experts devraient permettre dans les années à venir d'améliorer le pronostic et la prise en charge des patients atteints de mélanome uvéal.

Remerciements: Institut Curie.

Déclaration de Financement: Pas de financement.

Conflit d'intérêts: Aucun.

Bibliographie

1. Singh, A. D., Turell, M. E., Topham, A. K. (2011). Uveal melanoma: Trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*, 2011,118,1881–1885. DOI 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
2. COMS (2006). The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Archives of Ophthalmology*. 124(12), 1684–1693.
3. Cassoux, N., Cayette, S., Plancher, C., Lumbroso-Le Rouic, L., Levy-Gabriel, C. et al. (2013). Choroidal melanoma: Does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation? *Retina*, 33(7), 1441–1447.
4. Seibel, I., Hager, A., Riechardt, A. I., Davids, A. M., Böker, A. et al. (2016). Antiangiogenic or corticosteroid treatment in patients with radiation maculopathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *American Journal of Ophthalmology*. 168, 31–39.
5. Rietschel, P., Panageas, K. S., Hanlon, C. Patel, A., Abramson, D. H. et al. (2005). Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(31), 8076–8080.
6. Mariani, P., Piperno-Neumann, S., Servois, V. Berrya, M. G., Dorval, T. et al. (2009). Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 year experience at the Institut Curie. *European Journal of Surgical Oncology*, 35(11), 1192–1197.
7. Augsburger, J. J., Corrêa, Z. M., Shaikh, A. H. (2009). Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *American Journal of Ophthalmology*, 148(1), 119–127.
8. Khoja, L., Atenafu, E. G., Suci, S., Leyvraz, S., Sato, T. et al. (2019). Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks: An International Rare Cancers Initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Annals of Oncology*, 30(8). DOI 10.1093/annonc/mdz176.
9. Bornfeld, N., Prescher, G., Becher, R., Hirche, H., Jöckel, K. H. et al. (1996). Prognostic implications of monosomy 3 in UM. *Lancet*, 347(9010), 1222–1225.
10. Trolet, J., Hupé, P., Huon, I., Lebigot, I., Decraene, C. et al. (2009). Genomic profiling and identification of high-risk UM by array CGH analysis of primary tumors and liver metastases. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 50(6), 2572–2580.
11. Onken, M. D., Worley, L. A., Char, D. H., Augsburger, J. J., Correa, Z. M. et al. (2012). Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: Prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*, 119, 1596–1603.
12. Harbour, J. W., Onken, M. D., Roberson, E. D., Duan, S. H., Cao, L. et al. (2010). Frequent mutation of BAP1 in metastasizing UM. *Science*, 330, 1410–1413.
13. Furney, S. J., Pedersen, M., Gentien, D., Dumont, A. G., Rapinat, A. et al. (2013). SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. *Cancer Discovery*, 3(10), 1122–1129.
14. Robertson, A. G., Shih, J., Yau, C., Gibb, E. A., Oba, J. et al. (2017). Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*, 32, 204–220. DOI 10.1016/j.ccell.2017.07.003.
15. Van Raamsdonk, C. D., Bezrookove, V., Green, G., Bauer, J., Gaugler, L. et al. (2009). Frequent somatic mutations of GNAQ in UM and blue naevi. *Nature*, 457(7229), 599–602.

16. Van Raamsdonk, C. D., Griewank, K. G., Crosby, M. B., Garrido, M. C., Vemula, S. et al. (2010). Mutations in GNA11 in UM. *New England Journal of Medicine*, 363(23), 2191–2199.
17. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. (2015). *JAMA Ophthalmology*, 133(4), 376–383.
18. Shields, C. L., Kaliki, S., Furuta, M., Fulco, E., Alarcon, C. et al. (2013). American joint committee on cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*, 120(10), 2066–2071.
19. Desjardins, L., Levy-Gabriel, C., Lumbroso-Lerouic, L., Sastre, X., Dendale, R. et al. (2006). Prognostic factors for malignant uveal melanoma. Retrospective study on 2,241 patients and recent contribution of monosomy-3 research]. *Journal Francais d'Ophthalmologie*, 29(7), 741–749.
20. Cassoux, N., Rodrigues, M. J., Plancher, C., Asselain, B., Levy-Gabriel, C. et al. (2014). Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *The British Journal of Ophthalmology*, 98(6), 769–774.
21. Nathan, P., Cohen, V., Coupland, S., Curtis, K., Damato, B. et al. (2015). Uveal melanoma UK national guidelines. United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. *European Journal of Cancer*, 51(16), 2404–2412.
22. Wagner, M., Mariani, P., Bidard, F. C., Rodrigues, M. J., Farkhondeh, F. et al. (2015). Diffusion-weighted MRI for uveal melanoma liver metastasis detection. *European Radiology*, 25(8), 2263–2273.
23. Piperno-Neumann, S., Servois, V., Mariani, P., Plancher, C., Lévy-Gabriel, C. et al. (2015). Prospective study of surveillance testing for metastasis in 100 high-risk uveal melanoma patients. *Journal Francais d'Ophthalmologie*, 38(6), 526–534.
24. Marshall, E., Romaniuk, C., Ghaneh, P., Wong, H., McKay, M. et al. (2013). MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: A prospective study in 188 patients. *The British Journal of Ophthalmology*, 97(2), 159–163.
25. Servois, V., Mariani, P., Malhaire, C., Petras, S., Piperno-Neumann, S. et al. (2010). Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *European Journal of Surgical Oncology*, 36(2), 189–194.
26. Madic, J., Piperno-Neumann, S., Servois, V., Rampanou, A., Milder, M. et al. (2012). Pyrophosphorolysis-activated polymerization detects circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Clinical Cancer Research*, 18(14), 3934–3941.
27. Bidard, F. C., Madic, J., Mariani, P., Piperno-Neumann, S., Rampanou, A. et al. (2014). Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *International Journal of Cancer*, 134(5), 1207–1213.
28. McLean, I. W., Berd, D., Mastrangelo, M. J., Shields, J. A., Davidorf, F. H. et al. (1990). A randomized study of methanol-extraction residue of bacille Calmette-Guerin as postsurgical adjuvant therapy of uveal melanoma. *American Journal of Ophthalmology*, 110(5), 522–526.
29. Desjardins, L., Dorval, T., Levy, C., Cojean, I., Schlienger, P. et al. (1998). Randomized study of adjuvant chemotherapy with dacarbazine in choroidal melanoma. *Ophthalmology*, 12(3), 168–173.
30. Yang, J., Manson, D. K., Marr, B. P., Carvajal, R. D. (2018). Treatment of uveal melanoma: Where are we now? *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. DOI 10.1177/1758834018757175.
31. Piperno-Neumann, S., Rodrigues, M. J., Servois, V., Pierron, G., Gastaud, L. et al. (2017). A randomized multicenter phase 3 trial of adjuvant fotemustine versus surveillance in high risk uveal melanoma patients (FOTEADJ). *Journal of Clinical Oncology*, 35(15_suppl), 9502–9502.
32. Servois, V., Bouhadiba, T., Dureau, S., Da Costa, C., Almubarak, M. M. et al. (2019). Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(9), 1717–1722.
33. Leyvraz, S., Piperno-Neumann, S., Suci, S., Baurain, J. F., Zdzienicki, M. et al. (2014). Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): A multicentric randomized trial. *Annals of Oncology*, 25(3), 742–746.

34. Hughes, M. S., Zager, J., Faries, M., Alexander, H. R., Royal, R. E. et al. (2016). Results of a randomized controlled multicenter phase III trial of percutaneous hepatic perfusion compared with best available care for patients with melanoma liver metastases. *Annals of Surgical Oncology* 23(4), 1309–1319.
35. Karydis, I., Gangi, A., Wheeler, M. J., Choi, J., Wilson, I. et al. (2018). Percutaneous hepatic perfusion with melphalan in uveal melanoma: A safe and effective treatment modality in an orphan disease. *Journal of Surgical Oncology* 117, 1170–1178. DOI 10.1002/jso.24956.
36. Zimmer, L., Vaubel, J., Mohr, P., Hauschild, A., Utikal, J. et al. (2015). Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*, 10(3), e0118564
37. Tsai, K. K., Bollin, K. B., Patel, S. P. (2018). Obstacles to improving outcomes in the treatment of uveal melanoma. *Cancer*, 124, 2693–2703. DOI 10.1002/cncr.31284.
38. Kottschade, L. A., McWilliams, R. R., Markovic, S. N., Block, M. S., Bisneto, J. V. et al. (2016). The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Research*, 26(3), 300–303.
39. Piperno-Neumann, S., Servois, V., Mariani, P., Cassoux, N., Barnhill, R. et al. (2016). Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients. *Journal of Clinical Oncology*, 34(15_suppl), 9588–9588.
40. Rodrigues, M., Mobuchon, L., Houy, A., Fievet A., Gardrat S. et al. (2018). Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nature Communications*, 9(1), 1866. DOI 10.1038/s41467-018-04322-5.
41. Chandran, S. S., Somerville, R. P. T., Yang, J. C., Sherry, R. M., Klebanoff, C. A. 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. *The Lancet Oncology*, 18(6), 792–802.
42. Carvajal, R. D., Sosman, J.A., Quevedo, J. F., Milhem, M. M., Joshua, A. M. et al. (2014). Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: A randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*, 311, 2397–2405.
43. Carvajal, R. D., Piperno-Neumann, S., Kapiteijn, E., Chapman, P. B., Frank, S. et al. (2018). Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: A phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). *Journal of Clinical Oncology*, JCO2017741090. DOI 10.1200/JCO.2017.74.1090.
44. Falchook, G. S., Lewis, K. D., Infante, J. R., Gordon, M. S., Vogelzang, N. J. et al. (2012). Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: A phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet Oncology*, 13(8), 782–789.
45. Piperno-Neumann, S., Kapiteijn, E., Larkin, J., Carvajal, R. D., Luke, J. et al. (2014). Phase I dose-escalation study of the protein kinase C (PKC) inhibitor AEB071 in patients with metastatic uveal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 32(15_suppl), 9030–9030.
46. Penel, N., Delcambre, C., Durando, X., Clisant, S., Hebbbar, M. et al. (2008). O-Mel-Inib: A Cancéro-pôle Nord-Ouest multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. *Investigational New Drugs*, 26(6), 561–565.
47. Hofmann, U. B., Kauczok-Vetter, C. S., Houben, R., Becker, J. C. et al. (2009). Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate. *Clinical Cancer Research*, 15(1), 324–329.
48. Sacco, J. J., Nathan, P. D., Danson, S., Lorigan, P., Nicholson, S. et al. (2013). Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 31.
49. Piperno-Neumann, S., Diallo, A., Etienne-Grimaldi, M. C., Bidard, F. C., Rodrigues, M. et al. (2016). Phase II trial of bevacizumab in combination with temozolomide as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma. *Oncologist*, 21(3), 281–282.
50. Mouriaux, F., Servois, V., Parienti, J. J., Lesimple, T., Thyss, A. et al. (2016). Sorafenib in metastatic uveal melanoma: efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study. *British Journal of Cancer*, 115(1), 20–24.