

# Efficacité des anti-PD-1 dans les mélanomes malins non cutanés ?

Gaël Deplanque

Swiss Cancer Center, Lausanne, CHUV, UNIL

[gael.deplanque@chuv.ch](mailto:gael.deplanque@chuv.ch)

**Mots-clés** : Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Immunothérapie, Mélanomes malins, Acral, Muqueux, Choroïdien

Environ 15 % des mélanomes malins ne sont pas cutanés. Il s'agit des mélanomes acraux (pluriel de « acral » : atteignant les extrémités, pour le mélanome malin la plante des pieds, la paume de la main ou les ongles; rare chez les caucasiens il s'agit de la forme de mélanome la plus fréquente en Asie et en Afrique), muqueux et choroïdien. Ces différents types de mélanome constituent un groupe relativement hétérogène et distinct du mélanome cutané, tant par leurs histoires naturelles, leurs caractéristiques génétiques et un taux faible de mutations somatiques (et donc de néo-antigènes, facteurs prédictifs importants d'une réponse à l'immunothérapie). Néanmoins, par analogie avec les mélanomes cutanés, de nombreux cliniciens ont utilisé les anticorps anti-PD1 pour traiter ces patients bien qu'aucune donnée d'efficacité ne soit encore disponible.

Deux études ont été présentées, l'une rassemblant les données d'efficacité dans le cadre des mélanomes muqueux ou acraux, l'autre concernant les mélanomes choroïdiens. Bien que ces 2 études aient été de nature rétrospectives, elles ont fait l'objet d'une présentation orale ou en discussion de poster, soulignant bien l'importance de ces nouvelles données pour la pratique clinique.

Tout d'abord, en ce qui concerne les mélanomes malins muqueux ou acraux, une revue rétrospective des cas traités dans le cadre d'un essai clinique ou d'un accès compassionnel aux US a permis d'identifier 60 patients dont 25 atteints d'un mélanome acral et 35 d'un mélanome muqueux [1]. La majorité des patients présentaient une maladie métastatique (90 %) et plus fréquemment une atteinte viscérale M1c en cas de mélanome muqueux. Le taux de réponse selon RECIST 1.1 est de 32 % (IC 95 % = 15-54) pour le mélanome acral et de 23 % (IC 95 % = 10-40) pour le mélanome muqueux avec une maladie stable dans respectivement 28 et 20 % des cas, permettant un contrôle tumoral dans près de la moitié des cas (figure 1). Le tableau 1 reprend les données de survie et les durées de réponse.

## En conclusion le blocage de PD-1 constitue un traitement efficace pour les mélanomes malins muqueux ou acraux.

Pour le mélanome choroïdien il n'en est malheureusement pas de même. Il s'agit d'une maladie peu fréquente qui se caractérise en règle par une atteinte métastatique hépatique élective. Pour les mélanomes malins cutanés métastatiques, on observe une moins bonne réponse aux anti-PD-1 dans le foie que dans d'autres sites comme le poumon. (figure 2) ; ce qui pose la question d'un environnement immunitaire distinct au sein du tissu hépatique. De fait, l'ipilimumab avait déjà démontré une efficacité anecdotique dans les mélanomes choroïdiens avec des taux de réponse de 0,7 à 7 %, une survie sans progression médiane de 2,8 à 3,6 mois et une survie globale médiane

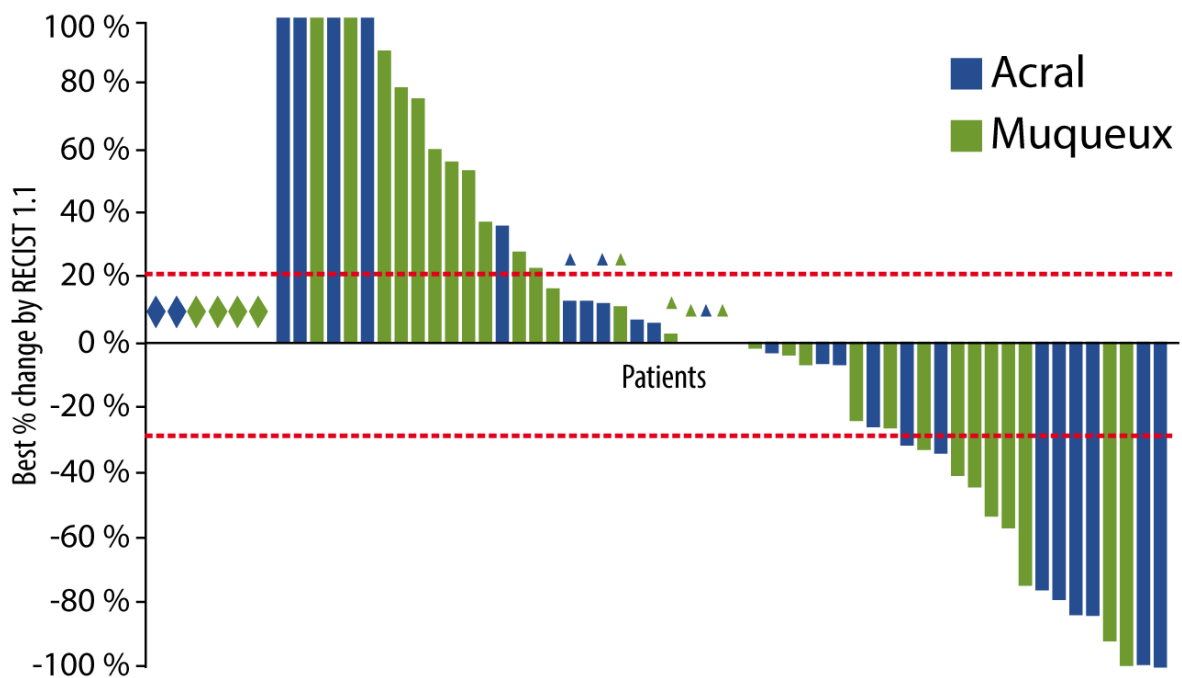
de 5,2 à 10,3 mois selon les séries rapportées. La présente étude rapporte de manière rétrospective l'efficacité observée chez 58 patients traités par anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) ou anti-PD-L1 (atézolizumab). Malheureusement l'efficacité reste très faible avec seulement 2 réponses observées (3,6 %) et 5 stabilisations (8,9 %) pour une survie globale médiane de 7,7 mois (IC 95 % = 0,7-14,6) (figure 3). Aucune caractéristique clinique ou tumorale ne permet d'identifier de facteur prédictif de réponse. Le traitement des mélanomes malins choroidiens métastatiques reste donc un véritable défi pour le clinicien.

**Liens d'intérêts :** L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec cet article.

## Références

- [1] Munhoz RR, et al. *J Clin Oncol*. 2016 (suppl; abstr 9516);34:  
[2] Tsai KK, et al. *J Clin Oncol*. 2016 (suppl; abstr 9507);34:

## Illustrations



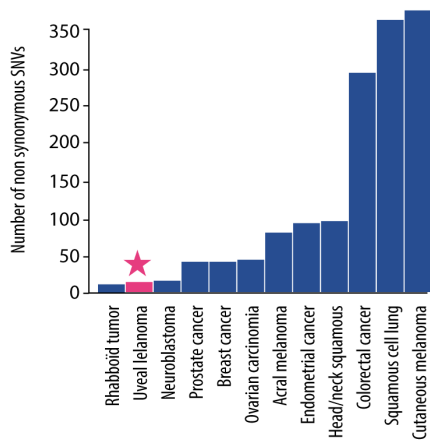
**Figure 1.** Mélanome acral et muqueux : réponses tumorales

**Tableau. 1**

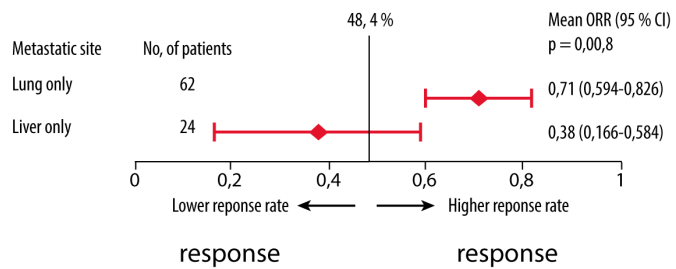
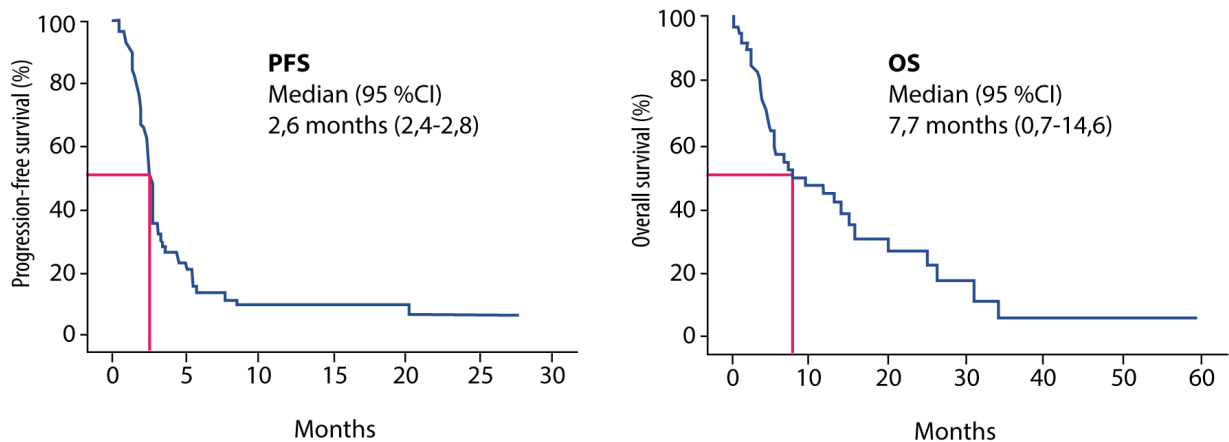
	Acral (n = 25)	Muqueux (n = 35)
Durée de réponse (range) médiane	14,7 mois (3,7 - > 44,0)	12,9 mois (2,1 - 15,9)
Survie sans progression médiane	4,1 mois	3,9 mois
Survie globale médiane	31,7 mois	Non atteinte

**Tableau 1.**

Taux de mutations, et donc de néo-antigènes, très faibles pour les mélanomes choroïdiens



Mélanome malin cutané traité par anti-PD-1 taux de réponse de 38% dans le foie vs 71% dans le poumon

**Figure 2.** Mélanome choroïdien : déterminismes de l'immuno-résistance ?**Figure 3.** Mélanome choroïdien : Survie sans progression et globale sous anti-PD-1 ou anti-PD-L1