



HAL
open science

L'héliodermie péricatricielle du mélanome primitif cutané comme marqueur clinique prédictif de réponse à l'immunothérapie par anti-PD-1

David Russo, Florence Poizeau, Monica Dinulescu, Raphaëlle Baggio, Camille Orion, Camille Soethoudt, Clémence Saillard, Sarah Law Ping Man, Thierry Lesimple, Dr Marc Pracht, et al.

► To cite this version:

David Russo, Florence Poizeau, Monica Dinulescu, Raphaëlle Baggio, Camille Orion, et al.. L'héliodermie péricatricielle du mélanome primitif cutané comme marqueur clinique prédictif de réponse à l'immunothérapie par anti-PD-1. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2023, 207 (6), pp.760-768. 10.1016/j.banm.2023.04.002 . hal-04164787

HAL Id: hal-04164787

<https://hal.science/hal-04164787v1>

Submitted on 21 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Article Original

L'héliodermie péricicatricielle du mélanome primitif cutané comme marqueur clinique prédictif de réponse à l'immunothérapie par anti-PD-1.

Skin photoaging around the site of occurrence of primary melanoma as a clinical predictive biomarker of response to PD-1 inhibitors.

David Russo^{1,2}, Florence Poizeau^{2,3}, Monica Dinulescu², Raphaëlle Baggio², Camille Orion², Camille Soethoudt², Clémence Saillard², Sarah Law Ping Man², Thierry Lesimple⁴, Marc Pracht⁴, Alain Dupuy^{2,3}, Lise Boussemart^{2,5}

¹ Université Rennes, France

² Service de Dermatologie, Pontchaillou Hospital, CHU de Rennes, Rennes, France

³ Univ Rennes, EA 7449 REPERES [Pharmacoepidemiology and Health Services Research], Rennes, France

⁴ Service d'Oncologie Médicale, Centre Eugène Marquis, Rennes, France

⁵ Nantes Université, Univ Angers, INSERM, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302. F-44000 Nantes, France

Auteur correspondant: Lise Boussemart, Service de Dermatologie, CHU de Nantes Hôtel Dieu, adresse E-mail: lise.boussemart@chu-nantes.fr

Conflits d'intérêts : LB est consultante pour Novartis, Pierre Fabre, Roche, BMS, MSD.

Introduction

Ces dernières années, l'immunothérapie a démontré son efficacité dans le traitement du mélanome de stade avancé[1–2], car les mélanomes, réputés secondaires à l'exposition aux rayons ultra-violet (UV) mutagènes, sont classiquement porteurs d'une forte

charge mutationnelle (TMB : nombre de mutations non synonymes par mégabase d'ADN), responsable de la génération de multiples néo-épitopes et donc d'une forte immunogénicité [3]. Ainsi, une forte charge mutationnelle UV-induite est corrélée à de meilleurs taux de réponse aux anti PD-1.

Cependant, le mélanome est une entité pléomorphe : seuls certains d'entre eux paraissent secondaires à l'exposition solaire, dont le rôle inducteur est complexe et non univoque, selon son caractère chronique (mélanomes réputés de meilleur pronostic) ou brutal. De plus, l'exposition solaire est à l'origine d'une immunosuppression potentiellement facilitatrice de l'oncogénèse.

L'héliodermie la plus visible se situe classiquement sur le visage et le cou où elle dépend des habitudes du sujet par rapport à l'exposition solaire, exposition de loisir mais aussi professionnelle; elle est directement dépendante du phototype du sujet, facteur principal de photoprotection naturelle, mais aussi de la protection cutanée par les phanères ou les textiles.

Malheureusement la mesure du TMB n'est pas accessible à tous, en raison de son coût et des technologies qu'elle requiert. En l'absence de technique standardisée, il n'existe pas non plus de valeur seuil de réponse.

Cette étude est née de notre observation du quotidien, que le TMB mesurable dans l'ADN semble lisible sur la peau des patients, autour de la cicatrice du mélanome primitif cutané. En effet, alors que la peau d'un nouveau-né est uniforme, les dommages causés par les UV laissent des stigmates clairement visibles, appelés « héliodermie », comme en témoigne souvent la différence phénotypique croissante avec l'âge entre peau des épaules et des fesses par exemple. Cette héliodermie est très variable car résulte des dommages solaires accumulés sur une vie, plus ou moins corrigés par une capacité individuelle à réparer l'ADN.

Dans cette étude, nous avons comparé la mesure de l'héliodermie péri-cicatricielle de mélanome primitif, à la réponse aux anti PD-1.

Méthodes

1. Sélection des patients et recueil des données

Nous avons mené une étude rétrospective bicentrique (CHU de Rennes et Centre Eugène Marquis) incluant tous les patients consécutifs traités par immunothérapie de première intention pour mélanome métastatique.

Les patients atteints de mélanome primitif muqueux, uvéal ou inconnu ont été exclus. Nous avons recueilli rétrospectivement les caractéristiques des patients telles que l'âge, le sexe, l'âge au moment du diagnostic, la mesure de l'indice de Breslow, la localisation métastatique, le niveau de LDH et le type de traitement. Après consentement des patients, nous avons photographié le site du mélanome primitif cutané. Chaque photographie a été analysée par cinq dermatologues à l'aveugle pour évaluer le degré d'héliodermie périlésionnelle des patients.

Cette héliodermie locale a été mesurée selon deux échelles allant de 0 à 9: échelle descriptive [4] et échelle photo-analogique basées sur les travaux de McKenzie et al.[5]

Chaque échelle a permis de classer chaque photographie en 4 grades d'héliodermie (0 = absent, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère). Pour ce faire, nous avons utilisé la moyenne des notes des 5 observateurs arrondie à la valeur la plus proche.

Les critères d'évaluation étaient la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et les taux de réponse objective (TRO selon les critères RECIST 1.1) à 3 et 6 mois d'immunothérapie.

2. Charge mutationnelle tumorale (TMB)

La TMB a été mesurée par Foundation Medicine par séquençage haut débit. Cette mesure a été faite pour certains patients inclus dans l'étude de Dousset et al, qui nous a permis de démontrer un lien entre signature UV, charge mutationnelle et réponse aux anti PD-1 dans le mélanome métastatique [6].

3. Analyse statistique

Pour préciser dans un premier temps la reproductibilité et la fiabilité inter-observateurs de nos échelles d'évaluation, nous avons utilisé le coefficient de corrélation intraclass (ICC), avec le modèle "two way random". Ce modèle permet d'évaluer la fiabilité du test pour k évaluateurs sans valeur de référence mais à partir de la moyenne de tous les k classements.

Pour chaque échelle (descriptive et photo-analogique) nous avons calculé un ICC, d'une part pour les graduations allant de 0 à 9, et d'autre part pour les graduations allant de 0 à 3 avec la note 0 - absente - dont la graduation 0, la note 1 - légère - dont les graduations 1 à 3, grade 2 - modéré- incluant les graduations 4 à 6, et grade 3 -sévère- incluant les graduations 7 à 9.

La méthode non paramétrique de Kaplan-Meier (KM) a été utilisée pour estimer la SSP et la courbe de SG dans chaque population de patients définie par leur degré d'héliodermie. Les patients ont été censurés à la date de la dernière évaluation.

Les rapports de risque et les intervalles de confiance à 95 % correspondants pour les différents grades de photovieillissement, l'âge et le sexe ont été estimés à l'aide d'un modèle à risques proportionnels univariés de Cox. Nous avons utilisé le modèle de Cox multivarié pour contrôler l'âge et le sexe.

Résultats

Trente-quatre patients ont été inclus dans notre étude, 70 % (n = 24) hommes et 30 % (n = 10) femmes. L'âge médian était de 66,5 ans (extrêmes allant de 32 à 89 ans). Le suivi médian était de 9 mois.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 1. Les types histologiques de tumeur primitive les plus fréquents étaient le mélanome à extension superficielle (50 %) et le mélanome nodulaire (38 %). La médiane d'indice de Breslow était élevée (5 mm) (intervalle de 0 à 75 mm) avec 60 % des mélanomes avec Breslow supérieur à 4 mm.

La localisation la plus fréquente des mélanomes primitifs était le tronc (32 %), les autres localisations étant réparties à parts égales: tête et cou (15 %), membres supérieurs (15 %), membres inférieurs (15 %) et plante des pieds (15 %). Selon la 8e édition de la classification AJCC, 30 % des patients étaient de stade M1a, 20 % de stade M1b, 38 % M1c et 12 % de stade M1d. Soixante-quatorze pour cent des patients n'avaient pas de mutation BRAF identifiée dans leur mélanome.

Parmi les 34 patients inclus, 32 patients ont reçu une immunothérapie avec anti PD-1 seul (56 % de pembrolizumab, 38 % de nivolumab) et 2 patients (6 %) ont reçu une combinaison d'anti CTLA-4 et d'anti de PD-1 (ipilimumab et nivolumab).

La figure 2 montre un échantillon de photographies de notre population correspondant à chaque grade d'héliodermie selon l'échelle descriptive graduée de 0 à 3.

Fiabilité des échelles d'héliodermie

Pour tester la reproductibilité et la fiabilité entre observateurs, nous avons calculé l'ICC de l'échelle descriptive. Graduée de 0 à 9, l'ICC était bon, à 0,76, IC 95% [0,64-0,86]. Graduée de 0 à 3, l'ICC était plus modéré à 0,68, IC 95% [0,54-0,80].

Pour l'échelle photo-analogique, graduée de 0 à 9, l'ICC était également bon à 0,82, IC à 95 % [0,73-0,90], et graduée de 0 à 3, plus modéré à 0,72, IC à 95 % [0,59-0,83].[7]

Analyse de survie

La SSP médiane pour la population totale était de 8 mois IC à 95 % [5mois-non atteinte (NA)], ce qui est comparable aux données de la littérature (8,3 mois de SG sous pembrolizumab dans l'essai Keynote-001) [2]. L'analyse univariée de Cox a montré une forte association entre un grade de photovieillissement sévère et une SSP plus longue selon l'échelle descriptive graduée soit de 0 à 3 (HR=0,32, IC 95%[0,17-0,59], p=0,0003), soit de 0 à 9 (HR=0,61, IC 95%[0,47-0,78], p=0,0001)(Tableau 2 et Figs 3-5). La SSP semblait être associée au sexe avec une SSP plus longue pour les hommes (HR=0,34, IC 95%[0,13-0,93], p=0,04).

La SSP médiane était plus courte pour les grades inférieurs d'héliodermie selon l'échelle descriptive graduée de 0 à 3 : 4 mois IC à 95 % [3-NA] et 7 mois IC à 95 % [4-NA] pour les grades 0 et 1, respectivement.

Dans l'analyse multivariée, la SSP ajustée selon l'âge et le sexe était indépendamment associée à une héliodermie sévère, en utilisant l'échelle descriptive graduée de 0 à 3 (HR=0,33, IC à 95 % [0,17-0,65], p=0,001) ou de 0 à 9 (HR=0,57, IC 95%[0,42-0,79], p=0,0005) (Tableau 4). Fait intéressant, le sexe n'était plus associé à la SSP après ajustement sur l'héliodermie.

Dans l'ensemble, la SG médiane était de 22 mois, IC à 95 % [11-NA], ce qui est comparable aux données de la littérature (23,8 mois de SG sous pembrolizumab dans l'essai Keynote-001) [2]. L'analyse univariée de Cox pour la SG a montré la même association avec le photovieillissement que pour la SSP en utilisant l'échelle descriptive : HR 0,55 IC 95 % [0,27-1,10] p=0,09 pour une graduation de 0 à 3 et HR 0,68 IC 95 % [0,48-0,94] p=0,02 de 0 à 9.

La SG médiane était plus courte pour les grades inférieurs de photovieillissement selon l'échelle descriptive graduée de 0 à 3 : 17 mois IC 95 % [9-NA] pour le grade 0. La SG médiane pour les grades 1, 2 et 3 n'a pas été atteinte.

Taux de réponse selon héliodermie

Les taux de réponse selon les grades d'héliodermie pour les deux échelles graduées de 0 à 3 sont rapportés dans le tableau 5.

Pour l'échelle descriptive, les faibles grades d'héliodermie (inférieurs au grade 2) représentaient 62 % (n = 21) de la population totale. Les grades supérieurs (supérieurs ou égaux au grade 2) représentaient 38 % (n=13).

Le taux de réponse objective (TRO) à trois mois en cas d'héliodermie importante atteignait 77 %. A l'inverse, le TRO à trois mois parmi les grades d'héliodermie faible ne dépassait pas 25 %.

Il est à noter que les deux patients ayant reçu l'association ipilimumab plus nivolumab ont été considérés comme ayant une héliodermie de grade 0 selon l'échelle descriptive et tous deux ont progressé à 3 mois.

Les résultats sont présentés dans les tableaux 2 à 5. Les ICC sont supérieurs à 0,70, reflétant une bonne reproductibilité. Les résultats de la SSP, de la SG et du TRO étaient cohérents en utilisant les deux échelles, ce qui renforce nos résultats.

Données selon la charge mutationnelle tumorale (TMB)

La TMB était disponible pour quatre de nos patients. Il s'agissait de faibles TMB (<5mut/Mb). Ces mélanomes primitifs provenaient de membres inférieurs avec un photovieillissement quasi nul: 1 du mollet, 1 du dos du pied et 2 de la plante des pieds.

Ces 4 patients étaient non-répondeurs avec une maladie évolutive observée à 3 mois et cliniquement et radiologiquement confirmée à 6 mois (ce qui écarte une pseudo-progression).

Discussion

L'arrivée des immunothérapies dans le mélanome a constitué une avancée clinique majeure pour une partie des patients atteints de mélanome non résecable, avec des réponses potentiellement complètes et durables. Cependant, l'identification de marqueurs prédictifs fiables de réponse permettrait épargner l'intensification des traitements aux patients qui n'en ont pas besoin, et de proposer d'emblée un traitement combiné aux patients pour qui l'échec de la monothérapie par anti PD-1 est prévisible.

À notre connaissance, l'héliodermie locale n'a jamais été proposée comme marqueur clinique prédictif de réponse aux inhibiteurs de PD-1. Ici, nous montrons que plus l'héliodermie au site du mélanome primitif est marquée, plus le patient est susceptible de bénéficier d'un traitement par anti PD-1. Ainsi, nous avons observé un taux de réponse objective (TRO) à trois mois en cas d'héliodermie importante plus de 2 fois plus important (77% vs 35%) que celui classiquement rapporté dans les grandes séries de la littérature avec inhibiteurs de PD-1 prescrits pour mélanome métastatique toutes héliodermies confondues [2]). Au-delà de la localisation stricte du mélanome primitif, le photovieillissement visible en particulier pourrait

aider efficacement à identifier les patients qui bénéficieront des anti PD-1 en monothérapie, que ce soit au stade métastatique comme au stade III opéré (adjuvant).

La mesure du photovieillissement clinique varie selon la subjectivité de l'observateur. Ainsi, la principale difficulté de ce travail était d'évaluer de manière fiable les grades de photovieillissement. Une méthode plus fiable pourrait être une mesure du degré d'élastose solaire histologique. Néanmoins, à partir des travaux de McKenzie sur l'évaluation du photovieillissement, nous avons ici montré la fiabilité d'une échelle descriptive et d'une échelle photo-analogique. Les ICC reflètent la reproductibilité inter-observateur, nécessaire pour évaluer la fiabilité d'une telle échelle.

Les sous-catégories récentes du mélanome, basées sur les modèles d'exposition au soleil, font une distinction stricte entre les mélanomes CSD (chroniquement endommagés par le soleil) et non-CSD par emplacement. Ainsi, les mélanomes du tronc sont considérés comme des mélanomes non CSD résultant d'une exposition intermittente, sans signe d'exposition chronique.

Dans notre étude, sur 13 patients considérés comme ayant un photovieillissement sévère (grade ≥ 2 selon une échelle descriptive allant de 0 à 3), seuls 3 (23 %) concernaient la tête et le cou, et les 10 autres (77 %) étaient des mélanomes des membres ou du tronc. Ainsi, alors que les mélanomes CSD sont classiquement limités à la localisation de la tête et du cou, nous montrons ici que, au cas par cas, en fonction des habitudes passées d'exposition aux UV, de la capacité personnelle à réparer les dommages à l'ADN, certains mélanomes provenant du tronc et des membres pourraient être considérés comme CSD. Nos données sont cohérentes avec les travaux de Kvaskof et al. qui ont montré qu'environ un tiers des mélanomes du tronc sont dus à une exposition solaire chronique (CSD) plutôt qu'intermittente (non-CSD).[8]

Dans notre population, les héliodermies gradées à 0 concernaient sans surprise majoritairement des mélanomes du pied voire plantaires, pour lesquels le rôle oncogénique des UV est improbable.

De nombreuses études ont associé des taux élevés de TMB à un bénéfice clinique de l'immunothérapie. Cependant, la valeur du TMB est hétérogène parmi tous les mélanomes. Les mélanomes CSD sont considérés comme ayant le TMB le plus élevé (environ 25 mut/Mb) par rapport à la moyenne de 15 mut/Mb rapportée dans les mélanomes non-CSD. Shain et al. ont émis l'hypothèse que ces différences dépendent du schéma d'exposition aux UV avec une exposition chronique au soleil et une élastose solaire à associer à des TMB plus élevés que par exemple les TMB des mélanomes accro-lentigineux.[7] Plus récemment, dans l'étude de Dousset et al.[6] à laquelle nous avons participé, nous avons mis en évidence un lien entre

localisation du mélanome primitif, signature mutationnelle UV dans l'ADN tumoral, TMB et réponse aux anti PD-1. Mais plutôt que de se restreindre à la simple localisation du mélanome primitif (tête par opposition à pied par exemple), l'analyse de la fine sémiologie de l'héliodermie péricicatricielle de chaque mélanome nous plus fiable et personnalisée pour obtenir une approximation clinique du TMB.

Dans notre étude, 74 % des patients étaient atteints d'un mélanome non *BRAF* muté, car nous avons volontairement sélectionné des patients traités par immunothérapie en première ligne. Nos résultats ne peuvent pas être directement extrapolés aux patients mutés *BRAF*. Néanmoins, 40 % des patients avec un photovieillissement évalué à 0 avaient une mutation *BRAF* V600E. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que cette mutation est réputée non UV-induite, associée à un TMB plus faible, et à une moins bonne réponse à l'immunothérapie.[9, 10]

Avec l'avènement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie en contexte adjuvant et néo-adjuvant, le choix du meilleur traitement de première ligne va se poser pour de plus en plus de patients mutés *BRAF*. [11–14] Le traitement choisi doit répondre à deux exigences : un minimum de toxicité et un maximum d'efficacité. À cet égard, et dans l'attente de l'accessibilité du TMB, le degré d'héliodermie pourrait constituer une aide précieuse à la décision personnalisée.

Sur le plan financier, notre marqueur clinique a 2 avantages : un coût bien moindre que celui du TMB, qui pourrait devenir optionnel quand l'héliodermie est extrême, et la possibilité de recommander les anti PD-1 en monothérapie (ou pas), à l'heure où, dans le doute, la tendance est plus à l'escalade vers les combinaisons de molécules au détriment de la tolérance.

Notre travail étant limité à un nombre relativement faible de patients avec suivi médian à 9 mois, une étude multicentrique de plus grande ampleur, avec mesure automatisée de l'héliodermie, sont en voie de préparation.

Conclusion

En conclusion, notre étude suggère que la détermination du grade d'héliodermie autour du site de survenue du mélanome primitif pourrait être un marqueur prédictif simple et abordable de réponse aux anti PD-1. Ce marqueur clinique est probablement corrélé au TMB, qui n'est pas encore largement disponible. Il pourrait même peut-être un jour s'avérer utile dans le domaine des carcinomes cutanés.

Remerciements. Les auteurs tiennent à remercier tous les patients, les membres de leurs familles et les collègues ayant participé à l'étude. Les patients de ce manuscrit ont donné leur consentement éclairé écrit à la publication des détails de leur cas.

References

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(14):1345–1356
2. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019; 30(4):582–588.
3. Khagi Y, Kurzrock R, Patel SP. Next generation predictive biomarkers for immune checkpoint inhibition. *Cancer and Metastasis Reviews* 2017; 36(1):179–190.
4. Baillie L, Askew D, Douglas N, Soyer HP. Strategies for assessing the degree of photodamage to skin: a systematic review of the literature. *British Journal of Dermatology* 2011; 165(4):735–742.
5. McKenzie NE, Saboda K, Duckett LD et al. Development of a Photographic Scale for Consistency and Guidance in Dermatologic Assessment of Forearm Sun Damage. *Arch Dermatol* 2011; 147(1):31.
6. Dousset L, Poizeau F, Robert C et al. Positive Association Between Location of Melanoma, Ultraviolet Signature, Tumor Mutational Burden, and Response to Anti-PD-1 Therapy. *JCO Precis Oncol* 2021; 5:PO.21.00084
7. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* 2016; 16(6):345–358.
8. Kvaskoff M, Pandeya N, Green AC, et al: Solar elastosis and cutaneous melanoma: A site-specific analysis: Solar elastosis and cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 136:2900–2911, 2015

9. Boussemart L, Nelson A, Wong M et al. Hybrid Capture-Based Genomic Profiling Identifies BRAF V600 and Non-V600 Alterations in Melanoma Samples Negative by Prior Testing. *The Oncologist* 2019; 24(5):657–663.
10. Pires da Silva I, Wang KYX, Wilmott JS et al. Distinct Molecular Profiles and Immunotherapy Treatment Outcomes of V600E and V600K *BRAF* -Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25(4):1272–1279.
11. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(19):1789–1801.
12. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(19):1813–1823.
13. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *JCO* 2019; 38(6):567–575.
14. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(19):1824–1835.

Légendes

Figure 1. Photographies de deux patients partageant un phototype clair, des habitudes d'exposition solaire intense et chronique, et une héliodermie marquée (lentigos solaires, rides, poïkilodermie, kératoses actiniques...), dont les localisation varient en fonction de leurs habitudes vestimentaires au soleil. Notez que le patient de gauche n'a quasiment jamais exposé ses épaules aux UV, alors que le patient de droite portait fréquemment des habits sans manches au soleil. Cela résulte en un phénotype drastiquement différent (flèches noires, indiquant une héliodermie de grade 0 pour le patient de gauche, en comparaison avec une héliodermie de grade 3 pour le patient de droite). Ainsi, un site anatomique seul, ici l'épaule, ne suffit pas à

extrapoler précisément l'exposition solaire effectivement cumulée localement au cours d'une vie.

Figure 2. Photographies des sites de cicatrices d'exérèse de mélanome de notre population correspondant aux divers niveaux d'héliodermie selon l'échelle descriptive de 0 à 3: 0, pas d'héliodermie (peau homogène, indemne de tout signe visible d'exposition solaire passée), 1, héliodermie légère (quelques naevus éparses sur une peau globalement homogène), 2, héliodermie modérée (présence de naevus et lentigos, légère poïkilodermie), 3, héliodermie sévère (multiples lentigos, poïkilodermie sévère, nombreuses rides et ridules). Ces critères étaient pris en considération quelque soit le site du mélanome primitif, en excluant bien-sûr les « rides » des plis de flexion des articulations qui se sont pas liées au soleil.

Figure 3. Photographies de 6 cicatrices représentatives de mélanomes primitifs de patients ayant répondu aux anti-PD-1. De gauche à droite et de haut en bas, cicatrices situées en cervical postérieur droit (grade 2), en scapulaire droit (grade 2), sur le dos de la main droite (greffe de peau, grade 2), la face latérale droite du cou (grade 3), le vertex (grade 2), et la nuque (grade 3). Notez l'importante héliodermie péricicatricielle (lentigos, rides, etc.).

Figure 4. Photographies de 7 cicatrices représentatives de mélanomes primitifs de patients n'ayant pas répondu aux anti-PD-1. De gauche à droite et de haut en bas, cicatrices situées en pectoral droit, plantaire droit, jambe droite, cuir chevelu pariétal gauche, base du 3^e orteil gauche, abdominal gauche, mollet droit, toutes qualifiées de grade 0 d'héliodermie.

Figure 5. Courbe de survie sans progression de Kaplan – Meier selon le degré d'héliodermie gradée de 0 à 3 (0, courbe rouge: pas d'héliodermie, 1, courbe verte: héliodermie légère, 2, courbe bleue: héliodermie modérée, 3, courbe violette: héliodermie sévère) selon l'échelle descriptive.

Tableaux

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	n= 34
Sexe - n (%)	
Homme	24 (70)
Femme	10 (30)
Age	
Médiane (intervalle) - ans	66.5 (32-89)
< 50 ans - n (%)	4 (12)
50 to <65ans - n (%)	12 (35)

> 65 ans - <i>n</i> (%)	18 (53)
Breslow	
Médiane (intervalle) - mm	5 (0-75)
<1 mm - <i>n</i> (%)	4 (12)
1mm à < 2mm - <i>n</i> (%)	3 (8)
2mm à < 3mm - <i>n</i> (%)	3 (8)
3mm à < 4mm - <i>n</i> (%)	2 (6)
>4mm - <i>n</i> (%)	20 (60)
inconnu - <i>n</i> (%)	2 (6)
Type histologique - <i>n</i> (%)	
SSM	17 (50)
NM	13 (38)
ALM	1 (3)
LMM	2 (6)
inconnu	1 (3)
Localisation - <i>n</i> (%)	
Tête et cou	5 (15)
Tronc	11 (32)
Membres supérieurs	5 (15)
Membres inférieurs	5 (15)
Pieds	2 (6)
Plantes	5 (15)
Pubis	1 (3)
Statut <i>BRAF</i> - <i>n</i> (%)	
Mutation V600E/K	7 (20)
<i>BRAF</i> sauvage	25 (74)
inconnu	2 (6)
Stade AJCC 8^e édition	
M1a - <i>n</i> (%)	10 (30)
M1b - <i>n</i> (%)	7 (20)
M1c - <i>n</i> (%)	13 (38)
M1d - <i>n</i> (%)	4 (12)
Traitement - <i>n</i> (%)	
Pembrolizumab	19 (56)
Nivolumab	13 (38)
Ipilimumab + Nivolumab	2 (6)

Tableau 2. Evaluation du hazard ratio (HR) de la survie sans progression (PFS) selon la méthode univariée de Cox selon chaque échelle gradée de 0 à 3 et 0 à 9.

	HR (95% CI)	p-value
Descriptive [0-3]	0.32 (0.17-0.59)	0.0003
Descriptive [0-9]	0.61 (0.47-0.78)	0.0001
Photo-analogique [0-3]	0.41 (0.25-0.67)	0.0004
Photo-analogique [0-9]	0.64 (0.51-0.80)	0.00009

Tableau 3. SSP médiane par rapport à la population globale selon les 2 échelles gradées de 0 à 3.

SSP	SSP médiane (mois) 95% IC
Population Globale	8 (5-NA*)
Descriptive [0-3]	Grade 0 4 (3-NA) Grade 1 7 (4-NA)
Photo-analogique [0-3]	Grade 0 3.5 (3-NA) Grade 1 4.5 (3-NA)

*NA : non-atteinte
**la SSP médiane d'héliodermie des grades 2 et 3 n'était pas atteinte au moment de l'analyse

Tableau 4. Méthode multivariée de Cox ajustée à l'âge et au sexe estimant le hazard ratio (HR) de la SSP selon les 2 échelles gradées de 0 to 9 and 0 to 3.

	HR (95% CI)	p-value
Descriptive [0-3]	0.33 (0.17-0.65)	0.001
Descriptive [0-9]	0.57 (0.42-0.79)	0.0005
Photo-analogique [0-3]	0.42 (0.24-0.73)	0.002

Photo-analogique [0-9]	0.63 (0.49-0.81)	0.0004
---------------------------	------------------	--------

Tableau 5. Réponse à trois mois de traitement dans les deux groupes d'héliodermie mesurée avec les deux échelles.

	Echelle descriptive		Echelle photo-analogique	
	<2	≥2	<2	≥2
Grades*				
Patients- n (%)	21 (62)	13 (38)	16 (47)	18 (53)
Réponse complète (RC)	2 (10)	4 (30)	1 (6)	5 (28)
Réponse partielle (RP)	3 (14)	6 (47)	3 (19)	6 (33)
Taux de réponse globale TRO (RC +RP)	5 (24)	10 (77)	4 (25)	11 (61)
Stabilité (S)	3 (14)	3 (23)	0 (0)	6 (33)
Progression (P)	13 (62)	0 (0)	12 (75)	1 (6)

*: selon chaque échelle gradée de 0 à 3.



0: Absente



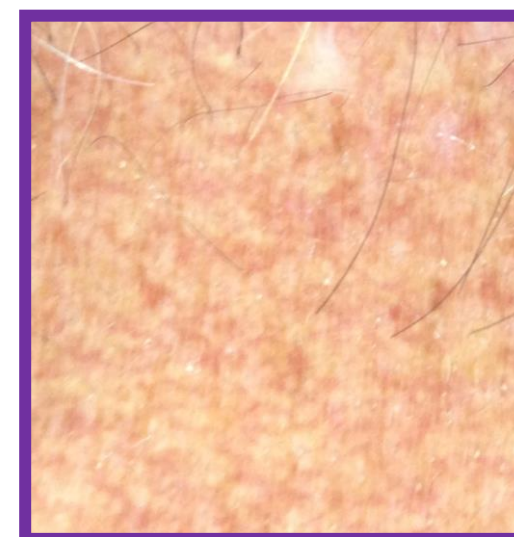
1: Légère

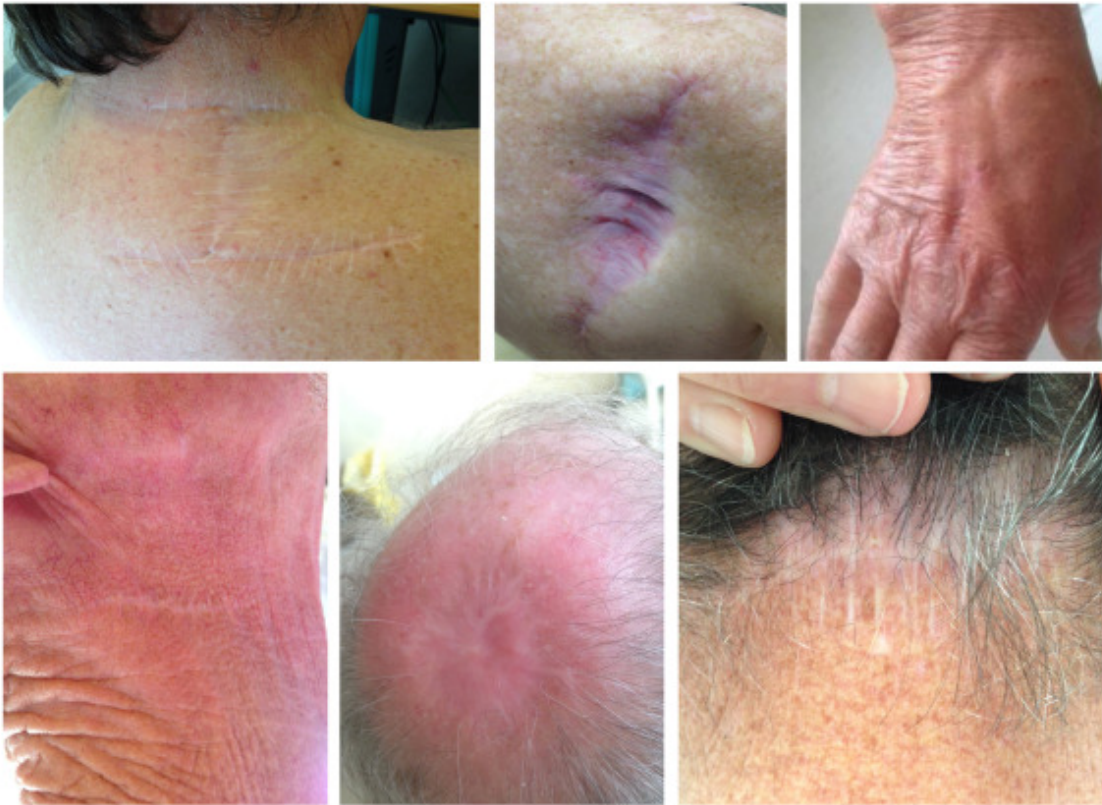


2: Modérée



3: Sévère



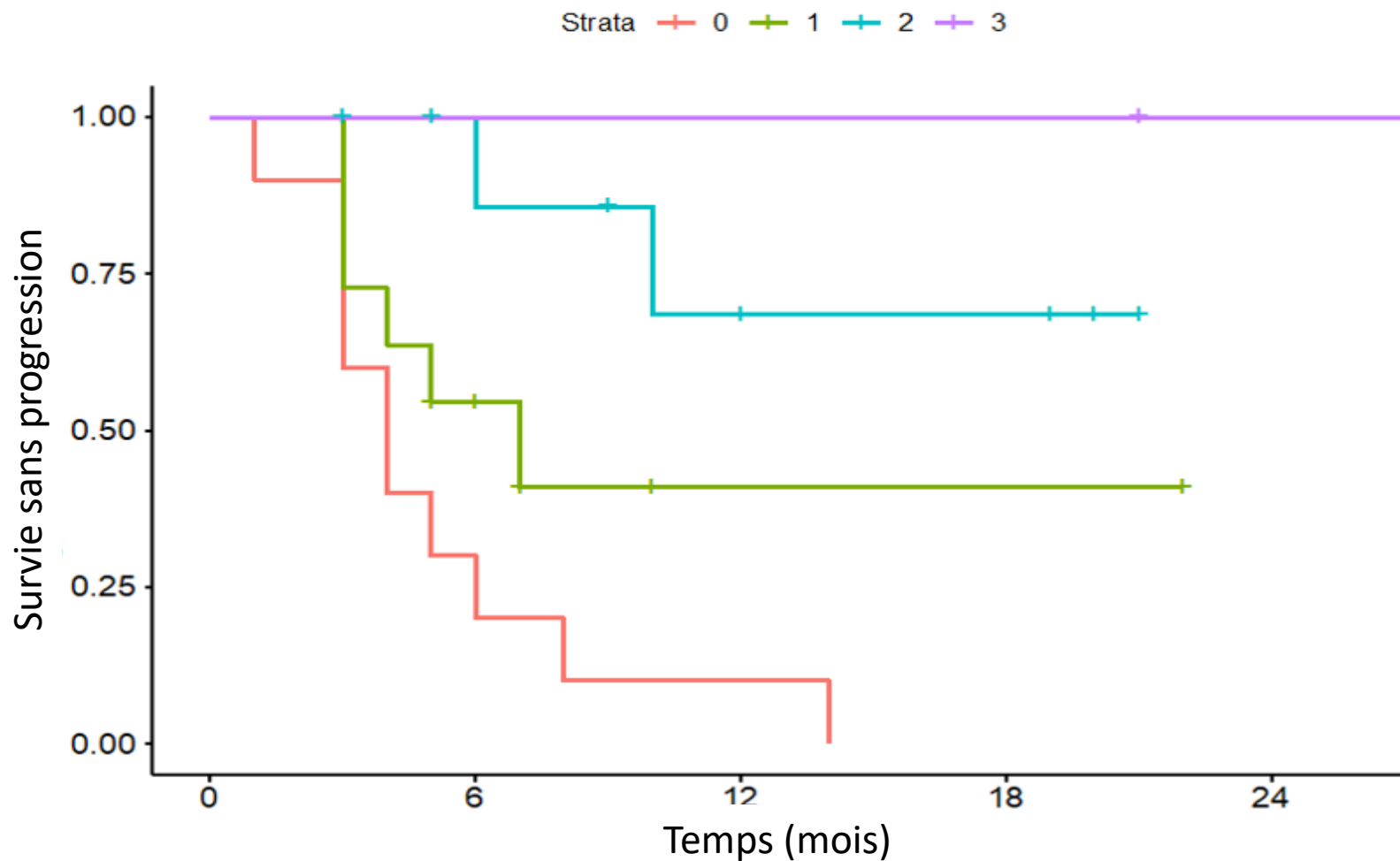


[Download](#) : [Download high-res image \(514KB\)](#)

[Download](#) : [Download full-size image](#)

Figure 3. Photographies de 6 cicatrices représentatives de mélanomes primitifs de patients ayant répondu aux anti-PD-1. De gauche à droite et de haut en bas, cicatrices situées en cervical postérieur droit (grade 2), en scapulaire droit (grade 2), sur le dos de la main droite (greffe de peau, grade 2), la face latérale droite du cou (grade 3), le vertex (grade 2), et la nuque (grade 3). Notez l'importante héliodermie péricicatricielle (lentigos, rides, etc.).





Patients à risque

Strata	0	3	6	9	12	18	24
0	10	3	1	0	0	0	0
1	11	5	1	1	1	0	0
2	11	7	4	3	3	0	0
3	2	2	2	2	2	1	1

Temps (mois)