



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

par

Alice LEVARD

le 10 Octobre 2012

TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS
DANS LE MELANOME CUTANE DE STADE III

Etude rétrospective de 89 patients traités à Nancy de 1999 à 2009

Examineurs de la thèse

M. le Professeur Thierry CONROY
M. le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
M. le Professeur Frédéric MARCHAL
M. le Docteur Lionnel GEOFFROIS

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseeurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND
Pierre BEY Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN -
Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre
CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean
FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie
GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN – Claude
HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre
LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN -
Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -
Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET -
Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis
RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER Daniel
SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-
François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel
WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT – Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ
Médecine Générale
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

**1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ;
addictologie*)**

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

**5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie
médicale*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS
Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur
Henri LAMBERT - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur
Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques
POUREL - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert
THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de
Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)

A notre Maître et Président de thèse

A Monsieur Thierry CONROY, Professeur de Cancérologie Clinique.

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Nous tenons à vous remercier pour la qualité et la rigueur de votre enseignement tout au long de notre internat.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

A Monsieur Jean-Luc SCHMUTZ, Professeur de Dermatologie - Vénérologie.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer à travers votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Que ce travail soit le témoignage de notre considération et de notre respect.

A notre Maître et Juge

A Monsieur Frédéric MARCHAL, Professeur de Cancérologie ; Radiothérapie : option Cancérologie (type mixte : clinique).

Nous tenons à vous remercier sincèrement d'avoir accepté de participer au jury de notre travail.

Vos enseignements et votre disponibilité nous ont beaucoup apporté durant notre internat.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre gratitude.

A notre Juge

A Monsieur Lionnel GEOFFROIS, Docteur en Oncologie Médicale.

Pour avoir accepté de nous encadrer pour la réalisation de ce travail.

Pour ton investissement rigoureux dans la prise en charge des patients et de leurs familles.

Pour ton accompagnement si précieux, ta disponibilité et la richesse de ton enseignement clinique.

Que ce travail soit le fruit de notre reconnaissance pour tout ce que tu nous as apporté pendant ces cinq années Nancéiennes.

A ma famille

A mes parents, votre confiance et votre amour sont des tremplins pour la vie ! Je suis gâtée !

A mes grands-parents, toujours aux petits soins, chacun à sa manière mais toujours soucieux du bonheur de vos petits-enfants. Papi et Mamie, venir se ressourcer chez vous est chaque fois un vrai bonheur ! Votre vie est un beau témoignage.

A mes frères, Clément, Augustin, Antoine, Hadrien et Nauris ! Mes « p'tits » gars ! Non, non, ce n'est pas trop dur d'être la seule fille avec vous cinq !

A mes belles-sœurs et neveux. Ce qui est bien quand on a que des frères, c'est qu'on a plein de belles-sœurs !

A mes oncles et tantes, cousins et cousines. Qu'il est bon d'avoir une si grande famille ! Parfois des moments difficiles mais que de beaux instants partagés !

A Ludo et Céline. Votre écoute et vos partages sont toujours réconfortants ! Merci de m'accueillir si simplement.

A Céline, cousine et « poulette » lyonnaise. Merci pour ton amitié « cousinesque » ! Quelle joie de te retrouver bientôt à Lyon : à nous les Morues et la Passagère, les pique-niques quai du Rhône et les soirées canapé-tisane-papotages-de-filles !

A David, ta confiance, ta douceur et ton amour sont des trésors ! Merci d'être ce que tu es.

A mes amis

A Eve et Isa, mes supers colocs messines ! Ces 18 mois passés avec vous m'ont beaucoup touchée. Merci de m'avoir accueillie au « château ». Dès maintenant, un canapé-lit vous attend à Lyon ! Isa, bon vent à Paris ! Eve, laisse moi le temps de m'installer et à la neige de tomber et on y va à la montagne, promis !

A mes colocs lyonnais. Six mois vivants, enrichissants, décapants ! Quelle belle expérience que cette vie communautaire !

A Mathilde et Jean-Yves, Maylis et Vincent, Marine et Xavier. 6 années passées ensemble à Poitiers ! Que de souvenirs ! On est désormais loin les uns des autres mais je sais que l'avenir nous offrira des occasions de nous rapprocher.

Les « Loulous » (... désolée, ça m'a échappé !) : Mo, Guillaume, François, Vincent, Philippe, Hadrien et Marie ! Votre accueil à Nancy a changé ma vie. Vraiment. C'est beau de voir tout les chemins parcourus depuis !

A la famille Seeman. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre simplicité d'accueil lors de mes 6 premiers mois dans le Pays Haut ! Les tablées du dimanche bien animées !! Quel régal ! Et votre don total pour la création de ce beau groupe SUF !

A Dana et Radu, et Toma et A Estuardo et Sophie. Un grand merci pour vos amitiés ! Tous ces repas et discussions partagés resteront d'excellents souvenirs de mon passage dans le grand Est ! « Mais non, Lyon n'est pas si loin ! D'ailleurs, quand est-ce qu'on se revoit ?! »

A tous ceux qui m'ont hébergée dans mes plans ... à peine foireux ! Catherine et Michel, Corinne et Alain, Cécile, Sophie.

A mes frères et sœurs de communauté et plus particulièrement Flo, Brice, Mo, Suzon, et Guillaume. Famille de cœur si accueillante où que je sois passée ! Votre présence, votre aide au discernement et vos prières sont de solides piliers sur lesquels on peut s'appuyer sans crainte.

Au Christ et à Marie, Sources de Vie et d'Amour, Vous nous aimez chacun d'un Amour inépuisable ! Quelle joie de Vous avoir rencontrés.

A tous mes collègues

A Mathilde. Mes 6 premiers mois en onco avec toi ont été décisifs ! Merci de m'avoir menée vers une médecine aussi humaine.

A mes chefs et co-internes d'oncologie. Céline, Fabien, Axelle, Lynn, Aline, Charlotte, Philippe et Philippe, Jean-Christophe, Anne-Agathe, Ronan, François, Andres, Sophie, Maria, Anne-Sophie. Super équipe ! En toute simplicité ! Et vive les cours de DES et les soirées resto entre internes ! La plus mémorable restera la bisontine...

A Monsieur PLATINI, Laurent FIGNON et Clémence MATTA qui m'avez si bien accueillie à Metz. Vos enseignements ont été très appréciés.

A mes chefs et co-internes de réa Metz. 6 mois d'ambiance de gars, comme on les aime ! C'était un plaisir de bosser avec vous. A mes chefs et co-internes de Lyon. 6 mois d'ambiance de filles, comme on les aime ! C'était aussi un plaisir de travailler avec vous !

A toute l'équipe du CAV,

Les infirmières et aides-soignantes. 2G, 1G, HJ, 1D, SSSPO. Chaque secteur regorge de nouvelles personnes à découvrir et avec qui apprendre à travailler ! ça n'a pas été trop difficile, promis ! C'était même un plaisir d'intégrer vos équipes. Merci de m'avoir fait confiance.

Les secrétaires. Que ferait-on sans vous ? Votre efficacité, vos sourires et votre disponibilité sont des petites douceurs du quotidien.

Les techniciens d'anapath. C'est un autre monde, il n'y a pas de doute !! Mais on y est aussi bien entouré ! Merci pour votre présence attentive.

Mme ROY, qui m'avez aidée à trouver tous les articles « introuvables » !

Les médecins du CAV.

En oncologie médicale, Béatrice WEBER, Maria RIOS, Marie-Christine KAMINSKY, Lionel UWER, Marie-Pierre FILIPETTO, Elisabeth LUPORSI.

Au SSSPO, Sophie TOUSSAINT, Hubert ROUSSELOT, Nathalie CRETINEAU, Ivan KRAKOWSKI.

Les radiothérapeutes, les anatomopathologistes, les anesthésistes et les chirurgiens.

Je pars après 5 années de formation mais je n'oublierai pas le temps que vous avez passé pour m'apprendre à découvrir l'oncologie et à améliorer mes connaissances dans la prise en charge et l'accompagnement des patients.

Un grand merci à chacun.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux,

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

INTRODUCTION

I – LE MELANOME CUTANE (MC)

1 – Epidémiologie

1.1 – Incidence

1.2 – Mortalité

2 – Facteurs de risque de MC

2.1 – Facteurs de risque exogènes, environnementaux

2.1.1. L'exposition solaire

2.2.2. L'exposition aux ultra-violets artificiels

2.2 – Facteurs de risque endogènes

2.2.1. Le phototype cutané

2.2.2. Le phénotype naevique

2.2.3. Les antécédents personnels et familiaux de MC

2.2.4. L'immunosuppression

2.2.5. Le xeroderma pigmentosum

3 – Facteurs pronostiques du MC

3.1 – Facteurs pronostiques au stade localisé

3.1.1. L'indice de Breslow

3.1.2. L'ulcération de la tumeur primitive

3.1.3. Le statut du ganglion sentinelle

3.1.4. Les facteurs pronostiques secondaires

3.2 – Facteurs pronostiques du MC de stade III

3.2.1. Le nombre de ganglions envahis

3.2.2. Le degré d'envahissement ganglionnaire

3.2.3. L'ulcération de la tumeur primitive

3.2.4. Les facteurs pronostiques secondaires

4 – Diagnostic d'une atteinte ganglionnaire

4.1 – Initial

4.1.1. Diagnostic clinique

4.1.2. Bilan d'extension initial

4.1.3. Place du ganglion sentinelle

4.2 – Secondaire

4.2.1. Clinique

4.2.2. Examens complémentaires

5 – Traitements

5.1 – La chirurgie

5.1.1. Biopsie exérèse

5.1.2. Reprise avec marges d'exérèse

5.1.3. Curage ganglionnaire

5.2 – La perfusion de membre isolé

5.3 – La radiothérapie adjuvante

5.3.1. Radiothérapie du lit tumoral

5.3.2. Radiothérapie ganglionnaire prophylactique

5.3.3. Radiothérapie post-curage ganglionnaire

5.4 – La chimiothérapie adjuvante

5.5 – L'immunothérapie adjuvante

5.5.1. Immunothérapie et mélanome

5.5.2. Vaccination anti-tumorale ou immunothérapie active

5.5.3. Immunothérapie passive ou adoptive

5.5.4. Interféron α

5.5.4.1. Essais randomisés

5.5.4.2. Méta-analyses

5.5.4.3. Facteurs prédictifs de réponse

II – LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

1 – L'immunothérapie

1.1 – Anti-CTLA4 : l'ipilimumab

1.2 – Anti-PD1

2 – Les thérapies ciblées

2.1 – Anti-BRAF

2.1.1. Le vémurafénib

2.1.2. Le dabrafénib

2.2 – Anti-MEK : le tramétinib

2.3 – Anti-ckIT : le masitinib

3 – Les associations

III- ETUDE RETROSPECTIVE AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN ET AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE NANCY

1 – Matériel et méthodes

1.1 – Patients

1.2 – Traitements adjuvants

1.2.1. L'immunothérapie par interféron « hautes doses »

1.2.2. La radiothérapie

1.2.3. La surveillance

1.3 – Critères étudiés

1.3.1. Caractéristiques des patients

1.3.2. Caractéristiques de la maladie primitive

1.3.3. Caractéristiques de la maladie ganglionnaire

1.3.4. Toxicités

1.4 – Analyse statistique

2 – Résultats

2.1 – Patients

2.2 – Caractéristiques de la tumeur primitive et de la maladie ganglionnaire

2.3 – Traitements chirurgicaux

2.3.1. Traitement du primitif

2.3.2. Curage ganglionnaire

2.4 – Traitements médicaux

2.4.1. Interféron

2.4.2. Surveillance

2.4.3. Radiothérapie

2.5 – Toxicités

2.5.1. Toxicités en relation avec le traitement par interféron

2.5.2. Toxicités post-radiques

2.6 – Survie sans rechute

2.6.1. Survie sans rechute loco-régionale

2.6.2. Survie sans rechute métastatique

2.7 – Survie globale

3 – Discussion

3.1 – Le choix thérapeutique

3.1.1. Critères liés au patient

- 3.1.2. Critères liés à la pathologie
- 3.2 – La faisabilité de l’immunothérapie
- 3.3 – L’efficacité de l’immunothérapie
- 3.4 – La radiothérapie
- 3.5 – L’avenir thérapeutique

CONCLUSION

ABSTRACT

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

INTRODUCTION

Le mélanome est le cancer cutané le plus grave.

Diagnostiqué et traité précocement, il reste de très bon pronostic. Même si de nettes avancées ont eu lieu ces dernières années avec l'apparition des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome métastatique, la difficulté persiste lorsque l'évolution de la maladie a dépassé le stade localisé. En effet, les traitements des patients avec atteinte ganglionnaire et/ou une maladie métastatique sont limités du fait de la chimio- et de la radiorésistance de ce type de tumeur.

En cas d'évolution ganglionnaire, la chirurgie est le traitement indispensable pour obtenir la guérison du patient. Des thérapeutiques adjuvantes sont envisageables, mais les résultats des différentes études ayant permis l'instauration de ces protocoles dans nos pratiques professionnelles sont souvent controversés.

Notre travail décrit les expériences de deux services Nancéiens, le service de dermatologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) et le Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC), dans l'utilisation de ces traitements adjuvants entre les années 1999 et 2009.

La première partie rappellera les caractéristiques du MC et de son évolution locorégionale ainsi que les modalités de prise en charge adjuvante selon les recommandations actuelles.

Dans un second temps, nous exposerons les perspectives thérapeutiques dans la prise en charge du mélanome cutané.

Enfin, nous rapporterons l'expérience du CHU et du CLCC de Nancy concernant les traitements adjuvants du MC de stade III (avec atteinte ganglionnaire).

I - LE MELANOME CUTANE

1 – Epidémiologie

1.1 – Incidence

Le mélanome cutané (MC) se situe au 11^e rang des cancers en France.

Sur l'année 2011, on estime à 9780 le nombre de nouveaux cas de MC, dont 48% concernent la population masculine.

Le taux d'incidence est de 9,7 cas pour 100 000 hommes et 10,1 cas pour 100 000 femmes. Il se place ainsi au 8^e rang des cancers masculins et au 6^e rang des cancers féminins. A l'heure actuelle, le MC reste, en France, le cancer qui présente la plus forte augmentation d'incidence¹. (Figure 1)

L'âge moyen au diagnostic est de 58 ans chez la femme et 60 ans chez l'homme.²

Au niveau mondial, c'est en Océanie et en Australie qu'on enregistre les taux d'incidence les plus élevés avec 25 à 35 cas annuels pour 10 000 habitants, les taux les plus bas étant retrouvés en Asie.³

1.2 – Mortalité

Tous stades confondus, le MC appartient aux cancers de bon pronostic dont le taux de survie à 5 ans est supérieur à 80%. (Figure 2)

Cependant, le pronostic est extrêmement variable d'un stade à l'autre. Selon les données SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), les stades localisés (stades I et II), représentent 84% des mélanomes et leur taux de survie à 5 ans est de 98,3%. Les MC avec atteinte ganglionnaire (stade III), 8% des mélanomes, ont un taux de survie à 5 ans de 61,9%. Quant aux mélanomes d'évolution métastatique (stade IV), le taux de survie à 5 ans n'est plus que de 15,3%⁴.

En 2011, la mortalité annuelle par MC en France était estimée à 1531 cas.²

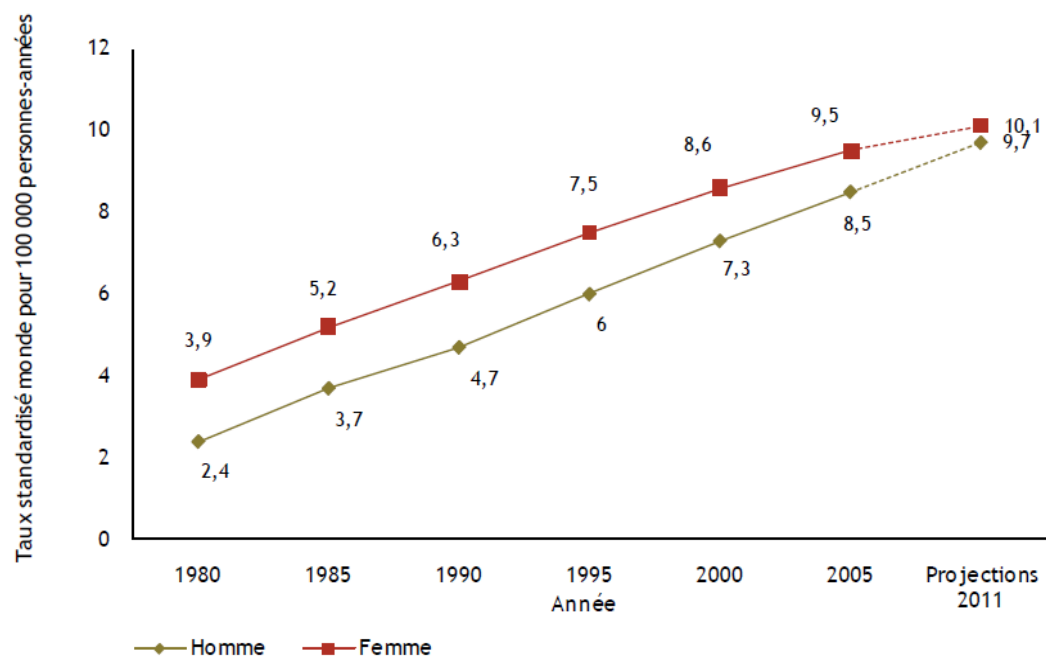


Figure 1 : Evolution de l'incidence du mélanome cutané de 1980 à 2005 selon le sexe. Projection pour 2011.²

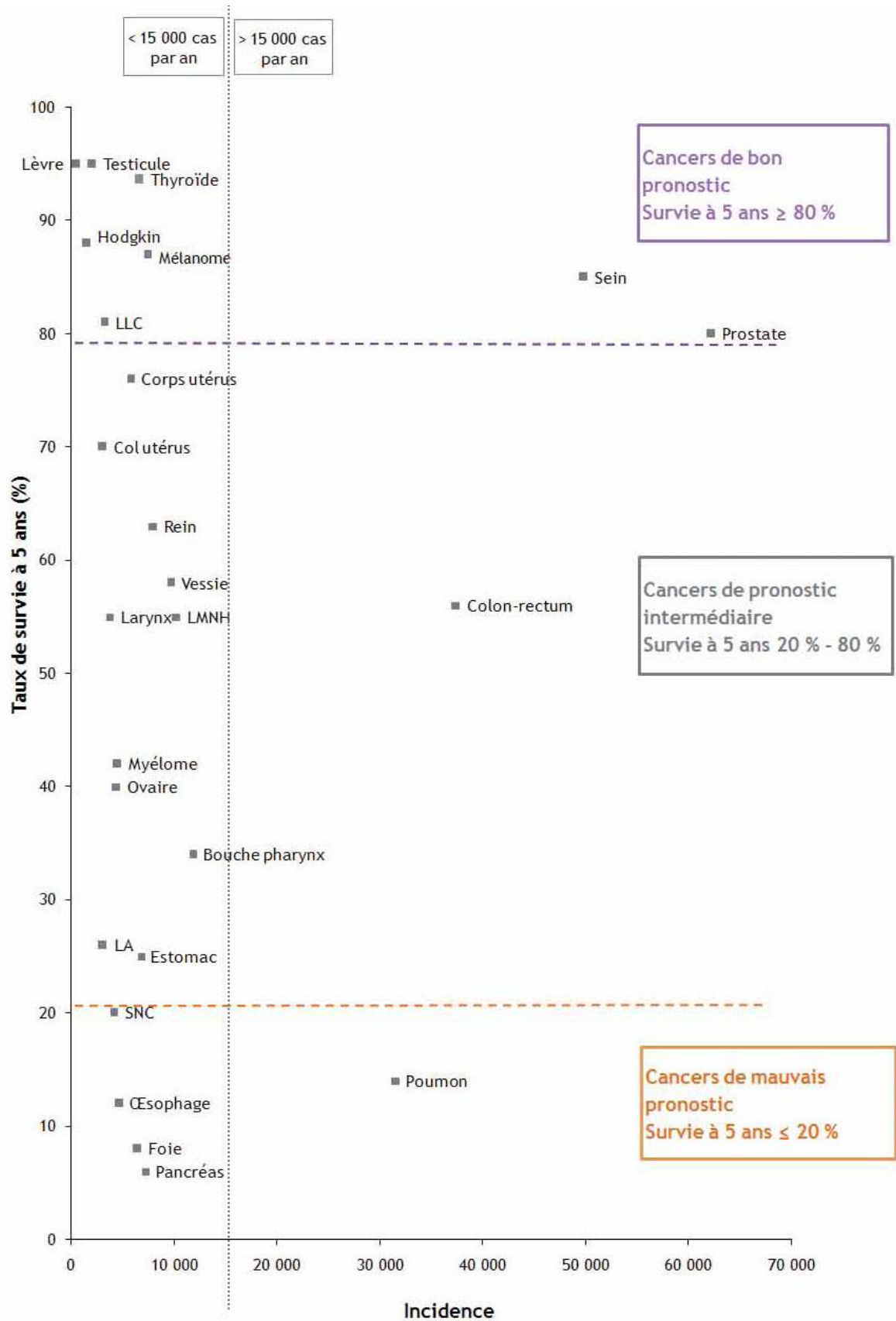


Figure 2 : Survie relative à 5 ans de 25 localisations de cancer en fonction de leur incidence annuelle (données françaises)

2 – Facteurs de risque de MC

Comme tout cancer, le MC est une pathologie multifactorielle. A l'heure actuelle, tous les facteurs de risque ne sont pas identifiés mais nous pouvons tout de même en distinguer deux types :

2.1 – Les facteurs de risque exogènes, environnementaux

2.1.1. L'exposition solaire

L'exposition solaire représente le facteur de risque principal de survenue d'un mélanome, même si elle ne peut expliquer la survenue de certains d'entre eux (mélanome muqueux, mélanome palmoplantaire). La méta-analyse de Gandini⁵ définit l'exposition solaire dans sa globalité comme un facteur de risque indépendant (Risque Relatif (RR) = 1,34, Intervalle de Confiance de 95% (IC95%) = 1,02-1,77). L'exposition solaire intermittente et les coups de soleil confèrent respectivement un RR de 1,61 (IC95% = 1,31-1,99) et 2,03 (IC95% = 1,73 – 2,37).

L'exposition chronique et régulière accroît majoritairement le risque de mélanomes de Dubreuilh (mélanome de la personne âgée, se développant principalement sur les zones photo-exposées et de croissance initialement lente).

2.1.2. L'exposition aux Ultra-Violets (UV) artificiels

Une méta-analyse de 2006⁶ démontre une augmentation significative du risque de mélanome cutané associé à l'utilisation de cabines de bronzage, avec un RR de 1,15 (IC95% : 1,00 – 1,31). Ce risque est d'autant plus élevé que la première exposition survient avant l'âge de 35 ans (RR = 1,75 ; IC95% : 1,35 – 2,26).

Contrairement aux idées reçues, l'ensemble des UV est cancérigène (UVA, UVB et UVC).⁷

Un rapport récent de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) publié en mai 2012⁸ révèle que 13,4% de la population française a déjà eu recours au bronzage artificiel par cabines à UV au cours de sa vie. L'InVS estime que 4,6% des cas de mélanomes cutanés, soit 347 cas par an, seraient attribuables à l'utilisation des cabines de bronzage. En supposant que les cas induits par les cabines de bronzage aient le même pronostic que ceux induits par les UV d'origine naturelle, entre 19 et 76 décès annuels seraient attribuables à cette pratique.

2.2 – Les facteurs de risque endogènes, constitutifs de l'individu

2.2.1. Le phototype cutané

La classification de Fitzpatrick définit 6 phototypes cutanés différents. Les individus de phototypes les plus clairs I et II ont plus de risque de développer un mélanome.⁹ (Annexe 1)

2.2.2. Le phénotype naevique

Le risque de développer un MC s'accroît avec l'augmentation du nombre de naevi (>50), leur taille (>6mm), leur atypie (bords irréguliers, couleur inhomogène).¹⁰ Le naevus géant congénital (naevus dont le diamètre est supérieur à 20 cm et présent à la naissance) est lui aussi, à risque de transformation maligne (RR = 2,4).¹¹

2.2.3. Les antécédents personnels et familiaux de MC

Il existe une prédisposition familiale dans 5 à 10% des cas de mélanome. Le mélanome est défini comme familial s'il est décrit, soit dans une famille avec trois patients atteints de MC (quel que soit leur degré de parenté), soit dans une famille au sein de laquelle un MC a été diagnostiqué chez deux apparentés de premier degré.

Actuellement, deux gènes de prédisposition au mélanome ont été identifiés: les gènes suppresseurs de tumeur CDKN2A et CDK4.

Dans ces formes familiales, une mutation d'un de ces deux gènes est identifiée 20 à 40 fois sur 100¹².

Selon la méta-analyse de Gandini, pour un individu issu d'une famille présentant une prédisposition génétique, le RR de développer un MC est de 1,7 (IC95%= 1,4 – 2,1).¹³

De plus, un patient ayant déjà présenté un mélanome, a 5 à 8% de risque d'en développer un second ce qui est crucial en termes de prévention secondaire.¹⁴

2.2.4. L'immunosuppression

Des cas plus fréquents de mélanome ont été décrits chez les patients atteints du sida ou sous immunosuppresseurs.¹⁵

2.2.5. Le xeroderma pigmentosum

Il s'agit d'une pathologie héréditaire autosomique récessive rare. La réparation des cassures double brin d'ADN créées par les rayonnements UV est défectueuse et source de nombreux cancers de la peau. Les carcinomes sont les plus fréquents mais un quart des patients vont aussi présenter des mélanomes.¹⁶

3 – Facteurs pronostiques du MC

Le diagnostic précoce et l'exérèse chirurgicale optimale sont les clés du pronostic.

Ces 15 dernières années, les classifications pronostiques du MC ont régulièrement été réévaluées. Parmi toutes ces informations publiées par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), celles qui intéressent notre travail sont la 5^e édition¹⁷ (avant 2002), la 6^e édition¹⁸ (2002) et la 7^e et dernière édition¹⁹ (2009).¹⁴

Les tableaux 1 à 3 résument ces trois classifications.

Tableau 1 : La classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 5^e édition.¹⁷

STADES	CRITERES
Stade IA	Mélanome primitif ≤ 0,75 mm d'épaisseur et/ou de niveau II de Clark sans ganglion ni métastase (N0, M0)
Stade IB	Mélanome primitif de 0,76 à 1,50 mm d'épaisseur et/ou de niveau III Clark (N0, M0)
Stade IIA	Mélanome primitif de 1,51 à 4,00 mm d'épaisseur et/ou de niveau IV Clark (N0, M0)
Stade IIB	Mélanome primitif > 4,00 mm d'épaisseur et/ou de niveau V Clark (N0, M0)
Stade III	Envahissement ganglionnaire régional et/ou métastase en transit (pTx, N1 ou N2, M0) N1 : métastase ganglionnaire ou métastase en transit < à 3 cm dans son plus grand diamètre N2 : métastase ganglionnaire ou métastase en transit > à 3 cm dans son plus grand diamètre N2a : métastase ganglionnaire > 3 cm dans son plus grand diamètre N2b : métastase en transit N2c : les deux
Stade IV	Métastases systémiques (pTx, Nx, M1)

Tableau 2 : La classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 6^e édition.¹⁸

Elle est pronostique et basée sur les courbes de survie. Son objectif premier n'est donc pas d'aider à poser des indications thérapeutiques.

STADES	CRITERES
Stade IA	Tumeur ≤ 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération (pT1a, N0, M0)
Stade IB	Tumeur ≤ 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark IV ou V ou avec ulcération (pT1b, N0, M0) Tumeur > 1 mm et ≤ 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a, N0, M0)
Stade IIA	Tumeur > 1 mm et ≤ 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b, N0, M0) Tumeur > 2mm et ≤ 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a, N0, M0)
Stade IIB	Tumeur > 2mm et ≤ 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b, N0, M0) Tumeur > 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a, N0, M0)
Stade IIC	Tumeur > 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b, N0, M0)
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération, métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération, métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeur avec ou sans ulcération, métastases dans 4 ganglions lymphatiques ou plus ou métastases « en transit » avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3)
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

Tableau 3a : La classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, 7^e édition de 2009.¹⁹

Tumeur	Epaisseur selon Breslow (mm)	Statut Ulcération/Mitoses
Tis	Non applicable	Non applicable
T1	≤ 1,00 mm	a : sans ulcération et mitoses < 1/mm ² b : avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01 – 2,00	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01 – 4,00	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4,00	a : sans ulcération b : avec ulcération
Ganglions	Nombre de ganglions envahis	Envahissement ganglionnaire -micrométastase : diagnostic sur le GS -macrométastase : diagnostic clinique et confirmation anatomopathologique
N0	0	Non applicable
N1	1	a : micrométastase b : macrométastase
N2	2 – 3	a : micrométastase b : macrométastase
N3	≥ 4 ou ganglion fixé ou métastases « en transit » ou nodule(s) satellite(s) avec ganglion métastatique	a : micrométastase b : macrométastase
Métastases	Localisation	Taux de LDH sériques
M0	Pas de métastase à distance	Non applicable
M1a	Cutanée, sous-cutanée ou ganglionnaire à distance	Normal
M1b	Pulmonaire	Normal
M1c	Tout autre site métastatique viscéral	Normal
	Tout site métastatique	Elevé

Tableau 3b : Stades de la 7^e édition

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a		
IB	T1b T2a		
IIA	T1b T2a		
IIB	T3b T4a		
IIC	T4b		
IIIA	T1-4a	N1a – N1b	
IIIB	T1-4b T1-4a	N1a – N1b N1b – N2b – N2c	
IIIC	T1-4b Tout T	N1b – N2b – N2c N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

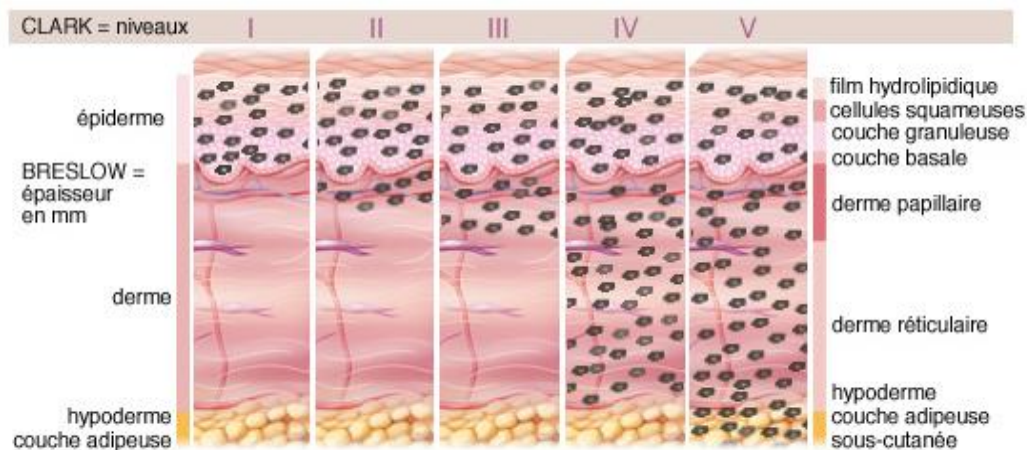
3.1 – Facteurs pronostiques au stade localisé

Au stade localisé, trois facteurs majeurs ont toute leur place dans la classification AJCC actuelle.

3.1.1. L'indice de Breslow

Il mesure l'épaisseur tumorale maximale, c'est-à-dire l'épaisseur en millimètres entre la partie supérieure de la granuleuse épidermique et la cellule tumorale la plus profonde. (Figure 3)

Figure 3 : indices de Clark et de Breslow.²⁰



Les valeurs seuils sont actuellement de 1 mm vs 2 mm vs 4 mm.²¹

Chaque sous-type histologique de MC est caractérisé par une vitesse de progression verticale. Ainsi, le mélanome superficiel extensif (SSM, 60-70% des MC) a une phase de croissance horizontale prolongée avant d'infiltrer la peau en profondeur. Le mélanome nodulaire (10-20% des MC) a une croissance verticale rapide avec un indice de Breslow souvent important au moment du diagnostic. Les mélanomes lentigineux (acro-lentigineux et de Dubreuilh, 10-20%) ont une croissance horizontale très lente.³

Le risque de développer des métastases ganglionnaires est lié à l'indice de Breslow et donc au type histologique de MC. Les risques selon l'indice de Breslow sont décrits dans le tableau suivant.²²

Tableau 4 : Taux de progression ganglionnaire selon l'indice de Breslow²²

Indice de Breslow	Taux de progression ganglionnaire
Tumeur ≤ 1 mm	5%
$1 < \text{tumeur} \leq 4$ mm	8 – 30%
Tumeur > 4 mm	40%

3.1.2. L'ulcération de la tumeur primitive

Au stade localisé, la survie est directement corrélée à la présence ou non d'une ulcération à la surface du mélanome.²³ Ainsi, en présence d'une ulcération, le taux de survie sans récurrence (SSR) à 5 ans est de 55% contre 80% en l'absence d'ulcération ($p < 0,001$). C'est l'étendue en superficie et non en profondeur de cette ulcération qui a un impact sur la survie.

Plus l'indice de Breslow est élevé, plus le risque que le MC soit ulcéré est important. De même, les tumeurs ulcérées ont le plus souvent une croissance nodulaire et sont plus rarement à extension superficielle.

3.1.3. Le statut du ganglion sentinelle (GS)

Plus récemment, le GS a lui aussi été identifié comme facteur pronostique indépendant et fondamental.

Morton a décrit la technique du GS dans le mélanome pour la première fois en 1992²⁴. C'est l'essai randomisé qu'il conduit en 2006²⁵ qui révèle la place du GS en tant que facteur pronostique. Cette étude évaluait l'intérêt de la recherche du GS chez les patients sans atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique, et dont la tumeur cutanée primitive avait un indice de Breslow intermédiaire (1,2 - 3,5 mm).

Quatre notions fondamentales en sont extraites :

- 1 - entre les 2 bras, observation vs GS : il n'y a pas de différence significative en survie globale (SG) à 5 ans (86,6% et 87,1% réciproquement)

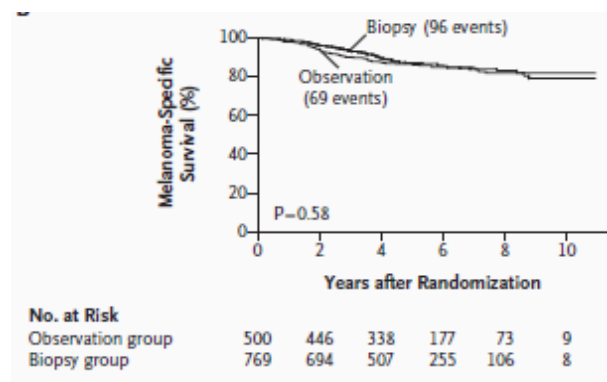


Figure 4 : Survie Globale des deux groupes de patients, observation et GS

2 - entre ces mêmes bras : la SSR à 5 ans est de 73,1% vs 78,3% (HR=0,74, intervalle de confiance (IC) de 95% [0,59 – 0,93] et p=0,009)

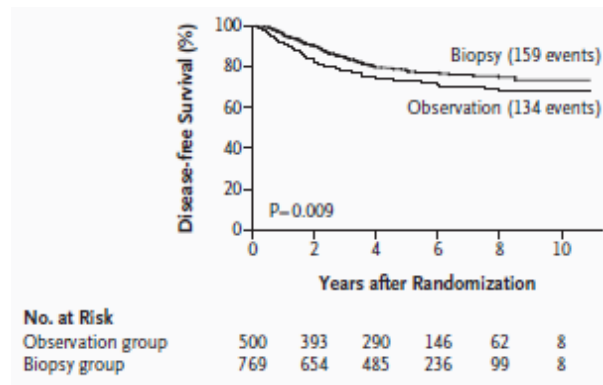


Figure 5 : Survie sans Récidive des deux groupes de patients, observation et GS

3 - en considérant uniquement le bras ayant bénéficié de la technique du GS : le taux de survie spécifique à 5 ans est de 72,3% si le GS est positif ou de 90,2% si le GS est négatif (HR=2,48, IC 95% [1,54 – 3,98] et p<0,001).

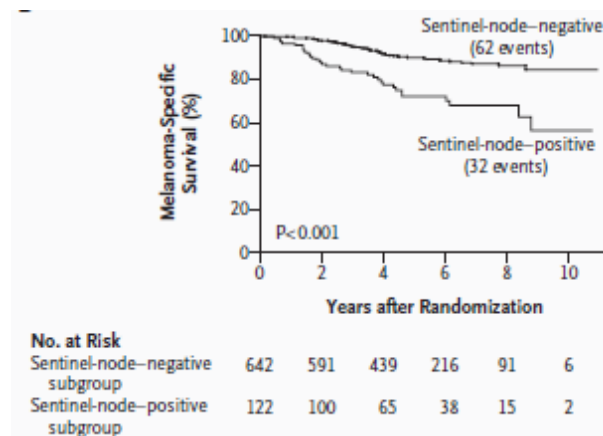


Figure 6 : Survie spécifique des patients ayant bénéficié du GS

4 - dans la population avec atteinte ganglionnaire, la SSR à 5 ans est de 72,3% quand le diagnostic est obtenu par la technique du GS (maladie microscopique) contre 52,4% quand il est effectué cliniquement sur atteinte macroscopique (HR=0,51, CI 95% [0,32 – 0,81] et p=0,004).

Ces résultats ont permis à cette technique d'obtenir un statut de facteur pronostique à part entière.

3.1.4. Les facteurs pronostiques secondaires

L'« indice de Clark » défini comme l'infiltration en profondeur de la lésion selon les différentes couches cutanées, était décrit comme ayant une valeur pronostique indépendante pour les tumeurs de moins de 1 mm. Depuis 2009, il a laissé place à l'index mitotique (nombre de mitoses par mm²).

La présence de métastases en transit,^{17, 19}

Le sexe masculin,²⁶

La localisation « tête-cou-tronc »,²⁷

L'âge avancé,²⁶

Le type histologique et son histoire naturelle de progression, avec notamment un meilleur pronostic pour les mélanomes desmoplastiques.²⁸

3.2 – Facteurs pronostiques du MC de stade III

Trois facteurs sont prédominants²⁶:

3.2.1. Le nombre de ganglions envahis

C'est une caractéristique princeps qui divise les patients atteints de MC de stade III en 3 sous-groupes : N1, 1 ganglion envahi ; N2, 2 ou 3 ganglions envahis et N3, 4 ganglions ou plus envahis. Ce critère est majeur, quelque soit le degré d'envahissement ganglionnaire.

3.2.2. Le degré d'envahissement ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire peut être microscopique (découverte après analyse du ganglion sentinelle) ou macroscopique (clinique ou radiologique avec confirmation anatomopathologique). Les taux de SG à 5 ans sont alors respectivement de 67% et 43% ($p < 0,001$).²⁹

3.2.3. L'ulcération de la tumeur primitive

C'est la seule caractéristique de la tumeur primitive qui garde un impact sur la survie malgré la présence d'une progression ganglionnaire.

Selon l'étude pronostique de Balch²¹, le taux de survie à trois ans est de 15% pour les patients avec atteinte ganglionnaire et tumeur ulcérée contre 55% si la tumeur initiale n'est pas ulcérée ($p < 0,001$).

La puissance de ce facteur reste visible même lorsque les deux facteurs pronostiques fondamentaux précédents sont associés.

3.2.4. Les facteurs pronostiques secondaires

En analyse multivariée, quelque soit le degré d'envahissement ganglionnaire (micro- ou macroscopique), on retrouve comme facteurs indépendants l'âge, l'ulcération de la tumeur primitive et le nombre de ganglions envahis. Lorsque l'atteinte ganglionnaire est microscopique, l'indice de Breslow et le sexe s'ajoutent aux précédents facteurs comme des facteurs indépendants.²⁹

4 – Diagnostic d'une atteinte ganglionnaire

4.1 – Initial

4.1.1. Diagnostic clinique

L'examen clinique reste primordial.

Il permet d'évaluer l'évolution locale (primitif, nodules satellites, métastases en transit) mais aussi l'éventuelle progression locorégionale ganglionnaire, ou à distance. Enfin, la recherche d'un second primitif doit être systématique³⁰.

Dans le mélanome, l'évolution ganglionnaire est classique : les primitifs de la tête et du cou tendent à progresser dans le territoire cervical ; ceux du tronc peuvent envahir les aires axillaires ou inguinales. Quant aux mélanomes des membres, les aires les plus fréquemment concernées sont situées à la racine des membres et plus rarement au niveau poplité ou épitrochléen.

Parfois, la découverte d'une adénopathie isolée peut révéler un mélanome cutané. Dans moins d' 1,5% de ces situations, le primitif reste inconnu^{31, 32}.

4.1.2. Bilan d'extension initial

Selon les caractéristiques de la tumeur initiale, depuis 2005 des recommandations pour la pratique clinique ont été instaurées pour la réalisation d'un bilan d'extension initial. Les stades de la maladie sont basés sur la 6^e édition AJCC.

Les Standards – Options – Recommandations (SOR) 2005 préconisent :

- pour les stades I AJCC : aucun examen complémentaire n'est recommandé.
- pour les stades IIA et IIB (N0 clinique) : une échographie locorégionale de la zone de drainage peut être envisagée (Option). Aucun autre examen n'est recommandé en dehors de signes d'appel.
- pour les stades IIC et III : une échographie locorégionale de la zone de drainage et une TDM thoracique, abdominopelvienne et cérébrale peuvent être proposées. (Options). Un examen par TEP-FDG peut également être effectué pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire (stade III) (Option).³⁰

4.1.3. Place du ganglion sentinelle

En l'absence d'adénopathie clinique ou radiologique, le curage ganglionnaire systématique de l'aire de drainage à visée diagnostique ou thérapeutique n'apporte aucun bénéfice en survie globale comparativement à une surveillance clinique simple. De plus, la morbidité de ces curages peut être importante. La surveillance ganglionnaire clinique et radiologique est ainsi la stratégie standard ; un curage est réalisé en cas d'adénopathie suspecte ou confirmée³⁰.

Or dans cette population, une atteinte ganglionnaire infra clinique est retrouvée dans 10 à 20% des cas^{25, 33}.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse du GS a un intérêt pronostique chez les patients dont la tumeur a un indice de Breslow de plus de 1 mm. Bien qu'elle n'ait pas prouvé de bénéfice en SG, de par sa moindre morbidité et son intérêt diagnostique et pronostique, l'INCa recommande sa réalisation, si possible au sein d'essais thérapeutiques.

Le repérage du GS se fait par deux méthodes :

- la méthode isotopique par injection intradermique préopératoire d'un traceur colloïde marqué au technétium (99mTc) autour du lit tumoral primitif, suivie d'une lymphoscintigraphie de repérage. En per-opératoire, une sonde de détection est nécessaire pour guider la dissection en regard de la zone objectivée par la lymphographie. (Figure 7)

- la méthode au Bleu Patenté par injection d'un colorant en péri-tumoral, puis repérage per-opératoire du GS qui sera coloré en bleu. Si cette méthode est utilisée, elle est le plus souvent couplée à la méthode isotopique pour augmenter la sensibilité du repérage. (Figure 8)

Des recommandations concernant l'analyse histologique du GS ont été établies : deux protocoles sont disponibles, celui d'Augsburg³⁴ et celui de l'EORTC²².

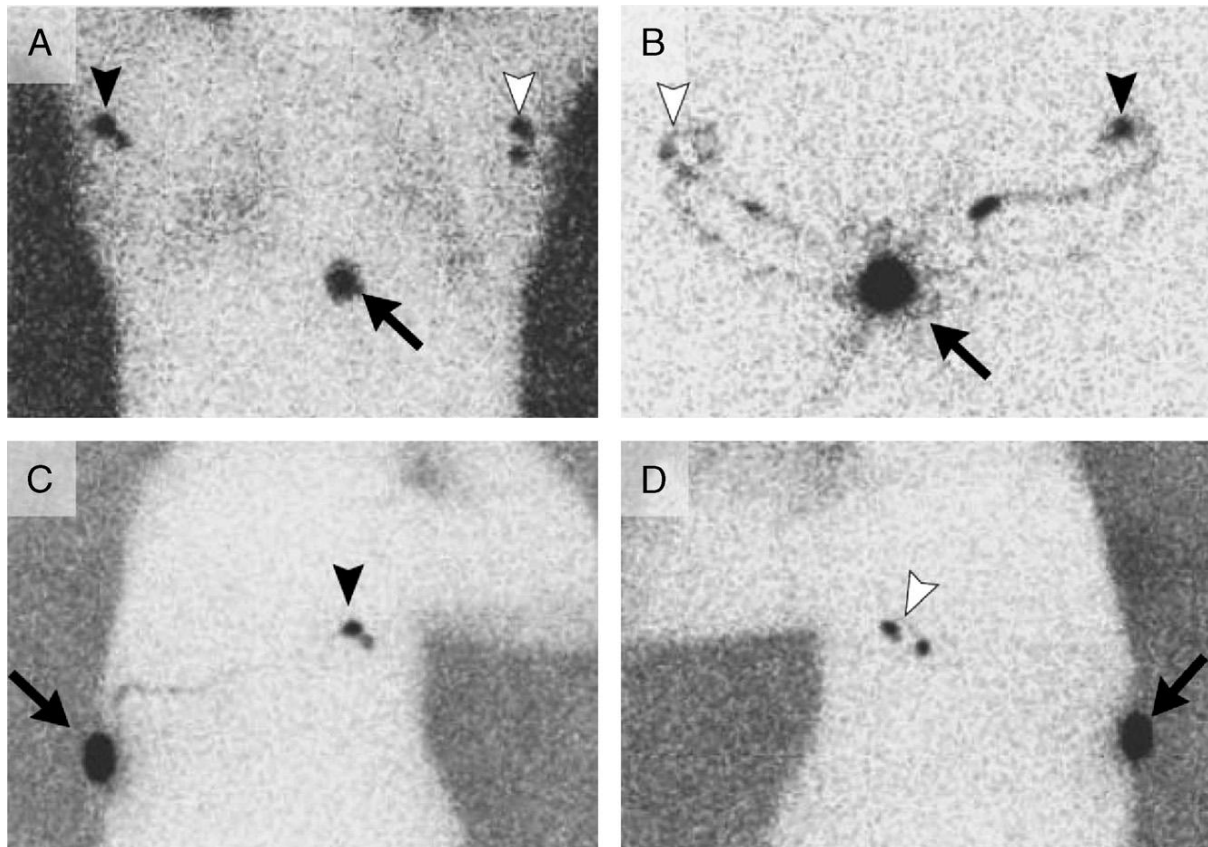


Figure 7: Méthode isotopique de recherche du ganglion sentinelle.³⁵

Lymphoscintigraphic images from a patient with a cutaneous melanoma in the middle of the back.

A, Anteroposterior view showing the primary melanoma (arrow) and sentinel nodes in the right axilla (black arrowhead) and left axilla (white arrowhead).

B, Posteroanterior view showing afferent lymphatics draining from the primary site (arrow) to the axillary nodes in the right axilla (black arrowhead) and left axilla (white arrowhead).

C, Right lateral view showing the primary melanoma (arrow) and sentinel nodes in the right axilla (arrowhead).

D, Left lateral view showing the primary melanoma (arrow) and sentinel nodes in the left axilla (arrowhead).

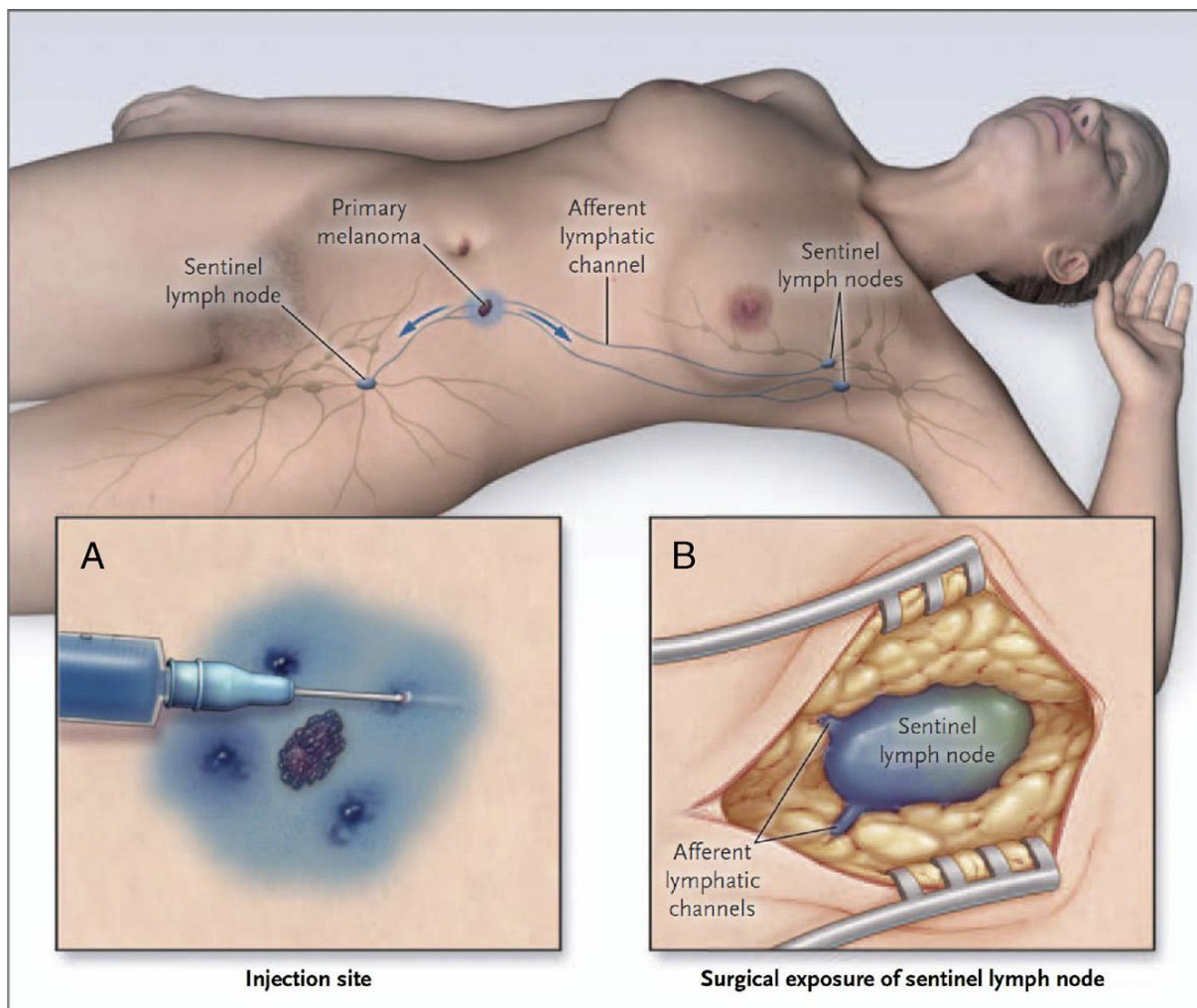


Figure 8: Méthode au Bleu Patenté.³⁵

Sentinel lymph node technique and localization.

A, After intradermal injection of blue dye at the site of the primary cutaneous melanoma of the left abdominal wall, afferent lymphatics drain to the left inguinal lymph node and 2 left axillary lymph nodes.

B, The first of 2 SLNs is visualized in the left axilla.

Les indications à la réalisation de la technique du GS sont :

- les tumeurs dont l'indice de Breslow est supérieur ou égal à 1 mm
- les tumeurs dont l'indice de Breslow est entre 0,76 et 1 mm lorsqu'elles présentent 4 des 5 facteurs de mauvais pronostic suivants : sexe masculin, siège axial du primitif, ulcération, régression, niveau de Clark IV-V ou index mitotique supérieur ou égal à 1/mm².

Ses contre-indications sont :

- la présence d'une dissémination tumorale (adénopathie clinique ou radiologique, métastases en transit, métastases à distance)
- la réalisation antérieure d'une exérèse élargie du lit tumoral, qui peut perturber le drainage lymphatique, est une contre-indication relative. La réalisation concomitante des deux interventions chirurgicales est préférable.³⁶
- un antécédent de radiothérapie dans le territoire de drainage concerné.

Les résultats :

- la positivité du GS dépend de l'indice de Breslow. Les valeurs des premières études³⁷ sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : résultats du GS selon l'indice de Breslow³⁷.

Indice de Breslow (mm)	Positivité du GS (%)
< 0,76	0
0,76 – 1,5	5
1,5 – 4	24
> 4	36

- en cas de GS négatif, le taux de rechutes au niveau de l'aire ganglionnaire initialement concernée (faux négatifs) est estimé entre 4,1 et 10,8%.^{38,39}

Outre la stadification, les objectifs du développement de cette technique sont de repérer les patients qui bénéficieront d'un curage ganglionnaire secondaire. C'est le sujet de l'essai MSLT-2 actuellement en cours⁴⁰. La technique permet aussi d'identifier les patients pour qui le stade d'envahissement tumoral serait prédictif d'une réponse à un éventuel traitement adjuvant (atteinte microscopique vs macroscopique).

4.2 – Secondaire

4.2.1. Clinique

L'objectif de l'examen clinique chez des patients aux antécédents de mélanome en cours de surveillance est la recherche de signes de récurrence locorégionale ou métastatique ainsi que d'un second mélanome.

Les SOR concernant la fréquence de l'examen clinique sont fonction du stade de la tumeur initiale :

- les patients de stade I sont surveillés tous les six mois les cinq premières années puis tous les ans à vie.

- les patients de stade II et III bénéficient d'une surveillance plus rapprochée, initialement trimestrielle les cinq premières années, puis semestrielle jusqu'à 10 ans, puis annuelle à vie.

Toutefois, l'éducation du patient à l'auto dépistage d'un nouveau mélanome ou à l'auto détection d'une récurrence locale et/ou ganglionnaire est un standard dans leur prise en charge.

4.2.2. Examens complémentaires

Il n'y a pas lieu de réaliser d'examens complémentaires radiologiques pour les stades I, en dehors de point d'appel clinique. (Standard)

Pour les stades II et III,

- une échographie locorégionale de la zone de drainage peut-être réalisée tous les trois à six mois les cinq premières années (Option)

- plus spécifiquement, les stades IIA et IIB ne doivent pas bénéficier d'examens complémentaires particuliers en dehors de point d'appel ou de traitement adjuvant ; les stades IIC et III peuvent être suivis par TEP-FDG, TDM thoracique, cérébrale et/ou abdominopelvienne dont la fréquence sera adaptée au cas par cas³⁰.

5 – Traitements

5.1 – La chirurgie

5.1.1. Biopsie-exérèse

La biopsie-exérèse est le premier temps thérapeutique du mélanome de stade localisé.

5.1.2. Reprise avec marges d'exérèse

La chirurgie doit être complète, avec des marges suffisantes permettant une stadification correcte et un contrôle local de la maladie.

Les marges doivent être adaptées à la profondeur tumorale. Des recommandations françaises claires sont établies et indiquées dans le Tableau 6. L'organigramme décisionnel proposé par les SOR 2005 est disponible en Annexe 2.

Tableau 6 : Marges d'exérèse selon l'indice de Breslow³⁰

Epaisseur de Breslow (en mm)	Marges d'exérèse recommandées (en cm)
In situ (pTis)	0,5
0 – 1	1
1,01 – 2	1 à 2
2,01 – 4	2
> 4	2 à 3

Il n'y a pas de bénéfice à obtenir des marges supérieures à 3 cm.^{41,42}

Les recommandations publiées dans the *European Journal of Cancer*⁴³ en 2010 préconisent quant à elles, des marges de 0,5 cm pour les tumeurs in situ, 1 cm pour les tumeurs inférieures ou égales à 2 mm et 2 cm pour les tumeurs strictement supérieures à 2mm.

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm suffit. Si cette marge ne peut être respectée pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges.⁴⁴

5.1.3. Curage ganglionnaire

Deux situations peuvent être envisagées :

- L'existence d'adénopathie(s) clinique(s) ou radiologique(s) où le curage ganglionnaire, dit « de nécessité », est le standard de la prise en charge³⁰.

Une cytoponction à l'aiguille fine ou une adénectomie est parfois nécessaire afin de confirmer le diagnostic de progression tumorale avant d'envisager le curage.

- Le résultat positif après prélèvement du GS, qui dans l'état actuel des connaissances, implique un curage systématique.

L'étude de Morton détaillée dans le chapitre des facteurs pronostiques donnait un bénéfice en SSR, sans bénéfice en SG lors de la réalisation de la technique du GS.

Un deuxième essai de phase III, le MSLT-1⁴⁵ publié en 2010 avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de la prise en charge précoce d'une atteinte ganglionnaire sur la morbidité. Il randomisait, après exérèse élargie du primitif, la technique du GS suivie d'un curage en cas de positivité versus un curage à l'apparition de signes cliniques ou radiologiques de rechute ganglionnaire. Cette étude a révélé une moindre morbidité suite au prélèvement du GS par rapport au curage effectué lors d'une manifestation clinico-radiologique. Il existait notamment une diminution significative du taux de lymphoedème (12,% versus 20,4%, $p=0,04$).

Les résultats d'un troisième essai de phase III randomisé, le MSLT-2⁴⁰, sont en attente. La randomisation des patients avec GS positif s'effectuait entre surveillance simple et curage en cas de rechute versus curage d'emblée. Les inclusions sont terminées et le suivi s'effectuant sur 10 ans, les premiers résultats sont attendus pour 2022.

Lorsque le diagnostic est confirmé, selon la localisation tumorale, le nombre minimum de ganglions à analyser est de 5 pour l'aire inguinale, 10 pour l'aire axillaire et 15 pour l'aire cervicale.

5.2 – La perfusion de membre isolé (ILP : Isolated Limb Perfusion)

L'ILP est une technique destinée à traiter un membre isolément, si la maladie est confirmée à ce membre. Elle s'effectue sous circulation extracorporelle permettant ainsi d'isoler le membre à traiter et d'administrer de fortes concentrations de chimiothérapie et/ou d'immunothérapie à une température élevée. La drogue de référence est le melphalan, parfois associé à l'actinomycine D ou au TNF- α .

La plupart de l'information disponible concernant l'ILP en adjuvant est issue d'études rétrospectives.⁴⁶

Un essai prospectif randomisé effectué sur 30 patients présentant un MC de stade II a retrouvé un bénéfice en SSR et en SG lors de la réalisation d'une ILP après résection du MC primitif versus observation. La critique principale de cet essai concerne le faible effectif de l'étude.⁴⁷

Un autre essai de phase III de plus grande envergure, menée par l'EORTC en association avec le WHO Melanoma Program et le North American Perfusion Group Southwest Oncology Group, rassemblait 832 patients de stade II et randomisait exérèse large suivie d'une surveillance standard versus exérèse large et ILP (melphalan + hyperthermie). Cette technique rapportait une diminution du taux de rechute locorégionale avec statistiquement moins de métastases sous cutanées, de métastases en transit, de rechute ganglionnaire et de rechute au niveau du lit tumoral mais uniquement pour le sous groupe de patients n'ayant pas eu de curage. Par ailleurs, les résultats sont négatifs en SG. De plus, compte-tenu de la nette majoration des coûts liée à cette technique, l'ILP n'a pas été retenue dans l'indication du traitement adjuvant du MC.⁴⁸

5.3 – La radiothérapie adjuvante

Le MC est le plus souvent défini comme étant une tumeur radiorésistante.⁴⁹

5.3.1. Radiothérapie du lit tumoral

Concernant la prise en charge de la zone d'exérèse primitive d'un MC, il n'y a actuellement aucune donnée prospective permettant d'établir la place d'une éventuelle radiothérapie adjuvante.³⁰ Dans certaines situations, les cliniciens ont toutefois recours à ce traitement lorsqu'ils estiment que le risque de rechute locale est élevé. Les situations les plus fréquentes sont les rechutes locales précoces ou multiples ainsi que la présence de marges insuffisantes.⁵⁰

5.3.2. Radiothérapie ganglionnaire prophylactique

Aucune étude à l'heure actuelle n'a démontré son intérêt.³⁰

5.3.3. Radiothérapie après curage ganglionnaire

Après curage, les avis sur les bénéfices de ce traitement sont controversés. De nombreux essais rétrospectifs sont disponibles.

Une revue de la littérature publiée en 2009 dans *the Lancet* résume le rôle de la radiothérapie dans les MC avec évolution ganglionnaire à « haut risque » de récurrence.⁵¹

Les critères de haut risque sont définis dans le tableau ci-dessous (Tableau 7). Ils se résument en 4 critères :

- la localisation cervicale,
- la rupture capsulaire,
- le nombre de ganglions atteints,
- la taille de la plus grande adénopathie.

Tableau 7 : Caractéristiques clinicopathologiques définissant les critères de « haut risque » de rechute locorégionale selon les séries chirurgicales.⁵¹

	Regional recurrence rate with feature versus without feature	Notes
Extradnodal progression		
Calabro et al ¹²	28% vs 15%	..
Lee et al ¹³	63% vs 23%	..
Shen et al ⁹	24% vs 9%	..
Number of lymph nodes involved		
Calabro et al ¹²	≥15% vs 9%	≥1 lymph node involved (higher RR for more lymph nodes)
Miller et al ¹⁴	53% vs 14%	≥4 lymph nodes vs fewer
Lee et al ¹³	46% vs 25%	≥4 lymph nodes vs fewer
Kretschmer et al ¹⁵	NS	1-2 lymph nodes vs ≥2 lymph nodes (p=0.0002)
Lymph node size		
Lee et al ¹³	42% and 80% vs 24%	≥42% for 3-6 cm; 80% for >6 cm
Metastases located in the cervical nodal basin		
Bowsher et al ¹⁶	33% vs 9% (axilla) and 13% (groin)	..
Lee et al ¹³	43% vs 28% (axilla) and 23% (groin)	..
NS=not specified.		

Par ailleurs, le risque de rechute locorégionale varie légèrement d'une localisation à l'autre. Ainsi, pour les MC à envahissement cervical, le taux de rechute après curage est de 30 à 50%. Il oscille entre 23 et 50% pour la localisation axillaire et entre 19 et 40% pour la localisation inguinale⁵¹.

Cependant, toutes les études rétrospectives^{52,53,54}, voire prospective avec l'essai de phase II TROG 96.06⁵⁵, rapportent un contrôle local de l'aire ganglionnaire après radiothérapie autour de 90% à 5 ans.

Dans le cas particulier de la prise en charge du MC de localisation cervicale, de nombreux essais non randomisés ont été réalisés suite à une étude de phase II publiée en 1994 par Ang⁵⁶. Malgré la bonne tolérance du traitement administré de manière hypofractionnée (30 Gy en 6 fractions), aucune étude de phase III n'a conforté l'intérêt de ce traitement.

Une seule étude randomisée prospective de phase III⁵⁷ a évalué l'intérêt de la radiothérapie adjuvante chez des patients présentant un MC avec atteinte ganglionnaire palpable opérée et décrite comme étant à haut risque de rechute locale. Les critères de haut risque étaient la présence d'une rupture capsulaire, le nombre de ganglions envahis (≥ 1 ganglion intraparotidien ; ≥ 2 ganglions cervicaux ou axillaires ; ≥ 3 ganglions inguinaux) et la taille de la plus grande adénopathie (≥ 3 cm en cervical et ≥ 4 cm en axillaire ou inguinal). Dans cet essai, 248 patients ont été randomisés entre radiothérapie adjuvante (48 Gy en 20 fractions débutée dans les 12 semaines après le curage) et observation. Burmeister a démontré un gain en SSR dans l'aire ganglionnaire en faveur de la radiothérapie avec un HR de 0,47 (IC95% = 0,28-0,81 et $p=0,005$). Le taux de contrôle local à 3 ans était de 81% dans le bras traité contre 70% dans le bras surveillé. Il n'y avait, par contre, pas de bénéfice en SG ni en SSR générale.

Cela semble conforter les idées les plus courantes concernant la place de la radiothérapie dans la prise en charge adjuvante du MC de stade III.

Néanmoins, il n'y a pour le moment, aucune recommandation de radiothérapie adjuvante dans la prise en charge du MC.³⁰

Si ce traitement est retenu, les modalités d'administration devront elles aussi être standardisées : hypofractionnement versus fractionnement conventionnel. La discussion reste ouverte avec un contrôle local qui semble identique pour les deux techniques. La toxicité à long terme est par contre majorée lors des traitements hypofractionnés, notamment en termes de lymphoedème.⁵⁸

Une étude américaine de phase III est en cours afin d'évaluer l'efficacité de l'association radiothérapie et IFN- α en adjuvant après prise en charge d'un envahissement ganglionnaire.⁵⁹

5.4 – La chimiothérapie adjuvante

Le développement des chimiothérapies adjuvantes dans la prise en charge du MC est limité compte-tenu de l'absence de drogues réellement efficaces en situation métastatique.

Le chef de file des produits utilisés est la dacarbazine, disponible depuis 1975. Les taux de réponse initialement publiés étaient d'environ 20-25%.⁶⁰ Ces chiffres ont été probablement surestimés car non retrouvés lors des études plus récentes à plus grande échelle.^{61,62}

De nombreuses études ont alors été réalisées à partir de monochimiothérapies ou de polychimiothérapies, voire de biothérapies pour tenter d'augmenter l'efficacité de ces traitements. Malheureusement les résultats étaient souvent en faveur d'une plus grande toxicité, sans bénéfice en SG.

Le Tableau 8 récapitule les principaux essais de chimiothérapies en situation adjuvante.

Tableau 8 : Principaux essais de chimiothérapies adjuvantes dans le MC de stade III

REFERENCES	STADES	PATIENTS	TRAITEMENTS	RESULTATS (SG/SSR)
Veronesi ⁶³	II – III	931	DTIC (24 cycles 200mg/m ² pdt 5j) vs Surveillance	NS
Hill ⁶⁴	II – III – IV	174	DTIC (4,5mg/kg/j pdt 10j jusqu'à 4 cycles sur 1 an) vs Surveillance	NS
Karakousis ⁶⁵	II – III	82	DTIC (200mg/m ² /j pdt 5j toutes les 4 sem pdt 1 an + Estracyt 15mg/kg/j pdt 1 an) vs Surveillance	NS
Fisher ⁶⁶	II – III	181	CCNU (200mg/m ² toutes les 6 sem pdt 18 mois) vs Surveillance	NS

DTIC : dacarbazine ; CCNU : lomustine ; NS : Non Significatif ; SG : Survie Globale ; SSR : Survie Sans Récidive

Il n'y a actuellement aucune indication de chimiothérapie adjuvante.

5.5 – L’immunothérapie adjuvante

5.5.1. Immunothérapie et mélanome

Le MC, comme le cancer du rein, est un modèle tumoral où l’immunité semble avoir un rôle prépondérant.

En effet, certains éléments prouvent l’implication du système immunitaire dans le développement ou non d’un MC :

- les patients immunodéprimés ont un risque plus important de développer un MC¹⁵
- des cas de régression spontanée de MC, quelque soit le stade, chez certains patients immunocompétents sont régulièrement décrits⁶⁷
- la présence d’une forte infiltration de la tumeur par des Lymphocytes T spécifiques (TIL, Tumor-Infiltrating Lymphocytes) est en faveur d’un meilleur pronostic⁶⁸.

5.5.2. Vaccination anti-tumorale ou immunothérapie active

Les cellules tumorales portent à leur surface des antigènes qui peuvent être reconnus par des lymphocytes T, en particulier des Lymphocytes T Cytolytiques (CTL). Ces antigènes sont exposés à la surface par le système d’Histocompatibilité (HLA) ; ce complexe peut alors stimuler et activer les CTL. Le CTL activé va alors lyser la cellule présentatrice de l’antigène.

La vaccination anti-tumorale consiste à injecter un ou plusieurs antigènes tumoraux pour stimuler une réponse immunitaire T.

Plusieurs types d’antigènes tumoraux sont identifiés⁶⁹ :

- les antigènes spécifiques de tumeur type MAGE, strictement spécifiques des tissus tumoraux. Leur intérêt majeur dans l’utilisation à visée vaccinale réside dans cette spécificité, limitant ainsi les toxicités sur les tissus normaux, et leur présence sur de nombreuses tumeurs, permettant une production à échelle industrielle.
- les antigènes de différenciation issus de protéines de type tyrosinases, gp100, TRP1 et TRP2. Ces protéines, aussi présentes dans les mélanocytes normaux, ont un

rôle dans la synthèse des mélanines. Une utilisation à visée thérapeutique peut induire des réactions auto-immunes contre les tissus pigmentés, comme un vitiligo.

- les antigènes complètement spécifiques du tissu tumoral. Leur extrême diversité, liée à chaque individu et chaque tumeur, en ferait, en cas d'application vaccinale, un traitement non compatible hors situation individuelle.

A partir de ces antigènes tumoraux, des vaccins peptidiques ont donc pu être synthétisés.⁶⁹

En parallèle, l'administration de cellules dendritiques autologues a été étudiée. Des cellules monocytaires prélevées par cytophérèse chez le patient sont cultivées avec des cytokines aidant à leur différenciation en cellules dendritiques. Elles sont ensuite incubées avec un ou plusieurs peptides antigéniques qui vont se placer sur les molécules HLA présentes à la surface de ces cellules dendritiques et reconstituent ainsi les antigènes tumoraux. Ces cellules sont ensuite réinjectées au malade pour l'immuniser.⁷⁰

Dans les deux cas, il s'agit de vaccins thérapeutiques et non préventifs.

Les principaux essais en situation adjuvante sont recensés dans le tableau 9. Les résultats en SG et en SSR ne sont malheureusement pas significatifs et certains essais ont été interrompus précocement pour infériorité de la vaccination versus bras contrôle ou encore par manque de pertinence des essais.

Tableau 9 : Principaux essais de vaccination anti-tumorale adjuvante dans le MC

ESSAIS	STADES	TRAITEMENTS	Nb PATIENTS	RESULTATS (SSR-SG)
SWOG – JCO 2002 ⁷¹	IIA – IIB	Vaccin allogénique	689	NS
Wallack – J. An. Coll. Surg. 1998 ⁷²	III	VMO	273	NS
Hersey – JCO 2002 ⁷³	IIB – III	VMCL	700	NS
Livingston – JCO 1994 ⁷⁴	III	BCG+/- GM2 ou placebo	186	NS
Kirkwood – JCO 2001 – E1694 ⁷⁵	IIB- III	GM2 KLH/QS21 vs HDI IFN- α 2b	880	Infériorité vaccination Arrêt essai
Morton – JCO 2007 ⁷⁶	III – IV opérés	BCG +/- MCV ou placebo	1656	Infériorité vaccination Arrêt essai
EORTC 18961 – JCO 2010 ⁷⁷	II	GM2 KLH/QS21 vs observation	1314	Effet délétère Arrêt essai

SWOG : SouthWest Oncology Group ; JCO : Journal of Clinical Oncology ; VMO : Vaccine Melanoma Oncosylate ; VMCL : Vaccinia Melanoma Cell Lysates ; BCG : Bacillus Calmette-Guérin ; GM2 : Ganglioside of human Melanoma ; MCV : Melanoma VaCcine ; NS : Non Significatif

Une dernière étude de phase III⁷⁸ évaluant la vaccination anti-tumorale est en cours. Elle concerne les patients avec atteinte ganglionnaire macroscopique et exprimant le gène *MAGE-3*. La nouvelle molécule étudiée est sensiblement différente des traitements antérieurs puisque elle cible une lignée d'antigènes spécifique du tissu tumoral et que son action est directe sur la réponse des lymphocytes. Les inclusions sont terminées depuis juin 2012.

5.5.3. Immunothérapie passive ou adoptive

Cette méthode consiste à injecter des lymphocytes T spécifiques d'antigènes de la tumeur, générés *ex vivo* par une culture appropriée.

Ces lymphocytes T spécifiques, les TIL, sont présents dans le tissu tumoral. Leur principal facteur de croissance est l'interleukine-2 (IL-2).

La technique consiste à prélever des fragments tumoraux, à en extraire les TIL pour les multiplier puis les réinjecter en grand nombre par voie intraveineuse. On y associe des injections d'IL-2 afin d'assurer leur survie, leur multiplication et leur fonction chez le patient. Parfois, un traitement immunosuppresseur préalable à leur injection est réalisé dans l'hypothèse d'une meilleure réponse après inhibition des lymphocytes T régulateurs.

L'équipe nantaise d'oncodermatologie a publié en 2002 une étude⁷⁹ évaluant l'intérêt du traitement adjuvant par injection de TIL dans la prise en charge des mélanomes de stade III. Après curage ganglionnaire, la randomisation s'effectuait entre IL-2 et IL-2 + TIL pendant 2 mois. La comparaison des deux bras (44 patients/bras) a donné des résultats non significatifs en SG et SSR. Cependant, un gain en SSR ($p=0,0285$) ainsi qu'en SG ($p=0,039$) a été retrouvé dans le sous-groupe de patients (34 patients) qui ne présentait qu'une adénopathie. Ces bénéfices ont été confirmés à long terme avec un recul de plus de 10 ans. Cette analyse fait supposer l'importance d'une prise en charge précoce des patients pour un meilleur bénéfice d'un traitement par immunothérapie adoptive.⁸⁰ Des études complémentaires doivent toutefois être conduites pour confirmer cette hypothèse.

Notons tout de même qu'il s'agit d'une technique relativement lourde à mettre en place (plateau technique avec Unité de Thérapie Cellulaire et Génique, manipulation de produits sanguins, risques bactériologiques). Néanmoins, la tolérance reste correcte puisque cette étude ne révèle qu'un cas de réaction après injection des TIL de type syndrome fébrile spontanément résolutif. Les autres effets secondaires, tous de grade 1 ou 2, étaient en lien avec les injections d'IL-2.

5.5.4. Interféron- α (IFN- α)

Initialement utilisé comme traitement antiviral, l'IFN- α est une cytokine dont l'activité anti-tumorale est reconnue. Ses effets sont directs (anti-prolifératif, pro-apoptotique, anti-facteurs de croissance) et indirects (immunomodulateur par stimulation des CTL et cellules NK, antiangiogénique).⁸¹

L'IFN- α 2b a été le premier traitement à montrer un bénéfice significatif en survies sans récidive et globale dans la prise en charge adjuvante des patients présentant un MC à haut risque de rechute.

5.5.4.1. Essais randomisés

Dans l'essai E1684⁸² mené par l'Eastern Cooperative Oncology Groupe (ECOG), 287 patients opérés et à haut risque de rechute (Breslow > 4 mm et/ou atteinte ganglionnaire) ont été recrutés et classés en quatre groupes selon leur présentation clinique et anatomopathologique (Tableau 10) :

Tableau 10 : Groupes de patients selon l'essai E1684

Groupe 1 (G1)	Groupe 2 (G2)	Groupe 3 (G3)	Groupe 4 (G4)
T > 4 mm N0	Tout T N microscopique	Tout T N macroscopique synchrone	Tout T N macroscopique métachrone

La randomisation s'effectuait entre surveillance et immunothérapie par IFN- α 2b hautes doses (20 millions d'unités/m²/j intraveineux (IV) 5 jours/7 pendant 4 semaines suivies de 48 semaines d'IFN- α 2b 10 millions d'unités/m² sous cutané (SC) 3 fois/semaine).

La médiane de SG était significativement prolongée par l'IFN- α 2b après une médiane de suivi de 6,9 ans : 3,82 ans (IC95% = 2,34 – 7,08) avec l'IFN- α 2b versus 2,78 ans (IC95% = 1,83 – 4,03), p = 0,0237.

Les taux de SSR à 5 ans étaient de 37% avec l'IFN- α 2b versus 26% sans traitement, (p=0,0023).

Les bénéfices de l'IFN- α 2b n'étaient pas retenus dans le G1. Par contre, plus l'atteinte ganglionnaire était diagnostiquée tôt (G2 et G3), plus l'IFN- α 2b semblait efficace. Par

ailleurs, le bénéfice semblait plus probant la première année de suivi, c'est-à-dire, pendant la période de traitement.

Les toxicités notables ont concerné plus de la moitié des patients puisque seulement 67% d'entre eux n'ont eu que plus de 80% de la dose théorique pendant la phase de traitement IV et 59% pendant la période de traitement SC. Les principaux effets secondaires (grade 3 – 4) étaient une altération de l'état général (67%), un syndrome grippal (45%), une toxicité hématologique (24%), neurologique (syndrome dépressif, neuropathies, 23%) et hépatique (14% et 2 patients décédés d'hépatite toxique).

Suite à cette étude, le schéma d'administration a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) et a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge « adjuvante des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie mais considérés comme à haut risque de rechute systémique. »

Secondairement à ce premier essai positif, de nombreuses études suivront afin de déterminer la dose, la durée et l'administration optimale de l'interféron. Les principales études qui concernent les patients présentant un MC dont l'indice de Breslow est $> 4\text{mm}$ et/ou avec atteinte ganglionnaire sont répertoriées dans le tableau suivant.

Tableau 11 : Principaux essais utilisant l'IFN-α en adjuvant dans le MC de stade III

ESSAIS	Nb PATIENTS	TRAITEMENTS	SSR	SG
NCCTG 837052 ⁸³ Creagan	262 (dont Breslow > 3mm)	IFN-α2a 20 MU/m ² IM/j – 3 mois Vs Observation	NS	NS
WHO-16 ⁸⁴ Cascinelli	444	IFN-α2a 3 MU SC x 3/sem – 3 ans Vs Observation	NS	NS
EORTC 18871 ⁸⁵ Kleeberg	830	IFN-α2b 1 MU SC x 1/j – 1 an Vs IFN-γ 0,2mg SC x 1/j – 1 an Vs Observation Vs Iscador	NS	NS
AIM-HIGH ⁸⁶ Hancock	654	IFN-α2a 3 MU SC x 3/sem – 2 ans Vs Observation	NS	NS
ECOG EST 1684 ⁸² Kirkwood	287	IFN-α2b 20 MU/m ² IV/j 5j/7 – 4 semaines puis 10MU/m ² SC x 3/sem – 48 semaines Vs Observation	p= 0,004	p= 0,046
E1690 ⁸⁷ Kirkwood	642	IFN-α2b 20 MU/m ² IV/j 5j/7 – 4 semaines puis 10MU/m ² SC x 3/sem – 48 semaines Vs IFN-α2a 3 MU SC x 3/sem – 2 ans	p= 0,03	NS
E1694 ⁷⁵ Kirkwood	774	IFN-α2b 20 MU/m ² IV/j 5j/7 – 4 semaines puis 10MU/m ² SC x 3/sem – 48 semaines Vs vaccin GMK SC pour 96 semaines	p= 0,0015	p= 0,003
EORTC 18952 ⁸⁸ Eggermont	1418	IFN-α2b 10MU/m ² SC /j 5j/7 – 4 semaines puis 10 MU SC x3/sem – 1 an Vs IFN-α2b 10MU/m ² SC /j 5j/7 – 4 semaines puis 5 MU SC x3/sem – 2 ans Vs Observation	p= 0,03 versus observation seulement	NS
HCOG ⁸⁹ Pectasides	364	IFN-α2b 15 MU/m ² IV/j 5j/7 – 4 semaines puis 10MU/m ² SC x 3/sem – 48 semaines Vs IFN-α2b 15 MU/m ² IV/j 5j/7 – 4 semaines	NS	NS

5.5.4.2 Méta-analyses

Une première méta-analyse publiée en 2003 par Wheatley⁹⁰ a repris 12 essais utilisant l'interféron en situation adjuvante. Les résultats ont révélé une réduction du risque de rechute de 17% (IC95% 0,77 – 0,90, $p < 0,000003$) avec l'interféron comparativement au bras contrôle. Le bénéfice en SG n'a pas été retrouvé comme étant significatif.

Une deuxième méta-analyse publiée en 2010 par Mocellin⁹¹ recensait les données de 14 essais soit 8122 patients. L'interféron était comparé à une surveillance seule dans 12 essais sur 14. Chez les patients à haut risque de récurrence, les résultats ont montré des bénéfices significatifs avec l'IFN- α sur la SSR (réduction du risque de rechute de 18%, $p < 0,001$) et sur la SG (réduction du risque de 11%, $p < 0,002$).

5.5.4.3 Facteurs prédictifs de réponse

Les résultats parfois discordants des essais concernant l'efficacité de l'IFN- α ont poussé les équipes à rechercher des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Ainsi, une méta-analyse⁹² de 2012 sur deux études récentes où l'ulcération et le degré d'envahissement ganglionnaire étaient définis comme critères de stratification, a permis d'identifier un éventuel facteur prédictif de réponse à l'IFN. Un bénéfice net en SG a été retrouvé pour les patients sous IFN lorsqu'il s'agissait d'un MC ulcéré de stade IIB/III avec GS positif (HR=0,77), et de moindre importance lorsqu'il s'agissait d'un MC ulcéré de stade III avec atteinte ganglionnaire macroscopique.⁹²

Un essai de confirmation est en cours.⁹³

Ainsi, en plus d'être un facteur pronostique puissant, l'ulcération de la tumeur primitive serait aussi un facteur prédictif de réponse au traitement. Les tumeurs ulcérées semblent en effet être une entité à part avec une vascularisation plus importante, un envahissement vasculaire et lymphatique plus fréquent corrélé à un taux de GS positif plus élevé. Elles seraient aussi témoin d'une immunodépression plus importante révélée par une moindre infiltration de cellules dendritiques au sein des tumeurs primitives.

L'IFN- α reste donc controversé mais il est probable qu'il bénéficie à certaines sous-populations, notamment celles ayant une tumeur primitive ulcérée et/ou une

atteinte ganglionnaire microscopique. Il reste aujourd'hui à identifier ces patients afin de sélectionner au mieux ceux qui bénéficieront d'un traitement reconnu comme toxique.

II- LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Le traitement du MC a connu de longues années sans molécule novatrice. Néanmoins depuis 2 ans, de nouvelles molécules arrivent sur le marché, initialement dans le traitement du MC métastatique ou de stade III non résécable ; cela nous laisse espérer une évolution des traitements adjuvants pour les années à venir.

1 – L’immunothérapie

La seule immunothérapie ayant démontré un bénéfice en survie globale en situation métastatique était l’IL-2⁹⁴. Malgré une tolérance médiocre liée à l’injection intraveineuse répétée de fortes doses d’IL-2, la présence de réponses complètes (6%) et de rémissions prolongées de patients initialement métastatiques, justifie le choix de certaines équipes à poursuivre ce traitement.

Le développement d’immunothérapies mieux tolérées semble ainsi être une voie prometteuse dans la prise en charge du MC.

1.1 – Anti-CTLA4 : l’ipilimumab

L’ipilimumab est une immunoglobuline G1K (IgG1K) humaine spécifique de l’antigène CTLA-4 (Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated-antigene 4) exprimé par les lymphocytes T activés par les antigènes tumoraux.

Son mécanisme d’action est représenté sur la Figure 9.

Lorsqu’une cellule présentatrice d’antigène présente un antigène tumoral par son complexe HLA, il y a interaction entre ses récepteurs membranaires B7 et les récepteurs CD28 situés sur la membrane des lymphocytes T cytotoxiques (LTc). Cette interaction permet une activation du lymphocyte T qui peut alors infiltrer et détruire les cellules tumorales. Il existe alors un rétrocontrôle négatif par l’expression à la surface du LTc d’une molécule CTLA-4, dont l’affinité pour les récepteurs B7 est supérieure à celle de CD28. Cela inhibe l’activation des LTc et limite leur activité anti-tumorale.

L’ipilimumab est un anticorps monoclonal spécifique anti-CTLA-4 : il bloque le rétrocontrôle négatif des LTc ; ceux-ci peuvent ainsi proliférer et pénétrer le tissu tumoral entraînant la mort de ces cellules tumorales. Le mode d’action antitumoral de l’ipilimumab est donc indirect.

Bien que la dose optimale ne soit pas clairement déterminée (3mg/kg/perfusion vs 10mg/kg/perfusion), le traitement est actuellement administré par voie veineuse à la posologie de 3mg/kg/perfusion toutes les 3 semaines pour 4 injections au total.

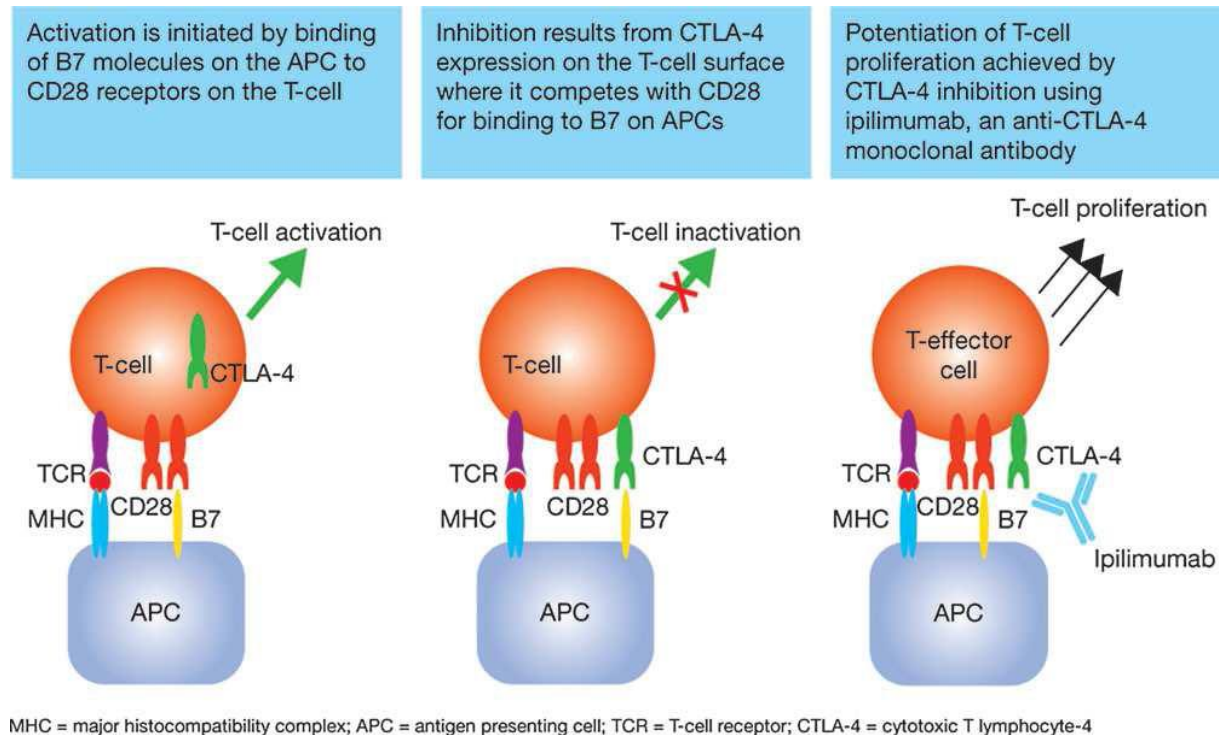


Figure 9 : Mécanisme d'action de l'ipilimumab⁹⁵

Deux études de phase III randomisées ont évalué l'intérêt de l'ipilimumab chez des patients atteints de MC métastatique (stade IV) ou de stade III non résécable.

- La première, publiée en août 2010 dans *the New England Journal of Medicine (NEJM)* par Hodi⁹⁶, a inclus des patients ayant déjà reçu une ligne de chimiothérapie. La randomisation s'effectuait en trois bras : le premier bras recevait l'ipilimumab à la dose de 3mg/kg/injection, le second le vaccin anti-tumoral gp100 et le troisième l'association des deux traitements. Quatre injections étaient administrées avant évaluation. Au sein d'une étude additionnelle, les patients ayant une maladie stable ou une réponse partielle prolongée 3 mois après la dernière injection pouvaient bénéficier d'un traitement d'entretien par ipilimumab toutes les 12 semaines.

Les résultats de SG médiane étaient de 10,1 mois pour l'ipilimumab versus 6,4 mois pour le gp100 (HR=0,66, p=0,003) sans gain avec la bithérapie. (Figure 10) Le taux de réponse objective (Réponse Complète, RC + Réponse Partielle, RP) concernait 11% des patients dans le bras ipilimumab, dont 60% ont une réponse prolongée au delà de deux ans versus 1,5%, sans aucune réponse prolongée dans le bras vaccination.

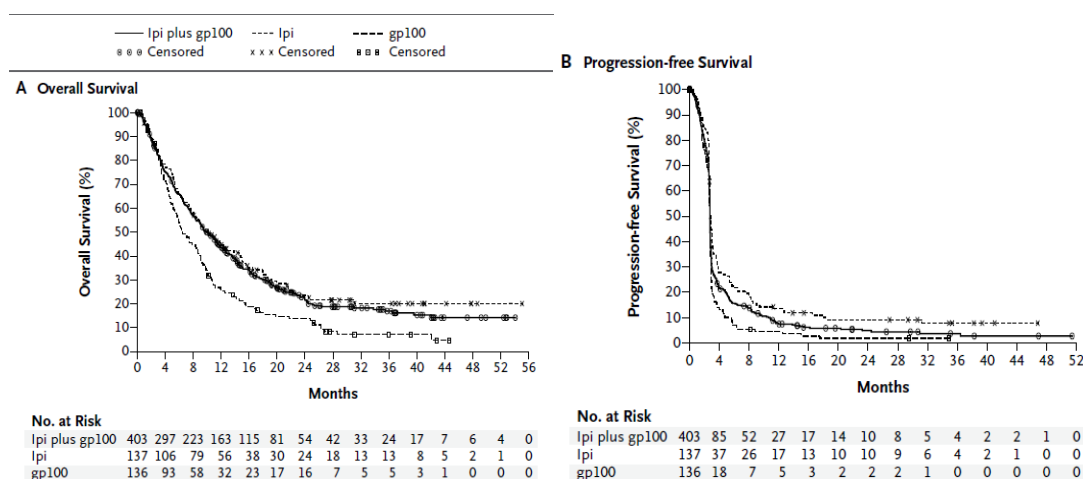


Figure 10 : Survie Globale et Survie Sans Progression selon les bras de traitements ipilimumab vs gp100 vs ipilimumab + gp100⁹⁶

Tableau 12 : Taux de survie globale des 2 bras de traitement, ipilimumab et gp100

Taux de survie globale	Ipilimumab (%)	Gp100 (%)
à 1 an	45,6	25,3
à 2 ans	23,5	13,7

Les toxicités ont été considérées comme acceptables. Les toxicités auto-immunes touchaient 60% des patients dont 10 à 15% étaient de grades 3 – 4. Elles concernaient principalement le tube digestif : diarrhées 3,4%, colites 3,2%, perforations digestives 0,6%, la peau : rash 1,3%, prurit 0,3%, vitiligo et le système endocrine : hypopituitarisme 0,5%, hypothyroïdie 0,3%, insuffisance surrénalienne 0,5%.

Une AMM a été obtenue suite à cet essai. L'indication est le traitement du mélanome avancé (métastatique ou non résécable) chez des patients ayant déjà reçu une ligne de traitement en situation métastatique.

- La deuxième étude, publiée en juin 2011, toujours dans *the NEJM* par le Docteur Robert⁹⁷, évaluait les patients en première ligne, par randomisation dacarbazine (850mg/m²/3 semaines) plus ipilimumab (10mg/kg/injection) versus dacarbazine (850mg/m²/3 semaines) plus placebo. Un traitement d'entretien par ipilimumab était proposé aux patients en stabilité ou en réponse partielle maintenue 3 mois après la dernière injection.

Les médianes de SG étaient respectivement de 11,2 mois versus 9,1 mois avec un HR à 0,72 (p<0,001). La différence en SSR était non significative mais la durée de réponse nettement supérieure dans le bras ipilimumab plus dacarbazine : 19,3 mois vs 8,1 mois (p=0,03). (Tableau 13)

Tableau 13 : Taux de survie globale des 2 bras de traitement – DTIC +/- Ipilimumab⁹⁷

Taux survie	Ipilimumab + DTIC (%)	DTIC (%)
à 1 an	47,3	36,3
à 2 ans	28,5	17,9
à 3 ans	20,8	12,2

Les toxicités étaient relativement similaires à l'étude précédente en dehors d'une majoration des taux de cytolyses hépatiques (31% dans le bras ipilimumab + dacarbazine versus 5,6% dans le bras dacarbazine seule).

Actuellement, il n'y a pas de nouvelle AMM dans cette indication de première ligne thérapeutique.

Devant ces résultats, un essai de phase III⁹⁸ testant l'ipilimumab (10mg/kg/injection) contre placebo en situation adjuvante chez les patients atteints d'un mélanome de stade III à haut risque de récurrence après résection complète, a été entrepris par l'EORTC. Un traitement d'induction comprend 4 injections sur 12 semaines. Puis, une phase d'entretien permet l'administration de ces mêmes traitements toutes les 12 semaines pour une durée maximale de trois ans. Cette étude est close, le nombre d'inclusions ayant été atteint. Les premiers résultats devraient être disponibles en septembre 2014.

1.2- Anti-PD1

Pour cette nouvelle molécule en développement, les résultats de la phase I ont été présentés à l'ASCO 2012⁹⁹.

Une fois activés, les LTC expriment à leur surface le récepteur PD-1 (Programmed Death-1 receptor). Les cellules tumorales, en exprimant le ligand PD-L1, envoient un signal inactivant le LTc, se protégeant ainsi de l'attaque immunitaire.

Le nouvel agent développé, BMS-936558, est un anticorps monoclonal humain qui bloque cette interaction et inhibe le système de protection de la cellule tumorale, permettant ainsi l'action du LTc.

Le traitement a été testé sur 296 patients dont 104 étaient atteints d'un MC, 122 d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), 34 d'un cancer du rein, les autres d'un cancer de prostate résistant à la castration ou d'un cancer colorectal (CCR).

La dose maximale tolérée n'était pas atteinte lors de la présentation des résultats. Parmi les patients ayant bénéficié d'au moins deux cycles de traitement, des réponses objectives ont été observées chez 28% des patients atteints de MC, 27% des patients présentant un cancer du rein et 18% des patients ayant un CPNPC.

Les réponses semblent prolongées. Vingt patients maintenaient une réponse à un an.

2- Les thérapies ciblées

Ces nouvelles molécules agissent sur différentes kinases de la voie de signalisation cellulaire.

La voie de signalisation RAS/RAF/MEK/ERK est une voie de MAPKinases essentielle dans la régulation de la croissance cellulaire, de sa transformation et de son apoptose.

Une fois activée, RAS va concourir au recrutement des kinases RAF vers la membrane cellulaire.

A leurs tours activées, les kinases RAF vont entraîner une cascade de phosphorylation impliquant les protéines MEK (MEK 1 et 2) puis ERK (ERK 1 et 2).¹⁰⁰

Le tout stimule la prolifération cellulaire et freine l'apoptose.

2.1- Anti-BRAF :

2.1.1. Le vémurafénib

40 à 60 % des mélanomes présentent une mutation du gène BRAF, la plus fréquente étant la mutation V600. Cette mutation entraîne une activation permanente de la voie de signalisation et une prolifération cellulaire constante responsable d'un développement pathologique tumoral. Il existe plusieurs types de mutations V600 : V600E (90% des cas), V600K (5%), V600R (<1%), V600D (<1%).

Le vémurafénib est un inhibiteur de la forme activée de la kinase BRAF, sélectif de la protéine mutée BRAF V600. Son mécanisme d'action est illustré sur la figure 11.

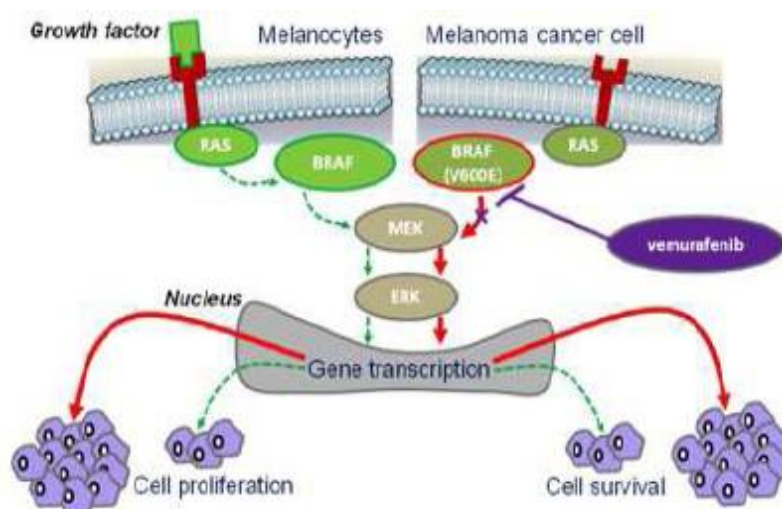


Figure 11 : Mécanisme d'action du vémurafénib

Il est administré par voie orale à la dose de 960 mg x 2/jour en continu.

L'essai BRIM-3¹⁰¹, étude de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique et publiée en juin 2011 dans *the NEJM* évaluait 672 patients en première ligne métastatique ou localement avancée avec mutation BRAF V600. La randomisation s'effectuait entre le traitement de référence, dacarbazine (1000mg/m²/3semaines) versus vémurafénib (960mg per os, matin et soir) jusqu'à toxicité inacceptable ou retrait de consentement ou progression.

Les résultats de SSR médiane étaient de 5,3 mois pour le bras vémurafénib versus 1,6 mois pour le traitement standard (HR=0,26 ; p<0,001). La SG médiane n'était pas atteinte pour le bras expérimental à 7 mois (HR=0,37 ; p<0,001). La SG à 6 mois était de 84% (vémurafénib) versus 64% (dacarbazine). Enfin, le taux de réponse objective était toujours en faveur du traitement expérimental avec un taux de 48% versus 5% (test X²).

Néanmoins, ce qui différencie ces thérapies ciblées de l'immunothérapie est le fait qu'on observe une réponse le plus souvent rapide mais qui s'estompe vite dans le temps comme le montre le rapprochement des courbes de SSR. (Figure 12)

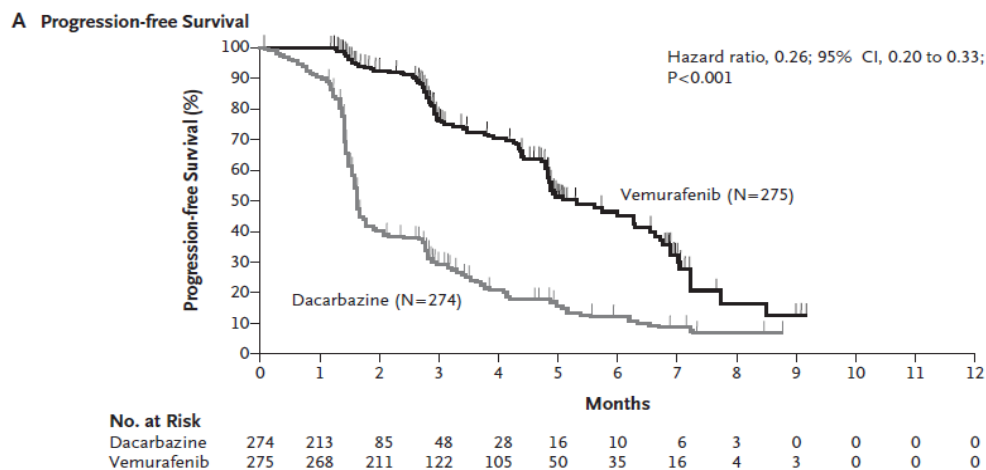


Figure 12 : Survie Sans Progression de l'étude BRIM-3

Des effets secondaires de type kératoacanthomes et carcinomes spinocellulaires cutanés ont concerné 18% des patients traités. Une exérèse locale permettait la poursuite du traitement sans modification des doses mais une surveillance accrue est nécessaire.

L'indication retenue pour l'AMM est la monothérapie, en 1^e ligne, chez les patients atteints de MC métastatique ou non résécable, porteur d'une mutation BRAF V600.

2.2.2. Le dabrafénib

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de BRAF muté V600E.

L'essai BREAK-3¹⁰², multicentrique, randomisé, en double aveugle, comparait le dabrafénib (per os, 150mgx2/j) versus dacarbazine (1000mg/m²/injection toutes les 3 semaines) chez les patients atteints de mélanome de stade IV ou III non résécable présentant la mutation BRAF V600E.

Les médianes de SSP ont été respectivement de 5,1 mois pour le dabrafénib versus 2,7 mois pour la dacarbazine (HR=0,30, IC95%=0,18-0,51 – p<0,0001). Les taux de réponses objectives ont été de 53% (dabrafénib) versus 19% (dacarbazine). Les résultats en SG ne sont pas encore disponibles.

La tolérance était correcte (hyperkératose grades 2-3 < 15% ; kératoacanthomes ou carcinomes épidermoïdes cutanés grades 2-3 : 6% ; arthralgies grades 2-3 : < 6%).

2.2 – Anti-MEK : le tramétinib

Le tramétinib est un inhibiteur sélectif de MEK, kinase située en aval de BRAF. En cas d'activation permanente de la voie des MAPKinases par la mutation activatrice BRAF V600, le blocage de la voie en aval peut permettre le contrôle de la prolifération tumorale.

Les premiers résultats de l'essai de phase III¹⁰³, randomisé, multicentrique évaluant le tramétinib (2mg per os/j) en première ligne métastatique versus chimiothérapie (dacarbazine 1000mg/m²/3 semaines ou paclitaxel 175mg/m²/3 semaines) sont en faveur du traitement expérimental. 322 patients ont été inclus.

La SSP médiane était de 4,8 mois pour le tramétinib versus 1,4 mois pour la chimiothérapie (HR=0,44 ; IC95%=0,31-0,64 ; p<0,0001). Les taux de réponse objective ont été respectivement de 24% et 7% (test de Fisher). Les résultats définitifs des médianes de SG sont en attente mais l'analyse intermédiaire est déjà en faveur du tramétinib (HR=0,53 ; IC95%=0,30-0,94 ; p=0,0181).

2.3 – Anti-c-KIT : le masitinib

Le masitinib est un inhibiteur de c-KIT. Dans certains types de mélanomes (muqueux, acral, en zones photoexposées), il peut exister une mutation du domaine juxta-membranaire de c-KIT, responsable d'une prolifération tumorale.

Une étude de phase III, randomisée, multicentrique évaluant le masitinib (7,5mg/kg/j) en première ligne chez des patients présentant un mélanome non résécable ou métastatique avec mutation du domaine juxta-membranaire de c-KIT est en cours. Le traitement est comparé à une chimiothérapie standard (dacarbazine 1000mg/m²/3 semaines).¹⁰⁴

3 – Les associations

Afin de contourner les phénomènes de résistance à certaines thérapies ciblées, des associations de molécules sont effectuées. Sont en cours des essais de phases I ou II associant vémurafénib (anti-BRAF) et ipilimumab (anti-CTLA4)¹⁰⁵, ipilimumab et bévacizumab¹⁰⁶, dabrafénib (anti-BRAF) et tramétinib (anti-MEK)¹⁰⁷.

III – ETUDE RETROSPECTIVE AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN ET AU CENTRE-HOSPITALO- UNIVERSITAIRE DE NANCY

1 – Matériel et méthodes

1.1 – Patients

Notre étude est rétrospective et concerne l'ensemble des patients du Centre Alexis Vautrin (CAV) et du service de dermatologie du CHU de Nancy atteints d'un mélanome de localisation cutanée, opéré avec évolution ganglionnaire traitée par un curage à visée curative. Cette évolution ganglionnaire pouvait être synchrone au primitif cutané ou métachrone.

Les critères d'exclusion étaient :

- la localisation muqueuse du primitif
- l'absence de résection du primitif connu
- l'absence de curage à visée curative de l'aire ganglionnaire de drainage
- la présence de métastases en transit non résécables
- les patients traités au sein de protocoles de recherche clinique.

Les patients ont été sélectionnés à partir des données du service des archives du CAV et du CHU.

Le recrutement s'est limité à un intervalle de 10 ans, entre 1999 et 2009 inclus.

La date de fin des recueils de données a été fixée au 20 décembre 2011.

1.2 – Traitements adjuvants

Les traitements adjuvants reçus ont été de deux types :

1.2.1. L'immunothérapie par IFN- α 2b

Le traitement de référence ayant l'AMM dans la prise en charge de ces patients est l'IFN- α 2b administré selon le schéma dit de « Kirkwood ».⁸²

Il s'agit d'un schéma « hautes doses » comprenant un traitement d'induction IV (20 millions d'unités/m²/jour 5 jours par semaine pendant 4 semaines consécutives), suivi d'un traitement d'entretien SC (10 millions d'unités/m² 3 fois par semaine pendant 48 semaines). La totalité du traitement s'effectuait donc sur un an.

Certains patients ont reçu de l'IFN- α 2b selon le schéma dit de « Grob ».¹⁰⁸

Il s'agit d'un protocole « faibles doses », à savoir 3 millions d'unités SC, trois fois par semaine pendant 18 mois. Ce protocole n'a pas l'AMM dans la prise en charge du MC de stade III. Son AMM concerne les patients avec MC de stade II AJCC (Breslow > 1,5 mm sans atteinte ganglionnaire).

1.2.2. La radiothérapie

Les indications et les modalités de la radiothérapie adjuvante ne sont pas standardisées.

Celle-ci a été pratiquée, le plus souvent, en cas d'atteinte ganglionnaire cervicale, de rupture capsulaire ou d'envahissement péri-ganglionnaire.

Habituellement, un schéma hypofractionné était effectué avec délivrance de 45 grays (Gy) en 15 fractions sur le primitif et sur les adénopathies et 30 Gy en prophylaxie sur le reste de l'aire ganglionnaire de drainage.

1.2.3. La surveillance

En l'absence de traitement adjuvant proposé, la surveillance était effectuée selon les recommandations des SOR pour les patients présentant une évolution ganglionnaire. Il s'agissait d'un examen clinique tous les trois mois pendant cinq ans, puis semestriel pendant 10 ans et enfin annuel à vie. Il était le plus souvent réalisé en alternance par l'oncologue médical ou le dermatologue du CHU et le dermatologue de ville et/ou le médecin traitant.

Les examens complémentaires étaient optionnels : les patients ont habituellement bénéficié d'une échographie de l'aire ganglionnaire de drainage tous les six mois. Parfois, celle-ci pouvait être associée à une radiographie thoracique et/ou une échographie hépatique ou être substituée par un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

1.3 – Critères étudiés

1.3.1. Caractéristiques des patients

- l'âge
- le sexe
- les antécédents (dépression, maladies auto-immunes, antécédents cardiologiques, dysthyroïdies, traitement par interféron)
- le lieu de prise en charge pour le traitement adjuvant

1.3.2. Caractéristiques de la tumeur primitive

- l'indice de Breslow
- l'ulcération
- la localisation
- le type histologique
- les marges de résection selon recommandations

1.3.3. Caractéristiques de la maladie ganglionnaire

- la localisation
- l'application de la technique du ganglion sentinelle
- le nombre de ganglions envahis
- l'atteinte microscopique ou macroscopique
- les critères influençant le choix d'un traitement adjuvant
- la nature des traitements adjuvants effectués
- la durée et la dose du traitement
- le type et le délai des rechutes.

1.3.4. Toxicités

Le recueil des effets secondaires liés aux traitements s'est effectué à partir des données disponibles sur les dossiers médicaux, dans la limite de ce qui était relevé dans les observations et les courriers.

Les toxicités ont été gradées selon les critères du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (NCI CTCAE v3.0)¹⁰⁹ résumés en Annexe 3.

1.4 – Analyse statistique

Les caractéristiques démographiques, histologiques, cliniques et thérapeutiques des patients ont été décrites par groupes de traitement (surveillance ou interféron), et par tableau de contingence et pourcentage pour les données qualitatives, par moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum pour les données quantitatives.

Pour l'analyse de survie, les patients perdus de vue ont été censurés à la date des dernières nouvelles. Le délai de survie globale a été défini comme le délai entre la date du curage ganglionnaire et la date de décès (toute cause confondue). Le délai de survie sans rechute a été défini comme le délai entre la date du curage ganglionnaire et la date de première rechute, ganglionnaire ou métastatique ou date de décès lié au cancer.

Les estimations de taux de survie ont été effectuées par la méthode de Kaplan-Meier.

L'analyse a été réalisée sous le logiciel R *version 2.14 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)*.

2 – Résultats

2.1 – Patients

Entre Janvier 1999 et Décembre 2009, 98 patients ont bénéficié d'une prise en charge adjuvante pour évolution ganglionnaire d'un MC au CAV (58 patients) et au CHU de Nancy (40 patients).

Neuf patients ont été exclus de l'étude car traités au sein d'un essai clinique. Six patients étaient traités dans le protocole ipilimumab⁹⁸ et trois patients dans le protocole PEG-Introna¹¹⁰.

Les principales caractéristiques des 89 patients restants sont résumées dans le tableau 14.

La population se divise en deux groupes. Le premier comprenant 32 patients (36%) a reçu une immunothérapie adjuvante par interféron, le deuxième de 57 patients (64%) a été surveillé selon les recommandations.

L'âge médian de la population globale lors du curage était de 62,8 ans. Il était de 51,0 ans chez les patients traités et de 68,6 ans chez les patients suivis, sans immunothérapie.

Dans la population globale, le sex-ratio était de 1,47 (1,28 dans le groupe surveillé et 1,9 dans le groupe traité).

Tableau 14 : Caractéristiques des patients

	Surveillance n = 57 (64%)	Interféron n = 32 (36%)
Sexe		
Homme	32 (56%)	21 (66%)
Femme	25 (44%)	11 (34%)
Age au moment du curage		
Médian (min -max)	68,6 (25,8 – 88,8)	51,0 (15,4 – 77,0)
Moyen (écart-type)	64,9 (14,7)	49,5 (16,1)
Antécédents		
Dépression	8 (14%)	2 (6%)
Dysthyroïdies	3 (5%)	2 (6%)
Maladies auto-immunes	3 (5%)	1 (3%)
Cardiologiques	23 (40%)	7 (22%)
Lieu de prise en charge		
CAV	29 (51%)	20 (63%)
CHU	28 (49%)	12 (38%)
Reprise selon recommandations		
Oui	44 (77%)	26 (81%)
Non	12 (21%)	5 (16%)
Primitif inconnu	1 (2%)	1 (3%)
Technique du ganglion sentinelle		
Oui	29 (51%)	15 (47%)
Dont positif	23 (79%)	14 (93%)
Non	28 (49%)	17 (53%)
Curage selon recommandations		
Oui	45 (79%)	25 (78%)
Non	12 (21%)	5 (16%)
Non renseigné	0 (0%)	2 (6%)

2.2 – Caractéristiques de la tumeur primitive et de la maladie ganglionnaire

Les caractéristiques tumorales sont résumées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Caractéristiques de la tumeur primitive et de la maladie ganglionnaire

	Surveillance n = 57 (64%)	Interféron n = 32 (36%)
Tumeur primitive		
Localisation		
Membre supérieur	7 (12%)	9 (28%)
Membre inférieur	23 (40%)	12 (38%)
Tête et cou	11 (19%)	4 (13%)
Tronc	15 (26%)	5 (16%)
Inconnu	1 (2%)	2 (6%)
Type histologique		
SSM	21 (37%)	16 (50%)
Nodulaire	16 (28%)	6 (19%)
Acro-lentigineux	5 (9%)	2 (6%)
Autres	8 (14%)	3 (9%)
Non renseigné	7 (12%)	5 (16%)
Indice de Breslow		
≤ 1mm	6 (11%)	1 (3%)
1,01 – 2,0 mm	15 (26%)	10 (31%)
2,01 – 4,0 mm	17 (30%)	13 (41%)
> 4 mm	17 (30%)	5 (16%)
Non renseigné	2 (4%)	3 (9%)
Indice de Clark		
III	20 (35%)	11 (34%)
IV	23 (40%)	12 (38%)
V	7 (12%)	4 (13%)
Non renseigné	7 (12%)	5 (16%)
Ulcération		
Oui	25 (44%)	6 (19%)
Non	7 (12%)	13 (41%)
Non renseigné	25 (44%)	13 (41%)

	Surveillance n = 57 (64%)	Interféron n = 32 (36%)
<i>Evolution ganglionnaire</i>		
Localisation		
Cervicale	11 (19%)	6 (19%)
Axillaire	22 (39%)	14 (44%)
Inguinale	24 (42%)	12 (38%)
Microscopique / Macroscopique		
Microscopique initiale (GS positif)	23 (40%)	14 (44%)
Macroscopique initiale	8 (14%)	9 (28%)
Macroscopique secondaire	26 (46%)	9 (28%)
Délai de rechute (mois)	20 [5-172]	9 [5-102]
Nombre de ganglions envahis		
1	25 (44%)	13 (40%)
2 – 3	21 (37%)	12 (38%)
≥ 4	11 (19%)	6 (19%)
Non renseigné	0 (0%)	1 (3%)

2.3 – Traitements chirurgicaux

2.3.1. Traitement du primitif

Une reprise avec marges d'exérèse du site primitif a été réalisée chez 70 patients (79%). 44 patients (77%) appartenaient au groupe surveillé et 26 patients (81%) au groupe traité par interféron. (Tableau 14)

Les situations pour lesquelles la reprise n'a pas été effectuée sont

- un primitif inconnu, 2 patients,
- une reconstruction par greffe cutanée ou lambeau musculo-cutané d'emblée, 3 patients,
- une localisation délicate (visage), 2 patients,
- des marges d'emblée supérieures à 2 cm, 2 patients ;

On ne retrouve pas d'explications formelles pour les 10 patients restants.

2.3.2. Curage ganglionnaire

44 patients (49%) ont bénéficié de la technique du ganglion sentinelle, 29 des 57 patients qui ont été surveillés (51% du groupe) et 15 des 32 patients traités par interféron (47%).

Le taux de positivité était de 84%.

Parmi les patients ayant bénéficié du GS, 6 ont eu un résultat initial négatif avec évolution ganglionnaire secondaire.

- pour un patient, il s'agissait d'un échec de la technique puisque le ganglion sentinelle n'avait pas été retrouvé, il a bénéficié d'un curage le mois suivant.
- pour les cinq autres patients, l'apparition ultérieure d'adénopathies a été diagnostiquée dans un délai de 5,3 à 30,1 mois.

Tous les patients ont eu un curage de l'aire ganglionnaire de drainage, que ce soit après résultat positif du ganglion sentinelle ou lors de la découverte clinique d'une adénopathie.

Toutefois, 17 patients (12 dans le groupe de patients surveillés et 5 dans le groupe ayant reçu l'interféron) n'ont pas eu de curage optimal en termes de nombre de ganglions analysables. Le plus souvent, le chirurgien considérait le curage comme maximaliste, il n'y avait alors pas de reprise possible dans un second temps.

2.4 – Traitements médicaux

2.4.1. Interféron

Trente-deux patients (36%) ont bénéficié d'un traitement adjuvant par interféron. Les données sont résumées dans le tableau 16.

Un protocole « faibles doses » selon Grob a été administré pour 3 patients (10%) :

- un patient, âgé de 78 ans au terrain cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, filtre cave), avec un ganglion sentinelle positif (sur 12 au total),
- un second patient de 51 ans, avec 2 ganglions sentinelles positifs (sur 26 au total) sans information particulière sur le choix du traitement,
- enfin, le dernier patient, âgé de 36 ans, a refusé le traitement « hautes doses » pour raisons professionnelles, le protocole « doses faibles » lui a alors été proposé.

Les 3 patients traités par « doses faibles » ont été exclus pour l'analyse de la durée de traitement ainsi que pour le calcul de doses reçues.

Le protocole « hautes doses » a été administré chez les 29 autres patients (90%).

La durée médiane de traitement était alors de 7,3 mois (0,5 – 13).

Les médianes de doses reçues étaient de 63,0% (31 – 100) pour le traitement d'induction et de 51,0% (0 – 90) pour le traitement d'entretien.

Dix neuf patients (66%) ont arrêté prématurément le traitement. Les causes d'arrêt étaient liées à une toxicité (13 patients, 68%) ou à une rechute (6 patients, 32%). (Tableau 16)

2.4.2. Surveillance

Cinquante-sept patients (64%) n'ont pas reçu de traitement adjuvant systémique. (Tableau 16)

Les critères de choix d'abstention thérapeutique ont été d'ordre médical, défini par le praticien ou après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), pour 42 patients (74%) :

- âge supérieur à 75 ans, 20 patients, (47%)
- antécédents cardiologiques, 4 patients, (10%)
- deuxième cancer de découverte synchrone, 2 patients, (5%)
- maladie de Crohn, 1 patient, (2,5%)
- épilepsie pharmacorésistante, 1 patient, (2,5%)
- sarcoïdose, 1 patient, (2,5%)
- autres antécédents non déterminés, 4 patients, (10%)
- complications postopératoires et retard de prise en charge, 3 patients, (7%)
- administration d'une immunothérapie adjuvante de l'atteinte primitive, 6 patients (14%).

Les autres abstentions étaient liées à un refus du patient pour 13 d'entre eux (23%).

Nous n'avons pas retrouvé d'explication claire pour 2 patients (4%).

Tableau 16 : Options thérapeutiques reçues

Traitement par interféron (3 protocoles « faibles doses » exclus ; n=29)	
Médiane durée de traitement (min – max)	7,3 mois (0,5 – 13 mois)
Pourcentage de dose reçue (médiane)	
Traitement d'induction	63,0% (31 – 100)
Traitement d'entretien	51,0% (0 – 90)
Arrêt prématuré	
Non	10 (34%)
Rechute	6 (21%)
Toxicité	13 (45%)
Surveillance (n=57)	
Raison médicale	42 (74%)
Refus du patient	13 (23%)
Non renseigné	2 (4%)

2.4.3. Radiothérapie

Dix-huit patients (20%) ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante.

Celle-ci a été effectuée sur

- l'aire cervicale, 14 patients, (78%)
- l'aire inguinale, 3 patients (17%)
- l'aire axillaire, 1 patient (6%).

Les indications retenues étaient :

- la localisation cervicale,
- la rupture capsulaire et l'adhérence clinique.

L'ensemble des patients traités avait une atteinte ganglionnaire macroscopique :

- 1 ganglion fixé et/ou 4 ganglions ou plus (stade ganglionnaire N3, 7^e édition AJCC), 11 patients (61%),
- 2 ou 3 ganglions macroscopiques (stade N2b), 3 patients (17%)
- 1 ganglion macroscopique (stade N1b), 4 patients (22%).

Les doses reçues ont été de :

- 45 Gy en 15 fractions, 15 patients, (83%)
- 50 Gy en 25 fractions, 1 patient, (6%)
- 30 Gy en 5 fractions, 1 patient, (6%)
- 60 Gy sans fractionnement détaillé, 1 patient (6%).

Pour 11 d'entre eux (61%), il s'agissait du seul traitement spécifique reçu. Parmi eux, 9 patients présentaient une évolution cervicale, 2 patients, une progression inguinale.

Trois patients ayant une atteinte ganglionnaire cervicale n'ont pas reçu de radiothérapie. L'absence d'irradiation était justifiée par :

- la découverte concomitante d'un cancer du rein métastatique, 1 patient,
- un retard de prise en charge postopératoire, 1 patient
- une apparition rapide de métastases pulmonaires et sous-cutanées avant mise en route de la radiothérapie, 1 patient.

2.5 – Toxicités

2.5.1 – Toxicités en relation avec le traitement par interféron

Lors de la phase d'induction, 91% des patients ont nécessité une interruption transitoire du traitement ou une diminution de doses. Les toxicités responsables de ces adaptations de doses étaient principalement :

- une asthénie impactant sur les activités quotidiennes (grade ≥ 2), 15 patients (47%),
- une neutropénie de grade ≥ 3 , 12 patients (38%), dont 2 de grade 4
- une cytolyse hépatique de grade ≥ 3 , 8 patients (25%),
- une septicémie sur voie veineuse centrale, 3 patients (9%),
- une dyslipidémie de grade ≥ 3 , 3 patients (9%) dont 1 hypertriglycémie de grade 4,
- un syndrome dépressif, 1 patient (3%).

Deux interruptions définitives ont eu lieu devant des épisodes dépressifs majeurs de grade 3, l'un après 15 jours de traitement, l'autre après 17 jours de traitement.

Lors de la phase d'entretien, 30 patients étaient concernés. La totalité des patients a nécessité au moins une fois une diminution ou une interruption de doses.

Douze patients ont présenté une toxicité nécessitant un arrêt définitif du traitement. Ces effets secondaires graves étaient :

- une dysthyroïdie, 5 patients (16%), 3 hyperthyroïdies dont 1 patient avec mise en évidence d'auto-anticorps anti-thyropéroxydase, et 2 hypothyroïdies dont 1 patient avec présence d'auto-anticorps anti-thyroglobuline,
- un trouble psychiatrique grave, 3 patients (9%), dont 1 dépression de grade 3, 1 dépression de grade 4 avec tentative de suicide et 1 épisode de bouffée délirante aiguë,
- un trouble hématologique, 3 patients (9%) dont 1 patient présentant une lymphopénie de grade 3 et 2 patients présentant des neutropénies de grade 3 persistantes,

- une altération de l'état général avec perte de poids de grade 2, 2 patients (6%).

L'ensemble des toxicités est résumé dans le tableau 17.

Tableau 17 : Toxicités à l'interféron

Induction Toxicité	Grade	Nombre (%)	Entretien Toxicité	Grade	Nombre (%)
GLOBALE	grade ≥ 2 grade ≥ 3	25 (78%) 22 (69%)	GLOBALE	grade ≥ 2 grade ≥ 3	27 (84%) 18 (56%)
Poids	grade ≥ 2 grade ≥ 3	0 (0%) 0 (0%)	Poids	grade ≥ 2 grade ≥ 3	7 (22%) 0 (0%)
Dépression	grade ≥ 2 grade ≥ 3	4 (13%) 2 (6%)	Psychiatrique	grade ≥ 2 grade ≥ 3	3 (9%) 3 (9%)
Dyslipidémie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	6 (19%) 3 (9%)	Dyslipidémie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	6 (19%) 0 (0%)
Asthénie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	15 (47%) 7 (22%)	Asthénie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	12 (38%) 1 (3%)
Neutropénie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	16 (50%) 12 (38%)	Neutropénie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	16 (50%) 13 (41%)
Thrombopénie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	2 (6%) 0 (0%)	Thrombopénie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	2 (6%) 0 (0%)
Syndrome grippal	présent	15 (47%)	Lymphopénie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	1 (3%) 1 (3%)
Infection	grade ≥ 2 grade ≥ 3	3 (9%) 3 (9%)	Anémie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	3 (9%) 0 (0%)
Cytolyse hépatique	grade ≥ 2 grade ≥ 3	14 (44%) 8 (25%)	Cytolyse hépatique	grade ≥ 2 grade ≥ 3	7 (22%) 1 (3%)
			Dysthyroïdie	grade ≥ 2 grade ≥ 3	5 (16%) 0 (0%)

2.5.2 – Toxicités post-radiques

Les toxicités post-radiques ont peu été relevées. Nous avons tout de même noté :

- une mucite aiguë de grade 2, 1 patient
- une épithélite aiguë de grade 2, 1 patient
- une xérostomie tardive de grade 1-2, 3 patients
- une dysgueusie tardive modérée, 1 patient
- une encéphalite tardive, 1 patient, nécessitant une corticothérapie et un traitement anti-épileptique au long cours.

2.6 – Survie sans rechute

Les résultats sont résumés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Survie sans rechute, surveillance et interféron.

Survie Sans Rechute	Surveillance	Interféron
à 1 an	42,7 (31,5 – 57,9)	70,7 (56,3 – 88,8)
à 2 ans	23,3 (14 – 38,8)	53,9 (38,7 – 74,9)
à 3 ans	16,3 (8,5 – 31,3)	53,9 (38,7 – 74,9)

Un patient a rechuté sous la forme d'un deuxième mélanome 2 ans ½ après la fin de l'immunothérapie.

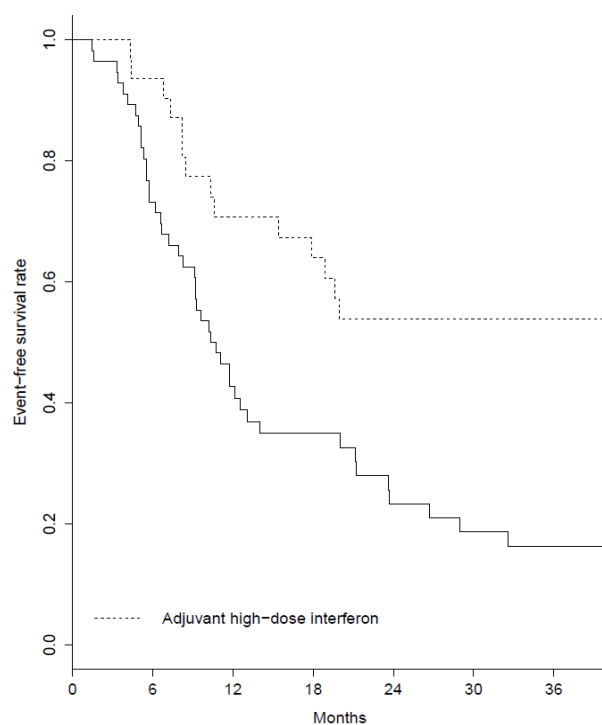


Figure 13 : Survie sans récidence

2.6.1. Survie sans rechute loco-régionale

Les rechutes loco-régionales ont concerné 20 patients (22%). Treize patients du groupe surveillance (23%) et 7 patients du groupe IFN (22%). Le mode de rechute était

- ganglionnaire, 10 patients
- sous cutané, en transit, 15 patients
- sur le lit tumoral, 1 patient.

Tableau 19 : Survie Sans Récidive loco-régionale, surveillance et interféron

SSR loco-régionale	Surveillance	IFN
à 1 an	85,1% (76,1 – 95,2)	90,0% (79,8 – 100)
à 2 et 3 ans	71,9% (59,6 – 86,8)	73,5% (58,2 – 92,7)

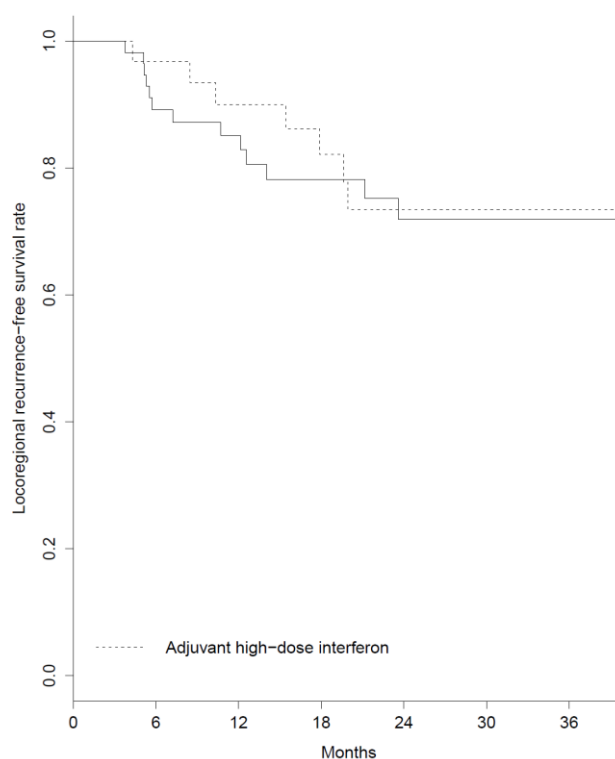


Figure 14 : Survie sans rechute loco-régionale

Parmi les 18 patients ayant reçu une radiothérapie, 4 patients (22%) ont présenté une rechute locorégionale

- ganglionnaire cervicale ou inguinale, 2 patients
- sous cutanée avec métastases en transit cervicales, 2 patients.

La radiothérapie avait consisté en l'administration de

- 45 Gy en 15 fractions sur les adénopathies et 30 Gy en 15 fractions sur le reste de l'aire ganglionnaire pour les 3 patients avec localisation cervicale,
- 30 Gy en 5 fractions sur 5 semaines compte-tenu de l'âge et de l'état général du dernier patient.

Les taux de survie sans rechute loco-régionale en fonction de la réalisation ou non d'une radiothérapie locale sont retranscrits dans le tableau suivant.

Tableau 20 : Survie sans récurrence loco-régionale chez les patients traités par radiothérapie

Survie Sans Rechute loco-régionale (%)	Sans radiothérapie (n=71)	Radiothérapie (n=18)
à 1 an	88,2 (80,8 – 96,2)	80,4 (62,6 – 100)
à 2 ans	72,8 (62 – 85,4)	72,4 (52,3 – 100)
à 3 ans	72,8 (62 – 85,4)	72,4 (52,3 – 100)

2.6.2. Survie sans rechute métastatique

La rechute métastatique était définie comme l'apparition de métastases viscérales ou ganglionnaires au delà de la première aire de drainage.

41 patients (46%) ont présenté une rechute métastatique, 32 patients dans le bras surveillance (56% du groupe) et 9 dans le bras interféron (28% du groupe).

Les taux de survie sans métastases sont résumés dans le Tableau 21.

Les localisations métastatiques étaient

- ganglionnaires, 21 patients
- pleuro-pulmonaires, 19 patients
- hépatiques, 9 patients
- osseuses, 7 patients
- cérébrales, 6 patients
- péritonéales, 4 patients
- musculaires, 2 patients
- surrénaliennes, 2 patients
- digestives, 2 patients
- thyroïdiennes, spléniques, ovariennes ou non spécifiées pour 4 patients (1 par localisation).

Tableau 21 : Survie sans métastases, surveillance et interféron

Survie sans métastases	Surveillance	Interféron
à 1 an	84% (74,4%-94,8)	96,7% (90,5-100)
à 2 ans	63,7% (50,7-80,1)	77,4% (62,9-95,2)
à 3 ans	46,3% (32,9-65,3%)	71,9% (55,8-92,5)

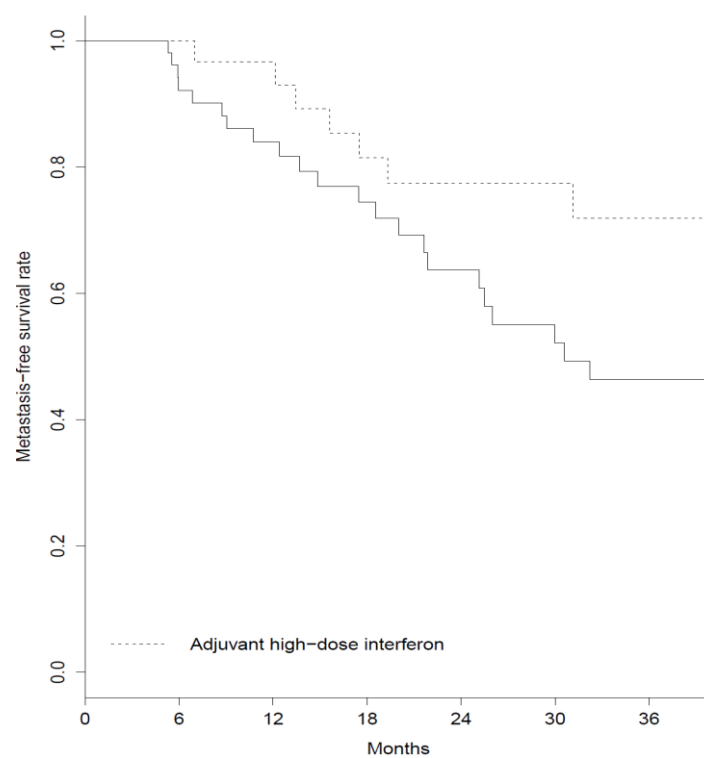


Figure 15 : Survie sans métastases

2.7 – Survie globale

Les patients traités avaient un taux de SG respectivement de 93,4 (IC95% 85-100), 73,1% (IC95% 58,8-91) et 69,1% (IC95% 54-88,3) à 1, 2 et 3 ans.

Les patients non traités avaient un taux de SG de 85,5% (IC95% 76,7-95,3), 66% (54,3-80,2) et 44,2 (IC95% 32,2-60,7) à 1, 2 et 3 ans. (Figure 16)

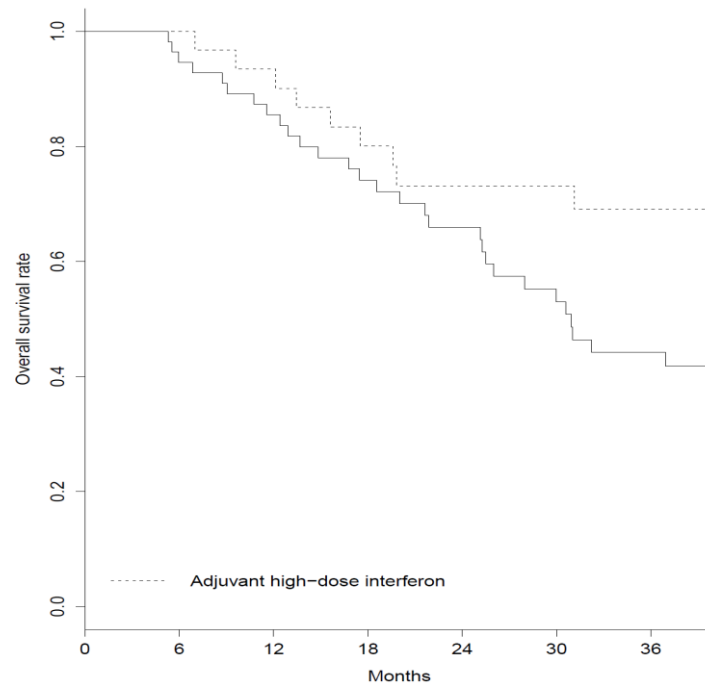


Figure 16 : Survie globale

A la date des dernières nouvelles, 47 patients étaient décédés (53%). Les causes de décès étaient liées

- à l'évolution du mélanome métastatique, 46 patients (98%)
- à un infarctus du myocarde, 1 patient (2%).

3 – Discussion

La prise en charge adjuvante du mélanome cutané avec atteinte ganglionnaire repose sur la proposition d'un traitement médical par immunothérapie. L'AMM de l'interféron a été donnée sur une étude prospective dont les résultats étaient positifs en SSR et en SG. Cependant, ces résultats n'ont pas été confortés par la suite et une méta-analyse retrouve uniquement un bénéfice du traitement en SSR. De plus, les effets secondaires sont nombreux et l'efficacité contestée.

Par ailleurs, la place de la radiothérapie adjuvante est, elle aussi, régulièrement critiquée.

Par cette étude rétrospective, nous avons voulu évaluer les facteurs influençant les choix thérapeutiques ainsi que l'impact thérapeutique de ces traitements chez des patients traités dans deux services experts Nancéiens.

3.1. Le choix thérapeutique

3.1.1. Critères liés au patient

L'ensemble de la population évaluée dans notre étude était théoriquement éligible à l'administration d'un traitement médical adjuvant par interféron. Cependant, dans près de la moitié des cas (42 patients), une contre-indication médicale a été identifiée. Bien qu'il soit rarement question d'une contre-indication absolue, le plus souvent après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, il a été fréquemment décidé de ne pas proposer d'immunothérapie adjuvante au patient. L'âge était la principale cause d'abstention thérapeutique (moyenne d'âge de 49,5 ans dans le groupe ayant reçu l'interféron contre 64,9 ans dans le groupe surveillé). Les autres contre-indications relatives étaient le plus souvent liées à des antécédents cardiologiques, des complications postopératoires ou une rechute malgré l'administration d'un traitement par interféron au stade localisé.

Ainsi, seulement 36% des patients ont bénéficié du traitement. Treize patients supplémentaires, sans contre-indication médicale, se sont vu proposer le traitement mais l'ont refusé. La faisabilité de l'immunothérapie était donc jugée possible chez la moitié des patients. Seuls les patients qui souhaitaient réellement une prise en charge adjuvante en ont bénéficié.

Une évaluation des pratiques professionnelles (EPP)¹¹¹ sur la prise en charge des mélanomes de stade III dans 10 centres hospitaliers du grand Est a été réalisée sur les données de l'année 2008. Au total, 91 patients avaient bénéficié d'un curage. 49% d'entre eux (45 patients) avaient eu une proposition d'IFN « hautes doses » et seulement 40% d'entre eux ont débuté le traitement (18 patients), soit 20% des patients ayant eu une lymphadénectomie. Les abstentions thérapeutiques étaient justifiées par la présence de co-morbidités (6 patients), une rechute précoce (1 patient) et un refus du patient (20 patients).

Ainsi, malgré un traitement disponible ayant une AMM en adjuvant, nous constatons que seule une faible partie de la population bénéficie réellement du traitement.

3.1.2. Critères liés à la pathologie

Les caractéristiques de la maladie ganglionnaire sont sensiblement identiques dans les 2 groupes de patients évalués. En effet, les critères concernant la localisation

ganglionnaire, l'atteinte microscopique ou le nombre de ganglions envahis sont en proportions similaires dans les 2 groupes.

Concernant le statut du ganglion sentinelle, dans notre étude, la technique avait permis d'identifier 37 patients avec atteinte microscopique sur 44 patients ayant initialement bénéficié du GS. Quatorze d'entre eux ont été traités par IFN- α 2b (38%) et 23 ont été surveillés (62%). N'ayant pas le nombre de résultats négatifs de la technique, nous n'avons pu calculer le taux de faux-négatifs.

Par ailleurs, la caractéristique d'ulcération est une donnée apparue dans la 6^e édition de la classification de l'AJCC publiée en 2002. Bien que le critère ulcéré de la tumeur soit désormais reconnu comme étant à la fois un facteur pronostic et un facteur prédictif de la réponse à l'immunothérapie, le caractère rétrospectif et la durée prolongée de notre étude explique en partie que l'information de la présence ou non d'une ulcération sur les comptes-rendus anatomopathologiques ait été une donnée manquante dans plus de 40% des cas (38 patients/89). Parmi eux, 13 patients ont été traités (34%). La présence d'une ulcération était identifiée pour 31 patients (35%), mais une faible proportion (6 d'entre eux, 20%) a reçu l'immunothérapie. Dans cette cohorte de patients, ce critère n'a donc pas été déterminant dans le choix de réaliser ou non un traitement par interféron.

La présence de critères histopathologiques approuvés manque pour orienter les cliniciens dans la proposition de l'interféron. De plus, l'AMM actuelle ne spécifie pas de sous-groupes de patients pouvant avoir un plus grand bénéfice à recevoir ce traitement.

3.2. La faisabilité de l'immunothérapie

- La durée médiane de traitement était de 7,3 mois. Seuls 11 patients (34%) ont suivi le traitement dans sa totalité.
- Les médianes de doses reçues ont été lors de la phase d'induction de 63% de la dose théorique et de 51% lors de la phase d'entretien.
- Les toxicités graves (grades 3-4) étaient de 69% pendant la phase d'induction et de 56% pendant l'entretien. Trois toxicités de grade 4 ont eu lieu pendant la phase d'induction (2 neutropénies non fébriles et 1 hypertriglycémie) et une pendant la période d'entretien (tentative de suicide). Nous n'avons eu aucun décès toxique dans l'étude. Notons que les patients qui ont présenté une toxicité psychiatrique grave (une tentative de suicide et une bouffée délirante aiguë) n'avaient aucun antécédent de dépression ou de psychose.
- Les arrêts définitifs pour toxicité étaient largement prépondérants (14 patients, 44%).

Par le caractère rétrospectif de l'étude et les biais que cela implique dans le recueil des effets secondaires, il existe probablement une sous-estimation du nombre réel d'effets secondaires imputables au traitement. En effet, seuls les effets secondaires ayant eu un impact sur les modifications de doses ont été relevés dans les observations et courriers médicaux. Cependant, même si le taux de toxicités graves n'est pas plus important que dans les études antérieures, les taux d'adaptation et de reports de doses restent très élevés et largement supérieurs aux études précédemment publiées dans la littérature.

L'essai initial de Kirkwood⁸² retrouvait la nécessité d'au moins un report ou une diminution de doses chez 50% des patients durant la phase d'induction et chez 48% d'entre eux pendant la phase d'entretien. Dans notre étude, cette adaptation thérapeutique a concerné 91% des patients en phase d'induction et 100% des patients en entretien. 67% des patients avaient présenté une toxicité de grade 3 et 9% une toxicité de grade 4. Deux patients étaient décédés suite au traitement. Ces taux étaient jugés acceptables devant les bénéfices en SSR et SG obtenus lors de l'étude chez des patients à haut risque de récurrence.

Le deuxième essai, E1694⁷⁵, évaluant sur 880 patients le régime « hautes doses » comparativement à une vaccination anti-tumorale retrouvait une toxicité de l'IFN-

$\alpha 2b$ nécessitant une diminution des doses chez 33% des patients pendant la phase d'induction et chez 31% des patients lors de la phase d'entretien. 10% des patients avaient eu un arrêt définitif du traitement pour toxicité.

L'essai E1690⁸⁷ randomisant régime « hautes doses » vs « faibles doses » vs observation pour 642 patients retrouvait dans le bras « hautes doses » 44% de retards et/ou de diminutions de doses pendant l'induction et 52% pendant la période d'entretien.

La précédente étude effectuée dans nos 2 mêmes services Nancéens en 2005 par le Dr Uwer¹¹² retrouvait un arrêt définitif de l'interféron pour toxicité chez 26% des patients alors que 39% menaient leur traitement à terme avec possibles adaptations de doses.

Ainsi, les habitudes face à l'adaptation des doses d'interféron semblent se modifier dans le temps. Le taux d'interruptions de traitement pour toxicité est désormais plus important, probablement en rapport avec une réticence des oncologues et dermatologues à poursuivre un traitement réellement toxique et qui n'a pas donné de preuve d'efficacité évidente sur la survie globale.

Enfin, comparativement à l'attitude analysée par l'EPP du grand Est¹¹¹ publiée en 2012, on retrouvait parmi les 18 patients traités, 72% des patients ayant suivi le traitement sur un an, 17% l'ayant interrompu précocement pour toxicité et 11% pour rechute. La proportion de patients ayant refusé le traitement était plus importante (20 patients sur les 56 à qui l'immunothérapie adjuvante avait été proposée, contre 13 refus sur les 45 dans notre étude). Cela peut être expliqué par la diversité des praticiens évalués et les différents modes de présentation de l'option thérapeutique en fonction de la conviction personnelle de chaque médecin face à ce traitement.

Ainsi, malgré l'adaptation de l'indication thérapeutique à l'âge et aux antécédents des patients et l'administration de ce traitement optionnel qu'aux seuls patients qui le souhaitent, la conviction du médecin face à cette option thérapeutique semble avoir une place majeure dans l'application du protocole d'immunothérapie.

3.3. L'efficacité thérapeutique de l'immunothérapie

Les biais limitant l'analyse de l'efficacité de l'immunothérapie dans notre étude sont :

- le caractère rétrospectif de ce travail
- le biais de sélection des patients traités. Seuls les patients le plus souvent jeunes, en bon état général, sans sévères co-morbidités et demandeurs d'un traitement, ont pu recevoir l'immunothérapie.
- les diminutions de doses et interruptions fréquentes pendant la durée du traitement.

Les taux de SSR à 3 ans des patients de notre étude étaient de 53,9% dans le bras traité par interféron contre 16,3% dans le groupe sous surveillance. Toutefois, nous ne pouvons conclure à une supériorité de l'immunothérapie compte-tenu des biais de sélection précédemment évoqués.

La différence des taux en SSR loco-régionale est peu marquée entre les 2 groupes avec des valeurs respectivement de 73,5% et 71,9% à 3 ans.

La différence en SG peut s'expliquer par le plus grand âge et les co-morbidités, cependant, bien que ne pouvant comparer les 2 groupes de patients, le taux de SSR métastatique est nettement moins bon dans le bras surveillé (46,3% vs 71,9% à 3 ans).

Les données des essais prospectifs retrouvaient pour l'essai E1684, un taux de SSR à 3 ans sous IFN de 42% vs 33% sous surveillance. L'essai E1690 évoquait des taux de SSR à 3 ans de 52% sous IFN contre 40% sous surveillance. Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant le type de rechutes cutanée, ganglionnaire ou viscérale selon que les patients aient bénéficié du traitement « hautes doses » ou « faibles doses » ou qu'ils aient bénéficié d'une surveillance simple. Enfin, l'essai E1694, interrompu précocement pour infériorité du bras vaccination mentionnait un taux de SSR à 1 an de 70% et à 2 ans de 60% sous IFN.

Enfin, dans notre étude, le faible effectif de patients ayant un mélanome ulcéré et ayant reçu l'interféron (6 patients) a limité notre possibilité à effectuer une analyse statistique évaluant l'efficacité de l'immunothérapie sur cette population.

3.4. La radiothérapie

Ce deuxième traitement médical adjuvant est aussi sujet à de nombreuses controverses dans la prise en charge adjuvante du MC.

Dans notre travail, une radiothérapie adjuvante a été proposée à 18 patients. Ils présentaient tous une atteinte macroscopique dont 61% avait au moins 4 ganglions atteints et/ou une adénopathie fixée. Ainsi, le taux de SSR locorégionale à 1 an reste inférieur dans le groupe ayant bénéficié d'une radiothérapie. Cependant, il ne s'agit pas d'une infériorité de l'irradiation mais plutôt d'un biais de sélection des patients traités. Par contre, les taux de SSR à 2 et 3 ans étant ensuite similaires dans les 2 groupes, nous pouvons évoquer un bénéfice retardé de la radiothérapie locorégionale qui permettrait au groupe de patients considéré à haut risque de rechute, de retrouver le risque de la population définie comme étant à moindre risque.

Le taux de contrôle local dans notre étude est inférieur à ceux publiés dans la littérature. Les publications sont le plus souvent anciennes et rétrospectives⁵²⁻⁵⁴ et les taux de SSR avoisinaient les 90% à 5 ans. La seule étude prospective⁵⁷ retrouvait un taux de SSR à 3 ans de 81% après radiothérapie vs 70% sans radiothérapie dans une population définie à haut risque de rechute.

Excepté une encéphalite post-radique dans la prise en charge d'un mélanome cervical, la toxicité semble acceptable. Les nouvelles techniques de radiothérapie par modulation d'intensité devraient limiter les toxicités post-radiques par la réduction des doses reçues par les organes à risque.¹¹³

Concernant les 3 patients ayant reçu une radiothérapie inguinale, il n'a pas été décrit d'apparition ou de majoration de lymphoedème du membre traité. Ballo¹¹⁴ décrit un taux à 5 ans de lymphoedème après irradiation de l'aire inguinale de 27%.

Dans notre étude, le faible effectif de patients ayant bénéficié d'une radiothérapie inguinale explique l'absence de lymphoedème retrouvé.

3.5. L'avenir thérapeutique

Depuis plus de 15 ans, la prise en charge adjuvante de patients à haut risque de récurrence s'est limitée à un traitement, qui, au fur et à mesure de son utilisation, a révélé de nombreux inconvénients pour un bénéfice non prouvé.

S'ajoutait à cette difficulté, l'absence de thérapeutiques innovantes en situation métastatique faisant redouter un retard dans l'arrivée de nouveaux traitements en situation adjuvante.

Heureusement, depuis plusieurs mois, l'apparition de nouvelles molécules ayant prouvé leur efficacité en situation métastatique ouvre un nouvel horizon et laisse espérer un développement de solutions alternatives à l'immunothérapie adjuvante traditionnelle.

Ainsi, les résultats d'un essai⁹⁸ évaluant l'ipilimumab en situation adjuvante chez les patients atteints d'un MC de stade III sont en attente. Le nombre d'inclusions attendu a été atteint. Le traitement d'induction comprenait 4 injections (10mg/kg/injection) sur 12 semaines. Puis, une phase d'entretien permettait l'administration de ces mêmes traitements toutes les 12 semaines pour une durée maximale de trois ans. Comme pour chaque nouvel essai européen, le bras contrôle était à base de placebo. L'objectif principal de l'étude est le bénéfice en SSR.

De même, de nouvelles études se mettent en place à base d'associations de thérapies ciblées afin de bloquer à plusieurs niveaux, les voies de signalisation impliquées dans l'oncogénèse.

Une étude de phase III, randomisée en double aveugle, va bientôt évaluer l'association du dabrafénib et du tramétinib, vs double placebo dans la prise en charge adjuvante des patients atteints d'un MC de stade III à haut risque de rechute, présentant la mutation BRAFV600. L'objectif principal de l'essai sera le bénéfice clinique de l'association comparée aux placebos en termes de SSR. (Figure 17)

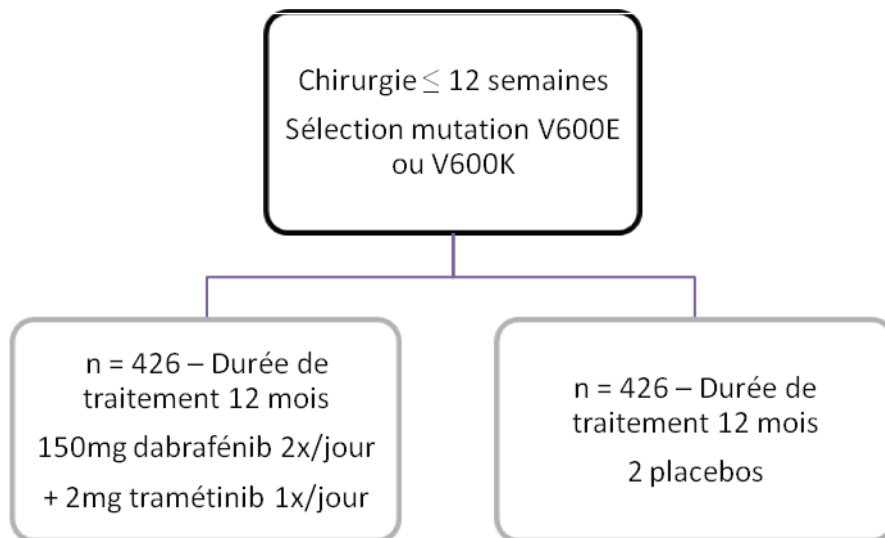


Figure 17 : Tableau d'une prochaine étude de phase III évaluant des associations de thérapies ciblées dans la prise en charge adjuvante du mélanome cutané muté BRAFV600.

Enfin, une étude récente⁶⁸ vient de démontrer le caractère pronostique puissant et indépendant du taux d'infiltration tumorale par les LT (TIL). Le taux de positivité du GS et la survie spécifique liée au MC est directement et inversement corrélée au taux de TIL dans la tumeur primitive. Ceci confirme l'importance du système immunitaire dans le développement des MC et devrait permettre à certaines équipes de persévérer dans leurs recherches sur l'efficacité et les toxicités d'une immunothérapie qui semble avoir encore toute sa place dans la prise en charge du mélanome cutané.

CONCLUSION

Le seul traitement ayant une AMM dans la prise en charge adjuvante du MC de stade III est l'immunothérapie par IFN- α 2b « hautes doses ». De nombreuses critiques sur la faisabilité et l'efficacité de ce traitement en ont fait une option thérapeutique proposée au patient après curage ganglionnaire.

Notre étude a prouvé la difficulté d'appliquer ce protocole chez des patients néanmoins fortement sélectionnés puisque 32 patients ont été traités sur 89 éligibles. Nous démontrons aussi qu'actuellement, le choix de la réalisation du traitement est basé sur la conviction du médecin, en corrélation avec le choix du patient et en l'absence de co-morbidités, plutôt que sur des critères facilement identifiables qui pourraient suggérer un bénéfice à l'administration de ce traitement.

Lorsque le traitement est mis en place, la difficulté de le mener à terme est importante avec un retentissement conséquent sur la qualité de vie des patients.

Ainsi, depuis l'arrivée de nouvelles thérapeutiques ayant prouvé leur efficacité en situation métastatique, les regards sont tournés vers les études en cours en situation adjuvante, espérant pouvoir remplacer, rapidement, un traitement actuellement en perte de vitesse.

ABSTRACT

Introduction: The malignant melanoma is the most severe skin cancer causing for 1500 deaths annually in France. When it is diagnosed at localized stage, consensus are available regarding surgical excision. When the tumor involves regional lymph nodes (stage III), high-dose interferon (HDI) can be proposed to the patients as an optional adjuvant treatment. Indeed, this treatment, known since 1996, is the only one which proved, in a single prospective trial, benefits in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Nevertheless, it is toxic and its clinical benefit is often controversial.

Material and methods: Our retrospective study assesses the feasibility and the efficacy of HDI as an adjuvant treatment on patients with stage III malignant melanoma.

Results: Eighty-nine patients with a stage III malignant melanoma were treated in the Centre Alexis Vautrin and the department of dermatology of Nancy between 1999 and 2009. They all underwent a regional lymph node dissection. Then, 57 patients were observed, 42 because of medical contraindications for HDI, 13 because of patient refusal, and 2 for unknown reason. Twenty-nine patients received HDI and 3 patients low-dose interferon. On the HDI's group, 10 patients received all duration treatment, 21 patients stopped the treatment due to toxicity (13 patients) or to relapse (6 patients). PFS rate at 3 years was 53.9 months (Confidence Interval 95% (CI95%) 38.7 – 74.9) in the HDI group and 16.3 months (CI95% 8.5 – 31.3) in the observation group. Overall survival rate at 3 years was 69.1% (CI95% 54 - 88.3) in the HDI's group and 44.2% (CI95% 32.2 - 60.7).

Discussion: Adjuvant HDI should be proposed to all patients with stage III malignant melanoma, with high risk of relapse. In reality, because of medical contraindications, physicians' reluctance or patients' refusal, a minority of them receive the treatment. On those who are finally treated, the majority stops the treatment because of toxicity or relapse. Efficiency is unclear in this retrospective study due to bias of selection for patients who benefitted from HDI.

Conclusion: Despite an important selection in patients, application of the HDI schedule is still difficult. Hopes are growing with targeted therapies and new immunotherapy which have recently proved efficacy in metastatic malignant melanomas.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quelques chiffres sur le mélanome cutané - Quelques chiffres - Mélanomes de la peau - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer [Internet][cited 2012 May 29] Available from: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/quelques-chiffres>
2. Institut National du Cancer: La situation du cancer en France en 2011 [Internet], 2011 [cited 2012 Jul 16] Available from: www.e-cancer.fr
3. Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Grob J: Mélanome [Internet]. EM|consulte, 2010 [cited 2012 Sep 4] Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/65373>
4. Survie des patients atteints de cancers en France : l'INCa dresse un état des lieux - Actualités - Institut National Du Cancer [Internet] [cited 2012 May 29] Available from: <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/4211>
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer 41:45–60, 2005
6. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. International Journal of Cancer 120:1116–1122, 2006
7. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al: A review of human carcinogens--part D: radiation. Lancet Oncol 10: 751–752, 2009
8. Institut de Veille Sanitaire: Le bronzage artificiel: une menace bien réelle, mais évitable, pour la santé publique [Internet]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2012 [cited 2012 Jun 2] Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-18-19-2012>

9. Fitzpatrick TB: The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 124: 869–871, 1988
10. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 41: 28–44, 2005
11. Tannous ZS, Mihm MC Jr, Sober AJ, et al: Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 52: 197–203, 2005
12. Greene MH: The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. *Cancer* 86:2464–2477, 1999
13. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 41: 2040–2059, 2005
14. DiFronzo LA, Wanek LA, Morton DL: Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer* 91: 1520–1524, 2001
15. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al: Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 148: 728–736, 2008
16. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, et al: The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol* 130: 1018–1021, 1994
17. Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al: Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 15: 1039–1051, 1997

- 18.** Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al: Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635–3648, 2001
- 19.** Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al: Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–6206, 2009
- 20.** Info Cancer: Mélanome, la stadification [Internet], 2011 Available from:
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>
- 21.** Balch CM, Soong SJ, Murad TM, et al: A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann Surg* 193: 377–388, 1981
- 22.** Chakera AH, Hesse B, Burak Z, et al: EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 1713–1742, 2009
- 23.** Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al: The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 45: 3012–3017, 1980
- 24.** Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392–399, 1992
- 25.** Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 355: 1307–1317, 2006
- 26.** Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622–3634, 2001

- 27.** Callender GG, Egger ME, Burton AL, et al: Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg* 202: 659–664; discussion 664–665, 2011
- 28.** Zettersten E, Sagebiel RW, Miller JR 3rd, et al: Prognostic factors in patients with thick cutaneous melanoma (> 4 mm). *Cancer* 94: 1049–1056, 2002
- 29.** Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al: Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 28: 2452–2459, 2010
- 30.** Négrier S, Saiag P, Guillot B, et al: [Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations]. *Ann Dermatol Venereol* 132:10S3–10S85, 2005
- 31.** Clerico R, Bottoni U, Paolino G, et al: Melanoma with unknown primary: report and analysis of 24 patients [Internet]. *Medical Oncology* (Northwood, London, England), 2012 [cited 2012 May 19]
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460835>
- 32.** Katz KA, Jonasch E, Hodi FS, et al: Melanoma of unknown primary: experience at Massachusetts General Hospital and Dana-Farber Cancer Institute. *Melanoma Res* 15: 77–82, 2005
- 33.** Girod A, Salmon R, Rodriguez J: [Cutaneous melanoma and sentinel lymph node biopsy: where are we today?]. *Bull Cancer* 94: 687–691, 2007
- 34.** Cochran AJ, Balda BR, Starz H, et al: The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer* 89: 236–241, 2000

- 35.** Boland GM, Gershenwald JE: Sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Cancer J* 18: 185–191, 2012
- 36.** Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, et al: Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 107: 2647–2652, 2006
- 37.** Joseph E, Brobeil A, Glass F, et al: Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 5: 119–125, 1998
- 38.** Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al: Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 16: 2253–2260, 1998
- 39.** Scoggins CR, Martin RCG, Ross MI, et al: Factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 17: 709–717, 2010
- 40.** Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLT-II) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet] [cited 2012 Jul 19] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00297895>
- 41.** Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al: Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 350: 757–766, 2004
- 42.** Khayat D, Rixe O, Martin G, et al: Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 97: 1941–1946, 2003
- 43.** Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al: Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 46: 270–283, 2010
- 44.** Huilgol SC, Selva D, Chen C, et al: Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Arch Dermatol* 140: 1087–1092, 2004

- 45.** Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 242: 302–311; discussion 311–313, 2005
- 46.** Vrouenraets BC, Nieweg OE, Kroon BB: Thirty-five years of isolated limb perfusion for melanoma: indications and results. *Br J Surg* 83: 1319–1328, 1996
- 47.** Fenn NJ, Horgan K, Johnson RC, et al: A randomized controlled trial of prophylactic isolated cytotoxic perfusion for poor-prognosis primary melanoma of the lower limb. *Eur J Surg Oncol* 23: 6–9, 1997
- 48.** Koops HS, Vaglini M, Suci S, et al: Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J Clin Oncol* 16: 2906–2912, 1998
- 49.** Jenrette JM: Malignant melanoma: the role of radiation therapy revisited. *Semin Oncol* 23: 759–762, 1996
- 50.** Stevens G, McKay MJ: Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 7: 575–583, 2006
- 51.** Guadagnolo BA, Zagars GK: Adjuvant radiation therapy for high-risk nodal metastases from cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 10: 409–416, 2009
- 52.** O’Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, et al: Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck* 19: 589–594, 1997

- 53.** Moncrieff MD, Martin R, O'Brien CJ, et al: Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol* 15: 3022–3027, 2008
- 54.** Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, et al: Radiation therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 1376–1382, 2009
- 55.** Burmeister BH, Mark Smithers B, Burmeister E, et al: A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma-Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol* 81: 136–142, 2006
- 56.** Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al: Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 795–798, 1994
- 57.** Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, et al: Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 13: 589–597, 2012
- 58.** Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, et al: Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 1051–1055, 2006
- 59.** Interferon Alfa-2b With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Melanoma That Has Metastasized to Lymph Nodes in the Neck, Under the Arm, or in the Groin - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet][cited 2012 Aug 27] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003444>
- 60.** Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al: Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 19: 21–34, 2000

- 61.** Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al: Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 22: 1118–1125, 2004
- 62.** Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 18: 158–166, 2000
- 63.** Veronesi U, Adamus J, Aubert C, et al: A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 307: 913–916, 1982
- 64.** Hill GJ 2nd, Moss SE, Golomb FM, et al: DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer* 47: 2556–2562, 1981
- 65.** Karakousis CP, Emrich LJ: Adjuvant treatment of malignant melanoma with DTIC + estracyt or BCG. *J Surg Oncol* 36: 235–238, 1987
- 66.** Fisher RI, Terry WD, Hodes RJ, et al: Adjuvant immunotherapy or chemotherapy for malignant melanoma. Preliminary report of the National Cancer Institute randomized clinical trial. *Surg Clin North Am* 61: 1267–1277, 1981
- 67.** Dunn GP, Lewis JS Jr, Sunwoo JB, et al: Spontaneous regression of cutaneous head and neck melanoma: implications for the immunologic control of neoplasia. *Head Neck* 30: 267–272, 2008
- 68.** Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, et al: Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 30: 2678–2683, 2012
- 69.** Baurain J-F, Van der Bruggen P, Van den Eynde BJ, et al: [General principles and first clinical trials of therapeutic vaccines against cancer]. *Bull Cancer* 95: 327–335, 2008

- 70.** Jotereau F, Labarriere N, Gervois N, et al: [Passive immunotherapy of melanoma]. *Bull Cancer* 90: 583–586, 2003
- 71.** Sondak VK, Liu P-Y, Tuthill RJ, et al: Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 20: 2058–2066, 2002
- 72.** Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM, et al: Surgical adjuvant active specific immunotherapy for patients with stage III melanoma: the final analysis of data from a phase III, randomized, double-blind, multicenter vaccinia melanoma oncolysate trial. *J Am Coll Surg* 187: 69–77; discussion 77–79, 1998
- 73.** Hersey P, Coates AS, McCarthy WH, et al: Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 20: 4181–4190, 2002
- 74.** Livingston PO, Wong GY, Adluri S, et al: Improved survival in stage III melanoma patients with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol* 12: 1036–1044, 1994
- 75.** Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, et al: High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 19: 2370–2380, 2001
- 76.** An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or

distant sites -- Morton et al. 25 (18 Supplement): 8508 - ASCO Meeting Abstracts [Internet][cited 2012 Aug 17] Available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/8508

77. Randomized phase III trial comparing postoperative adjuvant ganglioside GM2-KLH/QS-21 vaccination versus observation in stage II (T3-T4N0M0) melanoma: Final results of study EORTC 18961. - Eggermont et al. 28 (15): 8505 -- ASCO Meeting Abstracts [Internet][cited 2012 Sep 17] Available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8505

78. A Phase III Study to Test the Benefit of a New Kind of Anti-cancer Treatment in Patients With Melanoma, After Surgical Removal of Their Tumor - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet] [cited 2012 Jul 1] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00796445>

79. Khammari A, Nguyen J-M, Pandolfino MC, et al: Long-term follow-up of patients treated by adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 56: 1853–1860, 2007

80. Dréno B, Nguyen J-M, Khammari A, et al: Randomized trial of adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 51: 539–546, 2002

81. Bracarda S, Eggermont AMM, Samuelsson J: Redefining the role of interferon in the treatment of malignant diseases. *Eur J Cancer* 46: 284–297, 2010

82. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *Journal of Clinical Oncology* 14: 7 –17, 1996

- 83.** Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, et al: Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 13: 2776–2783, 1995
- 84.** Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, et al: Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet* 343: 913–914, 1994
- 85.** Kleeberg UR, Suci S, Bröcker EB, et al: Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN- α 2b versus rIFN- γ versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 40: 390–402, 2004
- 86.** Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al: Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study--United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 22: 53–61, 2004
- 87.** Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al: High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 18: 2444–2458, 2000
- 88.** Eggermont AMM, Suci S, MacKie R, et al: Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1189–1196, 2005
- 89.** Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al: Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol* 27: 939–944, 2009

- 90.** Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al: Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 29: 241–252, 2003
- 91.** Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al: Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 102: 493–501, 2010
- 92.** Eggermont AMM, Suci S, Testori A, et al: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 48: 218–225, 2012
- 93.** Adjuvant PEG Intron in Ulcerated Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet][cited 2012 Aug 30] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01502696>
- 94.** Alexandrescu DT, Ichim TE, Riordan NH, et al: Immunotherapy for melanoma: current status and perspectives. *J Immunother* 33: 570–590, 2010
- 95.** Tarhini A, Lo E, Minor DR: Releasing the Brake on the Immune System: Ipilimumab in Melanoma and Other Tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 25: 601–613, 2010
- 96.** Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 711–723, 2010
- 97.** Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364: 2517–2526, 2011

- 98.** Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet] [cited 2012 Jul 4] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00636168>
- 99.** 2012 ASCO Annual Meeting | ASCO Daily News | CRA2509 [Internet][cited 2012 Jul 9] Available from: <http://chicago2012.asco.org/ASCODailyNews/CRA2509.aspx>
- 100.** Chong H, Vikis HG, Guan K-L: Mechanisms of regulating the Raf kinase family. *Cell Signal* 15: 463–469, 2003
- 101.** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364: 2507–2516, 2011
- 102.** Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial [Internet]. *Lancet*, 2012 [cited 2012 Jul 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735384>
- 103.** Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al: Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma [Internet]. *The New England Journal of Medicine*, 2012 [cited 2012 Jul 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22663011>
- 104.** Masitinib in Patients With Non-resectable or Metastatic Stage 3 or Stage 4 Melanoma Carrying a Mutation in the Juxta Membrane Domain of C-kit - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet][cited 2012 Sep 4] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01280565>
- 105.** Ph I/II Ipilimumab Vemurafenib Combo - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet] [cited 2012 Aug 27] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01400451>

106. Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet][cited 2012 Aug 27] Available from:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790010>

107. A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet][cited 2012 Aug 27] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584648>

108. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, et al: Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 351: 1905–1910, 1998

109. National Cancer Institute: Common Terminology for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [Internet], 2006[cited 2012 Sep 4] Available from:
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

110. Eggermont AMM, Suci S, Santinami M, et al: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 372: 117–126, 2008

111. Lévy-Sitbon C, Barbe C, Granel-Brocard F, et al: Diagnosis and management of melanoma with regional lymph node metastases: a population-based study in France [Internet]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 2012 [cited 2012 Sep 5] Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22845015>

112. Uwer L, Martin S, Geoffrois L, et al: [Feasibility and tolerance of adjuvant treatment of melanoma with immunotherapy according to Kirkwood protocol]. Ann Dermatol Venereol 132: 50–51, 2005

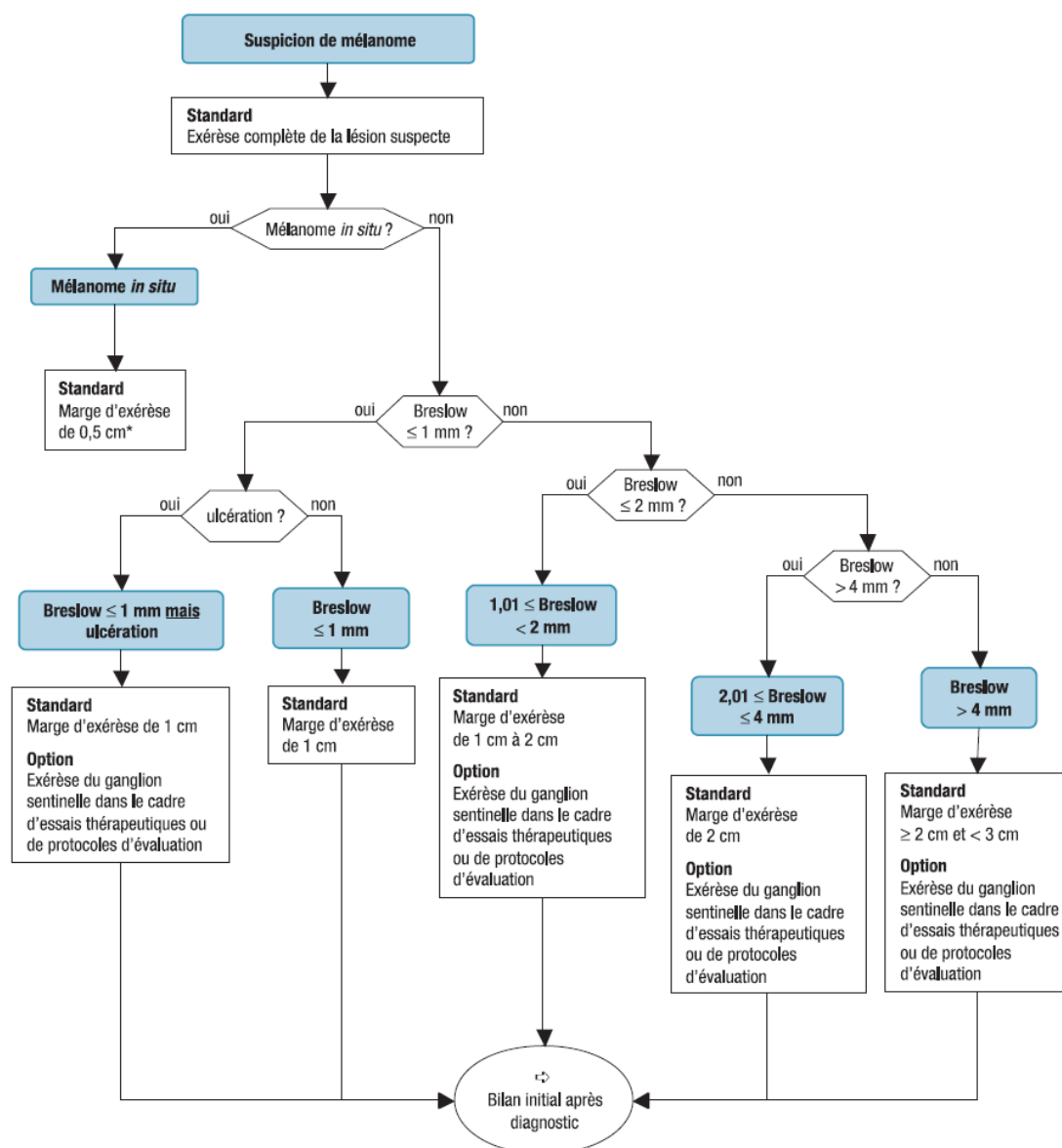
- 113.** Toledano I, Graff P, Serre A, et al: Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiother Oncol* 103: 57–62, 2012
- 114.** Ballo MT, Ross MI, Cormier JN, et al: Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 106–113, 2006

ANNEXES

Annexe 1 : Classification de FITZPATRICK⁹

Type I	- peau blanche - brûle toujours - ne bronze jamais	Type IV	- peau mate - brûle peu - bronze toujours bien
Type II	- peau blanche - brûle facilement - bronze peu et avec difficulté	Type V	- peau brune - brûle rarement - bronze intensément
Type III	- peau blanche - brûle peu - bronze progressivement	Type VI	- peau brun foncé à noire - ne brûle jamais - bronze intensément et profondément

Annexe 2 : Standards – Options – Recommandations – traitement chirurgical du Mélanome Cutané Primitif³⁰



*Pour les mélanomes de Dubreuilh dans leur forme *in situ*, une marge de 1 cm est recommandée

Annexe 3 : Classification des toxicités selon NCI CTCAE v3.0¹⁰⁹

	1	2	3	4	5
Hémoglobine	< N – 10g/dl	< 10 – 8g/dl	< 8 – 6,5g/dl	< 6,5g/dl	Décès
Leucocytes	< N – 3000/mm ³	< 3000 - 2000	< 2000 - 1000	<1000	Décès
Lymphocytes	< N – 800/mm ³	< 800 - 500	< 500 – 200	< 200	Décès
Neutrophiles	< N – 1500/mm ³	< 1500 – 1000	< 1000 – 500	< 500	Décès
Neutropénie fébrile			Présente	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Plaquettes	< N – 75000/mm ³	< 75000 – 50000	< 50000 – 25000	< 25000	Décès
ALAT	> N – 2,5 N	> 2,5 – 5 N	> 5 – 20 N	> 20 N	
ASAT	> N – 2,5 N	> 2,5 – 5 N	> 5 – 20 N	> 20 N	
gGT	> N – 2,5 N	> 2,5 – 5 N	> 5 – 20 N	> 20 N	
Triglycérides	> N – 2,5 N	> 2,5 – 5 N	> 5 – 10 N	> 10 N	Décès
Perte poids	5 – 10% depuis début ttt Pas de ttt indiqué	10 – 20% depuis début ttt Support nutritionnel indiqué	> ou = 20% NP ou NE totale		
Anorexie	Diminution appétit sans modification habitudes alimentaires	Diminution prises alimentaires sans perte poids ni malnutrition significative Compléments nutritionnels oraux indiqués	Diminution prises alimentaires avec perte de poids ou malnutrition significative Hydratation IV, NP ou NE indiquée	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Déshydratation	Nécessitant augmentation apports boissons orales ; muqueuses sèches ; pli cutané	Perfusion IV < 24h indiquée	Perfusion IV > ou = 24h indiquée	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Diarrhées	Augmentation de + de 4 selles/j par rapport au transit antérieur	Augmentation de 4 à 6 selles/j Pas de conséquences sur AVQ Hydratation IV < 24h indiquée	Augmentation de + de 7 selles/j, incontinence fécale Hydratation IV > ou = 24h	Mise en jeu du pronostic vital	Décès

Nausées	Diminution appétit sans modification habitudes alimentaires	Diminution prises alimentaires sans perte poids ni malnutrition, ni déshydratation significative Hydratation IV < 24h indiquée	Apports caloriques oraux insuffisants Hydratation IV, NP ou NE indiquée	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Radiodermite	Erythème léger ou desquamation sèche	Erythème modéré à vif ; desquamation humide localisée	Desquamation humide étendue, saignant au contact	Nécrose/ulcération cutanée ; saignement spontané	Décès
Xérostomie	Symptomatique sans modification alimentaire importante	Modification importante de l'alimentation orale	Incapacité de s'alimenter oralement de manière adéquate Hydratation IV, NP ou NE indiquée		
Hyperthyroïdie	Asymptomatique Intervention non indiquée	Symptomatique Pas de conséquences sur AVQ TTT indiqué	Symptomatique interférant avec AVQ Hospitalisation indiquée	Mise en jeu du pronostic vital	Décès
Hypothyroïdie	Asymptomatique Intervention non indiquée	Symptomatique Pas de conséquences sur AVQ TTT indiqué	Symptomatique interférant avec AVQ Hospitalisation indiquée	Mise en jeu du pronostic vital Coma myxoedémateux	Décès
Altération de l'humeur	Légère n'altérant pas les fonctions supérieures	Modérée altérant l'état général mais pas les AVQ Traitement médical indiqué	Sévère affectant les AVQ	Idées suicidaires Danger pour soi-même et autrui	Décès
Fatigue	Légère, supérieure à la valeur initiale	Modérée ou gêne à la réalisation de certaines AVQ	Sévère affectant les AVQ	Invalidant	

N : valeur Normale, NP : Nutrition Parentérale, NE : Nutrition Entérale, IV : Intra-Veineux, AVQ : Activités de la Vie Quotidienne, TTT : traitement

Annexe 4 : Liste des sigles utilisés

AJCC : American Joint Committee on Cancer
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASCO : American Society of Clinical Oncology
BCG : Bacillus Calmette-Guérin
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CAV : centre Alexis Vautrin
CCNU : lomustine
CLCC: Centre de Lutte Contre le Cancer
CTLA-4 : Cytotoxic-T-Lymphocyte-Associated-antigene-4
DTIC : dacarbazine
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERK: Extracellular signal-Regulated Kinase
FDA: Food and Drug Administration
GM2: Ganglioside of human Melanoma 2
GS : Ganglion Sentinelle
HLA : Human Leucocyte Antigen
IC95% : Indice de Confiance de 95%
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IL-2 : Interleukine-2
ILP : Isolated Limb Perfusion
INCa : Institut National du Cancer
IFN : Interféron
IV : Intra Veineux
JCO : Journal of Clinical Oncology
MC : Mélanome Cutané
MSLT-1 ou -2 : Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial -1 ou -2
MU: Million d'Unités
NCCTG: North Central Cancer Treatment Group
NEJM: New England Journal of Medicine
PD-1: Programmed Death-1 receptor
RR : Risque Relatif
SC : Sous Cutané
SG : Survie globale
SOR : Standards – Options – Recommandations
SSR : Survie Sans Rechute/Récidive
SEER: Surveillance Epidemiology and End Results
SWOG: SouthWest Oncology Group
TEP-FDG: Tomographie par Emission de Positons au 18-Fluoro-2-Déoxy-Glucose

TDM: TomoDensitoMétrie
TIL: Tumor Infiltrating Lymphocyte
TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α
TROG : Trans Tasman Radiation Oncology Group
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
UV: Ultra Violets
VMCL: Vaccinia Melanoma Cell Lysate
VMO: Vaccine Melanoma Oncosylate
WHO: World Health Organisation

RESUME de la THESE :

Introduction : Le mélanome cutané (MC) est le cancer de la peau le plus grave entraînant 1500 décès annuels par an en France. Au stade localisé, une prise en charge chirurgicale consensuelle s'applique. Lorsque l'évolution devient ganglionnaire (stade III), un traitement adjuvant par interféron « hautes doses » (HDI) peut être proposé aux patients comme une option thérapeutique. En effet, ce protocole connu depuis 1996 est le seul qui ait prouvé, lors d'un essai prospectif, un bénéfice en survie globale (SG) et en survie sans récurrence (SSR) chez ces patients à haut risque de rechute. Néanmoins, ce traitement est toxique et son efficacité, non confirmée par les essais ultérieurs, est régulièrement controversée.

Matériels et méthodes : Notre étude rétrospective évalue la faisabilité et l'efficacité de l'HDI comme traitement adjuvant dans la prise en charge des patients atteints d'un MC de stade III.

Résultats : Quarante-neuf patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire ont été suivis au Centre Alexis Vautrin et dans le service de Dermatologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy entre 1999 et 2009. Cinquante-sept d'entre eux ont été surveillés, 42 pour raison médicale contre-indiquant l'interféron, 13 suite à un refus du patient et 2 pour raison indéterminée. Vingt-neuf patients ont débuté l'HDI et 3 patients le régime « faibles doses ». Dans le groupe HDI, 10 patients ont suivi la totalité du traitement, 21 patients l'ont interrompu précocement pour toxicité (13 patients) ou pour rechute (6 patients). Des réductions de doses ont concerné 91% des patients lors de la phase d'induction et 100% des patients lors de la phase d'entretien. Les taux de SSR à 3 ans étaient de 53,9 mois (intervalle de confiance 95% (IC95%) : 38,7 – 74,9) dans le groupe traité et 16,3 mois dans le groupe surveillé (IC95% : 8,5 – 31,3). Les taux de SG à 3 ans étaient de 69,1% (IC95% : 54 – 88,3) dans le groupe traité et 44,2% (IC95% : 32,2 – 60,7).

Discussion : Le traitement adjuvant par HDI devrait être proposé à l'ensemble des patients présentant un MC de stade III opérés. En réalité, en raison de contre-indications médicales parfois relatives, d'une réticence des médecins à utiliser un traitement toxique sans avoir la preuve d'une efficacité formelle et du refus de certains patients, une minorité de patients reçoit le protocole. Parmi eux, deux-tiers l'interrompt prématurément pour rechute ou toxicité. L'efficacité est difficile à évaluer dans une étude rétrospective où les biais de sélection sont si prononcés. Cependant, cette étude révèle la difficulté à appliquer un protocole dont l'autorisation de mise sur le marché repose sur une seule étude prospective.

Conclusion : L'application du schéma d'HDI en situation adjuvante est difficile à mettre en place. Les regards sont tournés vers les nouvelles thérapies ciblées et immunothérapie ayant récemment fait leurs preuves en situation métastatique et dont l'efficacité en adjuvant est en cours d'évaluation.

TITRE en ANGLAIS : Adjuvant medical treatments in stage III malignant melanoma.

THESE : Médecine spécialisée – Année 2012

MOTS-CLES : Interféron – traitement adjuvant – mélanome – toxicité – faisabilité

INTITULE et ADRESSE de l'UFR :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre les Nancy Cedex
