

INTERFERON

Traitement adjuvant
du mélanome
à haut risque de récurrence

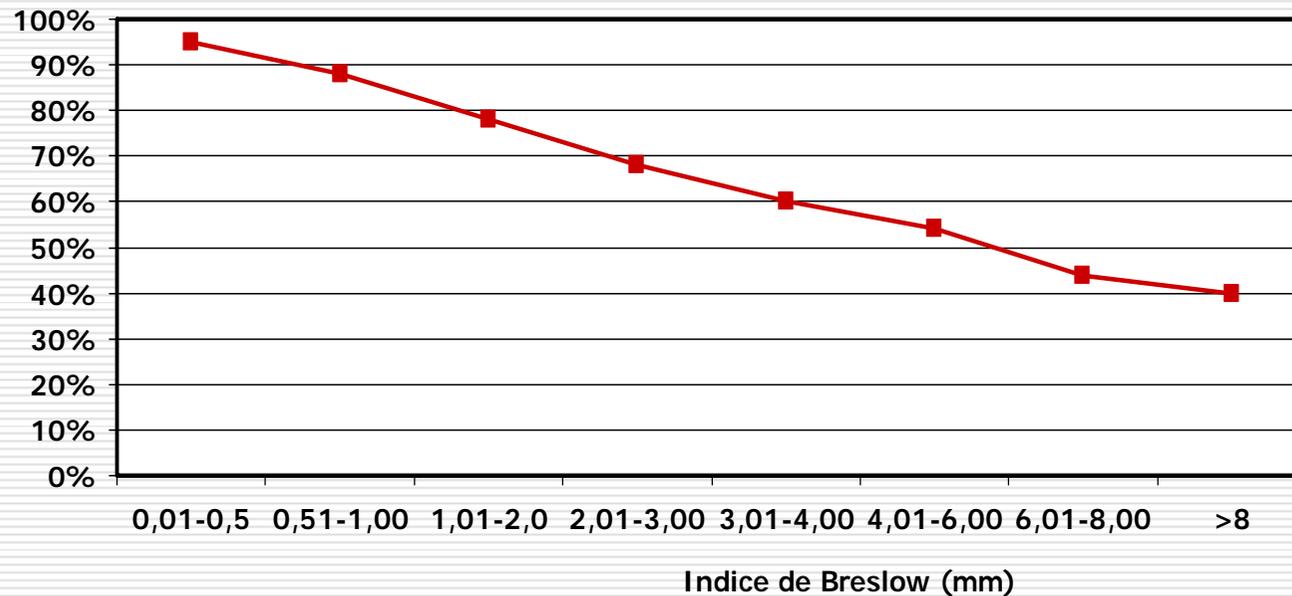
Dr Ingrid KUPFER-BESSAGUET

Dermatologue

CH de quimper

Pourquoi proposer un TTT adjuvant ?

- Probabilité de survie à 10 ans en fonction de l'épaisseur tumorale



Pourquoi proposer un TTT adjuvant ?

Ganglion sentinelle =

■ Si positif =

13% de récurrence à 5 ans

7% de DC à 5 ans

Index mitotique =

■ Augmentation du taux de mortalité avec l'index mitotique

■ Dès que l'on a plus de 1 mitose/mm²

AMM en France

- **Mélanome de stade II = B > 1,5mm sans maladie décelable après exérèse chirurgicale**
 - **Schéma petite dose**
 - Posologie = 3 millions d'UI 3 fois par semaine en sous-cutanée
 - Durée = 18 mois
 - **Mélanome en rémission après chirurgie mais à haut risque de récurrence, par exemple après atteinte ganglionnaire =**
 - **Schéma forte dose**
 - Posologie = 20 millions/m² par semaine 4 semaines IV puis 10 millions /m² trois fois par semaine sous-cutané
 - Durée = 48 semaines
-

Commission de transparence 2007 =

□ Réévaluation du service médical rendu =

- Oncologie-hématologie = Les affections concernées engagent le pronostic vital du patient ;
 - Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention;
 - Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans toutes les indications ;
 - Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses ;
 - Le service médical rendu par ces spécialités reste important
-

Commission de transparence 2007 =

Place dans la stratégie thérapeutique =

- Chez les patients porteurs d'un mélanome avec un Breslow > 1,5mm et/ou N+ histologique, trois options thérapeutiques peuvent être envisagées =
 - L'absence de ttt adjuvant
 - L'interféron à faible dose pendant 18 mois pour les patients sans envahissement ganglionnaire histologique
 - L'interféron alfa à haute dose pendant 1 an pour les patients présentant un envahissement ganglionnaire histologique.

Cependant, ce schéma thérapeutique s'accompagne d'une toxicité non négligeable obligeant à une sélection stricte des patients et à une surveillance rapprochée du traitement

La littérature = vaste ...

- Pubmed septembre 2011 =
interferon- melanoma-treatment
3255 références ...

 - Nombreuses études =
 - méthodologies critiquables sur le plan statistique =
Isolement de sous-groupe de patients
 - Difficultés de comparaison entre les études car
utilisation de doses et durées de ttt différentes, sur
des stades différents
-

La littérature = les études

- Annals of oncology Volume 20, 2009 supplément 6 « Mélanoma = Perspectives of the global melanoma task force »
 - Eggermont « utility of adjuvant systemic therapy in melanoma »
-

La littérature = les études

Annals of oncology Volume 20, 2009 supplément 6 Mélanoma = Perspectives of the global melanoma task force

- Eggermont et al « utility of adjuvant systemic therapy in melanoma »
 - Forte dose =
 - très utilisé aux USA impact incertain sur la survie globale, voir modeste mais effets secondaires importants et coût.
 - Gogas et al 1 mois de forte dose suffirait et est mieux toléré...
-

La littérature=les études

Annals of oncology Volume 20, 2009 supplément 6 Mélanoma = Perspectives of the global melanoma task force

Eggermont et al « utility of adjuvant systemic therapy in melanoma »

Dose intermédiaire (5 à 10 MUI X3 /semaine)

- Prescrit en adjuvant des stades IIB(b>2mm ulcéré ou b>4mm)/III(ggl)
 - Etudes EORTC = Eggermont
 - Lancet 2005 =
 - une augmentation significative de la durée de survie sans métastase
 - une augmentation non significative de la survie globale plus marquée avec l'augmentation de la durée du ttt (25 mois de ttt à 5 MUI versus 13 mois à 10 MUI)
 - Ccl des auteurs =
 - Impression que la durée est plus importante qu'une augmentation de dose
-

La littérature = les études

Annals of oncology Volume 20, 2009 supplément 6 Mélanoma = Perspectives of the global melanoma task force

Eggermont et al « utility of adjuvant systemic therapy in melanoma »

L'interféron pégylé :

- Prescrit en adjuvant des stades III (ggl)
 - Etudes EORTC = Eggermont
 - Lancet 2008 = 5 ans de ttt
 - augmentation de la durée de survie sans métastase chez les patients avec atteinte ggl microscopique et pas macroscopique,
 - tendance à l'augmentation de survie (non significative)
 - sauf sur le sous-groupe avec ulcération
 - **Ccl des auteurs =**
 - Résultats « borderline » pour les stades III débutant : atteinte microscopique ggl, d'où l'importance de la réalisation du ggl sentinelle**
-

La littérature= les études

Annals of oncology Volume 20, 2009 supplément 6 Mélanoma = Perspectives of the global melanoma task force

Eggermont « utility of adjuvant systemic therapy in melanoma »

□ Interféron à petite dose=

Etude	stade	Ttt	Durée de vie sans récidive	Survie globale
France Grob 1998 lancet	II	3MX3 18 mois	5 ans HR = 0,75 p = 0,035	5ans HR = 0,72 p = 0,059
Autriche 1998 J Clin oncol	II	3M/ jour 3 semaines 3mX3 12 mois	3-4 ans HR = 0,62 p= 0,02	3-4 ans HR = 0,83 p=NS
Écosse 2001 B J Cancer	IIB, III	3MX3 6 mois	2 ans HR = 0,72 p = 0,05	2 ans HR = 0,81 p>0,2
ECOG 1690 J Clin Oncol 2000	Iib III	3MX 3 24 mois	5 ans HR = 0,9 p = 0,17	5 ans HR = 0,93 p = 0,81
UKCCR 2004 J Clin Oncol	Iib III	3MX3 24 mois	5ans HR = 0,91, p = 0,3	5 ans HR =0,94, P=0,6
WHO-16 Lancet 2001	III	3MX3 36 mois	5 ans HR = 0,95 p=0,5	5 ans HR=0,96 p>0,5
DeCOG 2008 Ann Oncol	III	3MX 24 mois	4 ans HR = 0,69 P=0,018	4 ans HR =0,62 p=0,0045

La littérature = les études

Annals of oncology Volume 20, 2009 supplément 6 Mélanoma = Perspectives of the global melanoma task force

Eggermont « utility of adjuvant systemic therapy in melanoma »

□ Interféron à petite dose

- Pas de bénéfice en associant à d'autres agents (déticène, vaccin, IL2)
-

La littérature= les études

Annals of oncology Volume 20, 2009 supplément 6 Mélanoma = Perspectives of the global melanoma task force

Eggermont « utility of adjuvant systemic therapy in melanoma »

Conclusion des auteurs : Interféron à petite dose

- Impact sur la survie sans récurrence
 - Faible impact sur la survie globale
 - Doit plutôt être donné tôt dans la maladie
-

La littérature = Les méta-analyses

□ Wheatley et al « Interféron- α adjuvant therapy for melanoma = An individual patient data meta-analysis of randomised trials »
J Clin Oncol 2007 ASCO

- 10 essais, 6067 patients (données individuelles valables pour 85%)
 - Essais séparés fortes dose, intermédiaire, faible et très faible
 - Bénéfice sur la survie sans récurrence et sur la survie globale
 - Gain de 3% de survie à 5 ans pour un patient donné
 - Gain supérieur si tumeur ulcérée (OS : OR = 0,77 *versus* 0,98 si non ulcérée)
 - Pas de différence en fonction des doses
-

La littérature = Les méta-analyses

- Mocellin 2010 J Natl Cancer Inst « Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma = a systematic review and meta-analysis »
 - 14 études publiées entre 1990 et 2008, 8122 patients
 - Une augmentation de survie sans récidence, soit une diminution de risque estimée à 18%
 - Une augmentation de survie globale, soit une diminution de risque estimée à 11%
-

EADO 2011

- EORTC Eggermont
 - Résultats à long terme 7,6 ans
 - Stade III = 2 groupes ggl micro (sentinelle) ou macro et pour chaque groupe observation ou PEG inf pendant 5 ans
 - Ggl macro = Pas de Bénéfice
 - Ggl micro = Bénéfice sur la survie sans récurrence
Pas de gain sur la survie globale
 - Ggl micro + ulcération =
 - Bénéfice sur la survie sans récurrence
 - Gain de survie globale : 9 ans versus 3,7 ans si non ttt
 - Démarrage d'un essai Mélanome ulcéré B>1mm

 - Agarwala =
 - Schéma forte dose = 4 semaines seules ne suffisent pas (il faut garder le schéma de 1an)
-

Dans les autres cancers

JJ GROB EADO 2011

	Bénéfice absolu à 5 ans
Mélanome	3%
seins	3,3 à 4,7%
poumon	4,1%
Colo-rectal	5,9%
ovaire	7,9%

Dans les autres pays

□ USA =

- Forte dose stade III B et C
- Peg inf atteintes ggl micro et macro

□ Europe =

- Petite dose =stade II
- Forte dose II B,C et III

□ Suisse =

- Peg inf ggl micro
-

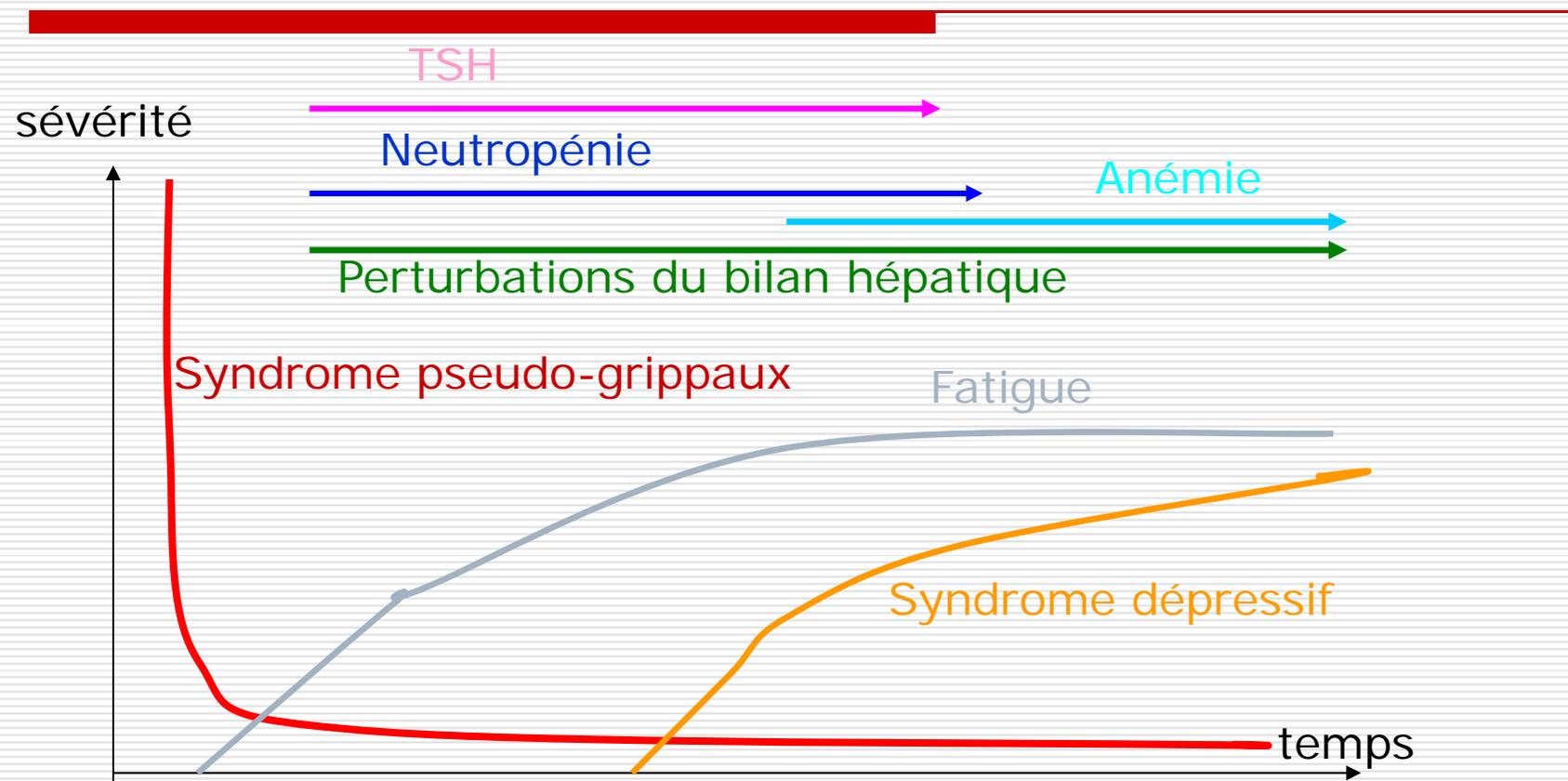
Tour de France des pratiques = essai...

Tour incomplet par manque de temps...

- Centre + = protocole faible dose
 - Poitiers + parfois forte dose si ggl + macro
 - Strasbourg + parfois forte dose 1 mois
 - Nantes
 - Rouen
 - Montpellier
 - Marseille
 - Bordeaux si ulcéré
 - Lille
 - Clermont-Ferrand B>1,5mm ou B>1mm si ulcéré
 - Centre - =
 - Tours
 - Brest
 - Lyon
-

Effets secondaires

JJ GROB EADV 2011



Impact sur la qualité de vie

Bottomley et al «Adjuvant therapy with pegylated interféron Alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma = A phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the european organisation for research and treatment of cancer melanoma group » J Of Clin Oncol 2009, 27 = 2916-23

- 1256 patients stade III = 627 ttt par peg inf, 629 observations
 - Pas de bras placebo
 - Questionnaire de qualité de vie Européen pour patients atteint de cancer (3,12,24,36,48,60 mois)
 - Groupe traité =
 - Baisse de la qualité de vie à 3 mois et à 2 ans
 - Altération significative de la vie sociale
 - Augmentation significative de trois symptômes =
 - perte d'appétit,
 - fatigue,
 - dyspnée
-

Impact sur la qualité de vie

Loquai et al « Quality of life in melanoma patients during adjuvant treatment with pegylated interferon-alpha b = patients and doctors view » Eur J Dermatol 2011

- ❑ Etude rétrospective, 30 patients ttt par PEGInf stade I à IV
- ❑ Questionnaire pour évaluer la qualité de vie tous les 3 mois rempli par le patient et indépendamment par le médecin
- ❑ Tous les items étaient surestimés par le médecin d'où une sous-estimation de l'altération de la qualité de vie

Il ya plus d'altération de la qualité de vie avec le PEGINF qu'avec l'INF simple

En conclusion

- L'INF est pour l'instant le seul ttt adjuvant du mélanome que l'on peut proposer dès le stade II
 - Schéma forte dose = difficile
 - Schéma petite dose =
 - B > 1,5mm, et/ou tumeur ulcérée 18 mois
 - Atteinte ggl microscopique + et tumeur ulcérée 5 ans ?
-

En conclusion

- ❑ A proposer aux patients en bon état général, non déprimé
 - ❑ En exposant les effets secondaires
 - ❑ En restant honnête sur l'efficacité du ttt = gains de survie à 5 ans estimé à 3% dans les méta-analyses
-

Merci de votre attention !

