

# INTERFERON

Traitement adjuvant  
du mélanome  
à haut risque de récurrence

---

Dr Ingrid KUPFER-BESSAGUET

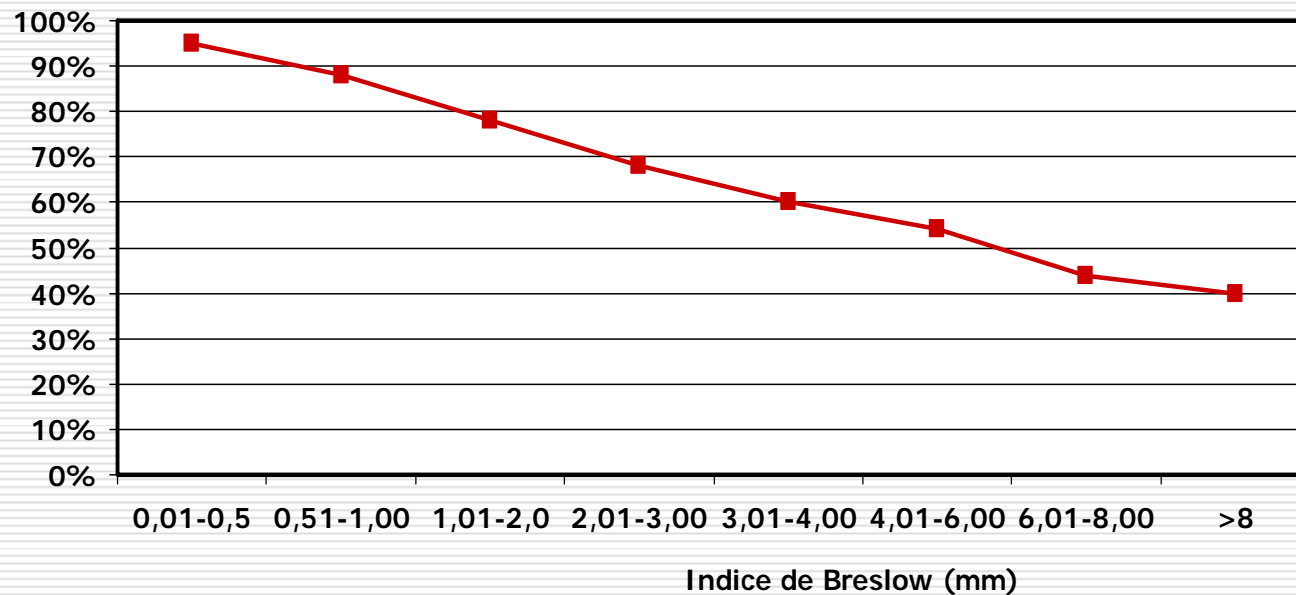
Dermatologue

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/mm<sup>2</sup>

---

# 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/m<sup>2</sup> par semaine 4 semaines IV puis 10 millions /m<sup>2</sup> 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	<b>5 ans</b> <b>HR = 0,75</b> <b>p = 0,035</b>	5ans HR = 0,72 <b>p = 0,059</b>
Autriche 1998 J Clin oncol	II	3M/ jour 3 semaines 3mX3 12 mois	<b>3-4 ans</b> <b>HR = 0,62</b> <b>p= 0,02</b>	3-4 ans HR = 0,83 p=NS
Écosse 2001 B J Cancer	IIB, III	3MX3 6 mois	<b>2 ans</b> <b>HR = 0,72</b> <b>p = 0,05</b>	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	<b>4 ans</b> <b>HR = 0,69</b> <b>P=0,018</b>	<b>4 ans</b> <b>HR =0,62</b> <b>p=0,0045</b>

# 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- $\alpha$  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

---

	<b>Bénéfice absolu à 5 ans</b>
<b>Mélanome</b>	3%
<b>seins</b>	3,3 à 4,7%
<b>poumon</b>	4,1%
<b>Colo-rectal</b>	5,9%
<b>ovaire</b>	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...

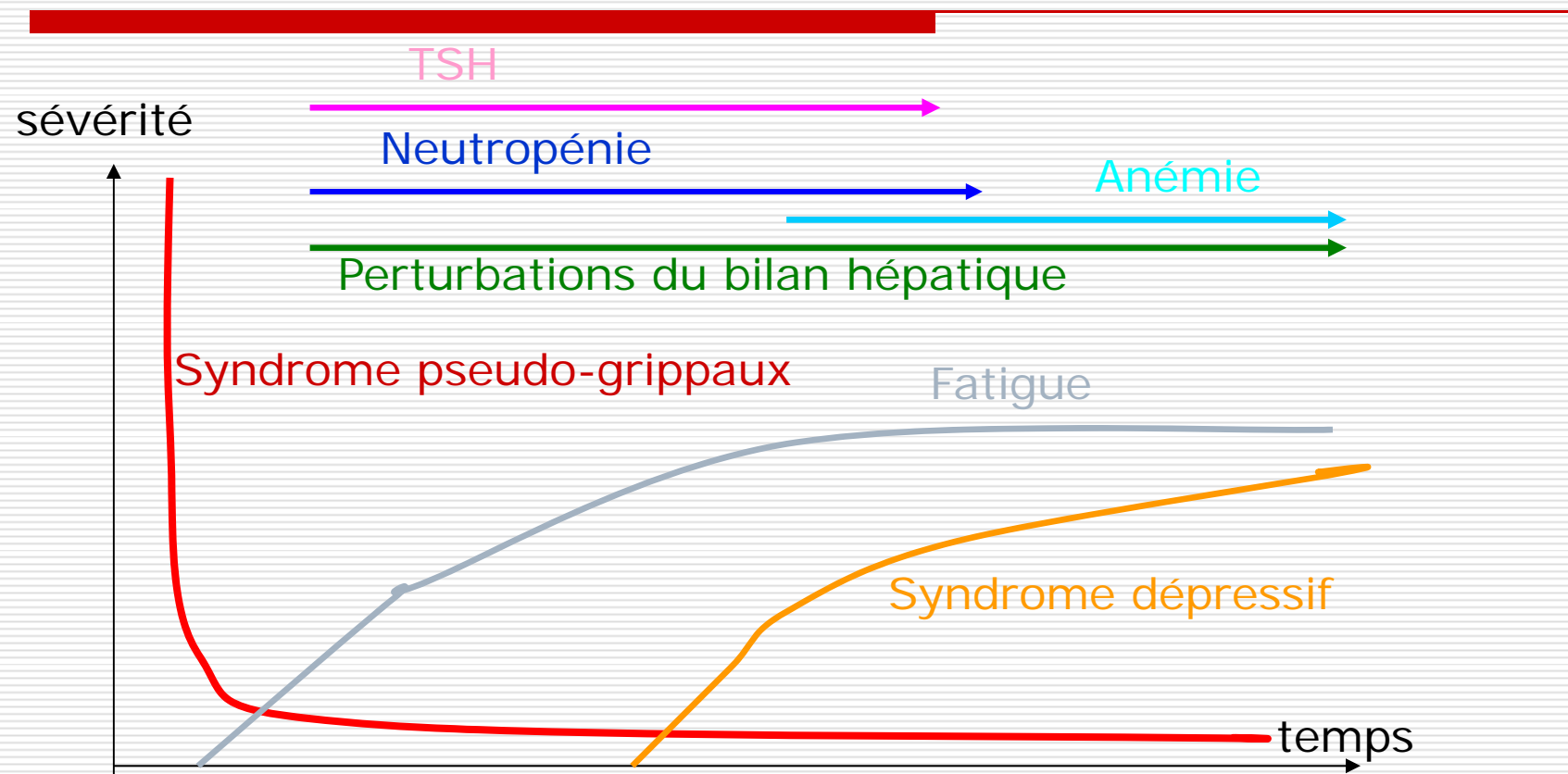
---

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 !

---

