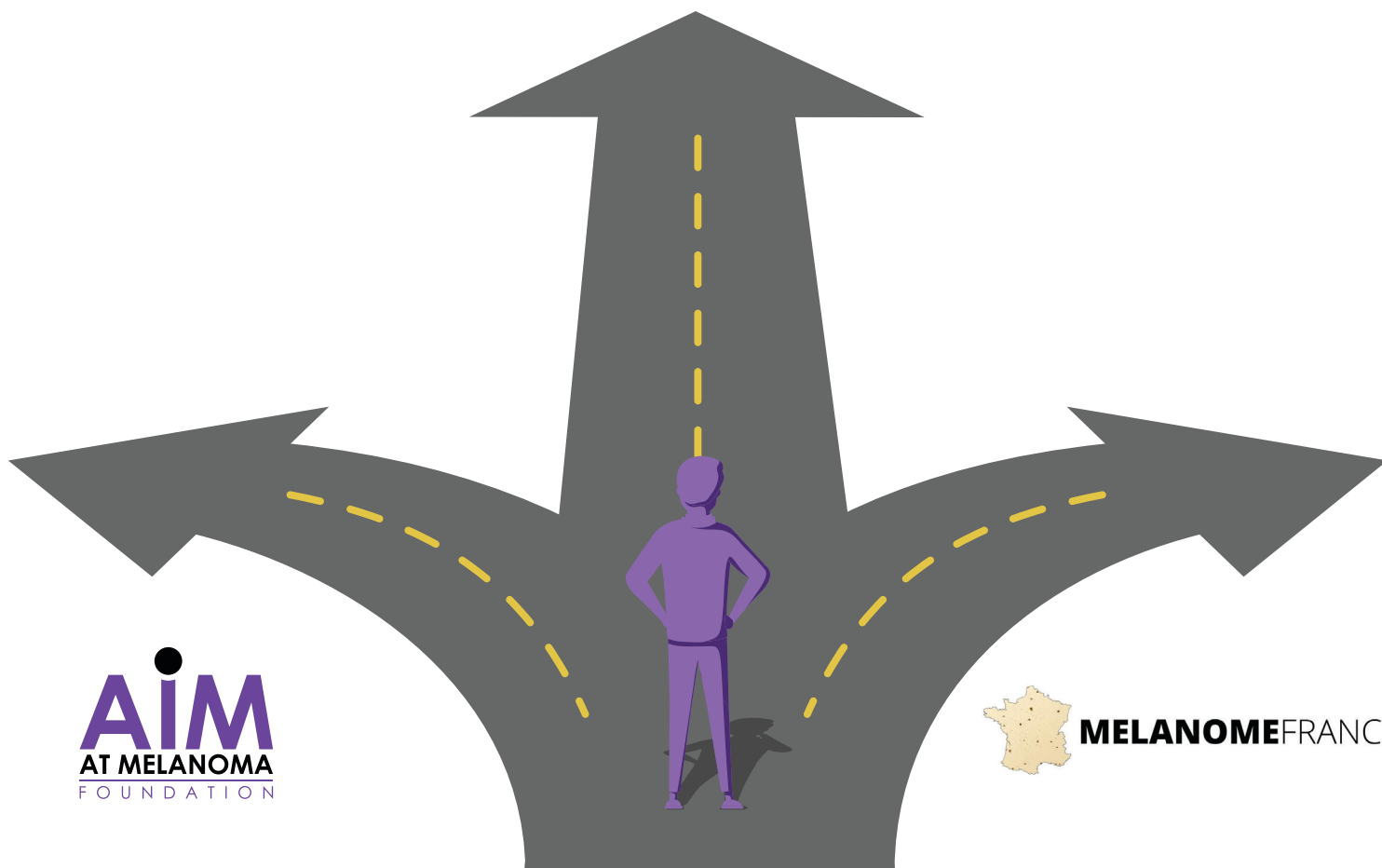


# Options pour le mélanome de stade III

Prendre la décision qui vous convient



# INTRODUCTION

Vous lisez ceci parce que vous, ou quelqu'un que vous aimez, avez eu un diagnostic de mélanome en stade III. Faire face à un diagnostic de mélanome peut être une expérience difficile à vivre et vous (ou votre proche) avez probablement déjà subi une intervention chirurgicale pour enlever la tumeur maligne. Le mélanome reste cependant considéré comme une maladie présentant un risque élevé de réapparition (récidive) ou de propagation. La bonne nouvelle est qu'il existe maintenant plusieurs options disponibles pour vous, dont des traitements qui peuvent aider à réduire le risque de réapparition de votre mélanome, en plus de la surveillance active et rapprochée. En effet, des traitements récents ont été testés chez des patients atteints de mélanome présentant un cancer d'un stade plus avancé que le vôtre, ce qui a permis d'en apprendre davantage sur leurs utilisations possibles. Depuis, ils ont été testés chez des patients atteints d'un mélanome de stade III, après intervention chirurgicale (donc votre stade) et ces études ont notamment révélé une aide à réduire le risque de réapparition du mélanome chez ces patients. ***Ce type de traitement est appelé « traitement adjuvant » parce qu'il est donné après le traitement primaire (qui dans votre cas est la chirurgie) et c'est un traitement par médicaments.***

Ce guide est donc conçu pour vous donner des informations sur le diagnostic qui vous a été fait, les options disponibles et la manière dont vous pouvez évaluer les options, avec votre équipe d'oncologie, pour prendre la décision qui vous convient. Il explore les sujets suivants:

●	COMPRENDRE LES RISQUES	2
●	POURQUOI LES PATIENTS DE STADE III PRÉSENTENT-ILS UN RISQUE ÉLEVÉ DE RÉCIDIVE ET POURQUOI DEVRAIENT-ILS ENVISAGER UN TRAITEMENT ?	4
●	OPTIONS POUR LE MÉLANOME DE STADE III	5
○	Traitement ciblé	5
○	Immunothérapie	6
○	Surveillance active	7
●	QUELLE EST L'EFFICACITÉ DE CES MÉDICAMENTS	8
●	LES EFFETS SECONDAIRES DES MÉDICAMENTS	11
●	AUTRES CONSIDÉRATIONS	17
○	Administration des médicaments	17
○	Fertilité/Planification familiale	19
●	ÉVALUER LES DIFFÉRENTES OPTIONS	20
●	MES RESSOURCES	23
●	LECTURES COMPLÉMENTAIRES CLASSEMENTS DE STADES	25
●	REMERCIEMENTS	31

# COMPRENDRE VOS RISQUES

Votre stade de mélanome influe sur l'évolution prévisionnelle de votre maladie. Les stades du mélanome sont divisés en 4 groupes:

**Le stade 0** est un mélanome mince qui n'a pas pénétré (envahi) les couches profondes de la peau (in situ) et qui n'est pas mesurable.

**Les stades I et II** sont des mélanomes qui se limitent à la peau. L'épaisseur de ces mélanomes varie et la peau recouvrant le mélanome peut être ulcérée ou non ulcérée. Les mélanomes plus épais et les mélanomes ulcérés présentent un risque plus important de récurrences.

**Le stade III** est un mélanome qui s'est propagé à partir du site d'origine de votre mélanome (mélanome primaire) à un ou plusieurs **ganglions lymphatiques se trouvant** à proximité, ou à la peau/au tissu situé entre les deux. Le mélanome de stade III est également divisé en 4 sous-groupes, A, B, C et D.

Pour plus d'informations sur la classification des classements de stades, reportez-vous à la section **LECTURES COMPLÉMENTAIRES SUR LES STADES**.

**Le stade IV** est un mélanome qui s'est étendu au-delà des ganglions lymphatiques régionaux, dans des sites éloignés tels que les poumons, le foie, le cerveau.

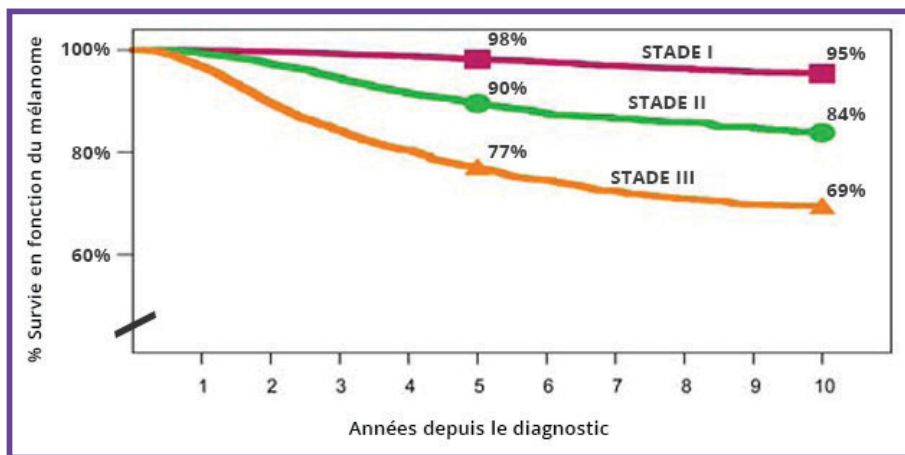
Une courbe de survie est souvent établie pour les évaluations du pourcentage de patients en vie, entre 1 et 10 ans après le diagnostic, selon le stade et/ou les traitements. Les graphiques 1 et 2 montrent la probabilité de survie au mélanome pendant 5 ou 10 ans (survie en fonction du mélanome). Les patients qui meurent d'autres causes ne sont pas inclus dans ce nombre. N'oubliez pas que les taux de survie sont des moyennes estimées basées sur des cas passés, mais ne prédisent pas nécessairement votre survie individuelle. Chaque personne et chaque cas sont différents et de nombreux facteurs contribuent à la survie. Vous pouvez discuter de ces courbes avec votre équipe d'oncologie. Nota bene: Les courbes de survie entre 1 et 10 ans ne veulent pas dire que les patients meurent après 10 ans, c'est juste un temps donné pour pouvoir obtenir des comparaisons sur une même échelle. Vous pouvez discuter de ces courbes avec votre équipe d'oncologie.

## MOTS CLÉS :

**Ganglions lymphatiques:** Petites structures en forme de haricot contenant des globules blancs qui combattent les maladies. Ils sont situés dans tout le corps, mais principalement dans les aisselles, l'aîne et le cou.

**Ulcéré:** Terme utilisé pour décrire le moment où la couche supérieure de la peau d'une tumeur de mélanome est endommagée.

(écorchée, cassée, manquante...)



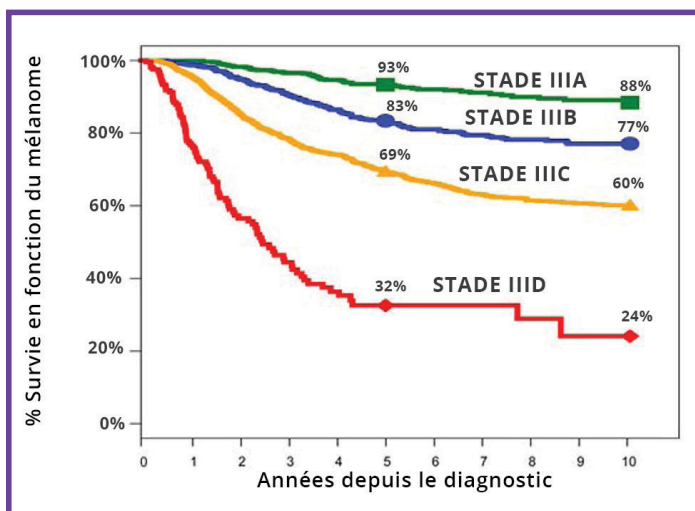
Graphique 1

Graphique 1. Les différences de taux de survie en fonction du mélanome des mélanomes de stades I, II et III Selon la 8<sup>ème</sup> édition de l'AJCC (Edition Cancer Staging Form). Adapté de Gershenwald et al. 2017.

Comme vous pouvez le voir sur ce graphique, après 10 ans :

- 95% des patients de stade I sont vivants
- 84% des patients de stade II sont vivants
- 69% des patients de stade III sont vivants.

Le stade III a un résultat relativement faible par rapport au mélanome de stade I ou II.



Graphique 2

Graphique 2. Les différences au sein du stade III, votre stade. Le stade III est divisé en stades IIIA, IIIB, IIIC et IIID (l'AJCC). Adapté de Gershenwald et al. 2017.

Stade	Survie en fonction du mélanome	
	5 ans	10 ans
<b>Stade IIIA</b>	93%	88%
<b>Stade IIIB</b>	83%	77%
<b>Stade IIIC</b>	69%	60%
<b>Stade IIID</b>	32%	24%

Graphique 3

Graphique 3. Met en évidence les différences de survie pour les différents sous-stades du stade III (l'AJCC). Adapté de Gershenwald et al. 2017.

Récemment, une étude allemande du registre central des mélanomes malins (CMMR) a évalué les taux de survie de 1553 patients avec un diagnostic de mélanome de stade III de 2000 à 2012. Les chercheurs ont trouvé des taux de survie généralement plus mauvais pour les patients de ce groupe (et d'autres groupes européens) comme par rapport à ceux rapportés par l'AJCC par stade. Par exemple, dans le groupe CMMR vs AJCC, la survie à 5 ans pour le stade IIIa était de 80% vs 93%. Pour le stade IIIb, il était de 75% contre 83%. Des résultats similaires ont été observés pour la survie à 10 ans et pour le stade III en général et dans les sous-étapes plus avancées.

Dans le groupe du stade III, les taux de survie s'aggravent généralement à mesure que l'on passe du stade IIIA au stade IIID. C'est pourquoi il est important que vous discutiez avec votre équipe d'oncologie de votre stade et de vos risques individuels.

# POURQUOI LES PATIENTS DE STADE III PRÉSENTENT-ILS UN RISQUE ÉLEVÉ DE RÉCIDIVE ET POURQUOI DOIVENT-ILS ENVISAGER UN TRAITEMENT?

Le mélanome à haut risque est un mélanome qui a une forte probabilité de **réapparition** ou de propagation même après avoir été enlevé chirurgicalement. **Dans l'ensemble, les patients atteints de mélanome de stade III ont un risque de récurrence de 68% sur une période de 5 ans. Cela signifie que 2 personnes sur 3 auront une récurrence.** C'est pour cette raison que les patients de stade III doivent envisager un traitement adjuvant (supplémentaire à la chirurgie).

L'idée que le cancer pourrait revenir ou se propager est inquiétante pour vous, car on vous a peut-être dit "tout a été enlevé." C'est vrai, tout ce qui pouvait être vu a été enlevé. Cependant, ce qui peut rester est ce que votre équipe médicale ne peut pas voir. Malheureusement, certaines cellules de mélanome se sont peut-être propagées loin de la première tumeur et sont toujours dans votre corps. Bien que votre équipe médicale ait fait de son mieux pour éliminer tout le cancer qui est visible, il n'est techniquement pas possible de trouver dans tout votre corps des cellules cancéreuses qui ont pu s'échapper et se cacher. Les traitements adjuvants sont conçus pour éradiquer ces cellules !

- Soit en interférant avec les processus naturels cellulaires, que les cellules elles-mêmes utilisent pour grandir et se multiplier
- Soit en aidant votre propre système immunitaire à les traquer et à les détruire.

Nous pouvons ainsi éviter la propagation ou le retour du cancer.

Les sections suivantes vous fourniront des renseignements sur les options de traitement en adjuvant possibles. Nous espérons qu'elles pourront vous aider à décider de ce qui est préférable pour vous, en partenariat avec votre oncologue.

## MOTS CLÉS :

**Récurrence:** Le mélanome revenu après le traitement (ici chirurgical).

# OPTIONS POUR LE MÉLANOME DE STADE III

Vous allez maintenant travailler avec votre équipe d'oncologie pour connaître les suites possibles après chirurgie, pour un mélanome de stade III. Traitement ciblé, immunothérapie ou surveillance active (aucun médicament utilisé pour cette dernière solution).

1. Pour déterminer si une thérapie ciblée est une option possible pour vous, un test est effectué sur la tumeur primaire extraite chirurgicalement, pour rechercher un marqueur appelé *BRAF*.

Si le test *BRAF* est positif, cela indique que votre tumeur a révélé une mutation du gène *BRAF*, ce qui vous rend admissible pour un traitement par thérapie ciblée (anti *BRAF*). Si le test est négatif, ce traitement ne présentera aucun intérêt pour vous et ne vous sera donc pas proposé

2. L'immunothérapie, est un produit qui utilise des molécules conçus pour "réveiller" le système immunitaire de votre corps afin de combattre les cellules cancéreuses restantes. Vous êtes admissible pour l'immunothérapie, quel que soit le statut *BRAF* de votre tumeur, positive ou négative.
3. Enfin, la troisième option qui est recommandée quoi qu'il en soit, est la surveillance active et rapprochée, aucun médicament, mais vous devez vous auto surveiller attentivement et programmer des visites régulières avec votre équipe d'oncologie afin de détecter une éventuelle récurrence de votre mélanome à un stade que l'on appelle précoce, c'est-à-dire, avant qu'il ne devienne envahissant.

Quels en sont les avantages et les inconvénients?

Nous allons développer, ci-après, chacune de ses possibilités.

## TRAITEMENT CIBLÉ

Les kinases *BRAF* et MEK sont des enzymes protéiques essentielles au développement des cellules de mélanome. Environ la moitié des patients atteints de mélanome ont une forme mutée de code pour la protéine *BRAF* dans leurs tumeurs. Cela s'appelle avoir une mutation *BRAF*.

Pour les patients atteints d'une mutation *BRAF*, il est possible d'utiliser une combinaison de 2 médicaments oraux (par la bouche) appelés Tafinlar® (dabrafenib) et Mekinist® (trametinib) comme traitement adjuvant. Lorsqu'ils sont administrés ensemble, ces médicaments peuvent aider à bloquer ces protéines et à empêcher le développement du mélanome, ce sont des traitements anti *BRAF*, anti MEK. Rappelez-vous, ces médicaments ne fonctionnent que chez les personnes qui ont un test positif à la mutation *BRAF*.

### MOTS CLÉS :

**Mutation:** Modification de la structure d'un gène qui entraîne souvent une modification de la protéine et donc une déviation de sa fonction première.

Tafinlar + Mekinist est approuvé pour les patients atteints d'un mélanome de stade III qui a été enlevé par voie chirurgicale et qui s'est révélé positif pour la mutation *BRAF*. Il n'est pas approuvé pour les patients qui n'ont pas la mutation *BRAF* (tumeurs de **type sauvage**). Par conséquent, il est essentiel de savoir si la tumeur a cette mutation génétique avant de choisir un traitement.

Le test de la mutation *BRAF* nécessite qu'un échantillon de votre tumeur de mélanome soit traité de manière spécifique. Idéalement, votre mélanome devrait être testé pour la mutation *BRAF* avec un test approuvé afin de garantir que votre équipe médicale a accès aux informations nécessaires et pour faciliter le remboursement.

Étant donné que l'utilisation de Tafinlar+Mekinist pour le traitement adjuvant est encore une option de traitement relativement nouvelle, votre équipe médicale n'a peut-être pas commandé le test.

Vous devez vérifier avec eux pour voir s'il a été commandé. Si ce n'est pas le cas, **vous devez demander à être testé pour la mutation *BRAF* avant de discuter de vos options** avec votre oncologue. Les équipes d'oncologie sont devenues plus habiles à gérer ces situations difficiles avec plus d'expérience et d'options de test.

Parfois, la tumeur n'est pas assez grande pour effectuer le test. Votre oncologue sera en mesure de vous le dire et de discuter avec vous des autres suites possibles (immunothérapie par exemple).

## IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie est un traitement qui donne à votre système immunitaire plus de capacité pour combattre votre cancer. Chaque jour, notre système immunitaire reconnaît les choses dangereuses pour notre corps—les cellules cancéreuses, les envahisseurs étrangers comme les bactéries et certains virus— il les traque pour les détruire. Cependant, certaines cellules cancéreuses (comme celles du mélanome) sont capables d'éviter ou de freiner notre système immunitaire, l'empêchant ainsi de faire son travail correctement. Le système immunitaire peut même être amené à ne pas pouvoir reconnaître ces cellules cancéreuses, ce qui peut expliquer pourquoi elles peuvent continuer à croître et à se multiplier.

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (l'immunothérapie) enlèvent les freins du système immunitaire pour lui permettre d'identifier et de détruire toutes les cellules cancéreuses. Les inhibiteurs PD-1 et les inhibiteurs CTLA4 sont deux types d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Les inhibiteurs PD-1 ( Opdivo et Yervoy) ont généralement moins d'effets secondaires graves par rapport aux inhibiteurs CTLA4, tels que Yervoy® (appelé aussi ipilimumab). Il est également à noter que dans le cadre d'un essai clinique, Opdivo® (appelé aussi nivolumab) l'évaluation a permis de mieux prévenir les récurrences du cancer de stade III qu'avec l'anti CTLA4 Yervoy. Opdivo est un inhibiteur PD-1 approuvé aujourd'hui, par la haute autorité de santé pour le traitement adjuvant du mélanome. Keytruda® (pembrolizumab), un autre inhibiteur PD-1, a récemment été approuvé pour le traitement adjuvant.



## LA SURVEILLANCE ACTIVE

Dans certains cas, vous et votre oncologue pouvez décider que la **surveillance active** est la meilleure solution pour vous, sans avoir recours à des traitements. La surveillance active consiste à vous surveiller étroitement pour déceler une éventuelle récurrence du mélanome le plus tôt possible.

Peut-être que votre tumeur primaire présente un risque de récurrence relativement faible ou que vous avez des problèmes de santé et craignez de ne pas pouvoir tolérer le traitement. Sous surveillance active, vous ne recevrez donc pas de traitement adjuvant mais passerez des examens et des tests de façon régulières pour détecter toute propagation ou récurrence de cancer.

Les suivis peuvent comprendre:

- Plusieurs fois par an, des examens physiques sont effectués, votre peau est examinée ainsi que vos ganglions lymphatiques
- Des examens d'imagerie comme une **échographie**, un scanner, une radiographie, une **tomodensitométrie (CT)**, une **TEP/CT** ou une **imagerie par résonance magnétique (IRM)**, pour voir s'il y a des signes de mélanome dans vos ganglions lymphatiques ou dans d'autres parties de votre corps
- Votre équipe d'oncologie peut également recommander des tests génétiques si vous avez eu plusieurs mélanomes invasifs ou s'il y a des antécédents de mélanome dans votre famille. Ce test peut permettre à votre équipe médicale de définir une stratégie de suivi peut-être plus appropriée pour vous

### MOTS CLÉS :

**Surveillance active:** Un plan de gestion de la maladie qui consiste à surveiller de près l'état du patient et à effectuer des examens et des tests à intervalles réguliers pour déterminer si l'état évolue. Le traitement sera envisagé si la maladie progresse (dans ce cas, le mélanome récidive ou se propage).

**Échographie:** Un scanner d'imagerie qui utilise des sons ou des vibrations pour créer une image des parties internes du corps.

**Tomodensitométrie (CT):** Une technique de scanner qui utilise des rayons X sous différents angles pour créer une image en 3 dimensions de l'intérieur du corps.

**Tomographie par émission de positrons (TEP)/CT:** Une méthode d'imagerie qui associe la tomodensitométrie à un autre test d'imagerie nucléaire (TEP) pour fournir des informations détaillées sur la structure (CT) et la fonction (TEP) des cellules et des tissus dans le corps. Ce test est utile pour trouver et classer les tumeurs.

**Imagerie par résonance magnétique (IRM):** Technique de scanner utilisant des aimants et des ondes radio pour générer des images des organes du corps.



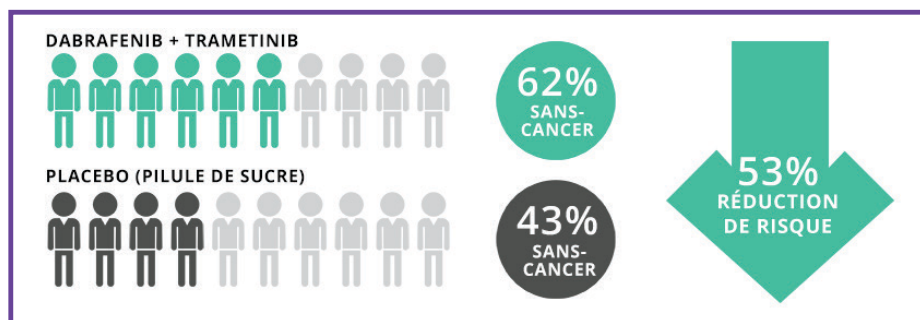
# QUELLE EST L'EFFICACITÉ DE CES MÉDICAMENTS

Les oncologues ont différentes façons d'évaluer l'efficacité des médicaments anticancéreux. Tout d'abord, ils regardent généralement combien de personnes sont encore en vie après 5 ans et après 10 ans. C'est ce qu'on appelle l'avantage **global de survie**, c'est-à-dire la durée de vie d'une personne qui suit l'un de ces traitements, que le cancer soit revenu ou non. L'autre méthode consiste à examiner la **survie sans récurrence** (ou survie sans maladie), c'est-à-dire la durée pendant laquelle une personne peut vivre sans que son cancer ne récidive. Il est important de garder à l'esprit que le traitement ciblé n'a pas été comparé directement (tête-à-tête) à l'immunothérapie du mélanome de stade III.

## TRAITEMENT CIBLÉ

Pour un traitement ciblé, un essai a comparé l'association Tafinlar+Mekinist à un placebo (pilule de sucre). Cette étude a porté sur 870 patients atteints de mélanome de stade III porteurs de la mutation *BRAF*. Une moitié des patients a reçu le traitement combiné et l'autre moitié un placebo.

Comme le montre le graphique 4, après 2,8 ans, 62% des patients recevant la combinaison n'avaient pas de mélanome, contre 43% des patients recevant le placebo. Dans l'ensemble, le risque de récurrence du mélanome chez les patients traités avec la combinaison en adjuvant a été réduit de 53% par rapport au placebo.



Graphique 4. Les résultats de l'essai adjuvant Tafinlar+Mekinist vs placebo chez des patients dont le mélanome a été enlevé chirurgicalement et qui présentent un risque élevé de récurrence. Adapté de Long et al. 2017.

Graphique 4

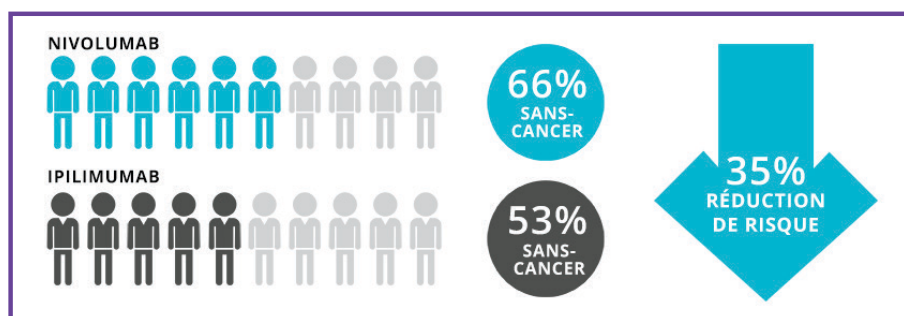
Cet avantage est en cours—des résultats récents montrent qu'après 5 ans, 52% des patients traités par l'association étaient toujours sans mélanome, contre 36% de ceux qui avaient reçu le placebo. Cependant, les enquêteurs n'ont pas été en mesure de faire une déclaration définitive sur l'effet sur la survie à long terme, car il n'y avait pas assez d'événements (décès) pour tirer une conclusion.

# IMMUNOTHÉRAPIE

## Opdivo

Pour l'approbation d'Opdivo, un essai a comparé Opdivo à Yervoy. Cet essai a porté sur 906 personnes qui avaient un mélanome dans leurs ganglions lymphatiques (stade III, mais excluant le stade IIIa) ou des métastases à distance (stade IV) qui ont été enlevées par chirurgie.

Comme le montre le graphique 5, après 18 mois, 66% des patients traités par Opdivo n'avaient pas de mélanome, contre 53% des patients traités par Yervoy. Dans l'ensemble, le risque de récurrence du mélanome a été réduit de 35% chez les patients traités par Opdivo par rapport à Yervoy. Il est important de rappeler que cette étude a comparé Opdivo à un médicament déjà reconnu pour son efficacité dans ce contexte (Yervoy) et non à un placebo. Il y avait aussi des personnes dans cette étude qui avaient un mélanome de stade IV, qui est une maladie plus avancée. Il faudra plus de temps pour voir s'il y aura une amélioration de la survie globale avec Opdivo par rapport à Yervoy.



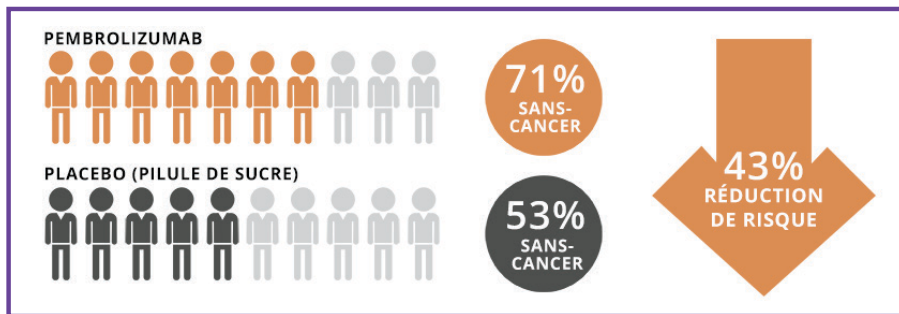
Graphique 5. Les résultats de l'essai Opdivo par rapport à Yervoy chez des patients atteints d'un mélanome enlevé par chirurgie complètement et présentant un risque élevé de récurrence. Adapté de Weber et al. 2017.

Graphique 5

Au suivi de 4 ans, 52% des patients traités par Opdivo étaient sans cancer, tandis que 41% des patients recevant l'ipilimumab étaient sans cancer.

## Keytruda

Pour l'approbation de Keytruda, un essai a comparé Keytruda à un placebo (pilule de sucre). Cet essai concernait 1 019 personnes atteintes d'un mélanome des ganglions lymphatiques (certains patients de stade IIIA ainsi que ceux atteints d'une maladie de stade III plus sévère) enlevé par chirurgie. Comme le montre le graphique 6, à 18 mois, 71% des patients traités par Keytruda n'avaient plus de cancer, tandis que 53% des patients traités par le placebo n'avaient plus de cancer. Dans l'ensemble, le risque de récurrence du mélanome chez les patients traités avec Keytruda a été réduit de 43% par rapport au placebo.



Graphique 6. Les résultats de l'essai Keytruda par rapport au placebo chez des patients atteints d'un mélanome de stade III enlevé complètement par chirurgie. Adapté de Eggermont 2018.

Graphique 6

Au recul de 3 ans, l'effet s'est maintenu: 64% des patients traités par Keytruda étaient sans cancer, contre 44% pour ceux traités par placebo. La survie globale n'a pas été rapportée.

## ÉTAPES DE LA PRISE DE DÉCISION:

- Si vous avez la mutation *BRAF*, vous pouvez être accepté pour un traitement ciblé ou une immunothérapie. Nous ne savons pas encore s'il est préférable que les patients de stade III muté *BRAF* reçoivent un traitement ciblé ou une immunothérapie
- Pour l'immunothérapie et la thérapie ciblée (pour les mélanome muté *BRAF*), nous ne savons pas encore quels patients répondront bien à ces médicaments et lesquels ne répondront pas bien, ni pourquoi
- Opdivo a reçu l'approbation pour tous les patients atteints d'un mélanome de stade III qui a été enlevé chirurgicalement, bien que l'essai clinique n'ait pas inclus le stade IIIA.
- Keytruda a reçu l'approbation pour tous les patients atteints d'un mélanome de stade III qui a été enlevé chirurgicalement. Il a été testé sur certains mélanomes de stade IIIA ainsi que sur des maladies plus sévères de stade III
- Il est important de ne pas regarder uniquement les instantanés des données que nous vous avons fourni et d'essayer de comparer les traitements. Ces essais ont été effectués auprès de groupes de personnes différents à des moments différents, et ces essais ont été organisés différemment. Nous ne vous montrons également qu'une partie des données. Il est important d'avoir une conversation avec votre équipe d'oncologie sur les données et ce que cela signifie pour vous

# LES EFFETS SECONDAIRES DES MÉDICAMENTS

## TRAITEMENT CIBLÉ

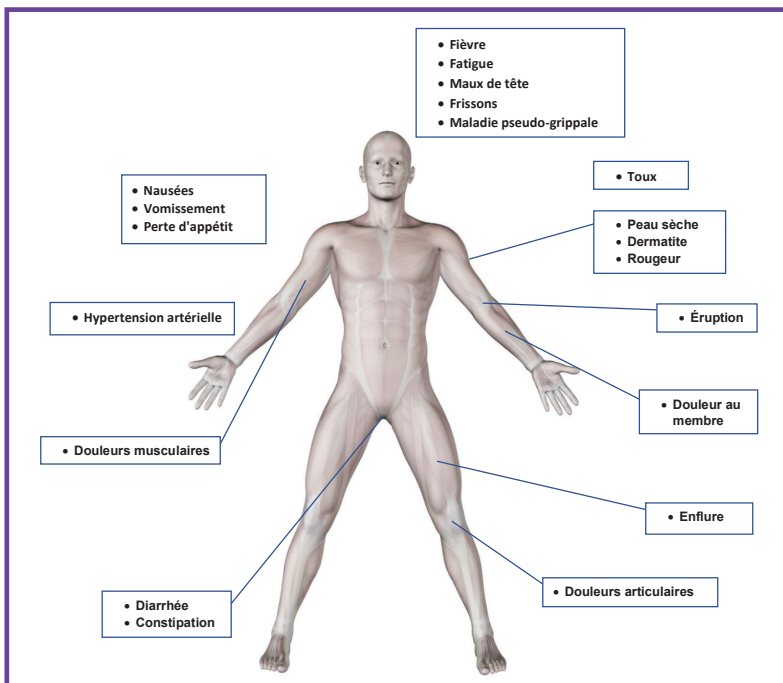
La Thérapie ciblée a un ensemble d'effets secondaires. Dans l'essai clinique ayant conduit à l'approbation de Tafinlar+Mekinist en traitement de Bi-thérapie ciblée en adjuvant, 97% des patients traités par Tafinlar+Mekinist ont signalé avoir eu au moins un effet indésirable. Les effets secondaires fréquents de Tafinlar+Mekinist sont illustrés aux graphiques 7 et 8.

Graphique 7. Les effets indésirables fréquents associés à Tafinlar+Mekinist et le pourcentage de patients les subissant au cours des essais cliniques. Ces effets secondaires sont énumérés dans l'ordre décroissant du plus fréquent au moins fréquent. D'après les renseignements thérapeutiques du fabricant.

### Les effets secondaires fréquents de Tafinlar+Mekinist

- Fièvre (63%)
- Fatigue (59%)
- Nausées (40%)
- Maux de tête (39%)
- Frissons (37%)
- Éruption cutanée (37%)
- Diarrhée (33%)
- Vomissements (28%)
- Douleurs articulaires (28%)
- Douleurs musculaires (20%)
- Toux (17%)
- Maladie pseudo-grippale (15%)
- Douleur aux membres (14%)
- Enflure (13%)
- Peau sèche (13%)
- Dermatite de type acnéique (12%)
- Constipation (12%)
- Hypertension artérielle (11%)
- Perte d'appétit (11%)
- Rougeur (11%)

Graphique 7



Graphique 8. Image du corps montrant les effets secondaires fréquents liés au traitement ciblé.

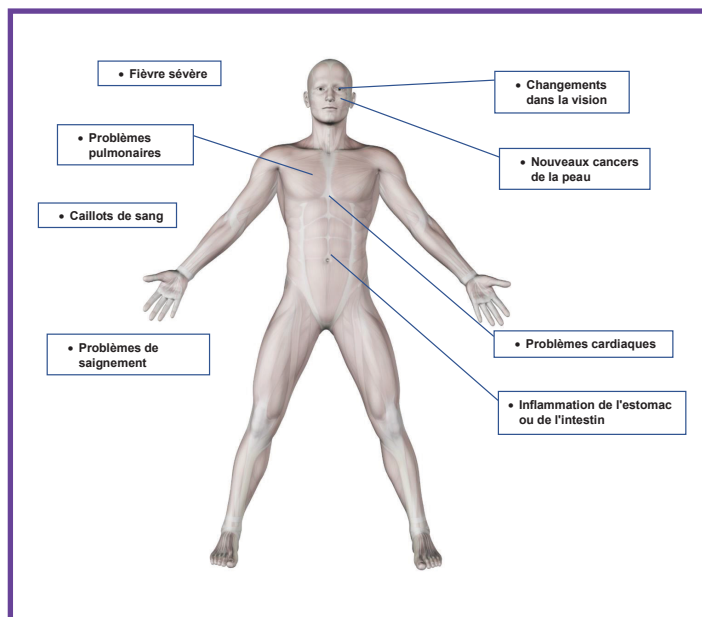
Graphique 8

Les thérapies ciblées ont tendance à provoquer des effets secondaires “gênants”, qui ne sont généralement pas Aussi graves et durables que ceux associés aux immunothérapies mais qui présentent néanmoins des difficultés (par exemple, la fièvre peut mettre le patient très mal à l’aise). Certains effets indésirables peuvent cependant se révéler très graves et doivent être signalés immédiatement pour bénéficier d’une prise en charge rapide. La gamme des effets secondaires graves est illustrée aux graphiques 9 et 10 ci-dessous. Il est à noter que la fièvre généralement associée à Tafinlar+Mekinist peut s’aggraver et entraîner de graves complications si elle n’est pas traitée rapidement. Dans l’étude de suivi de l’association Tafinlar/Mekinist utilisée pour le traitement adjuvant, il n’y avait aucune différence dans l’incidence ou la gravité des effets indésirables graves entre les patients traités par l’association et le placebo.

### Effets secondaires graves associés au traitement ciblé

- Problèmes de saignement (19%)
- Fièvre sévère (17%)
- Glycémie élevée (hyperglycémie) (<6% sévère ou mortelle)
- Problèmes cardiaques (y compris insuffisance cardiaque et problèmes de rythme cardiaque) (3%)
- Caillots de sang (2%)
- Problèmes oculaires (2%)
- Nouveaux cancers de la peau (<2%)
- Problèmes pulmonaires (<1%)
- Perforations de l’estomac ou de l’intestin (0,3%)
- Dégradation des globules rouges (anémie) chez les personnes atteintes d’une maladie relativement rare appelée déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Graphique 9



Graphique 10

Graphique 10. Image du corps montrant des effets graves associés à Tafinlar+Mekinist.

Graphique 9 . Effets secondaires graves associés Tafinlar+Mekinist et la fréquence de leur apparition dans le cadre du traitement adjuvant. Adapté des renseignements thérapeutiques du fabricant.

## COMMENT CES EFFETS SECONDAIRES SONT-ILS GÉRÉS?

Avec une thérapie ciblée, il est parfois possible de gérer un effet indésirable individuel avec des médicaments spécifiques (par exemple, Le paracétamol pour la fièvre) et des Soins de confort. D'autres fois, ces effets indésirables peuvent être gérés soit en diminuant la posologie, soit en arrêtant Quelques jours l'un des médicament ou les deux. Parfois, lorsque le ou les médicaments sont repris, la posologie est réduite. Dans de rares cas, il peut être nécessaire d'arrêter définitivement le traitement. Une fois que les patients arrêtent de prendre la thérapie ciblée, le médicament disparaît en quelques jours et les effets secondaires s'en vont également en plus ou en temps égal.

Le risque d'interactions médicamenteuses avec la thérapie ciblée peut devenir un problème car ces médicaments sont décomposés par une enzyme qui peut également décomposer d'autre médicaments. Vous devez donc impérativement avertir votre Oncologue si vous prenez ou devez être amenés à prendre d'autres substances médicamenteuses.\* Cela est particulièrement important si vous prenez des médicaments pouvant causer des arythmies cardiaques ou si vous prenez des contraceptifs hormonaux. Les interactions médicamenteuses posent moins de problèmes avec les immunothérapies, car elles ne sont pas décomposées par les mêmes enzymes agissant sur la plupart des autres médicaments.

\* Certains médicaments peuvent être obtenu sans ordonnance.

# IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie a un ensemble d'effets secondaires. Dans les essais cliniques Opdivo et Keytruda, la plupart des patients présentaient des effets indésirables pouvant être liés au traitement. Des effets indésirables graves, voire mortels, sont survenus chez moins de 20% des patients. Le graphique 11 énumère les effets indésirables fréquents associés à Opdivo, le graphique 12, ceux associés à Keytruda, et le graphique 13, une image du corps présentant ces effets indésirables.

## Effets indésirables fréquents associés à Opdivo

- Sensation de fatigue (57%)
- Diarrhée (selles molles) (37%)
- Eruption cutanée (35%)
- Douleur dans les muscles, les os (32%)
- Démangeaisons de la peau (28%)
- Maux de tête (23%)
- Nusées (23%)
- Infection des voies respiratoires supérieures (22%)
- Douleurs à l'estomac (21%)
- Toux (19%)
- Douleurs articulaires (19%)
- Faible fonction thyroïdienne (12%)
- Vertiges (11%)
- Essoufflement (10%)
- Constipation (10%)

Graphique 11. Les effets indésirables fréquents associés à l'immunothérapie et le pourcentage de patients les subissant au cours des essais cliniques. Ces effets secondaires sont énumérés dans l'ordre décroissant du plus fréquent au moins fréquent. Adapté des renseignements thérapeutiques du fabricant.

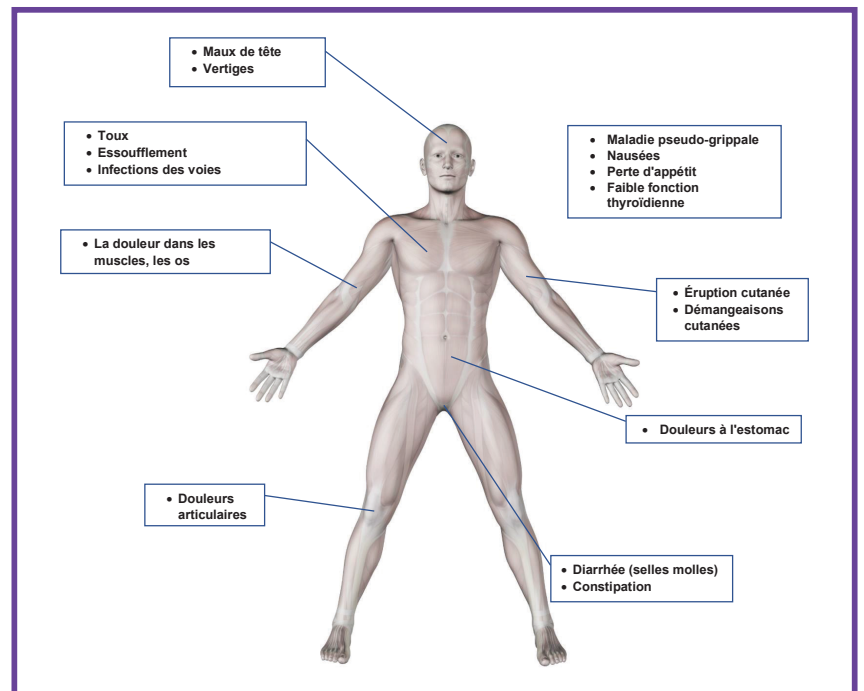
Graphique 11

## Effets indésirables fréquents associés à Keytruda

- Diarrhées (selles molles) (28%)
- Démangeaisons/peau qui gratte (19%)
- Nausées (17%)
- Douleurs articulaires (16%)
- Hypothyroïdie (15%)
- Toux (14%)
- Eruption cutanée (13%)
- Faiblesse musculaire (11%)
- Etat grippale (11%)
- Perte de poids (11%)
- Hyperthyroïdie (10%)

Graphique 12. Les effets indésirables fréquents associés à Keytruda et le pourcentage de patients les subissant au cours des essais cliniques. Ces effets secondaires sont énumérés dans l'ordre décroissant du plus fréquent au moins fréquent. Adapté des renseignements thérapeutiques du fabricant.

Graphique 13. Image du corps montrant les effets secondaires fréquents liés



Graphique 13



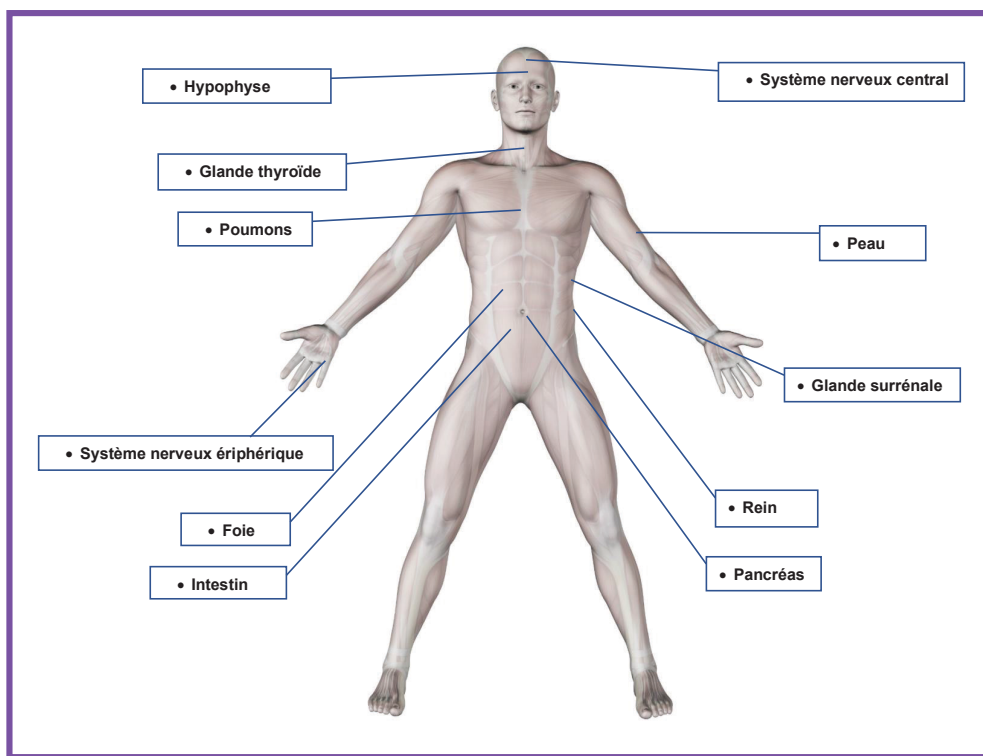
Comme mentionné précédemment, l'immunothérapie libère le système immunitaire du corps pour lutter contre le cancer. Pour cette raison, le système immunitaire peut se renforcer et attaquer n'importe quel organe ou tissu. Cela signifie que si vous recevez une immunothérapie, vous pouvez avoir un ensemble d'effets secondaires affectant n'importe quelle partie de votre corps. En outre, ces effets indésirables étant dus à des modifications de votre système immunitaire et non directement au médicament, ils peuvent survenir à tout moment du traitement ou même après la fin du traitement.

Les effets secondaires potentiellement graves de l'immunothérapie peuvent mettre la vie en danger. Ces effets secondaires sont illustrés au graphique 14. Le graphique 15 montre une image corporelle avec les organes et les systèmes d'organes pouvant être affectés. Cette liste n'est pas complète—comme mentionné ci-dessus, n'importe quel organe ou système du corps peut être affecté. Dans le suivi des études adjuvantes sur Opdivo and Keytruda, certains patients ont éprouvé des effets secondaires tardifs après l'arrêt du traitement.

Effets secondaires potentiellement graves	Taux d'effets indésirables global (% de patients affectés)	Taux d'effets indésirables grave ou mettant la vie en danger (% de patients affectés)
<b>Problèmes de peau</b> (comme des éruptions cutanées et des démangeaisons)	Jusqu'à 40%	Moins de 2%
<b>Problèmes intestinaux</b>		
<b>Diarrhées</b> pouvant entraîner une déshydratation	8% à 20%	Moins de 2%
<b>Colites</b> (inflammation du côlon)	1% à 3%	Moins de 1%
<b>Problèmes hormonaux</b>		
<b>Thyroïde</b> (plus fréquent)	3% à 10%	Moins à 1%
<b>Autres endocrinopathies</b> du pancréas (diabète), des glandes surrénales ou de l'hypophyse (centre de contrôle du cerveau)	Moins de 3%	Moins de 3%
<b>Problèmes de foie</b>	Moins de 10%	Moins de 1%
<b>Problèmes pulmonaires</b> (appelés pneumonite)	1% à 6%	1% à 2%
<b>Problèmes neurologiques</b> (y compris l'inflammation du cerveau)	Moins de 3%	Moins de 1%
<b>Problèmes rénaux</b>	Moins de	Moins de 1%

Graphique 14

Graphique 14. Les effets secondaires graves qui peuvent survenir avec une immunothérapie. Les taux d'effets indésirables sont donnés à partir d'essais cliniques; ils peuvent être plus élevés en réalité. Ils sont généralement regroupés du plus fréquent au moins fréquent.



Graphique 15. Organes et systèmes d'organes affectés par l'immunothérapie. Le résultat peut être des effets secondaires graves.

Graphique 15

## COMMENT CES EFFETS SECONDAIRES SONT-ILS GÉRÉS?

En immunothérapie, il n'est généralement pas recommandé de réduire la posologie. La gestion des effets secondaires implique généralement l'arrêt de l'immunothérapie, le temps de les gérer. Dans de nombreux cas, les corticostéroïdes sont utilisés pour calmer le système immunitaire qui s'est emballé. Ensuite le traitement est repris. Le traitement pourra toutefois être complètement arrêté en cas d'effets secondaires de très haut grade.

## ÉTAPES DE LA PRISE DE DÉCISION:

- L'immunothérapie peut entraîner des effets secondaires hormonaux gérables, mais vous devrez utiliser des hormones de remplacement toute votre vie. Beaucoup d'autres effets secondaires sont réversibles, bien que dans certains cas, des patients souffrent de problèmes permanents du foie, des reins ou d'autres organes. De plus, des effets indésirables peuvent survenir longtemps après la fin du traitement d'immunothérapie, comme les maladies auto-immunes chroniques.

# AUTRES CONSIDÉRATIONS

## ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS

Pour un traitement adjuvant de Thérapie ciblée, vous prendrez des gélules/comprimés, deux fois par jour, à intervalles réguliers de 12h, incluant des plages de jeûnes, pour une période pouvant aller jusqu'à 1 an, à condition que vous tolériez l'association et que le mélanome ne revienne pas avant la fin de période. Un rendez-vous trimestriel sera prévu en service hospitalier, pour une auscultation de votre peau, et possiblement des examens d'imagerie, comme une échographie ou un scanner, par exemple.

Opdivo est administré par perfusion intraveineuse (IV) dans le bras, dans un centre hospitalier au sein d'un service dédié. Le médicament est généralement administré toutes les 2 semaines (mais peut l'être, à un dosage différent, toutes les 4 semaines) et sera poursuivi aussi longtemps que vous le tolérerez. Le mélanome ne reviendra pas, durant cette période. La perfusion dure 30 ou 60 minutes et est généralement associée à une auscultation de votre peau et d'un bilan sanguin.

Keytruda est administré par perfusion intraveineuse dans le bras, dans un centre hospitalier au sein d'un service dédié. Le médicament est généralement administré toutes les 3 semaines (mais peut l'être, à un dosage différent, toutes les 6 semaines) et sera poursuivi aussi longtemps que vous le tolérerez, le mélanome ne reviendra pas, durant cette période. La perfusion dure 30 minutes et est généralement associée à une auscultation de votre peau et d'un bilan sanguin.

Les perfusions se font généralement dans le bras. Cependant si vos veines sont fragiles, la pose d'un PAC, ou port-à cath (cath signifiant cathéter) peut vous être proposé. Il s'agit d'un petit boîtier placé sous la peau et relié à une veine. Il permet l'administration du traitement Opdivo ou Keytruda, sans avoir à piquer chaque fois dans vos veines et ainsi de ne pas les abimer. Ce système n'est pas obligatoire. Il est posé sous anesthésie.

Maintenant que vous comprenez mieux comment chaque traitement est administré, voici quelques questions à vous poser avant de faire dans le choix de votre option de traitement:

### Traitement ciblé

- Ça vous fait quoi de devoir prendre des “pilules” tous les jours? Êtes-vous capable de les avaler sans les écraser, ni les mélanger à quoi que ce soit, mais juste les avaler avec un peu d'eau
- Vous souviendrez-vous de prendre vos médicaments deux fois par jour, tous les jours? à heures fixes. Avez-vous un moyen de programmer des alertes de rappel

Le composant MEKINIST® (trametinib) de la thérapie ciblée doit être réfrigéré. Cela vous pose-t-il un problème (par exemple, devoir garder le médicament à la bonne température lors de vos déplacements dans un sac isotherme)?

- Dans quelle mesure serez-vous diligent pour prendre ces pilules/comprimés. Qui doivent être pris seulement avec de l'eau et l'estomac vide (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas)

### Immunothérapie

- Êtes-vous disposé à vous rendre dans un centre de perfusion toutes les 2, 3, 4 ou 6 semaines?
- Avez-vous les moyens de transport nécessaire(s) pour vous rendre au centre de perfusion?
- Pouvez-vous organiser votre emploi du temps pour y passer le temps nécessaire

Beaucoup de patients pensent que les pilules ont moins d'effets secondaires que les médicaments intraveineux, mais ce n'est pas toujours le cas. Vous pouvez avoir des éruptions cutanées ou des douleurs avec les médicaments par voie orale, tout comme après une perfusion, et vous êtes peut-être moins préparé aux effets secondaires d'un médicament par voie orale que d'une perfusion. En outre, les patients peuvent être fatigués par ces médicaments. Il est donc judicieux de prévoir une aide supplémentaire de la part du personnel soignant.

NB : Pour votre prise en charge de déplacement et pour vos médicaments secondaires, pensez à prendre contact avec une assistante sociale de votre caisse de prévoyance maladie si vous bénéficiez de l'assurance maladie.

# FERTILITÉ/PLANIFICATION FAMILIALE

## Prévention des grossesses

Que vous soyez une femme en âge de procréer ou un homme sexuellement actif, il est important que vous utilisiez un moyen de contraception efficace pendant le traitement et la période spécifiée qui suivra. Ces médicaments peuvent nuire au fœtus. Les personnes prenant Tafinlar+Mekinist doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace, tel qu'un stérilet, condom, un diaphragme ou un spermicide pendant le traitement et les 4 mois suivant la dernière dose. La contraception hormonale (pilule) n'est pas recommandée en raison du risque d'interaction avec cette combinaison de médicaments. Pour Opdivo ou Keytruda, vous devez également utiliser une méthode de contrôle des naissances efficace pendant le traitement et 6 mois après la dernière dose du traitement.

## Fertilité/Planification familiale

La fertilité et la planification familiale sont des questions importantes à prendre en compte. On sait très peu de choses sur l'impact de ces médicaments sur la fertilité. Ce que l'on sait, c'est que lorsque le traitement de thérapie ciblée est interrompu, il n'y a généralement pas d'effets secondaires à long terme et les médicaments sont rapidement éliminés de votre système. Si vous utilisez un moyen de contraception efficace et ne concevez pas pendant 4 mois après l'arrêt du traitement, il est peu probable que le médicament ait un effet à long terme sur la fertilité.

Avec l'immunothérapie, les questions de fertilité sont plus complexes en raison du potentiel impact à long terme de ces médicaments sur le système immunitaire chez les hommes et les femmes. Des effets secondaires peuvent survenir (y compris des modifications hormonales telles que des problèmes d'hypophyse ou de thyroïde) pouvant avoir une incidence sur la fertilité, mais cela n'a pas été suffisamment étudié. Encore une fois, au minimum, vous devez éviter d'essayer de concevoir pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

Il est important d'avoir une conversation franche avec votre équipe d'oncologie au sujet de vos interrogations de planification familiale avant de commencer le traitement. Vous pouvez également envisager de consulter un spécialiste de la fertilité qui connaît bien ces problèmes chez les patients atteints ou ayant été atteints d'un cancer. Vous devez peut-être discuter de la possibilité de congeler certains de vos ovules/spermatozoïdes avant le traitement, si vous envisagez de concevoir plus tard. Votre équipe d'oncologie peut vous orienter vers des spécialistes qui pourront vous aider.



# ÉVALUER LES DIFFÉRENTES OPTIONS

Les feuilles de travail suivantes sont pour vous. Elles peuvent vous permettre d'évaluer, avec votre oncologue si un traitement ciblé, une immunothérapie ou juste une surveillance active est la meilleure approche pour votre mélanome présentant un risque élevé ou moins élevé de récurrence. Ces feuilles de travail vous aideront à peser le pour et le contre des bénéfices/risques.

## Feuille de travail 1: Thérapie ciblée (comprimés/gellules)

Facteur à prendre en compte	Mes remarques	Pondération des facteurs pour vous				
		1	2	3	4	5
Mon état tumoral ( <i>BRAF</i> )		1	2	3	4	5
Efficacité du médicament		1	2	3	4	5
Effets secondaires		1	2	3	4	5
Facilité pour recevoir le traitement		1	2	3	4	5
Qualité de vie		1	2	3	4	5
Fertilité/planification familiale		1	2	3	4	5
Autres facteurs		1	2	3	4	5

Pas Important du tout  
 Légèrement Important  
 Important  
 Assez Important  
 Très Important

## Feuille de travail 2: Immunothérapie

Facteur à prendre en compte	Mes remarques	Pondération des facteurs pour vous				
		1	2	3	4	5
Mon état tumoral ( <i>BRAF</i> )		1	2	3	4	5
Efficacité du médicament		1	2	3	4	5
Effets secondaires		1	2	3	4	5
Facilité pour recevoir le traitement		1	2	3	4	5
Qualité de vie		1	2	3	4	5
Fertilité/planification familiale		1	2	3	4	5
Autres facteurs		1	2	3	4	5

Pas Important du tout  
 Légèrement Important  
 Important  
 Assez Important  
 Très Important



## Feuille de travail 3: La Surveillance Active

Facteur à prendre en compte	Mes remarques	Pondération des facteurs pour vous				
		1	2	3	4	5
Mon état tumoral ( <i>BRAF</i> )		1	2	3	4	5
Aucun effet secondaire du traitement		1	2	3	4	5
Anxiété/inquiétude de ne pas avoir de traitement		1	2	3	4	5
Probabilité que le cancer revienne		1	2	3	4	5
Qualité de vie		1	2	3	4	5
Fertilité/planification familiale		1	2	3	4	5
Autres facteurs		1	2	3	4	5

Pas Important du tout  
 Légèrement Important  
 Important  
 Assez Important  
 Très Important

### Dernières réflexions

Nous espérons que vous avez trouvé ce guide utile au regard de votre diagnostic de mélanome en stade III. Notre but est de vous donner les moyens de travailler en partenariat avec votre équipe d'oncologie afin de prendre la meilleure décision pour vous. Nous avons inclus dans la liste ci-dessous d'autres ressources que vous pourriez consulter pour évaluer vos options.

En étant informé, vous avez les clés pour jouer un rôle actif dans cette décision importante.

# MES RESSOURCES

## FINANCIAL RESOURCES

MelanomeFrance

<http://melanomefrance.com/>

Association loi 1901 , créée par et pour les patients et proches de patients atteints d'un Melanome Malin.

### **AIM au mélanome**

Informations générales: <https://www.aimatmelanoma.org>

Pour les soignants: <https://www.aimatmelanoma.org/support-resources/caregiving>

Société américaine du cancer. Travailler pendant le traitement du cancer. <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/staying-active/working-during-and-after-treatment/working-during-cancer-treatment.html>

Ressources pour les patients et les aidants naturels du National Comprehensive Cancer Center. Directives NCCN pour les patients. Mélanome. 2018. Disponible sur <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma>

Ressources pour les patients. Mélanome: Classification et stade du mélanome de la peau. Disponible sur [https://www.patientresource.com/Melanoma\\_Staging.aspx](https://www.patientresource.com/Melanoma_Staging.aspx)

## LECTURE APPROFONDIE DES DOCUMENTS SCIENTIFIQUES

Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1465-1477.

Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1139-1148.

Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:519-527.

Eggermont AMM, Robert C, Suciú S. Adjuvant pembrolizumab in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;379:593-595.

Garbe C, Keim U, Suciú S, et al. German Central Malignant Melanoma Registry and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Prognosis of patients with stage III melanoma according to American Joint Committee on Cancer Version 8: a reassessment on the basis of 3 independent stage III melanoma cohorts. *J Clin Oncol.* 2020;38:2543-2551.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:474-492.

Keung EZ, Balch CM, Gershenwald JE, Halpern AC. Key changes in the AJCC eighth edition melanoma staging system. *Melanoma Lett.* 2018;36:1-10.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-1823.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al; for the CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-1835.

## VOTRE STADE

Comment les médecins déterminent-ils le classement de stade de votre mélanome?

Le processus utilisé par votre équipe médicale pour déterminer l'état d'avancement de votre cancer repose sur un système mis au point par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Ce système de classification a été mis à jour pour la dernière fois en 2017. Le classement de stade aide les médecins à identifier les meilleurs traitements pour votre cas personnel.

Votre stade est déterminé en examinant à la fois les informations cliniques et pathologiques. Les informations cliniques consistent en un examen physique de tout votre corps, y compris un examen complet de la peau et de tous les tests que vous pourriez subir, tels que examens d'imageries. Les informations pathologiques comprennent les résultats de votre biopsie initiale (examen microscopique de l'échantillon de tissu prélevé de votre mélanome d'origine) et de biopsie des ganglions lymphatiques les plus proches du site de la tumeur prélevés par voie chirurgicale.

Le moyen utilisé pour déterminer le stade de cancer correspond au classement TNM (tumeur-nodes-métastase // Tumeur – Ganglion (nodule)- Métastase). Un certain nombre d'autres facteurs cliniques et pathologiques sont également déterminants.

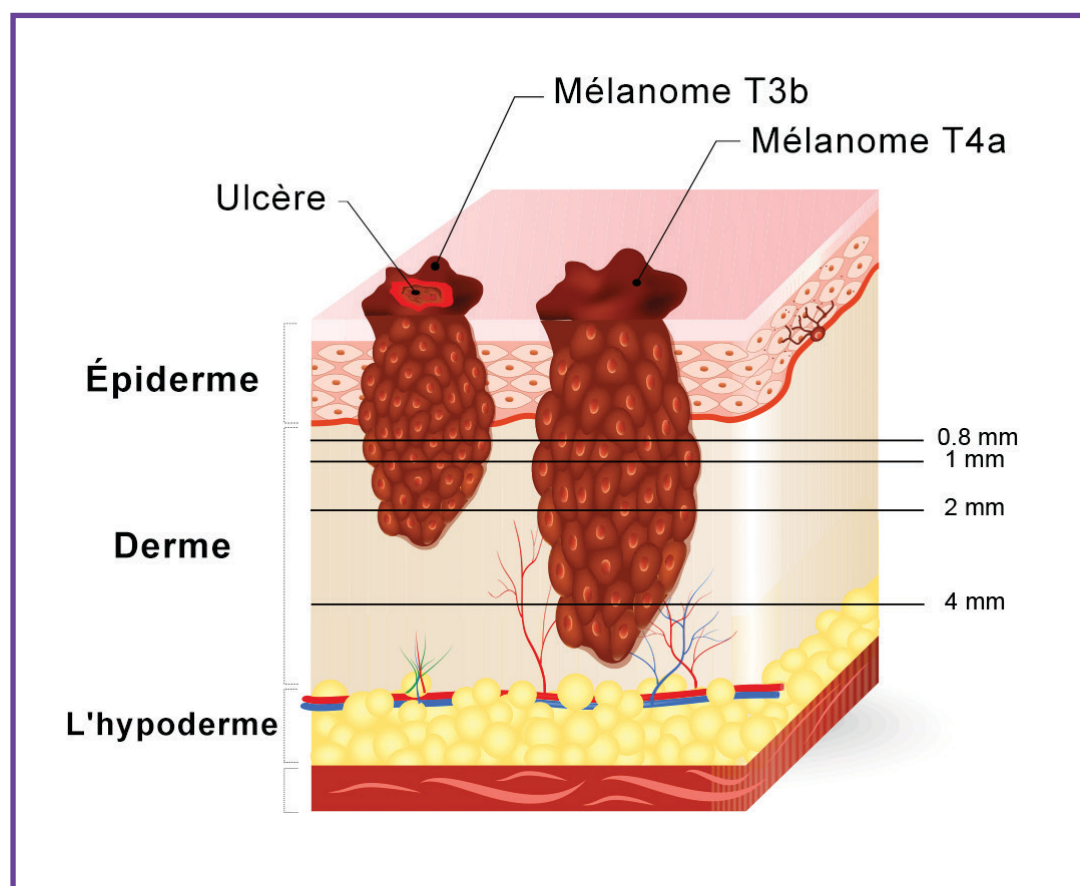
## T = CLASSEMENT DES TUMEURS

Le classement de **la tumeur** dans le mélanome est déterminée par 2 facteurs, l'épaisseur de la tumeur en millimètres, puis l'état d'ulcération. Plus la tumeur est épaisse, plus le mélanome a pénétré dans les couches profondes de la peau et plus il est susceptible de se propager, compte tenu qu'il se rapproche des ramifications des vaisseaux sanguins et lymphatiques contenu dans l'hypoderme.

**L'épaisseur:** Il y a 5 désignations pour le "T"

**Elles concernent l'épaisseur:** la première est « zéro », in situ (superficielle) puis 4 désignations supplémentaires selon l'épaisseur en millimètre, chacune étant subdivisée en sous catégories selon l'ulcération.

**L'ulcération:** Comme le montre le graphique 16, un ulcère est une lésion (blessure ouverte) de la peau. Il peut couvrir une partie ou la plupart du mélanome, et il peut également avoir formé une croûte sur les bords. Généralement, il ne guérit pas. L'ulcération est un élément clé du système de classement, car il a été démontré que les mélanomes ulcérés sont davantage susceptibles de se propager et sont associés à des taux de survie plus faibles par rapport aux mélanomes non ulcérés. L'ulcération est déterminée par le pathologiste lorsqu'il examine votre biopsie au microscope.



Graphique 16.  
Exemple de classement de stade T d'un mélanome localisé.

Graphique 16

## N= CLASSEMENT NODALE

Le classement **nodale "N"**, dans le mélanome indique si des cellules du mélanome se sont propagées de la tumeur principale aux ganglions lymphatiques voisins (régionaux) ou à la peau/aux vaisseaux lymphatiques. Comme le montre le graphique 17, les ganglions lymphatiques sont de petites structures en forme de graines qui contiennent des grappes de cellules immunitaires. Leur fonction est de filtrer le liquide lymphatique. On les retrouve partout dans le corps, notamment dans le cou, les aisselles et l'aîne. Comme indiqué précédemment, les cellules cancéreuses se propagent généralement de la tumeur principale vers les ganglions lymphatiques les plus proches avant de se déplacer vers d'autres parties du corps.

L'implication des ganglions lymphatiques est évaluée en fonction d'un certain nombre de facteurs. Un des facteurs est le nombre de ganglions lymphatiques touchés. Lorsqu'une biopsie est effectuée et qu'ils contiennent des cellules de mélanome, ils sont comptabilisés. Il y a 4 désignations N : N0 signifie qu'il n'y a aucune atteinte des ganglions lymphatiques, alors que les désignations N1 à N3 sont utilisées pour 1, N2 si 2 ganglions sont atteints, et N3 si au moins 3 ganglions ou + sont atteints. Il y a aussi des sous-groupes si les nodules sont visibles à l'oeil nu/ou palpables (ce qui signifie qu'ils peuvent être touchés et ressentis). Certains ganglions impliqués ne sont pas visibles/ni palpables et ne sont découverts que par une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (NLS).

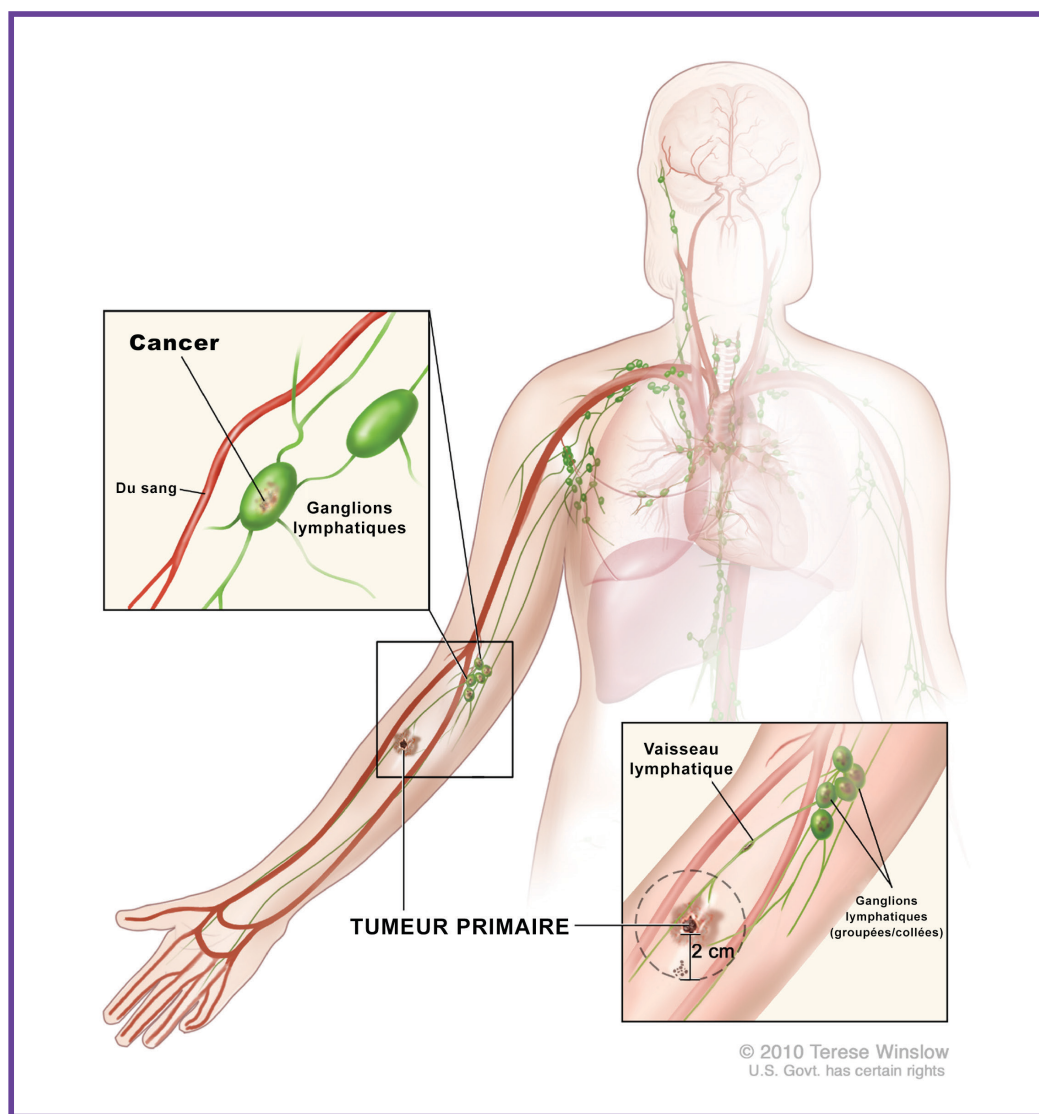
Les ganglions sentinelles sont les premiers vers lesquels le liquide lymphatique s'écoule et vers lesquels le cancer peut se déplacer lorsqu'il quitte le derme. Pour effectuer une biopsie, un médecin injectera un traceur radioactif ou un colorant (marqueur) dans la zone de la tumeur principale ; le marqueur se dirigera alors, en passant par les vaisseaux lymphatiques vers le ou les ganglions sentinelles les plus proches, ce qui aidera le chirurgien à les visualiser et les identifier. Le ou les SLN seront ensuite enlevé(s) et examiné(s) pour rechercher d'éventuelles cellules cancéreuses. Les ganglions lymphatiques identifiés comme atteints, uniquement en effectuant une biopsie SLN, sont classés comme étant occultes, car ils ne sont ni palpables ni visibles à l'oeil nu. En général, lorsque l'atteinte des ganglions lymphatiques est occulte au lieu d'être visible (ou palpable), l'issue de la maladie est plus favorable.

Enfin, la classification « N » comprend également l'évaluation des métastases.

Les métastases peuvent être satellites (autour de), et/ou microsatellites, des métastases plus petites, qui peuvent indiquer un phénomène de régression spontanée de la tumeur. Ceci peut paraître être une bonne chose, cependant elles indiquent aussi que la tumeur était plus grande auparavant et qu'il est donc fort probable qu'elles se soient propagées / ou en transit (en cheminement vers les ganglions).

Bien qu'elles puissent être étiquetées avec des termes différents, elles sont toutes regroupées dans la même région intralympatiques (dans la lymphe) proche du mélanome primaire et sont donc appelées des métastases régionales.

Ces petites métastases sont proches et séparées de la tumeur primaire et n'ont pas encore atteint le ganglion lymphatique régional (le plus proche). Comme le montre le graphique 17, lorsque les métastases sont ainsi "groupées/collées", cela signifie que le processus de propagation les a liés pour former un nodule et c'est également un signe de maladie plus avancée.



Graphique 17. Mélanome de stade III. La figure montre les noeuds en relation avec le mélanome principal ainsi que les vaisseaux lymphatiques qui drainent les tissus entourant la tumeur. Dans l'encadré, plusieurs des ganglions lymphatiques sont groupés/emmêlés, ce qui est le signe d'une maladie plus avancée. Utilisé avec la permission de Terese Winslow, LLC.

Graphique 17



## M = MÉTASTASE (DISTANTE)

La classification **M** (métastases, distantes) concerne le ou les autres endroits dans lesquels le cancer s'est propagé dans le corps : les ganglions lymphatiques éloignés du site primaire, les poumons, le cerveau ou d'autres organes, on parle alors de **métastases à distance**. La maladie de stade III est classée dans la catégorie M0 (donc pas de métastases à distance).

M1 signifie que le cancer s'est propagé à des endroits distants du corps au-delà des ganglions lymphatiques régionaux, le stade est alors classé IV.

M1 peut également être décomposé en sous stades, en fonction de la localisation des métastases à distance. Peau, tissus mous (muqueuse) ou les muscles, les autres ganglions lymphatiques éloignés, les poumons, les viscères (organes du système digestif tels que l'intestin grêle et le gros intestin), et le cerveau/la moelle épinière (système nerveux central).

Après avoir reçu un diagnostic de mélanome de stade III, vous pouvez travailler avec votre équipe oncologique à l'aide du graphique 18 pour identifier les facteurs qui déterminent la nature de votre sous-stade (IIIA, IIIB, IIIC ou IIID). Vous pouvez demander à votre médecin d'encercler la tumeur et les facteurs nodaux qui vous mettent dans ce sous-stade particulier.

Tumeur principale, catégorie T avec épaisseur, ulcération	Catégorie nodale	Stade	Survie en fonction du mélanome	
			5 ans	10 ans
<b>T1a ou T2a:</b> Moins de 2,0 mm, <b>non ulcéré</b> OU <b>T1b:</b> Moins de 0,8 mm, <b>ulcéré</b> OU 0,8 – 1,00 mm, <b>indépendamment de l'ulcération</b>	<b>N1a:</b> 1 noeud trouvé, non visible ou palpable (défecté par biopsie SLN) OU <b>N2a:</b> 2-3 noeuds trouvés, non visibles ou palpables (défectés par biopsie SLN)	<b>Stade IIIA</b>	93%	88%
<b>T3a:</b> 2,1 - 4,0 mm, <b>non ulcéré</b> OU <b>T2b:</b> 1,1 - 2,0 mm, <b>ulcéré</b>	<b>N1a:</b> 1 noeud trouvé, non visible ou palpable (défecté par biopsie SLN) OU <b>N2a:</b> 2-3 noeuds trouvés, non visibles ou palpables (défectés par biopsie SLN)	<b>Stade IIIB</b>	83%	77%
<b>T1a-T3a:</b> Moins de 4,0 mm, <b>non ulcéré</b> OU <b>T1b, T2b:</b> Moins de 0,2 mm, <b>ulcéré</b>	<b>N1b:</b> 1 noeud visible/palpable OU <b>N1c:</b> Métastases en transit, satellites ou microsatellites mais pas de maladie dans le ganglion lymphatique régional OU <b>N2b:</b> 2-3 noeuds, au moins 1 visible/palpable			
<b>T0:</b> Mélanome principal non trouvé	<b>N1b:</b> 1 noeud visible/palpable OU <b>N1c:</b> Métastases en transit, satellites ou microsatellites mais pas de maladie dans le ganglion lymphatique régional			
<b>T1a-T3a:</b> Moins de 4,00 mm, <b>non ulcéré</b> OU <b>T1b-T2b:</b> Moins de 0,2 mm et <b>ulcéré</b>	<b>N2c:</b> 1 noeud non visible ou palpable (défectable par biopsie SLN) ou 1 noeud visible/palpable avec métastases en transit, satellites, ou microsatellites OU <b>N3a:</b> 4 noeuds ou plus, non visibles ou palpables (défectés par biopsie SLN) OU <b>N3b:</b> 4 noeuds ou plus, au moins 1 visible ou palpable, ou n'importe quels noeuds groupés OU <b>N3c:</b> 2 noeuds ou plus, visibles/palpables ou non visibles/palpables et/ou tous noeuds groupés plus les métastases en transit, satellites ou microsatellites	<b>Stade IIIC</b>	69%	60%
<b>T3b:</b> 2,1 - 4,0 mm, <b>ulcéré</b> OU <b>T4a:</b> Plus de 4,0 mm, <b>non ulcéré</b>	<b>Tout N1, N2 ou N3</b> (toute atteinte ganglionnaire ou métastases en transit, satellites ou microsatellites)			
<b>T4b:</b> Plus de 4,00 mm, <b>ulcéré</b>	<b>N1a-N2c:</b> Jusqu'à 3 noeuds impliqués, qu'il s'agisse de métastases de satellites ou de microsatellites visibles/palpables ou en transit, sans implication nodale régionale ou un seul noeud régional défecté			
<b>T0:</b> Principal inconnu	<b>N2b:</b> 2-3 noeuds, au moins 1 visible/palpable OU <b>N2c:</b> 1 noeud non visible ou palpable (défecté par biopsie SLN) ou 1 noeud visible/palpable avec métastases en transit, satellites, ou microsatellites OU <b>N3b:</b> 4 noeuds ou plus, au moins 1 visible ou palpable, ou n'importe quels noeuds groupés OU <b>N3c:</b> 2 noeuds ou plus, visibles/palpables ou non visibles/palpables (défectés par biopsie SLN) et/ou tous noeuds groupés plus les métastases en transit, satellites ou microsatellites			
<b>T4b:</b> Plus de 4,00 mm, <b>ulcéré</b>	<b>N3a:</b> 4 noeuds ou plus, non visibles ou palpables (défectés par biopsie SLN) OU <b>N3b:</b> 4 noeuds ou plus, au moins 1 visible ou palpable, ou n'importe quels noeuds groupés OU <b>N3c:</b> 2 noeuds ou plus, visibles/palpables ou non visibles/palpables (défectés par biopsie SLN) et/ou tous noeuds groupés plus les métastases en transit, satellites ou microsatellites	<b>Stade IIID</b>	32%	24%

Graphique 18. Critères des sous-stades du mélanome de stade III.

# REMERCIEMENTS

Cette brochure a été réalisée grâce à une collaboration entre la fondation AIM at Melanoma et Terranova Medica, LLC.

Nous tenons à remercier notre faculté de consultants pour la direction et la révision du contenu:

- Dr Eric D. Whitman, MD, FACS; Directeur médical de la ligne de service en oncologie du système de santé Atlantic; Morristown, New Jersey
- Janice M. Mehnert, MD; Directrice régionale du programme clinique de phase 1; Oncologue médical; Institut du cancer Rutgers; Nouveau Brunswick, New Jersey
- Lisa A. Kottschade, APRN, MSN, CNP; Coordinatrice, service ambulatoire de mélanome en oncologie; Mayo Clinic; Rochester, Minnesota

L'élaboration de cette brochure a été financée par des subventions à l'éducation sans restrictions de Bristol-Myers Squibb; Merck & Co., Inc; et Novartis Pharmaceuticals Corporation.

AIM aimerait remercier le personnel de association Melanome France pour la relecture attentive de cette brochure.

## À propos de AIM at Melanoma

AIM at Melanoma est engagée à l'échelle mondiale et investie à l'échelle locale dans la lutte contre le mélanome par la recherche innovatrice, la réforme législative, l'éducation et l'aide aux patients et aux soignants. Fondée en 2004, AIM at Melanoma est la plus grande fondation internationale de mélanome à la recherche d'un remède contre le mélanome. Nous nous consacrons à:

### ***L'innovation dans la recherche sur le mélanome***

Nous pensons que le remède contre le mélanome sera trouvé plus rapidement en réunissant des chercheurs de renommée mondiale et en finançant leur recherche collaborative. Nos trois initiatives de recherche mondiales qui changent de paradigme, y compris le Consortium de la banque de tissus de mélanome, sont sur le point de redéfinir l'avenir du mélanome.

### ***Législation, politique et plaidoyer***

Nous sommes la voix respectée du mélanome à travers le pays. Lorsque les médicaments sont approuvés, les lois rédigées et les recherches évaluées, AIM est à la table et parle haut et fort au nom des patients et de leurs familles. Nous sommes des conseillers de confiance des sociétés pharmaceutiques, des conseils médicaux et des agences gouvernementales sur des sujets importants concernant les patients atteints de mélanome.

### ***Informations et ressources***

Tant aux États-Unis qu'à l'échelle mondiale, nous fournissons des informations et des ressources complètes et faciles d'accès sur le mélanome aux patients et aux professionnels de la santé.

Pour plus d'informations sur AIM at Melanoma, rendez-vous sur [www.AIMatMelanoma.org](http://www.AIMatMelanoma.org).

