

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 7 octobre 2019

Par Julien PITTONI

Né(e) le 7 décembre 1990 à Bagnères de Bigorre (65)

Facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome

Thèse dirigée par le Professeur Christophe BEDANE

Examineurs :

M. le Pr Christophe Bedane

M. le Pr Jacques Monteil

M. le Pr François Labrousse

M. le Dr Nicolas Signol

M. le Dr Romain Prud'homme

Président et directeur

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité



Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 octobre 2019

Par Julien PITTONI

Né(e) le 7 décembre 1990 à Bagnères de Bigorre (65)

Facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome

Thèse dirigée par Pr Christophe BEDANE

Examineurs :

M. le Pr Christophe Bedane

M. le Pr Jacques Monteil

M. le Pr François Labrousse

M. le Dr Nicolas Signol

M. le Dr Romain Prud'homme

Président et directeur

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVRARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
JASMIN Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1er mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

Tout ce que je suis ou espère, je le dois à mon ange de mère.
Abraham Lincoln

Remerciements

À mon directeur de thèse et président du jury,

Le Professeur Christophe Bédane, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et de m'avoir enseigné cette spécialité. Je vous en suis reconnaissant et fier d'avoir travaillé dans votre service.

Aux membres du jury,

Le Professeur Jacques Monteil, je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse. Vous ne pouviez pas rater la thèse d'un lourdais à Limoges.

Le Professeur François Labrousse, je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Nicolas, mon tout premier chef quand j'ai débarqué dans le nord de la France en novembre 2015. Merci de t'être occupé de moi jour après jour, de m'avoir appris à parler à un patient, à faire un courrier, d'avoir décalé tes jours au CHU pour que je puisse rentrer à Lourdes. Je te suis très reconnaissant pour tout ça et je te souhaite beaucoup de bonheur pour ta vie future familiale et professionnelle.

À Romain, merci pour ton aide pour nos thèses et pour tout ce que tu nous as appris. Tu as toujours été là pour nous malgré tout ce que tu avais déjà à faire. Je me dis souvent que si tu avais été aussi bon au foot qu'en dermatologie, on aurait été invincible au five le dimanche.

Aux médecins du service,

À Madame Souyri, merci de vous être occupée de nous tous les jours quand on a commencé les consultations avec Pierre Antoine, alors qu'on venait vous chercher 20 fois chacun par jour. Vous nous avez appris beaucoup de choses et toujours dans la bonne humeur. Je vous souhaite beaucoup de bonheur pour votre vie après la dermatologie.

À Emilie et Ioana, qui ont su me guider et me conseiller lors de ma formation.

A Phuong Mai, ça a été un bonheur tous les jours de travailler avec toi, ce fut un peu court malheureusement.

À l'équipe du service de dermatologie du CHU : Pascale, Camille, Cynthia, Antoinette, Nathalie, Patricia, Catherine, Gigi, Corinne, Christelle, Magalie, Brigitte, Agnès.

À Sophie, pour ton aide inestimable pour les statistiques.

À ma famille,

À Kathy, t'avoir rencontré est la plus grande satisfaction de mon internat. Tu verras, tu vas être tellement heureuse à Pau.

À ma mère, pour t'occuper de moi depuis le premier jour, l'éloignement a été compliqué pour tous les deux. Je reviens !

À ma sœur, tu es la personne sur terre qui me fait le plus rire. Toutes ces années ont été longues. Il me tarde de rentrer et de pouvoir m'occuper du/ou de la petit(e).

À mon père, merci pour m'avoir soutenu toutes ces années.

À Mamie et à Mimi, je n'ai pas pu venir vous voir souvent depuis plusieurs années. On va se rattraper avec Kathy.

À mes amis de Toulouse (par ordre alphabétique),

À Camille, j'ai peut-être été un peu trop tranchant lors de notre première rencontre. Tu m'as supporté durant tout l'externat, je vais devoir appeler ton copain pour le convaincre de venir s'installer dans le 64 s'il ne cède pas avant.

À Loïc ou Marc, probablement le plus grand croqueur de l'histoire du ballon rond. Un seul regret : ne pas t'avoir connu à l'époque où tu débordais.

À Nabil, le meilleur défenseur central avec qui j'ai joué.

À Paul, le type le plus dangereux du monde avec une machette. J'espère que tu viendras t'installer à Pau.

À Thomas, j'espère que l'on continuera longtemps les sorties VTT du dimanche, et que l'on fera quelques cols dans les Pyrénées.

À Victor, le Clubber immortel, reste loin des météorites.

A Vincent, que je connais depuis la première minute de la première journée de la première semaine de la première-première année. Je ne vais pas faire dans le sentimentalisme sinon je vais encore en entendre parler pendant 15 ans.

A mes co-internes et anciens co-internes,

À Pierre Antoine, le co-interne. On a réussi l'exploit de ne pas se disputer une seule fois pendant tout notre internat. Ça a été un plaisir de travailler avec toi toutes ces années.

À **Marion M.**, pour tous les cours de Desc et les histoires de tangas.

À **Marion B.**, pour tous les fous rire avec tes nombreuses allergies (graines de lin, 48204).

À **Marion C.**, le général qui nous a souvent malmenés mais pour notre bien.

À **Stéphanie**, merci pour tout aide durant notre internat, pour nos articles, mémoires, etc etc. C'est dommage que je parte, je trouve que tu commençais à me comprendre un petit peu.

À **Meryll**, je me rappellerai je pense toute ma vie de ton premier repos de garde. Je te souhaite plein de bonnes choses pour les années qu'il te reste à Limoges et pour la suite.

À **Madeleine et Émilie**, je pense que tout le monde vous confondra tout votre internat, j'espère que vous vous serrerez toujours les coudes.

À mes amis de Limoges,

À **Rebecca**, ça a été un plaisir de vivre avec toi et de partager la garde de notre enfant. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour ton futur ou que tu ailles.

À **Baptiste**, probablement le garçon le plus à l'arrache de sa génération. En espérant que tu trouves le temps un jour de sortir ta voiture du parking de l'internat.

À **la team basic-fit**, José et Minou pour avoir été méchants et veineux.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations :

ALM : Mélanome acral lentigineux

IC : intervalle de confiance

LDH : lactate deshydrogénase

LM : Lentigo malin de Dubreuilh

MC : métastase cérébrale

MLM : mélanome des muqueuses

NC : non calculable

P : p value

SFD : Société Française de Dermatologie

SSM : Mélanome superficiel extensif

Table des matières

Introduction	23
I. Le mélanome.....	24
I.1. Définition du mélanome.....	24
I.2. Différents types de mélanome.....	24
I.3. Incidence/ prévalence	25
I.4. Taux de mortalité dans le mélanome	26
I.5. Facteurs de risque de mélanome.....	26
I.6. Intérêt du dépistage.....	28
I.7. Les mutations dans le mélanome.....	28
I.8. Évaluation du pronostic.....	30
I.8.1. Pronostic au stade de la tumeur primitive	30
I.8.2. Biopsie du ganglion sentinelle.....	34
I.9. Le traitement du mélanome	35
I.9.1. Prise en charge initiale.....	35
I.9.1.1. Exérèse initiale	35
I.9.1.2. Recoupe chirurgicale avec des marges de sécurité.....	36
I.9.2. Le traitement adjuvant	37
I.9.2.1. Les immunothérapies	38
I.9.2.2. Les thérapies ciblées.....	39
I.9.3. La surveillance.....	39
I.9.4. Le traitement en situation métastatique.....	41
II. Les métastases cérébrales du mélanome.....	44
II.1. Épidémiologie des métastases cérébrales dans le mélanome	44
II.2. Physiopathologie de l'apparition des métastases cérébrales de mélanome	44
II.3. Facteurs de risque de métastases cérébrales de mélanome déjà décrits dans la littérature	45
II.4. Le traitement des métastases cérébrales	46
II.4.1. Recommandations de la SFD pour la prise en charge des métastases cérébrales de mélanome	46
II.4.2. Traitements systémiques.....	47
II.4.2.1. Les immunothérapies	47
II.4.2.2. Les thérapies ciblées	48
II.4.2.3. Les chimiothérapies	49
II.4.3. Les traitements locaux	50
II.4.3.1. La chirurgie cérébrale	50
II.4.3.2. La radiothérapie : encéphalique in toto et stéréotaxique.....	50
II.4.3.2.1. La radiothérapie encéphalique in toto.....	50
II.4.3.2.2. La radiothérapie stéréotaxique	50
II.4.4. Les traitements combinés.....	51
III. Notre étude	53
III.1. Objectifs	53
III.2. Matériels et méthodes.....	53
III.2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	53
III.2.2. Nombre de patients inclus.....	54
III.2.3. Recueil des données.....	54
III.2.4. Analyse statistique	56

III.3. Les résultats	57
III.3.1. Population de l'étude	57
III.3.2. Facteurs de risque de métastases cérébrales	57
III.3.3. Variables clinicopathologiques associées au risque de décès	65
III.3.4. Prise en charge des métastases cérébrales	66
III.3.5. Courbes de survie.....	67
III.3.5.1. Survie dans la population générale	67
III.3.5.2. Survie dans le groupe avec métastases cérébrales.....	75
IV. Discussion	77
IV.1. La méthode	77
IV.1.1. Les limites de l'étude	77
IV.1.2. Les forces de l'étude	77
IV.2. Les résultats	78
IV.2.1. Facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome et comparaison de nos résultats avec la littérature	78
IV.2.2. Variables clinicopathologiques qui influencent la survie.....	80
IV.2.3. Le dépistage des métastases cérébrales	81
Conclusion.....	84
Références bibliographiques.....	85
Serment d'Hippocrate	93

Table des illustrations

Figure 1. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de la présence ou non de métastase cérébrale	67
Figure 2. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du statut BRAF	68
Figure 3. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de l'épaisseur de Breslow.....	69
Figure 4. Courbe de Survie de Kaplan-Meier en fonction de l'atteinte ganglionnaire satellite initiale	70
Figure 5. Courbe de Survie de Kaplan-Meier en fonction de l'index mitotique	71
Figure 6. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du type histologique de mélanome	72
Figure 7. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de la présence d'une ulcération histologique	73
Figure 8. Courbe de Survie de Kaplan-Meier en fonction du stade initial	74
Figure 9. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de la présence d'ulcération.....	75
Figure 10. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du statut BRAF	76

Table des tableaux

Tableau 1. Classification anatomo-clinique des mélanomes ¹	24
Tableau 2. Classification TNM (AJCC 2017) 8ème révision ⁴⁶	31
Tableau 3. Stades (AJCC 2017) 8ème révision ⁴⁶	32
Tableau 4. Recommandations de la SFD sur le traitement adjuvant.....	37
Tableau 5. Comparaison entre le groupe avec métastases cérébrales et le groupe sans métastase.....	58
Tableau 6. Comparaison entre le groupe avec métastases cérébrales et sans métastase cérébrale pour les caractéristiques du mélanome primitif.....	59
Tableau 7. Comparaison entre le groupe avec métastases cérébrales et sans métastase cérébrale pour les modalités de prise en charge	61
Tableau 8. Comparaison entre le groupe avec métastases cérébrales et sans métastases cérébrales pour le stade initial et l'évolution	62
Tableau 9. Analyse univariée et multivariée des variables clinicopathologiques des mélanomes associés à la présence de métastases cérébrales.....	64
Tableau 10. Analyse univariée et multivariée des variables clinicopathologiques des mélanomes associés au risque de décès	65
Tableau 11. Prise en charge des métastases cérébrales	66

Introduction

Le mélanome est le troisième cancer au cours duquel les métastases cérébrales sont les plus fréquentes après celui du poumon et du sein.

Malgré l'avènement de nouvelles thérapeutiques, les métastases cérébrales dans le mélanome représentent toujours un tournant très péjoratif en termes de survie dans la maladie.

Cibler précocement les patients à risque de développer des métastases cérébrales est donc un enjeu majeur dans la prise en charge du mélanome.

Cela permettrait de proposer de manière judicieuse un scanner cérébral dans le bilan d'extension initial et dans le suivi de la maladie.

En effet, cet examen ayant un coût financier et non dénué d'effets secondaires vis-à-vis du patient, il serait préférable de le réserver aux patients qui en ont réellement besoin.

Or les recommandations actuelles restent floues sur la réalisation de cet examen dans le cadre du bilan d'extension initial et du suivi et restent du domaine de l'avis d'expert.

De plus, les données dans la littérature concernant les facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome sont rares et contradictoires.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les facteurs de risque associés au développement de métastases cérébrales dans le mélanome et ainsi, proposer une imagerie cérébrale dans le bilan d'extension initial et le suivi.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs de risques clinico-pathologiques susceptibles d'influencer la survie globale en cas de mélanome et en cas de métastases cérébrales de mélanome.

I. Le mélanome

I.1. Définition du mélanome

Les mélanomes sont des tumeurs malignes développées aux dépens des mélanocytes.

I.2. Différents types de mélanome

La classification anatomo-clinique la plus utilisée à l'heure actuelle sépare les mélanomes en cinq grandes variétés :

- le mélanome superficiel extensif ou SSM (*Superficial Spreading Melanoma*) qui est le mélanome le plus fréquent.
- le mélanome nodulaire ou NM (*Nodular Melanoma*).
- le mélanome acral lentigineux ou ALM (*Acral Lentiginous Melanoma*).
- le lentigo malin de Dubreuilh ou LM (*Lentigo Maligna*).
- le mélanome des muqueuses ou MLM (*Mucosal Lentiginous Melanoma*).

Tableau 1. Classification anatomo-clinique des mélanomes ¹

Mélanome	Lentigineux			Superficiel extensif (SSM)	Nodulaire (NM)
	<i>Lentigo malin de Dubreuilh (LM)</i>	<i>Acral lentigineux (ALM)</i>	<i>Mélanome des muqueuses (MLM)</i>		
Fréquence (%)	5 à 10	2 à 10	1	60 à 70	10 à 20 (voire beaucoup moins si l'on applique des critères histologiques stricts : absence de thèques jonctionnelles)
Contingent épidermique témoin de la phase horizontale	Lentigineux	Lentigineux	Lentigineux	Pagétoïde, visible latéralement par rapport au contingent invasif	Absent (ce qui le rend parfois difficile à distinguer d'une métastase)
Contingent invasif témoin de la phase verticale	Rarement présent car très tardif	Inconstamment présent car assez tardif	Fréquent car diagnostic souvent tardif	Le plus souvent présent car assez précoce	Toujours présent car très précoce
Terrain et siège	Sujet âgé, visage, décolleté	Paumes, plantes, doigts, orteils	Bouche, gland, vulve		
Aspect	Macule puis nappe pigmentée puis très tardivement tumeur	Macule, tumeur tardive	Macule pigmentée puis tumeur ulcérobourgeonnante souvent partiellement achromique	Macule pigmentée puis tumeur	Tumeur d'emblée et souvent de croissance rapide

La répartition en fréquence des différents types histologiques dépend des facteurs environnementaux et notamment de l'importance de l'exposition solaire ainsi que des origines ethniques ²³.

I.3. Incidence/ prévalence

L'incidence moyenne au niveau mondial est de 5 pour 100 000 habitants en 2015 ⁴.

Elle est en constante augmentation, passant de 232 000 nouveaux cas en 2012 à 351 880 nouveaux cas en 2015.

Elle est très variable selon les régions du monde, est corrélée à la latitude (exposition aux UV) et aux caractéristiques ethniques des populations, essentiellement le phototype ⁵.

En effet, l'incidence maximale est retrouvée chez les populations à phototype clair dans les régions bénéficiant d'une forte exposition aux UV ⁶.

L'incidence la plus importante au niveau mondial est observée en Australie dans la région du Queensland avec une incidence à 72 nouveaux cas/100 000 habitants entre 2010 et 2014, cette incidence a augmenté entre 1995 et 2014 pour les hommes de 73 à 89/100 000 et de 50 à 59/100 000 pour les femmes ⁷.

A l'opposé, cette incidence est très faible dans les pays où les sujets sont noirs ou asiatiques (0,5 cas pour 100,000 en Asie du sud-est) ⁸.

En Europe, en 2018, on retrouve une incidence de 15 pour 100 000 avec 144 200 nouveaux cas, soit 3,7 % de tous les cancers confondus, avec une incidence supérieure chez les hommes de 15,8/100 000 contre 14,6/100 000 pour les femmes ⁹.

L'incidence est très variable selon la zone de l'Europe avec une incidence allant de 7,6/100 000 pour les hommes en Europe centrale et de l'est jusqu'à 24,9/100 000 en Europe de l'ouest⁹.

En France, l'incidence en 2018 est de 19.1/100 000 pour les hommes et 16.7/100 000 pour les femmes ⁹.

On estime que le nombre total de patients diagnostiqués avec un mélanome continuera à augmenter dans les décennies à venir, principalement en raison de l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement de la population, des comportements à risques (cabines UV...), de la diminution de la couche d'ozone, de l'absence de campagne préventive grand public ¹⁰.

I.4. Taux de mortalité dans le mélanome

Contrairement à l'incidence du mélanome qui continue d'augmenter, les taux de mortalité semblent augmenter moins rapidement.

En 2015, 59 782 décès ont été dus au mélanome dans le monde (95% CI 47 602– 72 671) avec une mortalité de 1 pour 100 000 personnes (95% CI 0,7–1)⁴.

Certains pays qui ont adopté des programmes de prévention ont observé une stabilisation de la mortalité comme aux Etats-Unis ¹¹.

À travers le continent européen, on observe de grandes différences concernant la mortalité, avec les taux les plus élevés de 6,3 pour 100 000 habitants pour les hommes en Norvège et les plus bas de 0,6 pour 100 000 pour les femmes en Albanie⁹.

I.5. Facteurs de risque de mélanome

L'exposition aux rayonnements ultraviolets est connue comme un facteur de risque de mélanome depuis de nombreuses années.

L'exposition aux ultraviolets comprend l'exposition solaire ainsi que les sources artificielles. En effet, le risque de mélanome lié à l'utilisation de cabines à ultraviolets est bien démontré, surtout en cas d'utilisation excessive et avant l'âge de 35 ans ¹².

Pendant de nombreuses années, on considérait que l'exposition solaire intermittente avec de nombreux coups de soleils dans l'enfance était plus en cause qu'une exposition continue ¹³.

La conception actuelle est moins simpliste, on estime que les mélanomes des parties découvertes comme la tête et le cou sont associés à des expositions chroniques, à contrario les mélanomes du tronc sont plutôt en rapport avec des expositions intenses intermittentes ¹⁴.

Le nombre de nævi apparaît comme le plus fort facteur de risque de développement de mélanome ¹⁵. Cependant, il est difficile de savoir quel marqueur utiliser : le nombre total de nævus, le nombre de nævus de plus de 5 mm ou le nombre de nævus atypiques. Il est génétiquement déterminé mais peut être influencé par l'exposition solaire ¹⁶.

En effet, une étude sur des enfants australiens a démontré qu'une augmentation de l'exposition solaire dans l'enfance était responsable d'une augmentation du nombre de nævi ¹⁷.

Le phototype est un autre facteur de risque. Il permet de classer les individus selon la réaction de leur peau lors d'une exposition solaire et dépend de la couleur de peau, des yeux et des cheveux.

Une relation inversement proportionnelle entre le degré de pigmentation et le risque de mélanome a été prouvé dans plusieurs études ¹⁸.

De plus, la latitude influence aussi le risque de mélanome car selon les latitudes, le rayonnement varie énormément, modifiant ainsi le risque de mélanome ¹⁸.

Cependant le risque de mélanome selon la latitude est à pondérer du fait de la mixité ethnique des populations, des migrations de populations et des attitudes personnelles d'exposition solaire ¹⁹.

On retrouve aussi une composante génétique dans le mélanome, ceci est suspecté depuis 1820 avec la description d'une famille présentant plusieurs cas de mélanomes ²⁰. En effet, on considère que 10 % des patients présentant un mélanome ont des antécédents familiaux de mélanomes ²¹. Cependant, ils sont rarement associés à des syndromes héréditaires. Ces syndromes se caractérisent par l'association de plusieurs cas de mélanomes chez plusieurs générations d'un même côté de la famille, plusieurs mélanomes primitifs chez un individu donné, et une apparition de la maladie plus précoce, de l'association du mélanome à d'autres types de cancers (rein, pancréas, mésothéliome, système nerveux central)²².

Le gène CDKN2A est un gène suppresseur de tumeur, sa mutation prédispose au développement de mélanome ; il a été le premier gène de susceptibilité de mélanome découvert en 1994 ²³. Sa prévalence est d'environ 2 %, plus importante en cas de multiples mélanomes ou en cas d'antécédents familiaux de mélanomes ²⁴.

Les mutations du gène CDK4 sont également associés à un risque très élevé de mélanome, cependant, elles sont très rares et ne se retrouvent que dans quelques familles de mélanomes dans le monde ²⁵.

Le gène BAP 1 est un autre gène suppresseur de tumeur, sa mutation prédispose au mélanome. Il est responsable d'un spectre large de néoplasies (mésothéliome, carcinome rénal, carcinome basocellulaire) ainsi que des tumeurs mélanocytaires bénignes. Sa prévalence semble plus faible que les mutations du gène CDK2NA, moins de 1 %²⁵.

Contrairement aux croyances populaires, la majorité des mélanomes apparaissent de novo et non sur un nævus préexistant. En effet, on considère qu'environ 70 % des mélanomes se développent de novo contre 30% sur un nævus préexistant²⁶.

Le risque de transformation le plus important concerne les nævi congénitaux, il semble proportionnel à la taille des nævi, il est très variable selon les études allant de 1 à 10 %^{27,28}.

I.6. Intérêt du dépistage

On sait depuis longtemps que des campagnes d'informations pour promouvoir l'auto-dépistage permettent de diagnostiquer des mélanomes avec un indice de Breslow plus fin²⁹.

Cependant, il n'y pas de preuve suffisante à l'heure actuelle pour justifier le dépistage du mélanome malin en population générale³⁰ comme cela peut être le cas pour le cancer colorectal, le cancer du sein ou encore du col de l'utérus.

Néanmoins il est communément reconnu de l'intérêt d'un dépistage chez les sujets à risque.

I.7. Les mutations dans le mélanome

Grace aux progrès de la biologie moléculaire, plusieurs mutations somatiques ont été mises en évidence pour les mélanomes, elles représentent des cibles thérapeutiques potentielles³¹.

Les mutations du gène B-RAF sont les mutations les plus fréquentes retrouvées dans environ 50% des cas. Les deux mutations les plus fréquentes étant les mutations V600E et V600K. Cette mutation est surtout retrouvée dans les mélanomes développés sur des peaux ayant reçues une

exposition solaire intermittente, elle est rarement retrouvée dans les mélanomes acraux lentigineux, les mélanomes muqueux ainsi que sur les peaux présentant des dommages actiniques sévères ³².

Ensuite on retrouve la mutation de N-Ras dans 15-20 % des mélanomes ³³ qui fut la première décrite en 1984 ³⁴. Il est à noter que les mutations NRAS et BRAF sont exclusives ³⁵. Elle est plus souvent retrouvée dans les mélanomes nodulaires et sur des peaux présentant des dommages actiniques sévères ³⁶.

Les mutations de c-KIT sont retrouvées dans moins de 10 % des mélanomes essentiellement pour des mélanomes muqueux, acraux, chez des sujets âgés avec des peaux présentant des dommages actiniques importants ³⁸.

Les mutations de GNAQ/GNAQ11 sont associées aux mélanomes oculaires et sont retrouvées dans environ 80 % des mélanomes uvéaux ³⁹.

Le gène NF1 est un gène suppresseur de tumeur, ses mutations le plus souvent responsables d'une perte de fonction sont retrouvées dans 12 à 18% des mélanomes. Elles sont à l'origine d'une activation de la voie des MAP- kinases entraînant une perte d'inhibition de Ras et une prolifération cellulaire ⁴⁰. Ces mutations sont retrouvées sur des sujets âgés avec des peaux ayant subi des dommages actiniques sévères avec un fort taux mutationnel et témoin d'une exposition UV importante ; ainsi que pour les mélanomes desmoplastiques ^{41,42}.

Akbani et al proposent une nouvelle classification moléculaire en 4 sous-types de mélanomes cutanés (les BRAF mutés, les NRAS mutés, les NF1 mutés, et les triples wild-type qui correspondent aux mélanomes ne présentant aucune des 3 mutations précédentes) ⁴³. Dans ce dernier sous-type, les auteurs retrouvent une signature UV moins importante que dans les autres sous-types.

I.8. Évaluation du pronostic

I.8.1. Pronostic au stade de la tumeur primitive

Les marqueurs pronostiques dans le mélanome sont essentiellement histologiques.

L'épaisseur tumorale selon Breslow est à ce jour le meilleur indicateur, bien complété par la présence ou l'absence d'ulcération.

Indice de Breslow

Elle a été proposée par Alexander Breslow (1928 - 1980), anatomopathologiste américain.

Elle est basée sur l'épaisseur de la tumeur, en millimètres. La mesure est effectuée à l'oculaire micrométrique et se fait à partir d'une coupe histologique standard.

Elle mesure l'épaisseur maximum comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde).

Il existe une relation presque linéaire entre l'épaisseur tumorale et le pronostic, ceci est connu depuis les années 1970 ⁴⁴.

On ne mesure le Breslow que pour les mélanomes envahissant le derme et non pour les mélanomes in situ.

Dans la huitième révision de la Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC, le T (ou taille tumorale) est déterminé par la mesure de l'épaisseur tumorale en mm selon l'indice de Breslow associé ou non à la présence d'une ulcération.

Dans cette classification on sépare en T1a les mélanomes ayant un indice de Breslow inférieur à 0,8 mm sans ulcération, et en T1 b les mélanomes ayant un indice de Breslow entre 0,8 mm et 1 mm avec ou sans ulcération ou inférieur à 0,8 avec une ulcération.

En effet, on observe une différence significative en ce qui concerne de l'espérance de vie spécifique au mélanome à 10 ans pour des mélanomes de 0,8 et 0,9 mm d'épaisseur ⁴⁵.

Tableau 2. Classification TNM (AJCC 2017) 8ème révision ⁴⁶

Tumeur T	Ganglions N	Métastases M
<p>T1 : Breslow < 1 mm T1a<0.8 mm sans ulcération T1b<0.8 mm avec ulcération Ou entre 0.8-1.0 mm Avec ou sans ulcération T2 : Breslow 1 à 2 mm a : sans ulcération b : avec ulcération T3 : Breslow 2 à 4 mm a : sans ulcération b : avec ulcération T4 : Breslow >4 mm a : sans ulcération b : avec ulcération</p>	<p>N0 pas de ganglions envahis N1 : 1 ganglion ou métastases régionales intra lymphatiques sans métastases ganglionnaires a : micro métastases b : macro métastases c : métastase(s) en transit/satellite(s) sans métastase régionale ganglionnaire N2 : 2 ou 3 ganglions ou métastases régionales intra lymphatiques avec métastases ganglionnaires a : micro métastases b : macro métastases c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec une seule métastase régionale ganglionnaire N3 : ≥ 4 ganglions ou conglomérat d'adénopathies ou métastase(s) en transit/satellite(s) avec régionales intra lymphatiques avec ≥ 2 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques a : micro métastases b : macro métastases c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec ≥ 2 métastases régionales ganglionnaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> • M1a : métastase(s) cutanée(s), sous-cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 : taux de LDH normal ○ 1 : taux de LDH élevé • M1b : métastases(s) pulmonaire(s) <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 : taux de LDH normal ○ 1 : taux de LDH élevé • M1c : autres localisations métastatiques non associées au système nerveux central <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 : taux de LDH normal ○ 1 : taux de LDH élevé • M1d : métastases associées au système nerveux central <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 : taux de LDH normal <p>1 : taux de LDH élevé</p>

Tableau 3. Stades (AJCC 2017) 8ème révision ⁴⁶

Mélanome localisé	Métastases régionales	Métastases à distance
N0 M0	M0	M1
Stade 0 : Tis Stade IA : T1a ou T1b Stade IB : T2a Stade IIA : T2b ou T3a Stade IIB : T3b, T4a ou T4b	Stade IIC : T0, N1b et N1c Stade IIIA : T1a–b à T2a ; N1a ou N2a Stade IIIB T0, N2b, N2c, N3b, ou N3c T1a–b à T2a ; N1b–c ou N2b T2b–T3a ; N1a–N2b Stade IIIC T1a–T3a N2c ou N3a–c T3b–T4a tout N ≥N1 T4b ; N1a–N2c Stade IIID : T4b ; N3a–c	Stade IV tout T tout N

L'ulcération

L'ulcération histologique est le deuxième facteur histologique le plus important. On peut la définir comme l'absence d'épiderme intact recouvrant la majeure partie du mélanome primitif d'après l'examen microscopique des coupes histologiques.

L'ulcération est un facteur pronostic indépendant, en effet les patients les patients présentant un mélanome ulcéré forment un sous-groupe avec une diminution de la survie globale et de la survie sans progression en comparaison des patients ne présentant pas d'ulcération ⁴⁷.

La classification de Clark et Mihm

La classification de Clark et Mihm décrit la profondeur de pénétration du mélanome lors de sa phase d'extension verticale avec le franchissement de barrières anatomiques : barrière basale (non franchie : niveau I/franchie niveau II), derme papillaire (niveau III), derme réticulaire (niveau IV) /hypoderme (niveau V).

Depuis la septième révision de la AJCC, la classification de Clark et Mihm n'est plus reconnue comme un prédicteur indépendant de survie dans les mélanomes primaires ⁴⁷.

L'index mitotique

Il correspond à l'addition du nombre de mitoses mesuré sur quatre champs à fort grossissement (dépendant de la calibration du microscope utilisé). La mesure doit débuter au niveau de la composante tumorale dermique qui comporte le plus de mitoses (appelée *hot spot*) puis continuer sur les champs adjacents jusqu'à atteindre une surface totale de 1 mm².

Un index mitotique élevé est associé à une croissance rapide du mélanome ⁴⁸.

Cet index était pris en compte dans la septième édition de la Classification pTNM de l'UICC et de l'AJCC mais pas dans la huitième pour déterminer le T.

Pour certains auteurs, un seuil d'index mitotique de 2 mitoses ou plus par mm² doit être considéré comme un meilleur facteur pronostique qu'un index mitotique supérieur ou égale à 1 mitose par mm² (qui correspondait au seuil utilisé dans la septième édition de la Classification pTNM de l'UICC) ⁴⁹.

L'infiltration tumorale en lymphocytes

L'infiltration tumorale en lymphocytes est un nouveau marqueur histologique.

Le mélanome est une des tumeurs les plus immunogènes, en réponse à celle-ci l'hôte produit un infiltrat lymphocytaire composé de lymphocytes effecteurs, régulateurs, natural killer essentiellement des :CD3+, CD4+, CD8+, FOXP3+, et CD20+ ⁵⁰.

Dans une méta-analyse, Fu et al retrouvent que cet infiltrat apparait comme un facteur de bon pronostic en étant associé à une augmentation de la survie globale ⁵¹.

L'invasion lympho-vasculaire

L'invasion lympho-vasculaire est définie par l'invasion des parois des vaisseaux et/ou des lymphatiques par les cellules tumorales. Il s'agit d'un phénomène assez rarement observé sur les pièces d'excision de mélanome primaire.

L'invasion vasculaire est un important facteur prédictif péjoratif dans le mélanome en terme de risque de métastase et de survie ⁵².

La régression histologique

Elle est définie par l'absence focale de tumeur aux niveaux épidermique et dermique flanquée sur l'un ou les deux côtés par la présence de tumeur intraépidermique et/ou dermique. Cette zone est marquée par un épiderme aminci, une fibroplasie, une inflammation chronique et des télangiectasies.

Son rôle comme facteur pronostique dans le mélanome est discuté avec des études contradictoires ^{53,54}.

I.8.2. Biopsie du ganglion sentinelle

La biopsie du ganglion sentinelle ou lymphadénectomie sélective correspond à l'exérèse avec examen histologique du premier relais ganglionnaire du territoire cutané abritant la tumeur primaire. Cette ou ces adénopathies peuvent être repérées par injection péri tumorale intradermique du colorant bleu lymphazurin à 1% et de sulfure colloïde radiomarqué couplé à une lymphoscintigraphie pré-opératoire.

La réalisation d'une biopsie du ganglion sentinelle avec curage complémentaire n'augmente pas la survie globale à 10 ans mais augmente la survie sans progression à 10 ans en comparaison avec l'observation seul et un curage secondaire en cas d'apparition d'adénopathie ⁵⁵.

Elle a surtout un intérêt pronostique, en effet en analyse multivariée l'invasion tumorale histologique du ganglion sentinelle apparaît comme le meilleur facteur prédictif de récurrence et de mortalité dans le mélanome ⁵⁵.

Dans la huitième révision de la classification AJCC, le stade III est défini par une atteinte ganglionnaire régionale micro ou macroscopique.

Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ⁵⁶ sont équivalentes à celles de la société française de dermatologie ⁵⁷ sur ce sujet.

La biopsie du ganglion sentinelle est recommandée pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow sans ganglion identifié (stade T2-T3-T4 AJCC 8ème édition)).

Elle peut être proposée dans les mélanomes de Breslow 0,8 à 1 mm, quel que soit le statut de l'ulcération et les mélanomes de moins de 0,8 mm ulcérés (T1b AJCC 8ème édition).

Il n'y a pas d'indication à faire la recherche du ganglion sentinelle dans les mélanomes de moins de 0,8 mm de Breslow non ulcéré (stade T1a AJCC 8ème édition).

En cas de ganglion sentinelle positif, il n'y a pas d'indication à faire un curage ganglionnaire immédiat systématique (Grade A). Il peut se discuter en RCP au cas par cas.

En cas de positivité de la biopsie du ganglion sentinelle, les patients atteints de stade III A, B, C, D sont éligibles à un traitement adjuvant ⁵⁷.

I.9. Le traitement du mélanome

I.9.1. Prise en charge initiale

I.9.1.1. Exérèse initiale

L'exérèse de la totalité de la lésion reste la méthode de référence pour déterminer le degré d'invasion précise des lésions. Pour un faible pourcentage de patients (dans quelques cas de tumeurs géantes ou pour des tumeurs sur des zones d'exérèse difficile), une biopsie partielle permet de stadifier la tumeur avant une intervention secondaire.

On observe que le type de biopsie (biopsie au punch, shaving ou exérèse complète) ne modifie pas la survie, ni le risque de récurrence ^{58,59}.

En cas de biopsie partielle, les biopsies au punch ou par shaving doivent être prises profondément dans le derme pour assurer une plus complète évaluation de la profondeur réelle de la lésion.

I.9.1.2. Recoupe chirurgicale avec des marges de sécurité

Après l'excision initiale qui permet de poser le diagnostic de mélanome et d'évaluer l'épaisseur tumorale selon l'indice de Breslow, il faut réaliser une excision chirurgicale plus large en latéralité et en profondeur avec des marges de sécurité.

Le but est de complètement retirer tout mélanome invasif ou in situ restant, ainsi que toutes micro-métastases pouvant être présentes dans la peau marginale. Si toutes les cellules malignes sont enlevées et il n'y a pas de propagation vers les ganglions lymphatiques ni vers d'autres sites, la procédure se veut curative.

L'excision complète devrait être confirmée par un examen histologique.

Les marges d'exérèse nécessaires dépendent de l'épaisseur de Breslow du mélanome primitif à sa plus grande profondeur d'invasion ⁶⁰.

Recommandations de la société française de dermatologie concernant les marges d'exérèse ⁶¹

- Les marges d'exérèse latérales pour un mélanome cutané primitif doivent être adaptées à la profondeur d'infiltration du mélanome selon le schéma suivant :
- Mélanome in situ : marge 0.5 cm
- Mélanome 0.1 – 1 mm : marge 1 cm
- Mélanome 1.1 – 2 mm : marge 1 à 2 cm
- Mélanome > 2 mm : marge 2 cm
- Pour la profondeur d'exérèse, en l'absence de données robustes, elle doit être réalisée jusqu'au fascia tout en le respectant.
- Dans le mélanome de Dubreuilh, une marge de 1 centimètre est recommandée.

Il est recommandé de faire cette recoupe dans les 4 à 6 semaines suivant l'exérèse initiale. En effet dans une étude récente, on retrouve un sur risque de mortalité pour des mélanomes de Stade 1 ayant bénéficié d'une reprise à plus de 30 jours de l'exérèse initiale ⁶².

I.9.2. Le traitement adjuvant

Pendant longtemps, la surveillance était la seule option thérapeutique après l'exérèse du mélanome primitif et dans certains cas la réalisation d'un ganglion sentinelle et d'un curage ganglionnaire complémentaire.

Actuellement, on peut proposer à certains patients un traitement adjuvant pour une durée d'un an après la réalisation d'un ganglion sentinelle et /ou d'un curage ganglionnaire.

Les patients concernés sont ceux atteints d'un mélanome de stades III ou de stades IV pauci métastatiques (8^{ème} édition AJCC) après résection complète de leurs métastases et qui sont en rémission complète clinique et par imagerie.

Recommandations de la société française de dermatologie en ce qui concerne le traitement adjuvant sont résumées sur le tableau suivant ⁵⁷ :

Tableau 4. Recommandations de la SFD sur le traitement adjuvant

	Stades III	Stade IV après chirurgie radicale
Braf sauvage	Nivolumab ou Pembrolizumab	Nivolumab
Braf muté	Nivolumab ou Pembrolizumab Ou association Dabrafenib et Trametinib	Nivolumab

Dans les recommandations françaises, il n'y a pas d'indication à proposer un traitement adjuvant par interféron, par ipilimumab, ni par vemurafenib en monothérapie devant un rapport bénéfice/risque défavorable.

L'interféron a été la première molécule utilisée en situation adjuvante dans le mélanome après avoir prouvé son efficacité en améliorant la survie globale et la survie sans récurrence dans une étude randomisée publiée en 1996 ⁶³.

Cependant, devant l'avènement de nouvelles molécules, il n'est plus recommandé en situation adjuvante.

I.9.2.1. Les immunothérapies

L'ipilimumab a prouvé son efficacité en situation adjuvante pour des mélanomes de stade III dans une étude de phase III versus placebo en améliorant la survie globale et la survie sans progression. Cependant au prix d'une toxicité importante avec 54,1 % d'effets indésirables de grade 3 et 4, 5 malades (1,1 % des patients du protocole) sont décédés d'effets secondaires immuno-médiés ⁶⁴.

Il n'est ainsi pas recommandé dans les recommandations françaises devant un rapport bénéfice/risque défavorable.

Le Nivolumab a démontré un gain significatif en terme de survie sans récurrence en comparaison avec l'ipilimumab dans une étude randomisée de phase 3 pour des mélanomes de stade IIIB, IIIC et stade IV (70,5 % de survie sans récurrence à un an contre 60,8 %), avec une meilleure tolérance : 14,4 % d'effets indésirables grade 3 et 4 contre 45,9 % dans le groupe ipilimumab ⁶⁵.

Le pembrolizumab a aussi prouvé son efficacité en améliorant la survie sans progression (75,4 % à 1 an contre 61 dans le groupe placebo dans une étude de phase 3 randomisée pour des mélanome stade 3 ; avec la aussi un bon profil de tolérance (14,7 % d'effets indésirables grade 3 ou plus) ⁶⁶.

I.9.2.2. Les thérapies ciblées

Le vemurafenib seul n'a pas prouvé de bénéfice en situation adjuvante pour les patients porteurs de mélanomes cutanés BRAF V600 mutés de stade IIC ou III A/B/C réséqués dans un étude multicentrique prospective randomisée versus placebo ⁶⁷.

Association DABRAFENIB et TRAMETINIB

Cette association augmente de façon significative la survie globale et la survie sans progression pour des patients opérés et en rémission d'un mélanome stade III muté BRAFV600E ou V600K. Ceci est mis en évidence dans une étude de phase III multicentrique prospective randomisée en double aveugle versus placebo ⁶⁸.

I.9.3. La surveillance

Après l'exérèse du mélanome primitif ce dernier peut récidiver au niveau du site d'exérèse, sous la forme de métastases en transit, d'atteinte ganglionnaire satellite ou de métastases à distance ⁶⁹.

La plupart des récidives sont diagnostiquées par le patient lui-même ou son entourage ⁶⁹, d'où l'importance de l'éducation à l'auto-examen .

Le site de récurrence le plus fréquent est le premier relai ganglionnaire satellite suivi par les métastases à distance et enfin les métastases locales ou en transit ⁷⁰.

Le risque de récurrence est lié au stade de la maladie ⁷¹ avec 85,3 % de survie sans récurrence à 5 ans pour le stade 1 contre 12,9 % pour le stade 4; plus le stade initial est avancé plus les récurrences apparaissent rapidement ⁷¹.

Le but de la surveillance est de détecter le plus rapidement possible les récurrences pour permettre la prise en charge la plus rapide.

En général, les récurrences sont plus susceptibles d'être systémiques, et moins susceptibles d'être local ou en transit, à mesure que le stade AJCC augmente.

De plus, le risque de développer un deuxième mélanome est augmenté par rapport à la population générale ⁷² .

Ceci nécessite une surveillance rapprochée adaptée au stade initial du mélanome.

Recommandations de la SFD en ce qui concerne le suivi ⁶¹ :

Suivi des mélanomes stades IA et IB

Un suivi clinique complet (notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires) seul avec 2 visites par an pendant 3 ans puis annuel à vie.

Il n'y a pas d'indication à des examens paracliniques de suivi à ce stade de la maladie.

Suivi des mélanomes de stades IIA et IIB

Un suivi clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires avec 2 à 4 visites par an pendant 3 ans puis annuel à vie.

Échographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans

Il n'y a pas d'indication à une autre imagerie en l'absence de point d'appel clinique.

Suivi des mélanomes de stade IIC et IIIA

Un suivi clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires avec 4 visites par an pendant 3 ans, 2 visites / an en 4^{ème} et 5^{ème} année, puis annuel à vie.

Échographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans (en option : autres examens d'imagerie : Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18 FDG PET TDM une fois par an pendant 3 ans).

Suivi des mélanomes de stades IIIB et IIIC

Un suivi clinique complet notamment de tout le tégument et des aires ganglionnaires avec 4 visites par an pendant 3 ans, 2 visites par an pendant les 4^{ème} et 5^{ème} années puis annuel.

Échographie ganglionnaire de l'aire de drainage tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans.

La réalisation d'imagerie complémentaire par Scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou 18 FDG PET TDM est proposée au malade tous les 6 mois pendant 3 ans (avis d'experts).

Dans tous les cas, une éducation du patient à l'auto-dépistage d'un nouveau mélanome et à l'auto-détection d'une récurrence, ainsi qu'un rappel des conseils de photo-protection sont nécessaires à chaque consultation.

I.9.4. Le traitement en situation métastatique

Recommandations de la société française de dermatologie sur les traitements systémiques des mélanomes de stade III inopérables et de stade IV ⁷³

Traitement systémique du mélanome métastatique non résecable (stade IIIC, IV)

La réalisation d'un génotypage à la recherche d'une mutation de BRAF V600 doit être systématique et est un préalable au choix thérapeutique. Elle peut être réalisée sur la biopsie d'une métastase accessible ou par défaut, sur des ganglions du curage ou de la tumeur primitive si ce sont les seuls tissus disponibles.

Traitement médical chez les malades BRAF sauvages

En première ligne :

- L'utilisation d'un anti-PD1 selon les modalités de l'AMM est recommandée.
- L'association nivolumab et ipilimumab peut être proposée chez des patients en bon état général, porteurs de peu de comorbidités sans métastase cérébrale active.
- Il n'y a pas d'indication pour l'ipilimumab seul.

En deuxième ligne :

- L'utilisation de l'ipilimumab est recommandée selon les modalités et posologies de l'AMM en l'absence de métastase cérébrale.

En troisième ligne :

- La chimiothérapie ou des soins de support peuvent être proposés selon l'état clinique du malade, son taux de LDH, son indice de performance et le nombre de sites métastatiques.

Traitement médical chez les malades porteurs d'une mutation BRAF

En première ligne :

- Une association d'anti BRAF et d'anti MEK est recommandée. Il n'y a pas d'argument pour privilégier une association plutôt qu'une autre.

L'utilisation d'un anti-BRAF seul n'est pas recommandée sauf en cas de contre-indication formelle, notamment cardiaque ou ophtalmologique, ou d'intolérance aux anti-MEK. (Avis d'experts)

- Chez les maladies à évolution lente et avec une masse tumorale limitée, l'utilisation d'un anti-PD1 peut être proposée.

- En raison de la toxicité potentielle sévère, l'association ipilimumab-nivolumab n'est pas recommandée en 1ère ligne chez les patients BRAF mutés.

En deuxième ligne :

- L'utilisation d'un anti-PD1 aux posologies de l'AMM est recommandée en l'absence de métastase cérébrale.

- Si le traitement de première ligne était un anti-PD1, une combinaison anti-BRAF et anti-MEK sera proposée.

En troisième ligne :

- L'ipilimumab, une chimiothérapie et/ou des soins de support sont à discuter en fonction de l'état clinique du malade, son taux de LDH, son indice de performance et le nombre de sites métastatiques.

Traitement médical chez les malades porteurs de mutations NRAS ou c-Kit

- En l'absence de mutation BRAF, la recherche de mutation NRAS ou c-Kit reste du domaine de la recherche clinique.

- Les malades porteurs d'une anomalie de c-Kit ou de NRAS doivent bénéficier d'un traitement de première ligne par anti-PD1. En cas d'échec, le dossier de ces malades nécessite une discussion en RCP. (Avis d'experts)

PLACE DE LA CHIRURGIE ET DES TECHNIQUES ABLATIVES DANS LE TRAITEMENT DES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES (HORS MÉTASTASES CÉRÉBRALES)

La résection chirurgicale complète d'une métastase unique, lorsqu'elle s'avère réalisable avec maintien de la qualité de vie, reste recommandée, quelle que soit sa localisation.

Les gestes invasifs peuvent avoir une indication, même en l'absence de bénéfice en survie au regard de l'amélioration attendue sur la qualité de vie.

La destruction d'une métastase ou de métastases peu nombreuses, en particulier par chirurgie doit être précédée d'une imagerie préopératoire « corps entier » par scanner ou PET-scan et par IRM cérébrale.

L'utilisation d'un traitement systémique premier peut être proposée afin d'apprécier la cinétique d'évolution du mélanome et/ou de réduire la masse tumorale, facilitant ainsi la réalisation d'un geste curatif.

En cas de réponse dissociée ou en cas de persistance d'une cible résiduelle après traitement systémique, il est recommandé de proposer un traitement ablatif. Ce traitement pourra être chirurgical, par radiothérapie ou le cas échéant par d'autres techniques ablatives après discussion en RCP.

II. Les métastases cérébrales du mélanome

II.1. Épidémiologie des métastases cérébrales dans le mélanome

Le mélanome est le troisième cancer entraînant le plus de métastase cérébrale après le cancer pulmonaire et le cancer du sein ⁷⁴, avec selon les études entre 6 et 13,8 % de l'ensemble des métastases cérébrales ⁷⁵⁻⁸⁰.

Dans la littérature, on retrouve une fréquence des métastases cérébrales allant de 6,9 % à 10,4 % ⁸⁰⁻⁸⁴.

II.2. Physiopathologie de l'apparition des métastases cérébrales de mélanome

On retrouve des différences notables selon le type de cancer primitif en ce qui concerne la fréquence des métastases cérébrales.

En fait, parmi les principaux pourvoyeurs de métastases cérébrales on retrouve : le cancer bronchique (à petites cellules et non à petites cellules), le cancer rénal, les cancers du sein (surtout HER2 positifs et triples négatifs) et le mélanome.

A contrario, on retrouve peu de métastases cérébrales dans les cancers colorectaux et de la prostate.

Les cellules du mélanomes possèdent un très fort angiotropisme ⁸⁵.

En effet, la migration des cellules tumorales se réalise via le système artériel en témoigne la localisation préférentielle des métastases au niveau des terminaisons artérielles ⁸⁶.

La seconde étape correspond au passage de la barrière hémato-encéphalique ⁸⁷.

Elle est principalement formée de cellules endothéliales, d'astrocytes et de pericytes.

Les mécanismes d'interactions entre les cellules tumorales et cette barrière sont peu connus.

On considère que l'attachement des cellules tumorales aux cellules endothéliales du cerveau et la migration sont médiées par l'interaction de récepteurs à la surface des cellules tumorales et des molécules d'adhésion de cellules endothéliales telles que les intégrines, les sélectines et les chimiokines.

La prolifération tumorale nécessite secondairement une néo angiogenèse qui est différente selon le type de cancer primitif⁸⁸.

II.3. Facteurs de risque de métastases cérébrales de mélanome déjà décrits dans la littérature

On retrouve plusieurs études dans la littérature qui étudient les facteurs de risque de développement de métastases cérébrales dans le mélanome.

Les résultats sont très variables pouvant s'expliquer par des effectifs et des méthodologies différents.

Gumusay et al, dans un étude rétrospective entre 2000 et 2012 publiée en 2013 retrouvaient comme facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome : la localisation du primitif au niveau de la tête et du cou, un indice de Breslow supérieur à 4 mm, l'ulcération histologique et l'atteinte N2 ou 3 au niveau du diagnostic selon la classification AJCC 7^{ème} édition (2009) des mélanomes cutanés en analyse multivariée⁸⁹.

L'ulcération ainsi que la localisation du primitif au niveau de la tête et du cou apparaissent aussi de façon significative comme facteur de risque de développement de métastases cérébrales pour Zakrzewski et al en analyse multivariée⁸³.

Des résultats similaires sont trouvés par Huisman et al en ce qui concerne le stade initial, l'ulcération et la localisation au niveau du scalp⁹⁰.

Pour Daryanani et al, la localisation au niveau de la tête et du cou apparait comme un facteur de risque de métastase cérébrale. Dans une analyse en sous-groupe, pour les patients présentant une localisation du primitif au niveau de la tête et du cou, les autres facteurs de risques retrouvés sont : un indice de Breslow supérieur à 4 mm, le sexe masculin, l'âge jeune, un index mitotique supérieur à 5 mitoses par champ⁹¹. Il est à noter que pour ces auteurs, l'ulcération n'apparait pas comme un facteur de risque.

Sampson et al (1998) ont rapporté une étude rétrospective de 6 953 patients atteints de mélanome dont 702 patients atteints de métastases cérébrales sur une durée de 20 ans. Le sexe masculin, la localisation du primitif au niveau muqueux ou sur la peau du tronc, de la tête et du cou, les mélanomes présentant des indices de Breslow élevés ou ulcérés, et un sous-type histologique (acraux lentigineux ou nodulaires) étaient associés au développement de métastases cérébrales ⁸⁴.

Une autre étude a été réalisée cette fois sur des patients présentant un mélanome métastatique non résecable (stade III et IV de la 7^{ème} édition de la classification) : un taux élevé initial de LDH sanguin, une stade M1B (métastase pulmonaire) et M1c (toutes métastases hors métastases cutanées, ganglionnaires et pulmonaires) apparaissent comme des facteurs de risque de métastases cérébrales ⁹².

Pour Quian et al, l'épaisseur tumorale, l'ulcération, et le stade initial sont identifiés comme des facteurs de risque de métastases cérébrales en diminuant la durée de vie sans métastase cérébrale selon un modèle de Cox en régression en analyse uni et multivariée ⁹³.

Dans une étude sur la signification pronostique et la corrélation clinicopathologique des mutations BRAF et NRAS chez des patients présentant des mélanomes métastatiques, les mutations BRAF et NRAS apparaissent comme des facteurs de risque de métastases cérébrales avec une proportion plus importante de métastases que les sujets sans mutation (wild type) ⁹⁴.

II.4. Le traitement des métastases cérébrales

II.4.1. Recommandations de la SFD pour la prise en charge des métastases cérébrales de mélanome

Recommandations de la SFD au sujet de la prise en charge des métastases cérébrales de mélanome ⁷³

Devant un patient porteur de métastases cérébrales, deux situations sont à distinguer :

- En cas de métastase cérébrale unique (ou peu de métastases : 1 à 5 maximum) : le traitement de première intention à privilégier est le traitement local « destructeur » (chirurgie ou stéréotaxie à discuter en RCP de neuro-oncologie selon les critères de décision : localisation, taille et nombre des métastases).

Si le traitement local risque d'être incomplet, il est recommandé d'ajouter un traitement systémique choisi en fonction du statut mutationnel de la tumeur. Chez les patients BRAF mutés, un traitement par bithérapie ciblée est à privilégier par rapport à un anti-PD1.

- En cas de métastases cérébrales multiples, et surtout s'il existe aussi des métastases extra cérébrales, le traitement repose sur un traitement systémique choisi selon le statut mutationnel de la tumeur. L'association à un traitement local est à discuter en fonction de la localisation, du rapport bénéfice/risque et de la symptomatologie clinique. Chez les patients BRAF mutés, un traitement par bithérapie ciblée est à privilégier, par rapport à un anti -PD1.

- Pour les situations palliatives et/ou symptomatiques : prise en charge globale, soins palliatifs, radiothérapie pan-encéphalique à discuter.

II.4.2. Traitements systémiques

II.4.2.1. Les immunothérapies

L'Ipilimumab a été la première immunothérapie utilisée en France dans le cadre de la prise en charge du mélanome métastatique en monothérapie avec une AMM en juillet 2011. Même si depuis peu cette molécule n'est plus remboursée en France dans cette indication avec l'émergence des anti PD1 présentant une meilleure efficacité ainsi qu'un meilleur profil de tolérance, elle a permis de modifier le pronostic du mélanome métastatique avec ou sans métastase cérébrale.

En ce qui concerne les études on retrouve une efficacité supérieure aux chimiothérapies conventionnelles en monothérapie sur des études prospectives avec une survie globale très variable allant de 3,7 à 14 mois en cas de métastase cérébrale ^{95,96}. Pour les données en vie réelle sur des études rétrospectives on retrouve une médiane de survie globale entre 3,3 et 9,3 mois ⁹⁸⁻¹⁰⁴.

On retrouve dans la littérature quelques cas de rémissions prolongées après l'administration d'ipilimumab même en cas de métastase cérébrale ^{105, 106}.

Le Pembrolizumab en monothérapie est le premier anti PD1 à avoir prouvé son efficacité dans le traitement des métastases cérébrales de mélanome dans une étude. Dans cette étude prospective de phase 2, on observe une réponse cérébrale objective chez 4 patients sur 18 ¹⁰⁷, avec des réponses prolongées, la survie globale n'a pas été étudiée dans cette étude .

Le Nivolumab en monothérapie présente des médianes de survie entre 5,1 et 18,5 mois selon le groupe sélectionné (patients symptomatique et/ou ayant déjà eu des traitements des métastases contre des patients asymptomatiques naïfs de traitements)¹⁰⁸.

L'association Ipilimumab-Nivolumab reste à ce jour le meilleur traitement systémique au prix de fréquents et sévères effets indésirables ¹⁰⁹.

En effet, sur une étude prospective de phase 2 chez 35 sujets asymptomatiques sur le plan cérébral, on observe 78 % de survie à 6 mois ¹⁰⁸ avec une réponse intracrânienne dans 46 % des cas (17 % de réponse complète et 29% de réponse partielle) .

Cependant, 97 % des patients ont présenté des effets indésirables dont 54 % de grade 3 et 9 % de grade 4.

Dans une autre étude de phase 2 sur 94 patients, on observe une réponse cérébrale objective dans 55 % des cas (24 réponses partielles et 28 réponses complètes) avec 92,3 % de survie à 6 mois. Il est à noter tout de même que 8 patients avaient bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique complémentaire, ce qui peut expliquer la différence de réponse cérébrale objective entre ces 2 études. On retrouve des taux comparables des effets indésirables avec 97% des patients ayant présenté au moins un effet indésirable et 60 % de grade 3 et 4.

II.4.2.2. Les thérapies ciblées

Actuellement en France, seulement deux associations de thérapies ciblées bénéficient d'une AMM dans la prise en charge du mélanome métastatique.

Une troisième association est en attente d'AMM (Binimetinib et Encorafenib) mais présente une AMM européenne depuis septembre 2018.

En ce qui concerne le Dabrafénib (Tafinlar®) associé au Tramétinib (Mekinist®), une étude de phase 2 multicentrique retrouve sur 125 patients : une réponse cérébrale objective entre 44 et 59% des patients et une médiane de survie globale entre 10,1 et 24,3 mois dans les différentes cohortes ¹¹⁰.

Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvés en cas d'utilisation du Dabrafénib seul (entre 30,8 et 39,2 % de réponse cérébrale objective en cas de mutation Braf Val600Glu avec 61 % de survie à 6 mois et entre 6,7 % et 22,2 % de réponse cérébrale objective pour la mutation Braf Val600Lys avec entre 27 et 41 % de survie à 6 mois) ¹¹¹.

Pour l'association Zelboraf® (Vemurafénib)/ Cotellic® (Cobimétinib), les résultats sont là aussi supérieurs à ceux retrouvés pour le Vemurafénib en monothérapie, avec pour une étude de phase 2 sur 146 patients, 18 % de réponse cérébrale objective et une médiane de survie entre 8,9 et 9,9 mois dans les 2 cohortes ¹¹². Pour les données en vie réelle, on retrouve dans une étude avec 731 patients 22 % de réponse globale et une médiane de survie entre 4,1 et 13,5 mois ¹¹³.

Une étude récente s'est intéressée au pronostic des patients présentant des métastases cérébrales de mélanome avant l'émergence des nouvelles thérapeutiques et retrouve une médiane de survie largement inférieure à ce que l'on observe à l'heure actuelle à savoir 4,3 mois ¹¹⁴.

II.4.2.3. Les chimiothérapies

Les chimiothérapies anciennes ne sont plus recommandées dans la prise en charge des MC de mélanome ⁷³.

En effet, les médianes de survie globale sont bien moins importantes que pour les nouvelles thérapeutiques, 5,4 mois (3,3–7,5) pour Vecchio et al ¹¹⁴.

II.4.3. Les traitements locaux

II.4.3.1. La chirurgie cérébrale

La chirurgie semble être le traitement le plus curateur cependant le risque de récurrence locale est important et variable selon les études ¹¹⁵.

L'association avec une radiothérapie stéréotaxique sur la cavité d'exérèse chirurgicale permet de diminuer le risque de récurrence locale en comparaison de l'observation seule post chirurgie (72 % des patients sans récurrence locale à un an contre 43 % dans le groupe d'observation)¹¹⁶.

II.4.3.2. La radiothérapie : encéphalique in toto et stéréotaxique

II.4.3.2.1. La radiothérapie encéphalique in toto

La radiothérapie encéphalique in toto était pendant longtemps la technique utilisée pour le traitement des métastases cérébrales.

Cependant depuis l'émergence de la radiothérapie stéréotaxique elle n'est plus recommandée par l'INCA qu'en cas de situation palliative ou chez des sujets symptomatiques ⁷³.

II.4.3.2.2. La radiothérapie stéréotaxique

Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision (précision minimale : 1 mm) avec utilisation de multifaisceaux permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique. La précision du positionnement et la haute reproductibilité d'une séance à l'autre permettent de diminuer les marges habituellement prises pour assurer la bonne couverture du volume-cible.

En ce qui concerne les métastases cérébrales, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée : en 1 fraction unique définissant ainsi la radiothérapie monofractionnée en conditions stéréotaxiques (RMCS) usuellement appelée « radiochirurgie » ou en plusieurs

fractions (2 à 10) définissant ainsi la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RHCS).

L'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique a été prouvée sur plusieurs études en augmentant la survie globale, notamment pour Feng et al qui retrouvent une médiane de survie globale à 6 mois avec 31% de survie à 1 an ¹¹⁷.

Il n'y a aucune étude prospective comparant l'efficacité de la radiothérapie encéphalique in toto et la radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge des métastases cérébrales ¹¹⁸.

A contrario, plusieurs études comparent l'efficacité entre l'association radiothérapie stéréotaxique et pan encéphalique et la radiothérapie stéréotaxique seule ¹¹⁹⁻¹²¹.

Dans toutes ces études, l'association n'augmente pas la survie globale mais est responsable d'un déclin important des fonctions cognitives. C'est pourquoi on préconise l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique seule devant un faible nombre de métastases cérébrales.

La radionécrose représente la principale complication de la radiothérapie stéréotaxique et correspond à une nécrose de coagulation affectant principalement la matière blanche dans le champ de rayonnement qui conduit parfois à un dysfonctionnement neurologique ¹²².

On retrouve une fréquence allant de 5 à 50% des séries selon les schémas de fractionnement de volume et de dose et selon les critères de diagnostic utilisés ¹²².

II.4.4. Les traitements combinés

L'association immunothérapie et radiothérapie est aujourd'hui le traitement le plus prometteur pour la prise en charge des métastases cérébrales dans le mélanome.

La radiothérapie stéréotaxique permet de minimiser la dose transmise au tissu cérébral normal environnant et semble favoriser l'immunité anti-tumorale

La combinaison de la radiothérapie stéréotaxique et de l'immunothérapie serait théoriquement synergique dans l'immunité anti-tumorale dirigée contre les métastases cérébrales ¹²³.

Dans une méta-analyse comparant la survie globale après une association radiothérapie stéréotaxique et Ipilimumab versus radiothérapie stéréotaxique seule en cas de métastase cérébrale, on observe une augmentation de la survie globale sans augmentation des effets indésirables ¹²⁴.

l'association de la radiothérapie stéréotaxique et de l'Ipilimumab ne présente pas de toxicité supérieure à l'Ipilimumab seul ¹²⁵.

Pour Minniti G et al, les résultats sont supérieurs en utilisant le Nivolumab à la place de l'Ipilimumab ainsi qu'avec l'utilisation de plusieurs fractions de radiothérapie ¹²⁶.

Ceci est en accord avec Ahmed et al qui retrouvent une médiane de survie global à 12.2 mois (0,5-41,6) à partir du diagnostic des MC pour l'association Nivolumab et radiothérapie stéréotaxique, avec un bon profil de tolérance.

Pour l'association de la radiothérapie stéréotaxique et du Pembrolizumab les résultats sont équivalents avec une médiane de survie globale de 15,3 mois (4,6-26).

Une autre étude prouve la supériorité de l'association de l'immunothérapie (anti PDI / anti CTLA4 ou association des deux) et de la radiothérapie stéréotaxique versus radiothérapie stéréotaxique seule avec une diminution de 52 % du risque de récurrence intracrânienne. On retrouve une supériorité de l'association anti PD1 et anti CTLA4 en comparaison de l'utilisation séparée ¹²⁷.

III. Notre étude

III.1. Objectifs

L'objectif principal de ce travail rétrospectif et mono centrique au CHU de Limoges, était de déterminer les facteurs de risques de développer des métastases cérébrales chez les patients présentant un antécédent personnel de mélanome cutanéomuqueux.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs de risques clinico-pathologiques susceptibles d'influencer la survie globale :

- en cas de mélanome
- en cas de métastases cérébrales de mélanome.

III.2. Matériels et méthodes

III.2.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients ont été recrutés à partir des données du logiciel des RCP du CHU de Limoges entre janvier 2010 et décembre 2015. Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique.

A partir de ces données, plusieurs sources médicales ont été consultées pour chaque patient :

- Le logiciel CROSSWAY© contenant les données médicales informatisées
- Le Dossier Patient Unique (DPU), support papier de l'information médicale au CHU, contenant les informations manuscrites relevant des soins, des actes chirurgicaux et des consultations et des biologies réalisées en interne ou en externe.

L'utilisation de ces données respectaient la loi de bioéthique de 2004.

Les critères d'inclusion correspondaient à des patients ayant bénéficiés de l'exérèse d'un mélanome cutanéomuqueux entre janvier 2010 et décembre 2015 avec passage en RCP d'oncologie dermatologique au CHU Dupuytren de Limoges.

Les critères d'exclusion étaient :

- Un mélanome primitif non retrouvé
- Une récurrence de mélanome entre janvier 2010 et décembre 2015 avec un diagnostic initial antérieur
- Les patients chez lesquels nous ne bénéficions pas de suffisamment d'informations

III.2.2. Nombre de patients inclus

A partir de la liste extraite du logiciel des RCP, un total de 551 patients ayant bénéficiés de l'exérèse d'un mélanome cutanéomuqueux entre janvier 2010 et décembre 2015 avec passage en RCP d'oncologie dermatologique au CHU Dupuytren de Limoges ont été inclus.

Les métastases cérébrales ont été détectées soit par scanner cérébral soit par IRM cérébrale et il n'y avait pas de confirmation histologique dans tous les cas.

III.2.3. Recueil des données

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient à partir de leur dossier médical. La plupart des données ont été mesurées au moment du diagnostic du mélanome primitif.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques recueillies concernant les patients étaient :

- le sexe
- l'âge
- la présence d'un antécédent personnel de mélanome
- la présence d'un antécédent d'autre tumeur solide ou hématologique
- la présence d'un syndrome des nævi multiples

Caractéristiques du mélanome primitif ou des métastases

Les caractéristiques recueillies concernant le mélanome primitif ou les métastases étaient :

- le type histologique de mélanome
- l'indice de Clark
- l'indice de Breslow
- la présence d'une ulcération
- l'index mitotique
- la présence de signes de régression histologique
- le statut BRAF/NRAS et CKIT
- la présence d'embolie vasculaire ou lymphatique
- la présence d'un engainement péri-nerveux
- la localisation du primitif (torse et dos, tête et cou, membres)
- le développement du mélanome sur un nævus préexistant.

Caractéristiques liées à la prise en charge du mélanome

Les caractéristiques recueillies concernant la prise en charge du mélanome étaient :

- la réalisation d'une recoupe
- le délai de recoupe : durée en jours entre la date de l'exérèse initiale et la date de la recoupe chirurgicale
- la réalisation d'un ganglion sentinelle et si oui son statut
- l'administration d'interféron
- la réalisation d'un curage ganglionnaire
- la réalisation de la recoupe par un dermatologue ou par un autre spécialiste

Caractéristiques liées au Stade de la maladie

Les caractéristiques recueillies concernant le stade de la maladie étaient :

- l'atteinte ganglionnaire initiale qui regroupe : une infiltration tumorale histologique du ganglion sentinelle, une adénopathie tumorale satellite confirmée histologiquement au diagnostic initial et une positivité du curage ganglionnaire initial.
- le stade initial selon la classification pTNM 7^{ème} révision
- la nombre de ganglions envahis en cas de curage
- le nombre de ganglions en rupture capsulaire en cas de curage
- le pourcentage de ganglions envahis en cas de curage
- l'augmentation du taux de LDH sérique au moment du diagnostic

Caractéristiques liées à la présence de métastases cérébrales et leur prise en charge

Les caractéristiques recueillies concernant la présence de métastases et leur prise en charge étaient :

- la présence de métastase cérébrale
- le traitement des métastases cérébrales (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie)

Caractéristiques liées à l'évolution du mélanome

Les caractéristiques recueillies concernant l'évolution du mélanome étaient :

- la date de diagnostic initial
- le délai entre le diagnostic initial et l'apparition de métastases cérébrales en mois
- la durée de survie en mois en cas de métastase cérébrale
- la durée de survie en mois par rapport au diagnostic initial
- l'apparition d'autres métastases d'organes hormis les métastases cérébrales
- la date des dernières nouvelles
- la date de décès
- la statue à la fin du suivi (décès, perdu de vue, toujours en vie)

III.2.4. Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyse statistique Statview® (SAS Institute V5.0) and R software (3.5.3). Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont exprimées en nombre, médiane, minimum et maximum (ou moyenne \pm écart-type). Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Pour l'étude des relations entre les différentes variables, les tests suivants ont été utilisés : test t de Student pour la comparaison des variables continues ; test du Chi², Chi² de tendance ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Des analyses univariées et multivariées des facteurs associés à la présence de métastases cérébrales ont été réalisées grâce au modèle de régression logistique.

L'analyse de la survie globale a été faite par la méthode Kaplan Meyer et les comparaisons entre les groupes au moyen de tests du Logrank. Des analyses univariées et multivariées des facteurs associés à la survie ont été réalisées par le modèle proportionnel de Cox.

Les variables présentant un $p < 0,2$ en analyse univariée étaient testées dans le modèle multivarié.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%.

III.3. Les résultats

III.3.1. Population de l'étude

Le nombre total de patients était de 551 : avec 263 femmes pour 288 hommes soit un ratio H/F égal à 1,09.

31 patients ont développé des métastases cérébrales soit 5,6 % de la population totale de l'étude.

Les caractéristiques principales des patients inclus sont résumées dans le Tableau 4.

L'âge médian au diagnostic était de 64 ans (12-100).

On a retrouvé 381 SMM (69,7 %), 62 mélanomes nodulaire (11,3 %) et 56 lentigo malin de Dubreuilh (10,2 %).

La médiane de suivi est de 68 (1- 108) mois.

La médiane de diagnostic des métastases cérébrale est de 21,7 (0,2- 55,7) mois.

III.3.2. Facteurs de risque de métastases cérébrales

Tableau 5. Comparaison entre le groupe avec métastases cérébrales et le groupe sans métastase cérébrale pour les caractéristiques des patients

	Population globale (N=551)	Groupe sans métastase cérébrale (N=520)	Groupe avec métastase cérébrale (N=31)	P value
Age (années) ; médiane (min - maxi)	64(12-100)	64,0(12-100)	66(27-87)	0,4792
Sexe ; n (%)				0,5807
- Masculin	288 (52,3)	270(51,9)	18(58,1)	
- Féminin	263 (47,7)	250 (48,1)	13(41,9)	
Autre mélanome ; n (%)				>0,999
- Oui	29(5,3)	28(5,4)	1(3,2)	
- Non	522 (94,7)	492 (94,6)	30(96,8)	
Autre tumeur solide ou hématologique ; n (%)				0,3459
- Oui	53(9,6)	52(10)	1(3,2)	
- Non	498(90,4)	468(90)	30 (96,8)	
Syndrome des nævi multiples ; n (%)				>0,999
- Oui	1(0,2)	1 (0,2)	0 (0)	
- Non	550(99,8)	519 (99,8)	31(100)	
Nævus préexistant ; n (%)				0,5613
- Oui	62(11,3)	60(11,5)	2(6,5)	
- Non	489(88,7)	460(88,5)	29(93,5)	

Tableau 6. Comparaison entre le groupe avec métastases cérébrales et sans métastase cérébrale pour les caractéristiques du mélanome primitif

	Population globale (N=551)	Groupe sans métastase cérébrale (N=520)	Groupe avec métastase cérébrale (N=31)	P value
Type histologique ; n (%) (n=547)				<u>0,0042</u>
-SSM	381(69,7)	363(70,5)	18(58,1)	
-Nodulaire	62(11,3)	52(9,9)	10(32,3)	
-LM	56(10,2)	56(10,9)	0	
-MLM	7(1,3)	7(1,4)	0	
-ALM	11(2)	9(1,7)	2(6,5)	
-inclassable	26(4,8)	25(4,9)	1(3,2)	
-cellules fusiformes	1(0,2)	1(0,2)	0	
-Spitzoïde	3(0,5)	3(0,6)	0	
Breslow, médiane en mm (min - max) (n=479)	1(0,07-40)	0,95(0,07-40)	4,40(0,39-19)	<u><0,0001</u>
Echelle de Breslow ; n (%) (n=519)				<u><0,0001</u>
- intraépidermique	44(8,5)	44(9)	0	
- inférieur à 1mm	234(45,1)	231(47,3)	3(9,7)	
- entre 1 et 2mm	87(16,8)	84(17,2)	3(9,7)	
- entre 2 et 4 mm	83(16,0)	76(15,6)	7(22,6)	
- supérieur à 4 mm	71(13,7)	53(10,9)	18(58,1)	
Breslow en mm ; n (%) (n=479)				<u><0,001</u>
-supérieur à 1 mm	233(48,6)	205(45,8)	28(90,3)	
-Breslow inférieur à 1 mm	246(51,4)	243(54,2)	3(9,7)	
CLARK ; n (%) (n=425)				<u><0,0001</u>
- 1	50(11,8)	50(12,5)	0	
- 2	127(29,9)	125(31,3)	2 (7,7)	
- 3	128(30,1)	122(30,6)	6 (23,1)	
- 4	105(24,7)	92(23,1)	13(50)	
- 5	15(3,5)	10(2,5)	5(19,2)	
Ulcération ; n (%) (n=548)				<u><0,0001</u>
- Oui	94(17,2)	74(14,3)	20(64,5)	
- Non	454(82,8)	443(85,7)	11(35,5)	
Index mitotique ; n (%) (n=546)				0,1123
- Négatif	372(68,1)	356(69)	16(53,3)	
- Positif	174 (31,9)	160(31)	14(46,7)	
Emboles vasculaires ; n (%) (n=549)				0,1047
Oui	10(1,8)	8(1,5)	2(6,5)	
Non	539(98,2)	510(98,6)	29(93,5)	
Emboles lymphatiques ; n (%) (n=549)				<u>0,0278</u>
Oui	5(0,9)	3(0,6)	2(6,5)	

Non	544(99,1)	515(99,4)	29(93,5)	
Engainement perinerveux ; n (%) (n=549)				0,0543
Oui	7(1,3)	5(1)	2(6,5)	
Non	542(98,7)	513(99)	29(93,5)	
Régression histologique ; n (%)				0,3015
-Oui	85(15,4)	78(15)	7(22,6)	
-Non	466(84,6)	442(85)	24(77,4)	
Localisation du primitif ; n (%)				0,8183
-Tronc et dos	256(46,5)	159(30,6)	11(35,5)	
- Tête et cou	125(22,7)	119(22,9)	6(19,3)	
-Membres	170(30,9)	242(46,5)	14(45,2)	
Statut BRAF ; n (%) (n=91)				0,1484
- Positif	39(42,9)	26(38,2)	13(56,5)	
- Négatif	52(57,1)	42(61,8)	10(43,5)	
Statut CKIT ; n (%) (n=21)				0,3865
- Positif	3(14,3)	2(11,1)	1(33,3)	
- Négatif	18(85,7)	16(88,9)	2(66,7)	
Statut NRAS ; n (%) (n=14)				0,2582
- Positif	9(64,3)	6(54,5)	3(100)	
- Négatif	5(35,7)	5(45,5)	0(0)	

Tableau 7. Comparaison entre le groupe avec métastases cérébrales et sans métastase cérébrale pour les modalités de prise en charge

	Population globale (N=551)	Groupe sans métastase cérébrale (N=520)	Groupe avec métastase cérébrale (N=31)	P value
Recoupe ; n (%) (n=550)				0,5615
- Oui	490(89,1)	461(88,8)	29 (93,5)	
- Non	60(10,9)	58 (11,2)	2 (6,5)	
Délai de recoupe médian (intervalle) ; n (%) (n=467)	33,0 (0-197)	33,5 (0 – 197)	32,0 (13-123)	0,7017
Réalisation d'un ganglion sentinelle ; n (%)				0,3781
- Oui	124(22,5)	115 (22,1)	9 (29)	
- Non	427(77,5)	405(77,9)	22(71)	
Curage ; n (%)				<u><0,0001</u>
- Oui	67(12,2)	51(9,8)	16 (51,6)	
- Non	484(87,8)	469(90,2)	15(48,4)	
Recoupe pour un dermatologue ; n (%) (n=535)				0,5013
- Oui	483 (90,3)	457 (90)	26 (96,3)	
- Non	52 (9,7)	51(10)	1 (3,7)	
Traitement par Interféron ; n (%) (n=550)				<u>0,0006</u>
- Oui	21(3,8)	17(3,3)	4(12,9)	
- Non	527 (95,8)	501(96,5)	26(83,9)	
- arrêt	2(0,4)	1(0,2)	1(3,2)	

Tableau 8. Comparaison entre le groupe avec métastases cérébrales et sans métastases cérébrales pour le stade initial et l'évolution

	Population globale (N=551)	Groupe sans métastase cérébrale (N=520)	Groupe avec métastase cérébrale (N=31)	P value
Atteinte ganglionnaire satellite au diagnostic ; n (%) (n=547)				<u><0,0001</u>
- Oui	47 (8,6)	34 (6,6)	13 (41,9)	
- Non	500 (91,4)	482 (93,4)	18 (58,1)	
Statut du Ganglion sentinelle ; n (%) (n=124)				>0,999
- Positif	27(21,8)	25(21,7)	2 (22,2)	
- Négatif	97(78,2)	90 (78,3)	7(77,8)	
Nombre moyen de ganglions envahis sur le curage, moyenne (min - max)	0,3(0-17)	0,2	1,4	<u><0,0001</u>
Nombre de ganglions en rupture capsulaire sur le curage, moyenne (min - max)	0,1(0-11)	4,8 10-2	0,2	0,1388
Pourcentage de ganglions envahis (%) sur le curage, moyenne en % (min - max)	3,3(0-100)	2,7	13,1	<u>0,0002</u>
Stade initial; n (%) (n=545)				<u><0,0001</u>
I	374(68,6)	371(72,2)	3(9,7)	
II	127(23,3)	112(21,8)	15(48,4)	
III	38(7)	29(5,6)	9(29)	
IV	6(1,1)	2(0,1)	4(12,9)	
Taux de LDH élevé au diagnostic ; n (%) (n=495)				0,1532
- Oui	35 (7,1)	31 (6,7)	4 (13,3)	
- Non	460 (92,9)	434 (93,3)	26 (86,7)	
Métastase hors métastase cérébrale ; n (%)				<u><0,0001</u>
- Oui	102 (18,5)	71(13,7)	31(100)	
- Non	449 (81,5)	449(86,3)	0 (0)	
Statut des patients en fin d'étude ; n (%)				<u><0,0001</u>
-toujours en vie	428(77,7)	428 (82,3)	0	
-Perdu de vue	41(7,4)	38 (7,3)	3 (9,7)	
-décédé	82(14,9)	54 (10,4)	28 (90,3)	
Délai de suivi entre le diagnostic initial et la date des dernières nouvelles, médiane en mois (min - max)	68,0 (1,1-108,2)	71 (1,1-108,2)	29,7(2,2-60,1)	<u><0,0001</u>

L'indice de Breslow est significativement plus élevé dans le groupe présentant des métastases cérébrales ($p < 0,0001$), avec un indice médian à 4,40 (0,39-19) pour le groupe métastase cérébrale versus 0,95 (0,07-40) pour le groupe sans métastase cérébrale.

De plus, on ne retrouve aucune métastase cérébrale pour les mélanomes uniquement intraépidermique (44 au total).

En ce qui concerne les types histologiques, le pourcentage de mélanomes nodulaires est significativement plus élevé ($p = 0,0042$) dans le groupe avec MC avec 32,3 % des patients versus 9,9 dans le groupe sans MC. Dans notre étude on ne retrouve pas de métastase cérébrale pour les lentigo malin de Dubreuilh, ni pour les mélanomes des muqueuses.

La présence d'une ulcération est significativement plus observée ($p < 0,001$) pour les patients présentant des MC, 64,5 % des patients contre seulement 14,3 % dans le groupe sans MC.

On ne retrouve pas d'augmentation du risque de métastase cérébrale en cas d'engainement périnerveux, de régression histologique, ni selon le statut BRAF, NRAS ou CKIT.

La localisation du primitif au niveau de la tête et du cou n'est pas significativement ($p = 0,8183$) plus élevée pour le groupe avec MC (19,3%) que pour le groupe sans MC (22,9 %).

L'atteinte ganglionnaire initiale ainsi que les stades initiaux élevés sont aussi significativement ($p < 0,0001$) plus retrouvés dans le groupe présentant des MC (41,9 % avec une atteinte ganglionnaire dans le groupe avec MC versus 6,6 % dans le groupe sans métastase cérébrale, 41,9 % de stades III et IV dans le groupe avec MC contre 5,7 % dans le groupe sans MC).

Dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire initiale regroupe : une infiltration tumorale histologique du ganglion sentinelle, une adénopathie tumorale satellite confirmée histologiquement au diagnostic initial et une positivité du curage ganglionnaire initial.

Le délai médian de diagnostic des métastases cérébrales (durée entre la date du diagnostic initial et la date de diagnostic des métastases cérébrales) était de 21,7 mois (0,2-55,7).

Dans notre étude, nous n'observons aucune métastase cérébrale en l'absence de métastases hors métastases cérébrales.

A la fin de la période de suivi sur 31 patients atteints de métastases cérébrales : 28 patients étaient décédés et 3 perdus de vue.

Tableau 9. Analyse univariée et multivariée des variables clinicopathologiques des mélanomes associés à la présence de métastases cérébrales

	Univariée		Multivariée	
Variable	OR (IC 95%)	p value	OR (IC 95%)	P value
Stade initial				
Stade 2	16,6	<0,05		
Stade 3	38,4	<0,05		
Stade 4	247,3	<0,05		
Breslow supérieur à 1 mm	11,1 (3,85-46,73)	<0,05	4,39 (1,28-20,24)	0,03
Ulcération	10,88 (5,10-24,42)	<0,05	4,06 (1,69-10,28)	0,001
Index mitotique Positif	1,95 (0,92-4,09)	0,07	1,21 (0,52-2,78)	0,65
Atteinte ganglionnaire satellite initiale	11,1 (4,82-25)	<0,05	3,59 (1,38-9,07)	0,009

Trois variables apparaissent comme des facteurs de risque de métastases cérébrales en analyse uni et multivariée : l'ulcération histologique, un indice de Breslow supérieur à 1 mm et l'atteinte ganglionnaire initiale.

Le stade initial apparaît comme un facteur de risque en analyse univariée mais pas en analyse multivariée.

III.3.3. Variables clinicopathologiques associées au risque de décès

Tableau 10. Analyse univariée et multivariée des variables clinicopathologiques des mélanomes associés au risque de décès

Variable	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (IC 95 %)	P value	HR (IC 95 %)	P value
Présence de Métastase cérébrale	17,87 (10,99-29,07)	<0,05	3,56 (1,94-6,55)	0,00004
Mélanome inclassable	2,76 (0,59-12,8)	0,19	7,18(0,81-63,66)	0,076
Mélanome des muqueuses	8,69 (1,75-43,20)	0,008	49,33 (4,17-583,14)	0,002
Mélanome nodulaire	1,99 (0,46-8,53)	0,356	2,76 (0,36-21,25)	0,33
Breslow > 1 mm	6,24 (3,54-11)	<0,05	0,84 (0,38-1,87)	0,67
Ulcération	5,85 (3,75 -9,15)	<0,05	0,85 (0,46-1,56)	0,60
Index mitotique Positif	1,97 (1,26-3,08)	0,0028	1,59 (0,96-2,64)	0,07
Atteinte ganglionnaire satellite initiale	9,48 (5,88-15,31)	<0,005	1,996 (1,10-3,61)	0,02
Métastase hors métastases cérébrales	20,68 (12,6-33,93)	<0,005	8,65 (3,97-18,8)	<0,05
Stade initial	4,161 (3,253-5,322)	<0,05	1,56 (1,07-2,28)	0,02
Embols lymphatiques	3,439 (0,843-14,02)	0,085		

Plusieurs variables clinicopathologiques des mélanomes apparaissent associées au risque de décès en analyse uni et multivariée avec des effets délétères.

Il s'agit de la présence de métastases cérébrales, des mélanomes des muqueuses, de l'atteinte ganglionnaire satellite initiale, des métastases autre que cérébrales et du stade initial.

On retrouve trois variables associées au risque de décès en analyse univariée mais pas en multivariée : les mélanomes possédant un indice de Breslow supérieur à 1 mm, l'ulcération histologique et l'index mitotique positif.

III.3.4. Prise en charge des métastases cérébrales

Tableau 11. Prise en charge des métastases cérébrales

Type de prise en charge	Effectif (%)
Traitement unique	9(29)
Traitements combinés	18(58)
Pas de traitement actif	4(12,9)
Chirurgie	8(25,8)
Radiothérapie	17(54,8)
Immunothérapie	8(25,8)
Thérapie ciblée	8 (25,8)
Chimiothérapie	9(29,0)

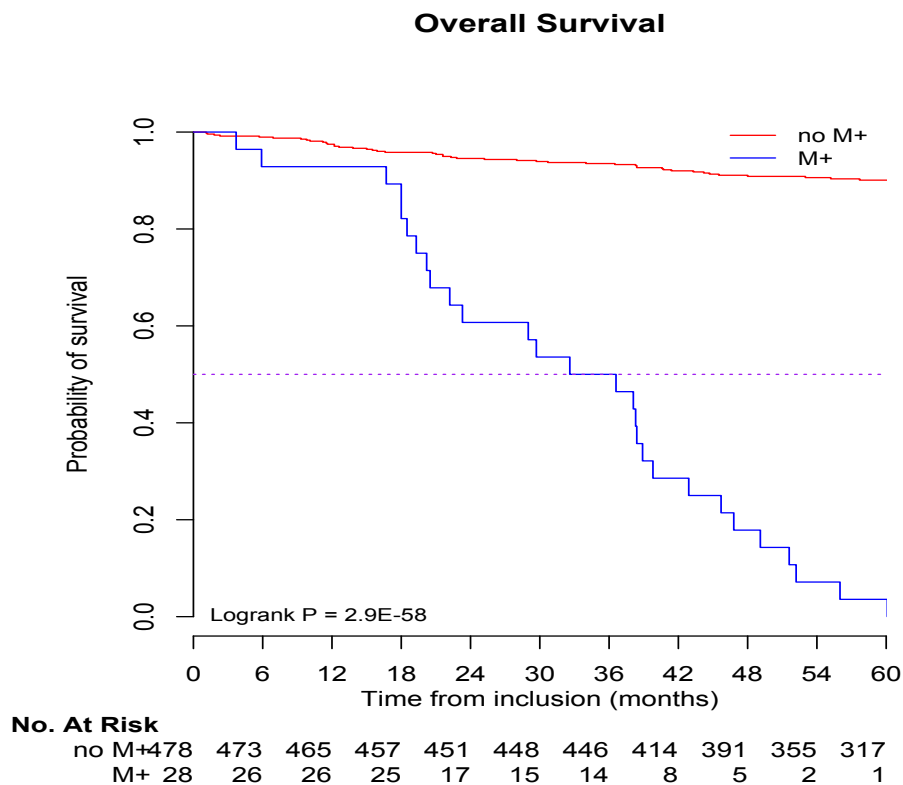
En ce qui concerne les traitements : le plus utilisé est la radiothérapie pour 17 patients (54,8 %), devant la chimiothérapie pour 9 patients comme pour l'immunothérapie ; les thérapies ciblées et la chirurgie pour 8 patients (25,8 %).

La plupart avait des traitements combinés 18 (58 %) contre 9 (29 %) avec un seul traitement, 4 (12,9 %) patients n'ont pas eu de traitement actif.

III.3.5. Courbes de survie

III.3.5.1. Survie dans la population générale

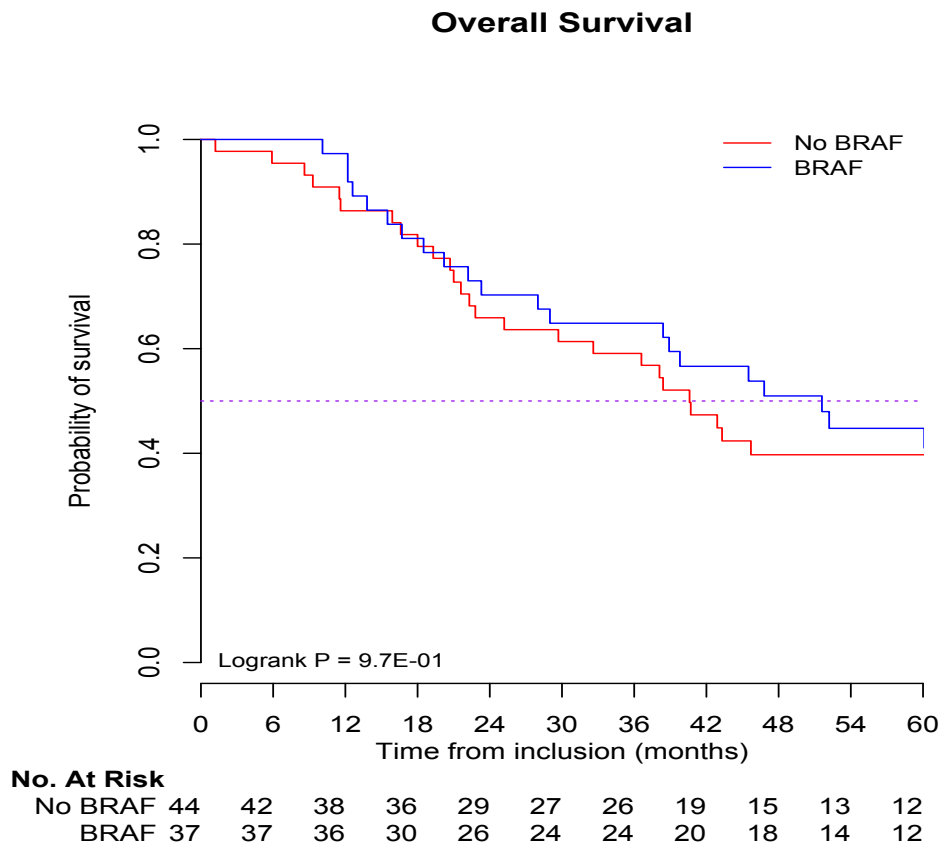
Figure 1. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de la présence ou non de métastase cérébrale



On observe une différence significative ($p < 0,05$) en termes de survie en cas de métastases cérébrales avec une médiane de survie à 34,6 mois, la médiane de survie n'étant pas atteinte pour le groupe de patients n'ayant pas de métastases cérébrales.

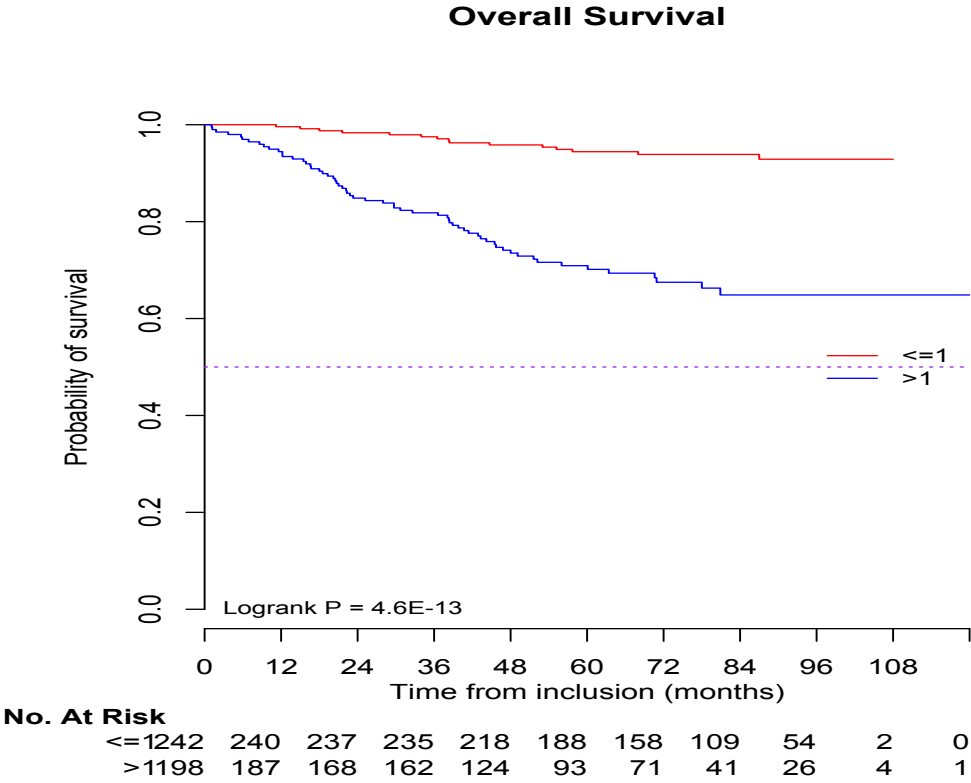
Cette médiane de survie est calculée à partir du diagnostic initial de mélanome et non du diagnostic de métastase cérébrale pour pouvoir comparer les 2 groupes.

Figure 2. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du statut BRAF



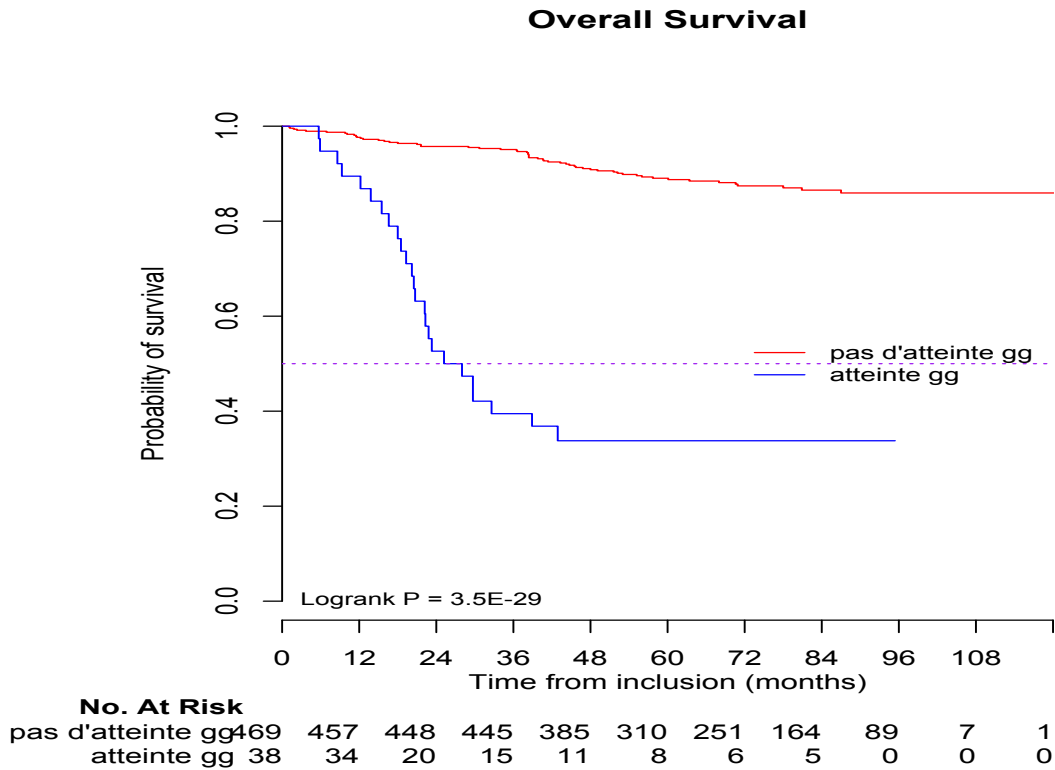
Nous n'avons pas retrouvé de différence significative ($p=0,097$) en termes de survie selon le statut Braf pour la population générale de l'étude, avec une inversion des tendances entre les 2 groupes à 18 mois (courbes qui se croisent).

Figure 3. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de l'épaisseur de Breslow



On retrouve une différence significative ($p < 0,005$) en termes de survie en faveur du groupe présentant un mélanome avec un indice de Breslow inférieur ou égal à 1 mm par rapport au groupe avec un indice de Breslow supérieur à 1 mm.

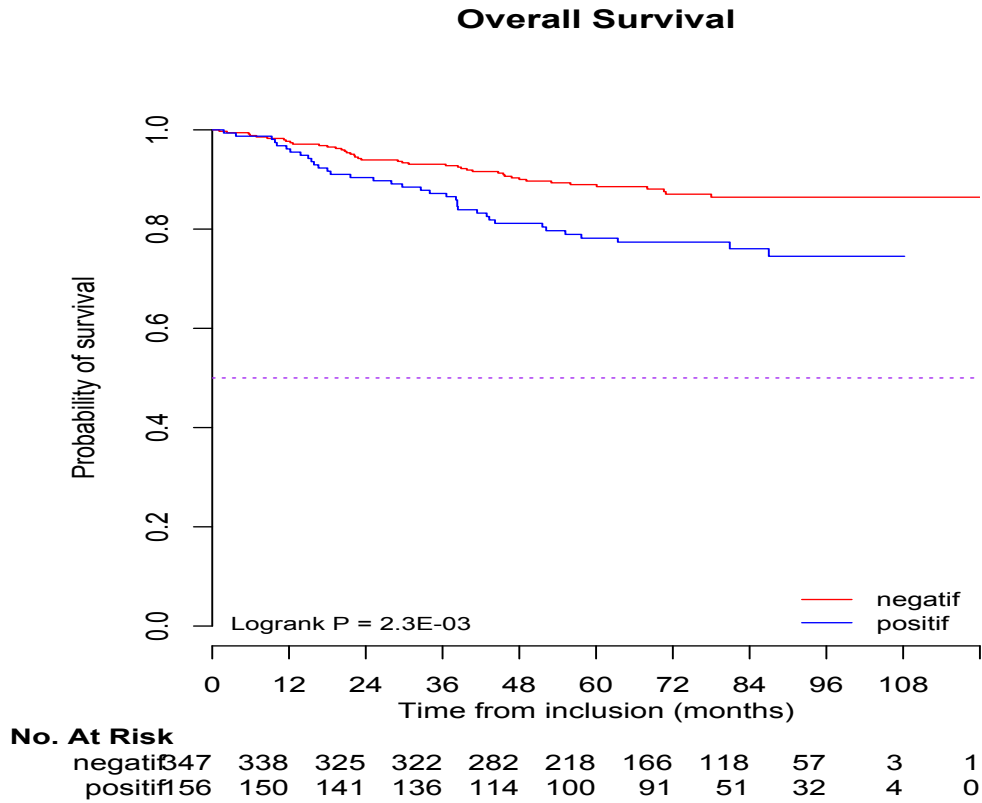
Figure 4. Courbe de Survie de Kaplan-Meier en fonction de l'atteinte ganglionnaire satellite initiale



Il y a une différence significative ($p < 0,005$) en termes de survie en faveur du groupe sans atteinte ganglionnaire satellite initiale.

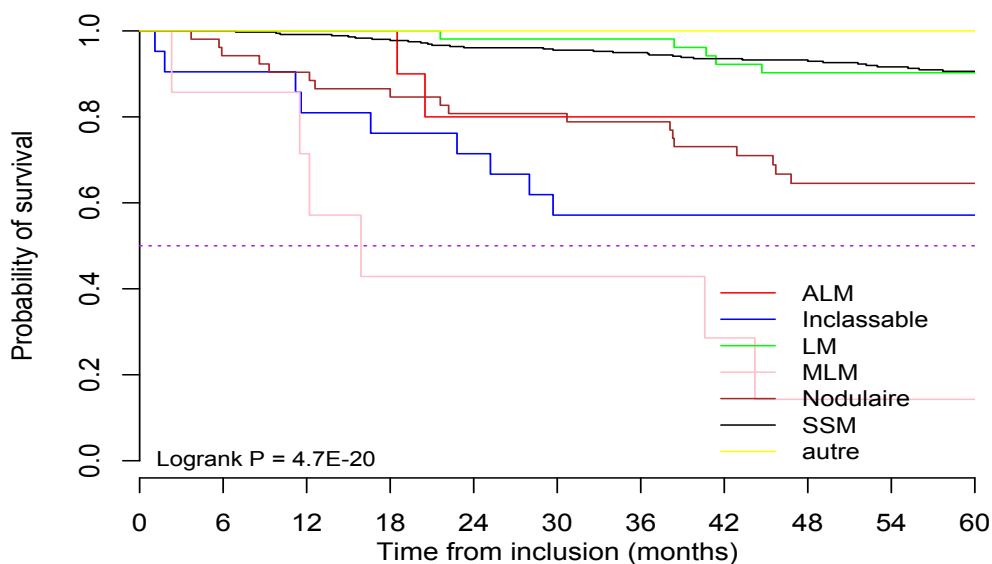
En effet, la médiane de survie est de 26,6 mois dans le groupe avec atteinte ganglionnaire initiale, elle n'est pas atteinte dans le groupe sans atteinte ganglionnaire.

Figure 5. Courbe de Survie de Kaplan-Meier en fonction de l'index mitotique



On retrouve une différence significative ($p < 0,05$) en faveur du groupe présentant un index mitotique négatif en comparaison du groupe avec un index mitotique positif pour la population générale de l'étude.

Overall Survival



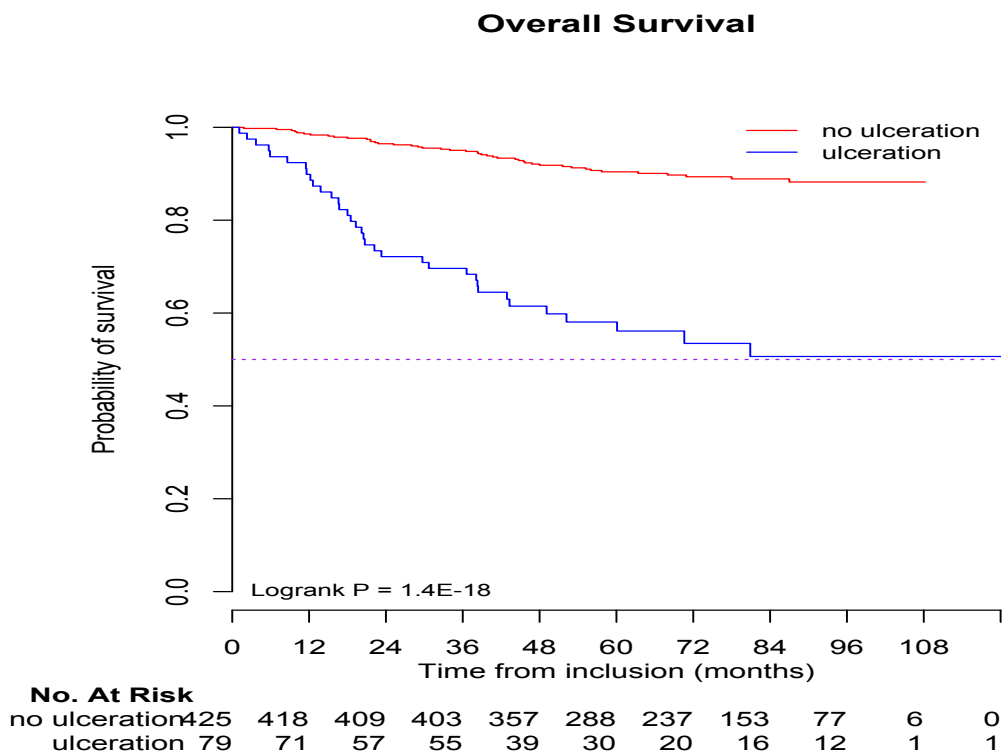
No. At Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
ALM	10	10	10	10	8	8	8	7	7	6	6	6
Inclassable	21	19	17	16	15	12	12	11	11	9	8	8
LM	53	53	53	53	52	52	52	47	42	38	36	36
MLM	7	6	5	3	3	3	3	2	1	1	1	1
Nodulaire	52	49	47	45	42	42	41	35	30	30	25	25
SSM	358	358	354	350	343	341	339	316	301	271	241	241
autre	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1

Figure 6. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du type histologique de mélanome

Le type histologique présentant la survie la plus péjorative est le mélanome des muqueuses avec seulement 1 patient sur 7 en vie à 60 mois de suivi.

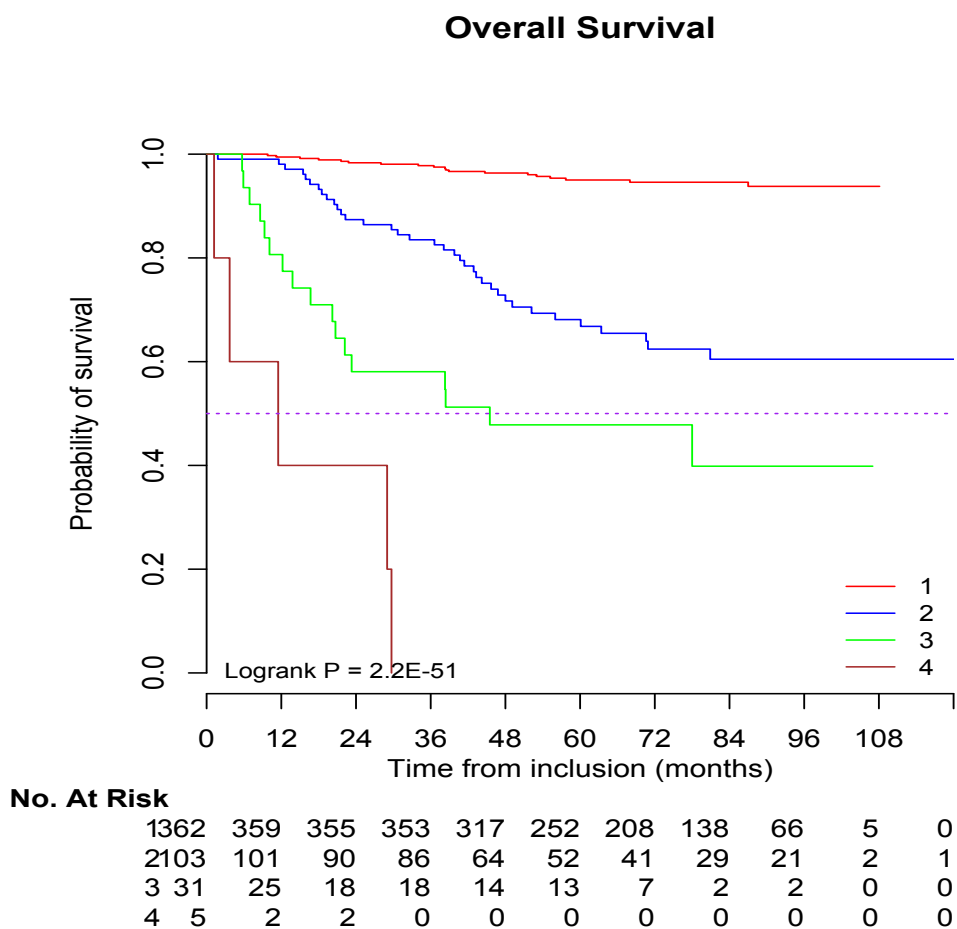
Les deux autres types histologiques ayant les courbes de survies les plus péjoratives sont les mélanomes inclassables et les mélanomes nodulaires.

Figure 7. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de la présence d'une ulcération histologique



Il y a une différence significative ($p < 0,005$) en termes de survie en faveur du groupe sans ulcération en comparaison du groupe avec ulcération.

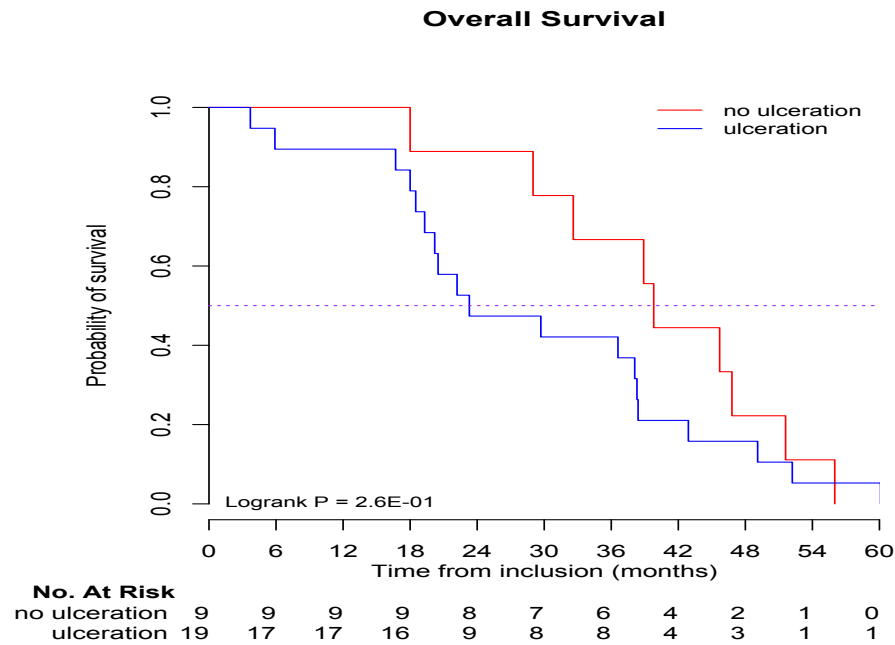
Figure 8. Courbe de Survie de Kaplan-Meier en fonction du stade initial



On retrouve des courbes de survie très variables selon les 4 stades de la classification AJCC du mélanome 7^{ème} révision.

III.3.5.2. Survie dans le groupe avec métastases cérébrales

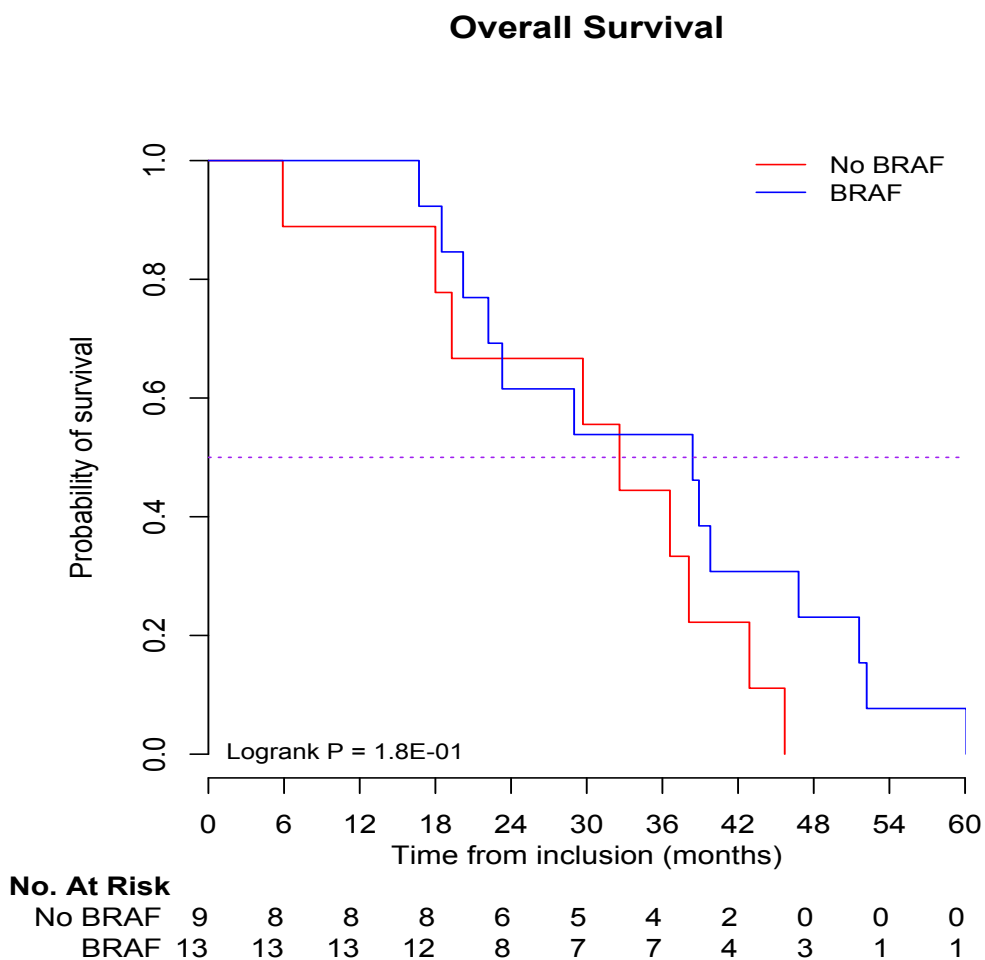
Figure 9. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction de la présence d'ulcération



Il n'y a pas de différence significative ($p=0,26$) en termes de survie selon la présence d'ulcération dans le groupe présentant des métastases cérébrales du fait du décès de la totalité du sous-groupe présentant des métastases cérébrales.

La médiane de survie est de 39,8 mois pour les patients sans ulcérations contre 23,3 mois pour les patients avec ulcérations.

Figure 10. Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du statut BRAF



Il n'y a pas de différence significative ($p=0,18$) en termes de survie selon le statut BRAF pour le groupe présentant des métastases cérébrales.

IV. Discussion

IV.1. La méthode

IV.1.1. Les limites de l'étude

Il s'agit d'une étude mono centrique rétrospective.

Il y a donc un biais de sélection, en effet le recueil a été réalisé à partir d'une recherche sur le logiciel Crossway du CHU de Limoges pour tous les patients ayant présenté un mélanome durant cette période.

De plus, certaines données étaient manquantes, comme la date exacte du diagnostic ou de la recoupe chirurgicale, dans ce cas la date du 15 du mois a été fixée de façon arbitraire pour diminuer le risque d'erreur.

Plusieurs variables étaient considérées comme négatives en cas d'absence de précision : l'index mitotique, l'ulcération, les engainements périnerveux, les embols lymphatiques et vasculaires, le taux de LDH au diagnostic, le syndrome des naevi atypiques et le développement du mélanome sur un nævus préexistant. Ces caractéristiques sont donc probablement sous-estimées dans notre étude.

Les deux groupes de l'étude sont hétérogènes au niveau du nombre, l'effectif du groupe avec métastases cérébrales est bien inférieur à celui sans métastase cérébrale (31 contre 520).

En cas de mélanome antérieur, nous avons inclus dans l'étude le mélanome ayant l'indice de Breslow le plus important, ceci peut être là aussi un biais de sélection.

IV.1.2. Les forces de l'étude

L'effectif est assez important avec au total 551 patients inclus.

Notre délai de suivi est important avec une médiane de suivi de 68,1 mois avec peu de perdus de vue bien supérieur à ce que l'on retrouve dans le reste de la littérature ⁸³.

IV.2. Les résultats

La prévalence des métastases cérébrales est sûrement sous-estimée dans notre étude.

En effet, nous retrouvons une fréquence de 5,6 % (31 patients sur 551), inférieure à ce que l'on observe dans la littérature à savoir de 6,9 % à 10,4 %⁸⁰⁻⁸⁴.

Ceci peut s'expliquer par la méthodologie de l'étude ; les patients pour lesquelles le primitif n'était pas connu ou des données insuffisantes étaient exclus.

De plus, la plupart des imageries cérébrales étaient demandées à la suite de l'apparition de symptômes neurologiques et non de façon systématique en dépistage ; ce qui peut aussi expliquer une fréquence plus faible de MC dans notre étude.

Dans notre étude, la médiane entre le diagnostic initial de mélanome primitif et le diagnostic de MC était de 21,7 mois (0,2-55,7) ce qui est comparable aux données retrouvées dans la littérature. Pour Gumusay et al (2014) le délai médian était de 18,3 mois (4,3-74,5mois)⁸⁹, 2,1 ans (0,4-17,7ans) pour Zakrzewski et al (2011)⁸³.

IV.2.1. Facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome et comparaison de nos résultats avec la littérature

Dans notre étude, on retrouve 3 variables qui apparaissent en analyse uni et multivariée comme des facteurs de risque de métastases cérébrales : l'ulcération histologique, un indice de Breslow supérieur à 1 mm et l'atteinte ganglionnaire initiale.

L'ulcération apparaît de façon significative ($p < 0,05$) avec un OR de 10,88 en analyse uni variée et de 4,06 en analyse multivariée comme un facteur de risque ce qui était déjà retrouvé dans la plupart des études^{90,83,89,93}.

En effet pour Zakrzewski et al (2011), l'ulcération histologique apparaît de façon significative en analyse uni et multivariée. A contrario pour Huismans et al (2014) et pour Gumusay et al (2014), l'ulcération apparaît comme un facteur de risque uniquement en analyse multivariée.

L'indice de Breslow supérieur à 1 mm est aussi retrouvé de façon significative comme associée au risque de métastases cérébrales.

Dans les autres études on retrouve des seuils différents au niveau de l'indice de Breslow.

Pour Gumusay et al (2014) un seuil de 4 mm est utilisé et est retrouvé comme significatif en analyse multivariée.

Pour Daryanani et al (2005), un indice de Breslow supérieur à 4 mm apparaît aussi en analyse multivariée de façon significative mais uniquement dans un sous-groupe pour des patients présentant des mélanomes de la tête et du cou ⁹¹.

L'atteinte ganglionnaire satellite initiale apparaît comme un facteur de risque en analyse uni et multivariée.

L'atteinte ganglionnaire (N2 et N3) est aussi retrouvée comme facteur de risque en analyse multivariée par Gumusay et al (2014) ⁸⁹.

Le stade initial apparaît comme un facteur de risque en analyse univariée mais pas en analyse multivariée ceci peut s'expliquer par le fait le stade est essentiellement défini par l'indice de Breslow qui est lui-même un facteur de risque.

Dans notre étude le sexe n'apparaît pas comme un facteur de risque de métastase.

Le sexe masculin avait été retrouvé comme facteur de risque par Daryanani et al (2005) ⁹¹, mais seulement en analyse multivariée dans un sous-groupe présentant des mélanomes de la tête et du cou.

Le sexe n'est pas non plus retrouvé comme facteur de risque dans les autres études.

Dans notre étude, la localisation du primitif au niveau de la tête et du cou n'apparaît pas comme un facteur de risque de métastase cérébrale, contrairement à d'autres études littéraires ^{89,83,90,91}. Ceci peut s'expliquer par un effectif trop faible du groupe présentant des métastases cérébrales.

Le statut mutationnel (BRAF ou NRAS) est considéré dans certaines études comme un facteur de risque de MC ⁹⁴, ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude. Cependant notre effectif est faible pour les mutations NRAS (9 patients mutés) et BRAF (39 patients mutés), ces mutations n'étant pas recherchées de façon systématique.

Aucun des types histologiques n'est retrouvé comme facteur de risque de MC en analyse uni et multivariée, ceci n'est pas non plus retrouvé dans le reste de la littérature.

Le pourcentage des patients ayant bénéficié de l'administration d'interféron est significativement plus important dans le groupe avec des MC (16,1 % des patients contre 3,5% dans le groupe sans métastase cérébrale).

Ceci peut être expliqué par le fait que l'interféron a été administré à des patients ayant des mélanomes avec un Breslow supérieur à 1,5 mm et /ou une atteinte ganglionnaire initiale donc chez des patients avec un risque augmenté de métastase cérébrale.

La proportion de patients ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire apparaît aussi plus importante dans notre étude de façon significative dans le groupe présentant des MC (51,6 % des patients contre 9,8 % dans le groupe sans MC) ; cependant les curages ont été réalisés en cas d'atteinte ganglionnaire qui est aussi un facteur de risque de métastase cérébrale.

Le taux de LDH au diagnostic n'apparaît pas comme un facteur de risque ($p=0,1532$) comme il est retrouvé par une étude ⁹², cependant dans cette étude seulement des mélanomes stade III et IV étaient inclus avec un pourcentage important de patients avec des LDH élevées (275 sur 740).

Le statut du ganglion sentinelle n'apparaît pas dans notre étude comme un facteur de risque de métastase cérébrale, il n'est pas non plus retrouvé dans la littérature comme un facteur de risque.

IV.2.2. Variables clinicopathologiques qui influencent la survie

L'apparition de métastase cérébrale est considérée comme un facteur de mauvais pronostic et un tournant dans la maladie depuis de nombreuses années.

En effet, la présence de métastases cérébrales apparaît comme facteur de risque associé à la survie en analyse uni et multivariée.

Dans notre étude, les patients présentant des MC ont à la fois bénéficié d'anciennes méthodes de traitement (chimiothérapie, radiothérapie encéphalique in toto) et de nouvelles thérapeutiques (thérapies ciblées, immunothérapie et radiothérapie stéréotaxique).

On observe une médiane de survie de 3,5 mois (0,4-41,5).

Ce qui explique que l'on retrouve une médiane de survie proche de ce que l'on observait avant l'émergence des nouvelles thérapeutiques ¹¹⁴.

Dans notre étude, le mélanome des muqueuses est le seul type histologique associé au risque de décès.

En effet, il présente un impact négatif en termes de survie en étant significativement associé au risque de décès en analyse univariée et multivariée. Nos résultats sont en accord avec ce que l'on trouve dans la littérature. Dans une étude récente, le mélanome des muqueuses est associé à une mortalité supérieure au mélanome cutané avec un HR de 2,25 ¹²⁸.

Dans notre étude, il n'y a pas d'autre type histologique associé au risque de survie en analyse uni ou multivariée.

L'atteinte ganglionnaire satellite initiale est retrouvée à la fois comme facteur de risque de métastase cérébrale et comme variable influençant la survie.

A l'heure actuelle nous disposons de plusieurs traitements adjuvant en cas d'atteinte ganglionnaire.

Cette étude est un argument supplémentaire en faveur de la réalisation du ganglion sentinelle pour déterminer la présence ou non d'une atteinte ganglionnaire initiale, et pour l'utilisation des traitements adjuvants en cas d'atteinte ganglionnaire.

Le stade ainsi que les métastases hors cérébrales apparaissent comme associés au risque de décès en analyse uni et multivariée. En effet, les stades selon la classification AJCC sont définis en fonction de la survie ^{47,46}.

IV.2.3. Le dépistage des métastases cérébrales

On sait que le dépistage précoce des MC par imagerie dans le mélanome chez des sujets asymptomatiques sur le plan neurologique est primordial dans la prise en charge, les patients présentant des symptômes neurologiques des MC au moment du diagnostic ayant une survie abaissée ⁸³.

La place de l'imagerie cérébrale dans le bilan initial et dans le suivi n'est pas clairement définie dans les recommandations de la Société Française de Dermatologie ^{57,61}.

En effet, pour les stades IIC et IIIA un examen d'imagerie par Scanner cérébral et thoraco-abdominopelvien ou 18FDG-TEP-TDM est possible en option après avis d'expert.

Pour les stades IIIB et IIIC, un examen d'imagerie par 18FDG-TEP-TDM ou Scanner cérébral et thoraco abdomino-pelvien est proposé après avis d'expert.

Le dépistage des MC lors du bilan initial et du suivi chez les patients à risque de MC par tomodensitométrie cérébrale pose le problème des complications à long terme de l'irradiation cérébrale avec le risque de cancer secondaire.

En effet, la tomodensitométrie offre des doses d'irradiation beaucoup plus élevées par rapport aux techniques de Rayons X standard avec une dose efficace médiane estimée à 2 mSievvert (mSv) pour un scanner cérébral équivalente à 150 radiographies thoraciques ¹²⁹.

Une corrélation positive entre l'exposition au scanner cérébral et le développement de tumeurs du système nerveux central est retrouvée en population pédiatrique dans une méta-analyse de 2019 ¹³⁰.

A l'heure actuelle de nombreux efforts sont effectués pour diminuer la dose d'irradiation efficace nécessaire aux scanners cérébraux ¹³¹.

Il est établi depuis de nombreuses années que 18FDG-TEP-TDM présente une sensibilité supérieure aux autres techniques d'imagerie pour la diagnostic des métastases à distance de mélanome, hormis pour les métastases cérébrales et les métastases pulmonaires de petites tailles ¹³².

Cependant, le 18FDG-TEP-TDM peut permettre avec une bonne sensibilité de différencier un lymphome cérébral, un glioblastome et des métastases cérébrales ¹³³.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) joue un rôle important dans la détection précoce et la surveillance des métastases ¹³⁴, et constitue l'examen de référence présentant la plus grande sensibilité ¹³⁵, sans les conséquences de la tomodensitométrie en termes d'irradiation et de cancers secondaires.

En effet cette technique d'imagerie permet de détecter précocement les métastases cérébrales au stade asymptomatique ¹³⁶.

L'IRM cérébrale de dépistage comprend des séquences anatomiques standards telles que les séquences sans injection, de diffusion, T2, de perfusion avec injection, ainsi qu'une séquence FLAIR et T1 après injection de produit de contraste ¹³⁵. Les protocoles varient selon les centres.

L'IRM avec une séquence de susceptibilité magnétique ou Susceptibility-weighted imaging (SWI) est une nouvelle technique de neuro-imagerie qui utilise les différences de susceptibilité magnétique des tissus pour générer un contraste unique, différent de celui obtenu par les autres séquences traditionnelles d'IRM.

Cette nouvelle technique d'IRM est développée depuis quelques années et utilisée en pratique courante, elle permet d'augmenter la sensibilité des séquences habituelles d'imagerie ^{135,137,138}, elle n'est cependant pas accessible dans tous les centres.

Un des grands problèmes de l'IRM est son accessibilité avec une répartition inégale selon les régions françaises.

De plus, son coût est bien supérieur à celui de la tomodensitométrie, environ trois fois supérieur. Actuellement la place de l'IRM cérébrale n'est pas précisée dans les recommandations françaises pour le dépistage des MC ⁵⁷.

Conclusion

Les métastases cérébrales dans le mélanome représentent un tournant très péjoratif en termes de survie dans le mélanome.

L'ulcération histologique, un indice de Breslow supérieur à 1 mm et l'atteinte ganglionnaire initiale apparaissent en analyse uni et multivariée comme des facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome.

La présence de ces critères chez nos patients doit nous amener à leur proposer un dépistage initial ainsi qu'un suivi par imagerie cérébrale afin de diagnostiquer les métastases cérébrales au stade asymptomatique.

La fréquence des imageries cérébrales de dépistage ainsi que le type d'imagerie à utiliser restent à définir.

L'IRM cérébrale est à ce jour l'examen de référence pour dépister les métastases cérébrales de mélanome, sa place doit être précisée dans les recommandations françaises et internationales.

Références bibliographiques

- 1 D. Lipsker J-HS. 6e édition du traité de dermatologie et infections sexuellement transmissibles. .
- 2 Forman SB, Ferringer TC, Peckham SJ, *et al.* Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1013–20.
- 3 McPherson M, Elwood M, English DR, Baade PD, Youl PH, Aitken JF. Presentation and detection of invasive melanoma in a high-risk population. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 783–92.
- 4 Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, *et al.* The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol* 2017; 177: 134–40.
- 5 Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, eds. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Brisbane (AU): Codon Publications, 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/> (accessed June 12, 2019).
- 6 Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, *et al.* The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep* 2018; 20. DOI:10.1007/s11912-018-0732-8.
- 7 Aitken JF, Youl DR, Baade PD, Soyer HP, Green AC, Smithers BM. Generational shift in melanoma incidence and mortality in Queensland, Australia, 1995-2014. *Int J Cancer* 2018; 142: 1528–35.
- 8 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–86.
- 9 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2018; 103: 356–87.
- 10 Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1161–71.
- 11 Guy GP, Thomas CC, Thompson T, *et al.* Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 591–6.
- 12 Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4757.
- 13 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41: 45–60.
- 14 Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic Site, Sun Exposure, and Risk of Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3172–7.
- 15 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2005; 41: 28–44.
- 16 Satagopan JM, Oliveria SA, Arora A, *et al.* Sunburn, sun exposure, and sun sensitivity in the Study of Nevi in Children. *Ann Epidemiol* 2015; 25: 839–43.
- 17 Harrison SL, Speare R, Wronski I, MacLennan R. Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *The Lancet* 1994; 344: 1529–32.
- 18 Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63: 8–18.
- 19 Armstrong BK. Melanoma of the skin. *Br Med Bull* 1984; 40: 346–50.
- 20 Greene MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. *Cancer* 1999;

86: 2464–77.

- 21 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 Oxf Engl* 1990 2005; 41: 2040–59.
- 22 Tsao H, Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes Dev* 2012; 26: 1131–55.
- 23 Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, *et al.* Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet* 1994; 8: 23–6.
- 24 Harland M, Cust AE, Badenas C, *et al.* Prevalence and predictors of germline CDKN2A mutations for melanoma cases from Australia, Spain and the United Kingdom. *Hered Cancer Clin Pract* 2014; 12: 20.
- 25 Aoude LG, Gartside M, Johansson P, *et al.* Prevalence of Germline BAP1, CDKN2A, and CDK4 Mutations in an Australian Population-Based Sample of Cutaneous Melanoma Cases. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud* 2015; 18: 126–33.
- 26 Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 938-945.e4.
- 27 Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1–8.
- 28 Kinsler VA, O’Hare P, Bulstrode N, *et al.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1131–43.
- 29 Schneider JS, Moore DH, Mendelsohn ML. Screening program reduced melanoma mortality at the Lawrence Livermore National Laboratory, 1984 to 1996. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 741–9.
- 30 Johansson M, Brodersen J, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD012352.
- 31 Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, *et al.* A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012; 150: 251–63.
- 32 Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, *et al.* Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1878–90.
- 33 Mehnert JM, Kluger HM. Driver mutations in melanoma: lessons learned from bench-to-bedside studies. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 449–57.
- 34 Padua RA, Barrass N, Currie GA. A novel transforming gene in a human malignant melanoma cell line. *Nature* 1984; 311: 671–3.
- 35 Goel VK, Lazar AJF, Warneke CL, Redston MS, Haluska FG. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 154–60.
- 36 Lee J-H, Choi J-W, Kim Y-S. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 776–84.
- 37 Jaiswal BS, Janakiraman V, Kljavin NM, *et al.* Combined targeting of BRAF and CRAF or BRAF and PI3K effector pathways is required for efficacy in NRAS mutant tumors. *PLoS One* 2009; 4: e5717.
- 38 Gong HZ, Zheng HY, Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis. *Melanoma Res* 2018; 28: 259–70.
- 39 Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, *et al.* Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2191–9.
- 40 Larribère L, Utikal J. Multiple roles of NF1 in the melanocyte lineage. *Pigment Cell Melanoma Res* 2016; 29: 417–25.

- 41 Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 2017; 97: 146–57.
- 42 Wiesner T, Kiuru M, Scott SN, *et al.* NF1 Mutations Are Common in Desmoplastic Melanoma. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1357–62.
- 43 Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015; 161: 1681–96.
- 44 Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902–8.
- 45 Lo SN, Scolyer RA, Thompson JF. Long-Term Survival of Patients with Thin (T1) Cutaneous Melanomas: A Breslow Thickness Cut Point of 0.8 mm Separates Higher-Risk and Lower-Risk Tumors. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 894–902.
- 46 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 472–92.
- 47 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009; 27: 6199–206.
- 48 Liu W, Dowling JP, Murray WK, *et al.* Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1551–8.
- 49 Piñero-Madróna A, Ruiz-Merino G, Cerezuela Fuentes P, Martínez-Barba E, Rodríguez-López JN, Cabezas-Herrera J. Mitotic rate as an important prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2019; published online Feb 19. DOI:10.1007/s12094-019-02064-4.
- 50 Lee N, Zakka LR, Mihm MC, Schatton T. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy. *Pathology (Phila)* 2016; 48: 177–87.
- 51 Fu Q, Chen N, Ge C, *et al.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology* 2019; 8: 1593806.
- 52 Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1169–73.
- 53 Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, *et al.* Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I-II patients. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1240–5.
- 54 Kelly JW, Sagebiel RW, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histologic feature without independent prognostic significance. *Cancer* 1985; 56: 2287–91.
- 55 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, *et al.* Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599–609.
- 56 Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 356–77.
- 57 GUILLOT Bernard *et al.* . ACTUALISATION DES DONNEES CONCERNANT LE MELANOME STADE III: NOUVELLES RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE CANCEROLOGIE CUTANEE .
- 58 Lang PG. Non-Radical Diagnostic Biopsies Do Not Negatively Influence Melanoma Patient Survival. *Yearb Dermatol Dermatol Surg* 2008; 2008: 359–60.
- 59 Mills JK, White I, Diggs B, Fortino J, Vetto JT. Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2013; 205: 585–90; discussion 590.
- 60 Sladden MJ, Nieweg OE, Howle J, Coventry BJ, Thompson JF. Updated evidence-based clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma: definitive excision margins for primary cutaneous melanoma. *Med J Aust* 2018 ; 208: 137–42.
- 61 GUILLOT Bernard (CHU Montpellier) *et al.* . Actualisation des recommandations de

prise en charge du mélanome stade I à III. .

62 Conic RZ, Cabrera CI, Khorana AA, Gastman BR. Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 40-46.e7.

63 Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.

64 Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, *et al.* Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845-55.

65 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824-35.

66 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1789-801.

67 Maio M, Lewis K, Demidov L, *et al.* Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 510-20.

68 Long GV, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1813-23.

69 Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong S-J, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1924-33.

70 Lyth J, Falk M, Maroti M, Eriksson H, Ingvar C. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I-II cutaneous malignant melanoma - from the population-based Swedish melanoma register. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2017; 31: 1468-74.

71 Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jörgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. *Int J Cancer* 2016; 139: 2722-9.

72 Jones MS, Torisu-Itakura H, Flaherty DC, *et al.* Second Primary Melanoma: Risk Factors, Histopathologic Features, Survival, and Implications for Follow-Up. *Am Surg* 2016; 82: 1009-13.

73 RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES THÉSAURUS .TRAITEMENTS DES PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME DE STADE III INOPÉRABLE OU DE STADE IV. .

74 Kavouridis VK, Harary M, Hulsbergen AFC, *et al.* Survival and prognostic factors in surgically treated brain metastases. *J Neurooncol* 2019; published online April 16. DOI:10.1007/s11060-019-03171-6.

75 Fabi A, Felici A, Metro G, *et al.* Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of the treating center. *J Exp Clin Cancer Res CR* 2011; 30: 10.

76 Stark AM, Stöhring C, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2011; 18: 34-8.

77 Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 143-50.

78 Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996; 78: 1781-8.

79 Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 48-54.

- 80 Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handb Clin Neurol* 2018; 149: 27–42.
- 81 Ernst DS, Petrella T, Joshua AM, *et al.* Burden of illness for metastatic melanoma in Canada, 2011-2013. *Curr Oncol Tor Ont* 2016; 23: e563–70.
- 82 Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2865–72.
- 83 Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, *et al.* Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer* 2011; 117: 1711–20.
- 84 Sampson JH, Carter JH, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 11–20.
- 85 Barnhill RL, Benson PJ, Lugassy C. Conspicuous angiotropism of malignant melanoma involving the brain: implications for extravascular migratory metastasis. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 205–8.
- 86 Preusser M, Capper D, Ilhan-Mutlu A, *et al.* Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies. *Acta Neuropathol (Berl)* 2012; 123: 205–22.
- 87 Wilhelm I, Molnár J, Fazakas C, Haskó J, Krizbai I. Role of the Blood-Brain Barrier in the Formation of Brain Metastases. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 1383–411.
- 88 Salgado KB, Toscani NV, Silva LLM, Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM. Immunoexpression of endoglin in brain metastasis secondary to malignant melanoma: evaluation of angiogenesis and comparison with brain metastasis secondary to breast and lung carcinomas. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24: 403–10.
- 89 Gumusay O, Coskun U, Akman T, *et al.* Predictive factors for the development of brain metastases in patients with malignant melanoma: a study by the Anatolian society of medical oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 151–7.
- 90 Huismans AM, Haydu LE, Shannon KF, *et al.* Primary Melanoma Location on the Scalp is an Important Risk Factor for Brain Metastasis: A Study of 1,687 Patients with Cutaneous Head and Neck Melanomas. *Ann Surg Oncol* 2014 ; 21: 3985–91.
- 91 Daryanani D, Plukker JT, de Jong MA, *et al.* Increased incidence of brain metastases in cutaneous head and neck melanoma. *Melanoma Res* 2005; 15: 119–24.
- 92 Bedikian AY, Wei C, Detry M, *et al.* Predictive factors for the development of brain metastasis in advanced unresectable metastatic melanoma. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 603–10.
- 93 Qian M, Ma MW, Fleming NH, *et al.* Clinicopathological characteristics at primary melanoma diagnosis as risk factors for brain metastasis: *Melanoma Res* 2013; 23: 461–7.
- 94 Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, *et al.* NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012; 118: 4014–23.
- 95 Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, *et al.* Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 459–65.
- 96 Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O’Day SJ. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res* 2011; 21: 530–4.
- 97 Spagnolo F, Picasso V, Lambertini M, Ottaviano V, Dozin B, Queirolo P. Survival of patients with metastatic melanoma and brain metastases in the era of MAP-kinase inhibitors and immunologic checkpoint blockade antibodies: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2016 ; 45: 38–45.
- 98 Konstantinou M-P, Dutriaux C, Gaudy-Marqueste C, *et al.* Ipilimumab in melanoma patients with brain metastasis: a retro-spective multicentre evaluation of thirty-eight patients. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 45–9.

- 99 Alexander M, Mellor JD, McArthur G, Kee D. Ipilimumab in pretreated patients with unresectable or metastatic cutaneous, uveal and mucosal melanoma. *Med J Aust* 2014; 201: 49–53.
- 100 Queirolo P, Spagnolo F, Ascierto PA, *et al.* Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases. *J Neurooncol* 2014 ; 118: 109–16.
- 101 Altomonte M, Di Giacomo A, Queirolo P, *et al.* Clinical experience with ipilimumab 10 mg/kg in patients with melanoma treated at Italian centres as part of a European expanded access programme. *J Exp Clin Cancer Res CR* 2013 ; 32: 82.
- 102 Chasset F, Pages C, Biard L, *et al.* Single-center study under a French Temporary Authorization for Use (TAU) protocol for ipilimumab in metastatic melanoma: negative impact of baseline corticosteroids. *Eur J Dermatol EJD* 2015; 25: 36–44.
- 103 Berrocal A, Arance A, Lopez Martin JA, *et al.* Ipilimumab for advanced melanoma: experience from the Spanish Expanded Access Program. *Melanoma Res* 2014; 24: 577–83.
- 104 Eigentler TK, Schlaak M, Hassel JC, *et al.* Effectiveness and tolerability of ipilimumab: experiences from 198 patients included in a named-patient program in various daily-practice settings and multiple institutions. *J Immunother Hagerstown Md 1997* 2014; 37: 374–81.
- 105 Assi H, Wilson KS. Immune toxicities and long remission duration after ipilimumab therapy for metastatic melanoma: two illustrative cases. *Curr Oncol Tor Ont* 2013; 20: e165-169.
- 106 Plaquevent M, Greliak A, Pinard C, Duval-Modeste A-B, Joly P. Simultaneous long-lasting regression of multiple nevi and melanoma metastases after ipilimumab therapy. *Melanoma Res* 2019; 29: 311–2.
- 107 Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, *et al.* Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 976–83.
- 108 Long GV, Atkinson V, Lo S, *et al.* Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 672–81.
- 109 Traylor JI, Kuo JS. Combined Nivolumab and Ipilimumab Is an Effective Treatment for Melanoma Brain Metastases. *Neurosurgery* 2019 ; 84: E134–5.
- 110 Davies MA, Saiag P, Robert C, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18: 863–73.
- 111 Long GV, Trefzer U, Davies MA, *et al.* Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13: 1087–95.
- 112 McArthur GA, Maio M, Arance A, *et al.* Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28: 634–41.
- 113 Larkin J, Brown MP, Arance AM, *et al.* An open-label, multicentre safety study of vemurafenib in patients with BRAFV600-mutant metastatic melanoma: final analysis and a validated prognostic scoring system. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2019; 107: 175–85.
- 114 Vecchio S, Spagnolo F, Merlo DF, *et al.* The treatment of melanoma brain metastases before the advent of targeted therapies: associations between therapeutic choice, clinical symptoms and outcome with survival. *Melanoma Res* 2014; 24: 61–7.
- 115 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, *et al.* A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500.
- 116 Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, *et al.* Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1040–8.

- 117 Feng R, Oermann EK, Shrivastava R, *et al.* Stereotactic Radiosurgery for Melanoma Brain Metastases: A Comprehensive Clinical Case Series. *World Neurosurg* 2017; 100: 297–304.
- 118 Aizer AA, Lee EQ. Brain Metastases. *Neurol Clin* 2018; 36: 557–77.
- 119 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, *et al.* Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1037–44.
- 120 Aoyama H, Shirato H, Tago M, *et al.* Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2483–91.
- 121 Mekhail T, Sombeck M, Sollaccio R. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 255–8.
- 122 Le Rhun E, Dhermain F, Vogin G, Reyns N, Metellus P. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 903–14.
- 123 Lehrer EJ, McGee HM, Peterson JL, *et al.* Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors in the Management of Brain Metastases. *Int J Mol Sci* 2018; 19. DOI:10.3390/ijms19103054.
- 124 Khan M, Lin J, Liao G, *et al.* SRS in Combination With Ipilimumab: A Promising New Dimension for Treating Melanoma Brain Metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2018; 17: 1533033818798792.
- 125 Kroeze SGC, Fritz C, Hoyer M, *et al.* Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2017; 53: 25–37.
- 126 Minniti G, Anzellini D, Reverberi C, *et al.* Stereotactic radiosurgery combined with nivolumab or Ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: evaluation of brain control and toxicity. *J Immunother Cancer* 2019; 7. DOI:10.1186/s40425-019-0588-y.
- 127 Acharya S, Mahmood M, Mullen D, *et al.* Distant intracranial failure in melanoma brain metastases treated with stereotactic radiosurgery in the era of immunotherapy and targeted agents. *Adv Radiat Oncol* 2017; 2: 572–80.
- 128 Hahn HM, Lee KG, Choi W, Cheong SH, Myung KB, Hahn HJ. An updated review of mucosal melanoma: Survival meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2019; 11: 116–26.
- 129 Linet MS, Slovis TL, Miller DL, *et al.* Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 75–100.
- 130 Mehryar LS, Abu-Arja MH, Stanek JR, Elbeshlawi I, AbdelBaki MS. The Risk of Developing Secondary Central Nervous System Tumors After Diagnostic Irradiation From Computed Tomography in Pediatrics: A Literature Review. *Pediatr Neurol* 2019; published online April 5. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.028.
- 131 Othman AE, Afat S, Brockmann MA, *et al.* Radiation dose reduction in perfusion CT imaging of the brain: A review of the literature. *J Neuroradiol J Neuroradiol* 2016; 43: 1–5.
- 132 Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 242–53.
- 133 Purandare NC, Puranik A, Shah S, *et al.* Common malignant brain tumors: can 18F-FDG PET/CT aid in differentiation? *Nucl Med Commun* 2017; 38: 1109–16.
- 134 Breckwoldt M, Bendszus M. [Cerebral MR imaging of malignant melanoma]. *Radiol* 2015; 55: 113–9.
- 135 Delmaire C, Savatovsky J, Boulanger T, *et al.* [Brain metastases imaging]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol* 2015; 19: 16–9.
- 136 Schlamann M, Loquai C, Goericke S, Forsting M, Wanke I. [Cerebral MRI in neurological asymptomatic patients with malignant melanoma]. *ROFO Fortschr Geb*

Rontgenstr Nuklearmed 2008; 180: 143–7.

137 Schwarz D, Niederle T, Münch P, *et al.* Susceptibility-weighted imaging in malignant melanoma brain metastasis. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2019; published online Feb 21. DOI:10.1002/jmri.26692.

138 Franceschi AM, Moschos SJ, Anders CK, *et al.* Use of Susceptibility-Weighted Imaging (SWI) in the Detection of Brain Hemorrhagic Metastases from Breast Cancer and Melanoma. *J Comput Assist Tomogr* 2016; 40: 803–5.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome

Introduction :

Le mélanome est le troisième cancer au cours duquel les métastases cérébrales sont les plus fréquentes après celui du poumon et du sein. Malgré l'avènement de nouvelles thérapeutiques, les métastases cérébrales dans le mélanome représentent toujours un tournant très péjoratif en termes de survie dans la maladie.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les facteurs de risque associés au développement de métastases cérébrales dans le mélanome et ainsi, proposer une imagerie cérébrale dans le bilan d'extension initial et le suivi.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective, unicentrique. Les critères d'inclusion correspondaient à des patients ayant bénéficiés de l'exérèse d'un mélanome cutanéomuqueux entre janvier 2010 et décembre 2015 avec passage en RCP d'oncologie dermatologique au CHU Dupuytren de Limoges.

Résultats : Le nombre total de patients inclus était de 551. 31 patients ont développé des métastases cérébrales soit 5,6 % de la population totale de l'étude.

Trois variables apparaissent comme des facteurs de risque de métastases cérébrales en analyse uni et multivariée : l'ulcération histologique, un indice de Breslow supérieur à 1 mm et l'atteinte ganglionnaire initiale.

Discussion : Nos résultats sont comparables à ceux que l'on observe dans la littérature.

Conclusion : L'ulcération histologique, un indice de Breslow supérieur à 1 mm et l'atteinte ganglionnaire initiale apparaissent en analyse uni et multivariée comme des facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome. La présence de ces critères chez nos patients doit nous amener à leur proposer un dépistage initial ainsi qu'un suivi par imagerie cérébrale afin de diagnostiquer les métastases cérébrales au stade asymptomatique.

Mots-clés : mélanome, métastases cérébrales



Risk Factors for Brain Metastases in Melanoma

Introduction: Melanoma is the third cancer in which brain metastases are most common after lung and breast cancer. Despite the development of new therapeutics, brain metastases in melanoma still represent a poor prognostic factor in overall survival of the disease.

The main objective of this study was to determine the risk factors associated with the development of brain metastases in melanoma and thus to propose brain imaging in the initial extension assessment and follow-up.

Materials and methods: We performed a retrospective, unicentric study. The inclusion criteria corresponded to patients who benefited from the excision of mucocutaneous melanoma between January 2010 and December 2015 at Dupuytren Hospital in Limoges.

Results: The total number of patients included was 551. 31 patients developed brain metastases (5.6% of the total population of the study).

Three variables appear as risk factors for brain metastases in uni and multivariate analysis: histological ulceration, a Breslow index greater than 1 mm and initial lymph node involvement.

Discussion: Our results are comparable to those observed in the literature.

Conclusion: Histological ulceration, a Breslow index greater than 1 mm and initial lymph node involvement appear in uni and multivariate analysis as risk factors for brain metastases in melanoma. The presence of these criteria in our patients should lead us to offer them initial screening and monitoring by brain imaging to diagnose asymptomatic stage brain metastases.

Keywords : brain metastase , melanoma

