

Mélanome Anorectal Primitif : Peut-On Améliorer Le Pronostic En 2018 ? Primitive Anorectal Melanoma: Can We Improve The Prognosis In 2018?

Ouazzani Et-Tayab¹, Belhaj Anas¹, Lahlou M. Anas², El Bouardi Nizar², Souiki Tarik¹, Lamrani M. Youssef², Toughrai Imane¹, Mazaz Khalid¹, Ibn Majdoub Hassani Karim¹

1: Service de chirurgie générale, Centre Hospitalier universitaire Hassan II, Fès, Maroc

2: Service de radiologie, Centre Hospitalier universitaire Hassan II, Fès, Maroc

Faculté de médecine et de pharmacie, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

*Corresponding author: Ouazzani Et-Tayab¹,

RESUME

Objectif : Analyser les caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques du mélanome anorectal primitif.

Méthodes : Dix cas de mélanomes anorectaux primitifs ont été colligés entre 2009 et 2017 au service de chirurgie viscérale A et B de CHU Hassan II de Fès.

Résultats :

Il s'agissait de 8 hommes et 2 femmes; la moyenne d'âge était de 61 ans. Les signes cliniques étaient dominés par les rectorragies (10 cas), le syndrome rectal (6 cas).

A l'examen clinique l'aspect tumoral typique est retrouvé dans 6 cas. Le diagnostic histologique a été confirmé par une étude immunohistochimique dans 100% cas. Le bilan d'extension avait décelé des métastases à distance chez trois malades. Sur le plan thérapeutique, une amputation abdominopérinéale a été réalisée chez 5 patients, 2 patients ont subi une résection tumorale transanale et une abstention chirurgicale chez 3 cas. L'évolution était marquée par une survie dans 1 cas après un recul de 26 mois après une amputation abdomino-périnéale. Les 6 patients opérés sont décédés du fait des métastases viscérales après un intervalle postopératoire variant de 9 à 27 mois. La survie médiane chez les cas non opérés ne dépassait pas 3 mois.

Conclusion : Le mélanome anorectal pose un véritable problème de prise en charge et son pronostic reste redoutable. Malheureusement, la rareté de cette tumeur n'a pas aidé les praticiens à tracer des guidelines clairs pour la prise en charge thérapeutique. Le traitement reste essentiellement chirurgical. La thérapie ciblée et l'immunothérapie sont des moyens thérapeutiques promoteurs pouvant améliorer le pronostic du mélanome anorectal.

Mots-clés: mélanome anorectal, chirurgie, immunothérapie, thérapie ciblée, pronostic.

Abstract:

Aims and objectives: To analyze the clinical, paraclinical and therapeutic characteristics of primitive anorectal melanoma.

Patients and Methods: We report ten cases of primitive anorectal melanoma were managed between 2009 and 2017 at our surgery department, as well as a review of the literature.

Results: There were 8 men and 2 women, with a mean age of 61 years old. The clinical symptoms were dominated by rectal bleeding (10 cases) and rectal syndrome (6 cases). The tumor was blackish in 6 cases. The histological diagnosis is confirmed by an immunohistochemical study in 100% cases. The extension staging showed distant metastases in three patients. Abdominoperineal resection (APR) was performed in 5 patients, 2 patients underwent local resection (LE), and surgical abstention in 3 cases. The outcome was marked by survival in 1 case after a decline of 26 months after APR. . Six operated patients died from visceral metastases. The median survival in non-operated cases is 3 months.

Conclusion: Anorectal melanoma poses a real problem of management with an extremely poor prognosis. Unfortunately, the rarity of this pathology doesn't help the physicians to establish clear guidelines for the therapy. The treatment remains essentially surgical. The target therapy and immunotherapy are promising therapeutic strategies to improve the prognosis of anorectal melanoma in the futur.

Keywords: anorectal melanoma, surgery, immunotherapy, target therapy, prognosis.

Date of Submission: 07-08-2018

Date of acceptance: 24-08-2018

I. Introduction:

Le premier cas du mélanome anorectal a été publié par Moore en 1857. C'est une pathologie extrêmement rare, représentant 1,5 % de tous les mélanomes et moins de 1 % des cancers anorectaux¹. Il apparaît au 3^{ème} rang de fréquence après les mélanomes de la peau et de la rétine. Son pronostic est redoutable à cause de la survenue précoce de métastases. (1)

A travers notre série de cas, ainsi qu'une revue de littérature, nous essayons d'élucider les caractéristiques cliniques et thérapeutiques du mélanome anorectal.

II. Méthodes :

C'est une étude rétrospective réalisée sur une période de 8 ans allant du 2009 à 2017, concernant des patients hospitalisés pour un mélanome anorectal primitif au service de chirurgie viscérale du CHU HASSAN II de Fès.

L'inspection de la marge anale et le toucher rectal ont permis de préciser la fixité et la consistance de la tumeur. La confirmation du diagnostic du mélanome anorectal est obtenue après la réalisation d'une rectoscopie avec biopsie permettant une analyse anatomopathologique avec complément immunohistochimique.

Après l'obtention du diagnostic, un bilan d'extension a été réalisé. Il comportait, un examen somatique complet notamment ganglionnaire, un scanner thoraco-abdominopelvien à la recherche des métastases locorégionales et à distance. La coloscopie a permis l'exploration de la totalité du colon. La classification de Slingluff est un outil pour classer le mélanome anorectal primitif en fonction du bilan d'extension ; stade I (lésions localisées), stade II (présence de métastases ganglionnaires), stade III (métastases viscérales).

III. Résultats :

La moyenne d'âge de nos patients était de 61.4 ans (46-80 ans), avec une prédominance masculine (8 Hommes et 2 femmes). Tous nos patients sont symptomatiques au moment du diagnostic. Avec des rectorragies dans 100% des cas, un syndrome rectal chez 6 patients, des proctalgies chez 4 patients, une alternance diarrhée-constipation chez un patient, amaigrissement chez 4 de nos patients. Nos 10 patients étaient en assez bon état général au moment du diagnostic.

L'aspect de la tumeur à l'examen proctologique était bourgeonnant dans 1 cas soit 10%, ulcéro-bourgeonnant dans 8 cas soit 80%, adénocarcinomateux dans 1 cas soit 10%, l'aspect noirâtre a été visualisé chez 6 de nos patients soit 60%. (Figure 2)

L'étude histologique des biopsies a mis en évidence : un aspect anatomopathologique caractéristique du mélanome chez 5 cas soit 50%, un processus tumoral indifférencié chez 5 cas soit 50%.

Un examen IHC des biopsies a été demandé chez tous nos patients : PS100 positif chez 7 de nos patients soit 70%, Melan A positif chez 2 de nos patients soit 20%, HMB45 positif chez 3 de nos patients soit 30%, CD117 positif chez 3 de nos patients soit 30%.

Le bilan d'extension clinique et morphologique a objectivé des métastases ganglionnaires locorégionales chez 4 patients (Figure 2) et des métastases à distance au moment du diagnostic chez 3 cas : métastases hépatiques chez 2 patients, métastases péritonéales chez 2 patients, ganglion de Troisier chez 1 patient, métastases pulmonaires chez 2 patients et métastase cérébrale chez 1 patient.

En se basant sur la classification de Slingluff, la tumeur a été classée : stade I dans 2 cas, stade II dans 5 cas et stade III dans 3 cas.

Le Traitement a consisté à une amputation abdomino-périnéale (AAP) chez 05 patients soit 50 % des cas, une résection locale chez 02 patients. une chimiothérapie palliative chez 02 patients et une radiothérapie palliative chez un seul patient.

Le curage ganglionnaire inguinal bilatéral est réalisé d'emblée au cours de l'AAP chez 2 patients, et à distance d'une AAP chez le 3^e patient vu l'apparition tardive des adénopathies inguinales. (Figure 3)

Les 05 patients ayant subi une AAP ont présenté des tableaux évolutifs différents : un seul patient est toujours en vie, après un recul de 26 mois d'une amputation abdomino-périnéale et sous aucun traitement adjuvant, 04 cas décédèrent dans un intervalle de «7-15» mois après avoir présenté des métastases à distance multiples.

Par ailleurs on a noté chez les deux patients qui ont bénéficiés d'une résection locale : une récurrence à un mois plus tard chez une patiente, tandis que chez l'autre, les limites de résections étaient tumorales, d'où l'indication d'une reprise chirurgicale par amputation abdomino-périnéale, malgré cela, ils ont présenté des métastases à distance 6 mois plus tard.

Les patients traités par amputation abdomino-périnéale présentent une survie médiane de 14 mois, la patiente traitée par une résection locale a présenté une survie de 9 mois, le patient ayant bénéficié d'une résection locale complétée par une AAP a survécu 27 mois, quant aux patients non opérés, la survie médiane s'est établie à 3 mois.

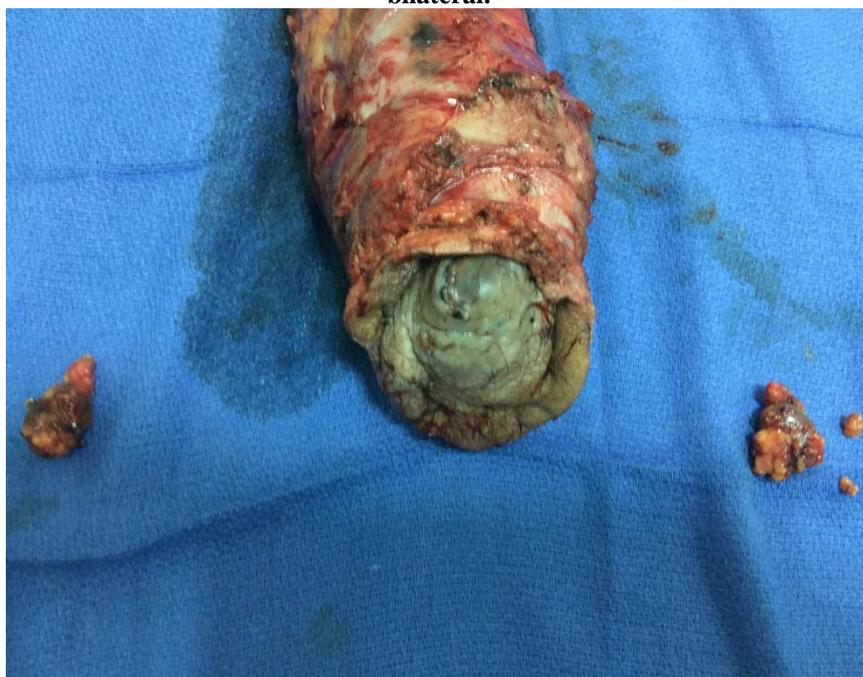
Figure 1 : aspect macroscopique du mélanome anorectal



Figure 2: image des ganglions inguinaux associés au mélanome anorectal



Figure 3 : pièce opératoire d'une amputation abdomino-périnéale avec le curage ganglionnaire inguinal bilatéral.



IV. Discussion :

Le mélanome anorectal est une tumeur maligne rare mais extrêmement agressive. Elle vient au 3ème rang après la localisation cutanée et oculaire. Il représente entre 1-4 % de l'ensemble des tumeurs anorectales. Il est doté d'un fort pouvoir métastatique et à d'un stade précoce, en effet environ 70% des malades sont diagnostiqués à un stade avancé de métastases. De ce fait le pronostic du mélanome anorectal reste sombre et redoutable avec un taux de survie à 5 ans de 10 %. Notre étude vient pour confirmer ces données épidémiologiques, vu que la survie médiane de nos patients opérés était de 14 mois. (2, 3, 4)

Cliniquement, les signes fréquemment rapportés d'après la littérature sont les rectorragies dans 75 % des cas, des proctalgies et des troubles du transit dans 50% des cas, et ce sont les mêmes rencontrés chez nos malades. Le symptôme initial du mélanome anorectal est les rectorragies et son aspect macroscopique est souvent mal diagnostiqué comme des hémorroïdes externes. Dans notre étude, le diagnostic est confirmé par une étude histologique et des biopsies réalisées au cours d'une endoscopie basse, complétée par une étude immunohistochimique en montrant une positivité aux anticorps anti-protéine S 100, anti-HMB 45, CD 111 et Melan A. D'après la littérature, le taux d'expression de la PS 100 est de 100%, alors que les autres marqueurs ne sont pas toujours exprimés dans le mélanome anal. (5, 6, 7)

L'échoendoscopie anale permet d'évaluer l'extension du mélanome dans la paroi rectale ainsi que l'atteinte ganglionnaire périrectale. Le bilan d'extension locorégionale et à distance se base essentiellement sur la tomodensitométrie, permettant ainsi la détection des ganglions pelviens et les métastases viscérales et osseuses. C'est un outil important pour le suivi des patients traités. Dans notre série, l'échoendoscopie n'a pas été faite, cependant le scanner a été réalisé chez tous nos cas.

La classification de Slingluff qui s'appuie sur le bilan d'extension, permet de classer le mélanome anorectal primitif en 3 stades évolutifs. (8, 9, 10, 11)

Pour notre étude, 3 cas étaient classés stade I, 5 cas stade II, et 3 cas stade III.

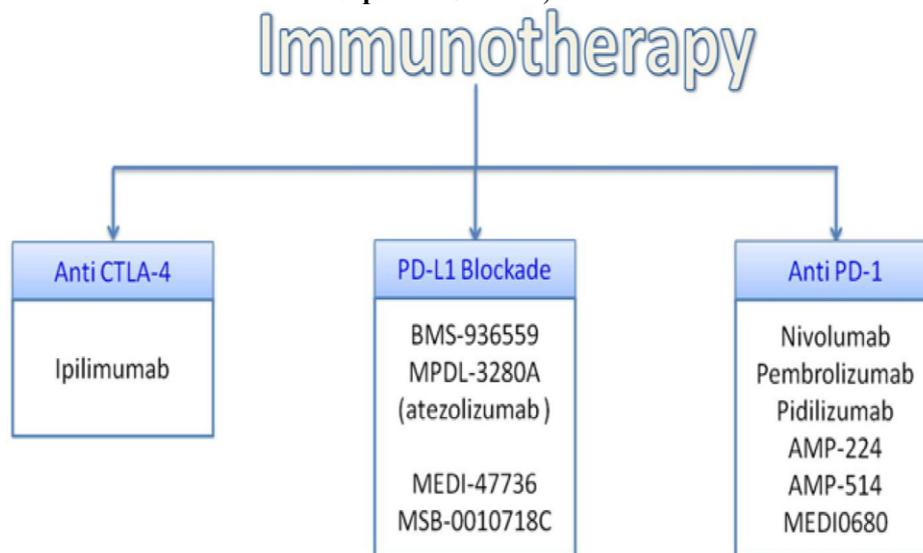
Il y a eu un débat dans la littérature concernant l'étendue de la chirurgie pour le mélanome anorectal. Malgré de nombreuses études, il n'y a pas de consensus international, et on ne sait pas encore si le degré de résection chirurgicale confère ou non un bénéfice évident sur la survie. Le volet thérapeutique de cette pathologie tumorale varie d'une large résection radicale de la tumeur à un geste conservateur par une excision locale, ou un traitement médical. En ce qui concerne notre étude, 5 malades ont bénéficié d'une AAP et 2 autres d'une résection locale alors que 3 cas ont reçu un traitement palliatif (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Au début, les études ont proposées une amputation AP associée à un curage ganglionnaire pelvien, donnant des meilleurs résultats pour le mélanome AR primitif. Par contraste, d'autres essais ont rapportés que la résection locale sans lymphadenectomie donnent des résultats similaires concernant la survie et la récurrence, que la résection large. (12, 13, 14)

Une méta-analyse japonaise réalisée en 2015 par Matsuda et coll. a conclu que l'amputation AP n'a aucun avantage oncologique en termes de survie du patient. Cependant, l'AAP confère un meilleur contrôle local que la RL. Etant donné que les échecs locaux après la RL pourraient être gérés par une chirurgie de sauvetage, en minimisant la morbidité et maximisant la qualité de vie, devrait être au centre des objectifs du traitement chirurgical. Le curage ganglionnaire prophylactique est en général récusé ; il n'est indiqué qu'en cas de présence d'adénopathies pelviens palpable. (15)

Récemment, un progrès notable a été fait dans la compréhension de la pathogénèse moléculaire du mélanome, ce qui a traduit une amélioration des stratégies du traitement systémique ciblant les mutations BRAF et cKIT, et les médicaments qui ciblent le système immunitaire, tels que l'ipilimumab pour mélanome cutané métastatique. On sait que certaines mélanomes, y compris le mélanome AR, contiennent des mutations BRAF et cKIT à des taux variables selon le site anatomique, qui peut prédire un avantage du traitement avec des inhibiteurs de ces mutations génétiques dans l'avenir. Pour le mélanome anorectal métastatique, aucun protocole thérapeutique systémique standard n'est bien établi et la plupart des protocoles des chimiothérapies utilisées (Dacarbazine, cisplatine en combinaison avec interféron alpha et l'interleukine 2) sont basés sur des régimes conçus pour les patients avec des mélanomes cutanés métastatiques. De nouveaux protocoles de chimiothérapie, incluant Dacarbazine, Cisplatine, Carmustine et Tamoxifène semble donner des résultats encourageants avec taux de réponse de 50% rapportés sur de petites séries de patients. (16,17,18). Dans notre série, un protocole à base de la molécule Dacarbazine est proposé pour tous les cas métastatiques.

La compréhension des mécanismes immunitaires et génétiques du mélanome a permis récemment de développer des nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont amélioré le pronostic fâcheux de cette pathologie cancéreuse. L'immunothérapie en ciblant les molécules impliquées dans la réponse immunitaire contre les antigènes tumoraux (Figure 4), et la thérapie ciblée visant directement les mutations génétiques retrouvées dans le mélanome (Figure 5), ainsi que la thérapie antiangiogénique permettant de réduire le flux sanguin tumoral (l'endostatine et le Bevacizumab), sont des moyens thérapeutiques prometteurs du mélanome anorectal. (19)

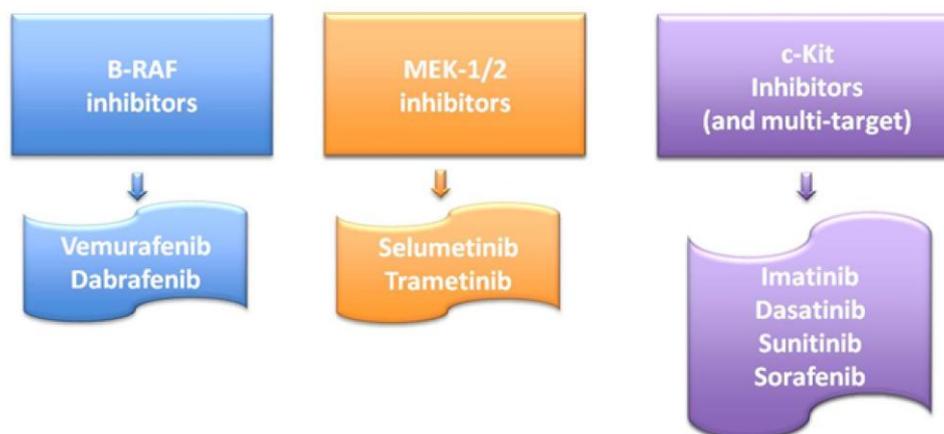
Figure 4 : le traitement immunothérapeutique est basé sur l'activation du système immunitaire : les anticorps anti CTLA-4, anti PD-1



- CTLA: Cytotoxic-T-lymphocyte antigen-4
- PD-1: programmed cell-death-1 protein

Figure 5 : la thérapie ciblée visant les mutations génétiques retrouvées dans le mélanome : B-RAF, MEK, C-KIT. [21]

Target therapy



Le pronostic de cette tumeur agressive reste effroyable, et la plupart des études présentent un taux de survie à cinq ans inférieur à 25% .60% des patients atteints de mélanome anorectal présentent des métastases locorégionales ou systémiques lors du diagnostic. Les principaux facteurs déterminants du pronostic du mélanome malin sont l'épaisseur de la lésion (déterminé par l'indice de Breslow), le statut histologique du ganglion sentinelle, et le stade de la maladie au moment du diagnostic. (20.21)

V. Conclusion :

Le mélanome anorectal est une pathologie rare, au pronostic redoutable, du fait du retard diagnostique et du potentiel malin élevé. Des Guidelines claires pour cette entité cancéreuse n'existent pas. Le traitement de base est dominée par la chirurgie, c'est pourquoi il est hautement souhaitable que les nouvelles modalités de thérapies médicales, biologiques ou immunologiques amélioreront le pronostic de ces patients.

Bibliographie:

- [1]. Moore WD. Recurrent melanosis of the rectum after previous removal from the verge of the anus in a man aged sixty-five. *Lancet* 1857;1:290e294.
- [2]. Melhouf MM, El Amrani N, Mathieu-Daude H, Dibois JB. les mélanomes malins anorectaux. À propos de 5 cas: revue de la littérature. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1995; 3: 209-12.
- [3]. Sielezneffi I, Boutboul R, Thomas P, Henric A, Denis O. Mélanomes malins ano-rectaux primitives. 2 observations. *Presse Med* 1993; 22: 1999-2001.
- [4]. Jabri L, Zamiaty S, Iraqi A. Mélanome malin anorectal primitif. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1998; 34: 40-3.
- [5]. Graig L, Slingluff Jr, Robin T, Vollmer T. Anorectal melanoma: clinical characteristics and results of surgical management in twenty-four patients. *Surgery* 1990; 107: 1-9.
- [6]. Malik A, Hull TI, Milsom J. Long-terme survivor of anorectal melanoma: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2002;
- [7]. Sashiyama H, Takayama W, Miyazaki W, Makino H, Matsushita K, Shimada H, et al. The diagnostic value of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging for anorectal malignant melanoma: report
- [8]. Belli F, Gallino G, Tragni G, Andreola S, Leo E. Melanoma of the anorectal region: the experience of the National Cancer Institute of Milano. *EJSO*. 2009
- [9]. Eglinton T, Luck A, Bartholomeusz D, et al. Positronemission tomography/computed tomography (PET/CT) in the initial staging of primary rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009
- [10]. Nilsson PJ, Ragnarsson-Olding BK. Importance of clear resection margins in anorectal malignant melanoma. *Br J Surg* 2010;
- [11]. Chang AE, Karnell LH, Menck HR (1998) The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society 83
- [12]. Goldman S, Glimelius B, Pahlman L. Anorectal malignant melanoma in Sweden. Report of 49 patients. *Dis Colon Rectum*. 1990;
- [13]. Abbas JS, Karakousis CP, Holyoke ED. Anorectal melanoma: clinical features, recurrence and patient survival. *Int Surg*. 1980;
- [14]. Thibault C, Sagar P, Nivatvongs S, et al. Anorectal melanoma—an incurable disease? *Dis Colon Rectum*. 1997;
- [15]. Akihisa Matsuda, MD, Masao Miyashita, MD, Satoshi Matsumoto, MD, Goro Takahashi, MD, Takeshi Matsutani, MD, Takeshi Yamada, MD, Taro Kishi, MD, and Eiji Uchida, MD Abdominoperineal Resection Provides Better Local Control But Equivalent Overall Survival to Local Excision of Anorectal Malignant Melanoma, *A Systematic Review*, *Annals of Surgery* Volume 261, Number 4, 2015

- [16]. Kim KB, Sanguino AM, Hodges C, Papadopoulos NE, Eton O, Camacho LH, *et al.* Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. *Cancer* 2004;
- [17]. F. Haddad, S. Nadir, L. Benkhaldoun, R. Alaoui, A. Cherkaoui, melanoma anorectal primitive, *Presse Med* 2005; 34: 85-8 © 2005, Masson, Paris
- [18]. Terada R, Ito S, Kobayashi M, Akama F, Tsujimura M, Ooe H. Anorectal melanoma: successful treatment by surgical excision and combination chemioimmunotherapy. *Hepatogastroenterology* 2002;
- [19]. Anorectal mucosal melanoma. Giulia Malaguarnera, Roberto Madeddu, Vito Emanuele Catania, Gaetano Bertino, Luca Morelli, Rosario Emanuele Perrotta, Filippo Drago, Michele Malaguarnera, Saverio Latteri. *Oncotarget*. 2018 Feb 2; 9(9): 8785–8800. Published online 2018 Jan 2. doi: 10.18632/oncotarget.23835
- [20]. Rhizlane Belbaraka & Tijani Elharroudi & Nabil Ismaili & Mohammed Fetohi & Fouad Tijami & Abdelouahed Jalil & Hassan Errihani Management of Anorectal Melanoma: Report of 17 Cases and Literature Review *J Gastrointest Canc* (2012)
- [21]. Medhioub M, Hamzaoui ML, Dabbebi H, Ezzine MH, Chelbi E, Bouzaïdi K, Azzouz M M. Mélanome anoectal prolapé par l'anús : piège diagnostique Rectal Prolapse of Primary Anorectal Melanoma: Difficulties of Diagnosis. Lavoisier SAS 2015 ActaEndo2015

Ouazzani Et-Tayab¹, " Mélanome Anorectal Primitif : Peut-On Améliorer Le Pronostic En 2018 ? Primitive Anorectal Melanoma: Can We Improve The Prognosis In 2018?." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, vol. 17, no. 8, 2018, pp 65-71.