

Quelles sont les différentes options thérapeutiques dans la lutte contre les tumeurs mélanocytaires malignes chez le chien et l'Homme ?

Auteur : Dancoisne, Blandine

Promoteur(s) : Hamaide, Annick

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2020-2021

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/12131>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**QUELS SONT LES DIFFERENTS TRAITEMENTS
THERAPEUTIQUES DANS LA LUTTE CONTRE LES
TUMEURS MELANOCYTAIRES MALINES CHEZ LE
CHIEN ET CHEZ L'HOMME ?**

**What are the different therapeutic treatments in the fight against
malignant melanocytic tumors in dogs and humans ?**

Blandine Dancoisne

Travail de fin d'études
présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2020/2021

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

**QUELS SONT LES DIFFERENTS TRAITEMENTS
THERAPEUTIQUES DANS LA LUTTE CONTRE LES
TUMEURS MELANOCYTAIRES MALIGNES CHEZ LE
CHIEN ET CHEZ L'HOMME ?**

**What are the different therapeutic treatments in the fight against
malignant melanocytic tumors in dogs and humans ?**

Blandine Dancoisne

Tuteur : Professeur A. Hamaide

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du
grade de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2020/2021

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

Quels sont les différents traitements thérapeutiques dans la lutte contre les tumeurs mélanocytaires malignes chez le chien et l'homme ?

OBJECTIFS DU TRAVAIL Présenter le mélanome malin de la cavité buccale chez le chien ; présenter les différents traitements existants en fonction du pronostic. Mettre en avant les récentes avancées thérapeutiques en médecine animale et humaine.

RESUME

Les tumeurs mélanocytaires font parties des tumeurs les plus fréquemment rencontrées que ce soit en médecine vétérinaire ou humaine.

En ce qui concerne le chien, les sites de prédilections de celles ci sont au niveau cutané, des muqueuses, de l'uvée et au niveau des extrémités digitées. (Pourcentage ?)

Les mélanomes cutanés et ceux touchant l'uvée de l'œil sont bénins et ont un bon pronostic.

En effet, après une intervention locale chirurgicale, rares sont les récurrences ou les métastases.

Par contre, les mélanomes touchant les muqueuses de la cavité orale, les extrémités et les jonctions cutané-muqueuses sont souvent malins, agressifs et associés à un pronostic extrêmement sombre.

Chez l'homme la forme la plus courante de mélanome est la forme cutanée (20). Il existe cependant d'autres localisations du mélanome comme les muqueuses, l'uvée et les zones acrales. Comme chez le chien, il existe des formes bénignes et malignes. Mais le mélanome reste majoritairement une forme maligne, particulièrement si elle est diagnostiquée à un stade avancé.

L'exérèse, accompagné ou non de radiothérapie, reste le traitement local primaire contre ces tumeurs (cavité orale chez le chien et cutané chez l'homme). Cependant, la recherche de nouveaux traitements adjuvants à la chirurgie est en constante évolution et de nombreux essais sont réalisés afin de tester leur efficacité.

What are the different therapeutic treatments in the fight against malignant melanocytic tumors in dogs and humans ?

AIM OF THE WORK: To describe malignant melanoma of the oral cavity in dogs. Presenting prognosis-based existing treatments . To summarize the advances in recent therapeutic treatments in animal and human oncology.

SUMMARY Melanocytic tumors are among the most frequently encountered tumors, both in veterinary or human medicine.

With regard to the dog, the sites of predilections of these tumors are at the cutaneous level, mucous membranes, uvea, and digitated extremities.

The cutaneous melanomas and those affecting the eye uvea are generally benign and thus have favorable prognosis. Indeed, the recurrence or metastasis are fairly rare after a local surgery.

On the contrary, melanomas affecting mucous membranes of the extremities, the oral cavity, and cutaneous-mucous junctions, are often malignant, aggressive and associated with a pessimistic prognosis.

In humans, the most common form of melanoma is cutaneous (20). However, other locations of melanoma such as the mucous membranes, uvea and acral areas are also observed. As in dog, there are benign and malignant forms, the latter being often observed when diagnosed at an advanced stage.

The excision, accompanied or not by radiotherapy, remains the gold standard local treatment against these tumors (oral cavity in dogs and skin in humans). Nevertheless, the search for innovative treatments that are ancillary to surgery is in constant evolution. Some of the most recent trials will be discussed in this document.

Remerciements

Table des matières

- 1) Introduction
- 2) Mélanome canin
 - 2.1 Diagnostic différentiel
 - 2.2 Prédispositions
 - 2.3 Comportement biologique du mélanome
 - 2.4 Examens complémentaires
 - 2.5 Pronostic
- 3) Traitements du mélanome malin chez le chien
 - 3.1 Exérèse chirurgicale
 - 3.2 Chirurgie impliquant l'os
 - 3.3 Soins post opératoire
 - 3.4 Traitements adjuvants
 - 3.4.1 Radiothérapie
 - 3.4.2 Electrochimiothérapie
 - 3.4.3 Chimiothérapie
 - 3.4.4 Immunothérapie
- 4) Mélanome humain
 - 4.1 Introduction
 - 4.2 Prédispositions
 - 4.3 Etiologie et pathogénie
 - 4.4 Pronostic
- 5) Traitements mélanome humain

6) Discussion

7) Conclusion

8) Bibliographie

1) Introduction

Les chiens font parti intégrant de notre société actuelle et leurs propriétaires les considèrent comme des êtres à part entière de la famille. Le chien est, derrière l'homme, l'espèce qui bénéficie des meilleurs soins santé et du meilleur suivi médical (19, 24).

Nous constatons une augmentation de l'incidence des cancers chez les chiens.

Le cancer est en effet la cause principale de décès chez plus de 50 % des chiens âgés de plus de 10 ans. (23) Le cancer développé ici est le mélanome et il représente 7% de tumeurs malignes chez le chien. (18, 19) Le mélanome est un cancer qui touche des cellules appelées mélanocytes.

Il est généralement agressif avec un haut taux de métastase dans 80 % des cas (7) dans de nombreux organes comme le foie, les poumons, les os, ou le système nerveux (17)

Il est étonnant de constater que les mélanomes canins présentent des homologies frappantes au niveau clinique, histologique et génétique avec les mélanomes humains. (17, 19)

Dans la recherche, le chien constitue un modèle développant des tumeurs spontanées et qui progressent avec une physiopathologie proche de l'homme, contrairement aux autres modèles de mammifères couramment utilisés comme la souris, dont les cancers doivent être induit pour la plupart (19, 24, 26) .

L'espèce canine est un outil intéressant pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les mélanomes humains et innover de nouvelles alternatives thérapeutiques.

2) Mélanome canin

2. 1 Diagnostic différentiel

Lorsqu'un patient est amené en consultation avec une lésion buccale, il est important de commencer par une anamnèse et un examen clinique complet afin d'établir le diagnostic différentiel qui est :

- si la lésion est de type non tumorale : un trauma, un ulcère, une hyperplasie gingivale, un granulome éosinophilique ou une papillomatose virale (verru)
- si la lésion est une lésion de type tumorale : l'épulis qui est bénin ou le carcinome à cellules squameuses, le fibrosarcome, le mélanome qui eux sont malins.

Le mélanome situé dans la cavité orale est la tumeur buccale la plus fréquente chez le chien. (pourcentage et reference)

Elle peut toucher la langue, la gencive, les lèvres ou le palais (dur et mou) (1). Il faut savoir que la tumeur peut même atteindre et venir endommager certains os de la cavité orale comme la mandibule et le maxillaire.

2. 2 Prédispositions

Ages

La moyenne d'âge d'apparition des mélanomes est de 11,6 ans (7)

Raciale

Les caniches, les goldens retrievers, les labradors, les chow- chow, les boxers, les cockers anglais et les bergers allemands sont prédisposés aux mélanomes de la cavité buccale.(7)

Sexe

Les males semblent être plus atteints que les femelles (24)

2.3 Le comportement biologique du mélanome

2.4 Examens complémentaires

Afin de confirmer le diagnostic différentiel, on fait des examens complémentaires comme :

- des tests sanguins comprenant l'hématologie et la biochimie.
- une radiographies en région orale au niveau de la zone de la tumeur afin de déterminer l'étendue de celle-ci et si il y a implication ou non des os.

Si jamais la tumeur touche le maxillaire, un scanner est souvent nécessaire afin de visualiser si il y a une extension intranasale ou périorbitaire de la tumeur

- une radiographie du thorax pour vérifier si des métastases sont présentes au niveau des poumons.
- une cytologie ou une histopathologie par ponction à l'aiguille fine (FNA) des nœuds lymphatiques régionaux qu'il y ait une lymphadénomégalie présente ou non. (détailler)
- une biopsie de la tumeur est aussi nécessaire afin de déterminer la nature de celle-ci.

2.5 Pronostic

Les facteurs pronostics pour le mélanome buccale sont nombreux et tous importants afin d'établir un plan thérapeutique dans le but d'augmenter le temps de survie moyen de l'animal. On peut donner un stade (il en existe 4) à la tumeur selon le système établi par l'organisation mondiale de la santé (The WHO) basé sur le TNM. (tableau)

Le T correspond à la taille de la tumeur primaire, le N correspond aux nœuds lymphatiques régionaux et le M correspond à la présence de métastases. Dans ce système la taille de la tumeur primaire est le facteur pronostic le plus important. En effet, plus la taille de celle-ci est importante plus elle sera plus difficile à contrôler localement par la chirurgie et, étant présente plus longtemps, l'animal aura plus de risque de développer des métastases ailleurs dans l'organisme.

Le signe de la présence de métastases dans les nœuds lymphatiques ou ailleurs dans le corps est significatif d'un pronostic pauvre.

La localisation de la tumeur en position caudale dans la cavité buccale est également significative d'un pronostic pauvre. (7)

Ces recommandations de la WHO ne sont pas suffisantes à pour établir un pronostic correct. Il est important d'ajouter des critères histologiques soit : l'index mitotique, l'atypie nucléaire, la présence d'une inflammation profonde, la nécrose, le niveau d'infiltration ou d'invasion ou encore le degrés de pigmentation. (tableau)

Nous aurons un pronostic pauvre par exemple si :

- le ki67 est supérieur ou égale à 19.5

- l'indice mitotique est \geq ou $=$ à 4/10 hpf
- le score d'atypie nucléaire est \geq à 30%

3) Traitements

Le choix du traitement est déterminé par le stade clinique de la tumeur ainsi que de sa nature histopathologique. (2)

L'exérèse chirurgicale reste néanmoins le traitement local le plus commun des mélanomes chez le chien. Le but de la chirurgie est ici palliatif, il a pour but un control local afin d'améliorer sa qualité de vie sans pour autant le guérir (2).

En effet, le temps de survie moyen d'un chien après une exérèse chirurgicale conservative est de 9 mois alors que le temps de survie sans intervention est de 65 jours en moyenne. (6,7 et 11).

3.1 Exérèse chirurgicale

Les différentes résections chirurgicales doivent être appliquées en fonction de la localisation, de la largeur des marges chirurgicales et d'une possible invasion de l'os impliqué. (2)

Le schéma universel d'une tumeur se compose comme suit : une tumeur est entourée d'une pseudo capsule qui est composée de fibroblastes, de cellules inflammatoires et d'une zone réactive qui est surtout composée de cellules inflammatoires. (cours)

Les résections peuvent être intra-capsulaires, larges, marginales et radicales.

La tumeur maligne que nous étudions ici requière au minimum une large résection c'est à dire retirer la tumeur, la pseudo capsule, la zone réactive et une large marge de tissus sains (1- 3 cm). Ces larges résections peuvent mener à une résection d'un compartiment tissulaire complet ou même impliquant de l'os : on appelle cela la résection radicale.

3. 2 La chirurgie impliquant l'os

Quand l'os mandibulaire est impliqué, on pratique une mandibulectomie quand l'os mandibulaire est impliqué et une maxillectomie quand c'est l'os maxillaire qui est impliqué.

Il existe plusieurs types de chirurgie :

- la mandibulectomie peut être rostrale unilatérale ou bilatérale. Elle peut être également caudale ou unilatérale totale.
- la maxillectomie peut être rostrale unilatérale ou bilatérale. Elle peut également être caudale centrale ou unilatérale totale.

Pour le positionnement de l'animal, le décubitus latéral est préféré par de nombreux vétérinaires, que ce soit pour la mandibulectomie ou la maxillectomie, car elle offre une bonne vue sur toute la cavité buccale.

En ce qui concerne la préparation aseptique, la chlorhexidine gluconate dans une solution d'eau non alcoolisée reste le choix d'antiseptique utilisé dans le cadre de la chirurgie.

3.3 Les soins post opératoire

Des soins post opératoires doivent être apportés comme une analgésie et une antibiothérapie. Le chien pourra boire 12 heures après l'opérateur et manger de la nourriture après 24 heures. Si l'animal ne mange pas ou ne boit pas correctement sous 3 jours, une sonde à oesophagostomie doit être placée.

Il est déconseillé de donner des jouets à mâcher.

Un contrôle 15 jours après l'opération est nécessaire pour constater la guérison de la plaie.

Il faut savoir des complications post opératoire peuvent se présenter comme des hémorragies, de la déhiscence de plaie, la langue pendante, une salivation excessive ou une légère malocclusion.

3.4 Traitements adjuvants

Dans ce point, nous aborderons les traitements adjuvants choisis selon la présence ou non de métastases lors du diagnostic.

Si le chien ne présente pas de métastases, la radiothérapie est utilisée comme traitement adjuvant local pour irradier les marges autour de l'exérèse chirurgicale lorsque celles-ci sont incomplètes. Elle sera également utilisée comme traitement palliatif lorsque les tumeurs ne sont pas opérables. Si la chirurgie n'est pas une option, il existe l'électrochimiothérapie comme traitement locale.

Si il y a présence de métastases, il est par contre plus intéressant de faire appelle à des traitements dit systémiques. Nous disposons de la chimiothérapie qui est plus accessible financièrement et de l'immunothérapie basées sur différents vaccins existants, mais qui est cependant le sujet de controverses.

3.5 Radiothérapie

Date !!!!!

La radiothérapie jouait un rôle mineur dans le traitement contre les tumeurs mélanocytaires malignes. Une hypothèse disait que il y avait une radiorésistance et que des hautes doses de radiation par fraction pourraient augmenter la réponse de la tumeur à la radiation.

Il a été prouvé par la suite que les chiens avait un taux de survie à long terme plus élevé avec aux contraires des doses de radiation plus bases par fractions.

Le premier protocole par fraction de radiothérapie, appelé le 0-7-21 protocole, a été décrit en 1972 par Hurley, Ritcher et Torrens. Il consistait en trois doses fractionnées de radiation de 800 cGY donné à jours 0, 7 et 21. Nous avons donc une dose totale de 2,400 cGY délivré en 3 semaines.

Ce même protocole a été utilisé dans une étude faite en 1994 sur 18 chiens et a pu prouver que nos seulement il y avait une réponse du mélanome malin à la radiothérapie mais aussi que le temps moyen de survie avec la radiothérapie était similaire à celui après la thérapie chirurgicale.

Une autre étude rétrospective faite sur 111 cas a pu en arriver à la même conclusion.

On sait que le taux de survie moyen peut être entre 5 et 9 mois. Le temps de survie moyen d 'un chien avec un stade 1 sera plus élevé qu'un chien avec des stades plus élevé.

On a aussi démontré qu'il varie en fonction du type de protocole de radiothérapie utilisé.

En effet, trois autres protocoles existent :

- le 36 cGY avec 4 fractions de 9
- le 30 cGY avec trois fractions de 10 cGY
- le > 45 cGY avec 12 à 19 fractions de 2 à 4 cGY

On a constaté que la réponse à la radiothérapie était meilleur chez les animaux dont il n 'y avait pas encore d 'atteinte osseuse et quand la taille de la tumeur fait moins de 5 cm.

Il a été décrit des effets secondaires suite à la radiothérapie notamment des lésions cutanées.

3.6 Electrochimiothérapie (ECT)

L' 'électrochimiothérapie est un traitement local qui gagne du terrain en oncologie depuis 2006 (7). Il est devenu une alternative à la chirurgie et à la radiothérapie quand les propriétaires déclinent celle-ci ou la tumeur ne peut pas être réséquée. C'est en effet une thérapie bon marché avec un équipement facile d'utilisation et d'accès. (7, 8)

Cette thérapie est basée sur l' électroporation. Elle consiste en une augmentation de la perméabilité des membranes cellulaires par l'application d'un courant électrique et permet ainsi le passage de molécules dans le cytosol. On peut induire une électroporation réversible ou irréversible. Dans le cadre du traitement du mélanome malin c'est l' électroporation réversible qui est utilisée. POURQUOI ?

Aujourd'hui, il existe sur le marché plusieurs générateurs d'impulsions électriques avec des paramètres ajustables en fonction de la dose de molécules que l'on veut délivrer dans le tissu touché. Il existe deux types d'électrodes : des pénétrantes et des non pénétrantes.

Le principe de l' électrochimiothérapie est donc d'utiliser des molécules hydrophiles comme la bléomycine ou la cisplatine, injectées en intraveineux ou directement dans la tumeur, de les faire entrer dans la cellule en rendant la membrane cellulaire perméable à l' aide d'un courant électrique.

Exemple de protocole utilisé sur 67 chiens dans le cadre du traitement de mélanome malin consiste en une injection en intraveineux de Bléomycine à une dose de $15\,000\text{ IU/m}^2$. Des impulsions électriques ont été délivrées 8 minutes plus tard grâce des électrodes pénétrantes.

Chaque impulsion est réglée par un générateur sur 8 impulsions mono polaires à ondes carrées de 400 volts.

Les tumeurs qui répondent le mieux aux traitements sont celles qui ont un diamètre plus petit que 4 cm, c'est à dire qui correspondent au stade 1 et 2, et sans invasion de l'os. Ceci est dû au fait que la taille des électrodes est limitée et que les tumeurs plus larges ont une vascularisation hétérogène avec un risque de mauvaise distribution du produit (7).

3.7 La chimiothérapie

Nous utilisons une molécule appelée la carboplatine. C'est un analogue de la cisplatine et c'est un composé platinum de seconde génération. (12)

Une étude a démontré un taux de réponse de 28 % à cette molécule sur des mélanomes malins non resectable. (9)

Les doses administrés varient en fonction des études mais la plus utilisé est une dose de carboplatine de 300 mg/ m² de surface corporelle.

Il a été constaté de nombreux effets secondaires notamment au niveau hématologique et au niveau gastro-intestinale

3.8 Immunothérapie

4) Mélanome humain

4.1 Introduction

Il existe de nombreux types de mélanomes chez l'homme. Les plus fréquents et connus sont cutanés => l'organisation mondial de la santé a classifié différent sous types de tumeurs cutanés : le SSM = mélanome à extension superficielle, le NM= le mélanome nodulaire, le LMM = le mélanome malin lentigo et enfin les ALM = mélanomes acro-lentigineux qui correspondent aux extrémités (les paumes des mains, les plantes des pieds ou sous les ongles) . Les autres mélanomes existants sont ceux qui attaquent les parties non exposés aux UVs comme les mélanomes de la muqueuse. Les derniers cités sont les plus rares car ils ne représentent que 0,8 à 3,7 % des mélanomes (ref).

- Les sites primaires de ces mélanomes correspondent aux muqueuses orales, sinuales, digestives et du tractus urogénital.

Enfin nous avons les mélanomes beaucoup plus rare comme le mélanome oculaires, le mélanome de nevus congénital et le mélanome de type animal.

4.2 Prédispositions:

-X.2.1 L'âge:

La moyenne d'âge d'apparition est de 60 à 70 ans(ref)

-X.2.2 La race:

Contrairement aux mélanomes cutanés pour lesquels les caucasiens sont le plus souvent touchés, il n'existe pas de prédisposition raciale en ce qui concerne les mélanomes de la muqueuse.

-X.2.3 L'environnement:

L'exposition aux rayons UV ne prédisposerait pas aux mélanomes muqueux contrairement aux mélanomes cutanés (ref)

-X.1.4 Le sexe:

Pour les mélanomes de la muqueuse Deux fois plus fréquent chez les femmes du à la prédisposition anatomique (ref)

Pour les mélanomes cutanées :

4.3 Etiologie et pathogénie :

4.4 Pronostic

Le staging pour ces tumeurs n 'est pas aussi simple. Malgré plusieurs suggestions, comme le système de staging TNM , ceux ci sont plus utilisés dans le cadre des tumeurs melanocytaires cutanées. On peut cependant suggérer qu' une tumeur épaisse de plus de 5 mm, une figure mitotique de plus de 10 hpf et/ ou une ulcération sont des facteurs pronostiques sombres(ref).

Discussion

Reflexion : une question que on peut se poser Pourquoi est ce que les hommes font des melanomes au niveau cutanée et les chiens au niveau buccale.

7) **Bibliographie**

Bateman K.E., Catton P.A, Pennock P.W., Kruth S.A., 1994. 0-7-21 Radiation Therapy for the Treatment of Canine Oral Melanoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol 8, n°4, 267-272.

Bergman P.J., McNight J., Novosad A., Charney S., Farrelly J., Craft D., Wulderk M., Jeffers Y., Sadelain M., Hohenhaus A.E., Segal N., Gregor P., Engelhorn M., Riviere I., Houghton A.N., Wolchok J.D., 2003. Long-Term Survival of Dogs with Advanced Malignant Melanoma after DNA Vaccination with Xenogeneic Human Tyrosinase : A Phase I Trial. *Clinical Cancer Research* vol.9, 1284-1290.

Bergman P.J., 2007. Canine Oral Melanoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 55-60.

Boston S.E., Lu X., Culp W.T.N., Montinaro V., Romanelli G., Dudley.R.M., Liptak J.M., Mestrinho L.A., Buracco P., 2014. Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas : 151 cases (2001-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 401-407.

Brockley LK., Cooper MA., Bennett PF., 2013. Malignant melanoma in 63 dogs (2001-2011) : the effect of carboplatin chemotherapy on survival. *New Zealand Veterinary Journal* 61, 25-31.

Cadiou E., De Brito C., Gillard M., Abadie J., Vergier B., Guillory A-S., Devauchelle P., Deorce F., Lagoutte L., Hédan B., Galibert M-D., Galibert F., André C., 2014. Analyse comparée des mélanomes chez le chien et l'homme. *Bull. Acad. Vét. France-2014-Tome 3*, 213-220.

Dank G., Rassnick K.M., Sokolovsky Y., Garrett L.D., Post G.S., Kitchell B.E., Sellon R.K., Kleiter M., Northrup N., Segev G., 2012. Use of adjuvant carboplatin for treatment of dog with oral malignant melanoma following surgical excision. *Veterinary and Comparative Oncology*, 12, 78-84.

Gillard M., Cadiou E., De Brito C., Abadie J., Vergier B., Devauchelle P., Degorce F., Dréano S., Primot A., Dorso L., Lagadic M., Galibert F., Hédan B., Galibert M-D., André C., 2013.

Naturally occurring melanomas in dogs as models for non-UV pathways of human melanomas. *Pigment Cell Melanoma Res.* 27, 90-102.

Kawabe M., Mori T., Ito Y., Murakami M., Saki H., Yani T., Maruo K., 2015. Outcomes of dogs undergoing radiotherapy for treatment of oral malignant melanoma : 111 cases (2006-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol 247, 1146-1153.

Kosovsky J.K., Matthiesen D.T., Marretta S.M., Patnaik A.K., 1991. Results of Partial Mandibulectomy for the Treatment of Oral Tumors in 142 Dogs. *Veterinary Surgery*, 20,6, 397-401.

Leonardi G.C., Falzone L., Salemi R., Zanghi A., Spandidos D.A., McCubrey J.A., Candido S., Libra M., 2018. Cutaneous melanoma : From pathogenesis to therapy (Review). *International journal of oncology* 52,1071-1080.

MacKie R.M., Young D., 1984. Human Malignant Melanoma. *International Journal of Dermatology*, vol 23, 433-443.

Murphy S., Hayes A.M., Blackwood L., Maglennon G., Pattinson H., Sparkes A.H., 2005. Oral malignant melanoma – the effect of coarse fractionation radiotherapy alone or with adjuvant carboplatin therapy. *Veterinary and Comparative Oncology*,3,4, 222-229.

Nemec A., Milevoj N., Tratar U.L., Sersa G., Cemazar M., Tozon N., 2020. Electroporation-Based Treatments in Small Animal Veterinary Oral and Maxillofacial Oncology. *Frontiers in Veterinary Science*, 1-17.

Ostrander E.A., Dreger D.L., Evan J.M., 2019. Canine Cancer Genomics : Lessons for Canine and Human Health. *Annual Review of Animal Biosciences*, 449-472.

Ottrod J.M., Smedley R.C., Walshaw R., Hauptman J.G., Kiupel M., Obradovich J.E., 2013. A retrospective analysis of the efficacy of Oncept vaccine for the adjunct treatment of canine oral malignant melanoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 11, 3, 219-229.

Prouteau A., André C., 2019. Canine Melanomas as Models for Human Melanomas : Clinical, Histological, and Genetic Comparaison. *Genes*,10,501, 1-20.

Rassnick K.M., Ruslander D.M., Cotter S.M., Al-Sarraf R., Bruyette D.S., Gamblin R.M., Meleo K.A., Moore A.S., 2001. Use of carboplatin for treatment of dogs with malignant melanoma : 27 cases (1989-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol 218, n°9, 1444-1448.

Skovsted Yde S., Sjoegren P., Heje M., Stolle L.B., 2018. Mucosal Melanoma : a Literature Review. *Current Oncology Reports* 20, 1-10.

Smedley R.C., Spangler W.L., Esplin D.G., Kitchell B.E., Bergman P.J., Ho H.-Y., Mergin I.L., Kiupel M., 2011. Prognostic Markers for Canine Melanocytic Neoplasms : A

comparative Review of Literature and Goals for Future Investigation. *Veterinary Pathology* 48(1), 54-72.

Tellado M.N., Maglietti F.H., Michinski S.D., Marshall G.R., Signori E., 2020. Electrochemotherapy in treatment of canine oral malignant melanoma and factors influencing treatment outcome. *Radiology and Oncology*, 54(1), 68-78.

Treggiari E., Grant J.P., North S.M., 2016. A retrospective review of outcome and survival following surgery and adjuvant xenogeneic DNA vaccination in 32 dogs with oral malignant melanoma. *The Journal of Veterinary Medical Science* 78(5), 845-850.

Turek M., LaDue T., Looper J., Nagata K., Shiomitsu K., Keyerleber M., Buchholz J., Gieger T., Hetzel S., 2019. Multimodality treatment including ONCEPT for canine oral melanoma : A retrospective analysis of 131 dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 61, 471-480.

Verganti S., Berlato D., Blackwood L., Fuster-Amores I., Polton G.A., Elders R., Doyle R., Taylor A., Murphy S., 2017. Use of Oncept melanoma vaccine in 69 canine oral malignant melanomas in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, vol 58, 10-16.

Verstraete F.J.M., 2005. Mandibulectomy and Maxillectomy. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 35, 1009-1039.

Wallace J., Matthiesen D.T., Patnaik A.K., 1992. Hemimaxillectomy for the Treatment of Oral Tumors in 69 Dogs. *Veterinary Surgery*, 21, 5, 337-341.

Wong K., van der Weyden L., Schott C.R., Foote A., Constantino-Casas F., Smith S., Dobson J.M., Murchison E.P., Wu H., Yeh I., Fullen D.R., Joseph N., Bastian B.C., Patel R.M., Martincorena I., Robles-Espinoza C.D., Iyer V., Kuijjer M.L., Arends M.J., Brenn T., Harms P.W., Wood G.A., Adams D.J., 2019. Cross-species genomic landscape comparison of human mucosal melanoma with canine oral and equine melanoma. *Nature communications*, 1-14.

Annexes

