



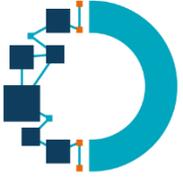
Et qu'en est-il en Nouvelle Aquitaine ?

19 septembre 2023

Palais de la bourse

Caroline Dutriaux

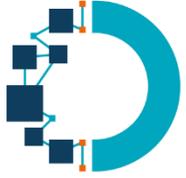
26èmes Journées des Rencontres régionales d'Onco-dermatologie en Nouvelle-Aquitaine



Liens d'intérêts

Frais de congrès, boards, formations labo, investigation d'essais cliniques pour:

- BMS, MSD, Sanofi, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer



Les 2 grands champs de réflexion dans le mélanome

Pratique du ganglion sentinelle aux stades IIB-IIC

Avènement du néo-adjuvant dans les stades III ou IV résécables

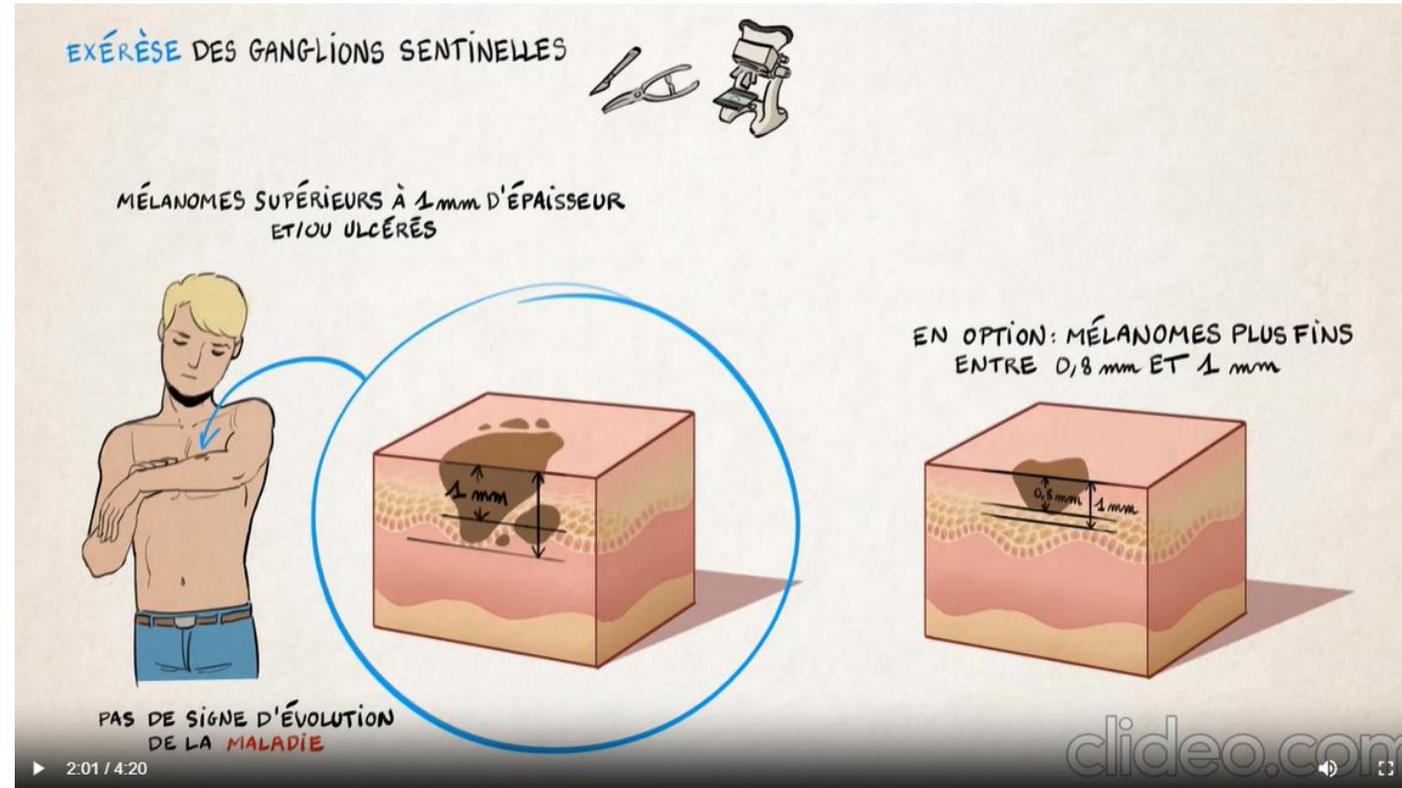


L'état des lieux GS et adjuvant

Avant 2023

■ Critères de réalisation du GS

- **New guidelines for stage III melanoma (the French Cutaneous Oncology Group).**
Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, Jouary T, Leccia MT.
Ann Dermatol Venerol. 2019
- **European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022**
Eur J Cancer. 2022, European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)



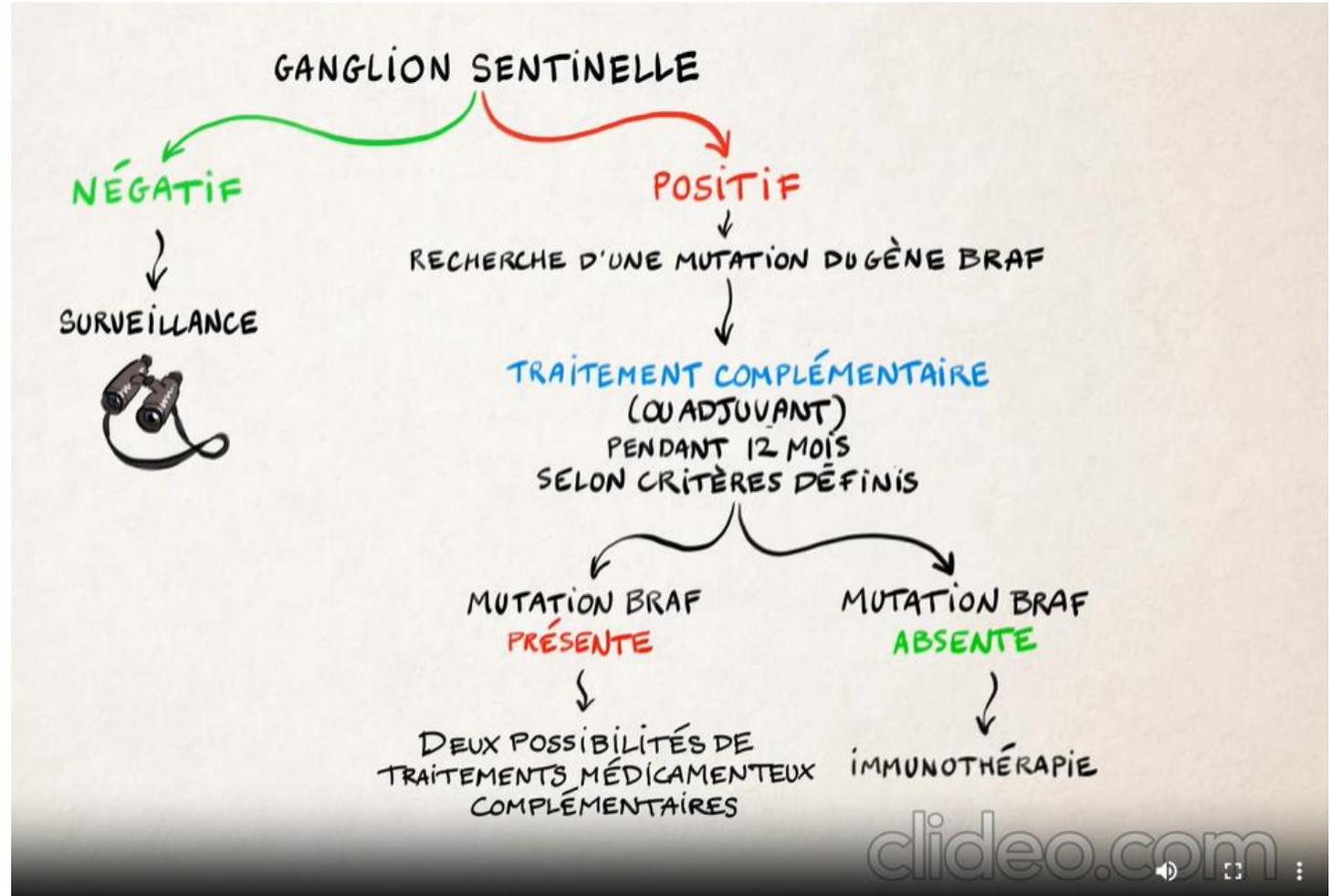
[GCC - Groupe de Cancérologie Cutanée de la SFD \(cancer-et-peau.com\)](http://cancer-et-peau.com)

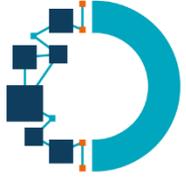


L'état des lieux GS et adjuvant

Avant 2023

- Critères d'administration d'une thérapie adjuvante (1)





L'état des lieux GS et adjuvant

Avant 2023

- Critères d'administration d'une thérapie adjuvante (2)
 - Micrométastases (GS)
 - Macrométastases
 - L'ensemble des stades III .. Et les stades IV oligométastatiques réséqués
- **Intérêt porté aux stade IIB, IIC**
 - Risque de rechute à 5 ans: 45 % (IIB) et 73,5 % (IIC)
- **2 essais d'envergure: KN 716 et BMS CA 209-76K**



L'état des lieux GS et adjuvant

Février 2023

- Un accès précoce pour le Pembrolizumab dès le 23/02/2023

Puis une AMM remboursée

Stades IIB, IIC

Inclus: vrais N0 et N1a, N2a, N3a qui s'ignorent

Prenant en compte une démonstration dans une étude randomisée versus placebo :

- d'une **supériorité du pembrolizumab sur le critère principal, survie sans récurrence avec un HR=0,65** (IC95% : [0,46 ; 0,92], p=0,0066). La répartition par type d'événements suggère que le bénéfice est essentiellement porté par la **diminution de risque de métastase à distance (4,7% vs 7,8%)**.
- de **l'impossibilité de tirer de conclusion sur un effet sur la survie globale** du fait de l'immaturation des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé),
- **d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent**. Les résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-716 n'a inclus que 2 adolescents, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus. La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, **KEYTRUDA (pembrolizumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.**

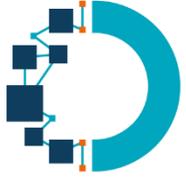
- Maladie : Mélanome
- Adulte et adolescent âgé de 12 ans et plus
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans les indications suivantes :

- En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC, ayant eu une résection complète,
- En monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade III après résection complète et d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).



L'état des lieux GS et adjuvant

Septembre 2023



**Ganglion Sentinelle:
que fait-on en
pratique ?**



Stratégies selon les stades

Stades Tis et T1a:

pas de GS, pas
d'adjuvant

Stades T1b:

GS en option et
TTT adjuvant
seulement si GS +

Stades T2a, T2b,
T3a:

GS indiqué et
TTT adjuvant si
GS +

Quid des stades T3b, T4a, T4b?

Puisqu' indépendamment du statut du GS, ces stades deviennent éligibles à un TTT adjuvant par Pembrolizumab

Alors pourquoi continuer à pratiquer le GS?



Les raisons qui sous-tendent la pratique du GS même pour ces stades IIB-IIC

Eviter de mettre tout le monde dans le même panier

Mieux démembrer les malades en terme de risque évolutif

= *intérêt pronostique, prédiction du risque*

Identifier d'éventuelles sous-populations tirant un +/- grand bénéfice à celui-ci et affiner le profil de tolérance selon le stade, impact positif sur recherche d'éventuels biomarqueurs

= *intérêt scientifique + bénéfice patient in fine*

Permettre un accès aux thérapies ciblées (TC) aux stades précoces

essai COLUMBUS AD (GS nég)

Ou en AMM si GS positif

- Réserve principale: bithérapie ciblée vs double placebo... est-ce « éthique »?

Sujets contre-indiqués pour l'immunothérapie



Avec peut-être un peu plus de réserves...

Quel patient avec quelle maladie?

Profil patient à bien évaluer ++

(mais si GS discutable, alors c'est aussi l'adjuvant derrière qui peut être discutable)

Morbidité du GS
Technique lourde et chronophage

Certaines localisations tête et cou

drainages lymphatiques plus complexes parfois multiples, moindre rentabilité technique, problème des drainages intra-parotidiens

Quid des essais adjuvants à venir?

Le GS sera-t-il demandé?

Problématique de la recherche clinique



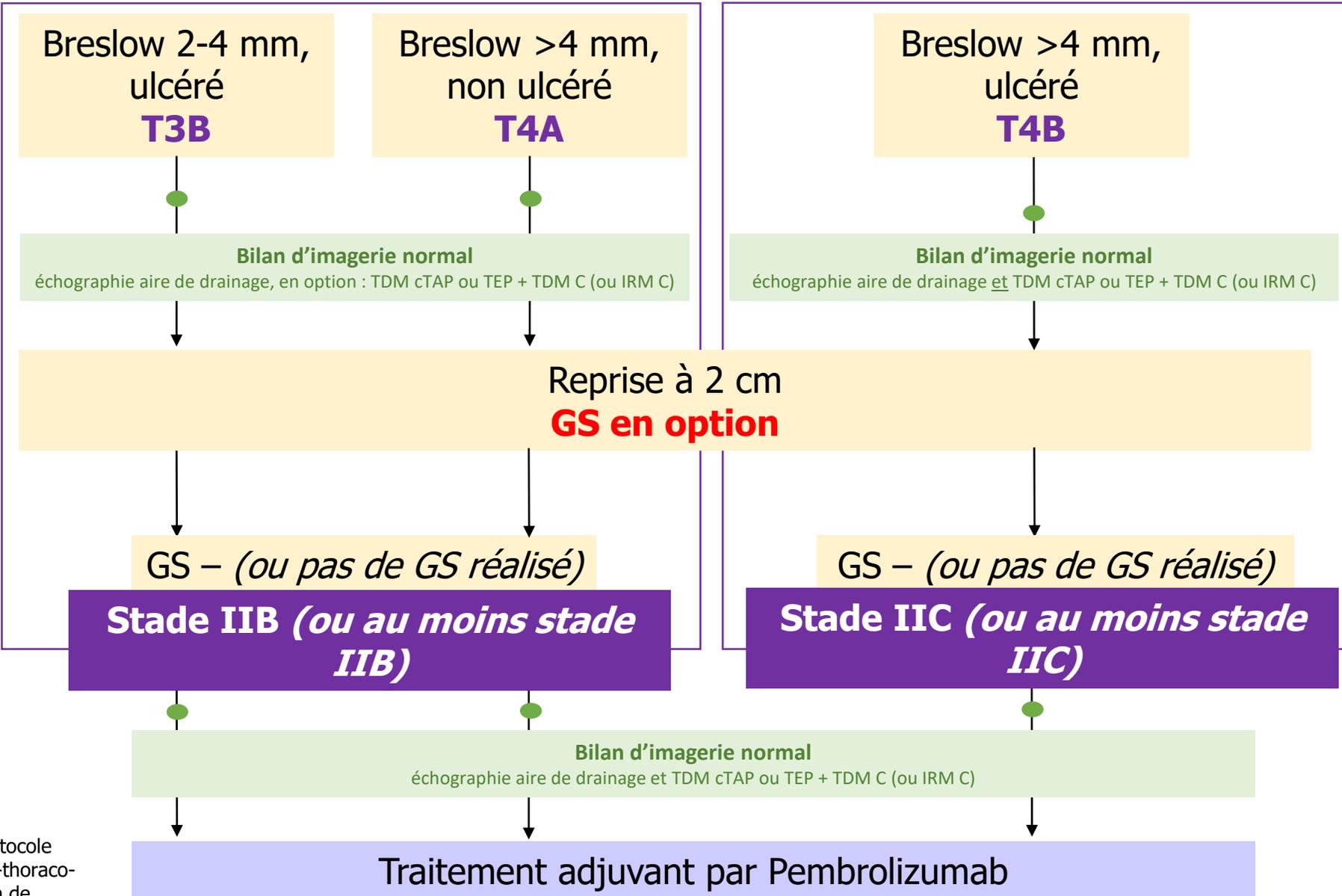
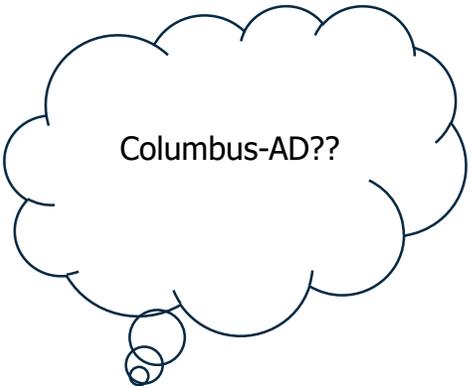
Notre positionnement stades IIB-IIC

Septembre 2023

- Sondage Nouvelle Aquitaine
 - Poitiers (E Hainaut): « si BRAF-: pas de GS, BRAF+: on discute »
 - Pau (T Jouary): idem
 - La Rochelle (P Celerier) : « on ne fait plus du tout de GS »
- Centres GCC: très hétérogène
- A Bordeaux:
On a tendance à maintenir la procédure du GS si indiqué, mais...

Prise en charge mélanomes stades IIB- IIC

Reco GCC



GS = procédure du ganglion sentinelle selon le protocole EORTC; TDM : tomодensitométrie , cTAP : cervico-thoraco-abdomino-pelvien; TEP : tomographie par émission de positons; C : cérébrale

2 situations cliniques

Choix du GS

Monsieur C, 39 ans

Mélanome SSM dorsal B 2.6mm,
ulcéré (T3b)

BRAF V600E

Sans emploi



*Vus après la reprise élargie
sans procédure du GS*

Pas de GS

Madame D, 48 ans

Mélanome nodulaire face ext jambe
gauche, B 4.5mm, ulcéré

(T4b)

BRAF V600E

Saisonnier, travaille dans la vigne



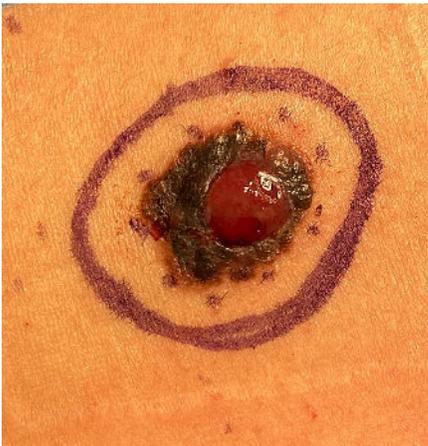
GS

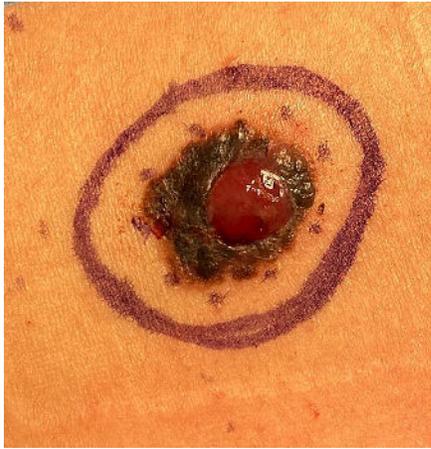
Monsieur C, 39 ans

Mélanome SSM dorsal B 2.6mm,
ulcéré (T3b)

BRAF V600E

Sans emploi





Monsieur C, 39 ans

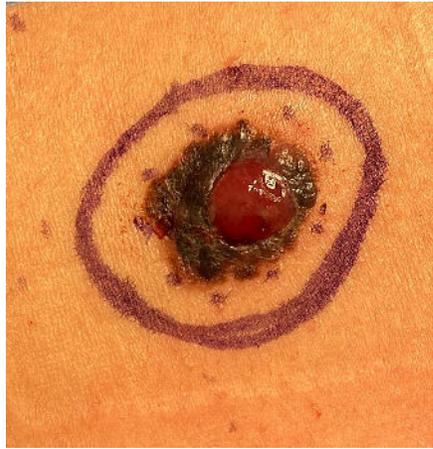


Ne pas faire le GS: méconnaître une charge tumorale micro... « macro » -> discuter curage

Si GS +: choix possible TC ou immuno sachant que l'immuno n'a pas été mon 1^{er} choix car :

- jeune avec risque de tox chroniques et séquellaires
- Ancien toxico IV, réseau veineux précaire
- Souhaitait des comprimés

Si GS -: que vais-je lui proposer?? COLUMBUS AD avec seulement 50% de chances de recevoir la TC, alors que le Pembro est disponible... Cas de conscience... **Pembro >>>>>>placebo**



Monsieur C, 39 ans



GS axillaire positif : STADE IIIC

BRAF V600E

Dabrafenib + Trametinib dans l'AMM

Pas de GS

Madame D, 48 ans

Mélanome nodulaire face ext jambe
gauche, B 4.5mm, ulcéré

(T4b)

BRAF V600E

Saisonnière, travaille dans la vigne





Madame D, 48 ans



Elle **compte bien faire les vendanges** qui se profilent.. Ne souhaite pas de nouvelle chirurgie -> GS compromis

Faible niveau socio-intellectuel, ne comprend/restitue pas les explications, nécessité d'une personne de confiance qui prend le relais -> mauvaise observance attendue d'une TC (prises quotidiennes, à jeun, etc...)

Une immuno peut de toute façon être délivrée quel que soit le statut du GS

Signes d'héliodermie en regard de la localisation du primitif : **Réponse attendue aux antiPD1**



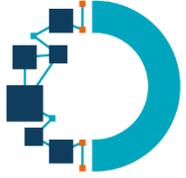
Madame D, 48 ans

Pas de GS: stade IIC

BRAF V600E

Pembrolizumab dans le cadre de l'AMM





Et si on traitait avant la chirurgie ?

Septembre 2023



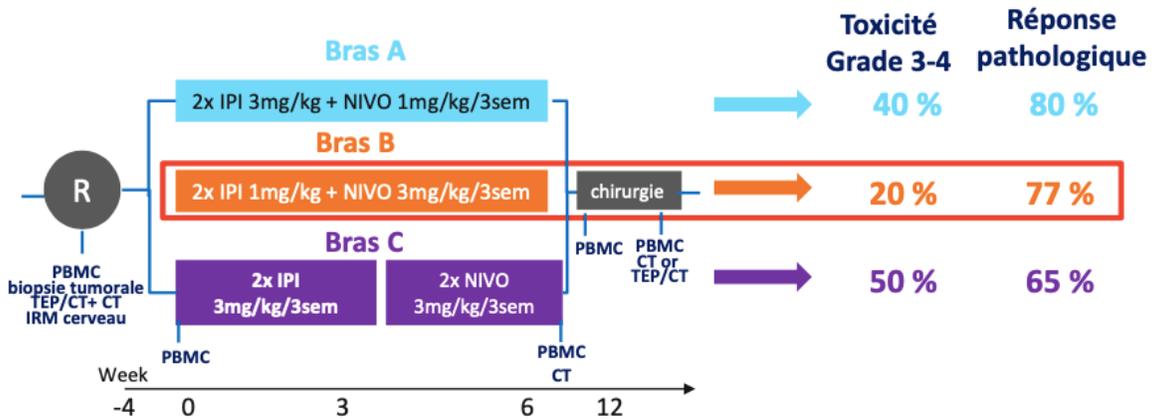
Néo-adjuvant > Adjuvant?



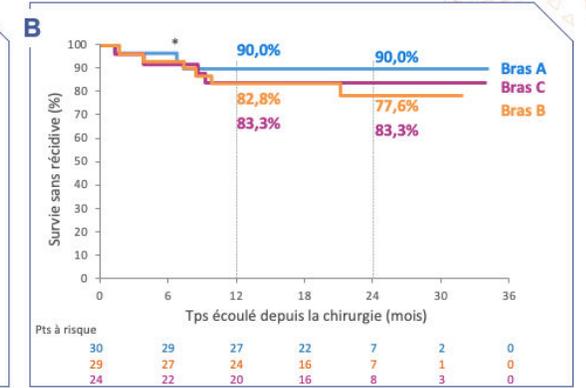
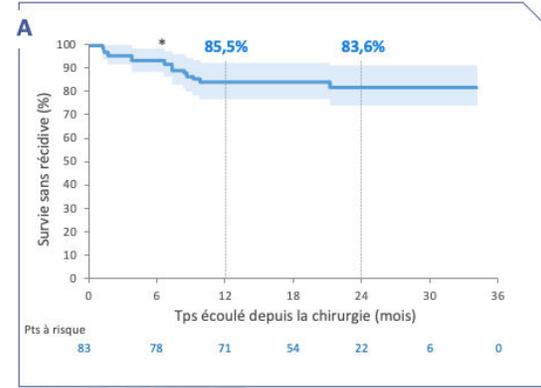
La réponse pathologique ou comment prédire l'avenir...

Merci aux anapath!

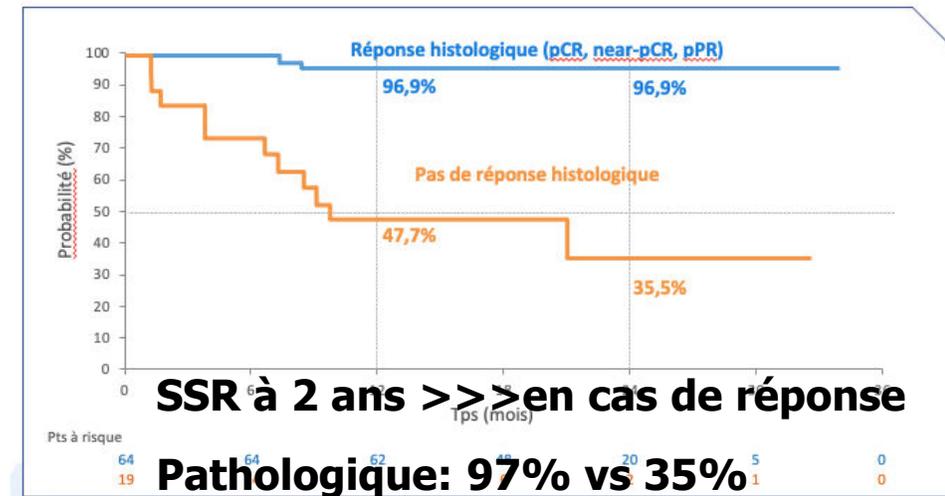
Essai OpACIN-neo



Rozeman, E. A. et al. Lancet Oncol. 2019



SSR globale à 2 ans: 84%



SSR à 2 ans >>> en cas de réponse

Pathologique: 97% vs 35%



Le néoadjuvant

En 2023: faut-il l'envisager?

- Stades III macroganglionnaires ou IV résécables

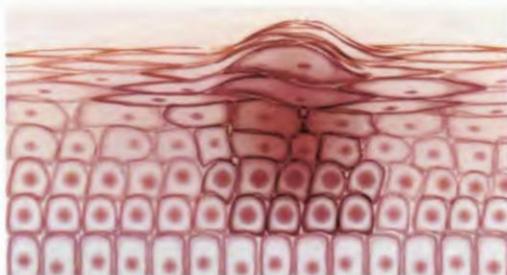
<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02336-1>

Neoadjuvant immunotherapy for melanoma is now ready for clinical practice

Claus Garbe, Reinhard Dummer, Teresa Amaral, Rodabe N. Amaria, Paolo A. Ascierto, Elizabeth M. Burton, Brigitte Dreno, Alexander M. M. Eggermont, Axel Hauschild, Christoph Hoeller, Roland Kaufmann, Celeste Lebbe, Mario Mandala, Alexander M. Menzies, David Moreno, Olivier Michielin, Paul Nathan, Sapna P. Patel, Caroline Robert, Dirk Schadendorf, Paul C. Lorigan, Richard A. Scolyer, Hussein A. Tawbi, Bart A. van de Wiel, Christian Blank & Georgina V. Long

Check for updates

Individuals with cutaneous melanoma who are treated with neoadjuvant immunotherapy show a substantial improvement; this should be incorporated into standard care.



Neoadjuvant therapy – the use of chemotherapy and/or radiotherapy before a primary course of treatment – was originally developed to improve the operability of tumors, for example in breast cancer, lung cancer and sarcomas. With the advent of systemic immune-checkpoint inhibitors, however, the role of neoadjuvant therapy has undergone a seismic shift. The ability of checkpoint inhibitors to elicit an immune

Neoadjuvant Checkpoint Immunotherapy and Melanoma: The Time Is Now

Georgina V. Long, MD, PhD, FRACP^{1,2,3,4,5}; Alexander M. Menzies, MD, PhD, FRACP^{1,2,3,4}; and Richard A. Scolyer, MD, FRCPA, FRCPath^{1,2,5,6,7}

Journal of Clinical Oncology®
An American Society of Clinical Oncology Journal

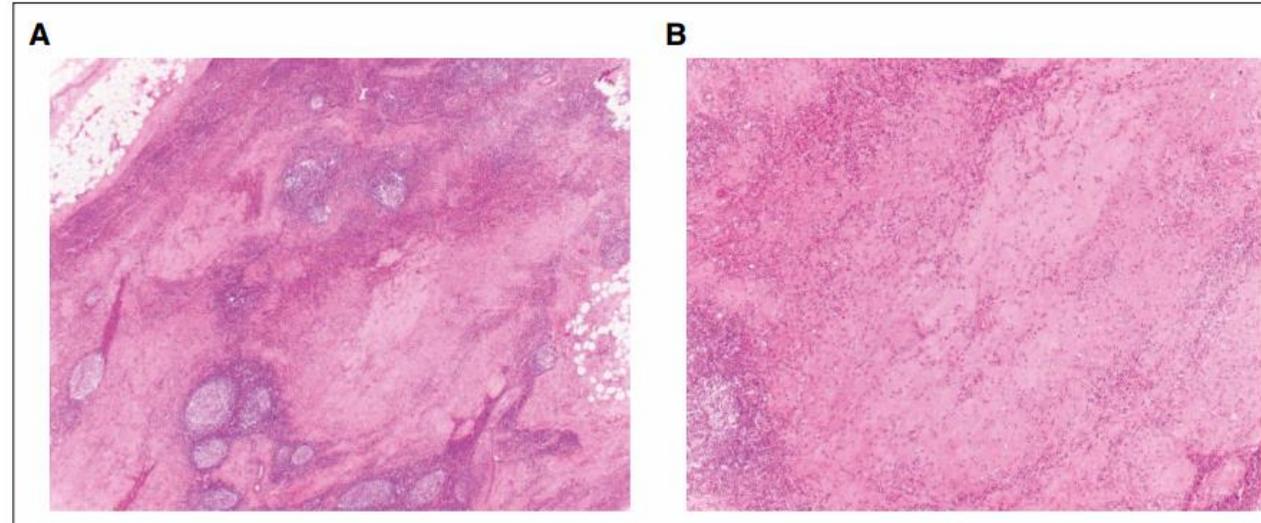


FIG 2. Histopathology of a lymph node showing complete pathologic response to neoadjuvant immunotherapy. (A) Low-power and (B) high-power. The metastatic melanoma has been replaced by fibroinflammatory stroma reflecting an effective immune response against the tumor.

INMC Pathologic Response Category	Definition
pCR	No viable tumor cells in the tumor bed area
Near-pCR	>0% to ≤10% viable tumor cells in the tumor bed area
pPR	>10% to ≤50% viable tumor cells in the tumor bed area
pNR	>50% viable tumor cells in the tumor bed area



L'essai SWOG S1801

Présentation ESMO 2022, publi mars 2023

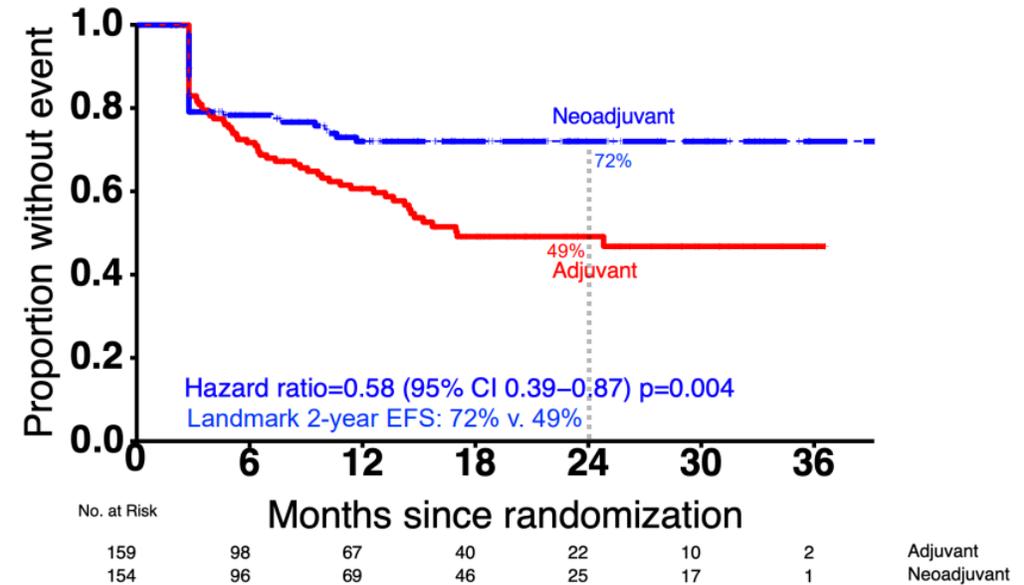
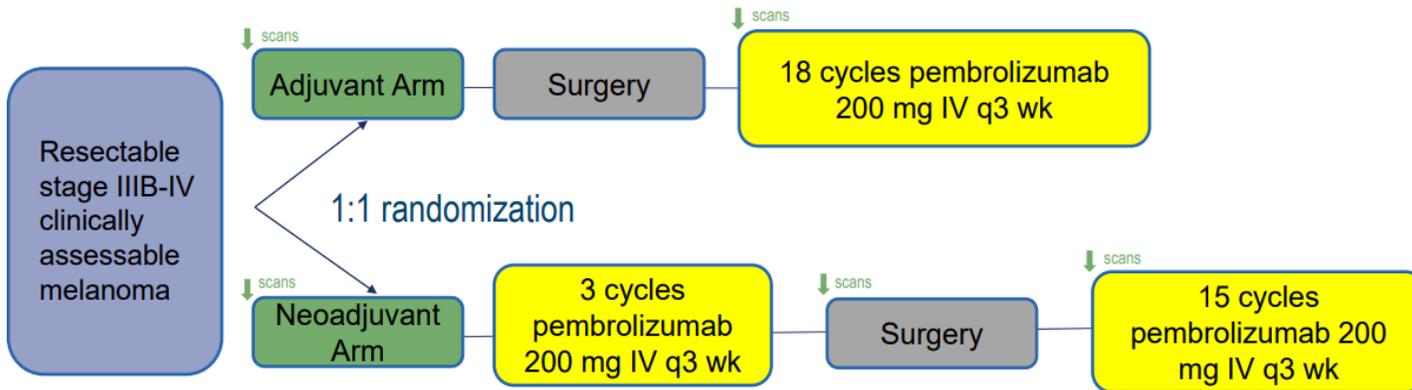
ORIGINAL ARTICLE

Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma

S.P. Patel, M. Othus, Y. Chen, G.P. Wright, Jr., K.J. Yost, J.R. Hyngstrom, S. Hu-Lieskovan, C.D. Lao, L.A. Fecher, T.-G. Truong, J.L. Eisenstein, S. Chandra, J.A. Sosman, K.L. Kendra, R.C. Wu, C.E. Devoe, G.B. Deutsch, A. Hegde, M. Khalil, A. Mangla, A.M. Reese, M.I. Ross, A.S. Poklepovic, G.Q. Phan, A.A. Onitilo, D.G. Yasar, B.C. Powers, G.C. Doolittle, G.K. In, N. Kokot, G.T. Gibney, M.B. Atkins, M. Shaheen, J.A. Warneke, A. Ikeguchi, J.E. Najera, B. Chmielowski, J.G. Crompton, J.D. Floyd, E. Hsueh, K.A. Margolin, W.A. Chow, K.F. Grossmann, E. Dietrich, V.G. Prieto, M.C. Lowe, E.I. Buchbinder, J.M. Kirkwood, L. Korde, J. Moon, E. Sharon, V.K. Sondak, and A. Ribas

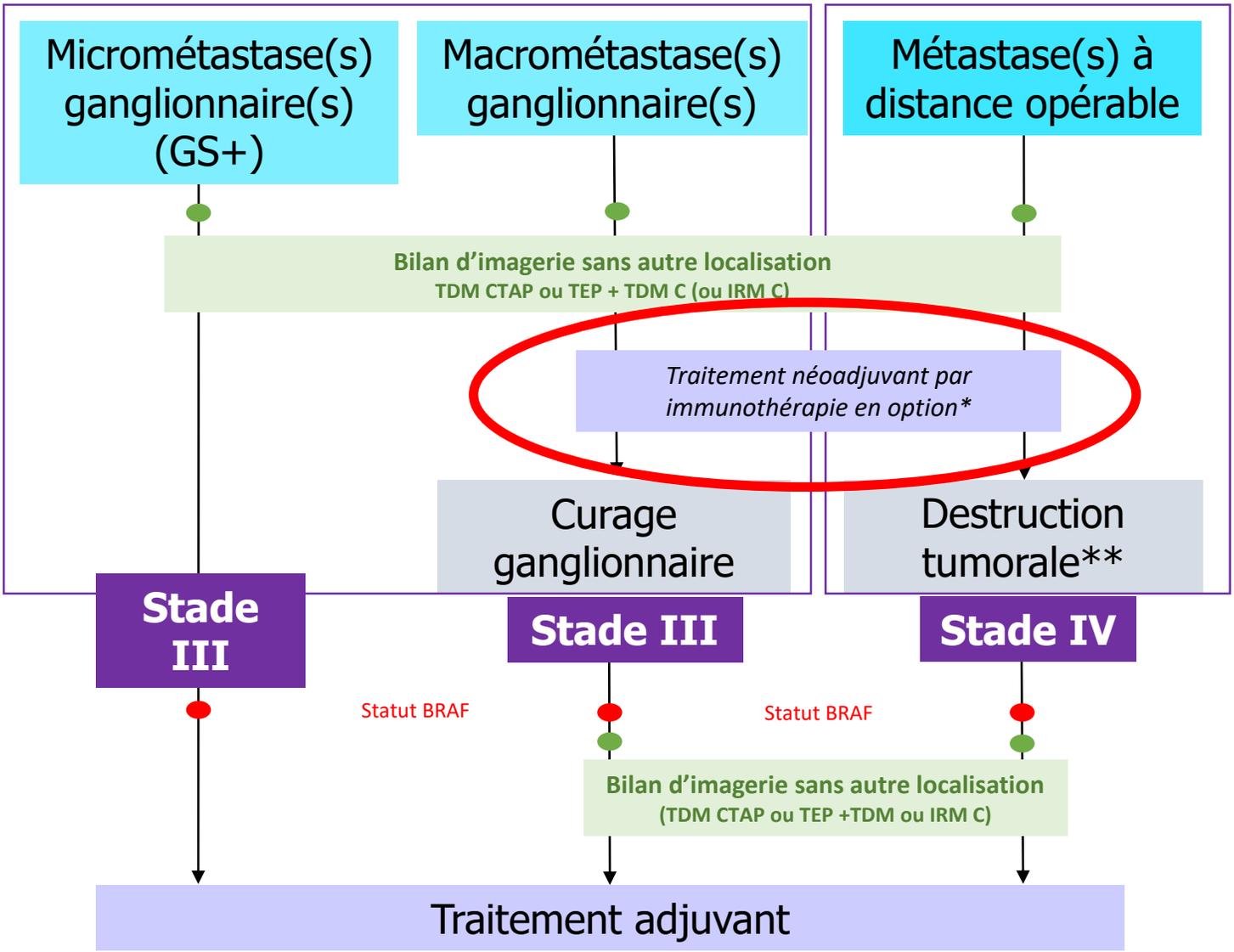
ABSTRACT

Primary endpoint: Event-free survival



- 42% d'évènements

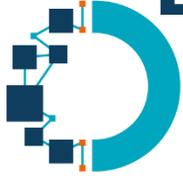
Prise en charge mélanomes stades III et IV réséqué



Reco GCC

*Pas d'AMM
 **Chirurgie ou autre méthode de destruction (radiothérapie, radiofréquence, autres)

GS = procédure du ganglion sentinelle selon le protocole EORTC; TDM : tomodynamométrie , cTAP : cervico-thoraco-abdomino-pelvien; TEP : tomographie par émission de positons; C : cérébrale

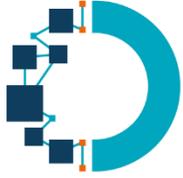


En option ... et à confirmer avec données plus matures

Intérêt du néoadjuvant

- Preuve anapath du stade III ou IV oligométastatique
- Ponction-biopsie > Curage/métastasectomie lors de la prise en charge initiale
- 3 cycles de Pembrolizumab 200mg/3sem
- Chirurgie ganglionnaire (modalités à définir)
- Pembrolizumab adjuvant pour 15 cycles

Changement de pratique +++



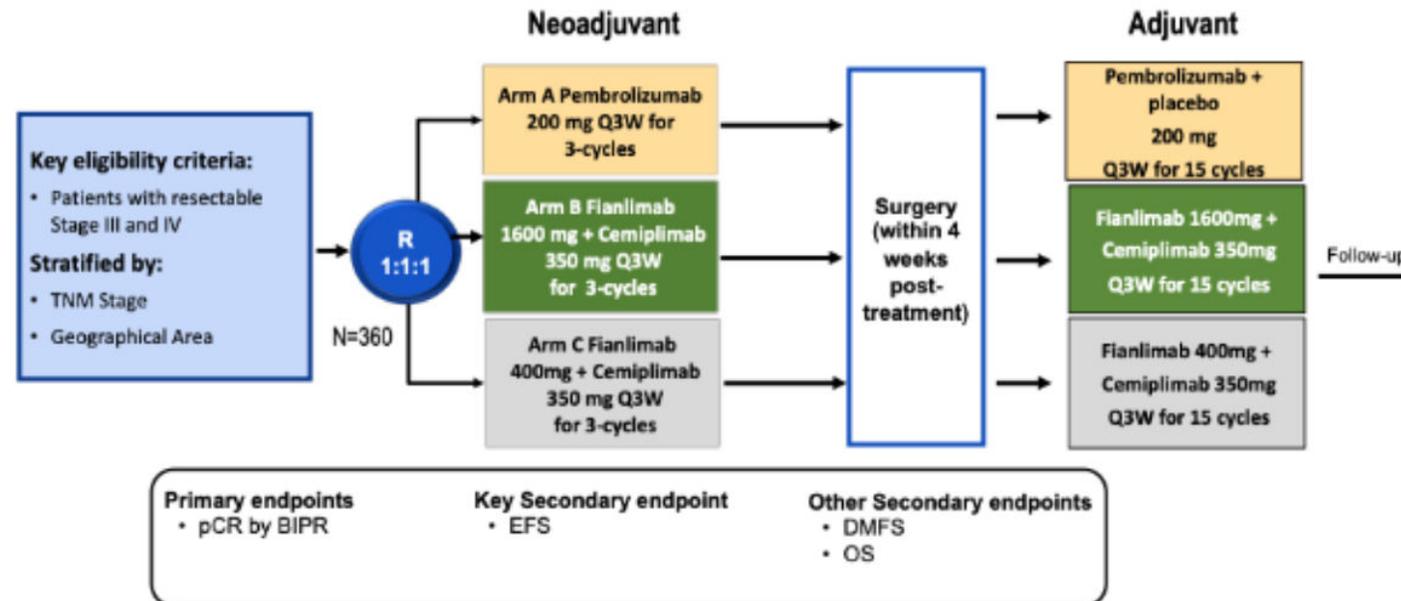
D'autres essais néo-adjuvants à venir...

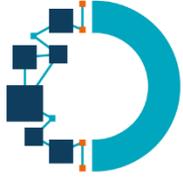
antiPD1+antiLAG3

R3767-ONC-2208 Study design



Figure 1: Study Flow Diagram





Synthèse



▪ Problématique du GS

-Attitude commune univoque
impossible dans les stades IIB-IIC

-Peut-être en fonction du statut BRAF
(pragmatique...)

BRAFm: GS

BRAFsauvage: pas de GS

Patient/médecin dépendant+++

-Envoi des dossiers /discussion

▪ Néoadjuvant (option)

-Ponction biopsie première

-Immunothérapie précocément

-Temps chirurgical ensuite

-Reprise d'immuno

***-Molécules/schémas susceptibles
d'évoluer (combinaisons++)***

r_{cp}.dermato@chu-bordeaux.fr

