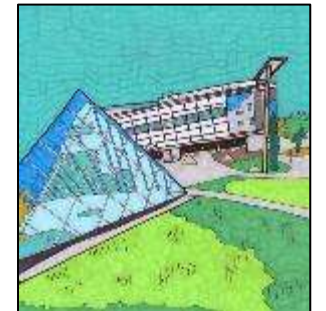




Nouvelles recommandations de prise en charge Mélanome

Dr Mona AMINI-ADLE

Jeudi 03 avril 2025



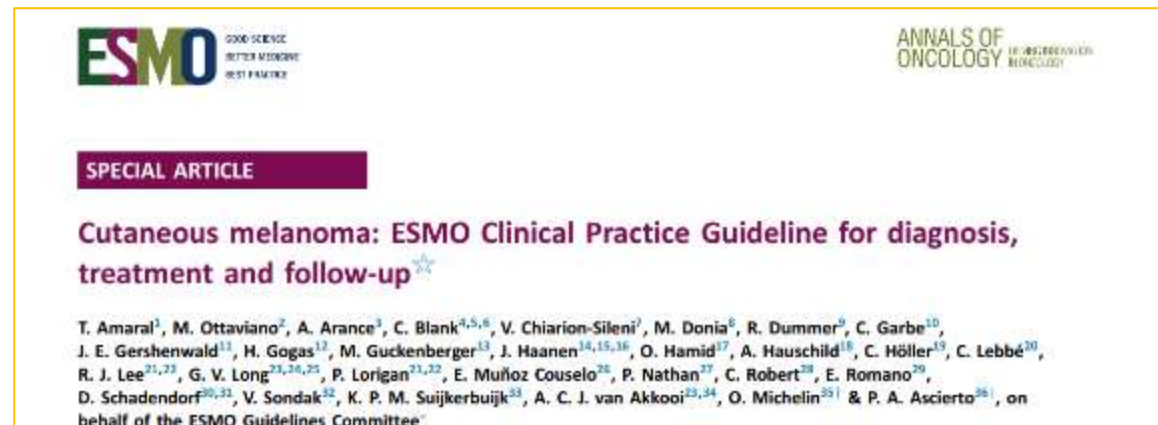
Conflits d'intérêts

- BMS, Pierre Fabre, Novartis, Sun pharma, Alexion, MSD,

Recommandations mélanome – européenne et ESMO



Eur J Cancer . 2025 Jan 17;215:115153



Ann Oncol. 2025 Jan;36(1):10-30.

Les nouvelles recommandations 2025



Image libre de droit

Chirurgie

- Marges chirurgicales
 - Pour les mélanomes de type LM faciaux et acraux, les marges peuvent être adaptées en cas de chirurgie micrographique (avec 5 mm de départ)
 - Exérèse élargie avec marges de 1 cm pour les mélanomes de 1-2 mm non ulcérés
- Ganglion sentinelle (GS)
 - Les abandons de GS ne concernent que les mélanomes **NON mutés BRAF V600E**
 - Sauf essai, les abandons de GS concernent :
 - mélanome 1-2 mm non ulcéré → IIIA
 - mélanome 2-4 mm ulcéré → IIB
 - mélanome > 4 mm quelle que soit ulcération → IIB/IIC
- Arrêt des curages ganglionnaires sans traitement néo-adjuvant

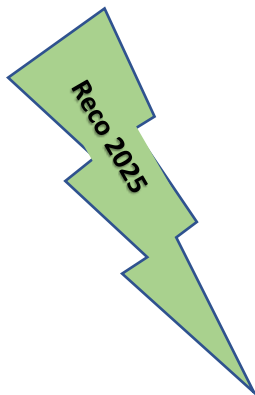
Traitements adjuvants du mélanome

- Abandon du traitement adjuvant par anti-PD1 pour les stades IIIA
- Abandon du traitement adjuvant pour les mélanomes BRAF V600K
- Nouvelle indication adjuvant : IIB/IIC (anti PD-1)

Surveillance

- Abandon du bilan d'extension initial pour les stades IA (< 0,8 mm)
- Ajout de la biologie (LDH) par 6 mois dans la surveillance, à partir des stades IB
- Arrêt de la surveillance trimestrielle par scanner + écho pour les stades III pendant 3 ans
- Surveillance semestrielle pendant 10 ans à partir de stade IB

*La surveillance par imagerie n'a pas démontré
d'impact sur la survie*



Stade IA- T1a <0,8 mm non ulcéré

~~A partir de 0,5 mm-
Bilan d'extension initiale par scanner thoracique basse dose non injecté
Echographie abdomino pelvienne et Ganglionnaire~~

PAS DE BILAN D EXTENSION pour les < 0,8 mm

Reprise à 5 mm pour les in situ
Reprise 1 cm à partir de 0,1 mm

Surveillance

1-3 ans

Clinique /6 mois

4-10 ans

Clinique / 12 mois

Stade IB

T1b 0,8-1 mm non ulcéré

Bilan d'extension initiale par
Scanner thoracique + Echographie APG
OU Scanner CTAP + Echo GG

Reprise 1 cm
Ganglion sentinelle *optionnel et à discuter*

pT2 a 1-2 mm non ulcéré

Bilan d'extension initiale
Scanner CTAP + Echo GG

Reprise ~~2~~^{1 cm} cm
Ganglion sentinelle

Reco 2025

Surveillance

1-3 ans

Clinique / **3-** 6 mois

Biologie/ 6 mois (LDH-S100)

Echographie ganglionnaire / 6 mois

~~4-5~~ **10 ans**

Clinique / ~~12~~⁶ mois

>10 ans

Clinique/ 12 mois

Surveillance plus armée de certains Ib

- jeune
- hyper mitotique
- localisation ORL

Stade IIA

T2b 1-2 mm ulcéré

T3a 2-4 mm non ulcéré

Bilan d'extension initiale scanner CTAP + Echo GG

Reprise ~~2~~ cm **1 cm**
Ganglion sentinelle

Reprise 2 cm
Ganglion sentinelle

Reco 2025

Surveillance

1-3 ans

Clinique / 3- ~~6~~ mois

Echographie ganglionnaire / ~~3~~ **6 mois**

~~Scanner CTAP / 6 mois optionnelle~~

Biologie / 6 mois (LDH-S100)

~~4-5~~ **10 ans**

Clinique / 6 mois

~~> 6~~ **10 ans**

Clinique annuelle

Allègement des surveillances des IIA

Stade IIB pT3b 2-4 mm ulcéré
Stade IIB pT4a > 4 mm non ulcéré
Stade IIC pT4b > 4 mm ulcéré

Bilan d'extension initiale
scanner CTAP + Echo GG
Ou Pet scanner/ IRM cérébrale

Reprise 2 cm
Ganglion sentinelle

Traitement adjuvant par anti PD-1 1 an

Surveillance

1-3 ans

Clinique / 3mois

Echographie ganglionnaire / 3- 6 mois

Scanner CTAP/ 3 mois

Biologie LDH-S100 / 3-6 mois

4-5 ans

Clinique / 6 mois

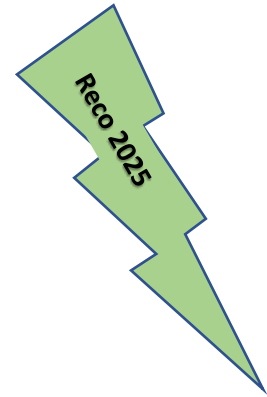
~~Echographie ganglionnaire / 6 mois~~

~~Scanner CTAP annuel~~

> 6-à vie

Clinique / 12 mois

Scanner par 6 mois insuffisant pour l'année de traitement adjuvant



Surveillance par 6 mois 10 ans????



Nécessité d'un suivi
partagé avec les
médecins généralistes



<https://www.youtube.com/watch?v=zF1enW2-ank>

Les principes de la surveillance des mélanomes

- **Pour les stades IA** clinique seule par 6 mois pendant 3 ans
- **A partir du stade IB:** examen d'imagerie
 - Pendant 3 ans et pas plus
 - A chaque examen clinique : une échographie ganglionnaire associée
- **Pour les stades IB**
 - Les reco EJC/ ESMO proposent une surveillance clinique tous les 3 à 6 mois
 - **CLB: différencier les Stade IB en bas et haut risque**
 - *Définition de « haut » risque et « bas » risque = arbitraire.*
 - *Le nombre de mitoses, jeune âge, score prédictif sentinelle > 10% peuvent être des indicateurs pour positionner un patient IB en « haut » / « bas » risque*
 - *Cas 1 : 27 ans mélanome pré auriculaire, 0.9 mm non ulcéré 4 mitoses → Haut risque*
 - *Cas 2 : 63 ans mélanome abdomen 1.5 mm non ulcéré 0 mitose → « bas » risque*
 - **Pour les bas risque : surveillance /6 mois**
 - **Pour les haut risque : surveillance / 3 mois 2 ans puis par 6 mois, pour la troisième année**



Image libre de droit

Les principes de la surveillance des mélanomes



Image libre de droit

- **Pour les stade IIA**

- Les reco EJC/ ESMO proposent une surveillance identique au IB
 - *Propositions CLB*
 - *IIA est surveillé comme un IB haut risque : par 3 mois 2 ans puis par 6 mois*
 - *Proposition d'un scanner CTAP optionnel par 6 mois pendant 2 ans puis à la 3 eme année*

- **Pour les stade IIB à IIIC**

- Les reco EJC/ ESMO proposent une surveillance clinique tous les 3 mois 3 ans
- La surveillance est identique du stade IIB au IIIC
- Les reco EJC/ ESMO proposent un scanner CTAP par 6 mois
 - *CLB: scanner trimestriel la première année (couvre l'année de ttt adjuvant si réalisé), avant de passer par 6 mois*

- La surveillance reste semestrielle de la **4 ème année à 10 ème année , avant de passer annuel à vie**

- 41 ans
- 0,9 mm , 4 mitoses
- Risque prédictif atteinte GS: 16%

Haut risque ou bas risque??

IB haut risque : surveillance par 3 mois 2 ans puis par 6 mois



H 65 ans

- 16 décembre 2024 : mélanome
1,1 mm non ulcéré non mitotique
- Risque prédictif atteinte du GS 4%
 - Haut risque ou bas risque??
 - **IB Bas risque : surveillance par 6 mois**



Stade IA (<0.8 mm non ulcéré)		
	Examen clinique	Examens complémentaires
1 ^{ère} - 3 ^{ème} année	/ 6 mois	Aucun
4 ^{ème} à vie	annuel	Aucun

Stade IB HR (T< 0.8 mm ulcéré ou > 0.8-2 mm non ulcéré) = IIA (1-2 ulcéré ou 2-4 non ulcéré)		
	Examen clinique	Examens complémentaires
1^{ère} - 2^{ème} année	/3 mois	<i>Echo GG par 3 mois</i> <i>Scan CTAP par 6 mois option</i> Biologie par 6 mois
3^{ème}	/6 mois	Echo GG par 6 mois
4^{ème}- 10^{ème} année	/ 6 mois	STOP imagerie
> 10^{ème} année	Annuel	STOP imagerie

- définition de « haut » risque et « bas » risque = arbitraire.
- Le nombre de mitoses, jeune âge, score prédictif sentinelle > 10% peuvent être des indicateurs pour positionner un patient IB en « haut » / « bas » risque

Cas 1 : 27 ans mélanome pré auriculaire, 0.9 mm non ulcéré 4 mitoses → « HR »
Cas 2 : 63 ans mélanome abdomen 1.5 mm non ulcéré 0 mitose → « bas » risque

Stade IB-BAS RISQUE (*)		
<0.8 mm ulcéré ou > 0.8-2 mm non ulcéré		
	Examen clinique	Examens complémentaires
1 ^{ère} - 3 ^{ème} année	/6 mois	Echo GG par 6 mois
4 ^{ème} – 10 ^{ème}	/6 mois	STOP imagerie
> 10 ^{ème} année	Annuel	STOP imagerie

Stade IIB à IIIC IIB (2-4 ulcéré ou plus de 4mm non ulcéré) IIC (> 4 mm ulcéré) IIIA: (T1a/T2a N1a/N2a) IIIB (T1a à T3a N1b-N1c-N2b) IIIC (qq soit T N2c-tous les N3), T3b à T4b quelque soit N		
	examen clinique	examens complémentaires
1^{ère} Adjuvant	/3 mois	Echo GG par 3 mois <i>Scanner CTAP par 3 mois</i>
2^{ème} -3^{ème} année	/3 mois	Echo GG par 3 mois Scanner CTAP par 6 mois Biologie / 6 mois
4^{ème} - 10^{ème} année	/ 6 mois	STOP imagerie
> 10^{ème} année	Annuel	STOP imagerie

Stade IIID > 4mm ulcéré N3 (≥4 GG)		
	examen clinique	examens complémentaires
1 ^{ère} - 3 ^{ème} année	/3 mois	Echo GG par 3 mois Scanner CTAP par 3 mois Biologie par 3 mois
4 ^{ème} - 10 ^{ème} année	/ 6 mois	STOP imagerie
> 10 ^{ème} année	Annuel	STOP imagerie

T classification of primary tumor for melanoma

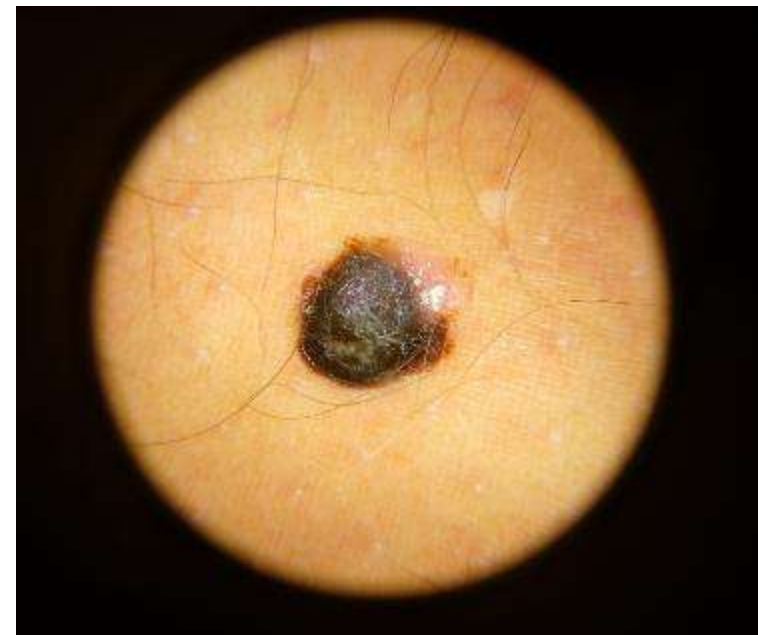
^a Tumor thickness or information on ulceration not available or unknown primary tumor.

T Category					
	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
	IIA	IIA	IIB	IIB	IIC
	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC
	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC
	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC
	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC
	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC
	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC
	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IIID
	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IIID
	IIIC	IIIC	IIIC	IIIC	IIID

Place de l'auto surveillance pour éviter

- 45 ans
- 2018 : mélanome 0.6 mm dos
- 2023 : Apparition d'un macule noire mollet
- Appel dermato RDV : délai 6 mois
 - Attend patiemment son rdv

Image libre de droit



- 53 ans
- Dec 2021: mélanome 1,6 mm 2 mitoses, GS nég = Ib « à haut risque »
- Sept 2024 : douleur thoracique insomniente, céphalée, nausée matinale
 - Attend patiemment
- Décembre 2024: cs de suivi habituel

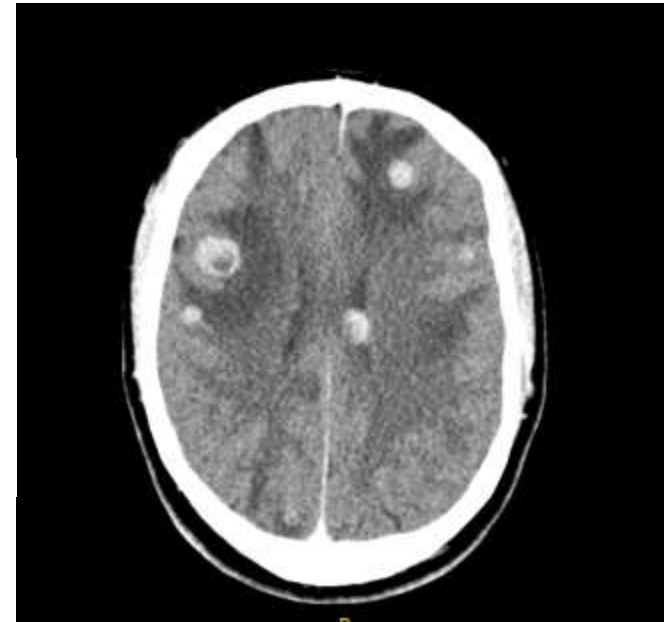


Image libre de droit

Stade IIB		
	examen clinique	examens complémentaires
1 ^{ère} Adjuvant	/3 mois	Echo GG par 3 mois Scanner CTAP par 3 mois
2 ^{ème} -3 ^{ème} année	/3 mois	Echo GG par 3 mois Scanner CTAP par 6 mois Biologie / 6 mois
4 ^{ème} - 10 ^{ème} année	/ 6 mois	STOP imagerie
> 10 ^{ème} année	Annuel	STOP imagerie

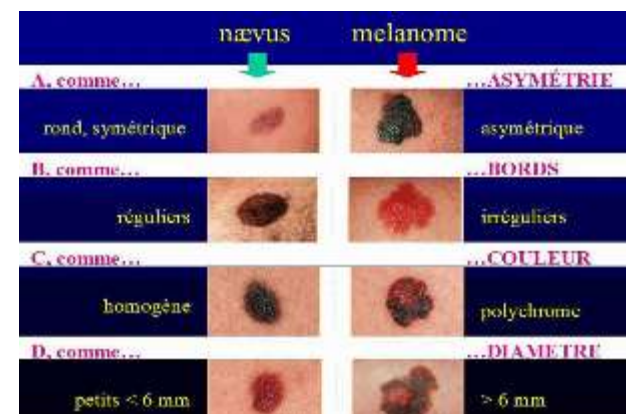
Rythme de surveillance

Dans 3 mois	Echo ganglion + scanner → CLB	} 1 an
Dans 6 mois	Echo ganglion + scanner → CLB	
Dans 9 mois	Echo ganglion + scanner → CLB	
Dans 12 mois	Echo ganglion + scanner → CLB	
Dans 15 mois	Echo ganglion → dermato	} 2 ans
Dans 18 mois	Echo ganglion + scanner → CLB	
Dans 21 mois	Echo ganglion → dermato	
Dans 24 mois	Echo ganglion + scanner → CLB	

Après 3 ans, la surveillance reste exclusivement clinique **tous les 6 mois**
jusqu'à la 10^{ème} année du diagnostic de mélanome
Arrêt des examens d'imagerie

Modalité de surveillance mélanome

ABCDE



ATTENTION

Auto surveillance

- Apparition de tache blanche (vitiligo)
- Apparition de boule sous la peau facilement étiqueté lipome ou kyste
- Pigmentation sur la cicatrice
- Tout symptômes ne passant pas > 15 jours (toux, douleur ne passant pas, maux de tête)

Procédure du ganglion sentinelle

GS

• Quand?

- Optionnel: risque 5-10%
- Recommandé: risque > 10%



TABLE 1. SNb National Comprehensive Cancer Network Guideline Recommendations

Probability of a Positive SNb Finding (%)	T Category	Recommendations for SNb
< 5	T1a: Breslow thickness < 0.8 mm; no ulceration; without adverse features	Not recommended
5-10	T1a: Breslow thickness < 0.8 mm; no ulceration; with adverse features (eg, high mitotic rate) T1b: Breslow thickness < 0.8 mm with ulceration T1c: Breslow thickness 0.8-1.0 mm	Discuss and consider
> 10	≥T2a: Breslow thickness ≥ 1.0 mm	Discuss and offer

Abbreviations: SNb, sentinel lymph node biopsy.

• Pourquoi?

- Meilleur staging: si GS+: stade III
- Aide à la décision de traitement adjuvant

Sentinel lymph node biopsy	Evidence based recommendation
Level of recommendation A	For a <u>correct stage classification and treatment decision</u> , a sentinel lymph node biopsy shall be offered in patients with tumor thickness ≥ 1.0 mm or ≥ 0.8 mm with additional histological risk factors.
Level of evidence: 1a	[44, 45]
	Consensus rate: 95% (21/22), 1 abstention

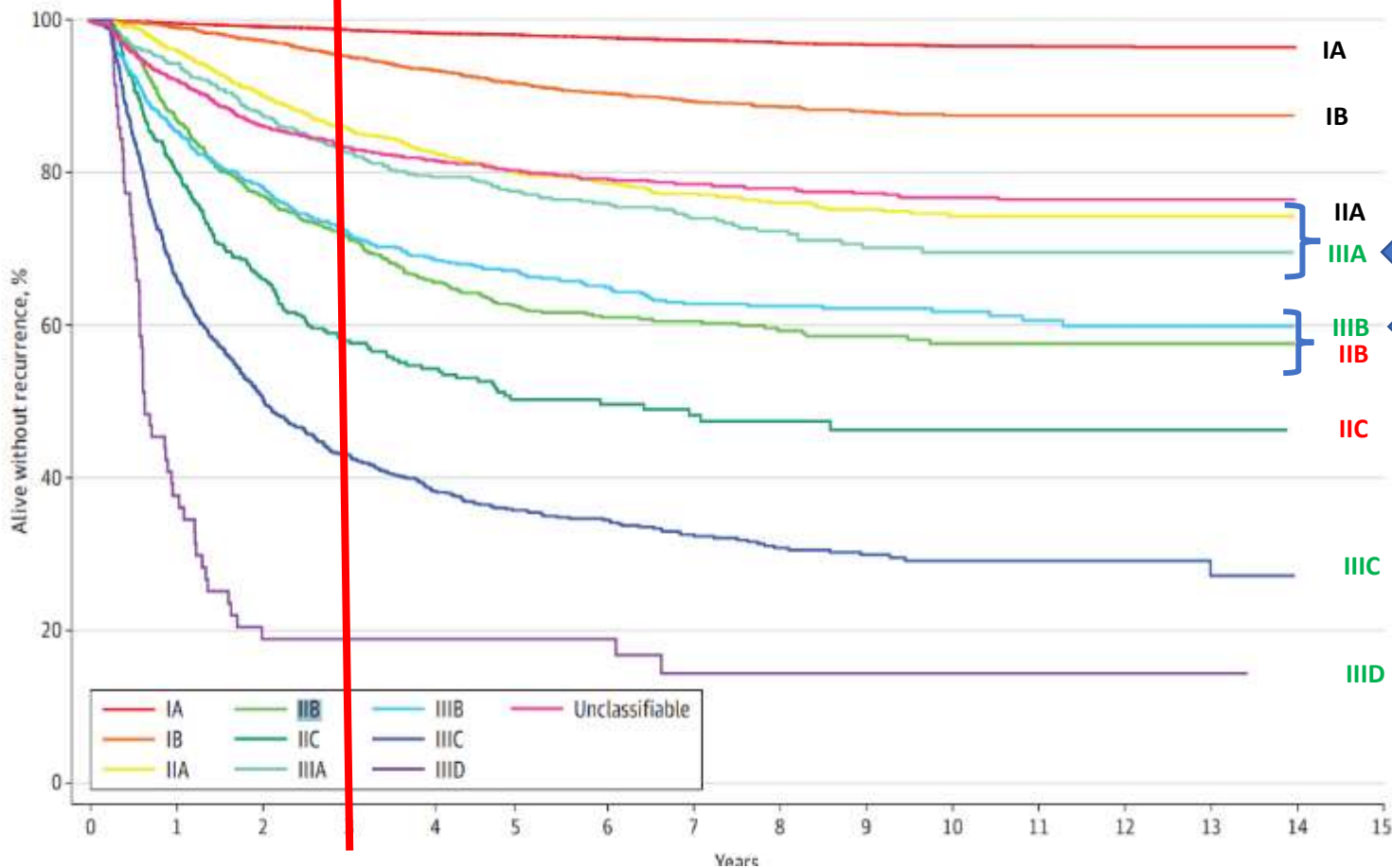
GS pour meilleur staging?

JAMA Dermatology | Original Investigation
Stage-Specific Risk of Recurrence and Death
From Melanoma in Denmark, 2008-2021
A National Observational Cohort Study of 25 720 Patients
With Stage IA to IV Melanoma

Neel M. Halvand, MD, PhD; Marie Blich-Møller Weisemeyer, MD; Annette H. Chakera, PhD; Helle W. Hendel, PhD;
Eva Elsborg, PhD; Inge Marie Svane, PhD; Mette W. Kjærstov, MD; Sophie Bojesen, MD; Helle Sørensen, MD;
Søren K. Petersen, MD; Lars Bastholt, MD; Christoffer Johansen, DMSc; Pernille L. Bidstrup, PhD;
Lisbet R. Holmich, DMSc

JAMA Dermatol. 2023;159(11):1213-1222

Figure 2. Melanoma-Specific Recurrence-Free Survival per American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Stage



- Stade III n'est pas systématiquement plus grave que stade II
- Stade IIIA = IIA
- Stade IIB pire que stade IIIA
- Stade IIB= IIIB
- Stade IIC pire que stade IIb

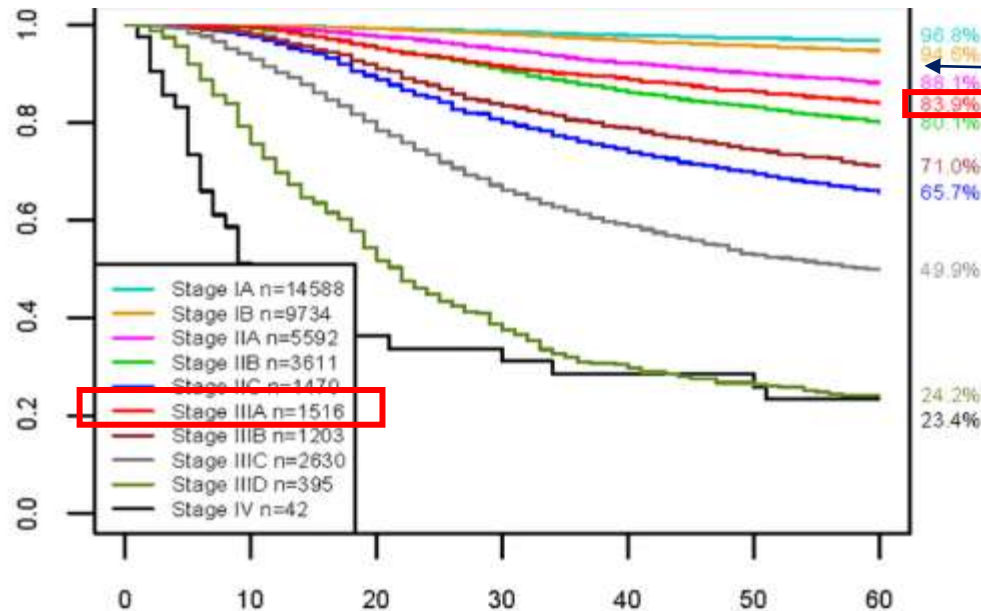
Stade IIIA inframm pronostic identique au stade IB



Isolated melanoma cells in sentinel lymph node in stage IIIA melanoma correlate with a favorable prognosis similar to stage IB

Teresa Amaral^{a,b,*}, Lena Nanz^a, Rudolf Stadler^c, Carola Berking^{d,e}, Anja Ulmer^a, Andrea Forschner^a, Andreas Meiwes^a, Frederik Wolfspurger^a, Francisco Meraz-Torres^a, Eftychia Chatziioannou^a, Peter Martus^f, Lukas Flatz^{a,g,h}, Claus Garbe^a, Ulrike Leiter^a

Eur J Cancer 2024 Apr;201:113912.



92.3% atteinte inframm du GS

Classification AJCC ne reflète pas la gravité du
mélanome

GS pour aide au traitement?

- **Nouvel AMM des anti PD1 pour les stades IIB/IIC**
 - Pembrolizumab en juin 2022 **Remboursement mars 2023**
 - Nivolumab en février 2024 **Remboursement février 2025**

L'atteinte ou non du GS n'aide pas au traitement adjuvant des stades IIB/IIC

Pas de possibilité de traitement par thérapie ciblée anti BRAF et anti MEK
pour les mélanomes stade IIB IIC

Un essai COLOMBUS AD- évaluant ENCORAFENIB et BINIMETINIB versus
placebo dans les stades IIB/IIC

Fermeture prématurée: défaut de recrutement devant arrivée AMM anti
PD1

Une dernière question pour
pousser à la procédure du GS?

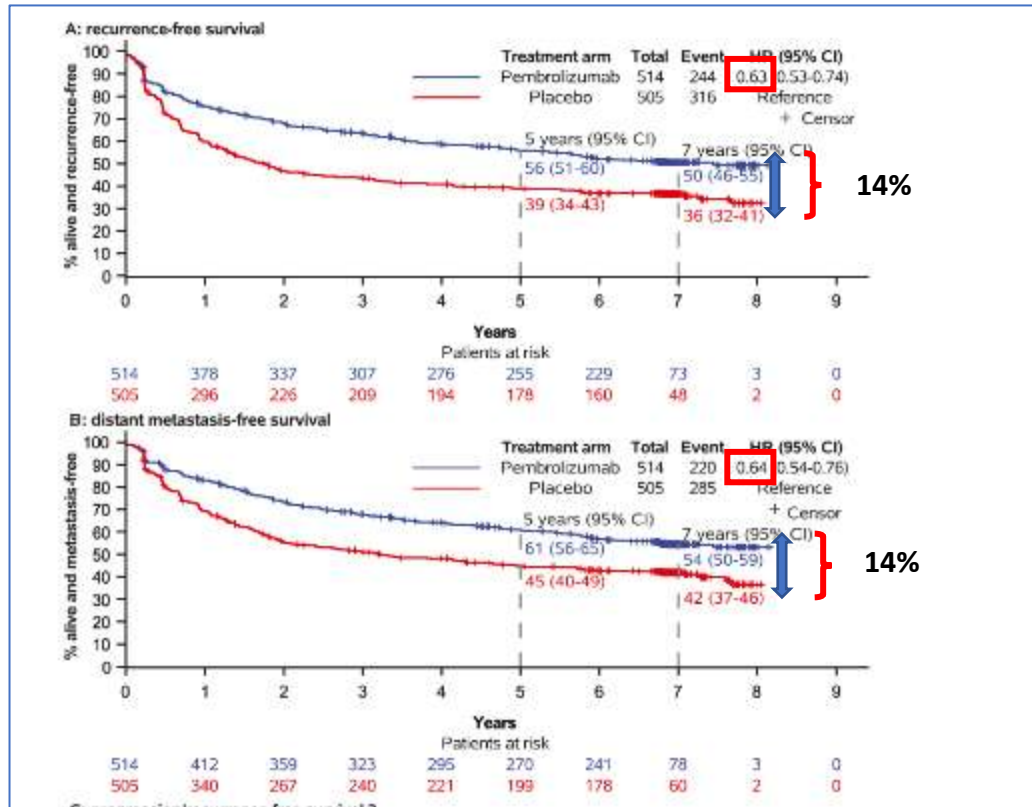
Traitement adjuvant efficace?



Image libre de droit

AMM des stades III- 2018

KEYNOTE 054- anti PD-1 vs placebo



- AMM des traitements adjuvant basé sur une diminution significative de deux paramètres:

- ✓ La survie sans récidive
- ✓ Survie sans récidive métastatique à distance

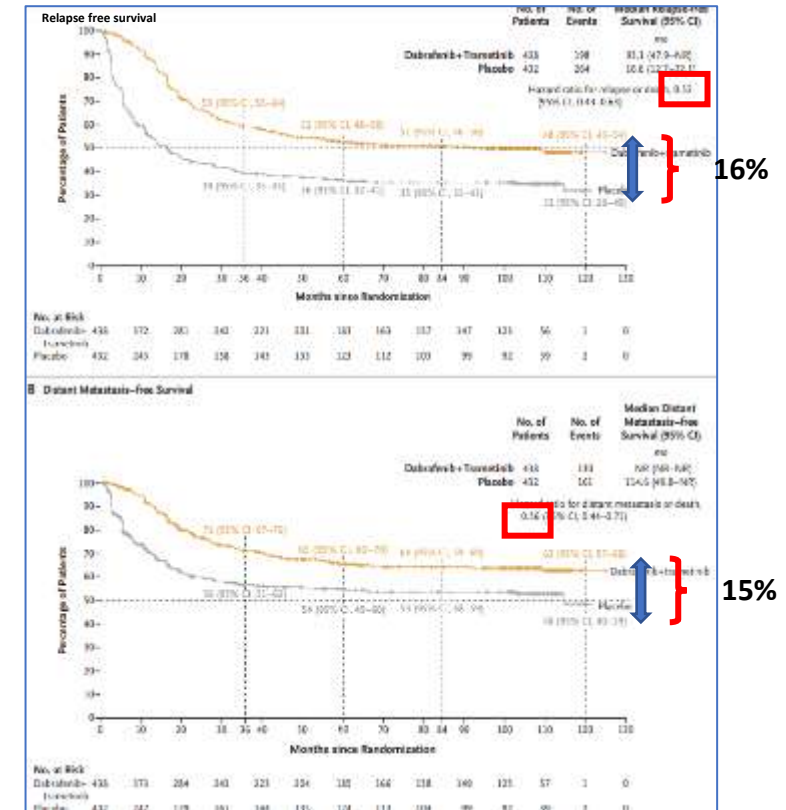
- SANS donnée disponible sur la survie globale

HR= 0.63: diminution risque de récidive de 37%

Donnée 7 ans Keynote 054

Eur J Cancer 2024 Nov;211:114327.

COMBI AD- anti BRAF et anti MEK vs placebo



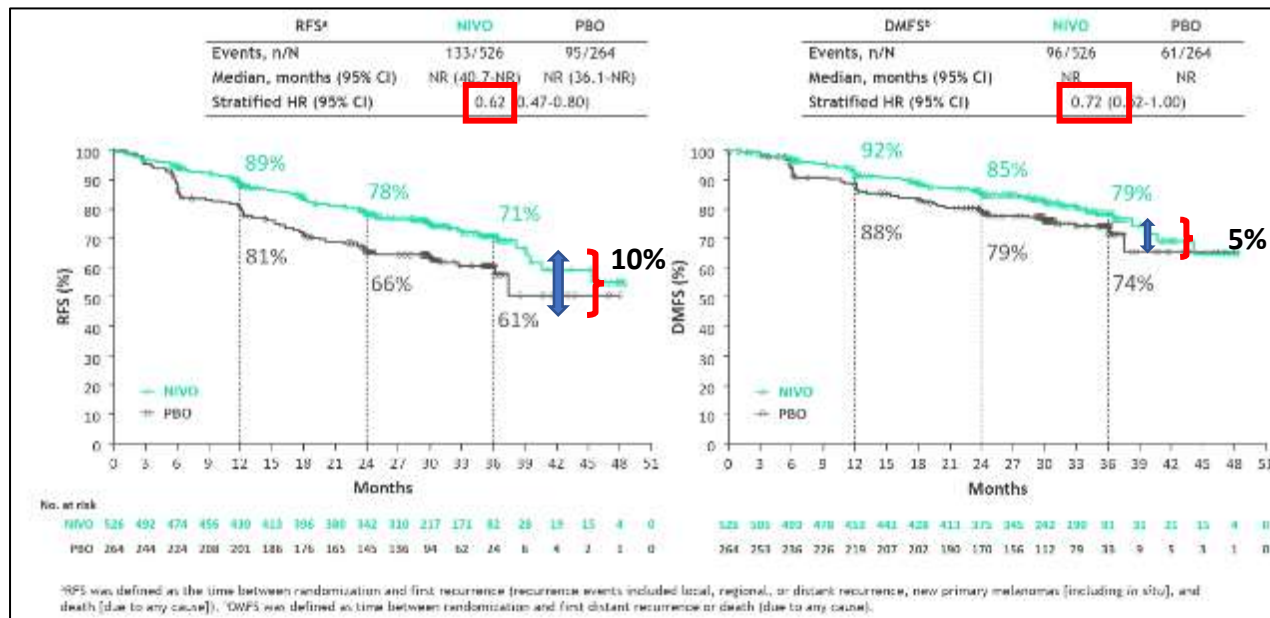
HR= 0.52: diminution risque de récidive de 48%

Donnée 10 ans- Combi AD

N Engl J Med 2024;391:1709-20

AMM des stades IIB/C- 2023-2024

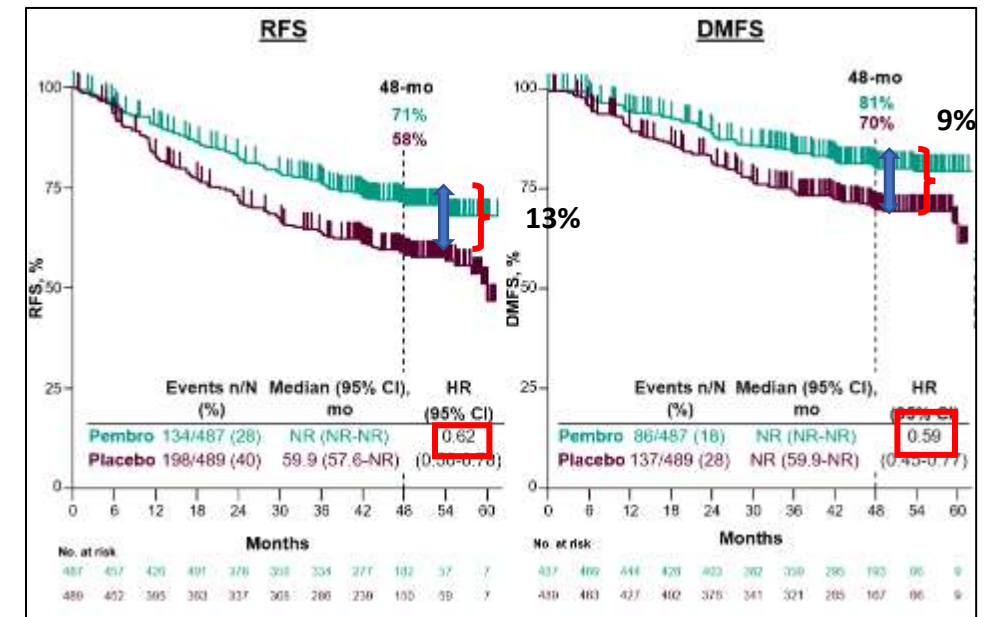
Checkmate 76K- Nivo vs placebo



HR= 0.62: diminution risque de récidence de 38%

Nat Med. 2023 Nov;29(11):2835-2843.

KEYNOTE 716- Pembro versus placebo



HR= 0.62: diminution risque de récidence de 38%

Journal of Clinical Oncology 2024
Volume 42, Number 14

Différence absolue ne dépasse pas 16% en terme de survie sans récurrence ou sans récurrence à distance

Il faut traiter 7 à 8 patients pour que un tire un bénéfice

Le bénéfice est relatif avec une baisse du risque relatif de récurrence de 38-50%

Pas d'impact démontré sur la survie globale (= chance de guérison) des anti PD1

Risque de toxicités définitive (de la xerostomie définitive au diabète sous insuline)



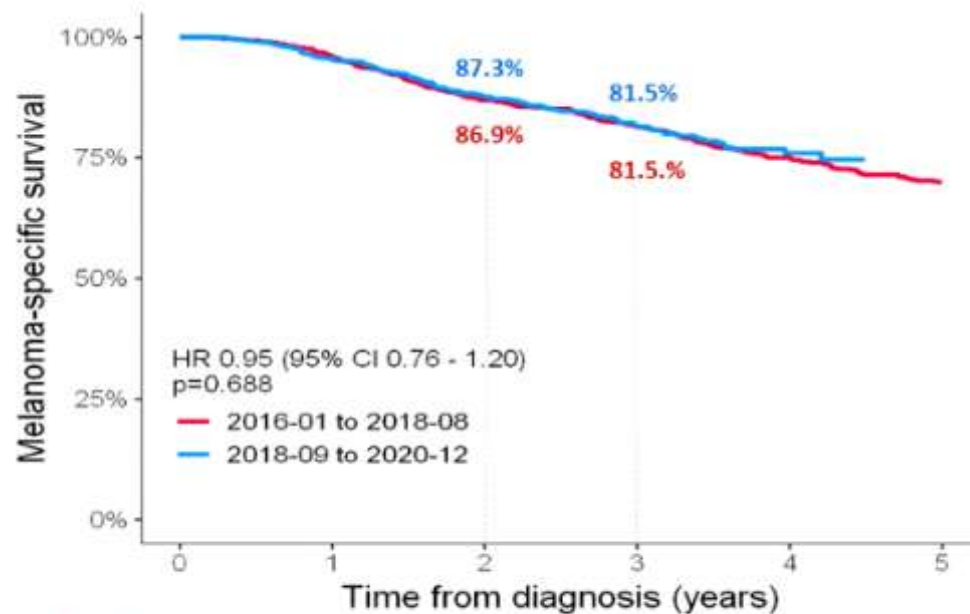
Image libre de droit

Etude de vie réelle comparaison des patients traités par adjuvant versus les patients non traités par adjuvant

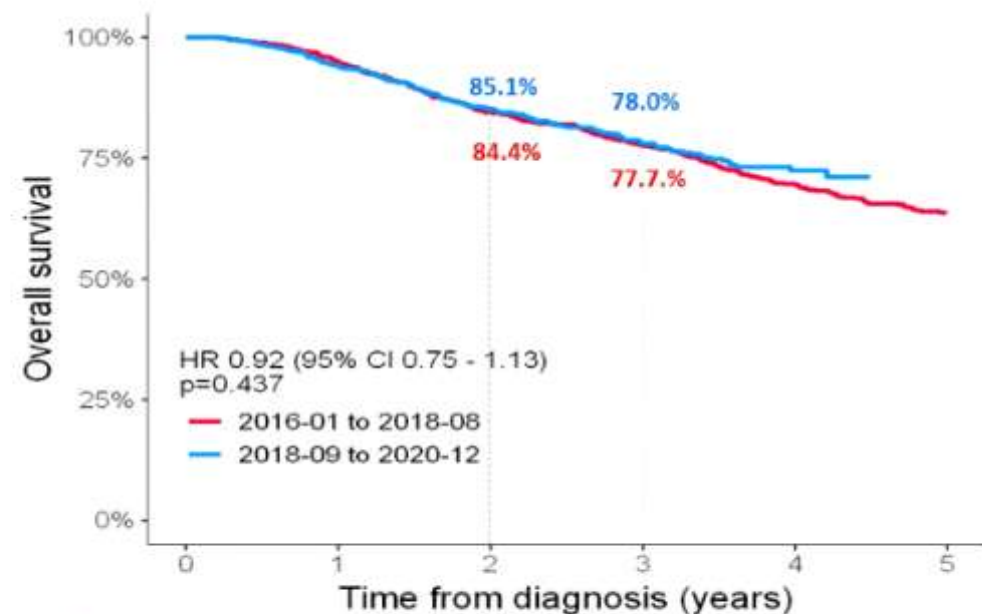
Pas de différence en terme de survie spécifique au mélanome et de survie globale

- Survie spécifique au mélanome (MSS) et survie globale (OS)

Médiane de suivi : 69 + 39 mois

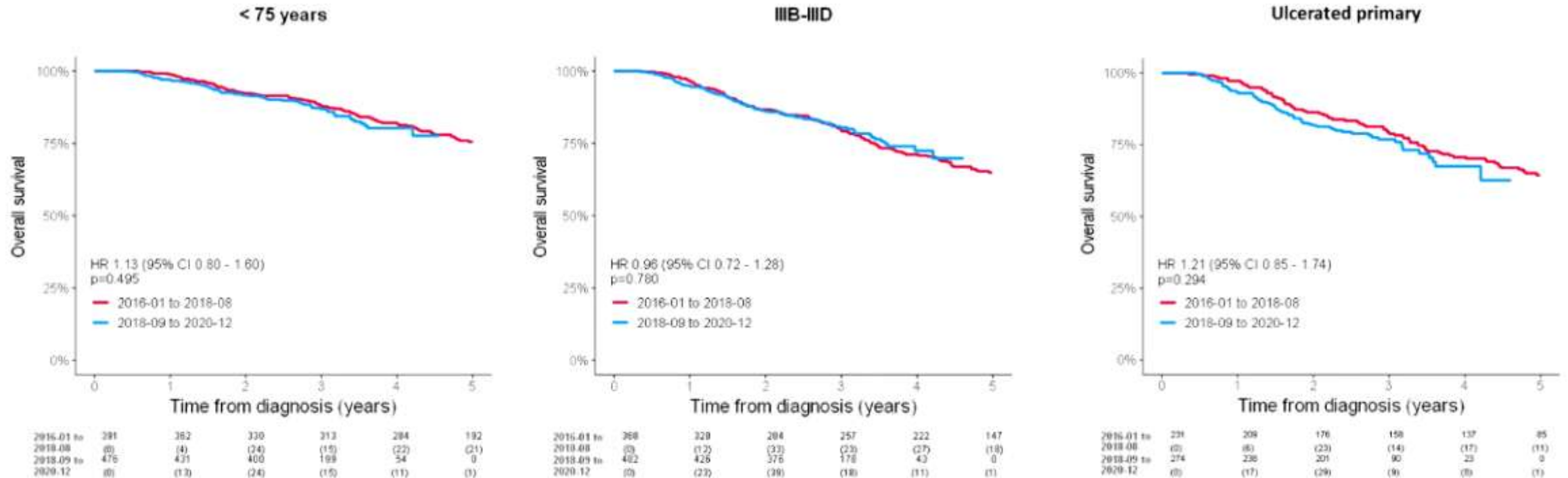


Pre cohort	636	604	537	494	443	306
Post cohort	(0)	(25)	(57)	(33)	(40)	(28)
	740	697	630	322	89	0
	(0)	(33)	(56)	(34)	(15)	(1)



Pre cohort	636	604	537	494	443	306
Post cohort	(0)	(32)	(67)	(43)	(52)	(36)
	740	697	630	322	89	0
	(0)	(43)	(67)	(41)	(16)	(1)

Et ce... quelque soit les groupes les plus traités



Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma

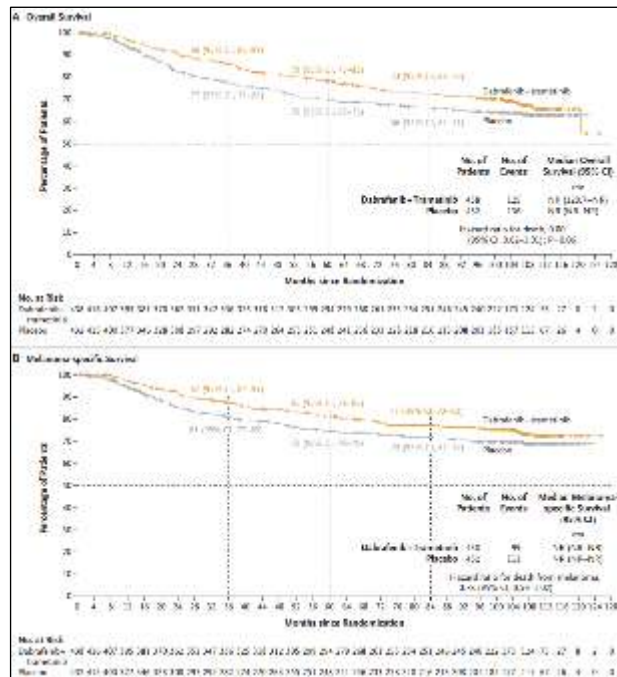
G.V. Long, A. Hauschild, M. Santinami, J.M. Kirkwood, V. Atkinson, M. Mandala, B. Merelli, V.C. Sileni, M. Nyakas, A. Haydon, C. Dutriaux, C. Robert, L. Mortier, J. Schachter, D. Schadendorf, T. Lesimple, R. Plummer, J. Larkin, M. Tan, S.B. Adnani, P. Burgess, T. Jandoo, and R. Dummer

ABSTRACT

N Engl J Med. 2024 Jun 19. doi: 10.1056

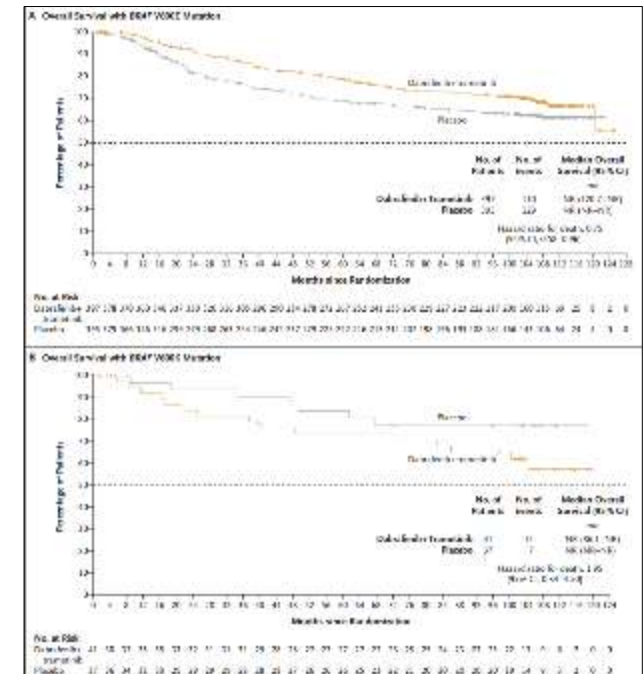
Seul traitement adjuvant avec données sur la survie globale à 10 ans: anti BRAF et anti MEK

- Pas de gain de survie globale des BRAF V600E/K



En analyse de sous groupe

- Bénéfice pour les BRAF V600E
 - Diminution du risque de décès de 25%
 - Augmente les chances de guérison de ¼ personnes
- Pas d'avantage pour les BRAF V600K (courbe pire)



Effficacité du traitement adjuvant **Stades IIIA**

Deux essais ont évalué l'impact de l'adjuvant dans les mélanomes de stade IIIA

- **KEYNOTE 54-** PEMBRO (anti PD-1) versus placebo
- **COMBI AD:** DABRAFENIB et TRAMETINIB versus placebo
- Exclusion des stades IIIA **avec atteinte infra mm**
- A l'époque des inclusions : AJCC 7
 - Stade IIIA- mélanome non ulcéré: T1a-T2a- ~~T3a- T4a~~ atteinte mm du GS
 - **AJCC8**
 - Stade IIIA AJCC 7 = incluait des mélanomes IIIB T3a-T4a
 - Traitement de cas en réalité plus grave
- Analyse post hoc- Stade III aAJCC 8

Pas d'indication de traitement adjuvant pour les stades IIIA inframm

European Journal of Cancer 215 (2025) 115153

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Cancer

journal homepage: www.ejocancer.com

Guidelines

European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024

Claus Garbe^{a,*}, Teresa Amaral^{b,1}, Ketty Peris^b, Axel Hauschild^c, Petr Arenberger^d, Nicole Basset-Seguín^e, Lars Bastholt^f, Veronique Bataille^g, Lieve Brochez^h, Veronique del Marmolⁱ, Brigitte Dréno^j, Alexander M.M. Eggermont^{k,1}, Maria Concetta Fargnoli^l, Ana-Maria Forsea^m, Christoph Höllerⁿ, Roland Kaufmann^o, Nicole Kelleners-Smeets^q, Aimilios Lallas^r, Celeste Lebbe^s, Ulrike Leiter^t, Caterina Longo^u, Josep Malvehy^v, David Moreno-Ramirez^w, Paul Nathan^x, Giovanni Pellacani^y, Philippe Saiag^z, Eggert Stockfleth^{aa}, Alexander J. Stratigos^{ab}, Alexander C.J. Van Akkooi^{ac}, Ricardo Vieira^{ad}, Iris Zalaudek^{ae}, Paul Lorigan^{af,2}, Mario Mandala^{ag,2}, On behalf of the European Association of Dermato-Oncology (EADO), the European Dermatology Forum (EDF), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ANNALS OF ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up^{a,b}

T. Amaral¹, M. Ottaviano², A. Arance³, C. Blank^{4,5,6}, V. Chiarion-Sileni⁷, M. Donia⁸, R. Dummer⁹, C. Garbe¹⁰, J. E. Gershenwald¹¹, H. Gogas¹², M. Guckenberger¹³, J. Haanen^{14,15,16}, O. Hamid¹⁷, A. Hauschild¹⁸, C. Höller¹⁹, C. Lebbé²⁰, R. J. Lee^{21,22}, G. V. Long^{23,24,25}, P. Lorigan^{21,22}, E. Muñoz Couselo²⁶, P. Nathan²⁷, C. Robert²⁸, E. Romano²⁹, D. Schadendorf^{30,31}, V. Sondak³², K. P. M. Suijkerbuijk³³, A. C. J. van Akkooi^{23,34}, O. Michelin³⁵ & P. A. Ascierto³⁶, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^a

Adjuvant therapy in stage IIIA	Evidence based recommendation
Level of recommendation B	For stage IIIA with nodal metastasis of less than 1 mm in diameter, the uncertainty of the individual risk/benefit of adjuvant therapy should be carefully discussed with the patients.
Level of evidence: 1b	De novo literature research [78, 85, 86]
	Consensus rate: 100% (23/23)

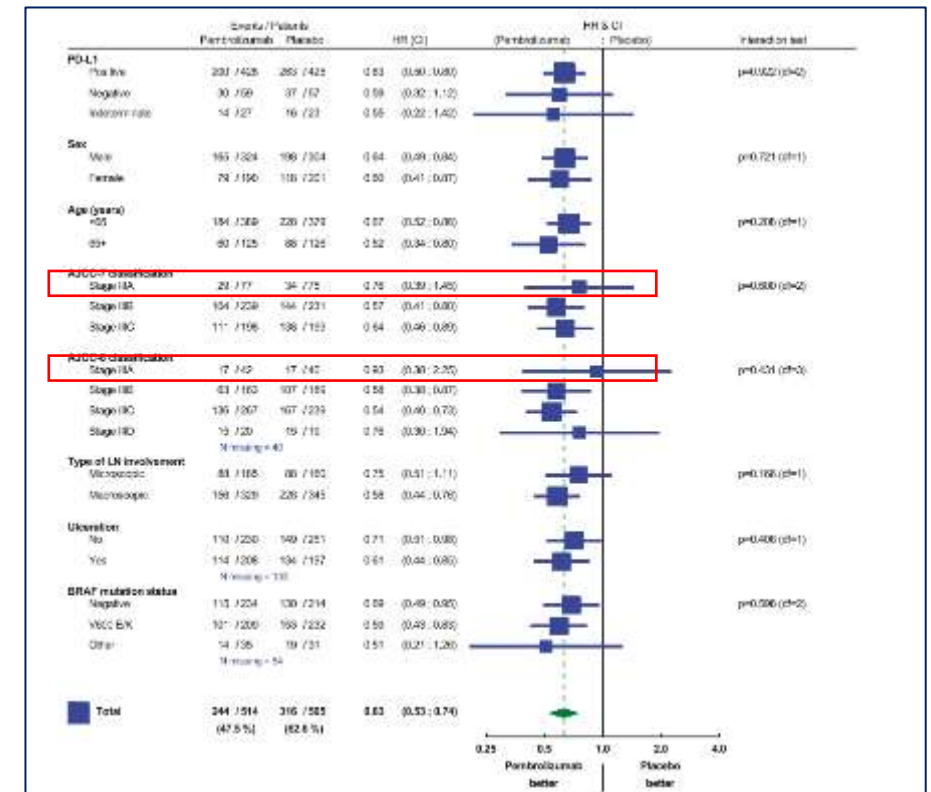
78% versus 93%, respectively).¹⁵ Moreover, patients with AJCC7 stage IIIA disease were either excluded (CheckMate 238) or had to have >1 mm tumour metastasis from the SLNB to be included. Therefore, for patients with AJCC8 stage IIIA and <1 mm SLNB tumour burden, in the absence of prospective validation of the benefit of adjuvant therapy in this patient population, adjuvant therapy should not be considered as the standard treatment.¹⁹

Stade IIIA- Traitement adjuvant

- En analyse post Hoc
 - Après re classification des stades IIIA
 - Selon AJCC 8 (retrait des T3a-T4a)

- ✓ Pas d'intérêt des anti PD1 pour les stades IIIA
- ✓ Pour les thérapies ciblées non conclus: seul 50 stades IIIA (AJCC 8)

	KEYNOTE 054 – PEMBRO/Placebo	COMBI AD D+ T vs placebo
AJCC 7 (HR)	0.76	0.61
AJCC 8 analyse post HOC (HR)	0.93	0.83

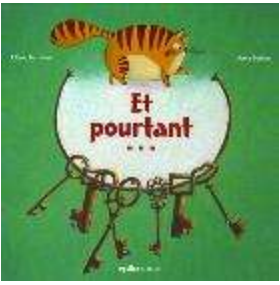


Eur J Cancer 2024 Nov;211:114327.

En somme

- **GS positif : stade IIIA, non associé au pronostic**
 - *IIIA infra mm même pronostic que Ib*
 - *IIIA identique IIA (non traité)*
- **Atteinte ou non du GS**
 - *n'aide pas à la décision du traitement adjuvant des stades IIB/C non BRAF V600E*
- **Pas d'impact démontré des anti PD1 pour les stades IIIA**
 - *Intérêt non claire des thérapies ciblées pour les IIIA*
- **Pas d'augmentation des chances de guérison (survie globale) démontrée avec les anti PD1 en adjuvant**

Et pourtant...



.... on traite en adjuvant

Image libre de droit

Tous les patients

- En se basant sur la classification AJCC 8 (*mauvais reflet du pronostic et risque de récurrence*)
- On traite des patients pour qui la chirurgie seule aurait suffi
- On traite des patients stades IIIA par excès
- On ne traite pas de patients à risque de récurrence IB/ IIA
- Sans disponibilité de biomarqueur

Connaitre le statut du GS pour les T1b-T2a → IIIA
une info juste anxiogène?
Less may be more



Image libre de droit

Bride et mobilité
membre

Lymphocèle

Sur infection

Douleur
neuropathie

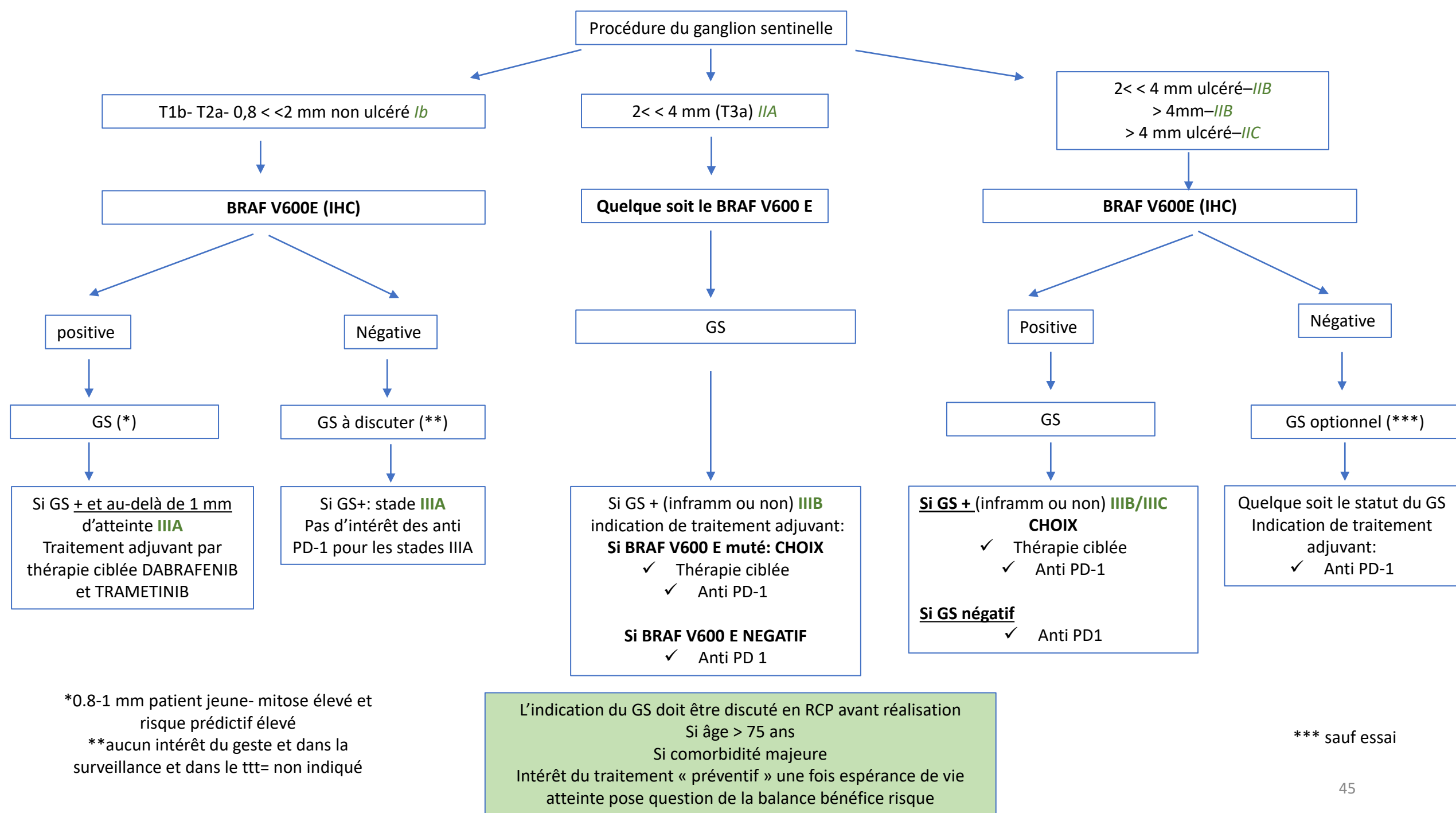


Chirurgie sous AG

Alourdit le geste
opératoire

Cout

Plateau technique



En somme pour les GS- les abandons (dans la pratique courante, hors essais) sont pour les **non mutés BRAF V600E**

- Abandon de la procédure pour les T1b-T2a (0,8-2 mm non ulcéré) → IIIA: pas d'adjuvant par anti PD-1
- Abandon de la procédure pour les T3b-T4 (> 2 mm ulcéré ou > 4 mm) : éligible d'emblée à un traitement adjuvant par anti PD-1

Les maintiens de GS pour les BRAF V600E

- Pour les optionnels 0,8-1 mm, (BRAF V600E), maintien indication si score prédictif d'atteinte du GS > 10%
- Pour les IIB/IIC (>2 mm ulcéré, ou > 4 mm) GS maintenu
 - Car si positif, choix du traitement adjuvant anti BRAF anti MEK ou anti PD1

- 41 ans
- 0,9 mm , 4 mitoses
- Risque prédictif atteinte GS: 16%

GS ou pas GS??

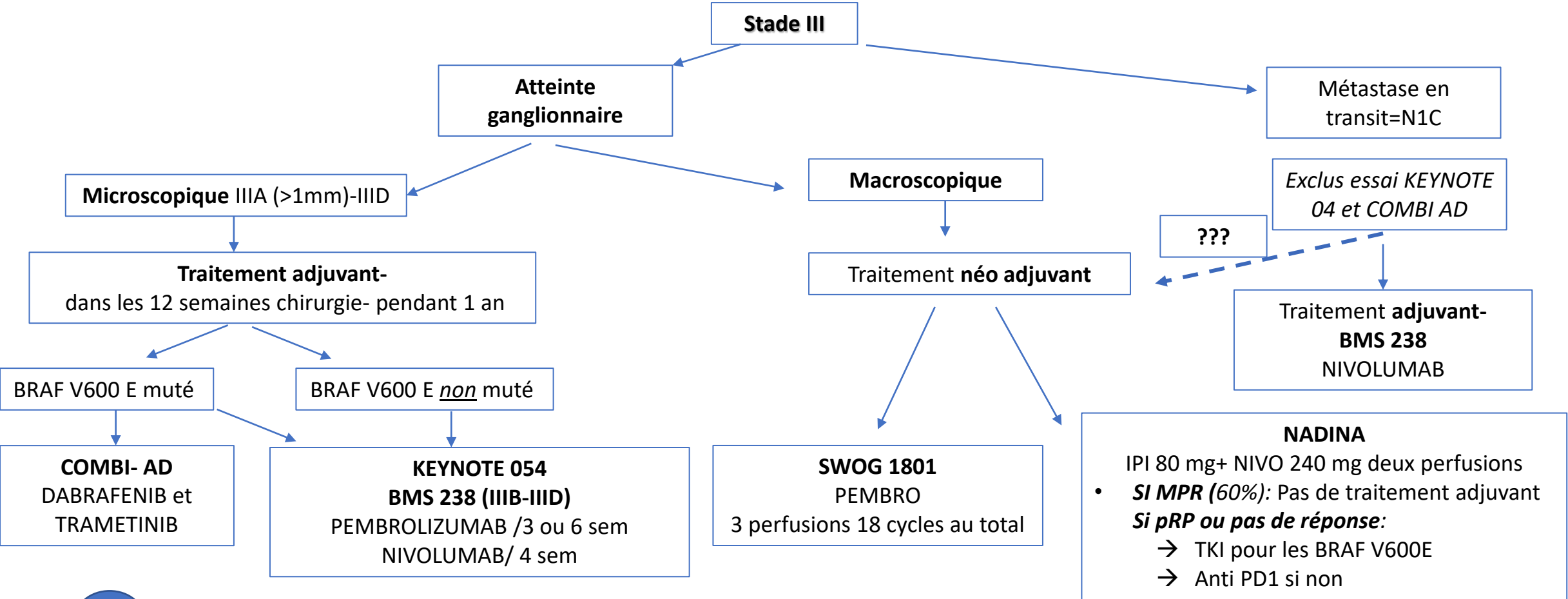
GS, car BRAF V600 E et risque > 10%



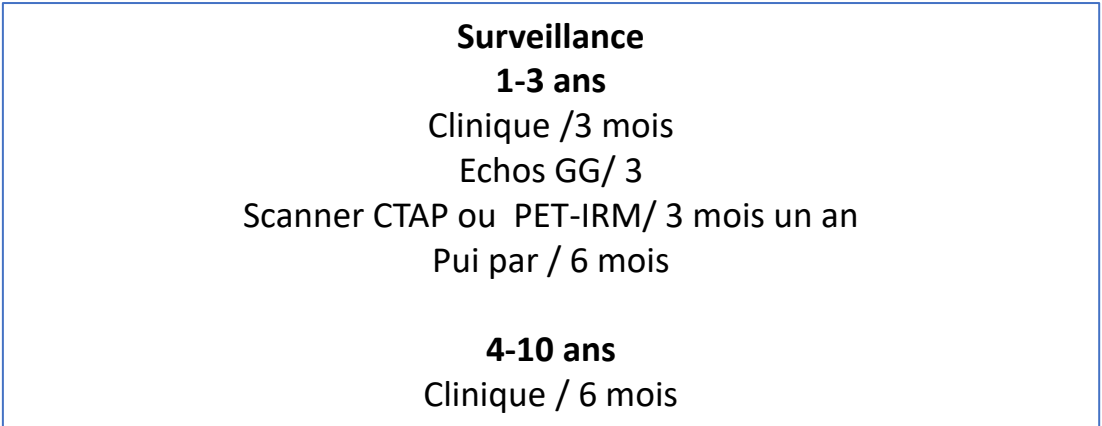
H 65 ans

- 16 décembre 2024 : mélanome
1,1 mm non ulcéré non mitotique
- Risque prédictif atteinte du GS 4%
 - GS ou pas GS??
 - *Pas GS car BRAF V600E , au plus IIIA, pas de
ttt adjuvant par anti PD1*





BRAF V600K



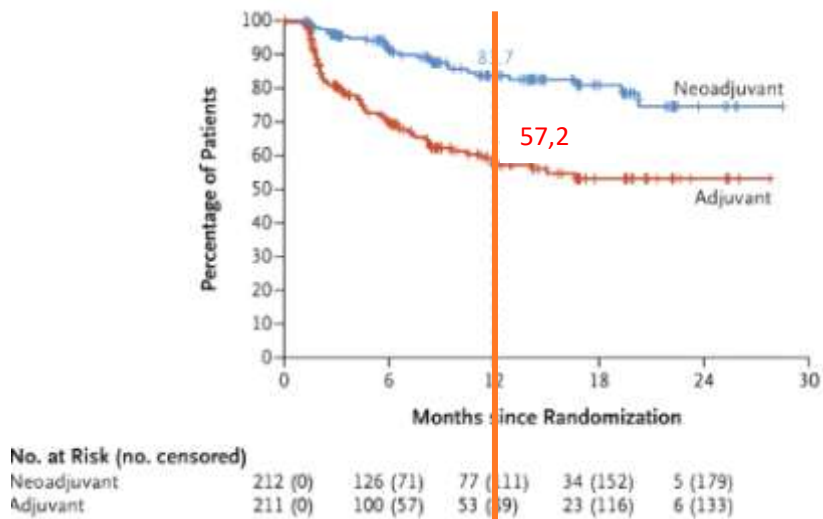
Stade III macroscopique
Néoadjuvant- nouveau standard
de prise en charge



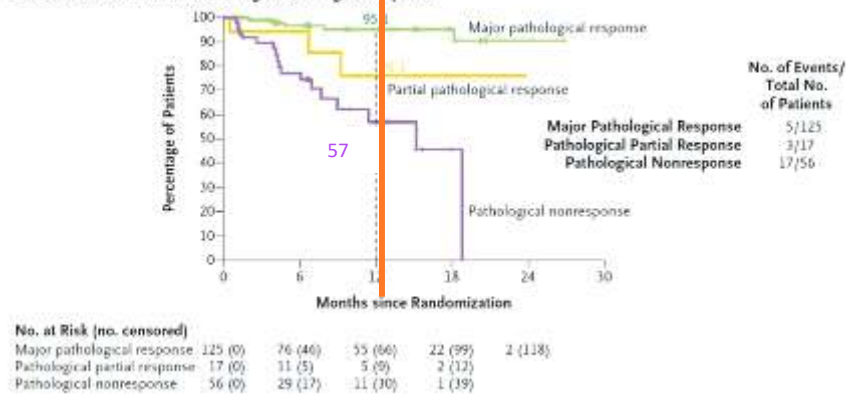
Therapy of clinically detected regional lymph node metastasis	Consensus based recommendation
Level of recommendation A	If regional lymph node macrometastases have been detected clinically or by imaging, and in the absence of distant metastasis, neoadjuvant therapy shall be offered. Ipilimumab plus nivolumab followed by complete surgical resection and adjuvant therapy according to pathological response and BRAF status is one option. Neoadjuvant pembrolizumab followed by complete lymphadenectomy and adjuvant therapy is another option.
Level of evidence 1b	De novo literature research [92, 94, 96]
	Consensus rate: 100% (23/23)

En cas de non réponse histologique: même courbe que l'adjuvant

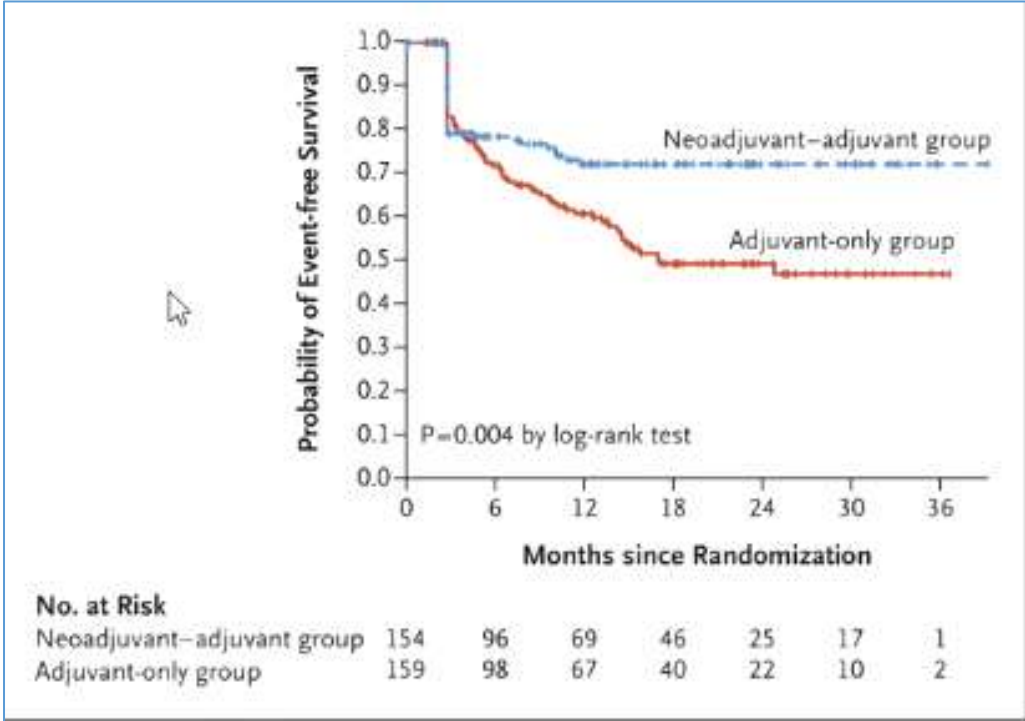
NADINA



C Recurrence-free Survival According to Pathological Response



SWOG S1801



Un mot sur les stades IV

Avant 2011

- Pronostic du mélanome sombre
- Quasi aucun survivant à un mélanome métastatique 3 ans après le diagnostic

Image libre de droit



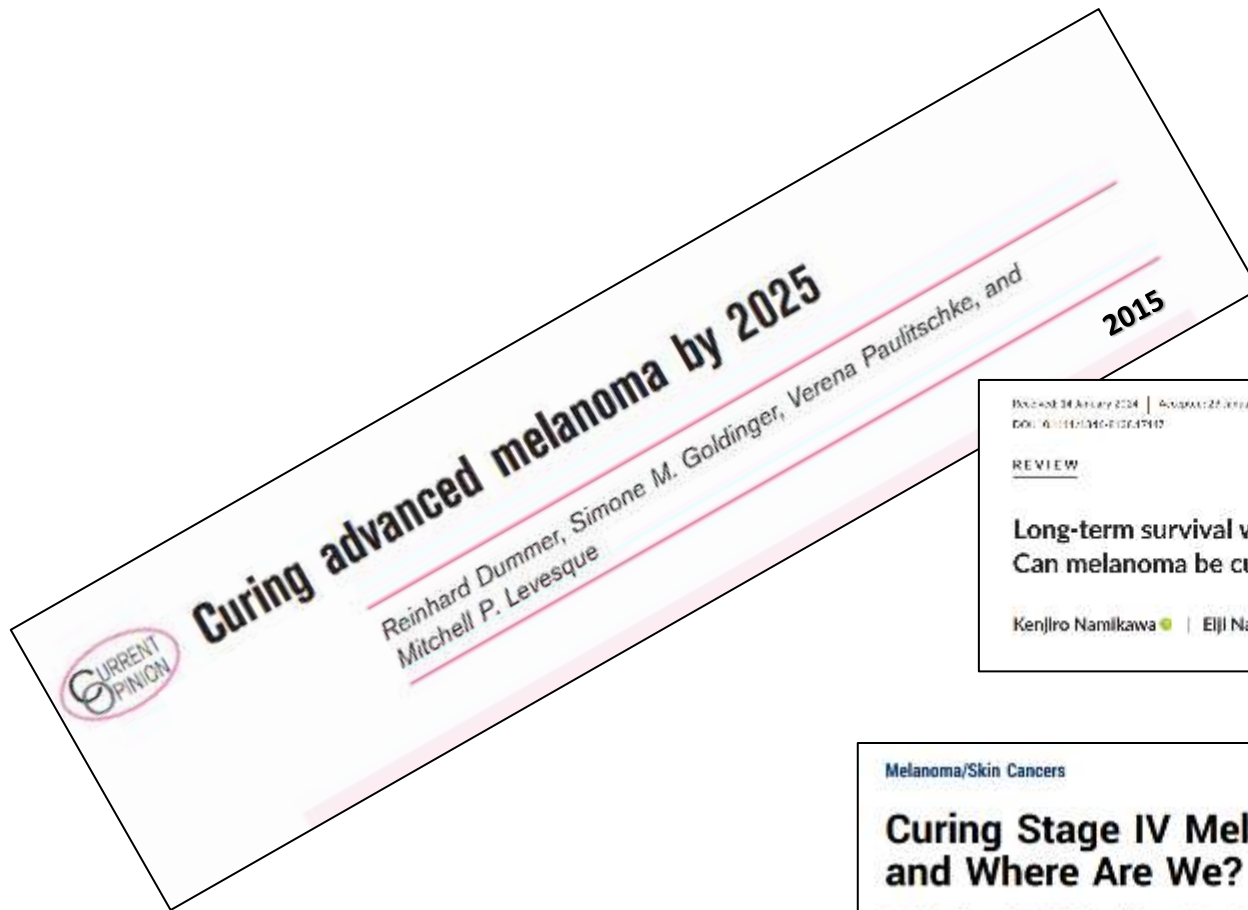
En 2025

- En 14 ans la recherche clinique a permis le développement
 - 14 molécules en 13 ans
- Et permettent de poser une question qui il y a 10 ans était impossible



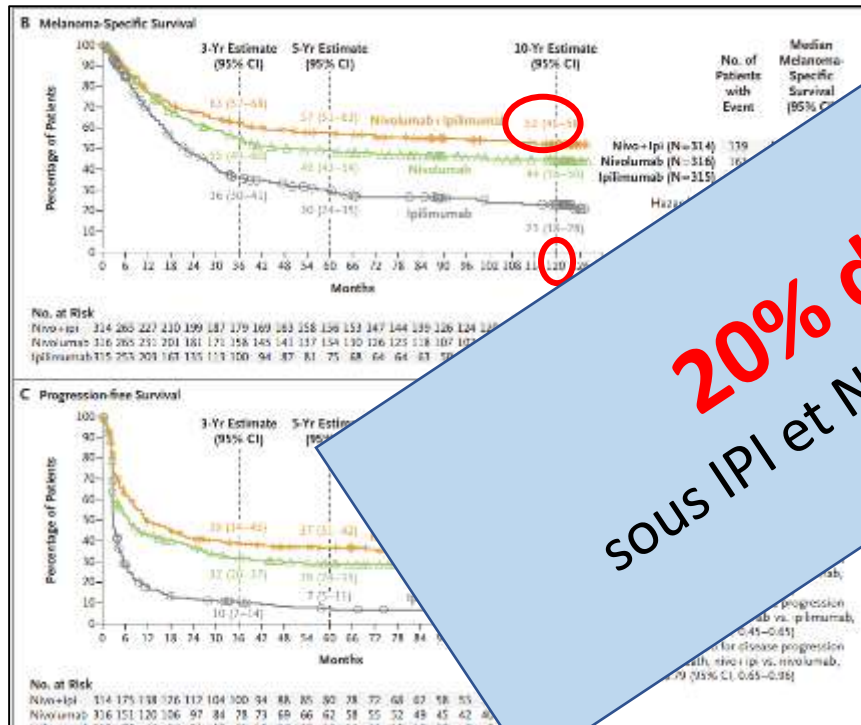
Image libre de droit

Peut on guérir d'un mélanome métastatique?



En 2024 publication des données de survie à 10 ans

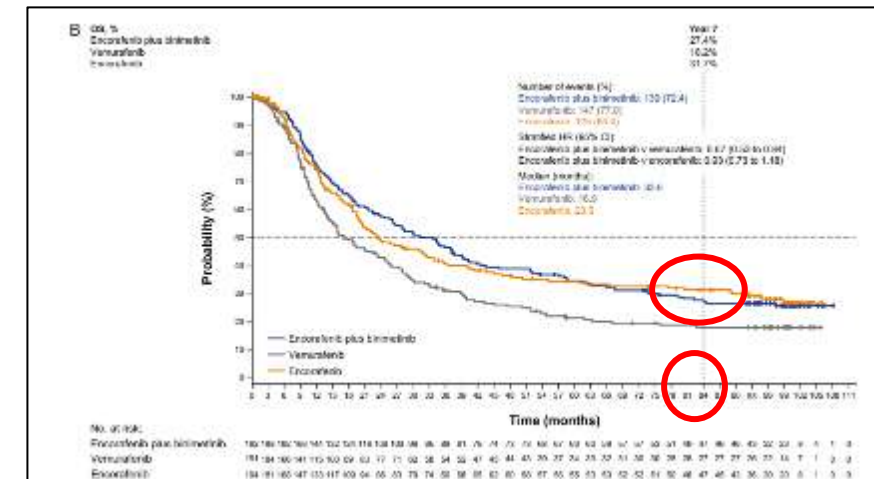
Essai BMS 67



50 % des patients sous IPI et NIVO
en vie à 10 ans

NEJM Sept 2024

COLOMBUS



Près de **1/3** des patients sous ENCO et BINI
en vie à 7 ans

EJC 2024

20% de réponse complète
sous IPI et NIVO// Anti PD1// Anti BRAF et anti MEK

1/3 des patients sous PEMBRO
en vie à 10 ans

Ann Oncol Sept 2024

ORIGINAL ARTICLE

Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma

J.D. Wolchok, V. Chiarion-Sileni, P. Rutkowski, C.L. Cowey, D. Schadendorf, J. Wagstaff, P. Queirolo, R. Dummer, M.O. Butler, A.G. Hill, M.A. Postow, C. Gaudy-Marqueste, T. Medina, C.D. Lao, J. Walker, I. Márquez-Rodas, J.B.A.G. Haanen, M. Guidoboni, M. Maio, P. Schöffski, M.S. Carlino, S. Sandhu, C. Lebbé, P.A. Ascierto, G.V. Long, C. Ritchings, A. Nassar, M. Askelson, M.P. Benito, W. Wang, F.S. Hodi, and J. Larkin, for the CheckMate 067 Investigators[§]

Les patients n'ayant pas progressé à 3 ans ne progresseront pas à 10 ans
La courbe de OS en dessous de MSS, les patients meurent d'autres causes que le mélanome



NEJM Sept 2024