



**HAL**  
open science

# L'immunothérapie néoadjuvante dans le mélanome résecable de stade III/IV : une étude rétrospective, nationale, en vie réelle (NEOMEL)

Charlotte Cavalieri

## ► To cite this version:

Charlotte Cavalieri. L'immunothérapie néoadjuvante dans le mélanome résecable de stade III/IV : une étude rétrospective, nationale, en vie réelle (NEOMEL). Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04792312

HAL Id: dumas-04792312

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04792312v1>

Submitted on 20 Nov 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**ANNEE 2024 - N° 24 – 171**

**L'immunothérapie néoadjuvante dans le mélanome résecable de stade III/IV : une étude  
rétrospective, nationale, en vie réelle (NEOMEL).**

**THÈSE**

présentée et soutenue publiquement  
le **8 novembre 2024** à 11h 00  
pour obtenir le Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

PAR

*Charlotte CAVALIERI*

Né(e) le 08/11/1994 à Woippy (57-Moselle)

**La composition du jury est la suivante :**

<b>Président :</b>	Monsieur François AUBIN	Professeur universitaire
<b>Directeur de la thèse :</b>	Madame Charlée NARDIN	Maitre de conférences
<b>Juges :</b>	Monsieur Christophe BORG	Professeur universitaire
	Monsieur Philippe SAIAG	Professeur universitaire
	Monsieur Dragos POPESCU	Praticien hospitalier



<b>DIRECTEUR</b>	<b>PROFESSEUR THIERRY MOULIN</b>	
<b>DIRECTEURS ADJOINTS</b>	<b>PROFESSEUR XAVIER BERTRAND</b>	DOYEN PHARMACIE
<b>RESPONSABLE ADMINISTRATIVE</b>	<b>MME CAROLE COINTEAU</b>	
<b>DEPARTEMENT MEDECINE</b>		
	PROFESSEUR MALIKA BOUHADDI	DIRECTRICE DES ÉTUDES
	PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESSEUR 1ER CYCLE
	PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESSEURS 2EME CYCLE
	PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESSEURS 3EME CYCLE
	PROFESSEUR BENOIT DINET	COORDINATEUR MEDECINE GENERALE
<b>DEPARTEMENT PHARMACIE</b>		
	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ETUDES
	PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3E CYCLE
	PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	
<b>DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE</b>		
	MARILIA GIRAULT (SAGE-FEMME)	DIRECTRICE DEPARTEMENT
<b>DEPARTEMENT ODONTOLOGIE</b>		
	DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	DOYEN ODONTOLOGIE
	DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)	
<b>DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION</b>		
	ALEXANDRE KUBICKI (MCF)	DIRECTEUR DEPARTEMENT
<b>ORTHOPHONIE</b>	PROFESSEUR ELOI MAGNIN	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE
<b>KINESITHERAPIE</b>	YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	COORDINATRICE PEDAGOGIQUE
<b>ERGOTHERAPIE</b>	JULIE LAPREVOTTE (MAST)	COORDINATRICE PEDAGOGIQUE
<b>PSYCHOMOTRICITE</b>	CLEMENCE VAILLIER (MAST)	COORDINATRICE PEDAGOGIQUE
<b>DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES</b>		
	ALINE CHASSAGNE (MCF)	DIRECTRICE DEPARTEMENT
	DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
	PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

**DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE**

PROFESSEUR CLEMENT PRATI  
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY  
PROFESSEUR BENOIT DINET  
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN  
MARC PUDLO (PHARMACIE)  
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)

COORDONATEUR DU  
CENTRE DE SIMULATION

**RELATIONS HUMAINES DE L'UFR**

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF

ASSESEUR

**COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR**

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL  
  
PROFESSEUR FREDERIC AUBER

ASSESEUR RECHERCHE -  
PRESIDENTE  
VICE-PRESIDENT

**CHARGES DE MISSIONS**

*FORMATION CONTINUE  
HISTOIRE DE LA MEDECINE*

*RELATIONS INTERNATIONALES*

*ALUMNI-USB*

MME SYLVIE BOBILLIER-CHAUMONT (MCF)  
PROFESSEUR LAURENT TATU  
DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-  
PH)  
PROFESSEUR GILLES CAPELLIER  
PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT  
(EMERITE)

COORDINATEUR  
COORDINATEUR  
COORDINATEUR

COORDINATEUR  
PRESIDENT HONORAIRE

---

# MÉDECINE

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	<b>ADOTEVI</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	<b>AUBER</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	<b>AUBIN</b>	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Jamal	<b>BAMOULID</b>	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	<b>BARNIG</b>	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	<b>BENNABI</b>	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	<b>BESCH</b>	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	<b>BIBEAU</b>	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	<b>BIONDI</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	<b>BORG</b>	CANCÉROLOGIE
M.	Kévin	<b>BOUILLER</b>	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Hatem	<b>BOULAHDOUR</b>	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
Mme	Catherine	<b>CHIROUZE</b>	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	<b>CHOPARD</b>	CARDIOLOGIE
Mme	Cécile	<b>COURIVAUD</b>	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	<b>DAVANI</b>	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Eric	<b>DECONINCK</b>	HÉMATOLOGIE
M	Eric	<b>DELABROUSSE</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	<b>DESMETTRE</b>	MÉDECINE D'URGENCE (DISPONIBILITE)
M.	Vincent	<b>DI MARTINO</b>	HÉPATOLOGIE
M.	Alexandre	<b>DOUSSOT</b>	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Didier	<b>DUCLoux</b>	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	<b>FEUGEAS</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	<b>GARBUIO</b>	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Anne-Sophie	<b>GAUTHIER</b>	OPHTALMOLOGIE
M.	Emmanuel	<b>HAFFEN</b>	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Bruno	<b>HEYD</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	<b>HOCQUET</b>	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	<b>JEANNOT</b>	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	<b>KLEINCLAUSS</b>	UROLOGIE
M.	Paul	<b>KUENTZ</b>	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	<b>LAKKIS</b>	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	<b>LEPAGE</b>	ANATOMIE
M.	Quentin	<b>LEPILLER</b>	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	Aurélien	<b>LOUVRIER</b>	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Eloi	<b>MAGNIN</b>	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	<b>MAGY-BERTRAND</b>	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	<b>MAUNY</b>	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	<b>MENEVEAU</b>	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	<b>MEYER</b>	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	<b>MICHEL</b>	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
Mme	Laurence	<b>MILLON</b>	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
M.	Nicolas	<b>MOTTET</b>	GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

M.	Thierry	<b>MOULIN</b>	NEUROLOGIE
M	Laurent	<b>OBERT</b>	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	<b>PERROTTI</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	<b>PILI-FLOURY</b>	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	<b>PITON</b>	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	<b>PRATI</b>	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	<b>PRETET</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	<b>RAMANAH</b>	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	<b>RINCKENBACH</b>	CHIRURGIE VASCULAIRE
M	Emmanuel	<b>SAMAIN</b>	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
Mme	Marie-France	<b>SERONDE</b>	CARDIOLOGIE
M	Laurent	<b>TATU</b>	ANATOMIE
M.	Laurent	<b>TAVERNIER</b>	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	<b>THEVENOT</b>	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	<b>THINES</b>	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	<b>THIRIEZ</b>	PÉDIATRIE
M.	Pierre	<b>TIBERGHIE</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	<b>TOUSSIROT</b>	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	<b>VANDEL</b>	PSYCHIATRIE d'ADULTES (DISPONIBILITE)
M.	Fabrice	<b>VUILLIER</b>	ANATOMIE
Mme	Lauriane	<b>VULLIEZ COADY</b>	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	<b>VUITTON</b>	GASTRO-ENTEROLOGIE
Mme	Virginie	<b>WESTEEL-KAULEK</b>	PNEUMOLOGIE

## PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	<b>BRESSON</b>	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Gilles	<b>CAPELLIER</b>	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
M.	Jean-Luc	<b>CHOPARD</b>	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	<b>CZORNY</b>	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	<b>DELBOSC</b>	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	<b>DUMOULIN</b>	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	<b>FELLMANN</b>	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	<b>MANTION</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	<b>MOUGIN</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	<b>PARRATTE</b>	ANATOMIE
M.	Patrick	<b>PLESIAT</b>	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Christophe	<b>ROUX</b>	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Daniel	<b>SECHTER</b>	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M	François	<b>SCHIELE</b>	CARDIOLOGIE
Mme	Dominique	<b>VUITTON</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Daniel	<b>WENDLING</b>	RHUMATOLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	<b>AMIOT</b>	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Mme	Anne-Pauline	<b>BELLANGER</b>	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	<b>BEREAU</b>	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	<b>BOROT</b>	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	<b>BOUHADDI</b>	PHYSIOLOGIE
Mme	Eleonore	<b>BRUMPT</b>	ANATOMIE
M.	Paul	<b>CALAME</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M.	Yann	<b>CHAUSSY</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Guillaume	<b>CHARBONNIER</b>	NEUROLOGIE
M.	Alain	<b>COAQUETTE</b>	VIROLOGIE
Mme	Elsa	<b>CURTIT</b>	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	<b>DAGUINDAU</b>	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	<b>DESMARETS</b>	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Irène	<b>GALLAIS-SEREZAL</b>	DERMATO-VENERELOGIE
Mme	Julie	<b>GIUSTINIANI</b>	PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE
M.	François	<b>LOISEL</b>	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Tania	<b>MARX</b>	MEDECINE D'URGENCE
Mme	Elisabeth	<b>MEDEIROS</b>	NEUROLOGIE
M	Patrice	<b>MURET</b>	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	<b>NARDIN</b>	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	<b>PELLETIER</b>	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	<b>PLUVY</b>	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
Mme	Anaïs	<b>POTRON</b>	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Zohair	<b>SELMANI</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Antoine	<b>THIERY-VUILLEMIN</b>	CANCÉROLOGIE (DISPONIBILITE)
Mme	Célia	<b>TURCO</b>	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE CLINIQUE
M.	Frank	<b>VERHOEVEN</b>	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	<b>WEIL- VERHOEVEN</b>	HEPATOLOGIE
M	Hadrien	<b>WINISZEWSKI</b>	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION

### ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Rémi	<b>BARDET</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	<b>BERTHIER</b>	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Anne-Lise	<b>BOLOT</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Marion	<b>BONVALOT</b>	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Benoît	<b>DINET</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Catherine	<b>GAY</b>	PR associé GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
M.	Marc André	<b>GOLTZENE</b>	MCF associé Médecine et santé au travail
M.	Abdo	<b>KHOURY</b>	PR associé Médecine d'urgence
Mme	Aurore	<b>LEBEAU-JEUNET</b>	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	<b>LEPETZ</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	<b>MORENO</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Jean-Michel	<b>PERROT</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	<b>RODRIGUEZ</b>	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

# PHARMACIE

## PROFESSEURS

M.	Xavier	<b>BERTRAND</b>	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	<b>DEMOUGEOT</b>	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	<b>GARNACHE-OTTOU</b>	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	<b>GIRARD</b>	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	<b>GODET</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	<b>GRENOUILLET</b>	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	<b>GUILLAUME</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	<b>ISMAILI</b>	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	<b>LIMAT</b>	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	<b>MEILLET</b>	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	<b>NERICH</b>	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	<b>PELLEQUER</b>	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	<b>REFOUVELET</b>	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
Mme	Marie-Christine	<b>WORONOFF-LEMSI</b>	PHARMACIE CLINIQUE

## PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	<b>NICOD</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

## MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélie	<b>BAGUET</b>	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	<b>BEDUNEAU</b>	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	<b>BERMONT</b>	BIOCHIMIE
M.	Oleg	<b>BLAGOSKLONOV</b>	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	<b>BLAGOSKLONOV</b>	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	<b>BOUVIER-SLEKOVEC</b>	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	<b>CAVALLI</b>	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Mme	Anne-Laure	<b>CLAIRET</b>	PHARMACIE CLINIQUE
Mme	Sylvie	<b>SYLVIE BOBILLER - CHAUMONT</b>	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	<b>GALAINÉ</b>	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie	<b>KROEMER</b>	PHARMACIE CLINIQUE
Mme	Jennifer	<b>LAGOUTTE-RENOSI</b>	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
Mme	Isabelle	<b>LASCOMBE</b>	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	<b>MIGUET ALFONSI</b>	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	<b>MORETTO</b>	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	<b>MOULARI</b>	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	<b>MUYARD</b>	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	<b>PUDLO</b>	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	<b>RENOSI</b>	HÉMATOLOGIE
MME	Nathalie	<b>RUDE</b>	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatistiques
M.	François	<b>SENEJOUX</b>	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	<b>TOTOSON</b>	PHARMACOLOGIE



# ODONTOLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

MME	DINA	IANDOLO	ODONTOLOGIE
M.	Gwenael	ROLIN	PHARMACIE

### –ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

Mme	Chérine	<b>ABDEL MALAK</b>	CHIRURGIE ORALE PARODONTOLOGIE
Mme	Hélène	<b>BIGEARD-JOUFFROY</b>	PARODONTOLOGIE
M.	Edouard	<b>EUVRARD</b>	CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Alfredo	<b>IANDOLO</b>	DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE
Mme	Sophie	<b>PECHOUX</b>	DENTISTERIE RESTAURATRICE (ODONTOLOGIE)
Mme	Christine	<b>ROMAGNA</b>	CHIRURGIE ORALE
M.	Thierry	<b>ROOS</b>	DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

---

### ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

---

M	Lionel	<b>PAZART</b>	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Anne-Charlotte	<b>GRILLON</b>	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

---

### PROFESSIONS DE SANTE

---

Mme	Aline	<b>CHASSAGNE</b>	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alexandre	<b>KUBICKI</b>	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
M.	Yoshimasa	<b>SAGAWA JUNIOR</b>	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Julie	<b>LAPREVOTTE</b>	MAST ERGOTHERAPIE
MME	Aude	<b>GONCALVES</b>	MAST ERGOTHERAPIE
MME	Elodie	<b>DAMBRINE</b>	MAST ERGOTHERAPIE
MME	Clémence	<b>VAILLIER</b>	MAST PSYCHOMOTRICITE
M	Pierrick	<b>BOYER</b>	MAST PSYCHOMOTRICITE
MME	Lola	<b>VUILLAUME</b>	MAST PSYCHOMOTRICITE
M.	Jean	<b>MAILLET-CONTOZ</b>	MAST SCIENCES INFIRMIERES
MME	Virginie	<b>HURTARD</b>	MAST SCIENCES INFIRMIERES

---

### AUTRES ENSEIGNANTS

---

MME	Vanessa	<b>MARTIN</b>	PROFESSEUR AGREGÉE ANGLAIS
M.	Charles Dale	<b>SANTANA</b>	PROFESSEUR CERTIFIÉ ANGLAIS
M.	Gulcin	<b>KABAKCI</b>	PROFESSEUR CERTIFIÉE ANGLAIS
M.	Keith	<b>BRAND</b>	PROFESSEUR CERTIFIÉ ANGLAIS

## **REMERCIEMENTS**

**A notre Maître et Président de Jury,**

**Monsieur le Professeur François AUBIN,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Faculté de Médecine de Besançon, Université de Franche-Comté

Service de Dermatologie-Vénérologie, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre accueil au sein du service de dermatologie et votre bienveillance. Vous avez su être, tout au long de mon internat, toujours disponible, malgré mon parcours qui n'a pas toujours été consensuel. Votre expertise et vos observations pertinentes tout au long de ce travail ont été d'une grande aide.

Veillez trouver dans ce travail la marque de ma gratitude et de mon profond respect.

**A notre Directrice de thèse,**

**Madame le Docteur Charlée NARDIN,**

Maitre de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Faculté de Médecine de Besançon, Université de Franche-Comté

Service de Dermatologie-Vénérologie, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Tu me fais l'honneur de m'avoir confié ce sujet de thèse.

Je te remercie de m'avoir transmis ton enthousiasme pour l'onco-dermatologie. Tu as su me guider avec patience et bienveillance, avec ton énergie sans limite tout au long de l'élaboration de ce travail. Ta disponibilité (même les dimanches et durant tes vacances), ta rigueur scientifique et ta persévérance à chercher la meilleure solution pour les patients font de toi, un modèle à suivre.

Sois assurée de ma sincère admiration et de mon profond respect.

**A notre Juge,**

**Monsieur le Professeur Philippe SAIAG,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Université de Versailles Saint Quentin-en-Yvelines

Service de Dermatologie-Vénérologie, Centre Hospitalier Universitaire de Boulogne Billancourt

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail de thèse.

Nous vous sommes grandement reconnaissants pour votre contribution majeure quant au recueil des données. Votre aide a été précieuse, dans les nombreuses corrections de l'article afin de mener à bien ce travail. Vos travaux de recherches dans le domaine de l'onco-dermatologie représentent une source d'inspiration.

Veillez trouver le témoignage de mon respect et de ma gratitude.

**A notre Juge,**

**Monsieur le Professeur Christophe BORG**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Faculté de Médecine de Besançon, Université de Franche-Comté

Service d'Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail de thèse.

Nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement dans la FST de Cancérologie. Votre expertise approfondie, notamment dans le domaine du micro-environnement tumoral et de l'immunothérapie, constitue une source précieuse de connaissances. Nous vous sommes également reconnaissants pour votre disponibilité envers les internes et pour la passion avec laquelle vous transmettez votre savoir dans ce domaine, aussi vaste qu'est l'oncologie.

Veillez recevoir le témoignage de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

**A notre Juge,**

**Monsieur le Docteur Dragos POPESCU**

Chef de service, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie-Vénérologie, Hopital Nord Franche Comté

Tu me fais l'honneur de juger ce travail de thèse.

Je tiens à te témoigner une gratitude immense pour ta pédagogie, ta disponibilité et ton soutien tout au long de ce semestre à Trévenans. Tu m'as toujours dit que la dermatologie était une (des plus) belle(s) spécialité(s), et tu as raison ! J'ai énormément appris à tes côtés, tant sur le plan clinique que théorique, dans tous les domaines de la dermatologie. Merci de m'accueillir à nouveau pour ce semestre supplémentaire.

Sois assuré de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

### **Aux co-auteurs de ce travail :**

Merci pour votre contribution majeure afin de mener à bien cet article : Pr Philippe Saiag, Pr Elisa Funck-Brentano, Pr Celeste Lebbé, Pr Eve Maubec, Pr Henry Montaudié, Pr Florent Grange, Dr Géraldine Jeudy, Dr Bertille Bonniaud, Dr Candice Lesage, Dr Sandrine Mansard, Dr Florence Brunet-Possenti, Dr Mélanie Saint-Jean, Dr Nora Krankimel, Dr Remi Vergara, Dr Samy Belkaïd, Dr Mona Amini-Adle, Dr Yves Le Core, Dr Cecile Pages, Dr Emilie Tournier, Dr Barouyr Baroujian, Dr Claudia Bejar, Dr Emilie Gérard

**Mr Marc Puyraveau** : Merci de votre aide pour la réalisation des statistiques qui représentent une grande contribution à ce travail !

**A tous les patients**, qui ont permis à cette thèse de voir le jour et qui nous permettent d'apprendre chaque jour un peu plus : MERCI

### **Au service de dermatologie du CHU :**

**Eve**, merci pour votre pédagogie et la transmission de votre IMMENSE savoir. Vous êtes le couteau suisse de la dermatologie. Vous m'impressionnez dans tous les sens du terme et je dois vous avouer que tous les mercredis je mets le mode turbo du vélo pour ne pas arriver trop en retard...

**Julie et Irène** : merci pour votre disponibilité, votre aide précieuse, votre calme et votre écoute, même face parfois à la cour des miracles en HDJ ou en consultation. Merci pour les baskets, Irène. Merci pour les articles Julie.

**Joséphine**, merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité et ta zenitude

**Fabien et Florence**, merci pour les astreintes passées ensemble. Merci pour vos connaissances en pathologies vulvaires et votre aide quand je suis (très vite) dépassée par l'allergologie

**Aymeric**, merci 1000 fois pour ton aide dans l'élaboration de cette thèse et les petits tuyaux. Merci pour les ordos en libre access, ta bonne humeur et ta disponibilité. Pourrais-tu me prodiguer des conseils organisation ? As-tu des défauts ?

**Anatole**, MERCI pour l'aide dans la mise en page (le tableau treeees long), pour la lumière du vélo et pour tes « blagues » parfois foireuses. J'espère qu'on se reverra avec Loulou pour boire du Moscato sur la plage à Cannes ou Antibes à bitcher en regardant les cagoles passées, mais à l'ombre évidemment !

**Alexis**, à bientôt aux concerts de Julien Doré.

**Thomas**, merci pour les petits coups de pression et cas de DES. Même si je ne comprends pas toujours ce que tu me racontes, tu restes mon référent médecine interne

**Merryl**, merci pour les blocs et seniorisation de consultation.

**Panawe**, merci pour ta bonne humeur, les soirées légendaires et ton aide précieuse au bloc quand la sueur sur mon front coulait aussi vite que le sang de l'artériole du patient. Vous n'avez peut-être pas l'immunothérapie ou 10 coags, ni les fêtes à Neu-Neu, mais vous avez la joie de vivre ! Hâte de venir au Togo boire du poutoulou et danser sur du Toofan !

**Carole**, merci pour les histoires drôles et rigolades.



**Mosleh**, merci pour ton aide depuis mon arrivée en dermato. Un grand merci pour les corrections en anglais et de m'avoir permis d'améliorer (un peu) mon accent ! See you soon aux JDP, au Canada, ou en Arabie Saoudite

**Un grand merci à la dream team du bloc**, aux anciennes Cathou et Isa que j'ai peu connu au bloc, mais qui étaient mes mamans lors de mon arrivée en dermato. Melek merci pour tes conseils tout en douceur et le rattrapage de prélèvement pénien in extremis... Florence, bonne continuation dans ta nouvelle aventure. Corinne, merci pour les musiques de Julien Doré au bloc, je sais que tu adores aussi, avoue le... AH les Crocodiles !

**A Karine au CTAPC** : merci de m'avoir appris la patience, la prise en charge des plaies, et l'art difficile de l'éducation thérapeutique.

**Merci aussi à Carole, Amandine, Corinne, Isabelle, Vero, Stéphanie, Marine**, pour la frappe du courrier plus vite que votre ombre et votre disponibilité.

**A Theo et Dorian**, Tic et Tac ou le T et le D ou les 2 machins de zoo. Merci pour les fous rires, les « tu es la meilleure CHACHA » et le running où j'ai battu tous mes records avec le T. Merci à la mama de Theo pour les corrections en anglais.

**Aux girls Claire, Julie et aux petites jeunes Yuliya et Juliette** : merci pour cet internat, les soirées, les photos de Marty ou encore les pauses eaux. Désolée si je râle souvent

**A toutes les rencontres durant les stages : Claire et Clara**, les petites zouettes de rhumato, **Pauline B, Pauline O, Gisli, Angeline, Federico, Maxime, Theo M** ... un plaisir de partager des semestres (et des soirées) avec vous tous !

#### **Au service de cardiologie de Lons Le Saunier :**

**Dr HECHEMA et Dr BOUHADJAR**, merci de m'avoir accueilli au sein de votre service. Même si finalement, j'ai (un peu) dévié de la cardiologie, vous m'avez appris à être interne et c'est déjà beaucoup !

**Hubert**, merci pour ma première mise en pratique d'ETT et tout le reste. Maintenant, que la thèse est finie faut que je vienne au Togo vous rendre visite et danser sur du toofan avec Panawe.

**A mes anciens co-internes de cardio** : Céline, Christelle, Christophe, Alexis, Côme, Charles V, Camille, vous êtes des warriors !!

#### **Au service de dermatologie de Trévenans :**

**Anne-Sophie, Anne et Dragos**, : merci pour ces 6 mois passés dans le service où j'ai appris pleins de choses et bien plus encore... Désolée pour le retard.

**Tsiory**, les visites du dermat'EHPAD nous ont bien amusé. A bientôt à Mada ou aux JDP !

**Au service d'oncologie du CHU :**

**Drs KLAJER, BOLOGNINI, CALCAGNO, VERLUT, BESSET, Magalie :** merci pour ces 6 mois passés à vos côtés avec le service de taxi, inclus pour certains ! Vous m'avez appris tellement de choses. Ce stage est inoubliable sur tous les plans.

**Antoine, Aline, Juju, Julie, Clémentine, Kouss, Paul, Laure, Clara, Yasmine :** merci pour ces 6 mois en oncologie où on a partagé joies et peines entremêlés de fous rires.

**Sophie,** merci pour ta venue à la découverte de l'onco-dermato et les pauses cafés sur la terrasse. J'espère qu'on aura d'autres projets ensemble (et pas seulement oncologique...)

**A toute l'équipe de radiothérapie du CHU :**

**Pr TRUC, Drs BOUSTANI, BENHMIDA,** merci pour votre accueil au sein du service et votre indulgence pour les contours...

**Hugues, Alice, Claire, Clémence, Fabien, Clément,** ces 3 mois à vos côtés ont permis à ce stage d'être plus léger. Claire, merci de ton aide pour les contours (les ORL 😊) et nos discussions toujours TRES philosophiques devant l'écran.... Clément et Hugues, merci pour vos montages foireux avec le Fab. C'était un semestre fabuleux grâce à vous tous !

**A toutes les rencontres francs-comtoises :**

**Cyrine et Clément,** the COUPLE to be. Clément, merci pour ta bonne humeur, ton écoute attentive CHOUUUUU. Cyrine, merci pour les rigolades sur tes déboires cutanés et pilaires (ça a commencé par une pelade souviens toi ...). Votre mariage était le plus beau !

**Pernelle,** merci pour ton soutien et nos rigolades de monosourcil.

**Anne,** la petite gastro bientôt semi-marseillaise. J'attends toujours que tu me ramènes un lama du Pérou.... A dans 6 mois !

**Loulou et Anatole,** merci encore pour tout ! J'arrose vos plantes quand vous voulez (surtout à Antibes !)

**Aurèlie et Juan (et Yuki),** merci pour les soirées, votre gentillesse, nouvel an et l'accueil aux Eurocks !

**Anne Line et Ibrahim :** le couple de globe-trotter. Merci pour les restos, les soirées cinés en plein air, les lancées de hache. A bientôt à Besançon, en Alsace, ou ailleurs.

**Marie,** depuis le stage à Trévenans du Saint-germain a coulé sous les ponts ! Merci pour les soirées, les conseils « pompes » et tout le reste !

**Aux anapaths,** merci pour votre aide précieuse dans la lecture difficile des lames...

## **A mes amis,**

**Océane**, voilà depuis le collège maintenant 17 ans qu'on se connaît (le coup au moral). On a partagé nos joies, nos peines, et notre passion pour les alpagas et chameaux. Merci pour ta présence, ton écoute. Excuse-moi si je n'ai été aussi présente, autant que toi tu l'as été et désolée si j'oublie de 48h chaque année ton anniversaire...

**Manon**, depuis la P2 jusqu'à aujourd'hui. Merci pour toutes les soirées lorsque nous étions jeunes et insouciantes : mes chaussures TMTC, les sorties de gala avec contrôle de police, le homard qui dépasse du toit ouvrant.... Merci d'avoir été là pendant la période COVID où j'étais en train de couler. Je suis désolée pour l'Irlande où j'aurais aimé partir avec vous... Partie remise ?

**Julien**, de Nancy à Besançon nos chemins se suivent sans trop se ressembler. Le cardiologue qui rentre dans le cliché : amateur de belles voitures, de voyages paradisiaques et de belles montres. Tu as un mental d'acier et selon le Tonio tu es le meilleur cardiologue donc ça n'a pas de prix. Profite maintenant avec Océ ! (Mais attention au limoncello)

**Remi(to)**, l'ami du lycée devenu lyonnais. Merci pour tes cartes postales qui font toujours chauds au cœur. Hâte d'assister à ton mariage qui sera sans aucun doute, le plus beau du monde.

**Vinz** Ne faut-il pas que jeunesse se passe. A quoi bon se bousculer ? La drosophile continuera de voler entre Beaune, Strasbourg et Besançon mais finira t'elle par se poser ?

**Alex**, partie pour des contrées bretonnes. Merci pour les révisions à la BU, les soirées et les fous rires « t'es tendue Natasha ? ». Diego et Lucie peuvent être fiers de toi

**Flora**, la petite champenoise. Les années de fac sont passées mais je me souviendrai toujours de la soirée « pompier » où on ne résoudra jamais l'énigme de comment tu as fait pour trouver le chemin le lendemain matin.

**Victor**, COUCOU. Un co-interne devenu ami. On aime le Rock, le Safe (vraiment ?) et (un peu) le Sun. En 3 ans on a vécu de nombreuses expériences : les fous rires après les consultations, les verres au repère, la visite des caves, la machine à bonbons, les balades à vélo (électrique bien sûr), les congrès, les réunions du directoire et bien plus encore ...Merci d'être présent quand il le faut, grâce à tes mots justes, toujours bien trouvés, sans lézard. Merci à Nath et Denis pour l'accueil durant les Eurocks ! de la part de Romy

J'espère que nos chemins personnels et professionnels seront liés autour d'un verre et/ ou d'un mur végétal.

**Léa, la QUEEEEN**. Très contente d'avoir pu découvrir la dermato grâce et avec à toi. Tu es la force tranquille. Merci pour tes séances de psychologie au repère autour d'un verre, pour la partie de rigolades au TNCO où je n'ai jamais réussi à faire un tour, sans oublier la visite du magasin peu catholique...Déçue que tu ne sois pas là : faudra faire 2 soirées au moins pour rattraper ça !

**A mes ilots de Langherans partis trop tôt**, Vous avez décidé de prendre le large sans prévenir il y'a maintenant 20 ans. J'ai appris à vivre avec même si ça n'a pas toujours été simple entre hypers et surtout hypos. C'est un peu à cause de vous que j'ai voulu faire médecine, alors merci

## **A ma famille,**

**Maman, Papa,** MERCI de m'avoir soutenue depuis le début alors que je n'étais pas facile à dompter. Maman merci pour ta patience et tes conseils. Tu m'as transmis ta détermination mais aussi, un peu beaucoup ton côté anxieux. Papa merci pour les rigolades, le taxi du lycée à 90 à l'heure sur l'autoroute et les billets de 5 euros grattés sur le quai de la gare. Je vous aime !

**Babou,** mon petit frère d'amour. On a toujours été un peu comme chien et chats mais on s'aime quand même. Merci pour les imitations hors pairs « si tu y a pas vu moi j'y ai vu », les chamailleries dans la voiture avec papa... Tu me permets de penser à autre chose avec tes blagues et les soirées avec ta bande. Soyez heureux avec Marion !

**Mémé,** Merci pour ton soutien depuis la première année et les vacances à Tarsul. Tu aurais rêvé d'être médecin alors cette thèse est un peu la tienne (et celle de BB ?). Je l'aime ma mémé.

**Tata,** Merci pour le soutien moral, financier, les conseils au téléphone, les cahiers de vacances, ton anglais Charlotte, les chaussures, les tours de vélo et surtout le pull bleu dont je vais sans doute hériter... Sans toi, je ne serai jamais arrivée là où je suis aujourd'hui. Si tu as des questions il ne faut pas hésiter j'aurai plus le temps d'y répondre ☺

**Papi Mario et mamie Giovana,** que de chemins parcourus depuis la Sardaigne pour arriver jusqu'en France, chercher du travail. De là-haut, vous pouvez être fiers de la très grande famille que vous avez créée et j'espère avoir, un peu contribué à cette fierté.

**Toute la *smalla CAVALIERI*** et en particulier Djemi et Pierre, merci pour ton aide zio dans la rédaction de cette thèse... En Sardaigne on dit : va au bonheur non ?

**Mamie Paulette et papi Bernard, Bébert, Marie Odile,** merci de m'avoir gardé quand j'étais toute petite même si je n'ai pas beaucoup grandi.... Je me rappelle des fifis bradassiers. On a bien rigolé avec le papy Mougéot ! Les années sont passés et nos chemins se sont séparés mais je pense à vous souvent.

**Mimi, Pierre, Charles et Henriette,** n'oublions pas qu'on est presque de la même famille ! Merci à la petite leiette pour les cadeaux à Noël. J'espère qu'avec Charles, ils sont heureux là-haut ! Merci pour les tricots Mimi.

**Tata Gilles,** ma grande tata toujours gentille. On t'aime ma pupuce

**Charles,** mon ancien « co-interne » de dermato, devenu Schatzi. Merci d'être là dans les bons et les mauvais moments. Merci pour tes blagues, tes « petites » randos de 20 km avec 10 000 km de D+, ta bonne humeur et ton côté no stress. J'espère qu'on réussira à surmonter la tempête ensemble avec bébé Sumo, Guimauve, Gourmandise et bien plus encore ! !

**Mon petit Pépé,** pas une seule journée sans que je ne pense à toi. J'espère que de là-haut tu es fier de moi et que tu bois un petit canon à ma santé. Tu savais mieux que personne ce qu'il fallait pour moi : la cardio c'est trop duuuur, dermaNo c'est moins dur non ?

Je vous dédie cette thèse... MERCI

# *SERMENT D'HIPPOCRATE*

*En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.*

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

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*

# Sommaire

I.	LISTE DES ABREVIATIONS: .....	3
II.	INTRODUCTION: .....	5
III.	CORPUS DE ARTICLE .....	17
IV.	DISCUSSION ET CONCLUSION .....	45
V.	ANNEXES : .....	49
	BIBLIOGRAPHIE .....	57
	TABLE DES MATIERES .....	61



# I. Liste des abréviations:

AJCC 8th : American Joint Committee on Cancer, 8e édition

AJCC: American Joint Committee on Cancer

UV : Ultra-violet

LDH : Lactate déshydrogénase

INMC: International Neoadjuvant Melanoma Consortium

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 ,

PD-1: Programmed cell death-1

PD-L1 : programmed cell death-ligand

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CTCAE: Common Terminology Criteria For Adverse Events

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

HR : Hazard Ratio

ICI : Immune Checkpoint inhibitor : Immunothérapie Inhibitrice de Checkpoints

TEP : Tomographie par émission de positons

TDM : Tomodensitométrie

NT-ICI : Neoadjuvant Immune Checkpoint inhibitor : Immunothérapie neoadjuvante

RMM :Resectable metastatic melanoma

Ipi: Ipilimumab

Nivo : Nivolumab

IPI-NIVO : Ipilimumab et nivolumab

PBZ : Pembrolizumab

OR : Odd Ratio

ORR : Objective Response Rate : taux de réponse objective

TCR: T Cell Receptor

NK : Natural Killer

GCC : Groupe de cancérologie cutanée



EFS: Event free survival

DMFS: Distant-metastasis free survival

RFS: Recurrence free survival

OS: Overall survival

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SD: Stable disease

PR: partial response

PD: progression disease

SWOG: Southwest Oncology Group Cancer Research Network

MPR : Réponse pathologique majeure

pCR ; Réponse pathologique complète

near-pCR : Réponse pathologique presque complète

pPR : Réponse pathologique partielle

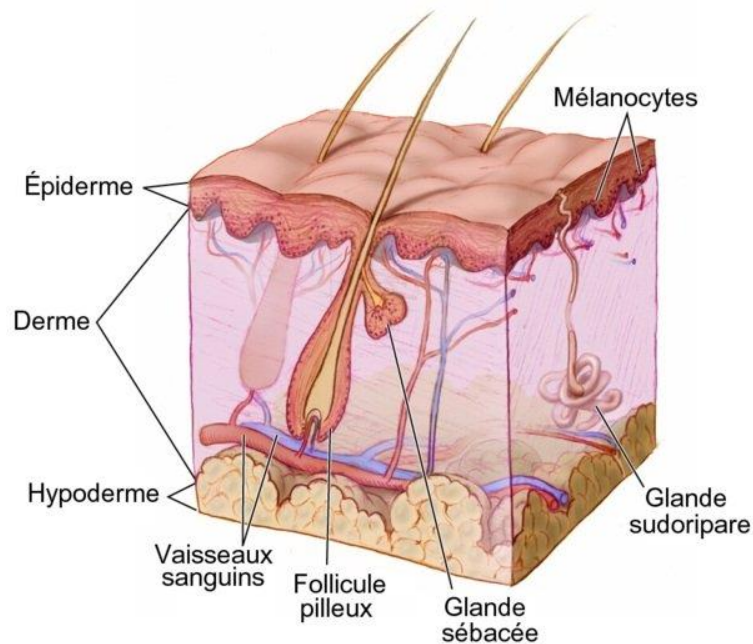
pNR : Absence de réponse pathologique

LAG-3 : Lymphocyte activation gene-3

## II. Introduction:

### A. Mélanome et épidémiologie

Du grec « melas » qui signifie noir et « omas » qui signifie tumeur, le mélanome est une tumeur maligne développée au sein des mélanocytes, cellules responsables de la production de mélanine, à l'origine de la pigmentation cutanée. Les mélanocytes, présents dans la couche basale de l'épiderme (*Figure 1*), sont d'origine ectodermique et se trouvent également dans d'autres localisations anatomiques comme l'uvée, les muqueuses ou encore les méninges. Il en découle que le mélanome peut se développer à partir de n'importe quelle zone comportant des mélanocytes, cependant la grande majorité des mélanomes sont d'origine cutanée. Dans la majorité des cas, ils apparaissent de novo (70-80% des cas), mais peuvent aussi être en lien, avec la transformation d'un naevus préexistant<sup>1</sup>



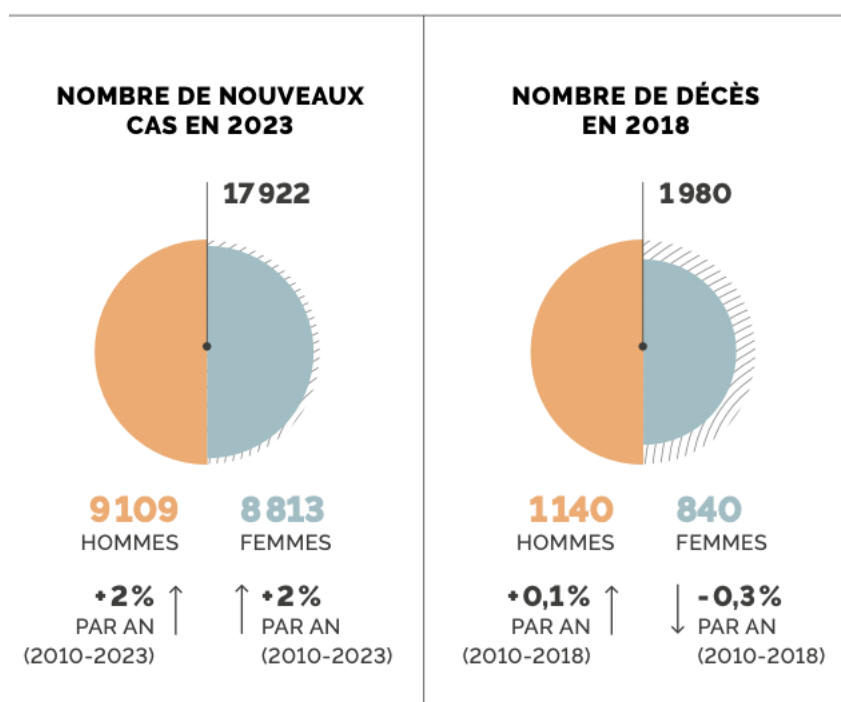
*Figure 1: Anatomie cutanée.*

D'après : Anatomy The Skin - NCI Visuals Online.jpg|. Wikimedia

Le mélanome représente entre 2 et 3 % de l'ensemble des cancers et se situe, au 8ème rang des cancers chez l'homme et au 6ème rang chez la femme. Il s'inscrit comme le troisième cancer de la peau en termes d'incidence, après le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde.

En France, en 2023, 17 922 nouveaux cas de mélanome ont été diagnostiqués (9109 chez l'Homme et 8813 chez la femme) soit une augmentation de l'incidence de 2% depuis 2010 (Figure 2). On estime, en 2023, à 1980, le nombre de décès<sup>2</sup>. Les facteurs de risques intrinsèques connus de mélanomes sont génétiques<sup>3</sup>, un antécédent de mélanome, un phototype clair, un nombre important de nævi avec syndrome des nævi atypique<sup>4</sup> et de manière extrinsèque, une exposition aux rayons ultraviolets (UV)<sup>5</sup>.

Le mélanome, constitue actuellement un enjeu de santé publique en raison de l'augmentation de son incidence, avec un taux de mortalité affichant une hausse moyenne de 0,1 % par an chez l'homme, tandis qu'il existe une tendance à la diminution chez la femme pour la période de 2010 à 2018<sup>2,6</sup>.



**Figure 2 : Incidence et mortalité du mélanome en 2023.**  
D'après Panorama des cancers en France, 2023. INCA

## B. Classification du mélanome

Le pronostic du mélanome est influencé principalement par son épaisseur mesurée sur la pièce d'exérèse selon l'indice de Breslow<sup>7</sup>, ainsi que la présence d'une ulcération<sup>8</sup>. En l'absence de traitement, il peut évoluer et envahir, plus en profondeur, le derme, l'hypoderme puis les vaisseaux lymphatiques ou sanguin, et provoquer des métastases à distance, le plus souvent dans les ganglions, et d'autres organes comme le poumon, le foie ou encore le cerveau...

La classification actuelle du mélanome repose sur la 8e édition du système de classification de l'**American Joint Committee on Cancer (AJCC-8)**<sup>9</sup>. Elle tient compte de l'analyse histopathologique de la pièce opératoire, lorsqu'elle est disponible, et de l'extension métastatique.

Le mélanome est classé selon trois critères T.N.M :

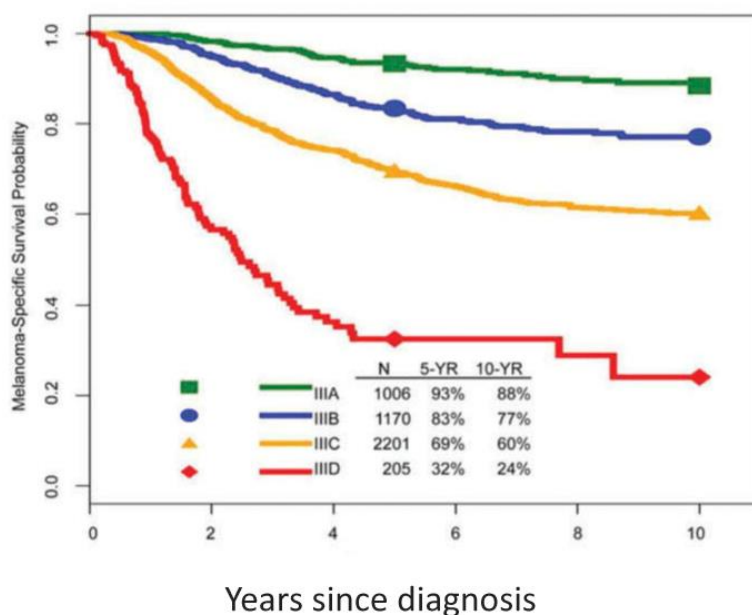
- Le T (Tumeur) prend en considération l'épaisseur tumorale, évaluée selon l'indice de Breslow, ainsi que de l'ulcération.
- Le N (Node en anglais) indique l'envahissement ganglionnaire micro ou macro métastatique, ainsi que la présence de métastases cutanées ou en transit.
- Le M indique la présence de métastases viscérales à distance.

Ainsi, le système de classification AJCC 8 permet de d'établir une classification globale (I à IV), en combinant ces différents facteurs TNM (Figure 3). Au stade métastatique, le taux de **lactate déshydrogénase (LDH)** constitue également facteur pronostic indépendamment du traitement reçu<sup>10</sup>.

Les stades I et II correspondent à une tumeur primitive localisée sans atteinte métastatique à distance (N0 et M0). Le **stade III désigne un mélanome présentant des métastases locorégionales cutanées ou sous cutanées ou ganglionnaires**. Enfin, le stade IV correspond à la présence de métastases à distance, de la tumeur primitive.

**Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus est évalué à 93%**<sup>11</sup>. Aux stades très précoces (I et IIa), le traitement standard repose principalement sur une exérèse chirurgicale simple<sup>12</sup>. Cependant, pour les patients présentant un mélanome localement avancé ou métastatique (stade III et IV), le risque de récurrence et de mortalité augmente de manière significative<sup>9</sup> (Figure 3).

8<sup>th</sup> edition



**Figure 3 : Survie spécifique du mélanome de stade III.**

*D'après Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017; 67:472–491*

### C. La révolution immunothérapie

Les traitements conventionnels utilisés jusqu'en 2011 comme les chimiothérapies (dacarbazine, fotemustine et temozolomide), l'interféron alpha et l'interleukine-2 combinés montraient de faible taux de réponse (15%-25%) au prix d'une grande toxicité et une absence de bénéfice significatif sur la survie globale (SG)<sup>13</sup>. La médiane de survie d'un mélanome métastatique était alors inférieure à un an.

Depuis 2011, le traitement du mélanome métastatique a évolué avec l'émergence progressive de la **thérapie ciblée représentée par les inhibiteurs BRAF puis de MEK pour les mélanomes BRAF mutés mais surtout avec l'essor, de l'immunothérapie anti CLA-4 et anti-PD-1** (Figure 5). Contrairement aux traitements classiques comme les chimiothérapies, l'immunothérapie vise à mobiliser et à renforcer le système immunitaire du patient pour qu'il reconnaisse et élimine les cellules du mélanome. Ce changement de paradigme repose sur la compréhension croissante des interactions complexes entre le système immunitaire et les tumeurs, et sur la découverte de **points de contrôle immunitaires (checkpoints)** qui régulent la réponse immunitaire antitumorale<sup>14</sup>.

Les débuts de l'immunothérapie remontent aux années 1890, grâce aux recherches du chirurgien **William Coley**. Ce dernier observe que certaines infections bactériennes comme les dermo-hypodermes pouvaient entraîner des rémissions chez des patients atteints de sarcomes. Il a alors émis l'hypothèse que l'infection stimulait le système immunitaire, permettant ainsi de cibler les cellules cancéreuses. Coley commence à expérimenter des préparations bactériennes pour traiter le cancer, devenue célèbre sous le nom de "**thérapie de Coley**"<sup>15</sup>. Cependant, le traitement a progressivement été abandonné devant l'absence de compréhension des mécanismes et le risque infectieux.

Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans l'évolution naturelle du mélanome. Cela explique pourquoi, certains mélanomes peuvent régresser spontanément<sup>16</sup>. Ce phénomène inclut le **phénomène de Sutton** déjà observé depuis 1916<sup>17</sup>, qui se manifeste par un halo de dépigmentation autour des nævi ou des mélanomes, en raison d'une réponse immunologique (Figure 4). De plus, il existe une association favorable entre mélanome métastatique et vitiligo, connue depuis les années 1980, sans que les mécanismes sous-jacents ne soient, à l'époque, déjà élucidés<sup>18</sup>.



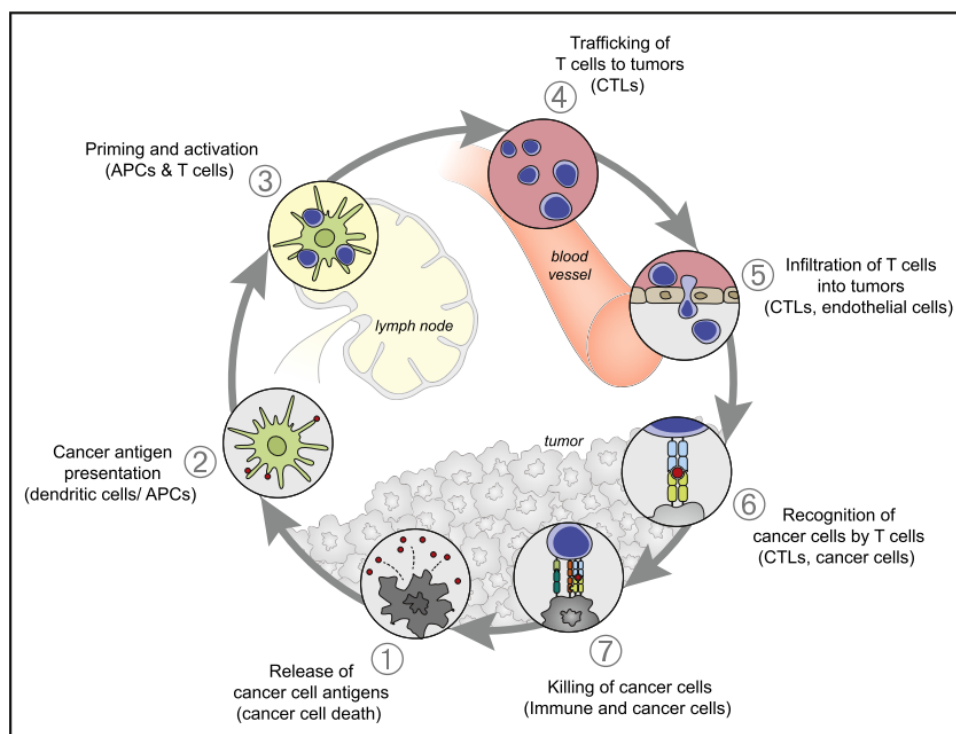
**Figure 4 : Naevus de Sutton témoignant d'une réponse immunitaire envers les mélanocytes.**

*D'après <https://skinive.com/fr/dermatlas/benign-formations/id20-galonevus/>*

La réponse immunitaire est divisée en une immunité innée et adaptative, impliquant des acteurs différents et complémentaires. **L'immunité innée** composée des macrophages, des neutrophiles ou encore des cellules Natural Killer (NK) est la première ligne de défense de l'organisme. Son action est rapide et non spécifique<sup>19</sup>. **L'immunité adaptative** se développe après l'exposition à un antigène. La reconnaissance de l'antigène par des lymphocytes B ou T, entraîne leur prolifération.

Les lymphocytes B synthétisent des anticorps spécifiques à un antigène. Les lymphocytes T, ne peuvent reconnaître l'antigène que sous forme de peptides associés aux molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I ou II, exprimées elle-même à la surface de cellules présentatrices d'antigènes.

La découverte des premiers antigènes tumoraux a donc ouvert la voie à des traitements plus ciblés. Le mélanome est en effet, une des tumeurs humaines « **les plus immunogènes** », exprimant de nombreux antigènes différents <sup>20</sup>, permettant une réponse immunitaire importante, à l'inverse d'autres cancers <sup>21</sup> (Figure 5).

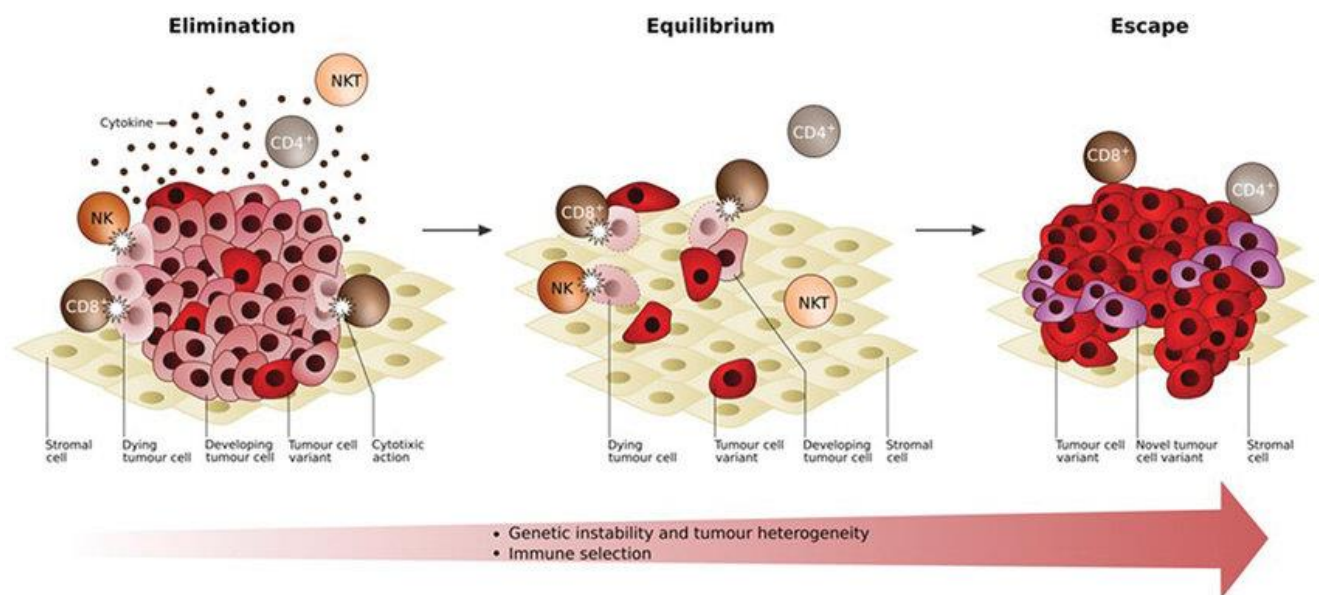


**Figure 5 : Cycle de l'immunité anti-tumorale.**

*D'après <https://www.cell.com/immunity/home>*

Cependant, la question demeurait : pourquoi le système immunitaire échoue éliminer efficacement les cellules tumorales ? La réponse est venue au début des années 2000 avec les travaux de Schreiber *et al.* qui ont démontré, que les tumeurs développées chez des souris immunocompétentes mettaient en place des mécanismes d'échappement au système immunitaire.

Ces expériences ont amené Schreiber à formuler la notion d'**immunoediting** au travers de la **théorie des « 3E » sur l'immunité anti-tumorale (Élimination, Équilibre, Échappement)**<sup>22</sup>. Les cellules tumorales sont, dans un premier temps, éliminées par le système immunitaire puis s'établit un équilibre, où les cellules sont présentes mais encore sous contrôle, jusqu'au moment de l'échappement où le système immunitaire ne parvient plus à éliminer et à contrôler la prolifération des cellules cancéreuses (Figure 6). Les cellules tumorales utilisent à leur profit, des voies d'inhibition du système immunitaire.

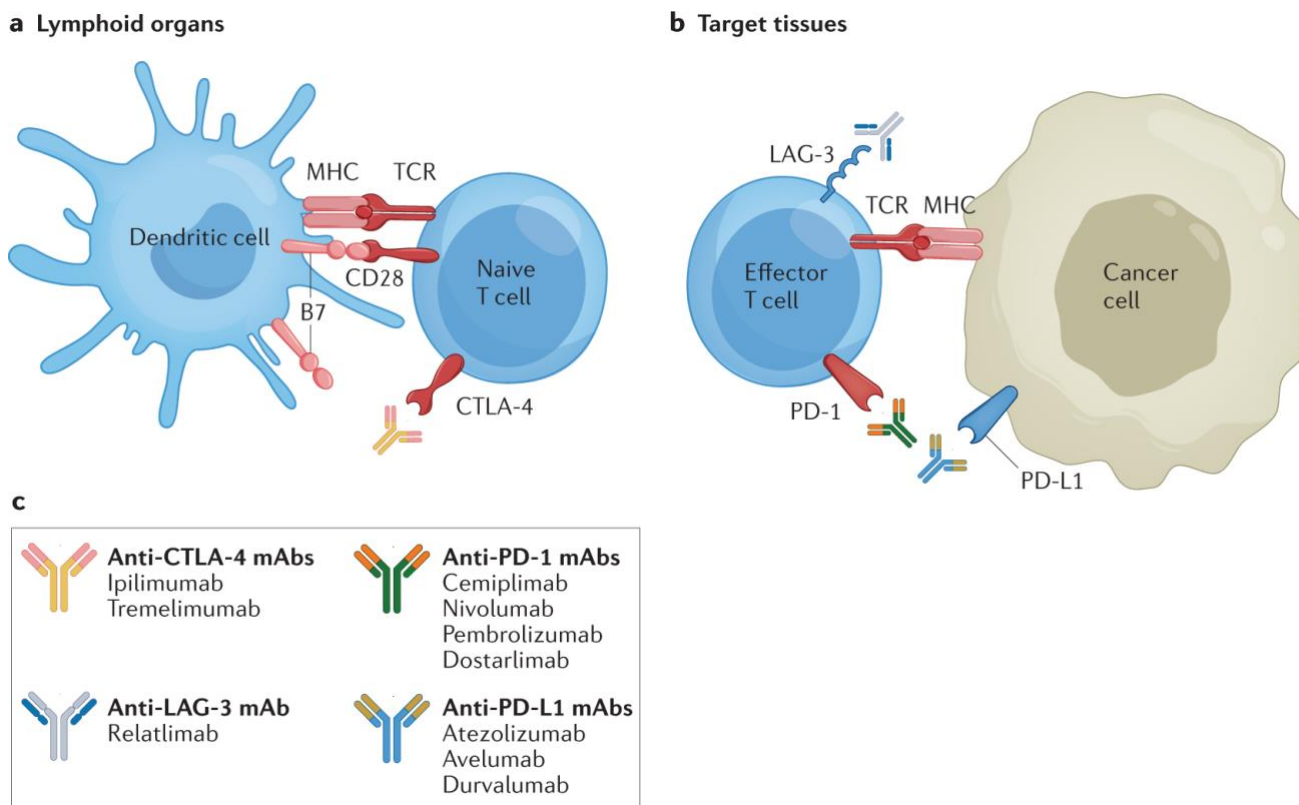


**Figure 6 :Immuno deting.**

*D'après Dunn, G., Bruce, A., Ikeda, H. et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol 3, 991–998 (2002). <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>*

La découverte par **James Allison et Pierre Golstein** du rôle inhibiteur de la réponse T anti-tumorale de **CTLA-4** (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4*), puis de la voie **PD-1/PD-L1** (*programmed cell death-1* et son ligand, *programmed cell death-ligand 1*) par **Tasuku Honjo** a été une révolution dans le monde oncologique, saluée par le Prix Nobel de médecine en 2018<sup>23</sup>. Des anticorps anti CTLA-4, anti PD-1, anti PDL-1, anti CTLA-4 ont ainsi été développés progressivement. L'objectif de ces traitements étant de lever l'inhibition du système immunitaire contre les cellules tumorales (Figure 7).





**Figure 7 : Principe de l'immunothérapie.**

D'après Tison, A., Garaud, S., Chiche, L. et al. Immune-checkpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* **18**, 641–656 (2022).  
<https://doi.org/10.1038/s41584-022-00841-0>

De manière pragmatique, les checkpoints immunitaires sont des protéines membranaires que l'on retrouve au niveau des lymphocytes T, des cellules présentatrices d'antigènes, des cellules tumorales etc ... Leurs interactions sont de type ligand/récepteur. **CTLA-4**, est exprimé à la surface des lymphocytes T activés. Il interagit à la surface des cellules présentatrices de l'antigène entraînant un signal d'inactivation du lymphocyte T.

**L'ipilimumab** est un anticorps monoclonal qui, en bloquant le CTLA-4, lève ce frein inhibiteur physiologique et restaure ainsi l'activation immunitaire. Il est le premier anti CTLA-4 ayant eu l'AMM en 2014 dans le mélanome métastatique et à démontrer un bénéfice sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie par Dacarbazine. La médiane de survie à 5 ans est ainsi passée de 18,2%, contre 8,8% pour la chimiothérapie seule<sup>24</sup>.

Les anticorps anti-PD-1 représentés par le **pembrolizumab** et le **nivolumab** ont supplanté progressivement les anti-CTLA-4 grâce à de meilleurs taux de réponse et à un profil de tolérance plus favorable<sup>25,26</sup>. L'antigène PD-1, récepteur présent à la surface des lymphocytes T, va interagir avec son ligand PDL-1, exprimés à la surface des cellules présentatrices d'antigène, des cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral entraînant, une inhibition de la prolifération des cellules T. L'expression de PDL-1 à la surface des cellules tumorales permet ainsi un échappement vis-à-vis du système immunitaire. Le **pembrolizumab** ou le **nivolumab** vont se fixer sur l'antigène PD-1 pour inactiver la liaison entre PD-1 et PDL-1 afin de lever cette inhibition.

**L'association anti-CTLA-4 et anti- PD-1** semble aujourd'hui l'option la plus efficace dans le traitement du mélanome métastatique ou inopérable, mais au prix d'une toxicité élevée<sup>27</sup>. Les dernières données récentes concernant la survie spécifique du mélanome, nous montrent avec un suivi d'au moins 10 ans, une médiane de survie spécifique du mélanome non atteinte à 10 ans, dans le groupe recevant une double immunothérapie par nivolumab plus ipilimumab, contre 49,4 mois avec le nivolumab seul<sup>28</sup> (HR 0,81 ; [95%CI, 0,64-1,01])

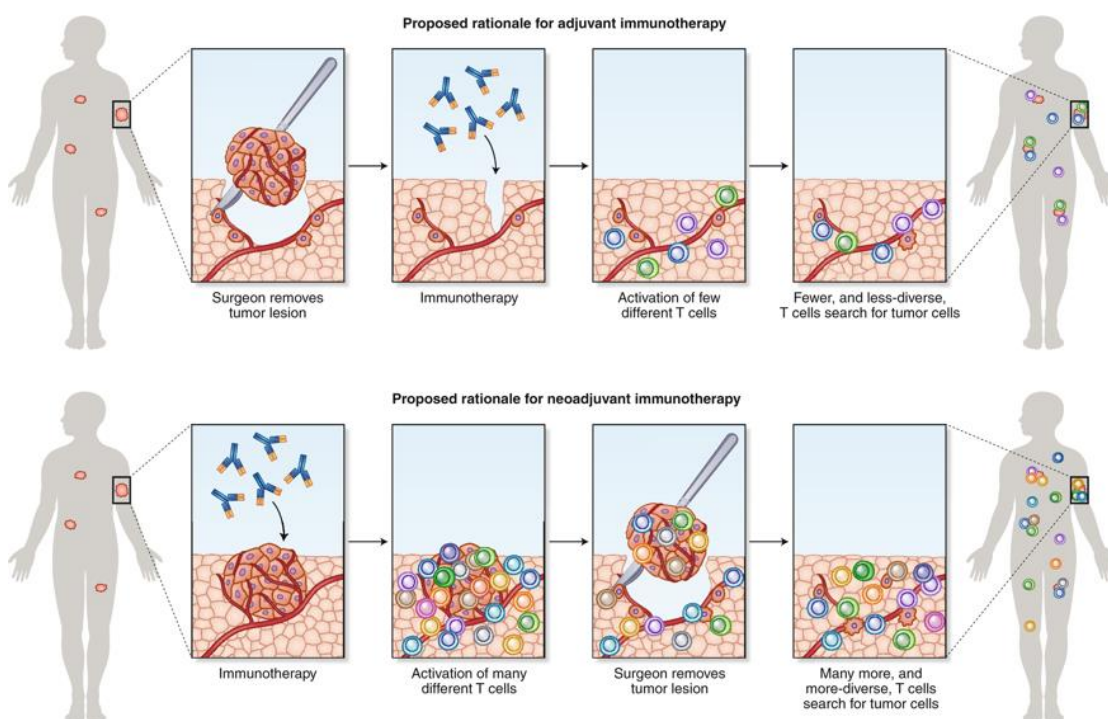
L'immunothérapie constitue donc le traitement de première ligne privilégié dans le mélanome métastatique<sup>29</sup>, quel que soit le statut mutationnel BRAF.

**Cela a ouvert la voie à son utilisation en situation adjuvante depuis 2018.** Le but étant d'administrer l'immunothérapie, après la chirurgie afin de diminuer le risque de récurrence. Jusqu'à présent, les recommandations actuelles<sup>12</sup> dans le mélanome métastatique opérable de stade IIIB à IV, était l'exérèse chirurgicale de la métastase suivie d'un traitement adjuvant, d'une durée d'un an soit par immunothérapie par anti PD-1<sup>30,31</sup>, soit par thérapie ciblée s'il existe une mutation BRAF du mélanome<sup>32</sup>.

Cependant, malgré ces traitements adjuvants, une proportion substantielle (entre 44 et 50%) de patients présentent une récurrence dans les premières années après la chirurgie<sup>33,34</sup>. De plus, aucun traitement adjuvant proposé n'a démontré d'amélioration significative de la survie globale<sup>33-35</sup>. Tout ceci suggère la nécessité d'une nouvelle approche.

## D. De l'immunothérapie adjuvante au néoadjuvant

D'autres stratégies thérapeutiques ont donc été évaluées. L'administration de l'immunothérapie avant l'exérèse des métastases (néoadjuvant), a été développée. **Cette stratégie repose sur l'idée que la tumeur, encore en place agit comme une source continue d'antigènes qui, combinée à la levée des points de contrôle immunitaires grâce aux inhibiteurs de PD-1 et de CTLA-4, peut activer et élargir le pool de lymphocytes T spécifiques à la tumeur.** Cette hypothèse, a été confirmée dans des études pré-clinique de modèles murins de cancer du sein. Les souris traitées par anti PD-1 en néoadjuvant ont développées plus de lymphocytes T CD8+ infiltrants la tumeur, avaient une diminution de la charge tumorale et une meilleure survie sans métastases à distance (DMFS) comparés aux souris du groupe adjuvant<sup>36</sup>. Cette capacité à générer plus de lymphocytes T lorsque la tumeur est en place a été confirmé ensuite dans différentes études cliniques<sup>37</sup> (Figure 8).



**Figure 8 : Activation lymphocytaire au stade néoadjuvant et adjuvant.**

D'après Versluis, J.M., Long, G. & Blank, C.U. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat Med* **26**, 475–484 (2020).

L'étude de phase Ib OpaCIN ayant inclus 20 patients a évalué l'Ipilumimab 1mg/kg et le nivolumab 3mg/kg en stratégie néoadjuvante et l'a comparé à un traitement adjuvant. Cette étude, a démontré une amplification plus importante des clones lymphocytaires dans le groupe néoadjuvant, associée à une augmentation de la survie sans récurrence et de la survie globale à 3 ans comparé au groupe adjuvant (80% vs 60% et 90% vs 70% respectivement)<sup>38</sup>

Il ne s'agit pas seulement d'une thérapie d'induction, pour permettre une réduction du volume tumorale mais une stratégie pouvant induire des réponses complètes histologiques (pCR) et ainsi d'établir une évaluation rapide de la réponse aux traitements. Une analyse de pool réalisé par le groupe INMC et regroupant 6 études ayant évalué l'anti PD-1 ou la thérapie ciblée en néoadjuvant, dans le mélanome métastatique opérable, a montré que la réponse pathologique était corrélée à la survie sans récurrence (RFS) et à la survie globale (SG)<sup>39</sup>.

Une analyse histologique robuste était donc nécessaire, afin d'évaluer la réponse aux traitements néoadjuvants. C'est dans ce contexte que les **critères INMC** ont été créés<sup>40</sup>. Ces critères ont été établis pour standardiser l'évaluation des réponses tumorales et faciliter la comparaison des résultats entre différentes études. La réponse pathologique est évaluée selon le pourcentage de cellules tumorales encore viables, et en fonction des signes de régressions définis selon la nécrose, la fibrose, le stroma fibro-inflammatoire, et les clusters de pigmentation macrophagiques. La réponse peut être évaluée en réponse histologique complète pCR ou quasi complète Near « pCR » correspondant à la réponse histologique majeure dite « MPR », partielle, ou l'absence de réponse (Tableau 1)

Réponses pathologiques		Cellules tumorales viables	Réponse histologique majeure. MPR
Réponse complète	pCR	0%	
Réponse presque complète	Near pCR	1-10%	
Réponse partielle	pPR	11-50%	
Absence de réponse	pNR	>50%	

**Tableau 1: Étude de la réponse pathologique selon le pourcentage de cellules tumorales viables. Critères INMC<sup>40</sup>.**

Plusieurs stratégies néoadjuvantes ont été évalués dans des essais de phase II et III.

Dans l'essai de phase II randomisé SWOG 1801, évaluant le Pembrolizumab en néoadjuvant plus adjuvant versus adjuvant seul, dans le mélanome de stade III opérable, les patients étaient randomisés en 2 groupes. L'un recevait 3 cures de pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines avant la chirurgie, puis 15 cures en post opératoire et l'autre groupe, bénéficiait d'une chirurgie de la métastase suivie de 18 cures de pembrolizumab adjuvant. **Le taux de réponse pathologique majeure dans le groupe néoadjuvant, était de 53%. La survie sans événements à 2 ans est estimée à 72% dans le bras néoadjuvant versus 49% dans le bras adjuvant (HR 0,58, IC 95% 0,39-0,87 p=0,004).** Un événement, étant défini comme une progression, une toxicité rendant impossible la chirurgie, une récurrence du mélanome, une impossibilité de débuter le traitement adjuvant ou un décès. Les toxicités sévères de grade 3 ou plus étaient évaluées à 12% dans le groupe néoadjuvant contre 14% dans le groupe adjuvant. La stratégie d'immunothérapie néoadjuvante est plus efficace avec une toxicité équivalente, que la stratégie adjuvante classique<sup>41</sup>

L'essai NADINA<sup>42</sup>, étude de phase III, a évalué l'immunothérapie néoadjuvante par Ipilimumab 1mg/kg+ nivolumab 3mg/kg 2 cures, toutes les 3 semaines avant la chirurgie suivi d'un traitement adjuvant seulement en l'absence de MPR (anti PD-1 ou thérapie ciblée inhibiteur de BRAF et MEK si mutation BRAF V600) comparé au traitement adjuvant par anti PD-1 seul pendant un an. Après 2 cures de traitement néoadjuvant par IPI-NIVO, le taux de réponse histologique complète était de 47,2% et 59% de MPR. On notait 47,2% de toxicités sévères ( $\geq$  grade 3 de la CTCAEC)<sup>43</sup>. **Le critère de jugement principal était, ici encore la survie sans événement, de 83,7% à un an dans le bras néoadjuvant versus 57,2% dans le bras adjuvant (HR 0,32, IC 99,9% 0,15-0,66, p=0,0001)**

Cependant, cette approche n'est pas sans défis. L'évaluation des marqueurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie, la gestion des effets secondaires immuno-induits avant une intervention chirurgicale, les schémas thérapeutiques utilisés sont autant de questions pour lesquelles peu de données en vie réelle ont été publiées<sup>44,45</sup>.

Dans ce contexte nous avons mené au sein du Groupe français de Cancérologie Cutanée (GCC), l'étude NEOMEL présentée ci-dessous afin d'évaluer l'efficacité, et la tolérance de l'immunothérapie néoadjuvante chez les patients atteints de mélanome résecable de stade IIIB à IV.

### III. Corpus de article

**Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for patients with resectable stage III/IV melanoma: A nationwide real-life study in France (NEOMEL)**

**Running title: Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in stage III/IV melanoma**

C. Nardin<sup>1</sup>, C. Cavalieri<sup>2</sup>, C. Lebbé<sup>3</sup>, E. Gérard<sup>4</sup>, M. Puyraveau<sup>5</sup>,  
R. Vergara<sup>6</sup>, E. Maubec<sup>7</sup>, N. Kramkimel<sup>8</sup>, C. Lesage<sup>9</sup>, J. Rouanet<sup>10</sup>, B. Bertille<sup>11</sup>, B. Baroudjian<sup>3</sup>, Y. Le  
Core<sup>12</sup>, P. Saiag<sup>13</sup>, F. Brunet Possenti<sup>14</sup>, M. Saint-Jean<sup>15</sup>, H. Montaudie<sup>16</sup>, M. Amini-Adle<sup>17</sup>,  
S. Belkaïd<sup>18</sup>, F. Grange<sup>19</sup>, S. Mansard<sup>20</sup>, C. Bejar<sup>21</sup>, P. Cécile<sup>22</sup>, E. Tournier<sup>23</sup>, E. Funck-Brentano<sup>13</sup>,  
F. Aubin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatologie, Université de Franche-Comté, CHU de Besançon, INSERM U1098, Besançon, France

<sup>2</sup>Dermatologie, Centre hospitalier universitaire de Besançon, Besançon, France

<sup>3</sup>Dermatologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris, France

<sup>4</sup>Dermatologie, CHU Bordeaux - Site Pellegrin, Bordeaux, France

<sup>5</sup> Centre d'investigation clinique, Centre hospitalier régional universitaire de Besançon, Besançon, France

<sup>6</sup>Anatomopathologie, CHU PELLEGRIN Bordeaux, Place Amélie Raba Léon, Bordeaux, France, Bordeaux, France

<sup>7</sup>Service de dermatologie, centre de compétence maladies génétiques à expression cutanée, Hôpital Avicenne AP-HP, Bobigny, France

<sup>8</sup>Dermatologie, Hôpital Cochin, Paris, France

<sup>9</sup>Soins Externes, Institut du Cancer de Montpellier - Cancer du sein - ICM / Val d'Aurelle, Montpellier, France

<sup>10</sup>CHU Clermont-Ferrand Site Estaing, Clermont-Ferrand, France

<sup>11</sup>Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire François Mitterrand, Dijon, France

<sup>12</sup>Service de Dermatologie, CHU d'Angers, Angers, France

<sup>13</sup>Dermatologie générale et oncologique, Hôpital Ambroise-Paré AP-HP, Boulogne-Billancourt, France

<sup>14</sup>Dermatologie, Hôpital Bichat - Claude-Bernard, Paris, France

<sup>15</sup>Oncologie Médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO), Saint-Herblain, France

<sup>16</sup>Service de dermatologie, Hôpital l'Archet, Nice, France

<sup>17</sup>Dermatologie, Centre Léon Bérard, Lyon, France

<sup>18</sup> Dermatologie, Centre Léon Bérard, Lyon, France, Université Claude Bernard Lyon 1, France

<sup>19</sup>Dermatologie, C.H. de Valence, Valence, France

<sup>20</sup>Dermatologie, CHU, Clermont-Ferrand, France

<sup>21</sup>Dermatologie, Hôpital Avicenne AP-HP, Bobigny, France

<sup>22</sup>Institut Universitaire du Cancer Toulouse-Oncopole, Toulouse, France

<sup>23</sup>Laboratoire d'anapath, IUCT Oncopole, Toulouse, France

**Corresponding author:**

Charlée Nardin, MD PhD,

22 rue de Chaudanne, 25000 Besançon,

Email : charleenardin@hotmail.fr

## **Abstract :**

**BACKGROUND:** Although, the clear benefits of neoadjuvant (NT) immune checkpoint inhibitors (ICIs), in patients with resectable metastatic melanoma (RMM), has been demonstrated in clinical trial, there are few data available on the efficacy of NT-ICIs (NT-ICI) in real life.

**OBJECTIVE:** To assess the efficacy and safety of NT-ICI among patients with RMM in real-life.

**METHODS:** NEOMEL is a French retrospective multicentric cohort study. Patients treated with NT-ICI for RMM (AJCC 8<sup>th</sup> stage III or IV melanoma), between July 2016 and April 2024 were included by the dermato-oncologists from the French group of skin cancers. Patients were treated either with NT anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1) monotherapy or with the combination of anti-cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4 (anti-CTLA-4) plus anti-PD-1 (1-mg/kg ipilimumab (IPI) and 3-mg/kg nivolumab (NIVO); or 3-mg/kg IPI and 1-mg/kg NIVO).

The primary endpoint was the pathological complete response rate (pCR). The secondary endpoints were pathological response according to the International Neoadjuvant Melanoma Consortium criteria (INMC), radiological response, the occurrence of immune-related adverse events (irAEs) including those of  $\geq$  grade 3 and outcomes with recurrence-free survivals (RFS) and event-free survivals (EFS).

**RESULTS:** Among the 174 patients included in the study, 149 (86%) underwent surgery. NT-ICI was associated with high rates of pCR (43%; [95%CI=34.9-51.3]). pCR rates were similar with anti-PD-1 (44.7%; [95% CI=35.4-54.3]) and IPI-NIVO (37.1%; [95% CI=21.5-55.1]) (p=0.427). Major (complete + near-complete) pathological response rate was observed in 53.2% of patients. The radiological response rate was 49.9% with 12 complete responses (12.1%) corresponding to 11 pCR (91.7%). IPI-NIVO was significantly associated with grade 3 or 4 irAEs (24,4%) compared with anti-PD-1 monotherapy (3,1%; Odd Ratio: 10.110 [95%CI =3.028 – 33.754]; p <0.001) with grade 3-4 irAEs in 24.4 % with IPI-NIVO and 3.1% with anti-PD-1. Estimated RFS was 29.61 months (95%CI= 27.70-not reached [NR]); with higher RFS in patients with pCR than no-pCR (HR, 0.218 [95%CI= 0.082 – 0.583], p=0.0009). The estimated EFS was 35.7 months 2 (95%CI= 28-NR).

**CONCLUSION:** In this retrospective real-life study, NT-ICI confirms its efficacy with high pathological and radiological responses for, but dual checkpoint inhibition with IPI-NIVO was associated with increased risk for severe irAEs. This data highlights the relevance of a NT-ICI for RMM in the clinical practice and required further confirmation.

### **Questions:**

What is already known about this topic? It has been demonstrated that neoadjuvant treatment with immune checkpoint inhibitors is more efficient (improved event-free survival) than adjuvant treatment in patients with resectable metastatic melanoma in clinical trials.

What does this study add? In this real-life multicentric study (n=174), the efficacy of neoadjuvant anti-PD-1 monotherapy and ipilimumab plus nivolumab (IPI-NIVO) led to high rates of both pathological complete response and radiological responses in patients, with resectable metastatic melanoma. However, the risk of severe immune-related adverse events was lower with anti-PD1 than with IPI-NIVO. This study suggests that anti-PD-1 monotherapy is a good neoadjuvant treatment option. The patients who may benefit from IPI-NIVO over anti-PD-1 should be identified.

**Key-words:** neoadjuvant treatment; metastatic melanoma; pathological response; pathological complete response; immune checkpoint inhibitor; pembrolizumab; ipilimumab; real life.



## **Introduction:**

Although the current recommended treatment of resectable macroscopic stage III melanoma is surgical excision followed by adjuvant systemic therapy<sup>1</sup>, significant improvement in overall survival (OS) has still not been demonstrated<sup>2-4</sup>. Furthermore, about 18% of patients experience melanoma recurrence before starting adjuvant treatment<sup>5</sup>, and a substantial proportion of patients (44.6 to 50%) experience disease recurrence within the first 5 years after surgery despite adjuvant treatment<sup>2-4</sup>.

Therefore, early systemic treatment before surgery (neoadjuvant) has been evaluated in resectable, metastatic melanoma. The hypothesis supporting the superiority of NT-ICI over adjuvant ICI is based on a stronger and more diverse T-cell response to the complete neoantigen repertoire induced by the presence of the macroscopic tumor at the time of ICI, compared to adjuvant treatment when the tumor is already removed<sup>6,7</sup>

Preclinical and phase 1 studies suggested that neoadjuvant immune checkpoint inhibitors (NT-ICI) can amplify tumor-specific T cell clones, enhancing the anti-tumor response<sup>6,8</sup>. Various NT-ICI strategies have been evaluated (anti-PD-1 monotherapy and anti-PD-1 + anti-CTLA-4) in phase 1-2 studies demonstrating both radiological responses (25% with anti-PD-1 and 57-70% with anti-PD-1 + anti-CTLA-4) and pathological complete responses (19-25% with anti-PD-1, 33-57% with anti-PD-1 + anti-CTLA-4)<sup>6,9-11</sup>. Furthermore, randomized controlled trials including patients with resectable, macroscopic stage III-IV melanoma have demonstrated better event-free survival (EFS) with NT-ICI than with adjuvant ICI<sup>12-14</sup>.

In this context, we aimed to conduct a national multicenter retrospective study to evaluate, in real life, the efficacy and safety of NT-ICI for resectable metastatic melanoma.

## **Material and methods:**

### **1. Data collection**

We conducted a retrospective observational multicentre study in 17 French skin cancer referral departments to evaluate NT-ICI in real life. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, the Good Clinical Practice guidelines and the ethics committee and was registered in the Data Protection Officer database under the reference 2023/758.

Informed and written were obtained from patients.

We included all patients with resectable stage III or IV (according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) on *Cancer Staging Manual*, 8th edition) metastatic melanoma who were treated with NT-ICI. Data collection was completed by the co-investigators of the French group of skin cancers named “Groupe de Cancérologie Cutanée” (GCC) using anonymized case report forms, which were then imported into a Microsoft Excel file for analysis. The database was locked in July 2024.

### **2. Patients**

We enrolled patients with resectable, macroscopic stage III or IV (AJCC 8th stage IIIb-c-d or stage IV disease) cutaneous (including acral melanoma) or mucosal melanoma or melanoma of unknown primary origin, who started NT-ICI before any surgical project. Patients for whom surgery has been cancelled (because of progression making surgery impossible, because of a radiological response or for other reasons) were included provided that the initial objective was delivering neoadjuvant therapy. Macroscopic disease was defined as a pathologically proven (after clinical or radiological diagnosis) metastasis (lymph node or subcutaneous or other) and measurable on imaging. Patients with concurrent primary melanoma were eligible for inclusion. Patients who received anterior systemic treatments before neoadjuvant treatment could be included. Clinical characteristics of patients and melanoma at the initiation of NT-ICI were collected.

### **3. Objectives and endpoints**

The primary objective was to assess the rate of pathological complete response (pCR), defined as 0% residual viable tumor cells.

Secondary endpoints were: pathological responses according to the recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC)<sup>15</sup>, RFS (time from surgery to first recurrence or death or last follow-up [LFU]), EFS (time from NT-ICI to event or death or LFU), radiological response before surgery (radiologic or metabolic response), the safety of NT-ICI (frequency of AEs, type and severity), distant metastasis-free survival (DMFS, time from surgery to first distant metastasis recurrence or death or LFU) and overall survival (OS, time from NT-ICI to death or LFU).

Pathological assessments were conducted by the local pathologist, without central review. The pathologist assessed the occurrence of a pCR or the pathological response according to INMC<sup>15</sup>. MPR evaluated according to the INMC criteria defined as a pCR or near-pCR with 1 to 10% residual viable tumor cells.

An event was a progression leading to cancellation of surgery or to unresectable melanoma before surgery, or toxicity leading to surgery cancellation, disease recurrence, or death due to melanoma or due to treatment. Data for patients who did not have an event were censored on the date of the last reported imaging.

Radiological assessments before surgery were reported using whole-body imaging either a computed tomography scan (CT scan) or 18F-FDG positron-emission tomography scan (18F-FDG PET/CT) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1)<sup>16</sup>. Radiologic Response includes complete and partial response. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

### **4. Statistical analysis**

The number of patients required to demonstrate that NT-ICI would provide a pCR of 20% with 95% power was 77.

The primary endpoint (pCR) was assessed in all patients who initiated NT-ICI and underwent surgery. Pathological response according to INMC criteria was assessed in all the patients who initiated NT-ICI, underwent surgery and had a pathological assessment according to INMC.

Patients for whom surgery was first cancelled and then performed later for residual metastases were not analyzed for the primary endpoint.

RFS and DMFS were assessed in the population of patients who initiated NT-ICI and underwent surgery.

EFS and OS were assessed in the population of patients who initiated NT-ICI.

Safety data were summarized for all the patients who started NT-ICI; adverse events related to systemic treatment were assessed in all the patients who received at least one cycle of systemic NT-ICI, and adverse events related to surgery were assessed in all the patients who underwent surgery. The Chi-square tests were used for comparison of categorical variables. The Fisher exact tests according to distribution were used for comparison for continuous variables.

Hazard ratios (HR) and odd ratio (OR) with corresponding 95% CI were estimated with the use of a multivariable Cox proportional-hazards model. The restriction time was determined on the basis of the shortest maximum follow-up.

RFS and EFS were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and 95% confidence intervals were calculated.

The Spearman's correlation coefficient between the radiological and pathological responses was estimated.

Two-sided P values and 95% confidence intervals are reported throughout.

All statistical analyses were performed with the use of SAS 9.4.

## **Results:**

### **1. Characteristics of patients**

A total of 174 eligible patients from 17 sites in France were screened and included from July 2016 to April 2024 (**Figure 1**). The characteristics of the patients at initiation of NT-ICI are depicted in **Table 1**. Patients received a median number of three infusions [range, 1-10] of either anti-PD-1 monotherapy (n=129; 75.1%) or IPI-NIVO (n=45; 25.9%). The IPI-NIVO regimen was IPI 1mg/kg + NIVO 3mg/kg (n= 31; 69%) or IPI 3mg/kg + NIVO 1mg/kg (n=14; 31%). Baseline characteristics differed between patients treated with anti-PD-1 and those treated with IPI-NIVO. Patients treated with anti-PD-1 monotherapy were more likely to be male and older, had less frequent *BRAF*<sup>-V600</sup> mutations, presented with lower AJCC stage disease, and received more NT-ICI cycles compared to those treated with IPI-NIVO (*Supplemental Table 1*).

<b>Characteristic</b>	<b>Total, n =174</b>
<b>Age (years) – median [range]</b>	67.3 [24-96]
<b>Gender – n (%)</b>	
Male	112 (64.4)
Female	62 (35.6)
<b>ECOG performance status – n (%)</b>	
0	155 (89.1)
1 or 2	19 (10.9)
<b>Primary melanoma subtype – n (%)</b>	
Cutaneous	146 (83.9)
Acral	11 (6.3)
Mucosal	3 (1.7)
Unknown	14 (8)
<b>Ulceration of primary melanoma – n (%)</b>	
No	72 (41.4)
Yes	73 (42)
unknown	9 (5.2)
<b>BRAF mutation status – n (%)</b>	
Mutated	81 (46.6)
Wild type	69 (39.7)
Unknown	24 (13.8)
<b>Prior Systemic treatment – n (%)</b>	12 (6.9)
Adjuvant Immunotherapy	6 (3.4)
Adjuvant Targeted therapy	4 (2.2)
Other	3 (1.7)
<b>Disease stage (AJCC8) – n (%)</b>	
IIIB	52 (29.9)
IIIC	96 (55.2)
IIID	16 (9.2)
IV	10 (5.7)
<b>Elevated LDH level – n (%)</b>	
No	148 ( 85.1)
Yes	21 (12.1)
unknown	5 (2.9)
<b>Metastases locations – n (%)</b>	
Lymph node	147 (84.5)
Cutaneous/subcutaneous	40 (23)
Primary melanoma	8 (4.6)
Other*	1 (0.6)
<b>Neoadjuvant treatment – n (%)</b>	
Anti-PD1	129 (74.1)
Anti-PD1 + anti-CTLA-4**	45 (25.9)
<b>Number of neoadjuvant therapy cycles – median [range]</b>	3 [1-10]

\*renal distant metastasis

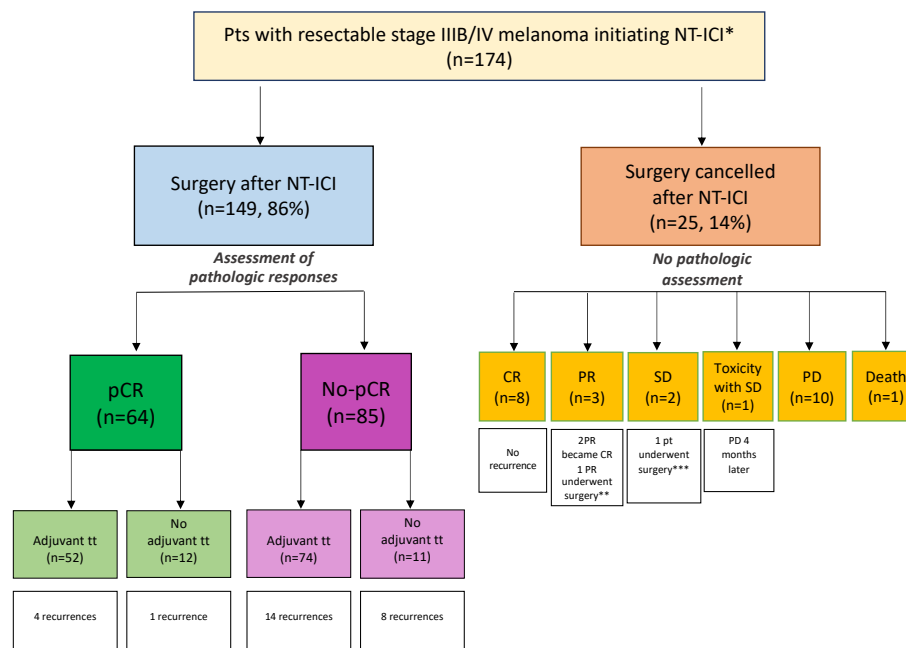
\*\* Anti-PD1 + anti-CTLA-4 was mostly Ipilimumab 1mg/kg + Nivolumab 3mg/kg (69%). ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPI NIVO, Ipilimumab + Nivolumab ; LDH lactate deshydrogenase

**Table 1: Characteristics of the patients treated with neoadjuvant treatment at baseline**

A total of 149 patients (86%) underwent surgery after NT-ICI. The median time from the first dose of NT-ICI to surgery was 1.9 months (range, 0.1-8.1). The surgeries included lymph node dissection in 147 (84.5%) patients, excision of cutaneous or subcutaneous metastases in 40 (23%) patients, renal metastasis in one patient and primary melanoma with other metastases in 8 (4.6%) patients. Twenty-three (13.2%) patients were treated for two sites.

Among the 25 patients who did not undergo surgery, 11 patients (6.3%) had a clinical or radiological response to NT-ICI, including 8 complete responses (CR) and 3 partial responses (PR). Two patients had stable disease (SD), while 10 patients (5.7%) exhibited progressive disease (PD) (5.7%). One patient died of an unknown cause and another patient had a grade 4 toxicity (myositis and myocarditis) after IPI 1mg/kg and NIVO 3mg/kg (with SD), at the time of treatment interruption (**Figure 1**).

Among the three non-operated patients with PR at the time of treatment interruption, 2 patients achieved a CR after further follow-up, and the third patient underwent surgery later for residual lesions and had a near-pCR. One patient with SD underwent surgery later for residual lesions and had a pathological non-response (pNR). Another patient with SD had no further follow-up after surgery cancellation. The patient who experienced severe toxicity with SD developed PD four months later (**Figure 1**).

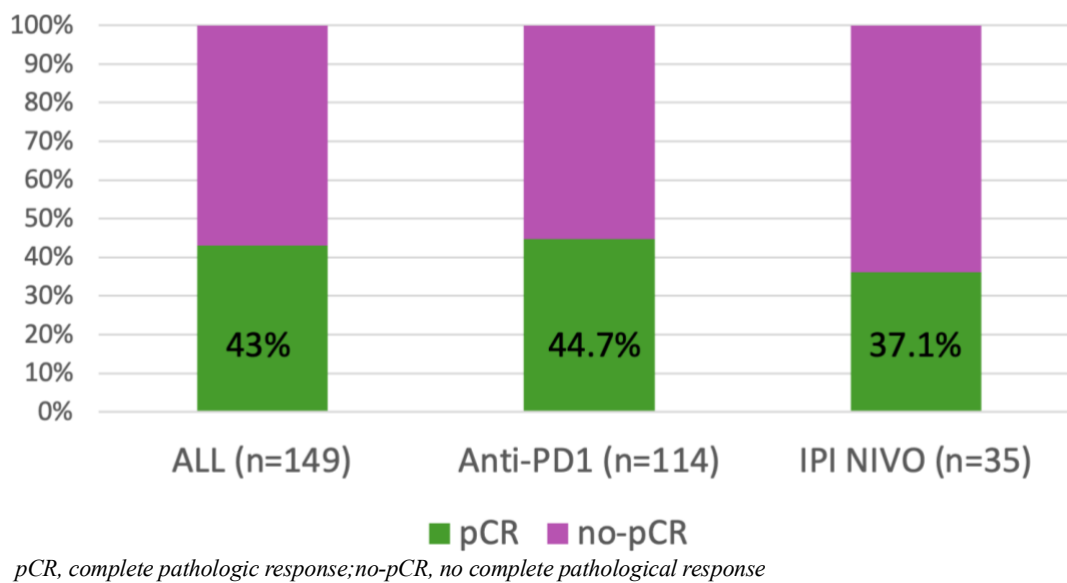


\* screened and included  
 \*\* one patient with PR underwent surgery later for residual lesions and had a near-pCR.  
 \*\*\* one patient with SD underwent surgery later for residual lesions and had a pathological non-response.  
 CR, complete response; NT-ICI, Neoadjuvant treatment with immune checkpoint inhibitors; No-pCR, no pCR; pCR, pathologic complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; pt, patient; pts, patients; SD, stable disease; tt: treatment

**Figure 1: Flowchart treatment**

## 2. Pathological responses

Pathological responses (pR) are described in **Figure 2a**. pCR was observed in 43% [95%CI= 34.9-51.3] of patients (n=64/149) among patients who underwent surgery, (44.7%; [95% CI=35.4-54.3] in patients treated with anti-PD1 (n=51) and 37.1%;[95% CI= 21.5-55.1] in patients treated with IPI-NIVO (n=13); p=0.427) (**Table 2a and Figure 2a**). It should be noted that 83 patients (47%) were treated with 3 cycles of PBZ as in SWOG S1801 trial and experienced a pCR in 49% (n=36).



**Figure 2a: Pathological responses rates to neoadjuvant treatment (n=149)**

Complete pathologic response pCR	All treatments (n=149)	Anti -PD1 (n=114)	IPI+NIVO	OR [IC95%]	p
n % [95%CI]	64 43[34,9-51,3]	51 44,7 [35,4-54,3]	13 37,1 [21,5-55,1]	0,73 [0,34-1,59]	0,427

CI, confidence interval; pCR, complete pathologic response; OR Odds ratio

**Table 2a: Complete pathological response rates (n=149)**

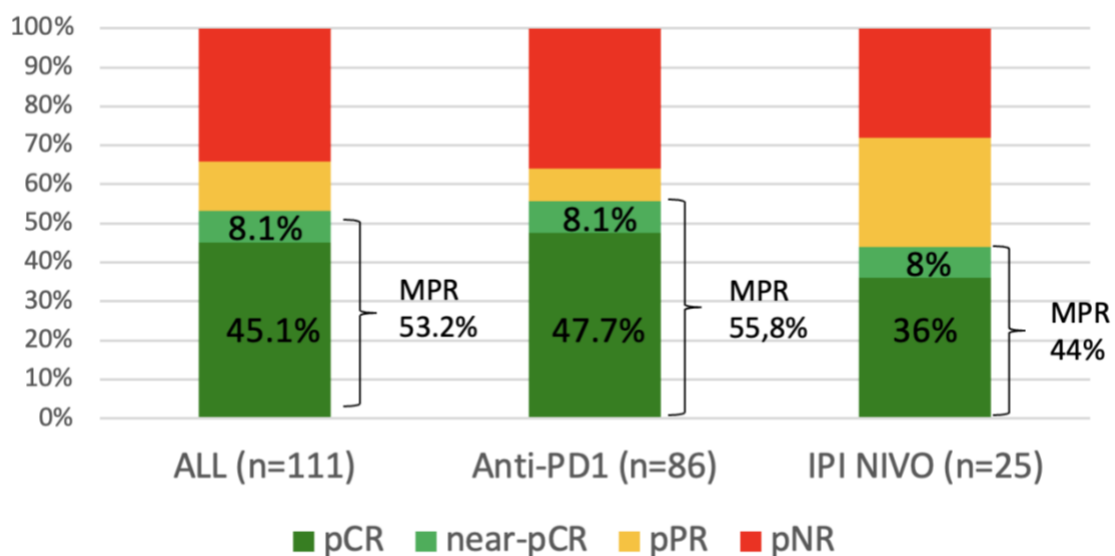
pCR rate was 38.4% in BRAF-mutated melanoma (n=28/73) and 46.3% in BRAF wild-type melanoma (n=25/54) with 24.1% and 28.8% of patients treated with IPI-NIVO on BRAF wild type and BRAF-mutated melanoma respectively.



pCR in patients with one site was 43.8% and 36.8% in patients with two sites ( $p=0.565$ ). Among patients having lymph node metastases associated or not with other metastases, the pCR rate was 45% ( $n=58/129$ ). Among patients cutaneous/subcutaneous metastases associated or not with other metastases, pCR was 32.2% ( $n=10/31/7$ ). Among patients with primary melanoma associated with other metastasis, pCR was 28.6% ( $n=2$ ) and the single patient with renal metastasis had a pCR. We noticed that, among patients having two sites of melanoma lesions treated with NT-ICI (lymph nodes, subcutaneous, primary tumor) and available pathologic reports ( $n=20$ ), there was only one discordance (5%) between two sites (pPR in the mucosal primary tumor and pCR in lymph nodes).

We did not find any factors associated with pCR (*Supplemental Table 2*).

pR according to the INMC criteria was performed in 111 patients (74.5%). 45.1% ( $n=50$ ) of the patients had a pCR and 8.1% ( $n=9$ ) had a near-pCR, yielding to a MPR rate of 53.2% ( $n=59/111$ ), among patients who underwent surgery and had the analysis according to INMC criteria. A MPR was observed in 55.8% of patients treated with anti-PD-1 ( $n=49$ ) and 44% of patients treated with IPI + NIVO ( $n=11$ ) (**Table 2b and Figure 2b**).



*pCR, complete pathologic response; near-pCR, near pathological complete response.  
pPR, pathological partial response no-pCR,; no complete pathological response*

**Figure 2b: Pathologic response according to INMC criteria (n=111)**

<b>Pathologic response (INMC criteria)</b>	All treatments (n=111)	Anti-PD1 (n=86)	IPI+NIVO (n=25)	OR [IC95%]	P
pCR – n	50	41	9		
% [95% CI]	45.1 [35.7 – 54.8]	47.7 [36.9 – 58.7]	36.0 [18.7 – 57.4]	0,62 [0,25 – 1,56]	0,302
Near-pCR – n	9	7	2		
% [95% CI]	8.1 [4.0 – 15.2]	8.1 [3.6 – 16.6]	8.0 [1.4 – 27.5]	0,98 [0,19 – 5,05]	1
pPR – n	14	7	7		
% [95% CI]	12.6 [7.3 – 20.6]	8.1 [3.6 – 16.6]	28.0 [12.9 – 49.6]	4,39 [1,37-14,09]	0,015
pNR – n	38	31	7		
% [95% CI]	34.2 [25.7 – 43.9]	36.1 [26.2 – 47.2]	28.0 [12.9 – 49.6]	0,69 [0,26-1,83]	0,455

CI, Confidence interval; pCR, complete pathologic response; near-pCR, near pathological complete response.  
pPR, pathological partial response no-pCR.; no complete pathological response

**Table 2b: Pathologic response according to INMC criteria (n=111)**

### 3. Radiological responses

Radiological assessment (CT-scan or 18F-FDG PET/CT) following NT-ICI was available for 118 (68%) patients (82 CT-scan and 80 18F-FDG PET-/CT) before after NT-ICI.

Radiologic response occurred in 59 patients (50%) including 18 patients with CR (15.3%) and 41 PR (34.7%). There were 27 SD (22.9%) and 32 PD (27.1). There was a correlation between radiological response and pathological response (Spearman correlation value = 0.734;  $p < 0.001$ ) with a positive predictive value for pCR of 91.7% when there was a radiological CR. Indeed, among patients with complete radiological response who underwent surgery 11 out of 12 (91.7%) had a pCR. Six patients did not undergo surgery (*Supplemental Table 3*). Among 64 patients with pCR, 44 have had an imaging before surgery; 25% (n=11) of patients had CR, 56.8% (n=25) had PR, 15.9% (n=7) had SD and one (4.4%) had PD.

### 4. Survival outcomes

Median follow-up was 7.2 months [range 1-85]. At the data cut-off, outcomes were not mature for DMFS and OS.

Most patients (126 of 149; 84.6%) who underwent surgery, were then treated by adjuvant treatment, with anti-PD-1 (n=119; 94.4%), IPI-NIVO (n=4; 3.2%), or targeted therapies (n=3; 2.4%).

Among patients treated with NT-anti-PD-1, 100 out of 114 (87.8%) received adjuvant treatment, mostly with anti-PD1 (n=96). A switch to IPI-NIVO was performed for 2 patients and to targeted therapies for 2 patients with BRAF<sup>mut</sup> melanoma due to pNR.

Fourteen patients (12.2%) treated with NT-anti-PD-1 did not receive adjuvant treatment, 7 (6.1%) after MPR (6 pCR and one near-pCR), and 7 after no-pCR (including 5 pNR according to INMC) in the context of a rapid recurrence (n=6) or a short follow-up (n=1).

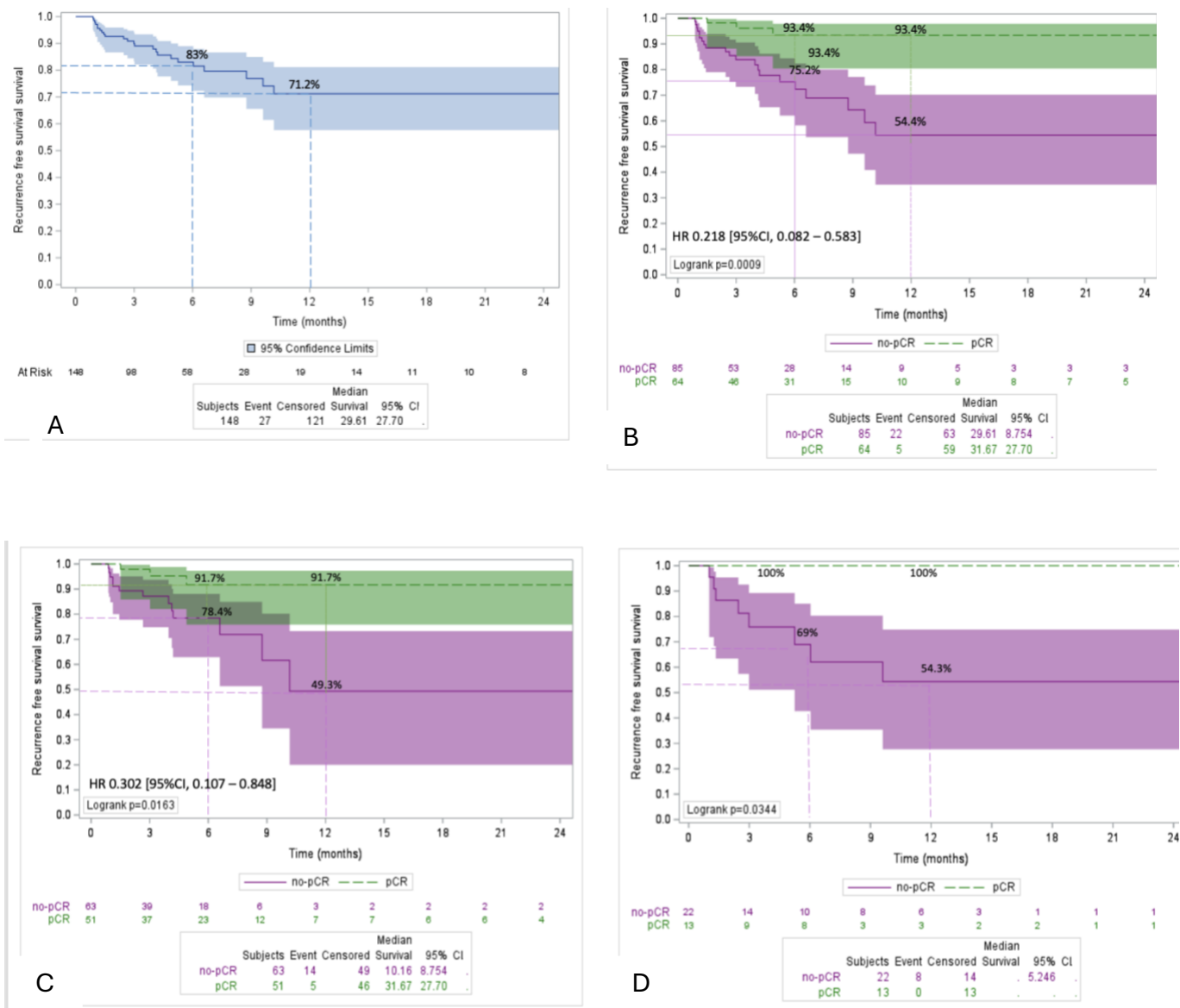
Among patients treated with NT-IPI-NIVO, 26 out of 35 (74.3%) received adjuvant treatment, mostly with anti-PD-1 (n=23). IPI-NIVO was continued for 2 patients. A switch to targeted therapies was performed for 1 patient with BRAF<sup>mut</sup> melanoma due to pPR.

Nine patients (25.7%) treated with NT-IPI-NIVO did not receive adjuvant treatment, 8 (22.9%) after MPR (6 pCR and 2 near-pCR), and one after no-pCR in the context of a rapid recurrence of the disease. At LFU, 27 recurrences (18.1%) had occurred in the 149 patients who underwent surgery after NT-ICI corresponding to 17 (63%) local recurrence and 10 distant metastases (37%).

Median RFS was 29.61 months [95%CI= 27.70–NR] (**Figure 3**). One-year RFS was 71,2% (95%CI= 58.4-81.4), including 72,9 % [95%CI=55.5-84.4] in the anti-PD-1 group, 68,0% [95%CI=44.2-83.3] in the IPI-NIVO group respectively.

There was no difference in RFS between patients treated with anti-PD1 nor IPI-NIVO ( $p=0,6638$ ). Patients with pCR had longer RFS (median RFS: 31.67 months; 95%CI= 27.70-NR) than those with no-pCR (median RFS: 29.61 months; 95%CI=8.754-NR; HR,0.218; 95%CI= 0.082- 0.583;  $p = 0.0009$ ) (**Figure 3**).

RFS according to INMC is presented in *Supplemental Figure 2*. Patients with MPR had an increased RFS compared to patients without MPR (HR: 0.123; [95%CI=0.028-0.541],  $p = 0.0005$ ).

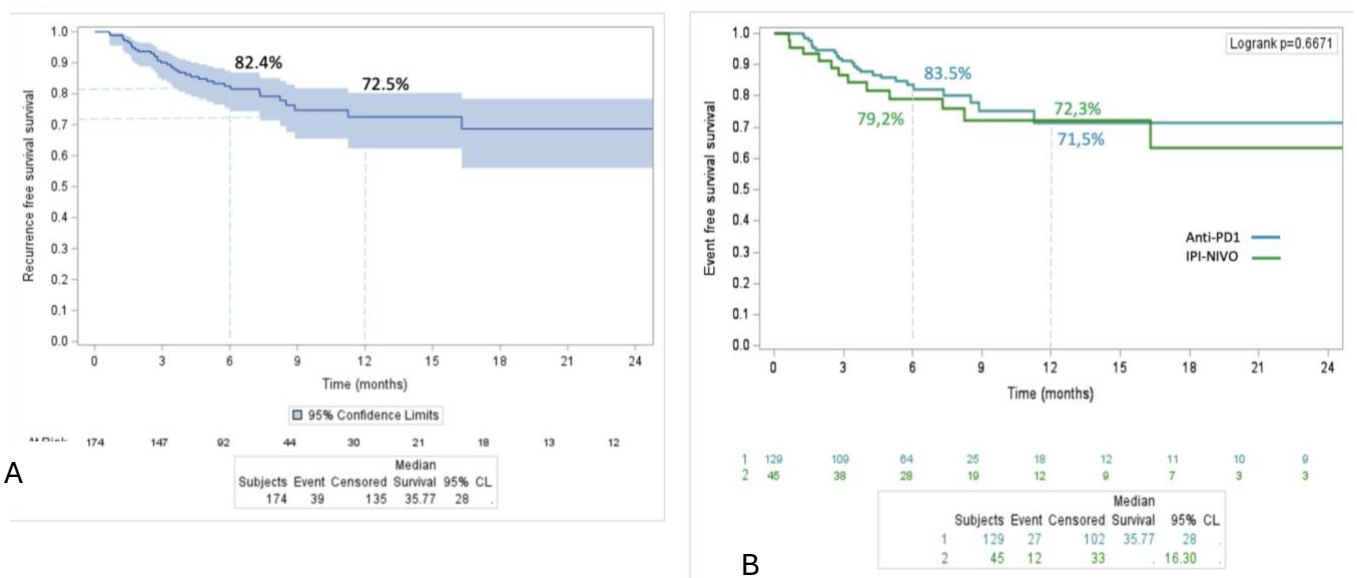


CI, confidence interval; HR, hazard ratio; no-pCR, no complete pathological response; pCR, pathological complete response

**Figure 3: Recurrence free survivals.** Kaplan–Meier curves for recurrence-free survival in the per-protocol population, which included all the patients who had undergone the scheduled surgery after neoadjuvant treatment.

- A) Recurrence-free survival (RFS) (n=149)
- B) RFS was significantly longer in the pCR group than in the no-pCR group (p= 0.0009).
- C) RFS in the group of patients treated with anti-PD1 neoadjuvant treatment who had a pCR and no-pCR (n=114).
- D) RFS in the group of patients treated with IPI-NIVO neoadjuvant treatment who had a pCR and no-pCR. There was no HR because there was no event in the group of pCR (n=35).

At last follow-up, a total of 39 events had occurred with 4 deaths. Median EFS was 35.77 months (95% CI=28 –NR) (Figure 4). EFS at 12 months was 72.5 months (95%CI=62.4-80.3) (including 71.5% [95%CI=57.7-81.5] in the anti-PD1 group and 72,3% [95%CI=54.9=83.9] in the IPI-NIVO group respectively), with no significant difference (p=0,6671; **Figure 4**).



CI, confidence interval

**Figure 4: Event free survival.** Kaplan–Meier curves for event-free survival in the intent-to-treat which included all the patients who had initiated the neoadjuvant treatment.

- A) In whole cohort (n=174).
- B) Event free survival in the group of patients treated with neoadjuvant anti-PD1 (n=129) and anti-PD-1 plus ipilimumab (n=45).

## 5. Safety

All grade immune-related adverse events (irAEs) of NT-ICI occurred in 28.7% (n=50) of patients, including grade  $\geq 3$  irAEs in 8.6% (n=15). Severe irAEs (grade  $\geq 3$ ) were observed in 3.1% (n=4) of patients treated with anti-PD-1 monotherapy and 24.4% (n=11) of patients treated with NIVO + IPI. NT-ICI with IPI-NIVO induced more irAEs grade 3 or 4 than NT-anti-PD-1 (Odd Ratio, 10.11; 95%CI =3.028 – 33.754;  $p < 0.001$ ) (Table 3).

The median time between NT-ICI initiation and onset of irAEs was 1.4 month (range, 0.3 to 5.9). All grade AEs of surgery occurred in 23 (15.4%) patients including 10 (6.7%) severe AEs (grade  $\geq 3$ ). All grade AEs of adjuvant treatment occurred in 44 (33.1%) patients including 12 (9%) grades  $\geq 3$  AEs. No new adverse events related to NIVO with or without IPI or related to targeted therapy occurred.

	All treatments	NT Anti-PD1 group	NT IPI+NIVO group	OR [IC95%]	$p$
Any adverse event related to surgery *	23 (15.4)	17 (14.9)	6 (17.1)	1.181 [0.426-3,270]	0.7500
Any grade $\geq 3$ adverse event related to surgery*	10 (6.7)	6 (5.3)	4 (11.4)	2.323 [0.616-8.753]	0.213
Any adverse event related to neoadjuvant treatment**£	50 (28.7)	25 (19.4)	25 (55.6)	5.2 [2.5 – 10.816]	<0.001
Any grade $\geq 3$ adverse event related to neoadjuvant treatment**£	15 (8.6)	4 (3.1)	11 (24.4)	10.110 [3.028 – 33.754]	<0.001
Discontinuation of neoadjuvant treatment due to toxicity **	9 (5.2)	5 (3.9)	4 (8.9)	2.420 [0.620 – 9.440]	0.203
Any adverse event related to adjuvant treatment***	44 (33.1)	33 (31.4)	11 (39.3)	1.4 [0.6 – 3.3]	0.4336
Any grade $\geq 3$ adverse event related to adjuvant treatment***	12 (9.0)	7 (6.7)	5 (17.9)	3.0 [0.9 – 10.5]	0.0771

**Table 3: Adverse events**

*Included are adverse events that were reported between the initiation of the neoadjuvant treatment and last follow-up. The safety population included all the patients who started neoadjuvant treatment (n=174). Surgery-related adverse events were assessed in all the patients who underwent surgery (n=149). Adverse events related to adjuvant treatment were assessed in all the patients who were treated with adjuvant treatment (n=126). The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0*

\*149 underwent surgery, including 114 patients after anti-PD1 and 35 after IPI-NIVO ;

\*\* 174 patients initiated neoadjuvant treatment including 129 with anti-PD1 and 45 with IPI-NIVO ;

\*\*\* 126 patients were treated with adjuvant treatment , including 100 with anti-PD1 and 26 with IPI-NIVO;

£ patients may have toxicity to neoadjuvant therapy after their withdrawal (delayed toxicity)

n, number of patients; OR, Odd Ratio.

There were patients treated with adjuvant treatment censored before the end of the adjuvant treatment.

## **Discussion**

NEOMEL is a nationwide retrospective study assessing the efficacy and safety of NT-ICI in resectable macroscopic stage III/IV melanoma in a real-life setting. Our data confirmed that NT-ICI followed by a therapeutic surgery resulted in a high rate of pCR (43%), which was translated into prolonged RFS and EFS.

In our study, the efficacy of NT-ICI aligned with that reported in the literature. The efficacy observed in our study was higher than that reported in previous phase 1-2 studies (up to 25% with anti-PD1) involving smaller patient cohorts<sup>9,10</sup>.

Specifically, pCR rate after anti-PD1 NT was like that reported in the SWOG S1801 trial, which evaluated PBZ as NT. In this trial, 38% of evaluated patients achieved pCR, and 53.3% MPR<sup>13</sup>, which were like our results (44.7% pCR and 55.8% MPR with anti-PD1). Of note, in the SWOG S1801 trial<sup>12,13</sup>, the rate of MPR was calculated for patients who underwent surgery after NT-anti-PD-1 and for whom a pathological response was available. Indeed, 154 patients were included in the NT arm among patients 137 underwent surgery after NT-ICI and 105 patients were eventually analyzed for pathological response thus leading to missing data regarding the pathological response in 32 patients (23.4%).

In our study, the pCR rates (37.1%) induced by NT IPI-NIVO and anti PD-1 were not significantly different ( $p=0,427$ ). In the NADINA phase 3 trial<sup>14</sup>, pCR was obtained in 47% of patients. It was important to note that in the NADINA trial, pathological response was assessed in all 212 NT-ICI including the 14 patients (6.6%) who did not undergo surgery<sup>14</sup>. MPR with NT-IPI-NIVO was 44% in our cohort and 59% in the NADINA trial. Of note, the rate of inefficacy, assessed with pNR, was like that reported (28% in the current study and 26.4% in the NADINA trial)<sup>14</sup>. However, we observed a higher rate of pPR (28% in our study versus 8% in the NADINA trial). We did not have clear explanation for this discrepancy, but we may suggest that the precise evaluation of tumor volume may be an important factor. In our study, the tumor may have decreased but not enough to reach pCR or near-pCR.



We observed a 50% radiological response rate (n=59/118) with 15,3% of CR which was like the objective response rate of 41% including 6% of CR in the SWOG trial and 34,8% in the NADINA trial. Furthermore, it was remarkable to note that among patients with complete radiological response who underwent surgery in our study, 11 out of 12 (91,7%) had a pCR. Overall, we may raise the hypothesis, that the occurrence of a radiological response (CR), as previously reported<sup>12,14</sup>, could predict a pathological complete response (pCR), although it may underestimate it. This could influence subsequent surgical strategies as well as adjuvant strategies. However, this hypothesis should be confirmed in larger prospective trials.

Although the number of patients with upper-limit LDH levels was similar in both studies, both cutaneous in transit and distant metastasis were more frequent in our study (23% and 5.7% versus 0%)<sup>12,14</sup>.

Furthermore, in a previous retrospective multicentre study (n=43), the pCR rate was 37% (all treatments included)<sup>17</sup>. However, the NT treatment type (anti-PD1, IPI-NIVO, targeted therapies and others) and duration varied.

Another retrospective study reported the comparison of NT-ICI (with one to two cycles of ICI) (n=41) and adjuvant treatment for resectable stage III melanoma<sup>18</sup>. Although 3-year disease-free survival did not differ significantly by treatment sequencing (NT vs. adjuvant treatment, HR: 0.56; p = 0.17), NT therapy was associated with improved 3-year DMFS (HR 0.38, p = 0.028). Among the 39 pts with evaluable pathological responses, 23 (59%) had pPR and 5 (13%) pCR, respectively. We noticed the low rate of pCR, which is probably due to the heterogeneity of NT-ICI administered in the study conducted between 2011 and 2018 with 24% of NT-IPI monotherapy and frequent single dose of NT-ICI.

In terms of prognosis, pathological response and outcomes of NT-ICI evaluated in trials and real-life studies are presented in **Table 4**<sup>10-15,17-24</sup>. pCR was associated with a prolonged RFS as reported in the literature in which pCR and MPR were translated into prolonged RFS in phase 1-3 trials and OS in phase 1-2 trials<sup>19,25-26</sup>. One-year RFS was > 90% in patients who had a pCR to NT-ICI as observed in the SWOG<sup>11</sup> and NADINA<sup>14</sup> trial.

One-year EFS (72.5%) was similar to that reported in the SWOG<sup>11</sup> and NADINA<sup>14</sup> trials (83.7%) and superior to the adjuvant arm reported in these clinical trials (57.2% in the NADINA trial).

The rate of surgery cancellation after NT-ICI was linked to either a CR or a PD or a toxic effect and indirectly reflected the efficacy or inefficacy of NT. We noticed that there were 16.3% (n=7) surgery cancellation due to complete response in a real-life study and 6.3% (n=11) in case of clinical response in our cohort whereas it was only one patient in the SWOG study and no patient reported in the NADINA trial, highlighting that patient in real-life may want to avoid surgery in case of response<sup>11-13</sup>.

In a real-life study of NT-ICI, the authors observed a higher rate of surgery cancellation (25.6% )<sup>17</sup>, as compared to 14% in our cohort which was close to 12% in the SWOG trial and 6.6%<sup>11</sup> in the NADINA trial<sup>14</sup>. It was remarkable to note that the rates of PD before surgery were low in our cohort, the NADINA trial and the SWOG S1801 trial (5.7% (n=10), 2.4% (n=5) and 8.3% (n=12, respectively).

The safety profile was acceptable with 8.6% of severe irAE due to NT-ICI, with 3.1 % and 24.4 % in anti-PD-1 and IPI NIVO subgroups, respectively. Indeed, anti-PD-1 are well tolerated and were reported to induce severe grade 3/4 irAEs in 7 % of patients (n=9) in the SWOG study<sup>11</sup> and IPI-NIVO induced 29.7 % of severe grade 3/4 irAEs in the NADINA trial<sup>14</sup>.

The rate of surgery complication was lower than reported in previous trials (severe AEs of 6.7% as compared to 14.1% in the NADINA trial) as it is frequently the case with retrospective studies trial<sup>14</sup>. No new signal of toxicities was observed.

Although the fact that there were few PD which precluded surgery, and a good safety profile highlighting the feasibility of such a neoadjuvant treatment strategy, our study showed some limitations Compared with clinical trials, population-based studies are more prone to missing data and bias by indication may also play a role in observational studies. Another limitation is pathological response because it was not systematically assessed according to the INMC recommendations<sup>15</sup>.

We will continue to extend the follow-up of the patients included in this study to further evaluate their survival curves.

Author (reference) ± Study name	Phase	Stage	Median follow up (months)	Neoadjuvant	Adjuvant treatment	Patients (n)	Surgery canceled (n)	Pathologic response (pCR ± near-pCR)	RECIST response (ORR±CR)	Any grade ≥3 adverse event during NT-ICI	2-Year RFS (%)	2-Year DFS (%)	2-Year OS (%)	
Tarhini et al. (J Immunother Cancer 2018)	I	IIIB-IIIC (resectable lymph node, in-transit, metastases)	32	IPI 3 or 10mg/kg every 3 weeks i.v for 2 doses and HDI concurrently 20 MU/ m2/d, i.v. 5 d/wk for 4 weeks followed by 10 MU/ m2/day s.c 3 d/wk for 2 weeks	IPI 3 or 10 mg/kg i.v. for 2 doses and HDI at the same s.c. dose for 46 additional weeks	30	NA	pCR:32% (9/28) near-pCR:7.1% (2/28) evaluable for 28 patients	ORR: 36%	25 events*	60.7% at 32 months PFS 79% at 12 months	NA	89	
Najjar et al. (Clin Cancer Res 2021)	Ib/II	IIIB-C,IV (resectable lymph node, in-transit, metastases, or distant metastases)	RFS : 29.17 OS : 37.87	PBZ 200 mg i.v. for 2 doses and HDI 20 MU/ m <sup>2</sup> /d i.v., 5d/wk for 4 weeks followed by 10 MU/m <sup>2</sup> . 3 days a week for 2 weeks	—	30	0	pCR:43% (13/30) near-pCR:13.3% (3/30)	ORR: 73.3% (CR: 23%)	46 events*	— (median RFS not reached)	NA	— (median OS not reached)	
Blank et al. (Nat Med 2018) OpACIN	Ib	IIIB-IIIC (lymph node metastases only)	25.6	Two courses IPI 3 mg/kg + nivolumab 1mg/kg every 3 weeks pre-surgery	IPI 3 mg/kg and NIVO 1 mg/kg every 3 weeks for 2 doses	10	0	pCR:33.3% (3/9) near pCR: 33.3% (3/9)	NA	90%	80	NA	90	
Rozerman et al. (Lancet Oncol 2019) OpACIN-neo	II	III (lymph node metastases only)	46.8	IPI 3 mg/kg plus NIVO 1 mg/kg i.v. once every 3 weeks for 2 doses	—	30	0	pCR=47% near-pCR= 23%	ORR=63% (CR:7%)	40%	90	—	93	
				IPI 1 mg/kg plus NIVO 3 mg/kg i.v. once every 3 weeks for 2 doses	—	30	1	pCR= 57% near-pCR= 7%	ORR= 57% (CR:10%)	20%	78	—	95	
				IPI 3 mg/kg i.v. once every 3 weeks for 2 doses followed by 2 NIVO 3 mg/kg i.v. once every 2 weeks	—	26	2	pCR= 23% near-pCR= 23%	ORR 35% (CR:4%)	50%	83	—	96	
Huang et al. (Nat Med 2019)	Ib	IIIB-C, IV	25 months after surgery	PBZ 200 mg i.v., single dose	PBZ 200 mg i.v. every 3 weeks for up to 1 year	29	NA	pCR:18.5% (5/27) near-pCR:11.1% (3/27)	NA (3 tumor shrinkage ≥ 20% /6)	7 events*	NA 1-year DFS : 63%	NA	NA	
Amaria et al. (Nature 2022)	II	IIIB-IIID, IV	24.4	Relatlimab 160 mg and nivolumab 480 mg i.v. once every 4 weeks for two doses	Relatlimab 160 mg i.v. and nivolumab 480 mg i.v. every 4 weeks for 10 doses	30	1	pCR:57% near-pCR:7%	ORR :57%	26%	82	NA	88	
Dummer et al. (Nat Med 2021)	II	IIIB-C-IVM1a	63.3	Intralesional T-VEC for 6 cycles.	—	76	0	pCR:17.1%	5.5% presurgery, (12.3% Postsurgery)	5.5% presurgery, (12.3% Postsurgery)	29.5	50.3% at 3 years	33.7	88.9
				—	—	74	0	—	(5.8% Postsurgery)	(5.8% Postsurgery)	16.5	32.7% at 3 years	19.5	77.4
Reijers et al. (Nature Med 2022) PRADO	II	IIIB-IIID (lymph node metastases only)	28.1	IPI 1mg/kg+ NIVO 3mg/kg i.v. once every 3 weeks for 2 doses	—	99	9	pCR :49% (48/99) nearpCR:12% (12/99)	ORR: 45% (CR:14%)	22%	85	89	95	
Amaria et al. (Nat Med 2018)	II	IIIB-C,IV	15	NIVO 3mg/kg i.v. every 2 weeks up to 4	NIVO 3 mg/kg i.v. every 2 weeks for 13 doses	12	2	pCR :25%	ORR:25% (CR:25%)	8% (1/12)	PFS : 82% at 17,2 months	—	76% at 22.6 months	
			15.6	IPI 3mg/kg + NIVO 1mg/kg i.v. once every 3 weeks up to 3 doses	NIVO 3 mg/kg i.v. every 2 weeks for 13 doses	11	NA	pCR :45%	ORR:73% (CR:45%)	73% (8/11)	PFS : 58% at 22,6 months	—	91% at 17.2 months	100

Author (Year)	Study Design	Population	Intervention	Control	Primary Endpoints	Secondary Endpoints	Outcomes	Follow-up
Patel et al. (N Engl J Med 2023 and ESMO 2023) SWOG 1801	II (randomized)	IIIB-IIID, IV (resectable lymph node, in-transit, or distant metastases)	PBZ 200 mg i.v. every 3 weeks for 3 doses	PBZ 200 mg i.v. every 3 weeks for 15 doses	14.7	17	154	NA
			0	PBZ 200 mg i.v. every 3 weeks for 18 doses	NA	NA	49	NA
							72	NA
							NA	NA
							12% (including 7% due to PBZ)	NA
							2-year RFS if pCR:89%	NA
Blank et al. (N Engl J Med 2024) NADINA	III	IIIB-D (resectable lymph node metastases, resectable in-transit cutaneous metastases allowed (<3 and associated with lymph node metastases) or unknown primary melanoma)	IPI 1mg /kg + NIVO 3mg for 2 doses followed by TLND (+ excision of in-transit metastases, if present)	Adapted adjuvant treatment -if MPR: 0 -if no MPR: NIVO 480 mg for 9 cycles if BRAF WT and dabrafenib + trametinib if BRAF V600	10.6	14 patients (6.6%)	212	NA
			0	TLND with excision of in-transit metastases followed by NIVO 480 mg for 12 cycles	9.6		211	NA
							57.2 at 1 year	NA
							29.7% (only systemic treatment)	NA
							1-year RFS if pCR :95.4% if near pCR:94.1%	NA
Nardin et al. (current study) NEOMEL	Retrospective real life study	IIIB-D-IV (resectable lymph nodes and in-transit cutaneous or visceral distant metastasis +- primary melanoma)	Anti PD-1	NA	7.5	25 patients (14%)	129	NA
			Anti PD-1 + anti CTLA-4	NA**			45	NA
							ORR = 50% CR =15.3%	72.5% at 1 year
							pCR:36% near pCR:8%	NA
							24.4	NA
Kristen et al. (Ann Surg 2021)	Prospective real life study	IIIB-IV (lymph nodes and in-transit metastases)	Anti-PD1	NA	16.4	11 patients (25.9%)	16	NA
			Anti-PD1 + anti-CTLA4	NA			10	NA
			Targeted therapy	NA			14	NA
			Targeted therapy + immunotherapy	NA			1	NA
			TVEC	NA			2	NA
							pCR=1 100%	NA
							pCR =1 (50%)	NA
							Complete clinical response and radiological response: 7 (16%)	NA
							pCR =2/9 (22%)	1 year RFS if pCR : 55,1% No pCR : 33%
							pCR =4 (28%)	NA
							pCR:4 (25%)	NA
							NA	NA
							NA	NA
							10%	71% at 36 years
							3-year DFS :62%	NA
Song et al. (Ann Surg Oncol 2020)	Retrospective real life study	IIIB-D (lymph nodes and in-transit metastases)	IPI 3 or 10 mg/kg every 3 weeks, PBZ 200 mg every 3 weeks	NIVO 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks, IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg every 3 weeks	26	2 patients underwent surgery before treatment	41	NA
				Mostly one dose of ICI			35	NA
							3 patients (1.5%)	NA
							All pCR 40% pCR:20% near-pCR:5.7%	59 pCR : 96%
							103	NA
							pCR:42.7% near-pCR:18.4%	80 pCR : 96%
							ORR:52%	NA
							ORR:90%	NA
							pCR:47% near-pCR:0%	47 pCR : 79%
							51	NA
							ORR:90%	NA
							76	NA
							96	NA
							86	NA

**Table 4 :Pathological response and outcomes of NT-ICI evaluated in trials and real-life studies**

## **Conclusion:**

In this real-life study, NT-ICI was safe and resulted in high pCR among patients with resectable, macroscopic stage III or IV melanoma. Further studies are needed to explore the optimal neoadjuvant treatment strategy, along with predictive biomarkers of response<sup>27</sup> as well as the long-term outcomes of patients treated with NT-ICI. A study demonstrated as even higher 80% pCR after NT-NIVO in patients with resectable stage III melanoma with high-interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) signature<sup>28</sup>.

## References:

1. Garbe C, Amaral T, Peris K, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *European Journal of Cancer* 2022; **170**:256–84.
2. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, *et al.* Five-Year Analysis of Adjuvant Pembrolizumab or Placebo in Stage III Melanoma. *NEJM Evidence* 2022; **1**:EVIDoa2200214.
3. Larkin J, Del Vecchio M, Mandalá M, *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clinical Cancer Research* 2023; **29**:3352–61.
4. Long GV, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2024. doi:10.1056/NEJMoa2404139.
5. Bloemendal M, van Willigen WW, Bol KF, *et al.* Early Recurrence in Completely Resected IIIB and IIIC Melanoma Warrants Restaging Prior to Adjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol* 2019; **26**:3945–52.
6. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, *et al.* Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018; **24**:1655–61.
7. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science (New York, NY)* 2020; **367**: eaax0182.
8. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, *et al.* Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov* 2016; **6**:1382–99.
9. Huang AC, Orlovski RJ, Xu X, *et al.* A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med* 2019; **25**:454–61.
10. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, *et al.* Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018; **24**:1649–54.
11. Reijers ILM, Menzies AM, Van Akkooi ACJ, *et al.* Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med* 2022; **28**:1178–88.
12. Patel SP, Othus M, Chen Y, *et al.* Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2023; **388**:813–23.
13. Patel S, Othus M, Wright P, *et al.* LBA48 Pathologic response and exploratory analyses of neoadjuvant-adjuvant versus adjuvant pembrolizumab (PEM) for resectable stage IIIb-IV melanoma from SWOG S1801. *Annals of Oncology* 2023; **34**:S1288.

14. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, *et al.* Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2024; :NEJMoa2402604.
15. Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, *et al.* Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Annals of Oncology* 2018; **29**:1861-8
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45**:228–47.
17. Rhodin KE, Gaughan EM, Raman V, *et al.* Multicenter Experience with Neoadjuvant Therapy in Melanoma Highlights Heterogeneity in Contemporary Practice. *Annals of Surgery* 2023; **277**:e1306–12.
18. Song Y, Straker RJ, Xu X, *et al.* Neoadjuvant Versus Adjuvant Immune Checkpoint Blockade in the Treatment of Clinical Stage III Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2020; **27**:2915–26.
19. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, *et al.* Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med* 2021; **27**:301–9.
20. Amaria RN, Postow M, Burton EM, *et al.* Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature* 2022; **611**:155–60.
21. Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, *et al.* Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat Med* 2021; **27**:256–63.
22. Tarhini A, Lin Y, Lin H, *et al.* Neoadjuvant ipilimumab (3 mg/kg or 10 mg/kg) and high dose IFN- $\alpha$ 2b in locally/regionally advanced melanoma: safety, efficacy and impact on T-cell repertoire. *J immunotherapy cancer* 2018; **6**:112.
23. Najjar YG, McCurry D, Lin H, *et al.* Neoadjuvant Pembrolizumab and High-Dose IFN $\alpha$ -2b in Resectable Regionally Advanced Melanoma. *Clin Cancer Res* 2021; **27**:4195–204.
24. Dummer R, Gyorki DE, Hynstrom J, *et al.* Neoadjuvant talimogene laherparepvec plus surgery versus surgery alone for resectable stage IIIB-IVM1a melanoma: a randomized, open-label, phase 2 trial. *Nat Med* 2021; **27**:1789–96.
25. Rawson RV, Adhikari C, Bierman C, *et al.* Pathological response and tumour bed histopathological features correlate with survival following neoadjuvant immunotherapy in stage III melanoma. *Ann Oncol* 2021; **32**:766–77.

26. Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat Med* 2020; **26**:475–84.
27. Reijers ILM, Rao D, Versluis JM, *et al.* IFN- $\gamma$  signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma. *J Exp Med* 2023; **220**:e20221952.
28. Blank CU, Reijers ILM, Versluis JM, *et al.* LBA39 Personalized combination of neoadjuvant domatinostat, nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI) in stage IIIB-D melanoma patients (pts) stratified according to the interferon-gamma signature (IFN- $\gamma$  sign): The DONIMI study. *Annals of Oncology* 2021; **32**:S1315.





## IV. Discussion et conclusion

Ce travail de thèse (étude NEOMEL) s'est intéressé à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'immunothérapie néoadjuvante (NT-ICI), chez des patients atteints de mélanome métastatique résecable (n=174) de stade III/IV, en vie réelle. Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle menée dans 17 centres français affiliés au Groupe de cancérologie cutanée (GCC).

Les données ont été collectées via un questionnaire (disponible en annexe) adressé aux centres participants. Tous les patients, dont l'intention était de débiter une immunothérapie néoadjuvante ont été inclus, y compris ceux pour qui, la chirurgie a été annulée en raison d'une progression, de réponse radiologique, de toxicités ou de décès.

L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse histologique complète, sur la pièce opératoire. Les critères de jugement secondaire étaient, l'évaluation de la réponse selon les critères de l'International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC), la réponse radiologique pré-chirurgicale (si disponible), la tolérance du traitement ainsi que la survie sans récurrence, la survie sans récurrence à distance et la survie sans événements. L'analyse de la survie sans événements a été effectuée sur toute la cohorte, même les patients non opérés.

Parmi les 174 patients inclus et traités entre juillet 2016 et avril 2024, il y avait une majorité d'hommes (64,4%) en bon état général (statut ECOG à 0 dans 89% des cas), avec un mélanome cutané métastatique de stade IIIc, localisé principalement au niveau ganglionnaire (84,5%).

La plupart des patients ont reçu une immunothérapie par anti-PD-1 (Nivolumab ou Pembrolizumab) (n=129), avec une médiane de 3 perfusions. De manière moins fréquente, 45 patients ont été traités par une double immunothérapie associant Ipilimumab et Nivolumab, avec une médiane de 2 perfusions.

**Les résultats de notre étude montrent que l'immunothérapie néoadjuvante entraîne un taux élevé de réponse complète histologique, atteignant 43%.** Ce taux est de 44,7% pour les patients traités par anti-PD-1 et de 37,1% pour ceux recevant la combinaison IPI-NIVO. Pour les 111 patients, dont l'histologie a été analysée selon les critères de l'International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC), 55,8% des patients sous anti-PD-1 et 44% sous IPI-NIVO, ont obtenu une réponse pathologique majeure (avec entre 1 et 10% de cellules tumorales viables). Ces résultats, pour l'anti-PD1, sont comparables à ceux de l'essai de phase III SWOG S1801, où 38% des patients ont atteint une réponse pathologique complète, et 53,3% une réponse pathologique majeure.

Dans notre étude, le taux de réponse pathologique majeure observé sous IPI-NIVO (MPR=44%) n'était pas significativement plus élevé que celui des patients traités par anti-PD1 seul (MPR=55,8%). Ce taux semble inférieur à celui observé dans d'autres études néoadjuvantes avec IPI-NIVO. Dans l'essai de phase III NADINA<sup>42</sup>, 59% des patients ont présenté une MPR. Nous n'avons pas d'explications claires pour cette différence, bien que dans l'étude PRADO et NADINA, ils n'existaient pas de stade mélanome de stade IV alors que dans NEOMEL 8,9% des mélanomes de stade IV ont été traités par IPI- NIVO contre 4,7% par anti PD-1 seul ; p=0,017. Cette différence de MPR entre notre étude et l'étude NADINA pourrait être due à un biais en lien avec le faible échantillon de patients traités par IPI-NIVO dans notre étude.

Cependant, on notait dans notre étude, un taux d'inefficacité, similaire à l'étude NADINA<sup>42</sup> (28% dans notre étude contre 26,4% dans l'essai NADINA) et un taux de pPR supérieur après NT-IPI-NIVO à l'étude NADINA (28% contre 8% dans l'essai NADINA) . On pourrait faire l'hypothèse, que les patients ont eu une pPR, mais n'ont pas atteint la MPR. Ainsi, la charge tumorale pourrait être un facteur déterminant. On peut suspecter que les patients ayant une masse tumorale importante pourraient avoir une diminution de la tumeur induisant une pPR, mais insuffisante, pour atteindre une MPR au moment de la chirurgie. Cependant, ce paramètre (masse tumorale) n'était pas collecté dans l'étude.

NEOMEL n'est pas directement comparable aux deux études de vie réelle précédemment publiées, en raison de la grande diversité des schémas thérapeutiques utilisés et de leur nombre limité de patients inclus<sup>44,45</sup>.

Concernant la tolérance, les toxicités sévères de grade  $\geq 3$  liées à l'immunothérapie étaient de 3,1% dans le groupe traité par anti-PD-1 et de 24,4% dans le groupe IPI-NIVO. Ces taux sont inférieurs à ceux rapportés dans l'étude SWOG (12% d'effets indésirables de grade 3-4 sous anti-PD-1) et dans l'essai NADINA (47,2% d'effets indésirables de grade  $\geq 3$  sous IPI-NIVO). Cette différence pourrait être due au caractère rétrospectif de notre étude, ce qui peut sous-estimer la fréquence des événements indésirables.

Le taux de complications chirurgicales, principalement constituées de lymphocèles et de lymphœdèmes, était également inférieur à celui rapporté dans les essais précédents (6,7 % dans notre étude contre 14,1 % dans l'essai NADINA).

Dans notre étude, la réponse thérapeutique à l'imagerie a été observée chez 118 patients. Des examens par scanner (TDM) et/ou TEP-TDM ont été réalisés avant la chirurgie. La proportion de réponses complètes à l'imagerie était de 15 %, ce qui suggère que l'évaluation radiologique pourrait sous-estimer la réponse histologique. Toutefois, parmi les 12 patients présentant une réponse complète à l'imagerie, 11 ont également montré une réponse histologique complète, ce qui souligne une bonne valeur prédictive positive de l'imagerie<sup>39,46</sup>. Ces résultats doivent être confirmés, dans le cadre d'une étude prospective.

En termes de survie, la pCR est associée dans notre étude, à une prolongation de la survie sans récurrence quel que soit le traitement reçu, comme rapporté dans la littérature, où la pCR et la MPR ont conduit à une survie sans récurrence prolongée<sup>39,42,47</sup>.

La survie sans événement (EFS) à un an dans notre étude était de 72,5 % [IC95% 62.4-80.3], et semble inférieure à celle observée dans l'essai SWOG<sup>47</sup> (EFS à 2 ans : 72% HR=0,58 [IC 95 % 0,39-0,84], p=0,004), et dans l'essai NADINA<sup>42</sup> (EFS à un an : 83,7 % HR=0,32 [IC 99,9 % 0,15-0,66], p<0,001), comme cela est souvent le cas dans des études en vie réelle où le pronostic des patients est plus défavorable que les patients sélectionnés, dans les essais cliniques.

Bien que l'EFS semble supérieure avec la combinaison d'immunothérapie (IPI-NIVO) par rapport à l'anti-PD-1 seul dans la littérature<sup>39,42,48</sup>, notre étude, ne révèle pas de différence significative entre l'anti-PD-1 71.5% [95%CI, 57.7-81.5] et IPI-NIVO 72,3% ([95%CI, 54.9-83.9] ;p=0,6671). L'impact du type d'immunothérapie néoadjuvante, sur la survie à long terme reste à étudier dans des études comparatives.

### ***Forces et limites :***

Une des principales forces de notre étude est d'évaluer l'efficacité du traitement néoadjuvant par immunothérapie en vie réelle avec un nombre important de patients.

Cependant, plusieurs limites doivent être soulignées. Le caractère observationnel et rétrospectif de l'étude peut entraîner des données manquantes et de nombreux biais d'information. Les lectures histologiques n'ont pas toutes été réalisées selon les critères de l'INMC, ce qui peut introduire une variabilité dans l'interprétation des résultats. Les lectures radiologiques n'ont également pas été faites de manière centralisée avec les critères I-RECIST<sup>49</sup>.

Malgré ces limites, cette étude demeure la plus vaste à ce jour concernant l'évaluation de l'immunothérapie néoadjuvante dans un contexte de vie réelle.

### ***Perspectives thérapeutiques :***

Il reste difficile, de définir la meilleure stratégie néoadjuvante à adopter, compte tenu des taux de réponse déjà élevés observés avec les anti-PD-1 et des toxicités associées à la combinaison anti-PD-1 plus anti-CTLA-4. D'autres approches néoadjuvantes ont été explorées, telles que l'association des anti-PD-1 avec un anti-LAG-3<sup>50</sup>, qui montrait un taux de réponse complète comparables à ceux de la combinaison anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (environ 53%), mais avec une réduction notable des toxicités sévères (aucune toxicité de grade  $\geq 3$  dans le groupe néoadjuvant) .

Dans l'essai PRADO, il a été possible d'éviter le curage ganglionnaire chez les patients présentant une réponse pathologique majeure sur l'analyse du ganglion sentinelle. Cela suggère que la stratégie néoadjuvante pourrait, à l'avenir, permettre une désescalade des traitements chirurgicaux, réduisant ainsi la morbidité associée à la chirurgie, en fonction de la réponse à l'imagerie ou à l'analyse histologique du ganglion sentinelle, comme l'ont démontré les essais NADINA<sup>42</sup> et PRADO<sup>51</sup>.

L'identification de biomarqueurs représente une voie prometteuse pour personnaliser la stratégie thérapeutique néoadjuvante. Par exemple, l'essai DONIMI<sup>52</sup> a exploré la réponse pathologique en fonction de la signature de l'interféron, et montrait qu'une signature d'Interféron- $\gamma$  élevée au sein de la tumeur était associée à une meilleure réponse aux anti-PD-1 seuls (90% versus 30% dans le groupe avec signature interféron basse).

### ***Conclusion :***

Notre étude confirme, que l'immunothérapie néoadjuvante, dans le mélanome métastatique opérable, de stade III-IV induit un taux élevé de réponse histologique complète associé à une survie sans récurrence favorable, en vie réelle. Le profil de tolérance est acceptable, notamment avec les anti-PD-1. L'identification de biomarqueurs et l'exploration de nouvelles combinaisons thérapeutiques pourraient permettre d'optimiser les stratégies d'immunothérapie néoadjuvante.

## V. Annexes :

### ***Supplemental table and figure :***

Characteristic	Anti-PD1 (n=129)	IPI NIVO (n=45)	P-value
<b>Age (years) – median [range]</b>	69.7 [28-96]	57[24-85]	<b>0.001</b>
<b>Gender – n (%)</b>			
Male	90 (69.8)	22 (48.9)	<b>0.018</b>
Female	39 (30.2)	23 (51.1)	
<b>ECOG performance status – n (%)</b>			
0	115 (89.1)	40 (88.9)	0.999
1 or 2	14 (10.9)	5 (11.1)	
<b>Primary melanoma subtype – n (%)</b>			
Cutaneous	107 (82.9)	39 (86.7)	0.393
Acral	9 (7)	2 (4.4)	
Mucosal	0	3 (6.7)	
Unknown	13 (10.1)	1 (2.2)	
<b>Ulceration of primary melanoma – n (%)</b>			
No	51 (45.1)	21 (51.2)	0.710
Yes	56 (49.6)	17 (41.5)	
unknown	6( 5.3)	3 (7.3)	
<b>BRAF Mutation status – n (%)</b>			
Mutated	57 ( 44.2)	24 (53.3)	<b>0.033</b>
Wild type	49 (38)	20 (44.4)	
Unknown	23 (17.8)	1 (2.2)	
<b>Prior Systemic treatment – n (%)</b>	7 (5.4)	5 (11.1)	0.302
Adjuvant Immunotherapy			
Adjuvant Targeted therapy			
Other*			
<b>Disease stage (AJCC8) – n (%)</b>			
IIIB	40 (31,0)	12 (26.7)	<b>0,017</b>
IIIC	76 (58,9)	20 ( 44.4)	
IIID	7 (5.4)	9 (20)	
IV	6 (4.7)	4 (8.9)	
<b>Elevated LDH level – n (%)</b>			
No	113 (87.6)	35 (77.8)	0.448
Yes	11 (8.5)	10 (22.2)	
unknown	5 (3.9)	0	
<b>Metastases locations – n (%) **</b>			
Lymph node	108 (84.4)	39 (86.7)	
Cutaneous/subcutaneous	28 (21,7)	12 (26,7)	
Primary melanoma	4 (3.1)	4 8.9)	
Other*	1 (0,8)	0	
<b>Number of neoadjuvant therapy cycles – median [range]</b>	3 [1-10]	2 [1-6]	<b>0.007</b>

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; IPI NIVO, Ipilimumab + Nivolumab ; LDH, lactate dehydrogenase

\* renal distant metastasis

\*\* statistical analysis not done because patients may have had several metastasis locations

### **Supplemental Table 1: Characteristics of the patients at baseline according to neoadjuvant treatment.**

Variable	Univarious Model		
	OR	95% CI	p-Value
<b>Age (years)</b>	1.007	0.986-1.028	0.514
<b>Gender</b>			
Female	1	-	-
Male	0.889	0.446-1.770	0.737
<b>ECOG performance status</b>			
0	1	-	-
1-2	0.636	0.206-1.960	0.430
<b>Primary melanoma subtype</b>			
Cutaneous	1	-	-
Acral	1.423	0.340-5.950	0.626
Mucosal	1.423	0.087-23.271	0.805
Unknown	1.660	0.527-5.226	0.386
<b>Ulceration</b>			
No	1	-	-
Yes	1.172	0.570-2.410	0.666
Unknown	1.393	0.564-3.438	0.472
<b>BRAF mutation status</b>			
Mutated	1	-	-
Wild type	0.722	0.354-1.473	0.37
Unknown	1.160	0.430-3.129	0.769
<b>Prior systemic treatment</b>			
No	1	-	-
Yes	0.415	0.108-1.601	0.202
<b>Disease stage (AJCC8)</b>			
IIIB	1	-	-
IIIC	0.789	0.381-1.634	0.524
IIID	0.818	0.245-2.734	0.744
IV	0.364	0.066-1.994	0.244
<b>Elevated LDH level</b>			
No	1	-	-
Yes	1.345	0.475-3.808	0.576
Unknown	0.448	0.045-4.428	0.492
<b>Metastasis locations</b>			
Other	1	-	-
Lymph node	2.287	0.778-6.725	0.133
<b>Neoadjuvant treatment</b>			
Anti-PD1	1	-	-
IPI+ NIVO	0.730	0.335-1.590	0.428
<b>Number of neoadjuvant tt cycles</b>	0.943	0.692-1.286	0.711

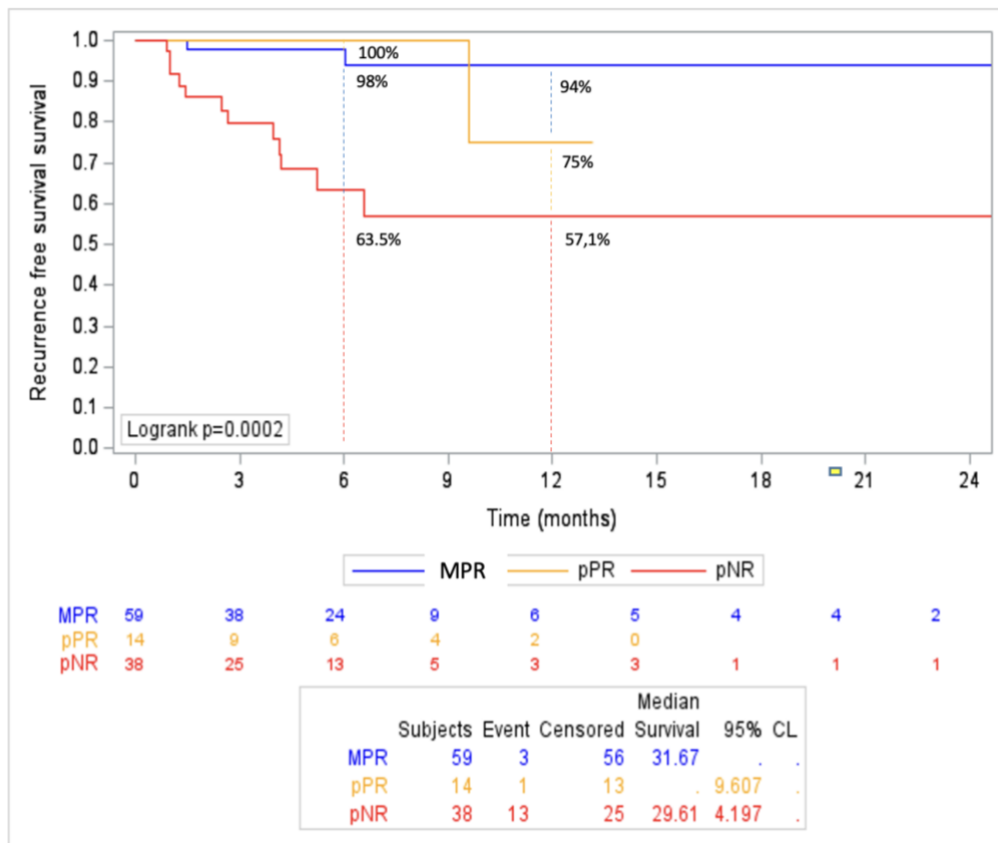
CI : Confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group ; IPI+NIVO, Ipilimumab + Nivolumab ; LDH: lactate dehydrogenase, OR: odds ratio ; tt, treatment

**Supplemental Table 2: Univariable logistic regressions for factors associated with pCR after neoadjuvant treatment (n=149).**

	Radiological response			
	CR (n=12)	PR (n=37)	SD (n=25)	PD (n=25)
<b>Pathological response</b>				
No-pCR - n(%)	1 (8.3)	12 (32.4)	18 (72)	22 (95.7)
pCR- n(%)	11 (91.7)	25 (67.6)	7 (28%)	1 (4.3)
	CR (n=9)	PR (n=27)	SD (n=16)	PD (n=18)
<b>INMC</b>				
pCR - n(%)	9 (100)	18 (66.7)	6 (37.5)	0
near-pCR - n(%)	0	3 (11.1)	0	1 (5.6)
pPR - n(%)	0	4 (14.8)	1 (6.3)	1 (5.6)
pNR - n(%)	0	2 (7.5)	9 (56.3)	16 (88.9)

CR, complete response; Near-pCR, pathological near-complete response ; no-pCR, no complete pathological response; pCR, pathological complete response; PD, progressive disease; pNR, pathological non-response; pPR, pathological partial response ; PR, partial response; SD, stable disease

**Supplemental Table 3: Radiological assessments and pathological responses (pathological complete response and INMC) following neoadjuvant treatment with immune checkpoint inhibitors.**



CI, confidence interval ; HR, hazard ratio ; INMC, International Neoadjuvant Melanoma Consortium ; MPR, major pathological response ; pNR, pathological non-response; pPR, pathological partial response

**Supplemental Figure 2: Recurrence-free survival by pathological response category (INMC).** Kaplan-Meier curves for recurrence-free survivals protocol population, which included all the patients who had undergone the scheduled surgery after neoadjuvant treatment for which we have pathological response according to INMC



## Questionnaire de l'étude :

### Étude NEOMEL : Traitement néoadjuvant par immunothérapie du mélanome métastatique opérable en vie réelle (GCC).

#### Critères d'inclusion :

- ✓ Adultes  $\geq$  18 ans
- ✓ Mélanome avancé confirmé histologiquement, stade III/stade IV opérable (primitif cutané, muqueux ou inconnu)
- ✓ Traitement par immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PD1 + anti-CTLA-4) initié en néoadjuvant, en vue d'une chirurgie ultérieure des métastases (même si la chirurgie a été annulée à cause d'une progression ou d'une réponse complète ou d'une autre raison).

#### Critères de non-inclusion :

- ✓ Mélanome uvéal
- ✓ Mélanome traité par immunothérapie néoadjuvante dans un essai clinique

Il s'agit d'une étude rétrospective évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement néoadjuvant par immunothérapie du mélanome métastatique opérable.

Les patients pour lesquels la chirurgie a été annulée (à cause d'une progression rendant la chirurgie impossible ou pour d'autres raisons) peuvent être inclus si l'objectif de départ était de faire un traitement néoadjuvant.

#### Ville de prise en charge du patient :

Code patient :      |\_|\_|      |\_|\_|      |\_| - |\_|  
                                 Centre\*      N° patient\*\*      1<sup>ère</sup> lettre nom – 1<sup>ère</sup> lettre prénom

\* Centre : 2 premières lettres du nom du centre

\*\* N° patient : 01 pour le premier patient d'un centre, 02 pour le 2<sup>ème</sup> etc...

### 1. Caractéristiques du patient

Nom (première lettre) :      Prénom : (première lettre) :

Date de naissance (mois et année de naissance) :

Sexe :     Masculin     Féminin

Stade ECOG (au moment du traitement néoadjuvant) :  0     1      $\geq$ 2

Date de diagnostic du mélanome : .13/01/2023

Mélanome primitif :

- cutané (préciser : SSM NM ALM Dubreuilh desmoplastique inclassable)  
 muqueux  primitif inconnu

Breslow :  non renseigné  non applicable (NA)

Ulcération :  oui  non  non renseigné  NA

Mutation :  BRAF V600 E ou K     NRAS     c-kit     autre (préciser): ...     non renseigné

Traitement(s) antérieur(s) :

- chirurgie du mélanome primitif  
 ganglion sentinelle

- curage
- anti-PD1 en adjuvant
- thérapies ciblées en adjuvant
- autre(s) (préciser) :

## 2. Traitement par immunothérapie néoadjuvante

Date d'introduction :

Stade du mélanome (AJCC 8) :  IIIB  IIIC  IIID  IV

Date de diagnostic de la(les) métastase(s) traitée(s) en néoadjuvant :

Type de la(les) métastase(s) :  GG (préciser aire ganglionnaire) ...  cutanée  autre (préciser) : ...

Nombre de métastases :  1  2  3  >3

LDH élevé (> N) :  Oui  Non

Type d'immunothérapie néoadjuvante :

Pembrolizumab  Nivolumab  Ipilimumab + Nivolumab

Posologie :            Nombre de cure :

Date d'interruption du traitement néoadjuvant :

Raison de l'interruption du traitement néoadjuvant :

- schéma thérapeutique initialement défini avec chirurgie de(s) métastase(s) programmée
- toxicité  progression  autre (préciser) : ...

Réponse au traitement par immunothérapie néoadjuvante :

Imagerie : date :

- progression
- stabilité
- réponse partielle (RP)
- réponse complète (RC)
- non renseigné

si *PET-TDM* : date :

- progression
- hypermétabolisme résiduel ( stable,  réponse partielle,  non évaluable)
- pas d'hypermétabolisme résiduel (réponse métabolique complète)

Chirurgie : date :

*Si chirurgie annulée (justifier (ex : RC, progression, choix du patient ou autre : ... puis → passer section 4- Suivi*

Limites de l'exérèse :

R0 (saines)  R1 (non saines microscopiquement)  R2 : (non saines macroscopiquement)

Type de chirurgie :

curage  adénectomie(s)  exérèse

Réponse histologique :

- réponse histologique complète  réponse presque complète (<10% C tumorales viables)  RP
- réponse non évaluable  pas de réponse

**Compte rendu histologique anonymisé (identité du patient remplacée par son code patient) à joindre en pièce jointe si possible**

Toxicité(s) du traitement néoadjuvant :

- Type : ... Grade (CTCAE v5) : ... date .../.../... Traitement (préciser si corticoïdes, immunosuppresseurs) : ...
- Type : ... Grade (CTCAE v5) : ... date .../.../... Traitement (préciser si corticoïdes, immunosuppresseurs) : ...  
(dupliquer si autres toxicités)

Complication(s) de la chirurgie : PAS DE TOX

- Type : ..... Grade (CTCAE v5) : ... date .../.../... Traitement (préciser) : ...
- Type : ..... Grade (CTCAE v5) : ... date .../.../... Traitement (préciser) : ...  
(dupliquer si autres complications)

**3- Traitement adjuvant**

Si pas de traitement adjuvant (justifier : progression, RC ou autre) :... puis → passer à la section 4- Suivi

Date de début : ... et fin .../.../...

Type de traitement adjuvant :

- Pembrolizumab  Nivolumab  Thérapies ciblées  Ipi + Nivo  Autre (préciser) :
- Posologie :                      Nombre de cures :

Toxicité(s) du traitement adjuvant :

- Type : ... Grade (CTCAE v5) : ... date .../.../... Traitement (préciser si corticoïdes, immunosuppresseurs) : ...
- Type : ... Grade (CTCAE v5) : ... date .../.../... Traitement (préciser si corticoïdes, immunosuppresseurs) : ...  
(dupliquer si autres toxicités)

**4- Suivi**

1<sup>ère</sup> Progression/récidive loco-régionale :

Date : .../.../...

Stade du mélanome (AJCC 8) lors de la première progression loco-régionale :

- IIIB  IIIC  IIID  IV M1a  IV M1b  IV M1c  IV M1d

Localisation(s) de la (les) métastase(s) :  GG  cutanée  autre (préciser) : ...

1<sup>ère</sup> Progression/récidive à distance :

Date : .../.../...

Stade du mélanome (AJCC 8) lors de la première progression à distance :

- IV M1a  IV M1b  IV M1c  IV M1d

Localisation(s) de la (les) métastase(s) à distance :  GG  cutanée  autre (préciser) : ...

Traitement(s) ultérieur(s) après progression/récidive :

Type de traitement : anti-PD1, Ipi + Nivo, thérapies ciblées, radiothérapie, chirurgie, essais (préciser), chimiothérapie, autres (préciser).

Type de traitement (préciser) : ...

- Adjuvant (A)  Métastatique non résécable (M)

Dates de début : .../.../... et fin .../.../...,

Réponse :  RC  RP  Stabilité  Progression

Toxicité (type et grade 1-5) : ...

Type de traitement (préciser): ...

- (A)  (M)

Dates de début : .../.../... et fin .../.../...,

Réponse :  RC  RP  Stabilité  Progression

Toxicité (type et grade 1-5) : ...

Type de traitement (préciser):

(A)  (M)

Dates de début : .../.../... et fin .../.../...,

Réponse :  RC  RP  Stabilité  Progression

Toxicité (type et grade 1-5) : ...

(dupliquer si autre ligne de traitement)

Date des dernières nouvelles :

Statut de la maladie aux dernières nouvelles :

RC  RP  Stabilité  Progression

Statut du patient aux dernières nouvelles :

Vivant  Décédé



## Bibliographie :

- 1 Cancérologie - 4e édition actualisée - R2C [WWW Document]. Éditions Med-Line. URL <https://www.med-line.fr/catalogue/cancerologie-4e-edition-actualisee-r2c/>
- 2 Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [WWW Document]. URL <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
- 3 Avril M-F, Bahadoran P, Cabaret O, *et al.* Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2015; **142**:26–36.
- 4 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer* 2005; **41**:28–44.
- 5 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer* 2005; **41**:45–60.
- 6 SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [WWW Document]. URL <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
- 7 Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; **182**:572–5.
- 8 Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, *et al.* The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; **45**:3012–7.
- 9 Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2017; **67**:472–92.
- 10 Ss A, U K, E G, *et al.* LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2009; **45**. doi:10.1016/j.ejca.2009.04.016.
- 11 Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Mélanome cutané. Santé publique France, 2021.
- 12 Garbe C, Amaral T, Peris K, *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *European Journal of Cancer* 2022; **170**:256–84.
- 13 Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, *et al.* Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects. *Oncologist* 2011; **16**:5–24.

- 14 Fridman WH. Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme ? *Bulletin du Cancer* 2016; **103**:S122–6.
- 15 Coley WB. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the *Streptococcus erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*). *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1910; **3**:1–48.
- 16 RICCI SB, CERCHIARI U. Spontaneous regression of malignant tumors: Importance of the immune system and other factors (Review). *Oncol Lett* 2010; **1**:941–5.
- 17 SUTTON R. An unusual variety of vitiligo (leucoderma acquisitum centrifugum). *J Cutan Dis* 1916; **34**.
- 18 Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM, *et al.* Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 1983; **9**:689–96.
- 19 Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; **357**:1777–89.
- 20 Aubin.F Les immunothérapies dans le mélanome [WWW Document]. *Dermatologie Pratique*. 2011.URL <https://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/les-immunotherapies-dans-le-melanome>
- 21 F P, Cm N, Mi C, P P. The Role of Tumor Microenvironment in Pancreatic Cancer Immunotherapy: Current Status and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences* 2024; **25**. doi:10.3390/ijms25179555.
- 22 Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoediting. *Annual Review of Immunology* 2004; **22**:329–60.
- 23 Fridman WH, Teillaud J-L. De la traversée du désert au prix Nobel de Physiologie ou Médecine décerné à James Allison et Tasuku Honjo : la longue marche de l'immunothérapie des cancers - Entretien avec Wolf Hervé Fridman. *Med Sci (Paris)* 2019; **35**:367–73.
- 24 Maio M, Grob J-J, Aamdal S, *et al.* Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *JCO* 2015; **33**:1191–6.
- 25 Schachter J, Ribas A, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet* 2017; **390**:1853–62.
- 26 Robert C, Long GV, Brady B, *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**:320–30.
- 27 Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, *et al.* Safety and clinical activity of combined PD-1 (nivolumab) and CTLA-4 (ipilimumab) blockade in advanced melanoma patients. *N Engl J Med* 2013; **369**:122–33.
- 28 Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, *et al.* Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*; **0**. doi:10.1056/NEJMoa2407417.

- 29 Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, *et al.* Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial—ECOG-ACRIN EA6134. *JCO* 2023; **41**:186–97.
- 30 Eggermont AMM, Blank CU, Mandalá M, *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; **22**:643–54.
- 31 Ascierto PA, Vecchio MD, Mandalá M, *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020; **21**:1465–77.
- 32 Long GV, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **377**:1813–23.
- 33 Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, *et al.* Five-Year Analysis of Adjuvant Pembrolizumab or Placebo in Stage III Melanoma. *NEJM Evidence* 2022; **1**:EVIDoA2200214.
- 34 Larkin J, Del Vecchio M, Mandalá M, *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. *Clinical Cancer Research* 2023; **29**:3352–61.
- 35 Dummer R, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2020; **383**:1139–48.
- 36 Liu J, Blake SJ, Yong MCR, *et al.* Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov* 2016; **6**:1382–99.
- 37 Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, *et al.* Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018; **24**:1649–54.
- 38 Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, *et al.* Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018; **24**:1655–61.
- 39 Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, *et al.* Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med* 2021; **27**:301–9.
- 40 Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, *et al.* Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Annals of Oncology* 2018; **29**:1861–8.
- 41 Patel S, Othus M, Wright P, *et al.* LBA48 Pathologic response and exploratory analyses of neoadjuvant-adjuvant versus adjuvant pembrolizumab (PEM) for resectable stage IIIB-IV melanoma from SWOG S1801. *Annals of Oncology* 2023; **34**:S1288.
- 42 Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, *et al.* Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2024; :NEJMoa2402604.



- 43 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [WWW Document]. URL [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60)
- 44 Rhodin KE, Gaughan EM, Raman V, *et al.* Multicenter Experience with Neoadjuvant Therapy in Melanoma Highlights Heterogeneity in Contemporary Practice. *Annals of Surgery* 2023; **277**:e1306–12.
- 45 Song Y, Straker RJ, Xu X, *et al.* Neoadjuvant Versus Adjuvant Immune Checkpoint Blockade in the Treatment of Clinical Stage III Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2020; **27**:2915–26.
- 46 De Barros E Silva MJ, Tavares MC, Lima JPSN, *et al.* Combined EORTC FDG-PET/CT and RECIST 1.1 response criteria and prediction of pathological response to neoadjuvant nivolumab and ipilimumab for clinical stage III melanoma. *JCO* 2024; **42**:9590–9590.
- 47 Patel SP, Othus M, Chen Y, *et al.* Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2023; **388**:813–23.
- 48 Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, *et al.* Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat Med* 2021; **27**:256–63.
- 49 Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology* 2017; **18**:e143–52.
- 50 Amaria RN, Postow MA, Tetzlaff MT, *et al.* Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients (pts) with resectable clinical stage III melanoma. *JCO* 2021; **39**:9502–9502.
- 51 Reijers ILM, Menzies AM, Van Akkooi ACJ, *et al.* Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med* 2022; **28**:1178–88.
- 52 Reijers ILM, Rao D, Versluis JM, *et al.* IFN- $\gamma$  signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma. *J Exp Med* 2023; **220**:e20221952.

# Table des matières

<b>I. LISTE DES ABREVIATIONS:</b> .....	<b>3</b>
<b>II. INTRODUCTION:</b> .....	<b>5</b>
A. MELANOME ET EPIDEMIOLOGIE .....	5
B. CLASSIFICATION DU MELANOME.....	7
C. LA REVOLUTION IMMUNOTHERAPIE.....	8
D. DE L'IMMUNOTHERAPIE ADJUVANTE AU NEOADJUVANT .....	14
<b>III. CORPUS DE ARTICLE</b> .....	<b>17</b>
<i>Abstract</i> :.....	18
<i>Questions</i> .....	19
<i>Introduction</i> .....	20
<i>Material and methods</i> :.....	21
<i>Results</i> .....	24
<i>Discussion</i> .....	35
<i>Conclusion</i> .....	40
<i>References</i> : .....	41
<b>IV. DISCUSSION ET CONCLUSION</b> .....	<b>45</b>
<b>V. ANNEXES :</b> .....	<b>49</b>
<i>Questionnaire de l'étude</i> : .....	52
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>57</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>61</b>



## RÉSUMÉ

---

Nom – Prénom : CAVALIERI Charlotte

Thèse soutenue le : 8 novembre 2024

Titre de la thèse : L'immunothérapie néoadjuvante dans le mélanome résecable de stade III/IV : une étude rétrospective nationale en vie réelle (NEOMEL).

Résumé :

**Introduction** : Le mélanome représente un des cancers les plus agressifs. Depuis l'introduction de l'immunothérapie adjuvante (IA) en 2018, le pronostic des mélanomes métastatiques opérables de stade IIIb à IV s'est amélioré. Cependant, le taux de rechute reste fréquent. Dans ce contexte l'immunothérapie néoadjuvante (IN), avant la chirurgie des métastases, s'est développée, mais reste peu étudiée en vie réelle

**Méthodes** : Nous avons mené avec le groupe de Cancérologie Cutanée de la Société Française de Dermatologie, une étude en vie réelle observationnelle, rétrospective afin d'évaluer l'efficacité, et la tolérance de l'IN. Tous les patients (pts) présentant un mélanome de stade III/IV résecable étaient inclus si l'intention du traitement était néoadjuvante. Le critère de jugement principal était la réponse pathologique complète (pCR). Les critères secondaires étaient la réponse pathologique selon les critères de l'International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC), la survie sans récurrence (RFS), la survie sans événement (EFS), la réponse radiologique avant chirurgie, et la tolérance incluant les effets indésirables (irAES) de grade  $\geq 3$ .

**Résultats** ; 174 pts provenant de 17 centres ayant eu une immunothérapie en intention néoadjuvante entre juillet 2016 et avril 2024 étaient inclus. L'âge médian était 67,3 ans. La majorité était des hommes (n=112, 64,4%), avec un mélanome métastatique stade IIIb de l'AJCC (n=97, 55,7%). Une mutation BRAF V<sup>600</sup> était retrouvée dans 46,6% (n=81) des mélanomes. L'IN utilisée était les anticorps anti-PD1 (n=129, 74,1%), et la combinaison anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) + anti PD-1 (nivolumab) (IPI+NIVO) dans 25,9% des cas (n=45) avec une médiane de 3 perfusions (1-10). Parmi les 174 pts inclus 14% (n=25) n'ont pas eu de chirurgie, en raison d'une progression (n=10; 5,7%), une réponse clinique ou radiologique (n=11 ; 6,3%), une stabilité (n=2), une toxicité (n=1) et un décès. Le taux de réponse pathologique majeure (complète + presque complète) était de 53,2 %. Les taux de pCR pour l'anti-PD-1 étaient de 44,7 % (IC95 % = 35,4-54,3) et de 37,1 % (IC95 % = 21,5-55,1) pour l'IPI-NIVO (p = 0,427). Les irAES sévères étaient observés chez 3,1% des pts (n=4) traités par anti PD-1 et 24,4% (n=11) sous IPI+NIVO. Après un suivi médian de 7,2 mois (1-85), la RFS médiane était de 29,6 mois (95%CI = 27,70- not reached (NR)). Les patients avec une pCR présentaient une RFS supérieure aux pts sans pCR (HR 0,218 ; 95%CI, 0,082-0,583, p = 0.0009). L'EFS estimée était de 35,7 mois (IC95 % = 28-NR).

**Conclusion** : L'immunothérapie néoadjuvante en vie réelle confirme un taux de réponse histologique et radiologique élevés. Les anti PD-1 seul étaient associés à un meilleur profil de tolérance. Ces résultats doivent être cependant confirmés sur des séries de patients plus importantes.

Mots clés : Immunothérapie néoadjuvante; mélanome métastatique, réponse pathologique, vie réelle, Ipilimumab, Pembrolizumab