

Mélanome métastatique : prise en charge en 2024

Dr Sandrine Monestier

PH service de Dermatologie

CHU Timone, Marseille

26 mars 2024

Hôpitaux
Universitaires
de Marseille | **ap.**
hm



**Hôpitaux
de Provence**
Groupement Hospitalier
et Universitaire des Bouches-du-Rhône

Liens d'intérêts

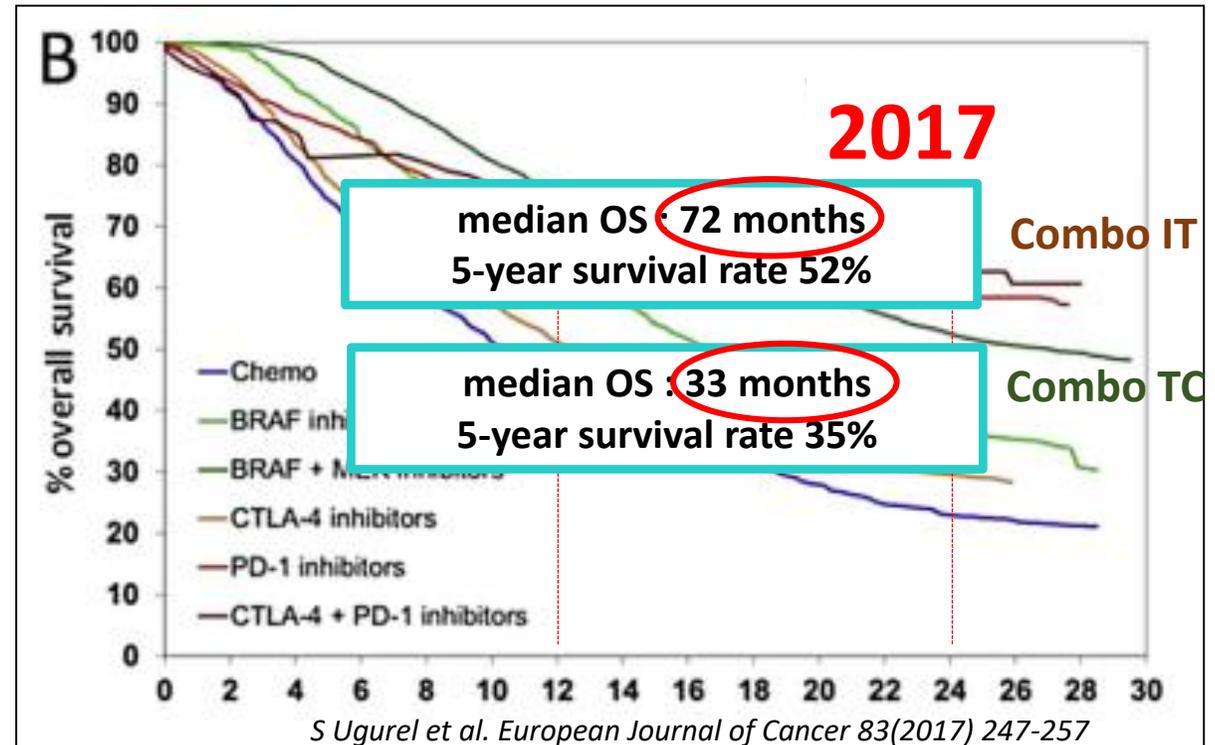
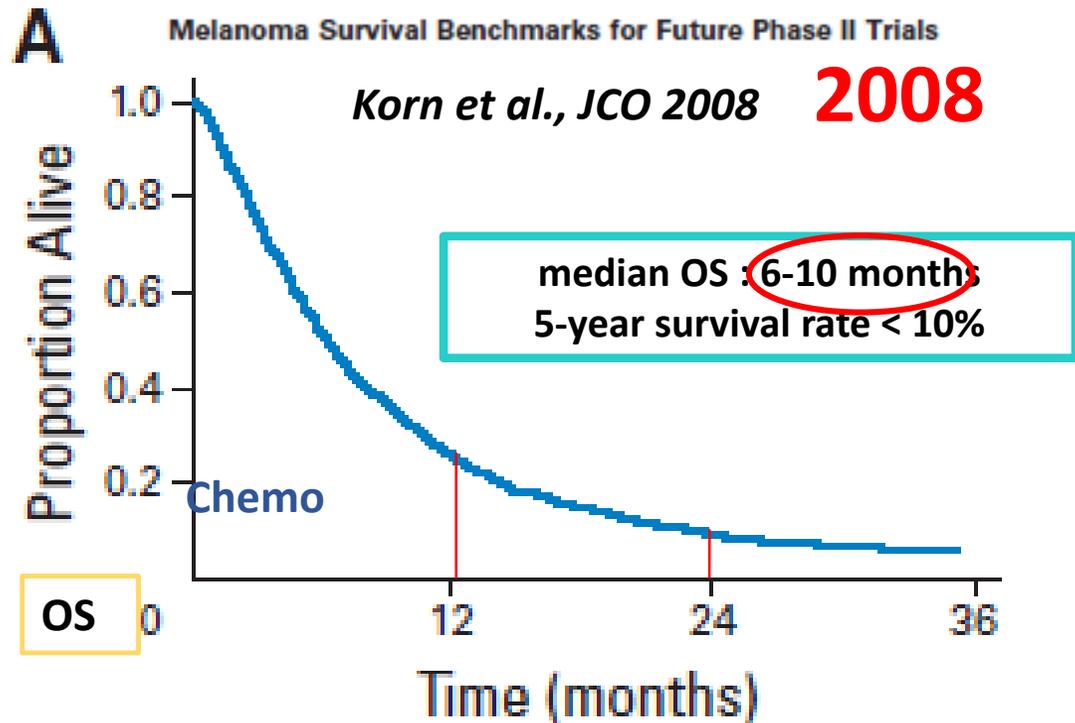
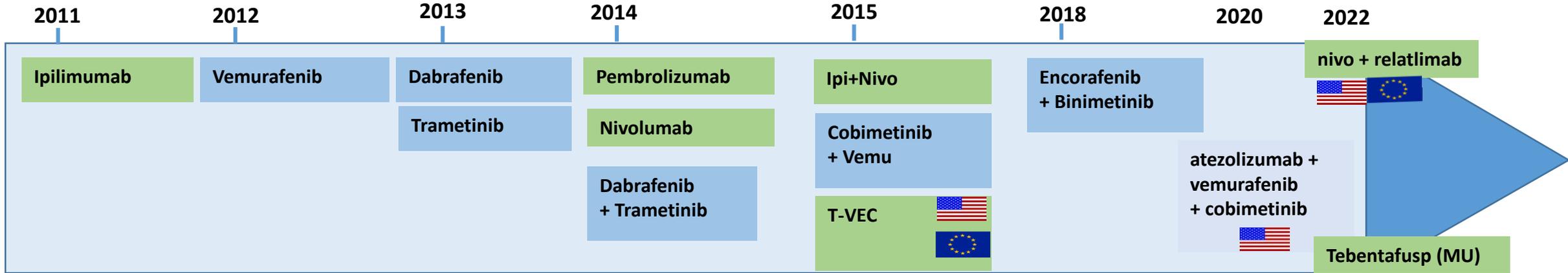
*Au cours des 5 dernières années,
avec les sociétés pharmaceutiques suivantes*

- *Boards, présentations, congrès :*

BMS, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi, Novartis

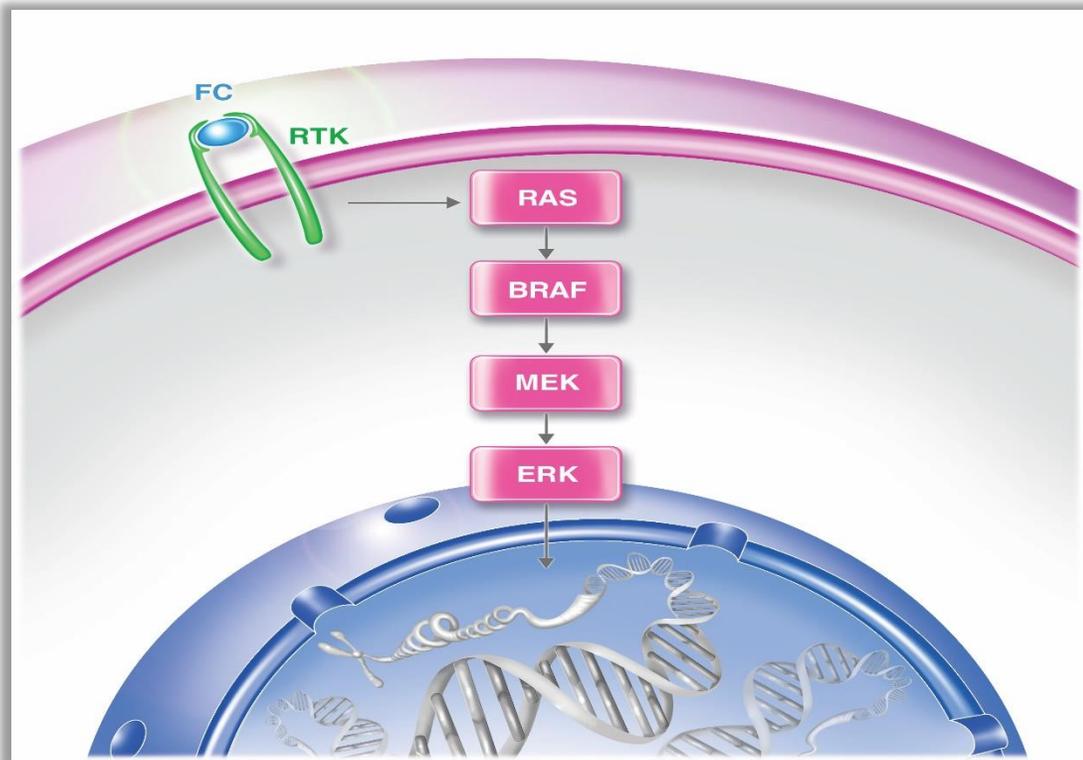
- *Recherche clinique ...*

Avancées thérapeutiques dans le Mélanome Métastatique



Thérapies ciblées et mélanome : combinaisons BRAFi + MEKi

- ✓ mélanome métastatique avec mutation BRAF V600



BRAF-INH

VEMURAFENIB (ZELBORAF®)
DABRAFENIB (TAFINLAR®)
ENCORAFENIB (BRAFTOVI)

MEK-INH

COBIMETINIB (COTELLIC®)
TRAMETINIB (MEKINIST®)
BINIMETINIB (MEKTOVI)

BRAFi / MEKi

VEMURAFENIB / COBIMETINIB
DABRAFENIB / TRAMETINIB
ENCORAFENIB / BINIMETINIB



Take-Home Messages Thérapies Ciblées

- ☹️ seulement si mutation BRAF (\approx 40% des mm cutanés)
- 😊 combinaison BRAFi + MEKi >>> ~~monothérapie BRAFi~~
- 😊 **action rapide (symptômes++)**
- 😊 ORR : 65-70% en 1^{ère} ligne
- 😊 allonge Survie Globale
 - OS 5 ans \approx 35%
- 😊 3 « concurrents » : efficacité idem /tolérance \neq
- ☹️ bcp moins bon si LDH >N / ECOG PS>1 / masse tumorale ++
- ☹️ **échappement ++**
 - 50% à 1 an
 - 80% à 5 ans

MÉDICAMENTS CIBLANT BRAE EN MONOTHÉRAPIE : VÉMURAFÉNIB, DABRAFÉNIB MÉDICAMENTS CIBLANT BRAE OU MEK EN ASSOCIATION : VÉMURAFÉNIB + COBIMÉTINIB, DABRAFÉNIB + TRAMÉTINIB

/Anticancéreux par voie orale : informer,
prévenir et gérer leurs effets indésirables

TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QTc SOUS ANTI-BRAF

- >>> Allongement de la durée de l'intervalle QTc > 500 ms sur au moins 2 tracés électrocardiographiques (grade 3) :
 - interrompre l'IPK jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 (QTc ≤ 450 ms) ou à la valeur de base, puis reprendre au palier de dose inférieur ;
 - en cas de réapparition, le traitement par IPK doit être interrompu jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , puis repris au palier de dose inférieur ;
 - arrêter définitivement l'IPK en cas de troisième apparition d'une toxicité de grade ≥ 3 .
- >>> Allongement de la durée de l'intervalle QTc > 500 ms et allongement de plus de 60 ms par rapport à l'ECG de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire, ou arythmie sévère (grade 4) :
 - arrêter définitivement l'IPK ;
 - compte tenu de la gravité de cet événement d'une part et de l'apport thérapeutique des inhibiteurs de BRAE d'autre part, l'utilisation d'un autre inhibiteur de BRAE ne doit être envisagée qu'avec prudence en l'absence de données disponibles.

DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE SOUS INHIBITEUR DE MEK

- >>> En cas d'apparition de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque
 - Il est recommandé de mesurer le BNP (ou NT-proBNP) pour orienter le diagnostic et d'adresser le patient à un cardiologue lorsque celui-ci est élevé par rapport aux valeurs normales pour la réalisation d'une échographie cardiaque.
- >>> En cas d'altération asymptomatique de la FEVG
 - En cas d'altération de la FEVG à l'échographie cardiaque, celle-ci doit être confirmée par une seconde échographie après un délai de 2 à 3 semaines.
 - Si l'altération de la FEVG est confirmée, une consultation cardiologique est préconisée et un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant un IEC et un bêtabloquant). La poursuite ou l'interruption du traitement par inhibiteur de MEK dépend du niveau d'altération de la FEVG :
 - si la FEVG > 40 %, le traitement par inhibiteur de MEK peut être poursuivi et une réévaluation cardiologique à 1 mois est recommandée ;
 - si la FEVG ≤ 40 %, l'interruption de l'inhibiteur de MEK doit être envisagée jusqu'à rétablissement de la FEVG et/ou disparition des symptômes, de façon concertée entre le cancérologue référent et le cardiologue.
- >>> En cas d'altération symptomatique de la FEVG
 - L'inhibiteur de MEK doit être interrompu. Une consultation cardiologique est préconisée, et un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant un IEC et un bêtabloquant).

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

- >>> En cas d'élévation de la tension artérielle (pression systolique > 140 mmHg et/ou pression diastolique > 90 mmHg) :
 - il est recommandé de confirmer l'hypertension par une mesure à domicile si elle est possible (automesure ou Holter tensionnel) ;
 - l'hypertension artérielle doit être prise en charge dès un stade I ;
 - le traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques et un traitement antihypertenseur en privilégiant en premier lieu l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA II en l'absence de contre-indication. L'utilisation des autres antihypertenseurs doit tenir compte des interactions médicamenteuses ; il est notamment recommandé d'éviter le vérapamil, le diltiazem, le sotalol et les diurétiques thiazidiques non associés à un épargneur potassique ;
 - une consultation cardiologique doit être envisagée en cas d'hypertension résistante malgré un traitement bien conduit, ou en cas de poussées hypertensives (une interruption de l'inhibiteur de MEK ou une réduction des doses devra alors être envisagée).

BRAFI/MEKI DANS LE MELANOME : EN RÉSUMÉ

	Encorafenib/binimétinib	Dabrafenib/Trametinib	Vemurafenib/Cobimetinib
Modalités de prise	Au cours ou en dehors des repas	A jeun 	Au cours ou en dehors des repas
Fréquence d'administration	1 prise / 2 prises	2 prises / 1 prise	2 prises / 1 prise
½ vie d'élimination (h)	7 / 9	8 / 127	51 / 44
Dosage	IGR (en cours de validation)	En routine (Bordeaux, Cochin, IGR...)	En routine (Bordeaux, Cochin, IGR...)
Principal Effet Indésirable	Nausées	Fièvre/Frissons	Phototoxicité
Effets indésirables communs	Fatigue, Perturbation du bilan hépatique, Arthralgies-Myalgies, Atteintes oculaires (rétinienne), Possible altération de la FEVG		
Suivi Ophtalmique	A l'initiation puis en fonction de la symptomatologie		
Suivi Cardiologique	FEVG à l'initiation à 1 mois puis tous les 3 mois	FEVG à l'initiation puis à la discrétion du médecin	FEVG à l'initiation puis à la discrétion du médecin

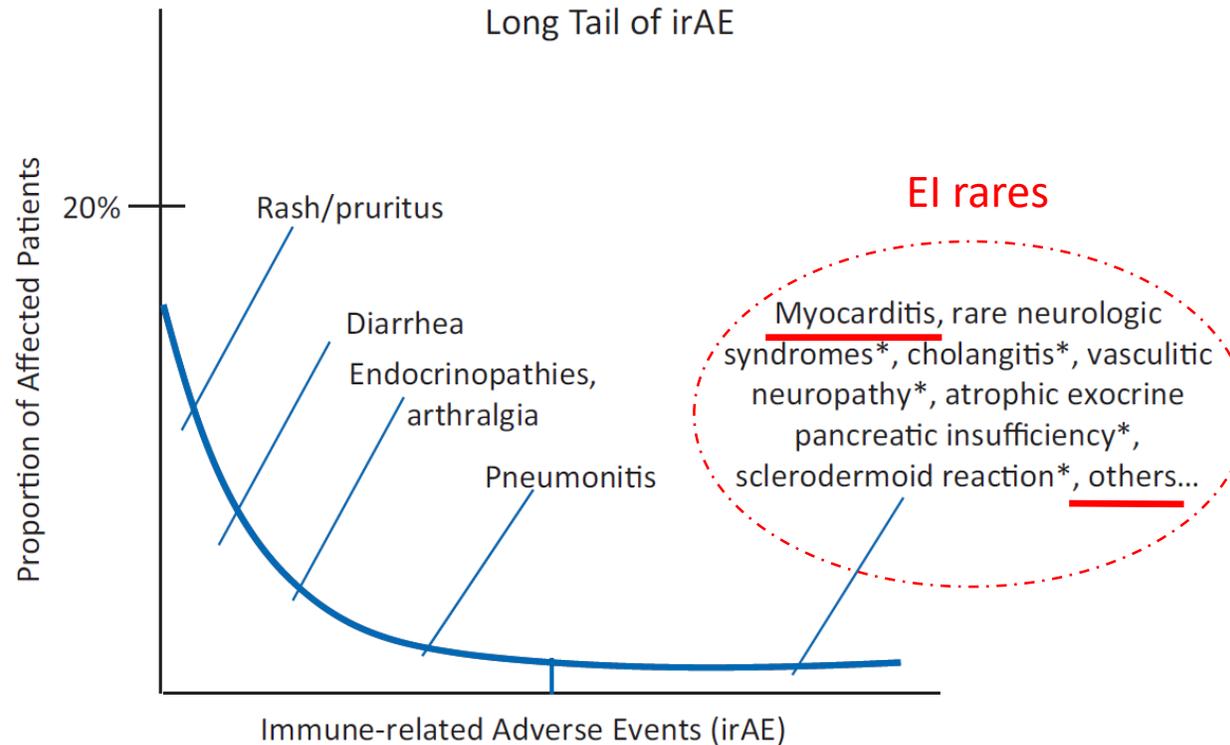
Take-Home Messages *immunothérapie anti PD1*

- 😊 pas de restriction moléculaire
- 😊 ORR 30-40% en 1^è ligne
- 😊 améliore la survie globale
 - **OS 5 ans 38- 44%**
- 😊 **tolérance “excellente”** : EI graves : 10-14%
- 😊 2 « concurrents » : efficacité et tolérance idem
Nivolumab / Pembrolizumab (voie IV)
- 😞 **pas de bon marqueur prédictif de réponse**

Take-Home Messages ipilimumab + nivolumab

- 😊 pas de restriction moléculaire
- 😊 ORR 58 % en 1^è ligne (19% de RC)
- 😊 améliore la survie globale
 - OS 5 ans 52 %
 - OS 7,5 ans 48%
- 😊 **efficacité durable**
- 😊 efficacité **métas cérébrales** (asymptomatiques) : RPic : 56%
- 😊 mm muqueux : meilleurs taux de réponse que aPD1 seul
- 😞 bénéfice survie % anti PD1 seul ??
- 😞 **toxicité élevée : EI graves 55%**
 - attention colites et hépatites
- 😞 coût financier et toxique

Effets indésirables immuns sous anti PD1



Proportion de patients affectés par un EI immun (quel que soit le grade) sous monothérapie anti PD1

IrAE et combinaison aCTLA4 + aPD1

❑ Fréquence des EI sévères (grade 3-4)

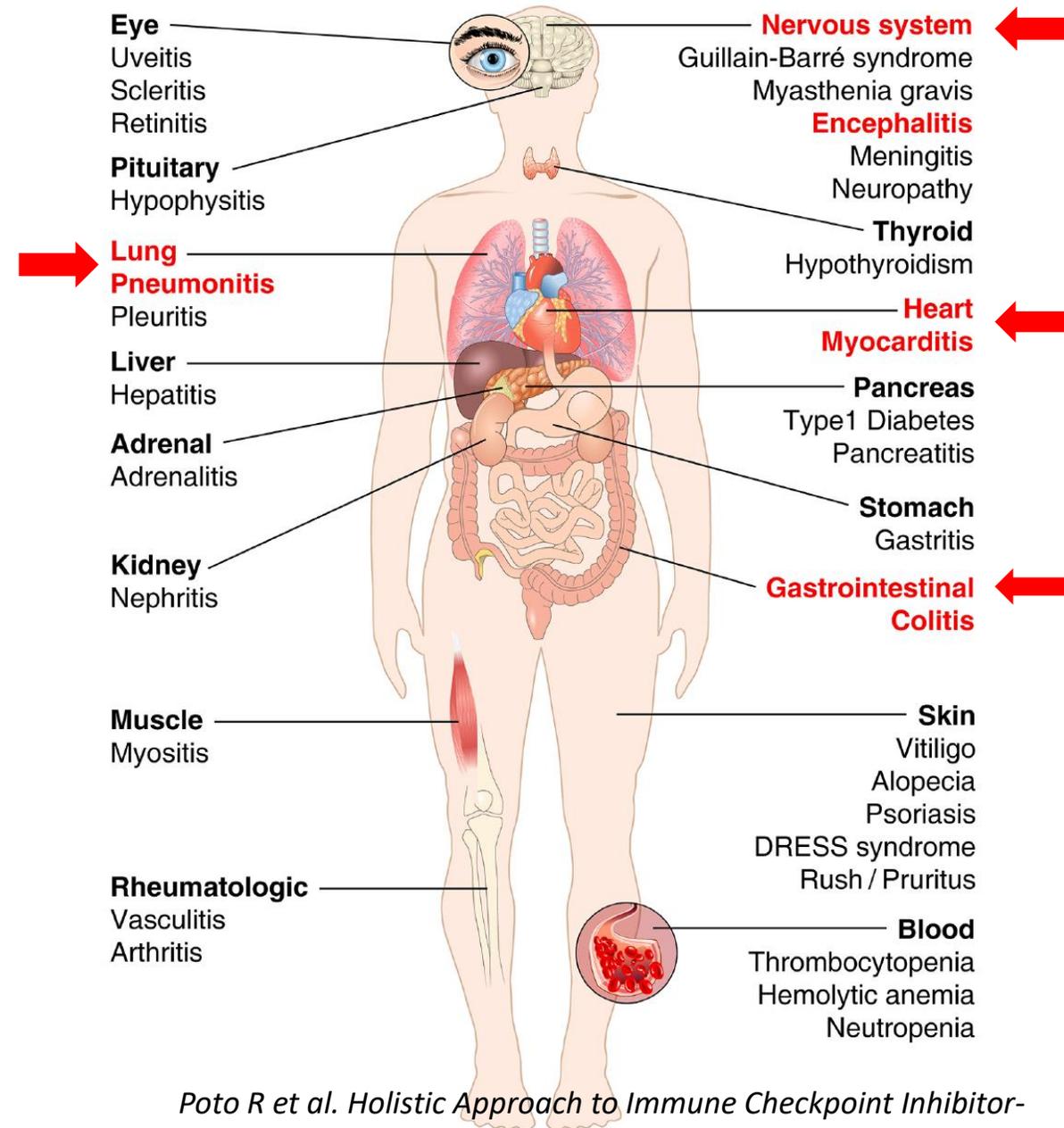
- anti-PD1 = 10-15 %
- Ipi seul = 25 %
- Ipi +nivo = 55-59 %

❑ Combinaison ipi + nivo, EI immuns :

- + fréquents
- + sévères
- délais de survenue + courts
- **danger = colite**



Immune - Related Adverse Effects Associated with Immune Checkpoint Inhibitors

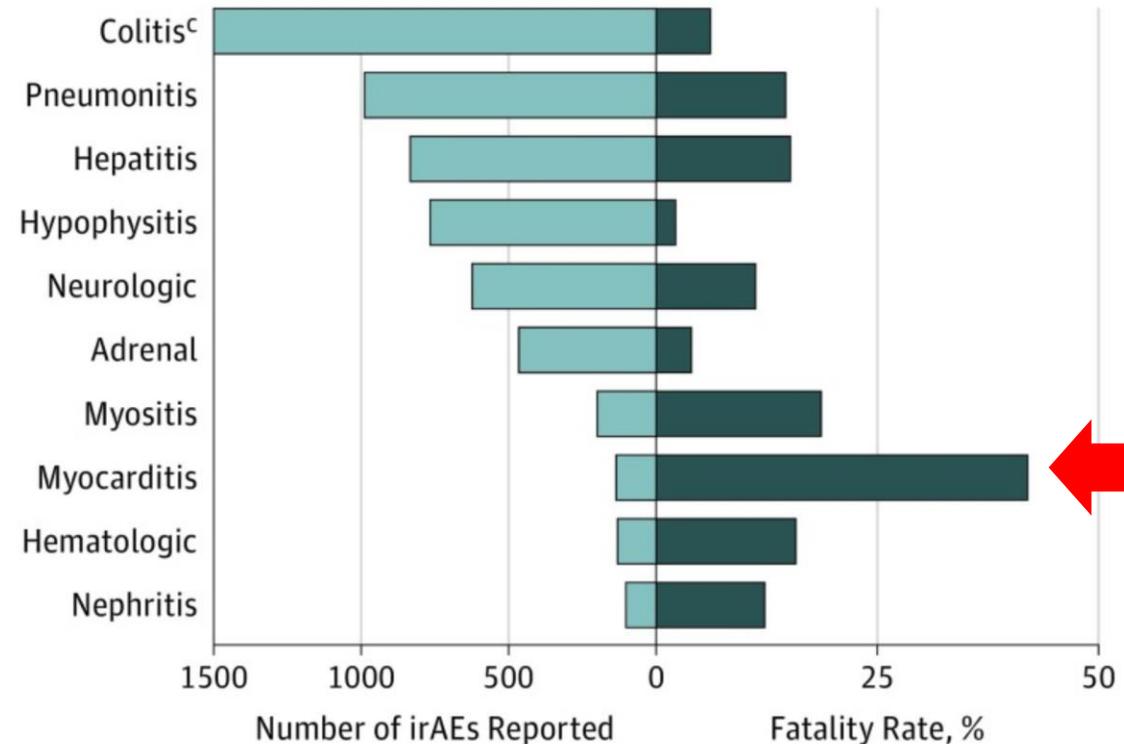


Toxicités fatales sous immunothérapie

❑ Base de données pharmacovigilance OMS Vigibase-Vigilyse (2009-2018)

- **613 décès toxiques** (sur > 31 000 EI sous IT)
 - Ipi : colite 70%
 - aPD1 : pneumopathie 35% hépatite 22% neurotox 15%
 - Ipi+nivo : colite 37%, myocardite 25%, hépatite 22%
- **Myocardite = tox avec le plus haut taux de léthalité : 39,7%** (soit 52 DC sur 131 cas)

❑ Cases and fatality rates

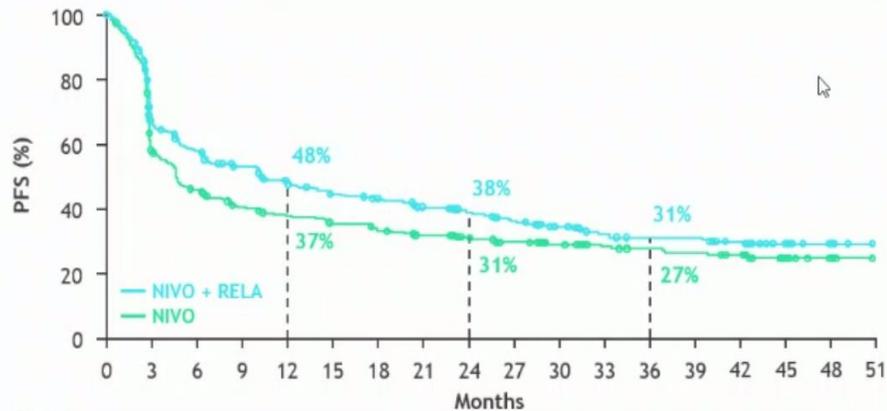


Quid de la combinaison aPD1 + aLAG3 ?

RELATIVITY-047: longer survival with NIVO + RELA vs NIVO (2-year data)

PFS by BICR

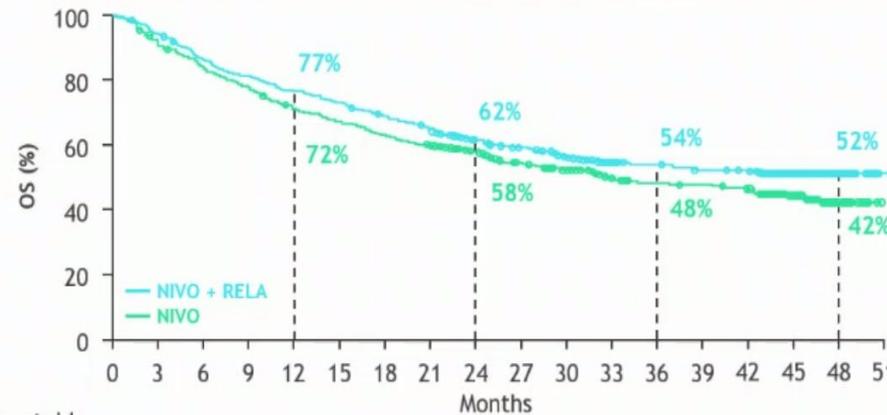
	NIVO + RELA (n = 355)	NIVO (n = 359)
Median, mo (95% CI)	10.2 (6.5-14.8)	4.6 (3.5-6.5)
HR (95% CI)	0.81 (0.67-0.97)	



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
NIVO + RELA	355	221	188	165	144	130	123	108	92	82	70	53	49	49	43	23	3	0
NIVO	359	194	152	128	116	109	101	89	76	68	56	44	41	39	35	17	3	0

OS

	NIVO + RELA (n = 355)	NIVO (n = 359)
Median, mo (95% CI)	NR (31.5-NA)	33.2 (25.2-45.8)
HR (95% CI)	NS 0.82 (0.67-1.02)	



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
NIVO + RELA	355	334	305	287	270	258	241	226	197	179	160	136	128	122	120	78	26	2
NIVO	359	329	301	278	253	238	224	211	185	162	144	118	106	104	100	64	17	0

Extracted from Tawbi HA.

- Grade 3/4 TRAEs occurred in 22% of NIVO + RELA- and 12% of NIVO-treated patients

Database lock date: October 27, 2022; median follow-up: 25.3 months. BICR, blinded independent central review; mo, month; NIVO, nivolumab; NA, not available; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RELA, relatlimab; TRAE, treatment-related adverse event; vs. versus.
Tawbi HA et al. Presentation at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2-6, 2023; Chicago, Illinois. Abstract 9502.

Phase III
714 pts naïfs
Suivi médian : 19 mois

ORR : 43% (RC 16,3%)
OS : NS
AMM FDA 18/3/22
AMM Europe été 22
Non remboursé en France

Confirmed ORR by BICR	NIVO + RELA (n = 355)	NIVO (n = 359)
ORR % (95% CI)	43.1 (37.9-48.4)	32.6 (27.8-37.7)

Toxicité : quid de la combinaison nivo + rela ?

CheckMate 067 (ipi+nivo vs ipi et nivo vs ipi)

Relativity 047 (nivo+ rela vs nivo)

	NIVO + IPI (n = 313)		NIVO (n = 313)		IPI (n = 311)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Treatment-related AE, %	96	59	87	24	86	28
Treatment-related AE leading to discontinuation, %	42	31	14	8	15	13
Treatment-related death, ^a n (%)	2 (1)		1 (< 1)		1 (< 1)	

min FUP 77 m

AE, n (%)	NIVO + RELA (n = 355)	
	Any grade	Grade 3-4
Any AE	352 (99)	161 (45)
TRAE	301 (85)	78 (22)
Leading to discontinuation	61 (17)	34 (10)
Treatment-related deaths ^a	4 (1)	

min FUP 21 m

Wolchok et al. J Clin Oncol 2021; 40:127-137; Tawbi et al ASCO 2023

Toxicité immune chronique

- définition floue
- SITC Guidelines 2023 →
- Probablement initialement sous estimée :
 - essais : reporting des EI fréquents (souvent > 10%)
 - peu de données à long terme dans les cancers métastatiques
 - facteurs confondants : co morbidités / ttt postérieurs à l'immuno



Natural History of irAEs

Recurrent irAEs:

- Occur in the same organ
- Occur at least twice after IO discontinuation

Delayed/late-onset irAEs:

- Occur > 3 months after ICI discontinuation

Chronic irAEs:

- Persist beyond 3 months of ICI discontinuation

Two subtypes:

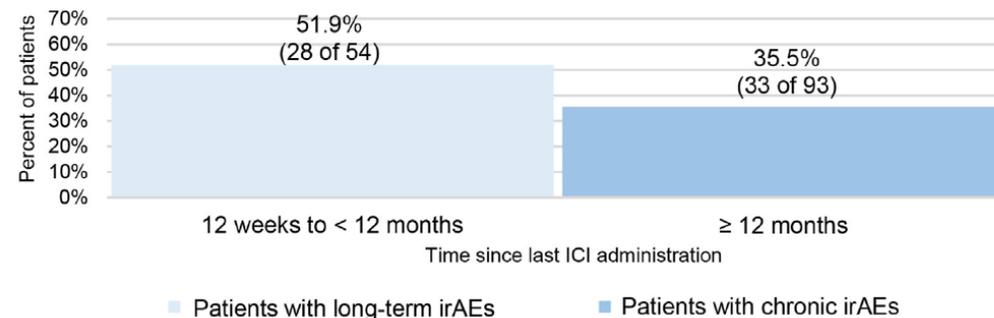
- 1) **Chronic + active:** Ongoing inflammation, requires ongoing immunosuppression
- 2) **Chronic + inactive:** Absence of ongoing inflammation, not requiring ongoing immunosuppression

Toxicité immune chronique

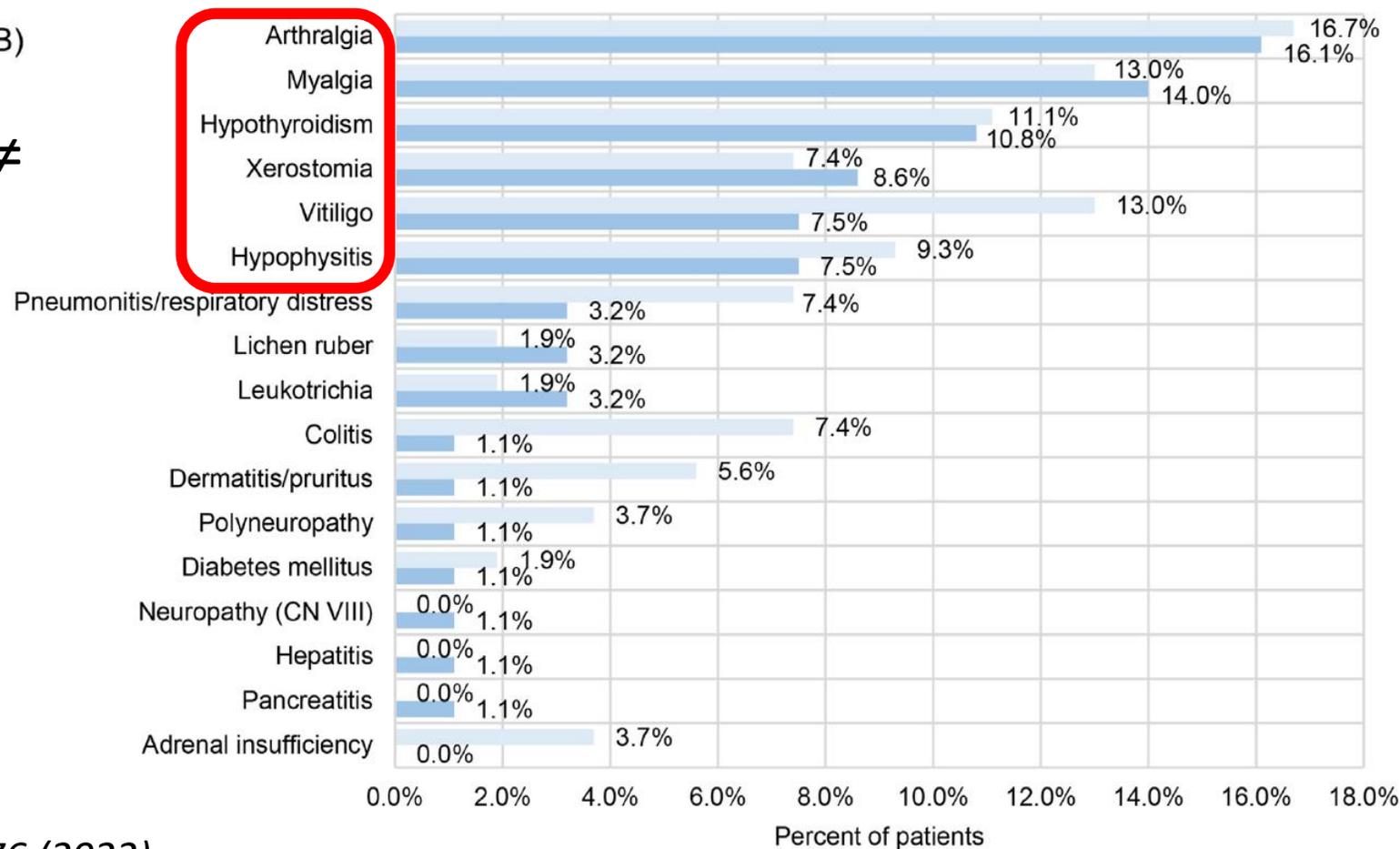
☐ rétrospectif allemand
200 pts, après arrêt IT pour ≠
cancers

➤ IrAE long terme 51,9%
[12 sem – 1 an après arrêt]

➤ IrAE chroniques 35,5%
[> 1 an après arrêt]



B)



Toxicité immune chronique

- Etude rétrospective ttt adjuvant par aPD1, mélanomes (n = 387)
 - Déf chronique = **IrAE persistant > 3 mois après arrêt du ttt**
 - Fréquence = 46%
 - IrAE chroniques > 1,5 ans après arrêt IT : 29% (soit 2/3 des IrAE chroniques)
 - Surtout grades 1-2, mais symptomatiques et 1/3 sous cortico ou IS

 - Endocrino, rhumato, cutanés :
 - hypothyroïdie 15% ; adrenal insufficiency 2,5%
 - arthralgias 8,2%
 - dermatite/prurit 6.6%
 - xerostomie 3,1%

 - Hypothèses mécanismes :
 - par dommage irrémédiables des cellules (ex thyroïde, diabète, neuropathie, sd sec)
« burned out »
 - par activation d'une inflammation chronique (ex : arthrites)

Patrinely, JR et al. JAMA Oncol. 7, 744–748 (2021)

Update : Goodman et al. JAMA Network Open. 2023;6(8):e2327145.

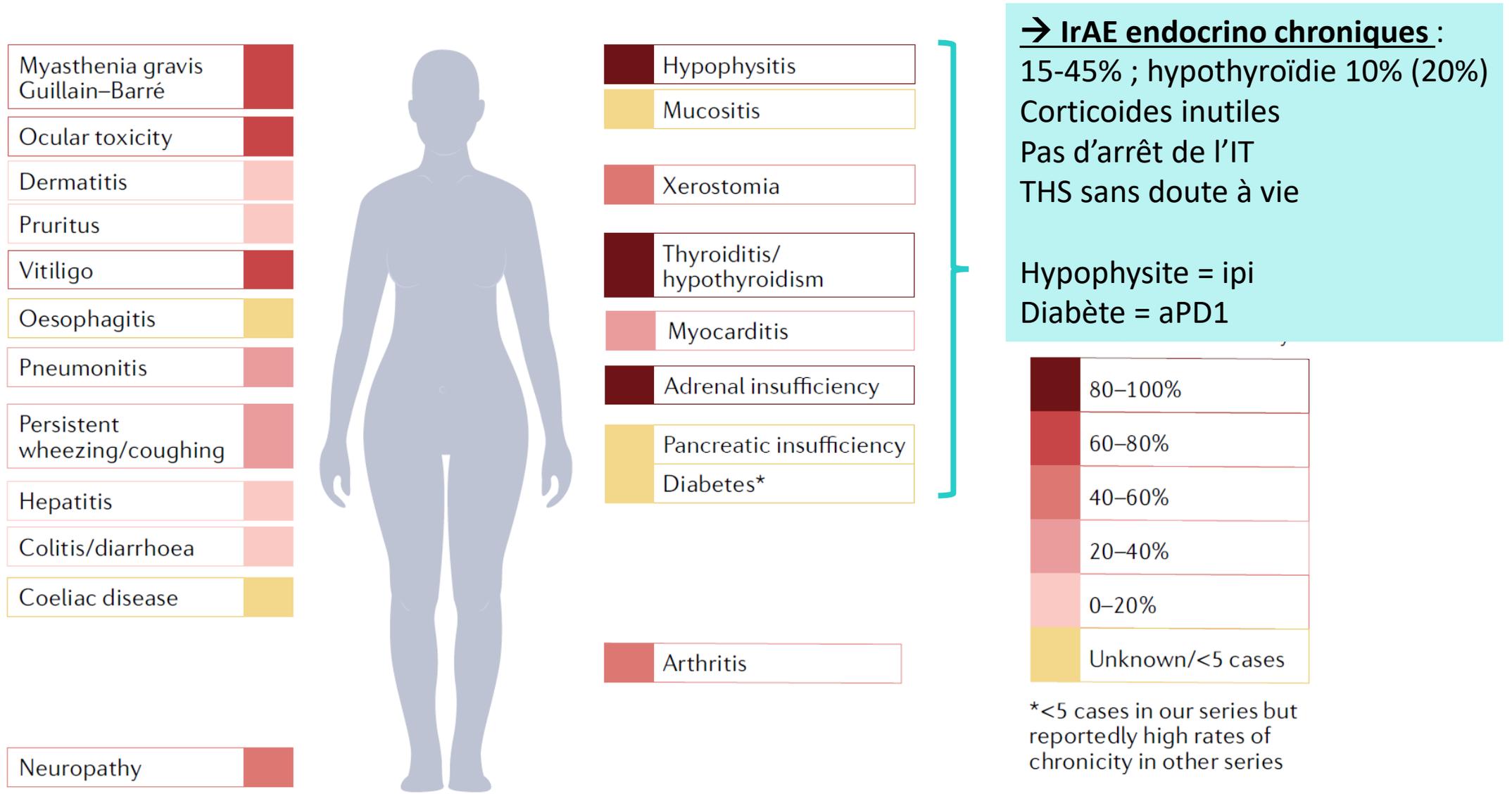


Fig. 3 | Possible frequencies of chronic immune-checkpoint inhibitor-induced toxicities.

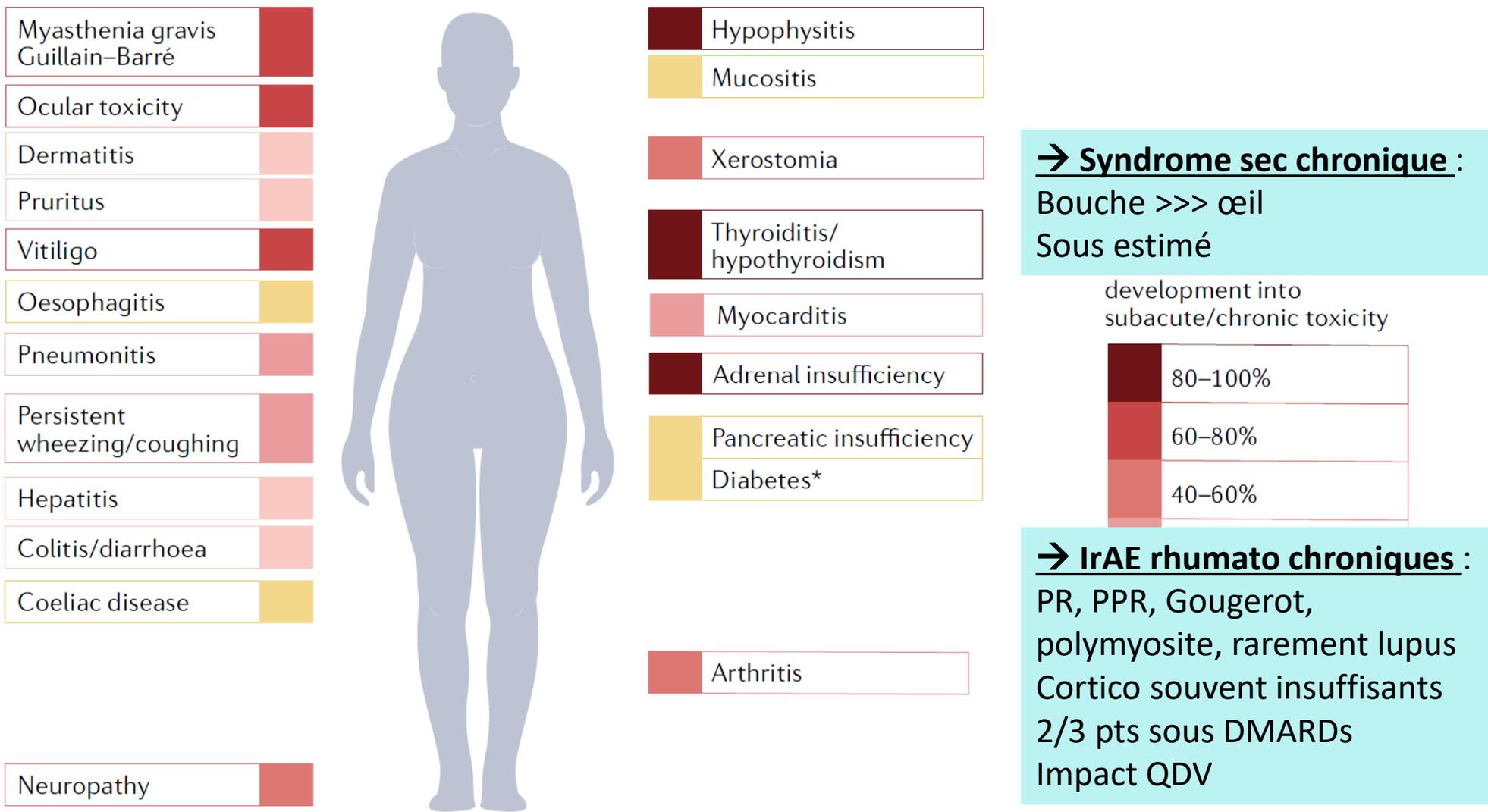


Fig. 3 | Possible frequencies of chronic immune-checkpoint inhibitor-induced toxicities

La question qui valait 3 milliards...

Thérapie ciblée ou immunothérapie en 1^è ligne ?

Résultats

IPI 3 mg

DREAMseq Phase 3 Trial¹

DAB+TRAM followed by NIVO+IPI or IPI+NIVO followed by DAB+TRAM

**En faveur
D'IPI+NIVO**

ImmunoCobiVem Phase 2 Trial²

3-month run with COBI+VEM then COBI+VEM followed by ATEZO or ATEZO followed by COBI+VEM

??

IPI 3 mg

SECOMBIT Phase 2 Trial³

Sequential combination immuno- and targeted therapy

**En faveur
D'IPI+NIVO**

IPI 1mg

EORTC EBIN Phase 2 Trial⁴

Induction with ENCO+BINI, followed by combination NIVO+IPI, vs NIVO+IPI alone

**Résultats
attendus**

ATEZO, atezolizumab; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

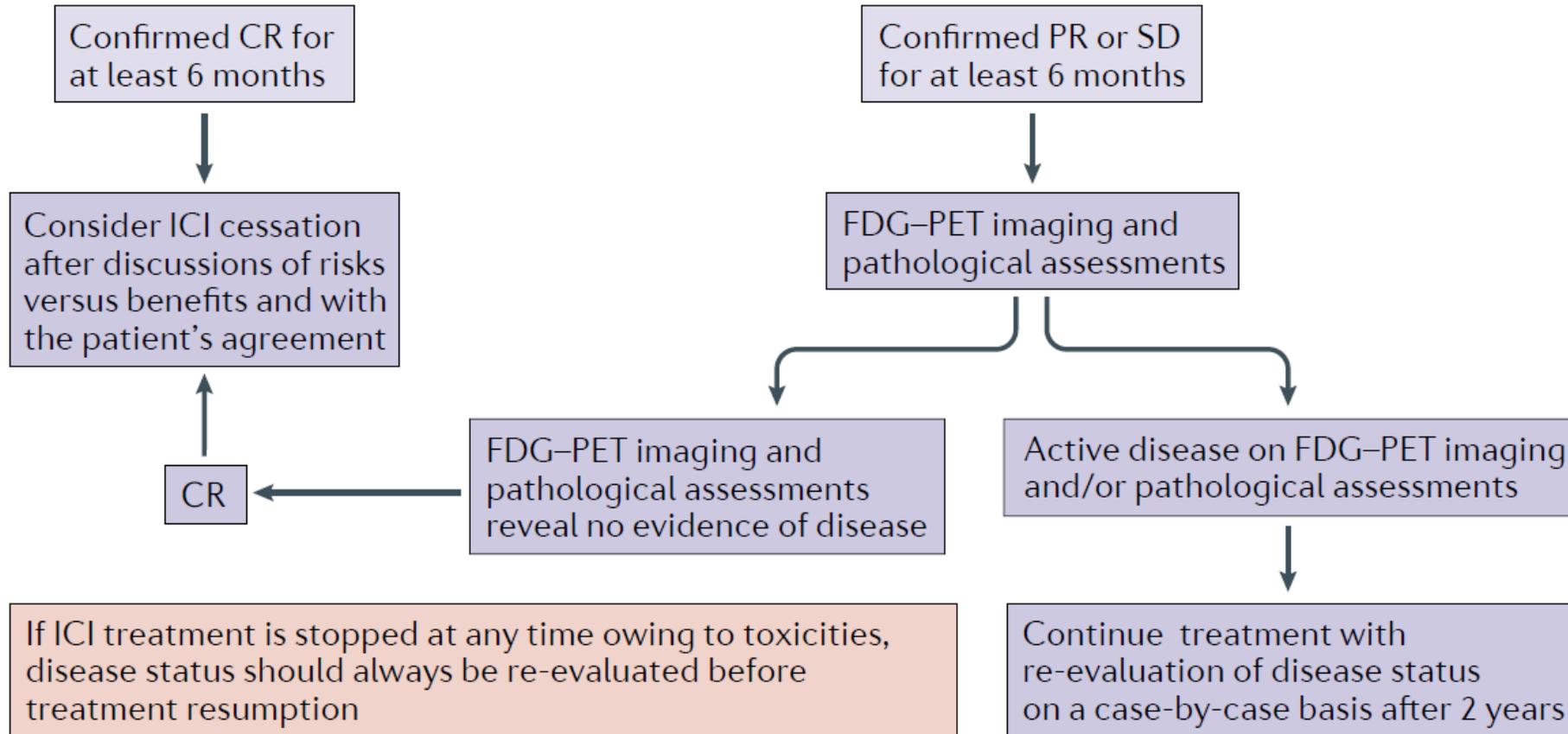
1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781>; accessed July 2020. 2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902029>; accessed July 2020.

3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631447>; accessed July 2020. 4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235245>; accessed July 2020.

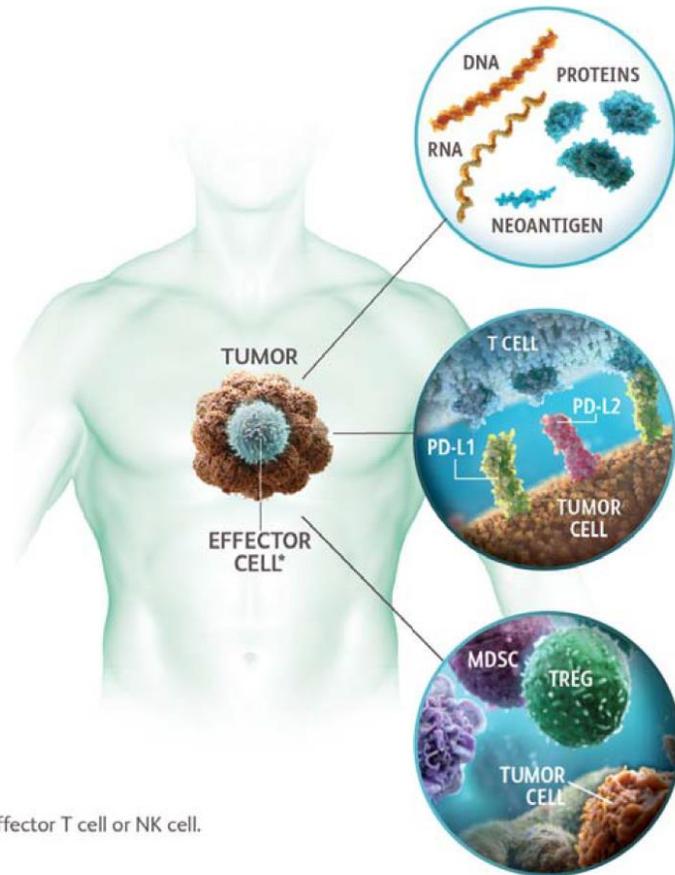
Peut-on arrêter une immunothérapie ?

Immunotherapy discontinuation – how, and when? Data from melanoma as a paradigm

Caroline Robert , Aurelien Marabelle, Hugo Hirscher, Caroline Caramella, Pascal Rouby, Karim Fizazi & Benjamin Besse



Vous avez dit biomarqueurs?



*Effector T cell or NK cell.

Tumor antigens

Tumor antigens are recognized as nonself or foreign by the host immune system and can initiate the adaptive immune response

TMB | MSI-H/dMMR

Inflamed tumors

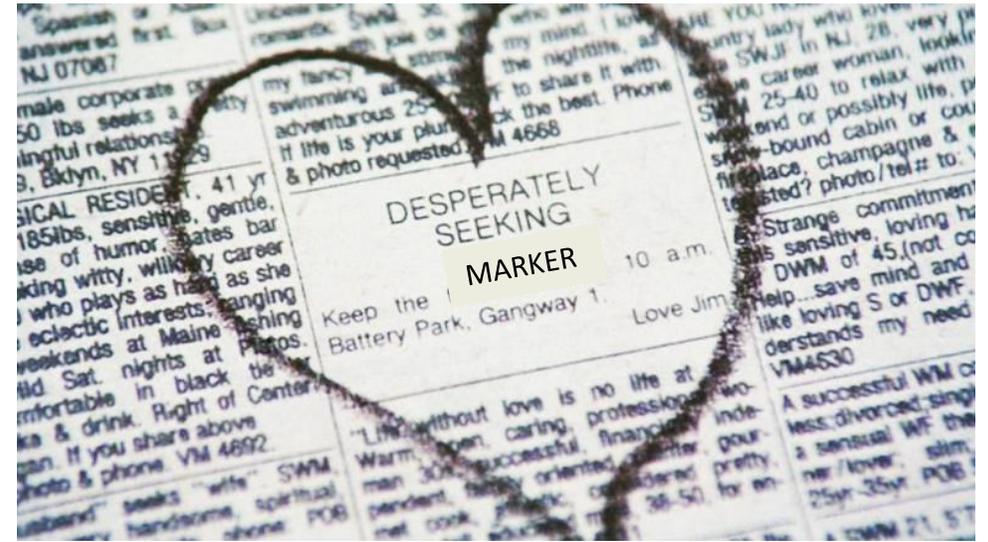
Inflamed tumors show evidence of immune-cell infiltration and activation in the tumor microenvironment

PD-L1 | PD-L2 | TILs |
Inflammation gene signatures

Immune suppression

Cells and proteins within the tumor and its microenvironment are associated with inhibition of the antitumor immune response

LAG-3 | Tregs | MDSCs



- multiples marqueurs prédictifs de réponse identifiés
- pas 1 seul suffisamment spe et se pour permettre de sélectionner le ttt
- facteurs cliniques ++



PATIENT

Terrain « non mélanome »

- ❖ Auto immunité
- ❖ Fragilité en cas de toxicité :
 - co morbidités (DNID, anticoag, dysfonctions d'organes, etc)
 - Âge physiologique
 - Immuno suppression
 - Isolement social



TUMEUR

- ❖ Mutation cible (BRAF)
- ❖ Cinétique agressive
- ❖ Taux de LDH
- ❖ Cerveau / Foie
- ❖ Type particulier :
 - Acral
 - Muqueux
 - uvéal

TRAITEMENTS

RECUS



- ❖ Ttt adjuvant ?
- ❖ Toxicité antérieure ?

Quelle immunothérapie utiliser ?

une question de « riches » ?...

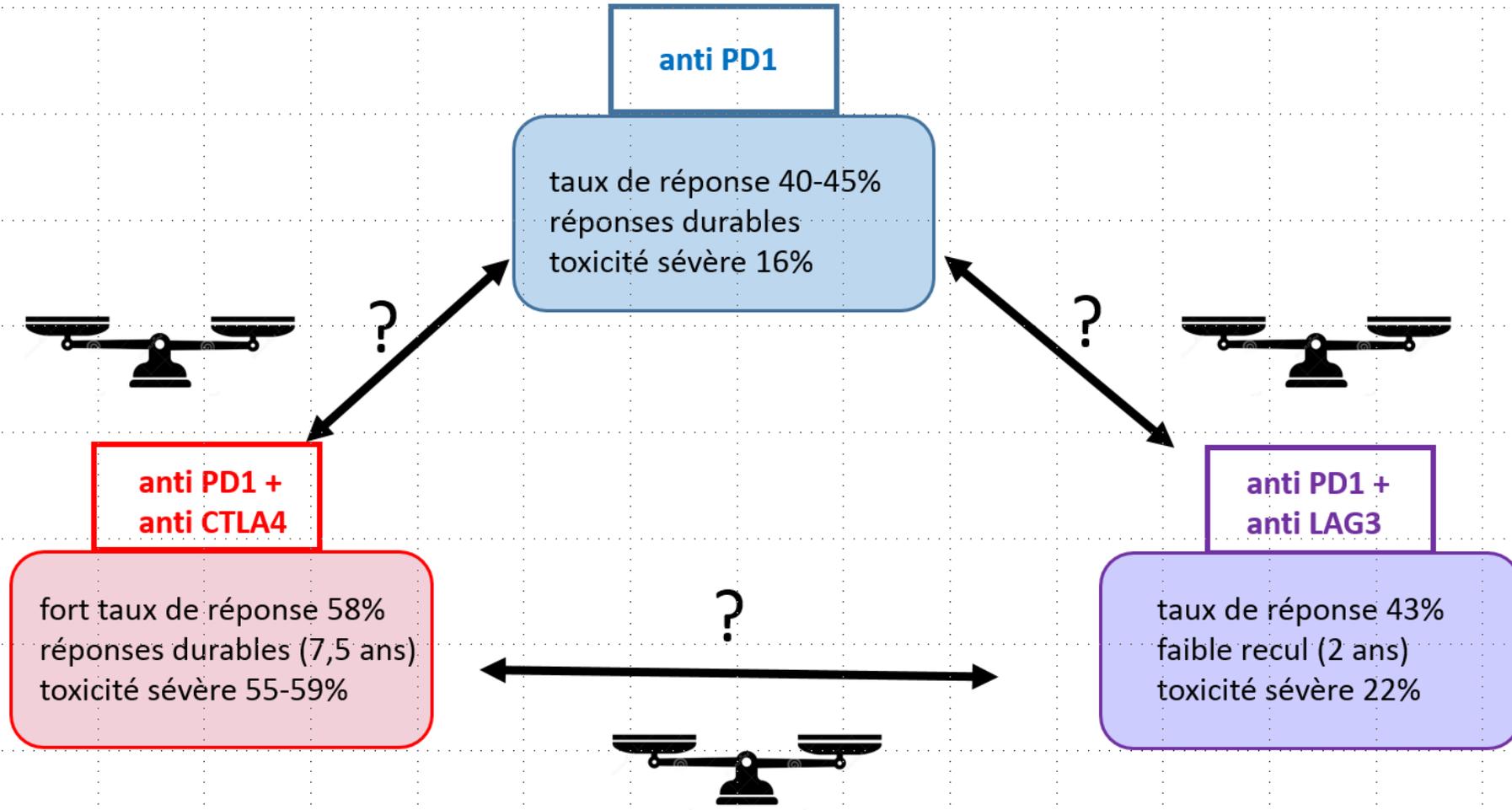
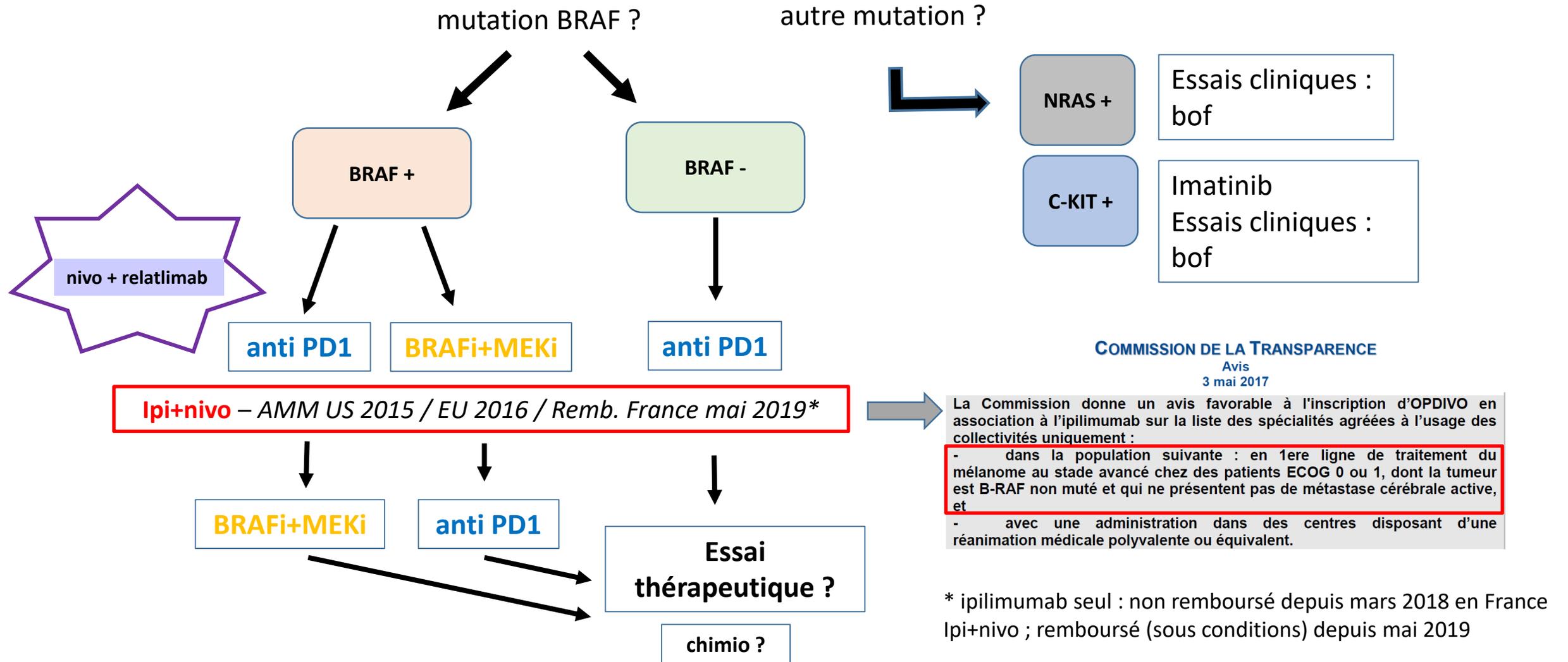


Figure 2 : facteurs à prendre en compte dans le choix entre monothérapie anti PD1 ou double immunothérapie, d'après G.Long, session éducative « *Double trouble : immunotherapy doublets* », 6juin22, ASCO

Prise en charge du mélanome métastatique en 2023



Prise en charge actuelle - mélanome primitif

- Complément d'exérèse chirurgicale large systématique ++++ +/- Analyse du ganglion sentinelle si $\text{mm} \geq 1 \text{ mm}$ **(OPTION)**
Intérêt pronostique
Pas de preuve de l'intérêt sur survie
2018 : Critère d'accès aux traitement adjuvants
- pas de curage ganglionnaire systématique
- Si GS + micrométastatique : pas de curage complémentaire
- pas de chimiothérapie ni de radiothérapie adjuvante

Marges d'exérèse mélanome primitif

Marges d'exérèse chirurgicale latérales

Les marges d'exérèse latérales cliniques pour un mélanome cutané primitif doivent être adaptées à la profondeur d'infiltration du mélanome (indice de Breslow) :

Mélanome in situ : marge 0.5 cm

Dubreuilh in situ : marge 1 cm ou contrôle histologique strict des berges

Mélanome 0.1 – 1 mm : marge 1 cm

Mélanome 1.01 – 2 mm : marge 1 à 2 cm

Mélanome > 2 mm : marge 2 cm

Concernant la profondeur d'exérèse, en l'absence de données robustes, le Groupe de travail propose de réaliser une exérèse jusqu'au fascia tout en le respectant.

Traitements adjuvants mélanome : 3 AMM en France

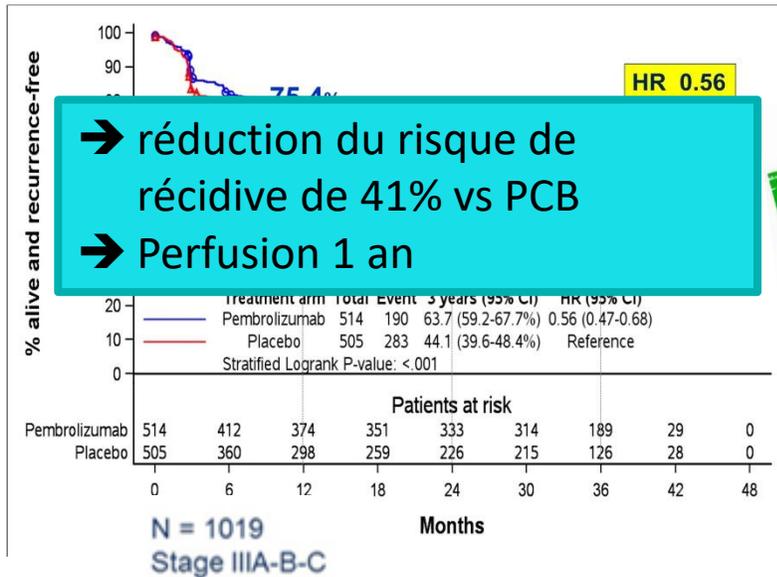
Pembrolizumab vs PCB



EORTC 1325/KEYNOTE-54

RFS updated analysis @ 3YR (ASCO 2020)

• **Cut-off date** (30-Sep-2019); median follow-up: 3 years; **473 RFS events**

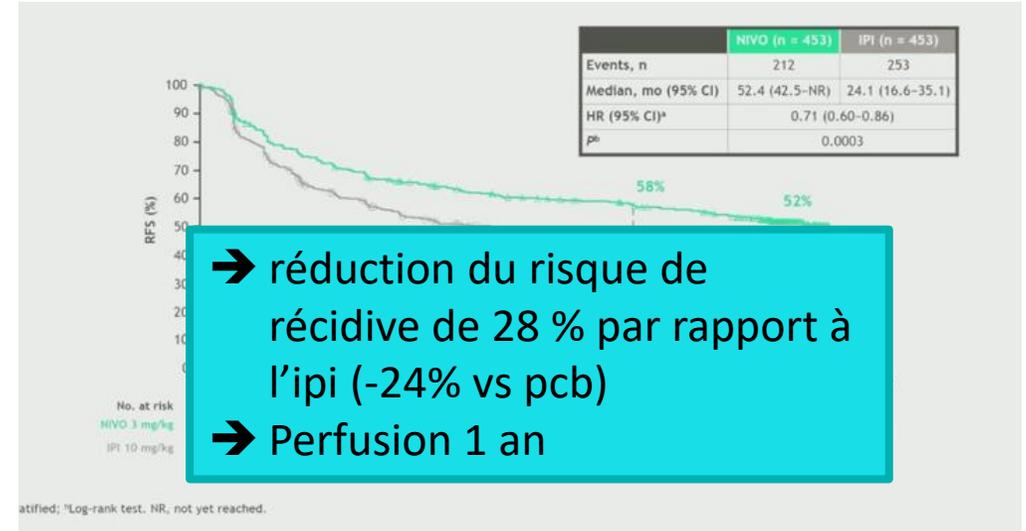


→ réduction du risque de récurrence de 41% vs PCB
→ Perfusion 1 an

APPROUVÉ

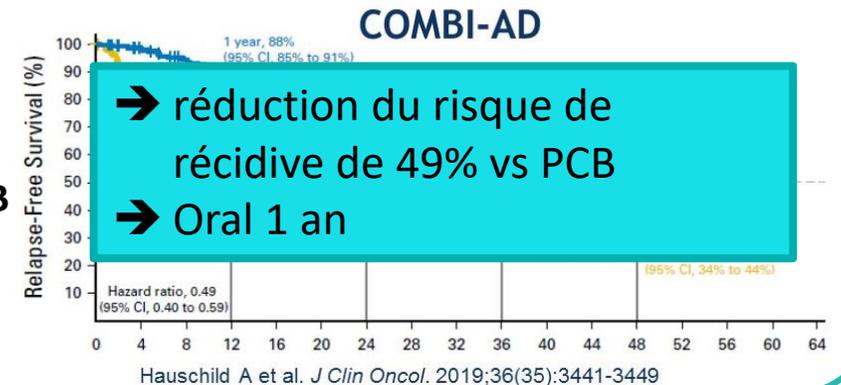
ASCO 2020

Nivolumab vs Ipilimumab



ESMO 2020

Dabra + Trame vs PCB



Les Traitements Adjuvants en pratique

	IMMUNOTHERAPIE	THERAPIE CIBLEE
population	Pembrolizumab : stades II et III Nivolumab : stades III / IV	stades III
Bilan Pré thérapeutique	BS (endocrino +/- troponine) ECG de référence	BS ECG + QTc Echo cœur Cs ophtalmo [Cs pharmaceutique]*
	Cs CECOS – préservation gamètes	
Modalités d'administration (1 AN)	Perfusion IV en HDJ Toutes les 4 sem. (nivo) ou 6 sem. (pembro)	Thérapie orale 2 gél. + 1 cp matin / 2 gél. soir à distance des repas
Surveillance	BS avant chaque cure	BS mensuel ECG + écho cœur / 3 mois
Suivi radiologique	Scanner CTAP trimestriel	

* En fonction de disponibilité

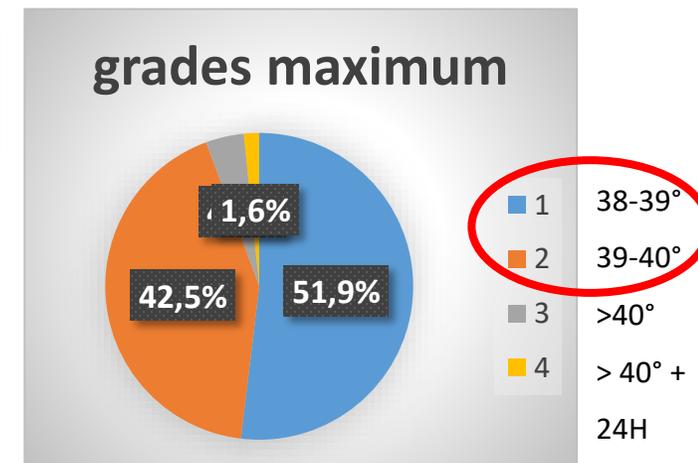
Comment choisir entre immunothérapie et thérapie ciblée ?

	IMMUNOTHERAPIE	THERAPIE CIBLEE
population	pas de restriction moléculaire stades IV (nivolumab)	restriction moléculaire stades III seulement
recul	5 ans (nivo) / 3,5 ans (pembro)	5 ans
efficacité	SSR SG : indirect (via ipi) pour nivo SG : impossible pour pembro (cross over)	SSR SG : NS mais DFMS favorable
administration	perfusion / 4 ou 6 sem.	contraintes de prise (2X/j + horaires)
toxicité	toxicité sévère rare, imprévisible (14%) ¹⁻² arrêts pour toxicité rares (9%) ¹ toxicité définitive (endocrinologiques*) * thyroidites, diabètes, insuffisances surrénaliennes	toxicité sévère 41 % ³ arrêts pour toxicité 26% ³ pas de toxicité définitive Fièvre 63-68% ³⁻⁴ ; imprévisible

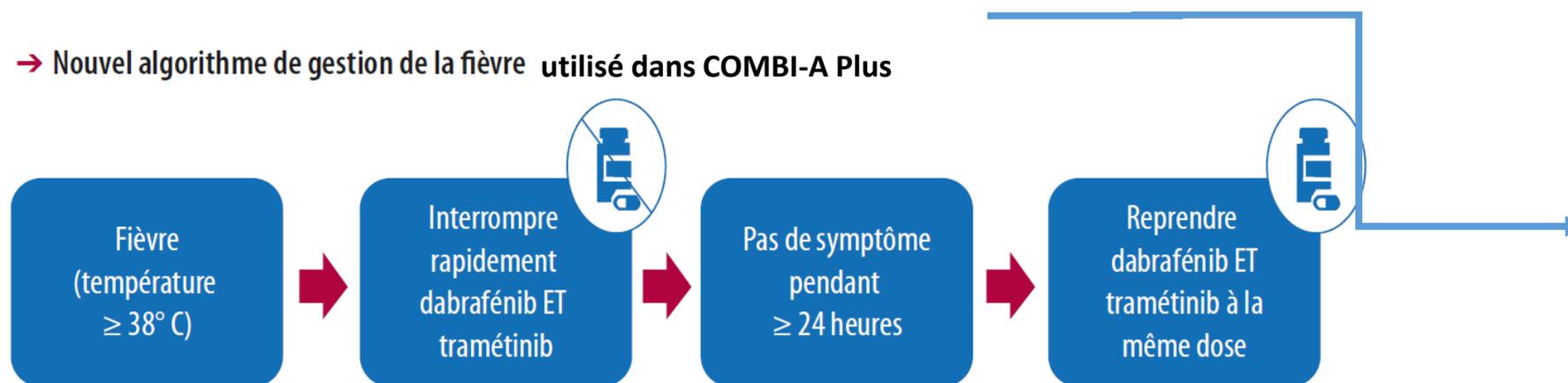
(1) Weber et al. NEJM 2017 ; (2) Eggermont et al. NEJM 2017
 (3) Long et al. NEJM 2017 (4) Atkinson et al. ASCO 2021 #9525

Fièvre sous dabrafénib + tramétinib en adjuvant

	adjuvant		métastatique
	COMBI-AD ¹ n = 435	COMBI-A Plus ² n = 552	COMBI-D/V ³
fréquence fièvre (tout grade)	63%	68%	58%
arrêt pour fièvre	9%	2,4%	4%
arrêt pour EI (tout EI)	26%	14,7%	18%

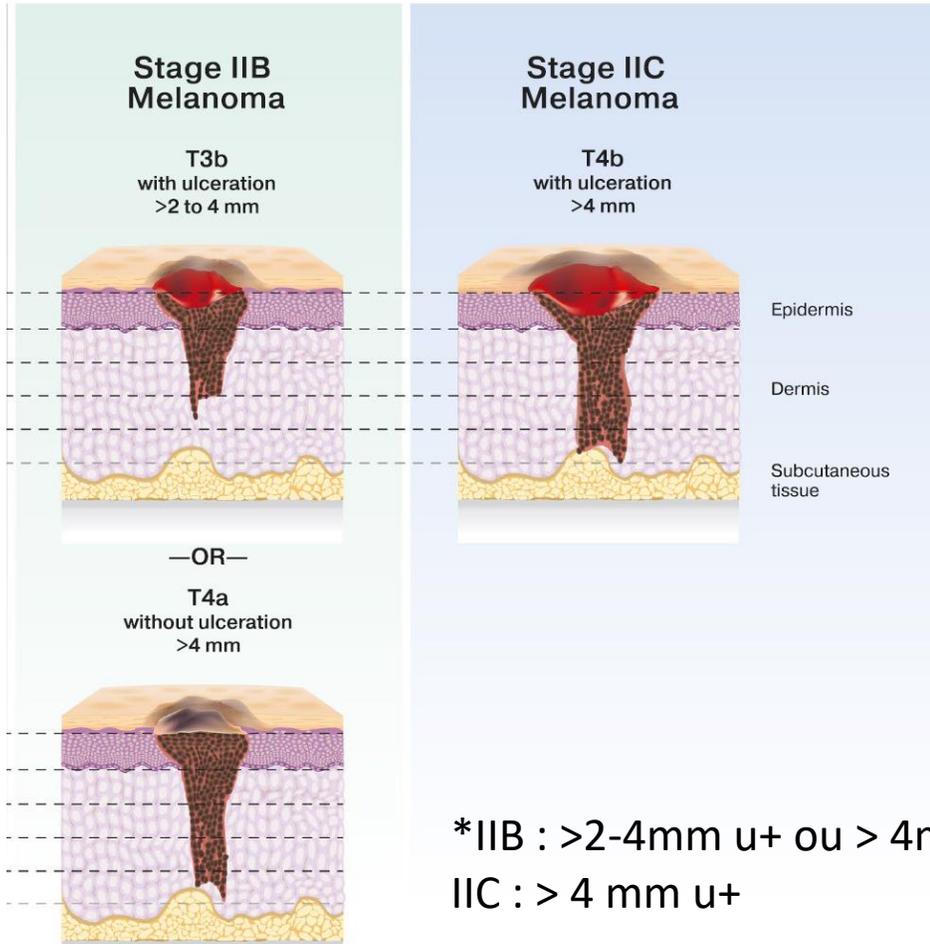


→ Nouvel algorithme de gestion de la fièvre utilisé dans COMBI-A Plus



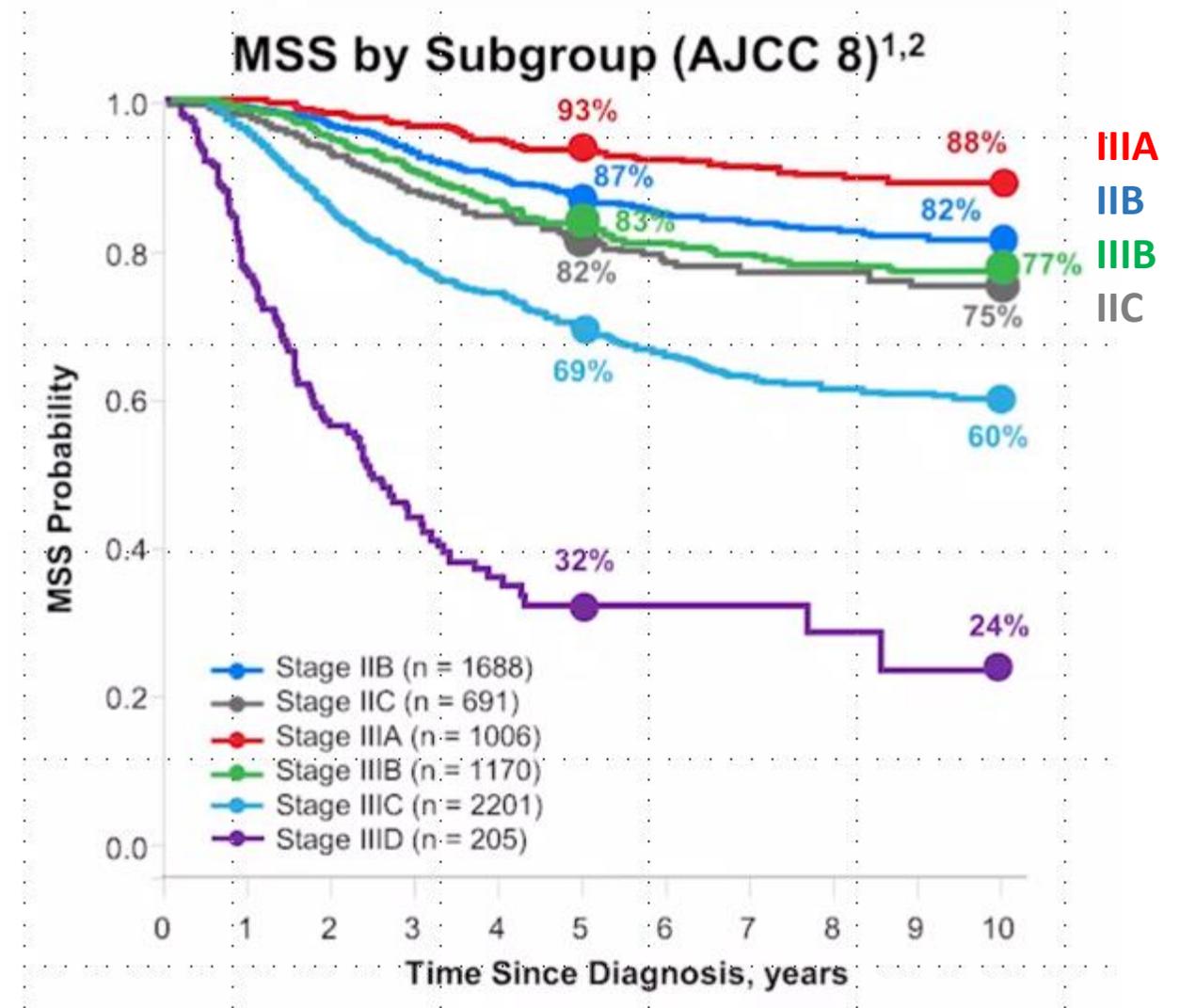
2023 : ttt adjuvant pour stades IIB/IIC*

Adjuvant Therapy for Stage II Melanoma/Poklepovic and Luke



*IIB : >2-4mm u+ ou > 4mm u-
IIC : > 4 mm u+

Survie Spécifique Mélanome



1) Amin et al. *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed*, Springer Int. Publish, 2017
2) Gershenwald et al. *CA Cancer J Clin* 2017;67:472-492

Take Home Messages Melanome métastatique

- 12 traitements approuvés en 10 ans
 - dont 6 immunothérapies *
 - dont 4 au stade adjuvant
- médiane de survie : de 6 mois → 32-72 mois (essais 1^è ligne)
- Immunothérapie : régression tumorale + espoir de bénéfice durable au stade métastatique (« contrôle de la maladie »)
 - recul important (anti PD1 2014)
 - mais pas chez tous les patients (2/3 vont progresser et 50% va en mourir)
 - Ipi+nivo : meilleurs résultats de survie globale à long terme ; long recul
 - Relatlimab + nivo > nivo ? : PFS oui, OS NS ; pas/peu de toxicité digestive ; peu de recul

• Atézolizumab non approuvé en France dans le mélanome ; atezo + vemurafenib + cobimetinib approuvé aux US en 2021

• Relatlimab + nivolumab approuvé aux US en mars 2022, Europe été 22, non remboursé en France

• * T-VEC approuvé aux US et en Europe, non remboursé en France

- Bénéfice des traitement adjuvants sur récurrence prouvé (recul 4/5 ans)
 - mais pas chez tous les patients
 - quel traitement pour les récurrences post adjuvant ?

- ***Unmet needs :***

- nécessité d'identifier les patients à qui on peut éviter des associations toxiques (*biomarkers desperately needed*)
- Immuno résistance primaire / secondaire
- Métastases cérébrales / méningées symptomatiques
- Gestion incertitudes :
 - choix et durée de ttt
 - rechutes post adjuvant
 - suivi des « survivants »



"I'm afraid you've had a paradigm shift."

Questions ? Commentaires ?



Hôpitaux
Universitaires
de Marseille

ap
hm



LOL
Project
Ca fait du bien!

WWW.LOLPROJECT.COM



PHOTOS: DAVID KEN