L'immunothérapie néoadjuvante : regards croisés des oncologues et des pathologistes

Neoadjuvant immunotherapy: a cross-section of oncologists and pathologists

Frédéric BIBEAU[1]*, François AUDENET[2], Norbert de BREK[1], Mélitine CLERC[3], Clélia COUTZAC[4], Élisa FUNCK-BRENTANO[5], Séverine GUIU[6], Alexandre HARLE[7], Racha MANSAR[1], Pauline MAROLLEAU[4], Chloé MOLIMARD[1], Franck MONNIEN[1], Philippe SAIAG[5], Virginie WESTEEL[3,8,9]

1. Service d'Anatomie Pathologique, CHU Jean Minjoz, 25000 Besançon, Université Franche-Comté, France.
2. Service d'Urologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Université Paris Cité, France.
3. Service de Pneumologie, CHU Jean Minjoz, 25030 Besançon cedex, France.
4. Département d'oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon, France.
5. Service de Dermatologie Générale et Oncologique, Faculté de médecine Simone Veil, Université de Versailles-SQY & Université Paris-Saclay AP-HP. Université Paris-Saclay, Hôpital Ambroise Paré, France.
6. Institut du cancer de Montpellier, 208 avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5, France.
7. Département de Biopathologie, Service de Médecine de Précision et Recherche Translationnelle, Institut de Cancérologie de Lorraine, CNRS UMR 7039 CRAN, Université de Lorraine, France.
8. Université Marie et Louis Pasteur, CHU Besançon, EFS, INSERM, UMR 1098 RIGHT, 25000 Besançon, France.
9. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique – 10 rue de la Grange Batelière, 75009 Paris.

* Coordonnateur : Frédéric BIBEAU

Courriel : fbibeau@chu-besancon.fr

Auteurs correspondants : François AUDENET, Clélia COUTZAC, Séverine GUIU, Alexandre HARLE, Philippe SAIAG, Virginie WESTEEL

Article reçu le 13/01/2025 et accepté le 17/02/2025

RÉSUMÉ

Après le succès de l'immunothérapie reposant sur les inhibiteurs des verrous de l'immunité ou *immune checkpoint inhibitors* (ICI) dans les stades métastatiques, les essais et les stratégies thérapeutiques concernant les situations néoadjuvantes occupent aujourd'hui une place grandissante dans les tumeurs solides. Dans ce contexte, nous avons sollicité un panel d'oncologues et de chirurgiens, afin de recueillir leur vision de cette approche thérapeutique dans les cancers digestifs, du poumon, du sein, de la vessie et les mélanomes. Nous avons aussi laissé s'exprimer pathologistes et biologistes pour aborder l'évaluation de la réponse dans ces cancers localisés. Ainsi la réponse pathologique et l'ADN tumoral circulant ont été abordés, avec un regard croisé sur différentes localisations anatomiques. Au total, ce dossier a pour finalité d'apporter une synthèse sur la place des ICI dans les cancers localisés, et les changements de pratique potentiels et validés dans ce cadre, reposant notamment sur une intégration efficace de la réponse pathologique et de la biopsie liquide.

Mots clés : immunothérapie, cancer localisé, réponse pathologique, biopsie liquide.

ABSTRACT

After the success of immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors (ICI) in the metastatic setting, clinical trials and therapeutic strategies concerning neoadjuvant situations now occupy a growing place in solid

tumors. In this context, we asked a panel of oncologists and surgeons to gather their vision of this therapeutic approach in digestive, lung, breast, bladder cancers and melanoma. We also let pathologists and biologists give their opinion regarding the evaluation of the response in these localized cancers. Thus the pathological response and circulating tumor DNA were addressed, with a shared vision on different anatomical locations. Overall, this file aims to provide a summary of the place of ICI in localized cancers, and the potential and validated changes in practice in this context, based in particular on integrated management of the pathological response and liquid biopsy.
Keywords: immunotherapy, localized cancer, pathological response, liquid biopsy.

Rev Immun Cancer 2025 ; 9 (1) : 40-63.

IMMUNOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE : LE REGARD DES ONCOLOGUES

Cancers digestifs

Introduction

L'immunothérapie par inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires (ICI) a fait la preuve de son efficacité dans de nombreux cancers digestifs au stade métastatique. C'est initialement chez les patients avec un cancer colorectal métastatique (CCRm) et une instabilité du microsatellite (MSI) que le pembrolizumab (anti-PD-1) a changé nos pratiques cliniques, montrant son exceptionnelle efficacité par rapport au traitement systémique standard de 1re ligne par chimiothérapie à base de fluoropyrimidines et oxaliplatine associée à une thérapie ciblée (bévacizumab ou anti-EGFR) (1). En dehors des tumeurs MSI, les ICI sont pour la plupart combinés à d'autres traitements anticancéreux : aux anti-angiogéniques (bévacizumab) dans les carcinomes hépatocellulaires, aux chimiothérapies à base de sels de platine pour les cholangiocarcinomes et les cancers œsogastriques. Parallèlement aux avancées dans les stades métastatiques, le traitement de référence des tumeurs solides localisées et résécables reste la chirurgie. Les survies globales et sans progression ont été largement améliorées par l'utilisation de traitements multimodaux en combinant chirurgie et chimiothérapie/radiothérapie en néoadjuvant/péri-opératoire ou adjuvant. L'ensemble de ces données fondent le rationnel scientifique des essais thérapeutiques évaluant l'efficacité des ICI en néoadjuvant dans des stades localisés. Nous aborderons dans cet article les principaux résultats d'essais évaluant l'immunothérapie néoadjuvante dans les cancers coliques, rectaux et autres tumeurs MSI, puis les combinaisons ICI avec la chimiothérapie dans les cancers œsogastriques MSS.

ICI en néoadjuvant dans les cancers MSI/dMMR

Cancers colorectaux

Le bénéfice de la chimiothérapie (néo) adjuvante est discutable dans les tumeurs avec un déficit en protéines de réparation de mésappariements de l'ADN (dMMR) et à instabilité des microsatellites (MSI). En effet, de nombreuses études suggèrent que le statut dMMR/MSI peut être un facteur de résistance à la chimiothérapie, en particulier en situation adjuvante ou néoadjuvante. Dans les cas de cancer colorectal dMMR/MSI de stade II, il a été démontré que la chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidine serait inefficace (2,3). Les mêmes observations ont été rapportées pour le cancer gastrique localisé dMMR/MSI (CG) (4,5). Les ICI ont transformé le traitement des cancers colorectaux dMMR/MSI. Ces cancers hypermutés génèrent de nombreux néoantigènes augmentant leur immunogénicité et les rendant sensibles aux ICI. Le statut dMMR/MSI est ainsi devenu le biomarqueur agnostique le plus robuste de réponse aux ICI et actuellement utilisé en pratique courante dans le CCRm (1). La faisabilité et la sécurité de l'ICI en néoadjuvant ont été prouvées dans plusieurs types de tumeurs dMMR/MSI dans de nombreuses études de phase II dont les résultats sont résumés dans le tableau 1 (6-10).

Dans le cancer colorectal localisé, l'essai princeps NICHE de phase II a étudié le rôle d'un traitement néoadjuvant par nivolumab + ipilimumab (ipilimumab 1 mg/kg le jour 1 + nivolumab 3 mg/kg le jour 1 et le jour 15) dans le cancer colorectal (CCR) à un stade précoce (6). Tous les patients atteints de CCR dMMR/MSI opérés (20/20 ; 100 %) ont présenté une réponse pathologique, dont 97 % (19/20) une réponse majeure (définie comme ≤ 10 % de cellules tumorales viables) et 63 % (12/20 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 36-81 %) une réponse pathologique complète (pCR). En revanche, seules 3/15 réponses pathologiques majeures ont été observées chez les patients avec un CCR pMMR/

MSS avec 2 pCR et 1 réponse pathologique quasi complète (1 % de cellules tumorales viables résiduelles). L'ICI a été bien tolérée et tous les patients ont subi une résection tumorale radicale sans retard (délai médian avant la chirurgie = 32 jours (intervalle interquartile [IQR] 28-35) (6). Plus récemment, l'essai de phase II NICHE-2, évaluant également l'association ipilimumab + nivolumab en néoadjuvant dans une plus large cohorte de patients avec un CCR dMMR/MSI stade II ou III, a montré une réponse pathologique chez 98 % (108/111) des patients opérés (7). Une réponse pathologique majeure (≤ 10 % de cellules tumorales viables) a été observée chez 105/111 (95 %) patients, et 68 % (75/11) étaient en pCR. Les données de survie sans récidive (SSR) ont été présentées à l'ESMO 2024 montrant que 100 % des 111 patients opérés étaient vivants et en rémission clinicomorphologique à 3 ans (11). À noter que les patients inclus dans l'essai avaient majoritairement des tumeurs classées cT4 et cN+ chez 65 % et 67 % des patients respectivement. Le temps médian entre la première dose d'ICI et la chirurgie était de 5,4 semaines. Les toxicités immuno-induites de grades 3 et 4 sont survenues chez 5 patients (4 %) et 12 patients (10 %) ont présenté des complications postopératoires de grade 3. Seuls 2 patients ont été opérés de manière différée en raison de myosites de grades 2 et 3 (7). L'essai NICHE-3 a, quant à lui, étudié l'association du nivolumab et du relatlimab (anti-LAG3) néoadjuvant dans les CCR stade II ou III, observant chez 59 patients inclus une réponse pathologique complète et majeure (≤ 10 % de cellules tumorales viables) dans respectivement 68 % et 92 % des cas (12). Les toxicités ont été observées chez 80 % des patients avec 10 % de grades 3/4 (12). Plus récemment, l'étude française IMHOTEP a évalué chez 89 patients avec un CCR dMMR/MSI l'efficacité et la tolérance d'une ou 2 injections de pembrolizumab (400 mg IV/6 semaines) avec une chirurgie 6 semaines après la dernière injection de pembrolizumab. Parmi les 77 patients inclus en per-protocole, 72 ont été opérés avec 52,8 % de pCR (défini comme ypT0N0) (13). De manière intéressante, le pourcentage de pCR était significativement augmenté après 2 injections (68 %) *versus* 1 dose (46 %) de pembrolizumab. Sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de pembrolizumab, les données de toxicités ont montré que 13,5 % de patients développaient une toxicité immunomédiée de grade ≥ 3 et 5 décès ont été observés dont 1 en lien avec l'immunothérapie (13). Enfin, une seule étude randomisée de phase Ib chinoise a comparé le sintilimab (anti-PD-1) +/- IBI310 (anti-CTLA-4) néoadjuvant dans les CCR dMMR/MSI stades IIB et III (14). Une pCR a été observée dans 78 % (40/51) dans le bras sintilimab + IBI310, et 47 % (21/45) dans le bras sintilimab seul. Les données de toxicités étaient similaires dans les 2 bras (14).

Cancers du rectum

Dans les cancers du moyen et bas rectum localisé, le traitement néoadjuvant total par chimiothérapie (FOLIRINOX modifié), radiochimiothérapie (50 Gy associé à la capécitabine) puis chirurgie, est le *gold standard* en France (15). L'étude princeps de phase II évaluant le dostarlimab (anti-PD-1) en monothérapie pendant 6 mois chez les patients avec un adénocarcinome du moyen ou bas rectum localisé a montré 100 % (n = 12) de réponse clinique complète évaluée par IRM rectale, TEPscan au 18-FDG et endoscopie avec biopsies négatives (8). L'actualisation des données présentées à l'ASCO 2024 a montré chez 41 patients 100 % de réponses cliniques complètes, et aucun patient n'a nécessité un traitement complémentaire (ni radio[chimio]thérapie ni chirurgie). Chez 20 patients qui avaient un suivi médian de 28,9 mois, une réponse durable et complète a été observée chez tous ceux qui avaient un traitement complet (16).

Autres cancers dMMR/MSI

L'utilisation d'ICI néoadjuvant dans les adénocarcinomes œsogastriques dMMR/MSI a également été étudiée dans 2 études de phase II (10,17). Dans ces 2 essais, une double immunothérapie en néoadjuvant, combinant anti-PD(L)-1 (4 cycles) et anti-CTLA-4 (2 cycles), nivolumab + ipilimumab dans l'essai NEONIPIGA (10) et durvalumab + trémélimumab dans l'essai INFINITY (17), a été évaluée. Les résultats étaient similaires en termes de réponse pathologique complète à 59 % (17/29) et 60 % (9/15) respectivement dans l'essai français et italien. Les toxicités immunomédiées de grades 3/4 ont été observées chez 19 % des patients traités par nivolumab + ipilimumab (10) et 17 % avec le durvalumab + trémélimumab (17). Deux décès post-opératoires non reliés au cancer ni au traitement médical ont été rapportés par Pietrantionio *et al.* (17). Dans l'étude IMHOTEP, 41 patients avec un adénocarcinome œsogastrique localisé et 16 présentant d'autres cancers gastro-intestinaux localisés (14 intestin grêle, 1 ampullocarcinome et 1 cholangiocarcinome) dMMR/MSI ont reçu 1 ou 2 doses de pembrolizumab. Trois quarts des patients ont été opérés, 27 et 12 respectivement dans la cohorte œsogastrique et « autres cancers ». Dans la cohorte œsogastrique, 3 patients (11 %) présentaient une pCR alors que dans la cohorte « autres tumeurs », le taux s'élevait à 67 % des patients. À noter que 9 patients n'ont pas été opérés, dont 5 en lien avec la décision du patient (18).

L'ensemble de ces résultats montrent l'efficacité incontestable des ICI en néoadjuvant pour tout cancer dMMR/MSI localisé ainsi que leur sécurité (Tableau 1). L'anti-PD-1 seul sur une durée longue ainsi qu'un traitement intensifié par double immunothérapie permettent d'atteindre des taux de réponses pathologiques complètes jamais égalées

Tableau 1 : Résumé des résultats évaluant la tolérance et l'efficacité des ICI en néoadjuvant dans les cancers dMMR/MSI.

Table 1: *Summary of results evaluating the tolerability and efficacy of neoadjuvant ICI in dMMR\/MSI cancers.*

Étude	*Design*	Nombre de patients total	Nombre de patients opérés	Réponse pathologique complète (%)	Réponse pathologique majeure (%)	Survie sans récidive	Toxicités Grade ≥ 3
NICHE 2	Ipilimumab (1 cycle 1 mg/kg IV) + Nivolumab 2 cycles 3 mg/kg IV/15 j)	115	113	68	95	100 % (à 3 ans)	4 %
NICHE 3	Relatlimab (1 cycle 480 mg IV) + Nivolumab (2 cycles 480 mg IV/ 4 semaines)	59	59	68	92	NE	10 %
IMHOTEP (CCR)	Pembrolizumab (1 cycle 400 mg IV)	89	50	46	NE	NE	13,5 %
IMHOTEP (CCR)	Pembrolizumab (2 cycles 400 mg IV/6 semaines)	89	22	68	NE	NE	13,5 %
Cercek *et al.*	Dostarlimab (500 mg IV/3 sem) 6 mois	41	0	100	NE	100 %* (à 18 mois)	0 %
NEONIPIGA	Ipilimumab (2 cycles 1mg/kg IV/ 6 sem) + Nivolumab (6 cycles 240 mg IV/15 j)	32	29	59	73	NE	19 %
INFINITY	Durvalumab (3 cycles 1 500 mg IV/ 4 sem) Trémélimumab (1 cycle 300 mg IV)	18	15	60	80	NE	17 %

* n = 24/41 avec un suivi médian de 18 mois.

jusqu'alors et ouvrent la voie vers des stratégies de conservation d'organes. Les données de survie devront pour la plupart être actualisées et seront indispensables pour valider ces stratégies prometteuses. De nombreux essais en cours étudient la possibilité de conservation d'organes grâce aux ICI (AZUR-1, AZUR-2, DEWI, WINDOW, BASKET). De multiples questions découlent de ces découvertes notamment sur les outils d'évaluation de la réponse complète, la durée de traitement par ICI jusqu'à réponse complète, la nécessité ou non de proposer des combinaisons d'ICI, le mode de surveillance des patients non opérés… Ces questions trouveront réponses progressivement grâce à des essais thérapeutiques dédiés.

Les ICI en néoadjuvant dans les cancers œsogastriques pMMR/MSS

C'est essentiellement dans les adénocarcinomes œsogastriques pMMR/MSS que des combinaisons de chimiothérapie à base de sels de platine avec les ICI ont été étudiées, puisque la stratégie péri-opératoire par FLOT (fluoropyrimidines, oxaliplatine, docétaxel) est actuellement le standard dans cette indication, facilitant les conceptions et les hypothèses statistiques des protocoles. Plusieurs essais de phase III randomisés ont combiné un anti-PD(L)-1 à une bi ou trichimiothérapie. L'étude KEYNOTE-585 a montré que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie augmentait la pCR passant de 2 % à 13 % [19]. Cependant, la survie sans événement (SSE) était similaire dans les groupes. À noter qu'une très faible proportion de patients (près de 30 %) avaient reçu la chimiothérapie de référence FLOT péri-opératoire et qu'une majorité ont été traités par cisplatine + fluoropyrimidines. L'étude de phase III MATTERHORN randomisée évaluant le durvalumab en association au FLOT par rapport à FLOT seul a montré une augmentation significative du taux de pCR (19 % contre 7 %, OR = 3,08 ; $p < 0{,}00001$) dans le bras durvalumab + chimiothérapie *versus* chimiothérapie seule [20]. Les résultats définitifs en termes de survie sont encore attendus.

Récemment, une étude de phase II a évalué l'atézolizumab (anti-PD-L1) d'induction (1 cycle d'atézolizumab), suivi d'une chimiothérapie péri-opératoire (docétaxel, oxaliplatine et capécitabine) plus atézolizumab. Parmi les 21 patients inclus, une réponse pathologique majeure (≤ 10 % de tumeur résiduelle viable) a été observée dans 70 % des cas, avec une pCR dans 45 % [21]. Ces résultats suggèrent qu'un traitement d'induction par anti-PD-L1 avant la chimiothérapie péri-opératoire peut améliorer les réponses histologiques. Malgré ces résultats prometteurs en termes de réponse antitumorale, l'ajout d'ICI ne semble pas, pour le moment, apporter de bénéfice en termes de survie. L'actualisation des données permettra de trancher sur leur utilité. L'ensemble de ces résultats soulignent également la nécessité de disposer de meilleurs biomarqueurs pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une thérapie ICI.

Conclusion

Après avoir fait leur entrée tant attendue en oncologie digestive au stade métastatique, les ICI en monothérapie, en combothérapie, ou en association avec d'autres agents anticancéreux, font l'objet de nombreuses évaluations en situation néoadjuvante avec des résultats prometteurs. À ce jour, aucun ICI n'a d'autorisation de mise sur le marché en néoadjuvant ou péri-opératoire dans les cancers digestifs localisés. Même si leur efficacité est spectaculaire dans les cancers dMMR/MSI, des essais randomisés sont en cours pour valider leur bénéfice en termes de survie et de guérison et permettre leur prescription en routine. Ces avancées vont probablement radicalement changer le paysage des traitements des cancers localisés en utilisant à la fois des combinaisons thérapeutiques avec des ICI en néoadjuvant et renforcer le développement des études stratégiques de conservation d'organe.

Cancers du poumon

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent et la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la femme dans le monde. Le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente 85 % des cancers du poumon. Les CBNPC résécables, soit de stade I à certains IIIB sélectionnés selon la 8e édition de la classification TNM, sont associés à des taux de survie variant de 50 à 88 % à 5 ans. La résécabilité est de définition difficile et doit être discutée en RCP en présence d'un chirurgien. La chimiothérapie améliore la survie en adjuvant, avec un bénéfice de l'ordre de 5 % dans les CBNPC de stades pathologiques II et III.

Dès 2016, l'immunothérapie a été étudiée sur des modèles murins de cancer du poumon, suggérant la supériorité du néoadjuvant par rapport à l'immunothérapie adjuvante [22]. Nous développerons ici les essais dédiés à l'immunothérapie néoadjuvante et à la chimio-immunothérapie néoadjuvante. À quelques exceptions près que nous signalerons, les critères d'inclusion en termes de stades cliniques sont proches (stades IB à IIIA de la classification TNM 7, ou stades II à IIIB de la TNM 8). Même si certaines études ont inclus des CBNPC avec une mutation activatrice de l'EGFR ou une translocation ALK, les stratégies d'immunothérapie péri-opératoire ne leur sont pas dédiées, en raison de la faible immunogénicité de ces tumeurs.

Immunothérapie néoadjuvante seule

En situation néoadjuvante, même si le meilleur critère d'évaluation de l'efficacité reste la survie globale (SG), d'autres critères substitutifs sont utilisés : la SSE (récidive ou décès) depuis le début du traitement néoadjuvant ou la date de randomisation, la réponse objective radiologique selon les critères RECIST (RO) et la réponse pathologique complète (pCR) correspondant à 0 % de résidu tumoral viable et enfin la réponse pathologique majeure (MPR) correspondant à < 10 % de résidu tumoral viable sur la pièce opératoire.

Nous ne disposons pas de données randomisées d'immunothérapie néoadjuvante seule. La première étude clinique d'immunothérapie dans les CBNPC résécables était une étude d'immunothérapie néoadjuvante publiée en 2018 par Forde *et al.* [23]. Elle a porté sur 21 patients traités par deux cures de nivolumab 3 mg/kg espacées de deux semaines. Les données étaient prometteuses avec un taux de patients opérés de 95,2 %, des taux de pCR et MPR de respectivement 14 % et 45 %. La SSE à 5 ans était de 60 % et la SG à 5 ans de 80 %. Deux autres études ont évalué l'immunothérapie en néoadjuvant : IONESCO (n = 46) testant le durvalumab [24] et LCMC3 (n = 181) [24] testant l'atézolizumab en néoadjuvant, et de manière non systématique en adjuvant (35 % des patients traités seulement en néoadjuvant). La MPR variait dans les trois essais entre 19 et 45 % et la pCR entre 6 et 14 % [24].

Le profil de toxicité était acceptable avec 0 à 10 % d'effets indésirables (EI) de grade ≥ 3 liés au traitement, et un décès toxique de pneumopathie interstitielle diffuse immunomédiée (0,55 %). La mortalité dans les 90 jours suivant la chirurgie était faible, sauf dans IONESCO où la mortalité était élevée avec 4 décès (9 %) considérés comme non liés au durvalumab [24].

Chimio-immunothérapie néoadjuvante

L'étude pivot de la stratégie de chimio-immunothérapie néoadjuvante est l'étude de phase III CheckMate 816. Elle a comparé trois cycles de nivolumab associé à un doublet à base de platine à placebo plus chimiothérapie chez 358 patients [25]. L'étude est positive sur ses deux critères de jugement principaux, avec un taux de pCR qui passait de 2,2 % dans le groupe placebo à 24 % dans le groupe chimio-immunothérapie et une SSE médiane qui augmentait de 20,8 à 31,6 mois (HR = 0,63 ; IC 97,38 % : 0,43-0,91). L'étude montre une relation significative entre la SSE et la pCR. Chez les patients avec une pCR, la SSE médiane n'était atteinte dans aucun des groupes. En l'absence de pCR, la SSE était de 26,6 mois dans le groupe expérimental *versus* 18,4 mois dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,13 ; IC 95 % : 0,05-0,37). Par ailleurs, respectivement 16,8 % et 24,6 % des patients n'ont pas été opérés. La raison était la progression tumorale chez respectivement 6,7 % et 9,5 % des patients, et la toxicité dans 1,1 % et 0,6 % des cas. Ces données mettent en valeur l'importance de la sélection des patients tant en termes de résécabilité que sur le plan fonctionnel et en particulier respiratoire. Les toxicités de grade

≥ 3 étaient de 33,5 % dans le groupe chimio-immunothérapie et de 36,9 % dans le contrôle traité par chimiothérapie seule. Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté dans le groupe chimio-immunothérapie. Le taux de MPR était de 36,8 % dans le groupe chimio-immunothérapie et 8,9 % dans le groupe contrôle. La réponse évaluée par l'imagerie selon les critères RECIST est un critère d'évaluation médiocre puisque 19 % des MPR ont été observées chez des patients non-répondeurs. La SG est également significativement allongée (Communiqué de presse, 19 février 2025). L'analyse en sous-groupes a montré un bénéfice supérieur de l'association en termes de pCR et en SSE lorsque PD-L1 était exprimé (≥ 1 %). Les complications liées à la chirurgie de grade ≥ 3 étaient de 11,4 % dans le bras chimio-immunothérapie et 14,8 % dans le groupe contrôle. L'ajout de l'immunothérapie en préopératoire n'a pas entraîné d'excès de morbi-mortalité dans les 90 jours postopératoires.

Les résultats de l'étude CheckMate 816 ont permis l'accès précoce au nivolumab en association à un doublet de platine en France (jusqu'au 19 février 2025) pour le traitement néoadjuvant des CBNPC ≥ 5 cm, N1 ou N2, présentant des nodules pulmonaires ipsilatéraux, ou une atteinte structurelle faisant classer la tumeur T3 ou T4, résécables, sans mutation activatrice de l'*EGFR* ou translocation *ALK*.

Les données d'efficacité évaluée par la réponse pathologique sont corroborées par plusieurs études de phase III d'immunothérapie péri-opératoire (NADIM II avec le nivolumab [26], Keynote 671 : pembrolizumab [27], AEGEAN : durvalumab [28], NEOTORCH : toripalimab [24], RATIONALE 315 : tislelizumab [24], et CheckMate 77 T : nivolumab [29]). Le bras expérimental de toutes ces études comportait une chimio-immunothérapie néoadjuvante suivie de la chirurgie, puis une immunothérapie seule en adjuvant. Nous ne disposons d'aucune comparaison directe entre la chimio-immunothérapie préopératoire et la stratégie péri-opératoire. Les études NADIM II et Keynote 671 sont positives sur la SG (Keynote 671 : HR = 0,72 en faveur du groupe pembrolizumab [IC 95 % : 0,56-0,97 ; p = 0,005]) [26,27]. Le schéma péri-opératoire est logiquement plus toxique avec un taux d'effets secondaires liés au traitement de grade ≥ 3 de 44,9 %. Il est possible que l'ajout d'une immunothérapie postopératoire soit intéressante, au prix d'une majoration de la toxicité, ce qui requiert d'identifier les patients susceptibles d'en bénéficier (PD-L1 négatif ? absence de pCR ?). Il n'y a actuellement en France pas d'accès à l'immunothérapie péri-opératoire.

Association d'immunothérapies avec ou sans chimiothérapie

Deux essais de phase II randomisés ont évalué l'association d'immunothérapies en néoadjuvant. L'essai NEOCOAST (n = 83) a évalué le durvalumab seul ou en association à l'oleclumab (anti-CD73), le monalizumab (anti-NKG2A) ou le danvatirsen (anti-STAT3) en néoadjuvant dans les CBNPC de stades IA à IIIA [24]. L'essai NEOSTAR (n = 44) a comparé l'association nivolumab/ipilimumab avec doublet de platine au nivolumab avec doublet de platine dans les CBNPC de stade IB à IIIA [30]. Le nombre de patients opérés était similaire, autour de 91 %, les taux de MPR variaient entre 33 et 50 % dans le groupe de combinaison d'immunothérapies et les taux de pCR entre 10 et 18 % avec une balance en faveur du bras double immunothérapie associée à un doublet de platine. L'essai NEOSTAR montrait également un bénéfice en termes de RO, de SSE et SG par rapport au groupe contrôle. Le profil de tolérance était rassurant avec moins d'effets secondaires de grade ≥ 3 dans le bras double immunothérapie que nivolumab-chimiothérapie dans l'essai NEOSTAR (20 % *versus* 45 %) [30].

Facteurs prédictifs d'efficacité

L'influence du stade sur l'efficacité de la chimio-immunothérapie est variable selon les études. Dans la CheckMate 816, la SSE était meilleure dans les CBNPC de stades IIIA (HR = 0,54 ; IC 95 % : 0,37-0,80) que IB ou II (HR = 0,87 ; IC 95 % : 0,48-1,56) [25]. La tendance était la même dans plusieurs études [24,29,30]. Dans l'étude CheckMate 77T, la SSE était meilleure en cas d'atteinte N2 multisite par rapport aux N2 unisite et aux N1 [29]. Dans d'autres études, la tendance paraissait inversée, comme dans les études AEGEAN et RATIONALE 315 [24,28].

Dans la plupart des études, il existait une corrélation positive entre le taux d'expression de PD-L1 et la réponse pathologique, ainsi que la SSE [23,24,26]. Dans l'essai CheckMate 816, chez les patients PD-L1 < 1 %, la SSE médiane était de 25,1 mois dans le groupe chimio-immunothérapie *versus* 18,4 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR = 0,85 ; IC 95 % : 0,54-1,32) ; chez les patients PD-L1 ≥ 1 %, la SSE médiane n'était pas atteinte dans le groupe chimio-immunothérapie *versus* 21,1 mois dans le groupe contrôle (HR = 0,41 ; IC 95 % : 0,24-0,70) [25].

La clairance de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) est associée à de meilleures réponses pathologiques et SSE. Dans l'étude CheckMate 816, la clairance de l'ADNtc entre le premier et le troisième cycles était de 56 % (IC 95 % : 40-71 %) dans le groupe chimio-immunothérapie et de 35 % (IC 95 % : 21-51) dans le groupe chimiothérapie [25]. Ces données sont corroborées par celles de l'essai NADIM II avec une clairance de l'ADNtc de 67 % après chimio-immunothérapie néoadjuvante contre 44 % dans le groupe contrôle [26].

Typologie et gestion des toxicités

Dans l'ensemble des essais cités ci-dessus, les effets secondaires liés au traitement les plus rapportés étaient les effets principalement chimio-induits avec jusqu'à 82 % de nausées [25], 63,4 % de neutropénie [24], 63,4 % d'anémie [24], 56 % de fatigue [26] et 55,8 % d'alopécie [24]. L'effet secondaire de grade ≥ 3 le plus fréquent était la neutropénie [24].

Les effets secondaires immunomédiés étaient majoritairement de grade 1 ou 2. L'essai en rapportant le plus est NEOTORCH (42,1 %) [24]. Les effets secondaires liés à l'immunothérapie les plus fréquents étaient dermatologiques avec jusqu'à 27 % de rashs cutanés dans NEOSTAR [30], 14,4 % d'hypothyroïdies dans NEOTORCH [24], 13 % de cytolyses hépatiques, 17 % de myalgies-arthralgies dans PRINCEPS [24], et 8 % de pneumopathies immuno-induites dans RATIONALE 315 [24]. Les effets secondaires de grade ≥ 3 étaient peu fréquents, le taux le plus élevé étant de 11,9 % dans l'essai NEOTORCH [24]. La gestion des effets secondaires liés à l'immunothérapie est codifiée dans les recommandations européennes de l'ESMO [31].

Conclusion

La chimio-immunothérapie néoadjuvante est devenue un standard de traitement des CBNPC résécables de stades II à IIIB, sans addiction oncogénique (Figure 1). Elle permet en effet d'améliorer la pCR et la SSE avec un profil de tolérance acceptable sans excès de morbi-mortalité postopératoire. Les meilleurs candidats restent toutefois à identifier et les stratégies à personnaliser. L'adaptation des traitements péri-opératoires pourrait faire appel aux marqueurs d'efficacité que sont la réponse pathologique et la clairance de l'ADNtc.

Cancer de la vessie infiltrant le muscle

Les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) sont des tumeurs agressives, à l'origine de plus de 5 000 décès annuels en France. Le traitement chirurgical par cystectomie totale, associé à un traitement systémique péri-opératoire, est le traitement de référence des TVIM localisées (stades II et III, T2-T3 N0-N1). Les récidives locales et métastatiques sont cependant fréquentes (environ 50 % des patients) [32]. Actuellement, le traitement néoadjuvant recommandé est une chimiothérapie à base de cisplatine composée de méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine (MVAC) ou de gemcitabine et cisplatine (GC). Pour les patients non éligibles à cette chimiothérapie (fonction rénale altérée avec DFG < 60 mL/min, statut ECOG > 1, trouble de l'audition, insuffisance cardiaque ou neuropathie périphérique sévère), soit entre 30 et 50 % des patients diagnostiqués, aucun traitement néoadjuvant n'est recommandé en dehors d'un essai thérapeutique [33].

Plusieurs inhibiteurs du *checkpoint* immunitaire ont déjà montré une efficacité dans les tumeurs urothéliales, en situation adjuvante après cystectomie pour TVIM ou en situation métastatique. Le nivolumab est recommandé en adjuvant chez les patients avec une maladie localisée à haut risque de récidive (ypT2-T4/ypN+ ou pT3-T4/N+) avec un statut PD-L1 + (> 1 %) depuis les résultats de l'essai CheckMate 274 [32]. Récemment, le pembrolizumab a également montré un

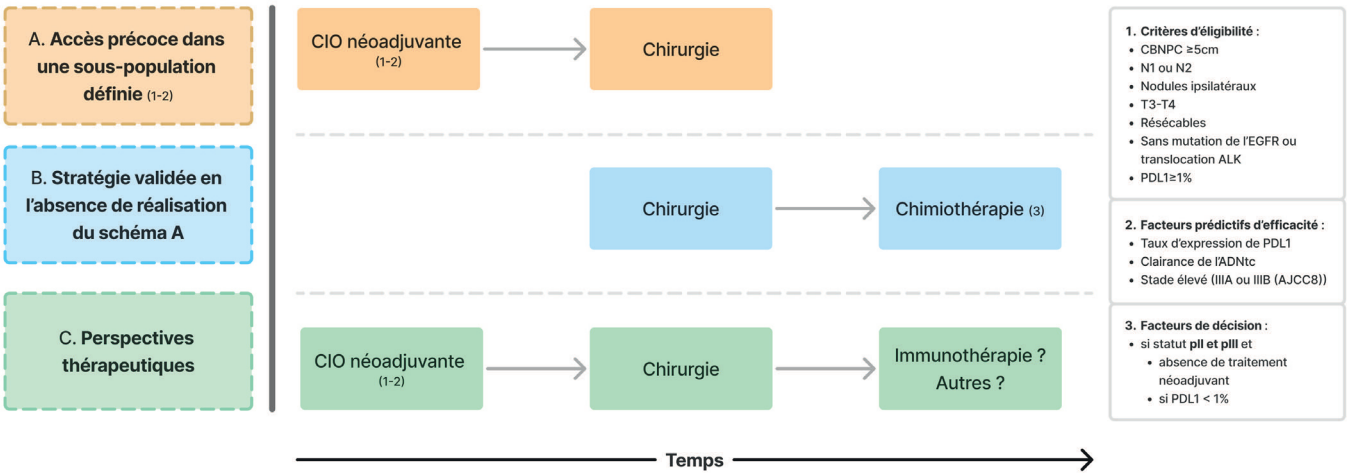


Figure 1 : État des lieux des stratégies thérapeutiques péri-opératoires dans le CBNPC résécable en France en 2024.

Figure 1: *Overview of perioperative therapeutic strategies for resectable NSCLC in France in 2024.*

bénéfice en SSR après cystectomie chez les patients à haut risque de récidive [34]. En situation métastatique, plusieurs molécules ont montré un bénéfice en survie, que ce soit en entretien après chimiothérapie (avélumab), en 2e ligne de traitement (pembrolizumab) ou en association avec l'enfortumab vedotin dans le cadre du nouveau standard de traitement en première ligne (pembrolizumab) [32].

Après chimiothérapie néoadjuvante, plusieurs études ont montré que l'obtention d'une réponse partielle (RP) ou complète (RC) sur l'analyse anatomo-pathologique de la pièce de cystectomie était corrélée à la SSR et à la SG. Les taux de réponse complète post-chimiothérapie néoadjuvante varient de 22 à 40 % [35]. De nombreuses études évaluent la place de l'immunothérapie néoadjuvante dans les TVIM, en monothérapie, en bithérapie ou en association à la chimiothérapie. Nous présentons ici un résumé des principales stratégies d'immunothérapie néoadjuvante dans les TVIM.

Immunothérapie néoadjuvante en monothérapie

Plusieurs études ont évalué l'immunothérapie néoadjuvante en monothérapie. Les patients inclus étaient non éligibles au traitement de référence par chimiothérapie à base de cisplatine. Il n'existe pas d'étude randomisée de phase III comparant directement une immunothérapie à la chimiothérapie. Les 2 études de phase II ayant inclus le plus grand nombre de patients sont PURE-01 (pembrolizumab) et ABACUS (atézolizumab).

L'étude de phase II PURE-01 publiée en 2018 par Necchi *et al.* [36] a testé un protocole composé de 3 cycles de pembrolizumab avant cystectomie. Au total, 112 patients ont été inclus, dont 42 % étaient cT2N0, 54 % cT3N0 et seulement 4 % avec une maladie ganglionnaire N1. Tous les patients ont eu la chirurgie initialement prévue. Trente-sept pour cent des patients avaient une réponse complète (ypT0) et 63 % une réponse partielle avec une absence de maladie résiduelle infiltrant le muscle, soit ypT ≤ 1. À noter une meilleure réponse chez les patients PD-L1 + (*Combined Positif Score*, CPS > 10 %) avec 54 % de réponse complète *versus* 13 % chez les PD-L1 -. Les données en survie à 3 ans ont été publiées en 2022 [37]. La SSE à 3 ans était de 74 % et la SG était de 83 %. De plus, les résultats anatomopathologiques étaient statistiquement associés à la survie, avec une SSM à 3 ans à 96 % pour les ypT0N0 et de 74 % pour les ypT2-T4N0.

L'étude de phase 2 ABACUS, publiée en 2019 par Powles *et al.* [38], a inclus 95 patients avec une maladie cT2-T4aN0M0, inéligibles au cisplatine traités par 2 cycles d'atézolizumab. Soixante-quatorze pour cent des patients étaient cT2, aucun n'avait de maladie ganglionnaire cN+. Huit patients n'ont pas eu de cystectomie dont 3 en lien avec le traitement. Le délai moyen entre le début de l'immunothérapie et la chirurgie était de 5 semaines. Le taux de réponse complète était de 31 %, la SG à 2 ans de 85 % et la survie sans progression (SSP) de 68 %.

L'immunothérapie seule montre des résultats prometteurs [36-38] en termes de réponse pathologique. Une méta-analyse publiée par Chen *et al.* en 2022 [39] a mis en évidence un taux global de réponse complète de 24 % avec un taux d'effets indésirables ≥ grade III selon Clavien de 7 %.

Le manque d'étude comparant l'immunothérapie néoadjuvante en monothérapie au traitement standard (MVAC/GC ou surveillance simple si inéligible) ne permet pas de le recommander actuellement.

Immunothérapie néoadjuvante en bithérapie

Quelques études de phase II avec de petits effectifs ont traité des patients avec une double immunothérapie [39,40].

La principale étude, NABUCCO, publiée en décembre 2020 par van Dijk *et al.* [40], a inclus 24 patients ayant une TVIM localement avancée (stade III, cT3-4aN0 ou cT2-4aN1-3), inéligible au cisplatine, traités par une association composée d'un anti-PD-1 (nivolumab) et d'un anti-CTLA4 (ipilimumab). Après l'administration des 3 cycles pour 75 % de l'effectif, tous les patients ont été opérés et 45,8 % avaient une réponse complète, dont 73 % dans le groupe PD-L1 + (PDS > 10 %). Ces taux de réponses complètes sont d'autant plus marquants que les malades inclus avaient une maladie localement avancée à haut risque de marge chirurgicale et de récidive.

Dans une méta-analyse publiée par Chen *et al.* [39], le taux de réponse complète après double immunothérapie était de 32 % et le taux de réponse partielle de 50 %, avec un taux d'effets indésirables ≥ grade III selon Clavien de 30 %.

Malgré les résultats encourageants, la taille des effectifs et l'absence de comparaison au standard ne permettent pas de recommander actuellement ce traitement.

Immunothérapie combinée à une chimiothérapie

De nombreuses études de phase II ont traité des patients en néoadjuvant par une chimiothérapie associée à une immunothérapie.

La méta-analyse de Chen publiée en 2022 [39] a inclus 11 études, incluant 340 patients au total, dont 8 associant une immunothérapie avec la chimiothérapie par GC, une étude avec la chimiothérapie par MVAC et deux études avec la gemcitabine seule. L'immunothérapie choisie était un anti-PD-1 ou anti-PD-L1.

Le taux global de réponse complète était de 42,6 % et le taux de réponse partielle sans TVIM résiduelle de 60 %. La toxicité rapportée était plus importante qu'avec une simple immunothérapie isolée, avec 32 % d'effets indésirables de grade III selon Clavien.

L'étude randomisée contrôlée de phase III NIAGARA (41), publiée en septembre 2024, apparaît comme un « *game changer* » dans la stratégie de traitement péri-opératoire des TVIM. Cette étude a comparé le durvalumab en péri-opératoire associé à la chimiothérapie néoadjuvante par GC avec la chimiothérapie néoadjuvante seule. Au total, 1 063 patients éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine ont été inclus dont 40 % avaient une maladie au stade T2N0 et 5 % une maladie ganglionnaire N1. Cinq cent trente-trois patients ont été traités par 4 cycles de durvalumab associés à la chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine en préopératoire puis 8 cycles de durvalumab en postopératoire. Le groupe contrôle, composé de 530 patients, a reçu 4 cycles de chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine uniquement. La randomisation a été stratifiée sur le stade TNM, la fonction rénale et le statut PD-L1. Trois quarts des patients ont complété le traitement néoadjuvant, avec 15 % d'effets indésirables ≥ grade III selon Clavien. Plus de 80 % des patients ont eu la cystectomie dans les 2 groupes, avec un délai moyen de 56 jours et moins de 1 % ont progressé, indépendamment du groupe d'inclusion. Dans le groupe durvalumab, seuls 70 % des patients ont initié le traitement adjuvant. Le taux de réponse complète était de 37 % dans le groupe durvalumab contre 27 % dans le groupe contrôle. Après 2 ans de suivi, la SSR était de 67,8 % dans le groupe durvalumab contre 59,8 % dans le groupe contrôle ($p < 0{,}001$). L'analyse en SG à 2 ans était aussi en faveur du groupe durvalumab (82 % *versus* 75 %, $p < 0{,}01$).

Ces résultats récents vont vraisemblablement faire rentrer le durvalumab en péri-opératoire dans la pratique courante, pour les patients éligibles au cisplatine.

Conclusion

La stratégie péri-opératoire est cruciale pour améliorer le pronostic des patients atteints d'une TVIM localisée. La chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine a montré son efficacité sur la SG, mais les récidives restent fréquentes. L'immunothérapie péri-opératoire associée à la chimiothérapie néoadjuvante devrait prochainement être accessible en pratique courante pour les patients éligibles au cisplatine, grâce aux résultats de l'étude NIAGARA. Pour les patients inéligibles au cisplatine, l'immunothérapie sans chimiothérapie montre des résultats encourageants, mais les études disponibles ont des effectifs limités sans groupe contrôle. L'efficacité d'une double immunothérapie néoadjuvante semble aussi encourageante, au prix d'effets indésirables plus nombreux. Les résultats des essais cliniques en cours permettront peut-être de proposer cette stratégie dans un avenir proche.

Mélanome

La prise en charge standard du mélanome macroscopique résécable de stade III était depuis 2019 une chirurgie (curage ganglionnaire essentiellement) suivie d'un traitement systémique adjuvant pendant un an. Le traitement adjuvant par les anti-PD-1 nivolumab et pembrolizumab administrés pendant un an après la chirurgie ont tous deux prolongé la SSR à 5 ans par rapport à l'inhibiteur de l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) ipilimumab (50 % avec le nivolumab et 39 % avec l'ipilimumab) (42) ou un placebo (56 % avec le pembrolizumab et 39 % avec le placebo) (43), ainsi que la survie sans métastase à distance (DFMS). Chez les patients atteints de mélanome porteurs d'une mutation *BRAF* sur le codon V600E ou V600K, une thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF/MEK d'un an avec dabrafénib + tramétinib a montré un bénéfice par rapport au placebo (SSR à 7 ans : 51 % *versus* 35 % ; DMFS à 7 ans : 64 % *versus* 53 %) (44). Malgré ces indéniables progrès, de nombreux patients présentent une récidive de la maladie dans les premières années suivant la chirurgie. De plus, environ 15 % des patients ont développé une récidive précoce avant la chirurgie et pendant les phases d'inclusion des essais susmentionnés. En outre, aucune des thérapies adjuvantes approuvées (pembrolizumab, nivolumab et dabrafénib + tramétinib) n'a montré un bénéfice significatif en termes de SG malgré un suivi à long terme (42-44), ce qui souligne la nécessité d'adopter de nouvelles approches thérapeutiques.

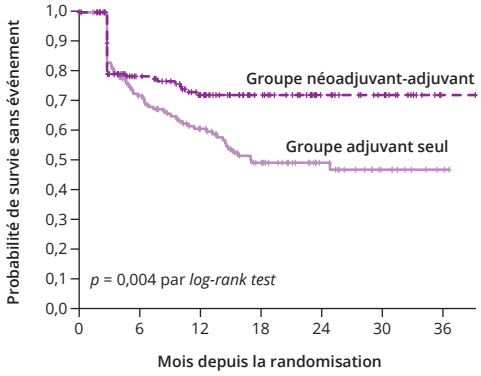
Des données précliniques et de phase I ont suggéré que l'administration néoadjuvante (c'est-à-dire avant la chirurgie) d'ICI induit en fait une réponse immunitaire plus diversifiée et plus robuste, ce qui pourrait induire une efficacité supérieure à l'administration post-chirurgicale adjuvante (45). Un essai de phase II de faible effectif a montré, dans deux cohortes indépendantes, qu'une combinaison néoadjuvante de deux cycles d'ipilimumab (1 mg/kg) plus nivolumab (3 mg/kg) toutes les trois semaines, suivie d'une administration adjuvante de nivolumab, permettait d'obtenir une SSE de 77 % à 80 % à 2 ans, un résultat suggérant une efficacité supérieure à celle d'une très courte monothérapie anti-PD-1 néoadjuvante (46), avec toutefois des EI de grade CTACAE ≥ 3 survenant chez 27 à 30 % des patients et l'omission de la chirurgie chez certains patients en raison d'effets toxiques (47,48).

Deux essais récents de grande ampleur (SWOGS1801 (49) et NADINA (50)) ont démontré que l'immunothérapie péri-opératoire améliore significativement la SSE par rapport au traitement adjuvant standard dans le mélanome de stade III résécable et cliniquement détectable.

Dans l'étude SWOGS1801, qui a inclus 313 patients, le pembrolizumab néoadjuvant (200 mg toutes les trois semaines, 3 injections) suivi d'une chirurgie puis d'un traitement adjuvant par pembrolizumab a conduit à un taux de réponse pathologique majeure (MPR) de 53 % (défini comme une réponse pathologique complète ou quasi complète, avec < 10 % de cellules tumorales viables) et à une amélioration de la SSE avec un rapport de risque (HR) de 0,58, avec une SSE estimée à 2 ans de 72 % contre 49 % pour le groupe témoin (chirurgie initiale suivie d'un traitement adjuvant standard par le pembrolizumab) (Figure 2). Le nombre total de perfusions de pembrolizumab était identique dans les deux bras (1 an de traitement), la principale différence étant juste la date de la chirurgie. Les taux d'EI de grade ≥ 3 liés au traitement étaient faibles et similaires dans les deux bras (12 % et 14 %).

L'essai NADINA, qui a inclus 423 patients, actualisé pendant l'ESMO 2025, a montré un taux de MPR légèrement plus élevé (59 %) avec deux cycles d'ipilimumab à faible dose (80 mg) et de nivolumab (240 mg) administrés en perfusion à trois semaines d'intervalle avant la chirurgie, ainsi qu'une SSE plus longue (HR = 0,32, SSE estimée à un an de 84 % contre 57 %, SSE estimée à 18 mois de 80 % contre 54 %) et une DFMS améliorée (HR = 0,37, DMFS estimée à 18 mois de 86 % contre 62 %) par rapport à la chirurgie initiale suivie d'un traitement adjuvant standard par nivolumab pendant un an (Figure 3). Cependant, l'essai NADINA a également fait état d'une toxicité significativement plus élevée, 30 % des patients ayant présenté des EI de grade ≥ 3 liés à l'ICI, contre 15 % dans le groupe témoin. Contrairement à l'étude SWOGS1801, l'étude NADINA a également adapté la partie adjuvante du traitement (c'est-à-dire postopératoire) en fonction du statut histopathologique des ganglions lymphatiques prélevés et du statut moléculaire du mélanome : ainsi seuls les patients n'ayant pas atteint une MPR recevaient un traitement adjuvant, par inhibiteurs de BRAF/MEK pour les mélanomes mutés *BRAF*V600E/K (*BRAF*V600mut), par nivolumab pour les mélanomes non mutés *BRAF*V600E/K (*BRAF*V600wt).

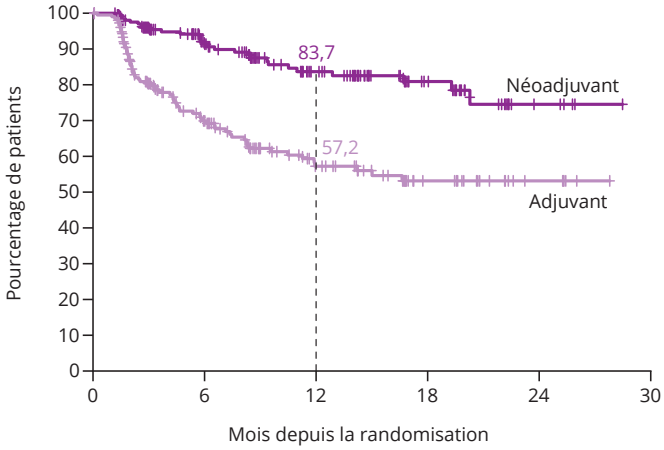
Enfin, les patients ayant atteint une MPR dans les essais SWOGS1801 et NADINA ont fait ultérieurement très peu



Nb. à risque							
Groupe néoadjuvant-adjuvant	154	96	69	46	25	17	1
Groupe adjuvant seul	159	98	67	40	22	10	2

Figure 2 : Survie sans événement en analyse en intention de traiter, essai SWOGS1801 (49).

Figure 2: *Event-free survival in intention-to-treat analysis, SWOG trialS1801* (49).



	Nb. d'événements/ Nb. total de patients
Néoadjuvant	28/212
Adjuvant	72/211

Différence ajustée de la durée moyenne de survie restreinte, 8,00 mois (IC 99,9 %, 4,94-11,05) ; $p < 0,001$

Hazard ratio de progression, de récidive ou de décès, 0,32 (IC à 99,9 %, 0,15-0,66).

Nb. à risque (nb. censuré)					
Néoadjuvant	212 (0)	126 (71)	77 (111)	34 (152)	5 (179)
Adjuvant	211 (0)	100 (57)	53 (89)	23 (116)	6 (133)

Figure 3 : Survie sans événement en analyse en intention de traiter, essai NADINA (50).

Figure 3: *Event-free survival in intention-to-treat analysis, NADINA trial* (50).

de récidives, ce qui démontre que le statut de MPR est un biomarqueur pronostique très puissant. Bien qu'aucune approbation de la FDA (*Food and Drug Administration*) ou de l'EMA (Agence européenne des médicaments) n'ait été soumise pour ces deux essais de stratégies néoadjuvantes-adjuvantes (encore appelées péri-opératoires) parrainés par des académiques, les stratégies SWOGS1801 et NADINA sont désormais recommandées (*standard of care*) dans toutes les *guidelines* récentes sur le mélanome (EADO/EORTC (51), ESMO (52), NCCN [https://www.nccn.org]), en raison de la nette amélioration de la SSE par rapport au traitement adjuvant postchirurgical classique, et un nombre croissant de systèmes de sécurité sociale (Australie, Pays-Bas, Irlande, Suède, Canada, etc.) prennent en charge ces stratégies (53). Au Royaume-Uni, le NICE examine actuellement une demande émanant d'universitaires.

Des publications très récentes ont apporté des éléments d'information importants dans ce domaine des stratégies néoadjuvantes dans le mélanome. La sous-étude 02C de KEYMAKER-U02 a évalué seulement deux doses de pembrolizumab néoadjuvant en monothérapie ou en association avec un anti-TIGIT ou le gebasaxturev (coxsackievirus A21) suivies d'un traitement par pembrolizumab adjuvant dans le mélanome résécable de stade IIIB-D (54). Cette étude a confirmé que l'anti-PD-1 constituait l'épine dorsale de cette stratégie, car elle a fait état d'un taux de MPR, de SSE et de SSR similaires dans les différents groupes. Les taux de MPR sous pembrolizumab seul (47 %) étant légèrement inférieurs à ceux de l'étude SWOGS1801, l'administration de trois doses pourrait constituer le schéma optimal de traitement néoadjuvant-adjuvant par le pembrolizumab. L'*International Neoadjuvant Melanoma Consortium* a présenté à l'ESMO 2024 une analyse groupée de 616 patients atteints de mélanome et traités avec différents schémas d'ICI néoadjuvants. Le suivi médian était de 3 ans. Parmi les 150 patients recevant l'anti-PD-1 seul, principalement en dehors des essais cliniques et avec divers schémas parfois très courts, et les 337 patients, principalement inclus dans des essais cliniques, recevant anti-PD-1 + anti-CTLA-4, le taux de MPR était de 47 % pour l'anti-PD-1 seul, et de 62 % pour anti-PD-1 + anti-CTLA-4. Il est important de noter que les taux de la SSE et de SG à 3 ans étaient de 95 % et 100 % dans les deux groupes pour les patients ayant atteint une MPR, ce qui confirme que l'obtention d'une MPR est associée à d'excellents résultats à long terme (55). NEOMEL, une étude rétrospective multicentrique française du Groupe de cancérologie cutanée (GCC) présentée à l'ASCO 2024, a évalué l'utilisation péri-opératoire d'ICI en vie réelle chez 166 patients atteints de mélanome résécable (56). Soixante-dix-huit patients (54 %) ont été traités par trois perfusions de pembrolizumab conformément à l'essai SWOGS1801. Le taux de MPR était de 56 % pour les patients traités par anti-PD-1 et de 44 % pour ceux traités par ipilimumab + nivolumab, confirmant l'efficacité du pembrolizumab péri-opératoire (et la capacité de recrutement française…).

Ipilimumab + nivolumab néoadjuvant ou pembrolizumab péri-opératoire ?

Ce dilemme fait l'objet actuellement de débats passionnés entre spécialistes du mélanome. Mais il faut bien comprendre les différences importantes entre les 2 essais. D'une part, nous l'avons vu, NADINA ne teste pas uniquement ipilimumab + nivolumab, mais aussi une stratégie de désescalade et une stratégie adjuvante adaptée au statut moléculaire *BRAFV600* du mélanome. Par rapport à l'essai SWOGS1801 (où ce changement n'était pas autorisé), une partie non négligeable de l'HR pour la SSE rapportée dans NADINA peut être due à cette utilisation d'inhibiteurs de BRAF/MEK dans les mélanomes *BRAF*V600mut n'atteignant pas une MPR. Le taux de récidives précoces chez les patients atteints de mélanome de stade III semble être nettement plus faible chez les patients traités avec des inhibiteurs de BRAF/MEK en situation adjuvante qu'avec une thérapie anti-PD-1 en situation adjuvante (88 % de SSR à 1 an contre 75 %, respectivement (42-44)). Comme les patients sans MPR (40 % des patients) recevant des inhibiteurs de BRAF/MEK (50 % de *BRAF*V600mut) représentaient environ 20 % du nombre de patients dans le groupe ipilimumab + nivolumab néoadjuvant de NADINA, nous estimons que ce changement a épargné six récidives dans le groupe néoadjuvant NADINA, qui a connu 35 événements.

La deuxième difficulté pour comparer les deux essais est la définition utilisée pour la SSE. Dans l'essai NADINA, la SSE est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la survenue du premier des événements suivants : progression vers un mélanome non résécable avant l'intervention chirurgicale, récidive de la maladie ou décès dû au mélanome ou au traitement. Dans l'essai SWOGS1801, sa définition était le temps mesuré à partir de la date de randomisation jusqu'à la date du premier des événements suivants : progression de la maladie ou effets toxiques du traitement empêchant la chirurgie dans les 8 semaines suivant la randomisation ; incapacité de réséquer toute la maladie macroscopique ; progression de la maladie, complications chirurgicales ou effets toxiques du traitement empêchant l'initiation d'une thérapie adjuvante pour les patients sans MPR dans les 84 jours suivant la chirurgie ; récurrence du mélanome après la chirurgie ; ou décès, quelle qu'en soit la cause. En d'autres termes, les événements liés à la chirurgie

et les retards de traitement liés aux EI étaient des événements inclus dans la SSE, contrairement à NADINA. Dans l'essai SWOGS1801, dans le groupe néoadjuvant-adjuvant, les raisons de l'absence de chirurgie en dehors d'une progression précoce du mélanome (12 patients) étaient le retrait du consentement après la randomisation (2 patients), les effets toxiques de la partie néoadjuvante (1 patient), les affections coexistantes (1 patient). En outre, un patient qui avait une réponse clinique complète a refusé la chirurgie. Tous ces événements sont non comptés comme événement dans NADINA, tous comme les effets toxiques du néoadjuvant empêchant ou retardant le traitement adjuvant chez 3 patients. Soit 8 événements sur un total de 67 dans le bras néoadjuvant de SWOGS1801.

Compte tenu des taux de MPR finalement peu différents entre mono- et double-ICI péri-opératoire et de la robustesse de ce biomarqueur pour la SSE, il y a un besoin clair d'une stratégie qui puisse équilibrer l'efficacité et la sécurité. Une approche néoadjuvante de mono-immunothérapie avec le pembrolizumab, suivie d'une stratégie adjuvante adaptative en fonction de la réponse pathologique et du statut moléculaire, pourrait réduire la toxicité liée à l'ICI par rapport à un double traitement par ICI d'emblée chez tous les patients, tout en produisant une SSE peu ou pas inférieure. En désescaladant le traitement adjuvant chez les patients atteignant une MPR, on pourrait réduire les EI graves à médiation immunitaire, tout en maintenant des résultats SSE non inférieurs. C'est l'objet d'un essai du GCC soumis au PHRC-K 2025, nommé SWODINA, qui compare une stratégie par mono-immunothérapie néoadjuvante (dont la partie adjuvante chez les patients n'obtenant pas une MPR est adaptée au statut moléculaire du mélanome) avec la stratégie NADINA. L'éditorial du 29 décembre 2024 de *Ann Surg Oncol* [57] qui compare brillamment les avantages et les inconvénients des stratégies NADINA et SWOGS1801 souligne la nécessité d'un essai dans lequel les patients sous pembrolizumab en monothérapie qui obtiennent une MPR sont épargnés de la toxicité importante liée aux ICI par un schéma similaire à celui de NADINA. Notre essai SWODINA est exactement ce dont la communauté scientifique du mélanome a besoin.

D'autres améliorations potentielles pour augmenter le rapport efficacité/toxicité de ce grand progrès que sont ces stratégies concernent l'utilisation de combinaisons moins toxiques qu'ipilimumab + nivolumab, comme les associations anti-LAG-3 et anti-PD-1, dont on sait qu'elles sont moins toxiques dans le mélanome de stade IV. Les essais sont en cours…

Cancers du sein

Cancers du sein triple-négatifs (TNBC)

La chimiothérapie néoadjuvante (NACT) est un standard pour la plupart des patientes diagnostiquées avec un TNBC. De nouvelles approches sont explorées pour améliorer le taux de pCR et la survie de ces patientes. Initialement évalués et approuvés dans les TNBC métastatiques, les ICI ont ensuite été étudiés au stade précoce [58], avec des résultats parfois divergents sur le bénéfice en termes de pCR [58]. Ces études, de phase II ou III, ont évalué l'ajout de l'atézolizumab ou du durvalumab et ont inclus chacune moins de 350 patients. En situation métastatique, en France, le seul ICI approuvé, en association à la chimiothérapie, est le pembrolizumab.

Essai KEYNOTE 522

Depuis les résultats de l'essai de phase III randomisé, KEYNOTE 522, il est clairement établi que la NACT associée au pembrolizumab (anti-PD-1) est le nouveau standard dans la prise en charge des TNBC localisés aux stades II et III [59]. Il est disponible depuis mars 2022 dans cette indication. Dans cette étude, 1 174 patientes avec un TNBC de stade II ou III (T1c N1-2, T2-4 N0-2) ont été randomisées (ratio 2:1) entre NACT seule et NACT plus pembrolizumab (200 mg/3 semaines) [60]. Les patientes recevaient 4 cycles de l'association paclitaxel (80 mg/m^2 hebdomadaire) plus carboplatine (AUC 5 mg/mL/min/3 semaines ou AUC 1,5 mg/mL/min hebdomadaire) +/- pembrolizumab puis 4 cycles de doxorubicine (60 mg/m^2) ou épirubicine (90 mg/m^2) plus cyclophosphamide (600 mg/m^2) toutes les 3 semaines +/- pembrolizumab. En phase adjuvante, les patientes recevaient le pembrolizumab/placebo toutes les 3 semaines pour une durée de 9 cycles. La capécitabine adjuvante n'était pas autorisée [60]. Les facteurs de stratification étaient le statut ganglionnaire (N0 ou N+), la taille tumorale (T1-T2, T3 ou T4) et le schéma d'administration du carboplatine. Les objectifs principaux étaient le taux de pCR (ypT0/Tis pN0) et la SSE (SSE : récidive locale ou à distance, second cancer ou décès quelle que soit la cause) dans la population en intention de traiter. Le statut PD-L1 était évalué de façon centralisé avec le score CPS (*combined positive score*) mais les patientes étaient éligibles, quel que soit ce statut. Environ 56 % des patientes n'étaient pas ménopausées, 74 % avaient une tumeur T1-T2 et 51 % une atteinte ganglionnaire. Le statut PD-L1 était positif (CPS ≥ 1) dans 81 à 83 % des cas [60]. Lors de la 1re analyse intermédiaire, parmi les 602 premières patientes randomisées, le taux de pCR était de 64,8 % (IC 95 % : 59,9-69,5) dans le groupe pembrolizumab et de 51,2 % (IC 95 % : 44,1-58,3) dans le groupe placebo (delta de

13,6 points, $p < 0,001$) [60]. Après la 4e analyse intermédiaire (1 174 inclusions), le taux de pCR (RCB 0) était de 63,4 % *versus* 56,2 % dans le bras placebo (delta de 7,2 points) [61]. Après un suivi médian de 39,1 mois, le taux estimé de SSE à 36 mois était en faveur du pembrolizumab : 84,5 % (IC 95 % : 81,7-86,9) *versus* 76,8 % (IC 95 % : 72,2-80,7) (HR = 0,63 ; IC 95 % : 0,48-0,82 ; $p < 0,001$) [59]. Plus récemment, ont été publiés les résultats de SG, critère de jugement secondaire [62]. Après un suivi médian de 75,1 mois (65,9-84), le taux de SG estimé à 60 mois est significativement amélioré par l'ajout du pembrolizumab : 86,6 % (IC 95 % : 84-88,8) *versus* 81,7 % (IC 95 % : 77,5-85,2 ; $p = 0,002$) [62]. Le taux de SSE actualisé à 5 ans était de 81,2 % et 72,2 %, en faveur de l'ICI [62]. La récidive à distance était le 1er événement le plus fréquent dans les 2 bras (9,8 % *versus* 14,4 %). L'analyse en sous-groupes de la SSE retrouve un bénéfice de l'ajout du pembrolizumab quel que soit le groupe (T, N, schéma carboplatine, statut PD-L1). Le bénéfice semble moins important chez les patientes âgées de ≥ 65 ans, mais ce résultat doit être pris avec précaution car ce n'était pas un facteur de stratification et l'effectif de ce sous-groupe était faible (11 % de la population). Un résultat similaire est également rapporté dans une étude de vie réelle [63], soulignant l'importance de déterminer des biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie, notamment dans cette population potentiellement plus fragile, avec plus de comorbidités, et de préserver ainsi certains patients de toxicités inutiles.

Immunothérapie néoadjuvante ou adjuvante ?

Il semble exister un rationnel pour une plus grande efficacité des ICI quand la tumeur est en place. L'essai de phase III, IMpassion030, randomisant les patients ayant un TNBC de stade II-III entre une chimiothérapie adjuvante séquentielle avec anthracyclines/taxanes seule ou chimiothérapie plus atézolizumab (anti-PD-L1), ne montre pas d'amélioration de la survie sans maladie invasive (SSMI) [64]. Des résultats similaires ont été observés dans l'essai A-BRAVE, évaluant un traitement d'avélumab (anti-PD-L1) adjuvant en cas de maladie résiduelle après NACT ou en cas de TNBC à haut risque de récidive après chirurgie première [65]. Cependant, la SG (objectif secondaire) était améliorée dans le bras immunothérapie [65]. Un essai de phase III (SWOG S1418/NRG BR006) est actuellement en cours en cas de résidu tumoral après NACT évaluant le pembrolizumab adjuvant *versus* observation (NCT02954874).

Immunothérapie adjuvante en fonction de la réponse histologique

L'analyse exploratoire de la SSE en fonction de la pCR est nettement en faveur de la poursuite du pembrolizumab adjuvant en l'absence de pCR (taux de SSE à 3 ans de 67,4 % *versus* 56,8 %, HR = 0,70 ; IC 95 % : 0,52-0,95) mais le bénéfice semble plus modéré en cas de pCR (taux de SSE à 3 ans de 94,4 % *versus* 92,5 %, HR = 0,73 ; IC 95 % : 0,39-1,36) [59]. Dans la méta-analyse de Villacampa *et col.*, une analyse exploratoire a été menée pour comparer la SSE parmi les patientes en pCR après NACT et immunothérapie, selon l'administration ou non d'une immunothérapie adjuvante [58]. Le taux de SSE à 5 ans avec ou sans immunothérapie adjuvante était respectivement de 92,1 % et 92,8 % (HR = 0,88 ; IC 95 % : 0,31-2,46) [58]. Actuellement, aucune donnée ne nous permet de désescalader la prise en charge thérapeutique chez ces patientes en réponse histologique complète. Des essais sont en cours dans cette situation, comparant la poursuite du pembrolizumab adjuvant en cas de pCR *versus* observation : OptimICE-PCR (NCT05812807), OPT-PEMBRO (NCT06606730).

En l'absence de pCR après NACT, la maladie résiduelle évaluée par le RCB (*residual cancer burden*) a une valeur pronostique, y compris dans l'étude KEYNOTE 522 [61]. Avant les données de l'essai KEYNOTE 522, en l'absence de pCR, et en l'absence de mutation germinale de *BRCA1/2*, était proposé un traitement adjuvant par capécitabine pour 6 à 8 cycles depuis les résultats de l'essai CREATE-X. En cas de mutation germinale *BRCA1/2*, un traitement par olaparib adjuvant pendant 1 an a montré une amélioration de la SSMI et de la SG. Que faire depuis les données de l'étude KEYNOTE 522 ? Il existe un rationnel biologique et des données cliniques pour combiner la capécitabine ou les inhibiteurs de PARP avec des ICI. Il existe également des données de toxicité sur ces combinaisons dans des études de phase II ou III, que ce soit dans le cancer du sein métastatique ou d'autres tumeurs solides. Dans les *guidelines* de l'ESMO ou du NCCN, les associations capécitabine + pembrolizumab ou olaparib + pembrolizumab sont des options possibles. Par contre, l'association capécitabine + olaparib ne doit pas être considérée en dehors d'essais cliniques (*ESMO guidelines*).

Bénéfice de l'immunothérapie chez les RH-*low* ?

Les *guidelines* ASCO/CAP et ESMO définissent un *cut-off* du RE à 1 % pour la définition du TNBC. Ce seuil est à 10 % en France et dans d'autres pays. Les cancers du sein RE-*low* (RE entre 1 et 9 %) sont une entité rare, représentant moins de 10 % des TNBC et ont des caractéristiques clinicopathologiques et un pronostic plus proche des TNBC que des tumeurs RE+. Dans l'étude KEYNOTE 522, les patientes incluses avaient un taux de RE < 1 %. Une équipe française a colligé les données de 114 patientes traitées en France avec le pembrolizumab néoadjuvant dans le cadre de l'accès précoce avec une tumeur RH-*low* [66]. Les caractéristiques

clinico-pathologiques étaient similaires à celles des patientes de l'essai KEYNOTE et le taux de pCR dans cette population était de 75 %, supérieur à ce qui est observé dans l'étude randomisée [66]. Ces résultats nous confortent dans le fait de proposer ce schéma de traitement néoadjuvant à nos patientes avec une tumeur RH-*low*.

Cancers du sein RH+/HER2-

Les résultats de 2 principaux essais de phase III randomisés ont été présentés chez les patientes avec un cancer du sein localisé à haut risque RH+/HER2-, quel que soit le statut PD-L1 [58]. Dans l'essai CheckMate7FL, les patientes étaient randomisées entre NACT seule ou avec nivolumab (anti-PD-1). L'objectif principal a été atteint avec un taux de pCR de 24,5 % (IC 95 % : 19,4-30,2) *versus* 13,8 % (IC 95 % : 9,8-18,7) en faveur du bras immunothérapie (p = 0,0021). Dans l'essai KEYNOTE 756, un des objectifs principaux, la pCR est augmentée de façon significative dans le bras pembrolizumab : 24,3 % (IC 95 % : 21-27,8) *versus* 15,6 % (IC 95 % : 12,8-18,6), p = 0,00005. Les données de SSE sont encore immatures (second objectif principal). Le bénéfice est surtout retrouvé dans les cohortes PD-L1+ (delta de 12,2 %) tandis qu'un bénéfice modéré est décrit dans les cohortes PD-L1- (delta 4,1 %) [58].

Cancers du sein HER2+

Dans les cancers du sein HER2+ localisés, aucun bénéfice de l'ajout d'une immunothérapie néoadjuvante n'a été observé, quel que soit le statut PD-L1 [58].

Tolérance de l'immunothérapie néoadjuvante

Dans la méta-analyse de Villacampa *et col.*, sur l'immunothérapie néoadjuvante incluant 5 114 patients, tous phénotypes confondus, l'utilisation d'un ICI est associée à une augmentation de 9,5 % des effets secondaires de grade 3 ou plus (63,6 % *versus* 54,1 %) [58]. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, l'asthénie et la neutropénie, avec des pourcentages similaires dans les 2 bras de traitement. Des effets secondaires immuno-induits (irAEs) de grade ≥ 3 ont été présentés par 10,3 % des patients, principalement des dysthyroïdies [58]. Dans l'essai KEYNOTE 522, l'hypothyroïdie est l'irAE le plus fréquent (15,1 %), suivi des réactions cutanées sévères (5,7 % dont 4,7 de grade ≥ 3), de l'hyperthyroïdie (5,2 %), de la gastrite (3,4 %), de l'insuffisance surrénalienne (2,6 % dont 1 % de grade ≥ 3), des pneumopathies (2,2 %) et de l'insuffisance hypophysaire (1,9 % dont 1,3 % de grade ≥ 3). Quatre décès dans le bras pembrolizumab (0,3 %) ont été rapportés, dont 2 liés à des irAEs [62]. La plupart de ces irAEs sont de grade 1 ou 2, et surviennent dans la partie néoadjuvante. Ces irAEs sont le plus souvent facilement *manageables*, avec des interruptions de traitement, une corticothérapie et/ou un traitement hormonal substitutif. Une étude en vie réelle sur 153 patientes ayant reçu le schéma KEYNOTE 522 rapporte un taux de pCR similaire à celui de l'essai (plus de tumeurs T1/T2 et N0 dans cette étude) mais avec un taux plus important d'irAEs (54 % *versus* 48 %) dont 12 % un irAE de grade ≥ 3 [63]. Notamment, dans cette étude, les auteurs rapportent une incidence plus importante d'hépatite (10,5 %), de rash (8,5 %), de colite (7,2 %), d'insuffisance surrénalienne (4,6 %) et de pneumopathie (3,3 %). La majorité des irAEs est observée durant la phase néoadjuvante (90 %). Environ 21 % des patients ont arrêté le pembrolizumab, du fait de la toxicité et environ 50 % ont reçu une plus faible dose-intensité de chimiothérapie (par réduction de dose ou interruption) [63].

Conclusion

L'immunothérapie néoadjuvante, notamment dans les TNBC, permet d'obtenir un meilleur taux de pCR et des survies améliorées mais parfois au prix d'une toxicité définitive, voire fatale. Il va donc être indispensable, dans les années à venir, d'identifier des biomarqueurs prédictifs d'efficacité, de mieux comprendre le microenvironnement immunitaire tumoral, car le statut PD-L1 est clairement insuffisant. Ceci permettra d'épargner à certains patients ce schéma lourd et ainsi de potentielles toxicités inutiles et au contraire identifier les patients qui en tirent un réel bénéfice. En effet, plus de 50 % des patients avec NACT seule sont en pCR avec des taux de survie excellents. Par ailleurs, nous devrons définir si ce schéma de NACT est le meilleur en association aux ICI, si le pembrolizumab adjuvant est nécessaire en cas de pCR et quelle sera la meilleure stratégie en cas de maladie résiduelle.

IMMUNOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE : LE REGARD DES PATHOLOGISTES

Introduction

La réponse histologique, encore appelée réponse pathologique, correspond à une réponse cellulaire reposant conjointement sur l'évaluation des cellules tumorales résiduelles et des phénomènes de régression histologique après traitement préopératoire.

Ce paramètre morphologique fait actuellement l'objet d'un regain d'attention avec l'arrivée de l'immunothérapie reposant sur les inhibiteurs des verrous de l'immunité, ou ICI en situation néoadjuvante, dans différentes localisations et différents types histologiques de cancers, à savoir les cancers du côlon, de l'estomac, du poumon, du sein, de la vessie et le mélanome, pour les plus étudiés. Il faut souligner que l'immunothérapie en situation néoadjuvante offre l'opportunité d'utiliser la tumeur primitive comme source d'antigènes pour *booster* l'immunité antitumorale et éliminer les micrométastases. De plus, il est possible de comparer les tumeurs avant et après traitement à l'imagerie et d'observer les modifications du microenvironnement tumoral au niveau tissulaire. La réponse histologique dans ce contexte a un impact clinique majeur sur la survie, notamment lorsqu'elle est complète, et constitue de ce fait un objectif principal dans de nombreux essais cliniques. Par ailleurs, l'obtention d'une réponse histologique complète pose à la fois la question des stratégies adjuvantes à adopter après exérèse de la tumeur et celle de la conservation d'organes. Cependant, les classifications utilisées pour évaluer cette réponse histologique varient selon les localisations et n'ont pas fait l'objet de recommandations applicables à toutes les tumeurs solides.

Le but de cet article est de faire une synthèse sur les différentes classifications permettant d'évaluer la réponse histologique à l'ère de l'immunothérapie, dans les cancers localisés.

Cancers digestifs

La réponse histologique est un critère souvent rapporté dans les cancers digestifs colorectaux et œsogastriques, qu'il s'agisse de tumeurs primitives ou de métastases d'origine colorectale réséquées après traitement préopératoire, sans que des stratégies thérapeutiques s'appuyant sur ce paramètre soient clairement définies. Les succès de l'immunothérapie en phase métastatique des cancers digestifs *deficient MisMatchRepair/MicroSatellite Instable* (dMMR/MSI) ont amené à décliner cette approche thérapeutique dans des essais cliniques en situation localisée dans les cancers du côlon, du rectum et œsogastriques dMMR/ MSI (6-8, 21,67). Dans ce cadre, des résultats majeurs ont été objectivés en termes de réponse histologique complète et majeure (6,7, 21,67). Il faut souligner que la réponse histologique est complémentaire de la classification TNM post-thérapeutique (ypTNM). Ainsi, dans le cadre de tumeurs du tube digestif, un même stade ypT peut se caractériser par quelques cellules tumorales persistantes isolées ou, au contraire, par un abondant reliquat tumoral s'étendant sur toute la hauteur de la paroi. Pour un même niveau d'infiltration, il existera donc, dans le premier cas, une réponse histologique majeure et, dans le second, une faible réponse, voire une absence de réponse histologique. La réponse histologique s'évalue actuellement de façon semi-quantitative et s'appuie sur différentes classifications, notamment celles de Mandard pour le cancer de l'œsophage et de Becker pour le cancer de l'estomac (68,69). Les classifications comportent généralement 3 à 5 grades et s'étendent classiquement des réponses complètes à l'absence de réponse avec tous les intermédiaires possibles entre ces deux extrêmes. Les essais récents reposant sur les ICI en situation néoadjuvante dans les cancers digestifs se sont majoritairement appuyés sur une classification reposant sur le pourcentage de cellules tumorales viables (ou *Residual Viable Tumor*, RVT) intégrant les catégories suivantes : réponse histologique complète (RVT = 0 %), majeure (RVT ≤ 10 %), partielle (RVT > 10 < 50 %) (Figures 4 et 5). Ainsi, dans l'essai NICHE 2 associant nivolumab et ipilimumab dans les cancers colorectaux localisés, les taux de réponse histologique complète et majeure étaient respectivement de 67 et 95 % (69). Dans les cancers œsogastriques, l'essai NEONIPIGA évaluant l'association nivolumab-ipilimumab en préopératoire suivi du nivolumab en postopératoire a rapporté un taux de réponse histologique complète de 59 %, représentant un taux jusque-là jamais atteint après chimiothérapie néoadjuvante (67). Dans cette étude, la réponse histologique était évaluée selon les classifications de Becker et de Mandard (68,69). Dans cette même localisation, l'essai PANDA évaluant l'atézolizumab associé à la chimiothérapie en situation néoadjuvante a également montré des taux de réponse histologique majeure et complète élevés atteignant respectivement 70 et 45 % (21). La réponse histologique était évaluée selon le score RVT.

Au total, l'ensemble de ces données souligne l'importance de la réponse histologique comme paramètre d'efficacité et l'opportunité d'utiliser une classification standardisée et utilisable pour toutes les localisations.

Cancers du poumon

Environ 30 à 40 % des CBNPC sont diagnostiqués à des stades localisés ou localement avancés permettant une résection chirurgicale à visée curative. Cependant, la survie à 5 ans demeure faible même pour stades précoces (70). La

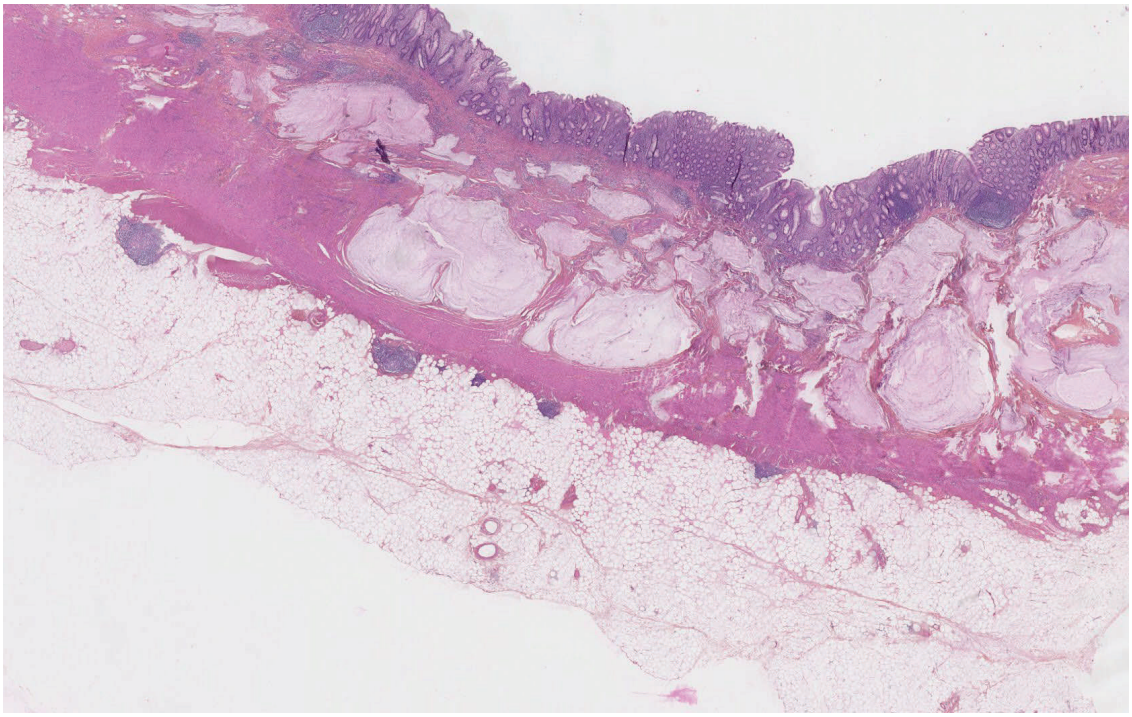


Figure 4 : Réponse histologique complète sous forme de plages colloïdes acellulaires, s'étendant jusqu'à la musculeuse. Score RVT (*Residual Viable Tumor*) évalué à 0 %.

Figure 4: *Complete histological response in the form of acellular colloid areas, extending to the muscularis. Residual Viable Tumor score evaluated at 0%.*

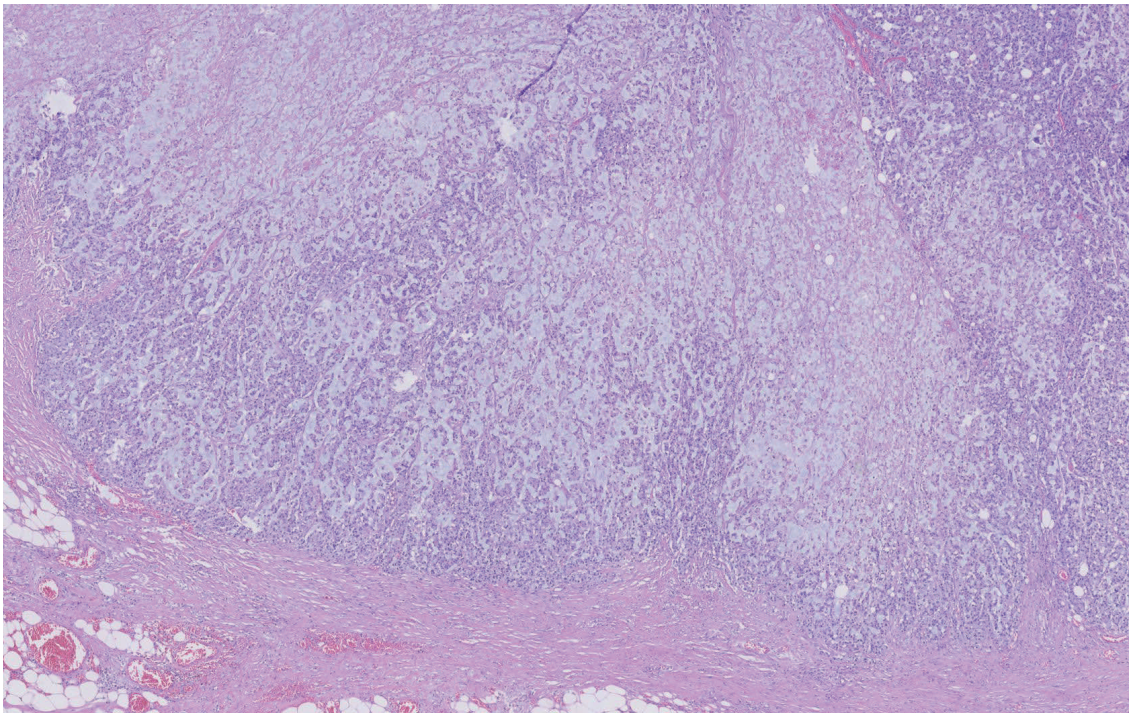


Figure 5 : Absence de réponse histologique. Prédominance de cellules tumorales correspondant à des cellules en bague à chatons. Plages colloïdes visibles représentant 40 % des territoires analysables. Score RVT (*Residual Viable Tumor*) évalué à 60 %.

Figure 5: *Absence of histological response. Predominance of tumor cells corresponding to signet ring cells. Visible colloid areas representing 40% of the analyzable areas. Residual Viable Tumor score estimated at 60%.*

chimiothérapie néoadjuvante n'apporte qu'une faible efficacité [71,72]. À l'instar des cancers digestifs dMMR/MSI, l'immunothérapie reposant sur les ICI dans les CBNPC s'est accompagnée d'une révolution thérapeutique au stade métastatique. Logiquement, cette approche a ensuite été déclinée dans des stades plus précoces. Dans ce cadre, l'efficacité des ICI s'est avérée meilleure en situation néoadjuvante qu'en situation adjuvante [73]. L'évaluation de la réponse histologique a pu s'appuyer sur une méthodologie structurée déjà validée lors d'essais de chimiothérapie néoadjuvante, avec des recommandations émises par l'IASLC (*International Association Against Lung Cancer*) [74]. Ainsi, au plan macroscopique les prélèvements doivent reposer sur des sections tumorales complètes intéressant la totalité du lit tumoral s'il mesure moins de 3 cm, et 1 ou 2 sections complètes intéressant le plus grand axe si le lit tumoral mesure plus de 3 cm. Au plan microscopique, une évaluation semi-quantitative pour chacune des lames tumorales est ensuite réalisée, au cours de laquelle le pourcentage de cellules tumorales résiduelles, de nécrose et fibrose est déterminé selon une incrémentation de 10 % [74-76]. De façon similaire au score RVT initialement mentionné, la réponse se répartit entre complète, majeure, partielle et absente, mais en intégrant le statut ganglionnaire. Quatre catégories sont ainsi possibles : absence de cellules tumorales résiduelles (0 %) et statut ganglionnaire ypN0 (réponse complète ou CPR pour *Complete Pathologic Response*) ; cellules tumorales résiduelles ≤ 10 % et statut ganglionnaire ypN1 et 2 (réponse majeure ou MPR pour *Major Pathologic Repsonse*) ; cellules tumorales résiduelles > 10 % (réponse partielle) ; cellules tumorales résiduelles > 90 % (absence de réponse ou PNR pour *Pathologic Non Response*). Par ailleurs, la réponse histologique peut s'accompagner d'une réaction inflammatoire comportant un cortège varié de lésions : infiltrat macrophagique, plasmocytaire, lymphocytaire, structures lymphoïdes tertiaires, cristaux de cholestérol, cellules géantes, fibrose active et néovascularisation [77]. Ces éléments expliquent d'ailleurs les discordances fréquentes, atteignant 40 %, entre réponse radiologique et pathologique. Une augmentation de taille de la lésion peut ainsi être liée au remplacement de la tumeur par un tissu inflammatoire riche en lymphocytes et macrophages ou un tissu fibreux, et non pas à une croissance de la tumeur. Les essais cliniques ont validé la réponse pathologique selon les critères précédemment définis pour évaluer l'impact des traitements reposant tant sur la chimiothérapie que sur les ICI, en montrant que la réponse pathologique complète est associée à une meilleure SG [25,27,70,78,79].

Cancers de la vessie

Les stratégies néoadjuvantes ont montré leur efficacité dans les carcinomes urothéliaux envahissant le muscle reposant notamment sur de nouveaux protocoles de chimiothérapie (ddMVAC pour « Dose Dense méthotrexate vinblastine doxorubicine cisplatine » *versus* gemcitabine et cisplatine) [80]. Dans ce cadre, la réponse histologique, qui s'est appuyée sur le stade ypTNM (le préfixe « y » signifiant post-traitement), s'est accompagnée d'un impact pronostique significatif. Les patients présentant des stades ypT0N0 et ypTis/aN0 étaient associés à une meilleure SSP à 3 ans que les patients avec des stades plus élevés [81]. L'immunothérapie s'appuyant sur les ICI dans les stades localisés était jusque-là employée en situation adjuvante, en présence d'un reliquat tumoral après chimiothérapie d'induction [82]. Les stratégies néoadjuvantes avec immunothérapie seule ou en association à la chimiothérapie se sont logiquement développées dans cette localisation anatomique. Des données très récentes, reposant sur l'ajout du durvalumab à la combinaison gemcitabine et cisplatine *versus* gemcitabine et cisplatine seule ont abouti à un changement de pratique [83]. Dans ce cadre, la combinaison chimiothérapie et ICI s'accompagnait non seulement d'une meilleure SSR et SG, mais aussi d'un taux de réponse histologique complète de 37 % contre 27 % dans le groupe chimiothérapie. Dans cette étude la réponse histologique complète était définie par un stade ypTN0M0 selon la classification AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). Au total, l'évaluation de la réponse histologique dans les tumeurs infiltrantes de la vessie ne s'appuie pas sur une classification spécifique mais sur une classification classique reposant sur le TNM.

Mélanome

La même révolution thérapeutique concernant l'immunothérapie avec les ICI s'est appliquée aux mélanomes, avec un impact majeur s'étendant des formes métastatiques aux formes localisées et la déclinaison de stratégies néoadjuvantes. L'évaluation de la réponse histologique dans les mélanomes de stade III, c'est-à-dire avec métastases ganglionnaires, a pu s'appuyer sur des recommandations précises en partie superposables à celles émises pour le cancer du poumon [84,85]. Au plan macroscopique, l'échantillonnage consiste à prélever le ou les ganglion(s) lymphatique(s) métastatique(s) en totalité s'il(s) mesure(nt) ≤ 5 cm, ou une tranche complète passant par le plus grand axe tous les cm s'il(s) mesure(nt) > 5 cm. Au plan microscopique, un score RVT est utilisé intégrant les réponses histologiques complètes (RVT = 0 %), majeure (RVT ≤ 10 %), partielle (RVT > 10 ≤ 50 %) et absente (RVT > 50 %) [84,85]. Là encore les essais cliniques ont montré une association significative

entre la réponse pathologique complète et la survie (86). Par ailleurs, de façon identique au cancer du poumon, un cortège varié de lésions fibro-inflammatoires peut s'observer au contact du lit tumoral. Il faut souligner la forte reproductibilité inter-observateurs rapportée dans certaines études (86). Outre ces éléments constructifs tant en termes d'évaluation fiable de réponse que d'impact clinique, des perspectives intéressantes pourraient s'ouvrir au pathologiste en réalisant une évaluation de la réponse pathologique non plus sur pièce opératoire mais à partir de prélèvements biopsiques.

Cancers du sein

Les cancers du sein constituent une localisation emblématique des stratégies néoadjuvantes, en raison de leurs implications oncologiques et chirurgicales. Dans ce cadre, la chimiothérapie néoadjuvante est un standard pour la majorité des patientes présentant un cancer du sein triple négatif, c'est-à-dire sans expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et sans surexpresssion d'HER2. Historiquement, l'évaluation de la réponse histologique après traitement néoadjuvant s'est appuyée sur différentes classifications, dont certaines ont d'emblée pris en considération la régression tumorale sur les ganglions régionaux métastatiques (87). Plus récemment, une évaluation intégrant la taille du plus grand reliquat tumoral sur la tumeur primitive et les ganglions métastatiques régionaux a été proposée (88). Cette évaluation appelée « *Residual Cancer Burden* » (RCB) est recommandée par le Groupe d'études des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS) (89). Elle comporte 4 classes : RCB-0 ou pCR, RCB-I (maladie résiduelle minime), RCB-II (maladie résiduelle modérée), RCB-III (maladie résiduelle extensive). Un logiciel en ligne gratuit, le « *Residual Cancer Burden Calculator* » permet de calculer très rapidement le score RCB (et donc la classe RCB), à partir de six variables à renseigner : les deux grands axes de la tumeur résiduelle (en mm), la cellularité globale de la tumeur résiduelle (carcinome *in situ* et carcinome invasif), le pourcentage de carcinome *in situ*, le nombre de ganglions positifs, le diamètre (en mm) de la plus grande métastase ganglionnaire. Par ailleurs, l'établissement de ce score doit s'appuyer sur un échantillonnage cohérent basé sur les renseignements cliniques, radiologiques et macroscopiques. Pour les tumorectomies de moins de 5 cm de grand axe et/ou de moins de 30 g, il est recommandé d'inclure la pièce en totalité. Pour les pièces de tumorectomie plus volumineuses, les zones à prélever doivent concerner les zones macroscopiquement visibles (tumeur résiduelle ou lit tumoral) et, au minimum, une tranche complète passant par le plus grand axe de la lésion (90,91). L'ensemble de ces éléments a fait l'objet de recommandations internationales pratiques pour la prise en charge des prélèvements avant et après traitement néoadjuvant, détaillant les informations minimales à fournir dans un compte rendu de pathologie (90,91). Au plan thérapeutique, la chimiothérapie néoadjuvante associée au pembrolizumab est devenue, dans les cancers du sein triple négatifs, un nouveau standard, en accès précoce depuis mars 2022 (59). L'essai clinique ayant contribué à ce changement de pratique a permis d'objectiver un taux de réponse histologique complète, définie par un RCB = 0, de 63,4 % chez les patientes traitées par chimiothérapie plus pembrolizumab *versus* 56,2 % chez les patientes traitées par chimiothérapie.

Discussion

L'ensemble de ces données souligne ainsi l'importance de la réponse histologique et la nécessité d'une classification standardisée pour évaluer ce paramètre. À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus pour une classification pan-tumeurs ou pan-organes à utiliser (Tableau 2).

L'avantage majeur de la réponse histologique est de fournir, à court terme, un très bon témoin de sensibilité au traitement d'induction ou néoadjuvant. Mais la limite de ce paramètre morphologique réside, d'une part, sur sa dépendance par rapport à l'échantillonnage tumoral, ce qui est essentiel pour valider une réponse complète, et d'autre part, sur sa reproductibilité parfois controversée. Les phénomènes de régression peuvent s'objectiver sous forme de fibrose, de plages de mucine acellulaire (réponse colloïde), ou de nécrose dite infarctoïde, et sont souvent intriqués (Figure 4). Par ailleurs, les classifications actuelles ne prennent que rarement en compte les phénomènes de régression pouvant concerner les ganglions lymphatiques (74,87,88). À ce titre, des ganglions initialement métastatiques peuvent présenter des lésions de régression partielle ou totale (stérilisation). Dans ce cadre, l'intégration de la régression conjointe de la tumeur primitive et des ganglions correspondants pourrait sans doute mieux refléter l'impact des traitements d'induction. Enfin, il paraît intéressant de prendre en considération la réponse immune dans le microenvironnement des territoires de réponse histologique, que cette dernière soit complète ou non. Ceci peut notamment se traduire par un infiltrat lymphocytaire dense et des structures lymphoïdes tertiaires témoignant d'une activation du système immunitaire et d'une réponse adaptative après immunothérapie reposant sur les ICI. Cette réponse immune et inflammatoire n'est que rarement précisée dans les scores de réponse histologique (80,89,90). Elle est cependant importante à mentionner compte tenu des éléments précisés plus haut et des explications qu'elle apporte pour expliquer les disparités entre réponses radiologique et histologique.

Tableau 2 : Classifications et scores utilisés pour évaluer la réponse histologique dans les tumeurs solides après immunothérapie néoadjuvante, selon les essais cliniques les plus récents.

Table 2: *Classifications and scores used to evaluate the histological response in solid tumors after neoadjuvant immunotherapy, according to the most recent clinical trials.*

Cancers digestifs Œsogastriques Colorectaux	TRG (*Tumor Regression Grade*) selon Becker ou Mandard [67-69] Score RVT (*Residual Viable Tumor*) [21] Score RVT (*Residual Viable Tumor*) [6,7]
Cancers du poumon	Score RVT (*Residual Viable Tumor*) [74,75,77]
Mélanome	Score RVT (*Residual Viable Tumor*) [84,86]
Cancers de la vessie	Stade ypTNM [83]
Cancers du sein	RCB (*Residual Cancer Burden*) [59,89-91]

L'ensemble de ces données incite donc à évaluer la réponse histologique de façon plus standardisée, compte tenu de son impact clinique. Dans ce contexte, l'utilisation d'un score RVT pourrait peut-être constituer un dénominateur commun pour l'évaluation de la réponse histologique après immunothérapie dans les tumeurs solides (Tableau 2). Au total, cette évaluation morphologique s'inscrit dans les critères de réponse aux ICI, et pourrait permettre à plus long terme de valider des attitudes de traitements adjuvants ou conservatrices, sans chirurgie, dans la mesure où des taux élevés de réponse histologique complète associés à une évolution favorable se confirment.

PERSPECTIVES : LES BIOPSIES LIQUIDES

La biopsie liquide, en particulier la détection de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) s'est largement développée au cours des dix dernières années. De nombreuses applications allant de la détection précoce des cancers à la mesure de la maladie résiduelle, en passant par la recherche de résistance à un traitement, ont été décrites dans la littérature [92]. Validée en théranostique et recommandée dans différentes situations cliniques par l'ESMO [93], la détection du ctDNA est réalisée en routine dans les plateformes INCa (Institut National du Cancer) depuis maintenant plusieurs années. Des résultats d'études prospectives ont également validé l'utilisation de la biopsie liquide dans le choix du traitement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein [94] ou plus récemment pour le choix d'un traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer colorectal opéré comme dans l'étude DYNAMIC [95]. L'utilisation de l'analyse du ctDNA pour la détection précoce du cancer ou dans les stades peu avancés reste néanmoins un défi. Les résultats des tests de dépistage restent décevants avec des sensibilités inférieures à 40 % et parfois la détection de faux positifs [96]. La faible sensibilité de ces tests s'explique notamment par la relation entre la quantité de ctDNA au niveau plasmatique et le volume de la lésion tumorale. Ainsi, il est estimé que chez les patients avec une tumeur d'un volume de 1 cm^3, la technique utilisée doit être en mesure de détecter des fréquences alléliques de l'ordre de 0,008 %, soit une copie d'ADN portant la mutation tumorale sur 12 500 copies d'ADN total [97]. Ces sensibilités peuvent être désormais atteintes grâce à des techniques dites « *tumour-informed* », c'est-à-dire en analysant le génome tumoral du patient, afin de créer un panel de séquençage à haut débit (NGS) capable de détecter jusqu'à 15 000 altérations tumorales [98]. La limite de cette approche *tumour-informed* reste cependant son coût important et sa complexité pour les laboratoires de génétique tumorale, nécessitant un panel pour chaque patient. Dans ce contexte et compte tenu du défi de la sensibilité des techniques d'analyse, on peut se poser la question de la place de la biopsie liquide chez les patients traités par immunothérapie en situation néoadjuvante.

Afin de résoudre ce problème de sensibilité, de nouvelles approches techniques sont proposées par les chercheurs. C'est le cas par exemple avec le MRD-EDGE, qui est une plateforme de détection de variants de nucléotides simples (SNV) et variations du nombre de copies (CNV) du ctDNA en séquençage du génome entier (WGS) guidée par du *machine-learning* conçu pour augmenter l'enrichissement du signal [99]. Cette approche a été testée chez 22 patients atteints d'un CBNPC en stade précoce et traités par une immunothérapie néoadjuvante associée ou non à de la radiothérapie stéréotaxique. Le test a ainsi démontré une très bonne sensibilité (AUC 0,98 ; IC 95 % : [0,95-1]) et le ctDNA était indétectable chez seulement deux patients en stade IA. Les auteurs ont ensuite procédé à des prélèvements sanguins itératifs et ont pu mettre en évidence une augmentation du ctDNA pendant la radiothérapie puis une diminution à 4 semaines chez les patients ayant reçu l'association durvalumab-radiothérapie. Pour les patients traités en monothérapie par durvalumab et ayant été opérés, le test a mis en évidence un lien étroit entre présence d'une maladie résiduelle évaluée par la présence de ctDNA et une SSP dégradée (p = 0,036).

Dans une étude publiée en mai 2024, une équipe italienne s'est intéressée à 38 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé ou localement avancé traitées par une chimiothérapie néoadjuvante en association ou non à l'immunothérapie et à un anticorps monoclonal anti-HER2 (100). Cette fois, les auteurs ont choisi une approche reposant sur la mesure de l'intégrité de l'ADN libre circulant analysée par la taille des séquences ALU, afin de déterminer si son origine était tumorale ou de cellules normales. Sur 38 patientes incluses, 28 ont pu bénéficier d'un traitement complet. Une diminution de la quantité de ctDNA après 15 jours de traitement était associée à une réponse pathologique complète (p = 0,045) et une meilleure survie sans maladie (p = 0,0371).

Une dernière étude très préliminaire s'intéressait quant à elle à l'intérêt de la détection du ctDNA chez des patients atteints d'un mélanome cutané résécable de stades IIIB/IIIC recevant l'association ipilimumab et nivolumab en néoadjuvant (101). Les auteurs ont choisi une approche en droplet digital PCR (ddPCR) et ont retrouvé du ctDNA chez 19 des 40 patients étudiés provenant des essais OpACIN-neo et PRADO. Chez ces 19 patients, le ctDNA n'était toujours pas détectable après 6 semaines après la chirurgie pour 17 patients et aucune rechute n'a été à déplorer. Au contraire, la détection de ctDNA avant ou après la chirurgie était prédictive à 100 % de rechute. Ces résultats, bien que très préliminaires, devraient être complétés prochainement par l'étude française PERCIMEL qui est actuellement en cours (102).

En conclusion, l'intérêt de la biopsie liquide et plus particulièrement de la détection de l'ADN tumoral circulant a déjà été démontré dans de nombreuses situations cliniques, mais se montre limité pour le moment pour le dépistage des cancers ou pour les patients en stades précoces. La sensibilité accrue des techniques actuelles ouvre la voie à l'utilisation de la biopsie liquide chez les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement néoadjuvant. Bien que les résultats publiés à ce jour soient encore modestes, ils restent encourageants et suggèrent que la détection du ctDNA pourrait être un excellent outil prédictif des rechutes ou d'évaluation du bénéfice des traitements néoadjuvants, y compris l'immunothérapie.

POINTS CLÉS À RETENIR

- L'efficacité des ICI dans les cancers digestifs dMMR/MSI, notamment colorectaux, est spectaculaire, mais des essais randomisés sont en cours pour valider leur bénéfice en termes de survie, de guérison et de conservation d'organes.
- La chimio-immunothérapie néoadjuvante est devenue un standard de traitement des CBNPC résécables des stades II à IIIB, sans addiction oncogénique, améliorant les taux de réponse histologique complète et la survie sans événement.
- L'immunothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein, notamment triple-négatifs, permet d'obtenir un meilleur taux de réponse pathologique complète et des survies améliorées, mais l'identification de biomarqueurs prédictifs d'efficacité pour mieux sélectionner les patients demeure indispensable.
- L'immunothérapie péri-opératoire associée à la chimiothérapie néoadjuvante devrait prochainement être accessible en pratique courante pour les patients atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle.
- La réponse pathologique majeure est un biomarqueur pronostique très puissant et validé dans les mélanomes traités par ICI.
- La réponse pathologique est un biomarqueur incontournable dans les stratégies néoadjuvantes avec les ICI mais sa standardisation est nécessaire.
- La sensibilité accrue des techniques actuelles ouvre la voie à l'utilisation de la biopsie liquide chez les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement néoadjuvant.

Liens d'intérêts : Frédéric BIBEAU déclare des liens d'intérêts avec AstraZeneca, BMS et MSD ; Clélia COUTZAC déclare des liens d'intérêts avec AstraZeneca, BMS, GSK et MSD ; Élisa FUNCK-BRENTANO déclare des liens d'intérêts avec BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Regeneron et Sun Pharma ; Philippe SAIAG déclare des liens d'intérêts avec BMS, Immunocore, MSD, Novartis et Pierre Fabre Oncology ; Virginie WESTEEL déclare des liens d'intérêts avec BMS, Merck, MSD, Roche et Sanofi ; les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, *et al*. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 2207-18.
2. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, *et al*. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3219-26.
3. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, *et al*. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1261-70.
4. Choi YY, Bae JM, An JY, Kwon IG, Cho I, Shin HB, *et al*. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol* 2014 ; 110 : 129-35.
5. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, *et al*. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 1197-203.
6. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, *et al*. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020 ; 26 : 566-76.
7. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, Balduzzi S, Van Lent AU, Grootscholten C, *et al*. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med* 2024 ; 390 : 1949-58.
8. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, *et al*. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 2363-76.
9. Ludford K, Ho WJ, Thomas JV, Raghav KPS, Murphy MB, Fleming ND, *et al*. Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2023 ; 41 : 2181-90.
10. Andre T, Tougeron D, Piessen G, De La Fouchardiere C, Louvet C, Adenis A, *et al*. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in patients (pts) with localized microsatellite instability-high (MSI)/mismatch repair deficient (dMMR) œso-gastric adenocarcinoma (OGA): The GERCOR NEONIPIGA phase II study. *J Clin Oncol* 2022 ; 40 : 244.
11. Chalabi M, van den Dungen, Verschoor YL, Balduzzi. LBA24 – Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced MMR-deficient colon cancer: 3-year disease-free survival from NICHE-2. *Ann Oncol* 2024 ; 35 : 1-72.
12. de Gooyer PGM, Verschoor YL, van den Dungen LDW, Balduzzi S, Marsman HA, Geukes Foppen MH, *et al*. Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* 2024 [Online ahead of print].
13. de la Fouchardiere C, Zaanan A, Cohen R, Le Sourd SM, Tougeron D, Soularue E, *et al*. 504O – IMHOTEP Phase II trial of neoadjuvant pembrolizumab in dMMR/MSI tumors: Results of the colorectal cancer cohort. *Ann Oncol* 2024 ; 35 : S428-81.
14. Xu RH, Wang F, Chen G, Qiu M, Ma J, Liu H, *et al*. Neoadjuvant treatment of IBI310 (anti-CTLA-4 antibody) plus sintilimab (anti-PD-1 antibody) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer: Results from a randomized, open-labeled, phase Ib study. *J Clin Oncol* 2024 ; 42 : 3505.
15. Conroy T, Bosset JF, Étienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 702-15.
16. Cercek A, Sinopoli JC, Shia J, Weiss JA, Temple L, Smith JJ, *et al*. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2024 ; 42 : LBA3512.
17. Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, Murgioni S, Cardellino GG, Tamberi S, *et al*. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastrœsophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). *J Clin Oncol* 2023 ; 41 : 358.
18. de la Fouchardiere C, Zaanan A, Cohen R, Le Sourd SM, Tougeron D, Soularue E, *et al*. 1448P – IMHOTEP phase II trial of neoadjuvant pembrolizumab in dMMR/MSI localized cancers: Results of the digestive non-colorectal cancer cohorts. *Ann Oncol* 2024 ; 35 : S878-912.
19. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, *et al*. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-œsophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024 ; 25 : 212-24.
20. Oh DY, Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Cutsem E van, Molena D, *et al*. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastrœsophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study. *Ann Oncol* 2023 ; 34 : S1520-1.
21. Verschoor YL, van de Haar J, van den Berg JG, van Sandick JW, Kodach LL, van Dieren JM, *et al*. Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastrœsophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial. *Nat Med* 2024 ; 30 : 519-30.
22. Cascone T, Hamdi H, Zhang F, Poteete A, Li L, Hudgens CW, *et al*. Superior efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2018 ; 78 : 1719.
23. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, *et al*. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1976-86.
24. Cuppens K, Du Pont B, Knegjens J, Maes B, Baas P. Immune checkpoint inhibition in early-stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2024 ; 193 : 107855.
25. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, *et al*. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 1973-85.
26. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, *et al*. NADIM II – Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023 ; 389 : 504-13.
27. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, *et al*. KEYNOTE 671 Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023 ; 389 : 491-503.
28. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, *et al*. AEGEAN – Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023 ; 389 : 1672-84.

29. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, *et al*. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024 ; 390 : 1756-69.
30. Cascone T, Leung CH, Weissferdt A, Pataer A, Carter BW, Godoy MCB, *et al*. NOESTAR – Neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab with or without ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 platform NEOSTAR trial. *Nat Med* 2023 ; 29 : 593-604.
31. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022 ; 33 : 1217-38.
32. Neuzillet Y, Audenet F, Loriot Y, Allory Y, Masson-Lecomte A, Leon P, *et al*. French AFU Cancer Committee Guidelines – Update 2022-2024: Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC). *Prog Urol* 2022 ; 32 : 1141-63.
33. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, *et al*. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2432-8.
34. Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, Berg S, Kim WY, Parikh R, *et al*. Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2025 ; 392 : 45-55.
35. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, Lerner SP, Wood DP, Vogelzang NJ, *et al*. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2009 ; 115 : 4104-9.
36. Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Lucianò R, *et al*. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 3353-60.
37. Basile G, Bandini M, Gibb EA, Ross JS, Raggi D, Marandino L, *et al*. Neoadjuvant Pembrolizumab and Radical Cystectomy in Patients with Muscle-Invasive Urothelial Bladder Cancer: 3-Year Median Follow-Up Update of PURE-01 Trial. *Clin Cancer Res* 2022 ; 28 : 5107-14.
38. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS, *et al*. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med* 2019 ; 25 : 1706-14.
39. Chen H, Yang W, Xue X, Li Y, Jin Z, Ji Z. Neoadjuvant immunotherapy and chemoimmunotherapy for stage II-III muscle invasive bladder cancer. *Front Immunol* 2022 ; 13 : 986359.
40. van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, Hendricksen K, Smit LA, de Feijter JM, *et al*. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nat Med* 2020 ; 26 : 1839-44.
41. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, *et al*. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 1773-86.
42. Larkin J, Del Vecchio M, Mandala M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, *et al*. Adjuvant Nivolumab Versus Ipilimumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results From CheckMate 238. *Clin Cancer Res* 2023 ; 29 : 3352-61.
43. Eggermont AM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, *et al*. Seven-year analysis of adjuvant pembrolizumab versus placebo in stage III melanoma in the EORTC1325 / KEYNOTE-054 trial. *Eur J Cancer* 2024 ; 211 : 114327.
44. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Kirkwood JM, Atkinson V, Mandala M, *et al*. Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 1709-20.
45. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P, *et al*. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1655-61.
46. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, *et al*. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1655-61.
47. Rozeman EA, Hoefsmit EP, Reijers ILM, Saw RPM, Versluis JM, Krijgsman O, *et al*. Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1655-61.
48. Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Versluis JM, van den Heuvel NMJ, Saw RPM, *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.
49. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, *et al*. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2023 ; 388 : 813-23.
50. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, van de Wiel BA, Menzies AM, Lopez-Yurda M, *et al*. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 1696-708.
51. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, *et al*. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *Eur J Cancer* 2025 ; 215 : 115153.
52. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, *et al*. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025 ; 36 : 10-30.
53. Hauschild A, Garbe C, Ascierto PA, Demidov L, Dreno B, Dummer R, *et al*. Neoadjuvant or perioperative therapy for melanoma metastasis in clinical practice: an international survey. *Lancet Oncol* 2025 ; 26 : 12-4.
54. Dummer R, Robert C, Scolyer RA, Taube JM, Tetzlaff MT, Menzies AM, *et al*. Neoadjuvant anti-PD-1 alone or in combination with anti-TIGIT or an oncolytic virus in resectable stage IIIB-D melanoma: a phase 1/2 trial. *Nat Med* 2025 ; 31 : 144-51.
55. Long GV, Blank CU, Amaria RN, Hieken TJ, Sandhu SK, Barros MJ, *et al*. LBA41 Long-term survival with neoadjuvant therapy in melanoma: Updated pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Ann Oncol* 2024 ; 35 : S1232.
56. Nardin C, Cavalieri C, Lebbe C, Pagès C, Gérard E, Rouanet J, *et al*. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for patients with resectable stage III/IV melanoma: A nationwide real-life study in France (NEOMEL). *J Clin Oncol* 2024 ; 42 : abstract 9578.
57. Miura JT, Karakousis GC. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab for Resectable Stage III Melanoma: The New Standard of Care? *Ann Surg Oncol* 2025 ; 32 : 1394-6.
58. Villacampa G, Navarro V, Matikas A, Ribeiro JM, Schettini F, Tolosa P, *et al*. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors Plus Chemotherapy in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2024 ; 10 : 1331-41.
59. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, *et al*. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 556-67.
60. Schmid P, Dent R, O'Shaughnessy J. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. Reply. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : e108.
61. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, *et al*. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol* 2024 ; 35 : 429-36.

62. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kummel S, *et al*. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2024 ; 391 : 1981-91.
63. Krishnan J, Patel A, Roy AM, Alharbi M, Kapoor A, Yao S, *et al*. Detrimental Impact of Chemotherapy Dose Reduction or Discontinuation in Early Stage Triple-Negative Breast Cancer Treated With Pembrolizumab and Neoadjuvant Chemotherapy: A Multicenter Experience. *Clin Breast Cancer* 2024 ; 24 : e701-11.
64. Ignatiadis M, Bailey A, McArthur H, El-Abed S, De Azambuja E, Metzger O, *et al*. Adding atezolizumab to adjuvant chemotherapy for stage II and III triple-negative breast cancer is unlikely to improve efficacy: interim analysis of the ALEXANDRA/IMpassion030 phase 3 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium* ; 2023.
65. Conte PF, Dieci MV, Bisagni G, Schmid P, Fotia V, Piacentini F, *et al*. A-BRAVE trial: A phase III randomized trial with avelumab in early triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotheray or at high risk after primary surgery and adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2024 ; 42 : abstract LBA500.
66. Cherifi F, Cabel L, Bousrih C, Volant E, Dalenc F, Mery B, *et al*. PROMENADE: PembROlizuMab for early ER-low/HER2- breast caNcer, reAlworlD frEnch cohort. *Ann Oncol* 2024 ; 35 : S312-3.
67. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, *et al*. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol* 2023 ; 41 : 255-65.
68. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, *et al*. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994 ; 73 : 2680-6.
69. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, *et al*. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003 ; 98 : 1521-30.
70. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, *et al*. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016 ; 11 : 39-51.
71. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD, *et al*. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 510-6.
72. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006 ; 1 : 611-21.
73. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, *et al*. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov* 2016 ; 6 : 1382-99.
74. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L, *et al*. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol* 2020 ; 15 : 709-40.
75. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES, *et al*. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 825-32.
76. Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, Rusch V, Pisters km, Kalhor N, *et al*. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : e42-50.
77. Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, Stein JE, Duffield AS, Anagnostou V, *et al*. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol* 2018 ; 29 : 1853-60.
78. Slomka J, Grolleau E, Westeel V, Milleron B, Couraud S, Wislez M. Les traitements péri-opératoires des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) : standards actuels et perspectives – de la chimiothérapie aux inhibiteurs des checkpoints immunitaires. *Rev Mal Respir* 2023 ; 15 : 2S67.
79. Deutsch JS, Cimino-Mathews A, Thompson E, Provencio M, Forde PM, Spicer J, *et al*. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer. *Nat Med* 2024 ; 30 : 218-28.
80. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, *et al*. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol* 2022 ; 40 : 2013-22.
81. Culine S, Harter V, Krucker C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, *et al*. Refining the Characterization and Outcome of Pathological Complete Responders after Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Lessons from the Randomized Phase III VESPER (GETUG-AFU V05) Trial. *Cancers* 2023 ; 15 : 1742.
82. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, *et al*. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 2102-14.
83. Powles TB, van der Heijden MS, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, *et al*. LBA5 A randomized phase III trial of neoadjuvant durvalumab plus chemotherapy followed by radical cystectomy and adjuvant durvalumab in muscle-invasive bladder cancer (NIAGARA). *Ann Oncol* 2024 ; 35 : S1271.
84. Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, Xu X, Amaria RN, Blank CU, *et al*. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : 1861-8.
85. Stein JE, Soni A, Danilova L, Cottrell TR, Gajewski TF, Hodi FS, *et al*. Major pathologic response on biopsy (MPRbx) in patients with advanced melanoma treated with anti-PD-1: evidence for an early, on-therapy biomarker of response. *Ann Oncol* 2019 ; 30 : 589-96.
86. Rawson RV, Adhikari C, Bierman C, Lo SN, Shklovskaya E, Rozeman EA, *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.
87. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995 ; 180 : 297-306.
88. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, *et al*. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4414-22.

89. Maran-Gonzalez A, Franchet C, Duprez-Paumier R, Antoine M, Barlier C, Becette V, *et al*. GEFPICS. Recommandations du GEFPICS pour la prise en charge des prélèvements dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein [GEFPICS' guidelines for management of breast cancer tissue samples in the neoadjuvant setting]. *Ann Pathol* 2019 ; 39 : 383-98.
90. Pinder SE, Rakha EA, Purdie CA, Bartlett JM, Francis A, Stein RC, *et al*. Translational Subgroup of the NCRI Breast Clinical Studies Group. Macroscopic handling and reporting of breast cancer specimens pre- and post-neoadjuvant chemotherapy treatment: review of pathological issues and suggested approaches. *Histopathology* 2015 ; 67 : 279-93.
91. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, *et al*. Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015 ; 28 : 1185-20.
92. Franczak C, Filhine-Tressarieu P, Broséus J, Gilson P, Merlin JL, Harlé A. Clinical Interest of Circulating Tumor DNA in Oncology. *Arch Med Res* 2018 ; 49 : 297-305.
93. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, *et al*. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2022 ; 33 : 750-68.
94. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson IR, *et al*. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 1296-308.
95. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, *et al*. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med* 2022 ; 386 : 2261-72.
96. Jamshidi A, Liu MC, Klein EA, Venn O, Hubbell E, Beausang JF, *et al*. Evaluation of cell-free DNA approaches for multi-cancer early detection. *Cancer Cell* 2022 ; 40 : 1537-49.
97. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, Jamal-Hanjani M, Constantin T, Salari R, *et al*. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* 2017 ; 545 : 446-51.
98. Abbosh C, Frankell AM, Harrison T, Kisistok J, Garnett A, Johnson L, *et al*. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. *Nature* 2023 ; 616 : 553-62.
99. Widman AJ, Shah M, Frydendahl A, Halmos D, Khamnei CC, Øgaard N, *et al*. Ultrasensitive plasma-based monitoring of tumor burden using machine-learning-guided signal enrichment. *Nat Med* 2024 ; 30 : 1655-66.
100. Giro C, Yamada AMTD, Cruz FJSM, do R Barros LA, da C A Alves B, Fonseca FLA, *et al*. Measuring cfDNA integrity as a biomarker for predicting neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer patients: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 2024 ; 206 : 329-35.
101. Chan WY, Lee JH, Stewart A, Diefenbach RJ, Gonzalez M, Menzies AM, *et al*. Circulating tumour DNA dynamics predict recurrence in stage III melanoma patients receiving neoadjuvant immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2024 ; 43 : 238.
102. Geoffrois L, Harlé A, Sahki N, Sikanja A, Granel-Brocard F, Hervieu A, *et al*. Personalized follow-up of circulating DNA in resected stage III/IV melanoma: PERCIMEL multicentric prospective study protocol. *BMC Cancer* 2023 ; 23 : 554.