

# Biomarqueurs dans les mélanomes

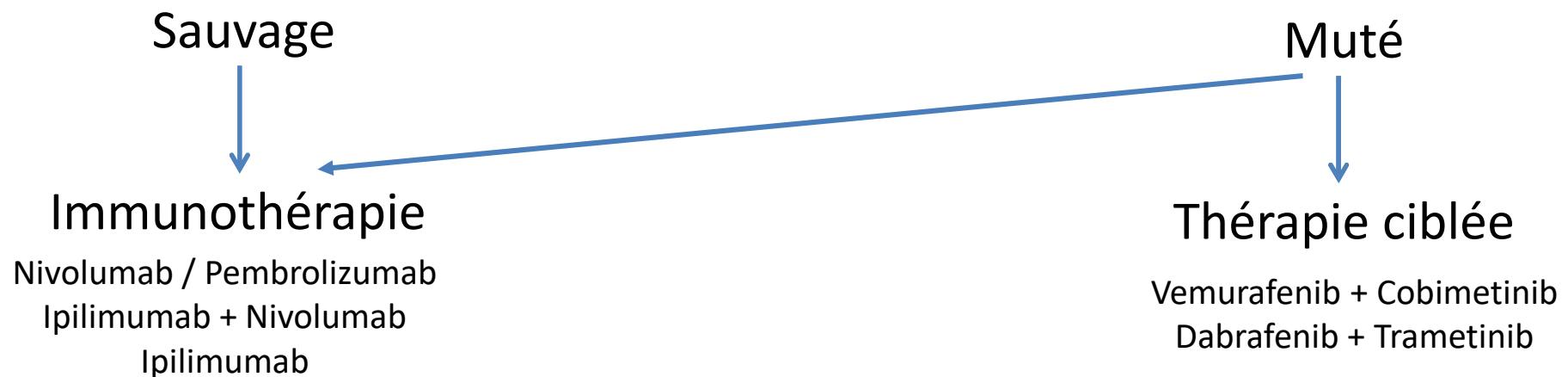
Maxime Battistella, MCU-PH

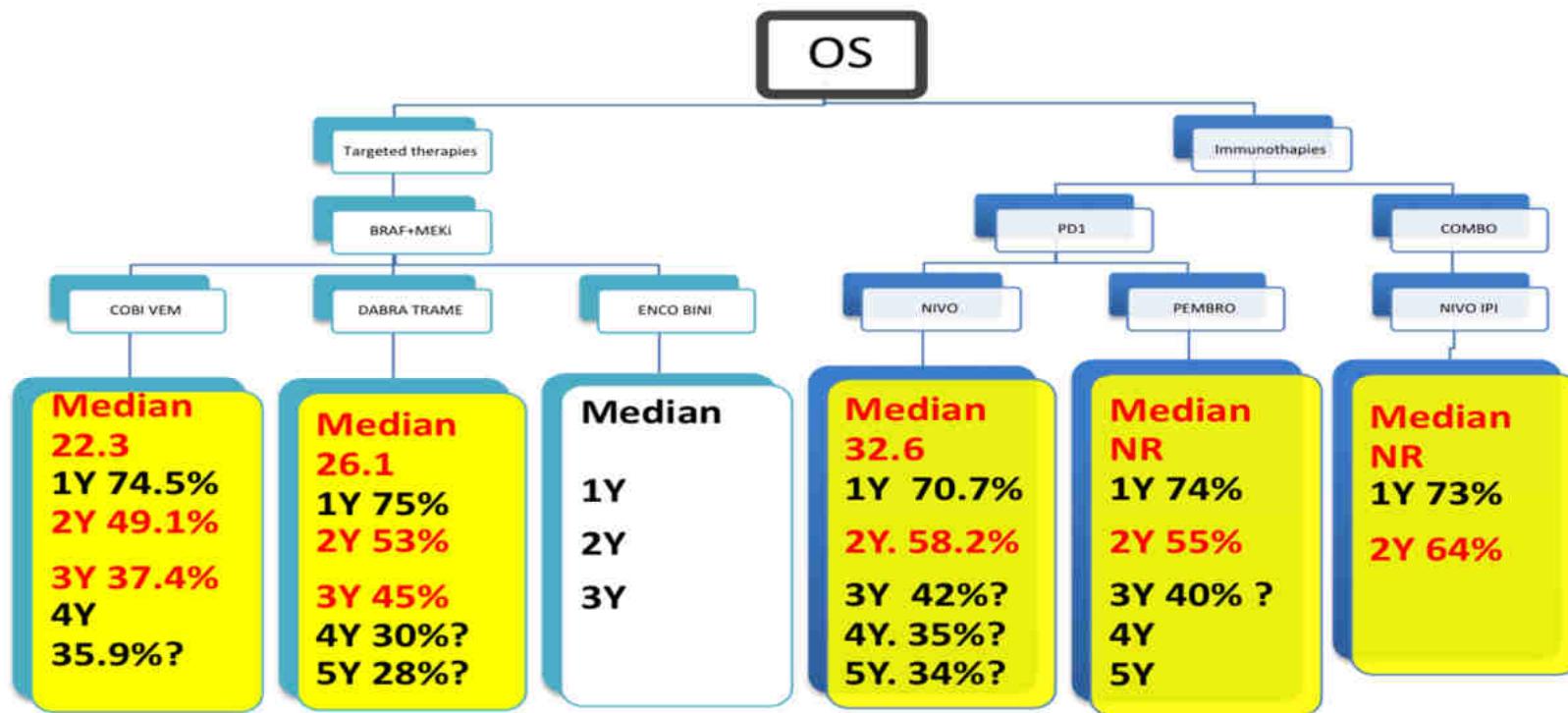
Pathologie, Hôpital Saint Louis  
Inserm UMR\_S 1165  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

# Algorithme décisionnel actuel Stade IV

Statut  
mutationnel pour  
BRAF

**Inclusion dans un essai thérapeutique**



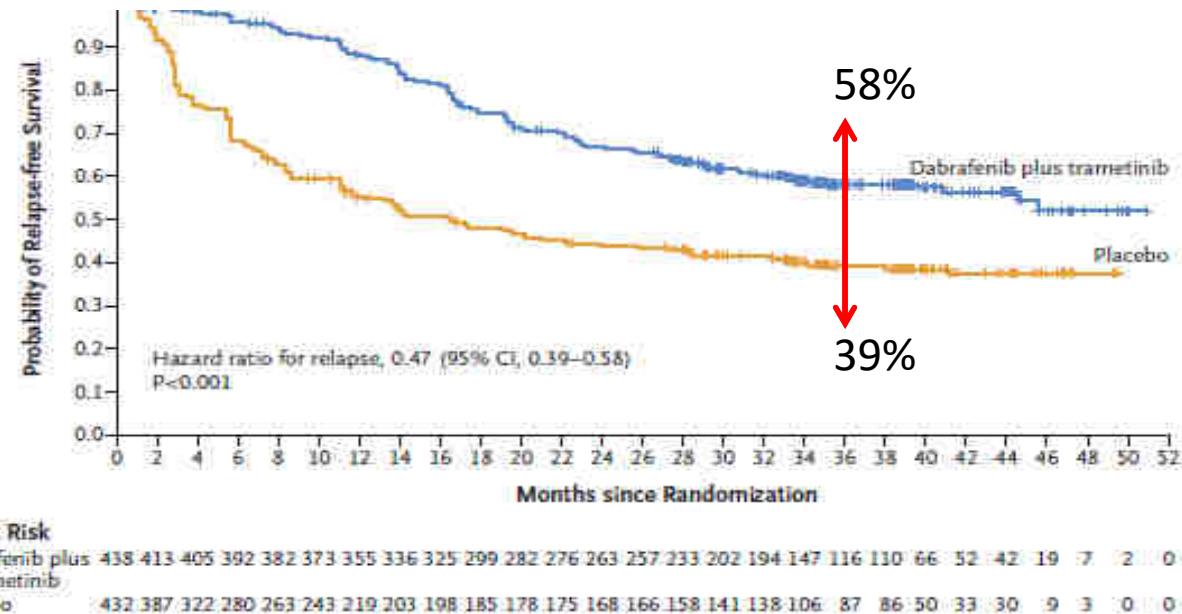


Schachter ASCO 2016 Ascierto 2016 Larkin AACR 2017 Robert ASCO 2017Long ASCO 2017  
McArthur SMR 2016

# Melanome stade III : traitement adjuvant anti-BRAF+anti-MEK

- 870 stage III patients with BRAF V600 mutation
- Median follow-up : 2.8 years

## Relapse-free survival



ANSM

RTU en juillet  
2018

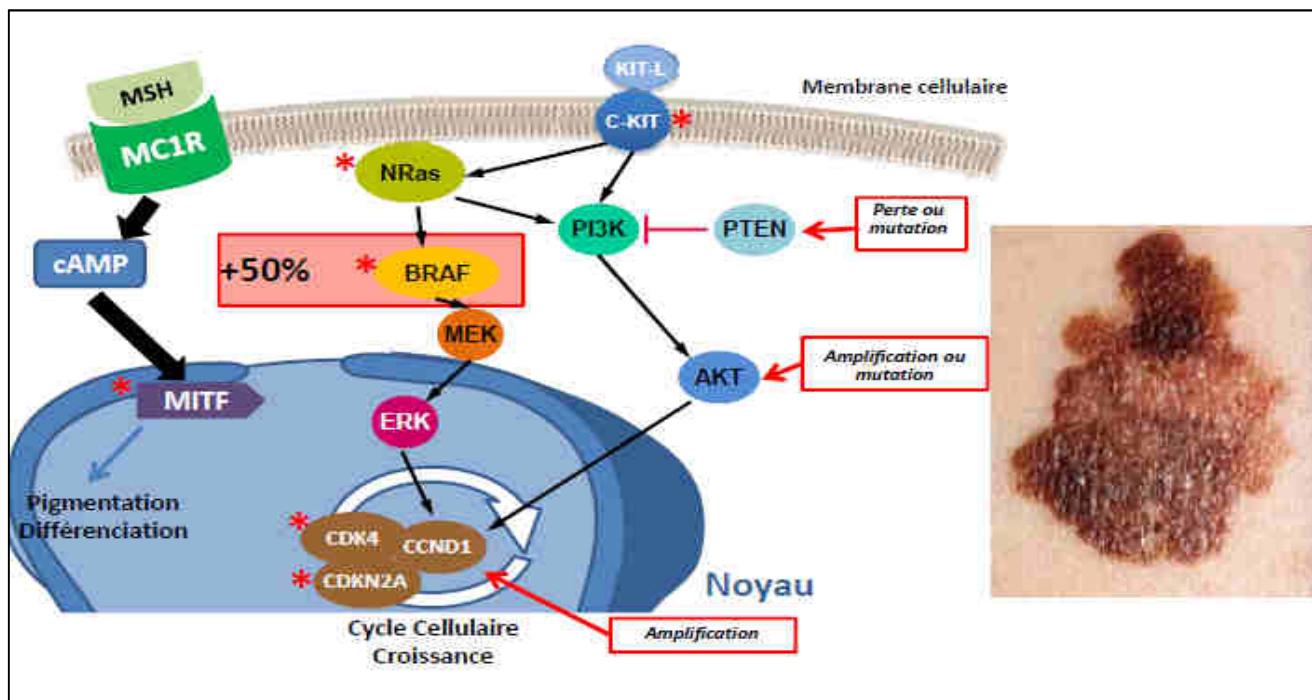
Long GV et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017

# Recommandations françaises 2016 (SFD-HAS)

- Recommandation des experts
- Il n'y a pas d'indication à faire une recherche de mutation de BRAF sur les mélanomes primitifs à faible risque de rechute.
- Pour les mélanomes à fort risque de rechute (IIC) ou pour les mélanomes en stade III, la recherche de mutation peut être proposée. (Avis d'experts)
- La connaissance du statut mutationnel BRAF est indispensable au stade IV (Niveau A). Elle peut être issue de l'analyse du génotypage réalisée sur la biopsie d'une métastase accessible ou par défaut, des ganglions du curage ou de la tumeur primitive si ce sont les seuls tissus disponibles.
- En l'absence de traitement ayant actuellement l'AMM pour les autres mutations, la recherche des mutations de *NRAS*, *cKIT* et d'un réarrangement de ALK restent du domaine de la recherche clinique.

Guillot B et al, Ann Dermatol Venereol 2016  
Guillot B et al, JEADV 2017

# Principales mutations driver dans les mélanomes



# Corrélation histotype/génotype

Mutation	SSM ou nodulaire	Acrolentigineux	Lentigineux de Dubreuilh	Desmoplastique
<b>BRAF : p.V600E</b>	<b>40 à 50%</b>	15 à 20%	~10%	~0
BRAF : p.V600K	5 à 15%	<5%		
BRAF : autres	<3%			
<b>NRAS : p.Q61</b>	<b>15 à 25%</b>	8 à 10%	~15%	~0
NRAS : autres	<5%			
<b>KIT : exon 11, 13 ou 17</b>	<3%	10 à 15%	~10%	
<b>NF1</b>			~30%	<b>fréquent</b>
<b>NFKBIE</b>				~15%

d'après Guillot B et al, Ann Dermatol Venereol 2016

Shain AH et al, Nat Genet 2015

Wiesner T et al, Am J Surg Pathol 2015

Bastian BC. Annu Rev Pathol Mech Dis 2014

# Mutations BRAF dans le mélanome

	BRAF mutation	Kinase activity	RAS dependency	Dimer dependency	Sensitivity to vemurafenib
	Wild type	Neutral	Yes	Yes	Insensitive
Class 1	V600E	High	No	No	Sensitive
	V600K	High	No	No	Sensitive
	V600D	High	No	No	Sensitive
	V600R	High	No	No	Sensitive
	V600M	Intermediate	No	No	Sensitive
Class 2	K601E	High	No	Yes	Insensitive
	K601N	High	No	Yes	Insensitive
	K601T	High	No	Yes	Insensitive
	L597Q	High	No	Yes	Insensitive
	L597V	Intermediate	No	Yes	Insensitive
	G469A	High	No	Yes	Insensitive
	G469V	High	No	Yes	Insensitive
	G469R	Intermediate	No	Yes	Insensitive
	G464V	Intermediate	No	Yes	Insensitive
	G464E	Intermediate	No	Yes	Insensitive
	Fusions*	High	No	Yes	Insensitive
Class 3	D287H	Low	Yes	Yes	Insensitive
	V459L	Low	Yes	Yes	Insensitive
	G466V	Low	Yes	Yes	Insensitive
	G466E	Low	Yes	Yes	Insensitive
	G466A	Low	Yes	Yes	Insensitive
	S467L	Low	Yes	Yes	Insensitive
	G469E	Low	Yes	Yes	Insensitive
	N581S	Low	Yes	Yes	Insensitive
	N581I	Low	Yes	Yes	Insensitive
	D594N	None	Yes	Yes	Insensitive
	D594G	None	Yes	Yes	Insensitive

Yao Z et al, Nature 2017

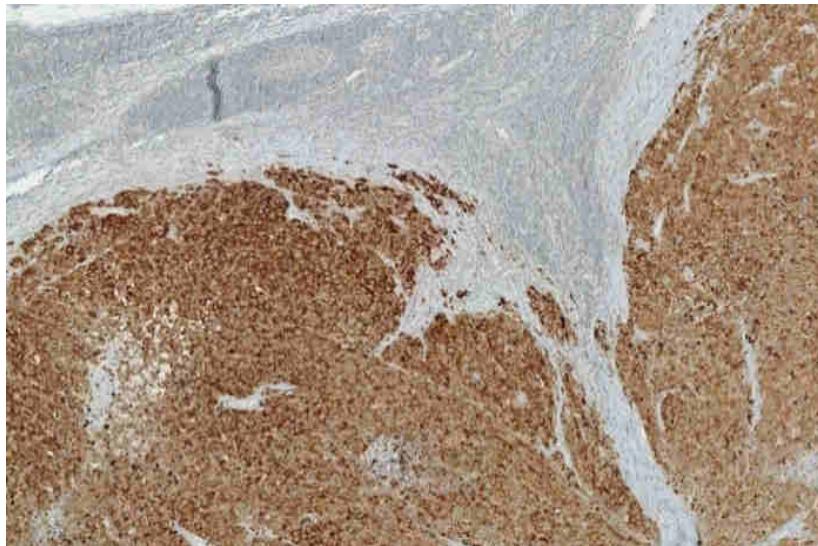
# Analyse mutationnelle : techniques disponibles

- Immunohistochimie
  - **BRAF V600E (clone VE1)**
- Biologie moléculaire
  - **Sanger**
  - **PCR-HRM**
  - **Pyroséquençage**
  - **NGS**

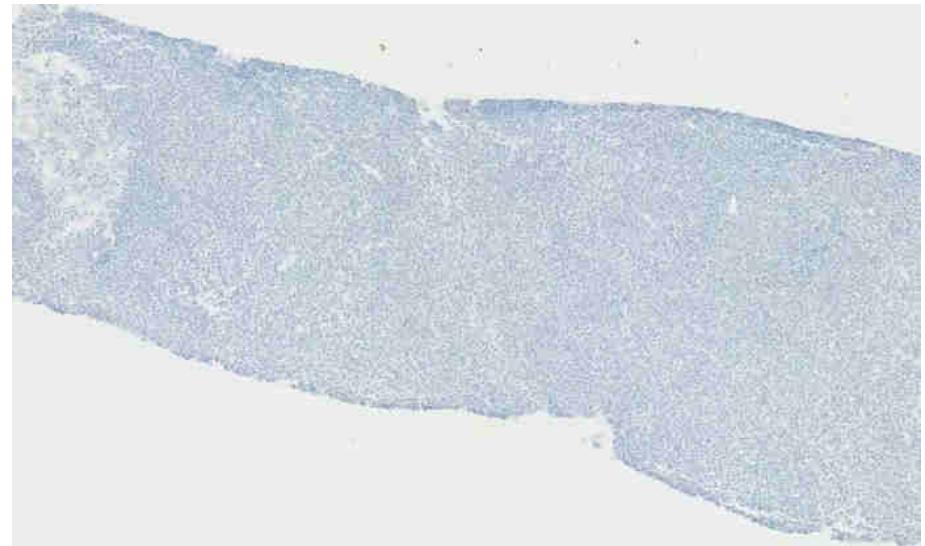
# Immunohistochimie BRAF V600E

- Clone VE1

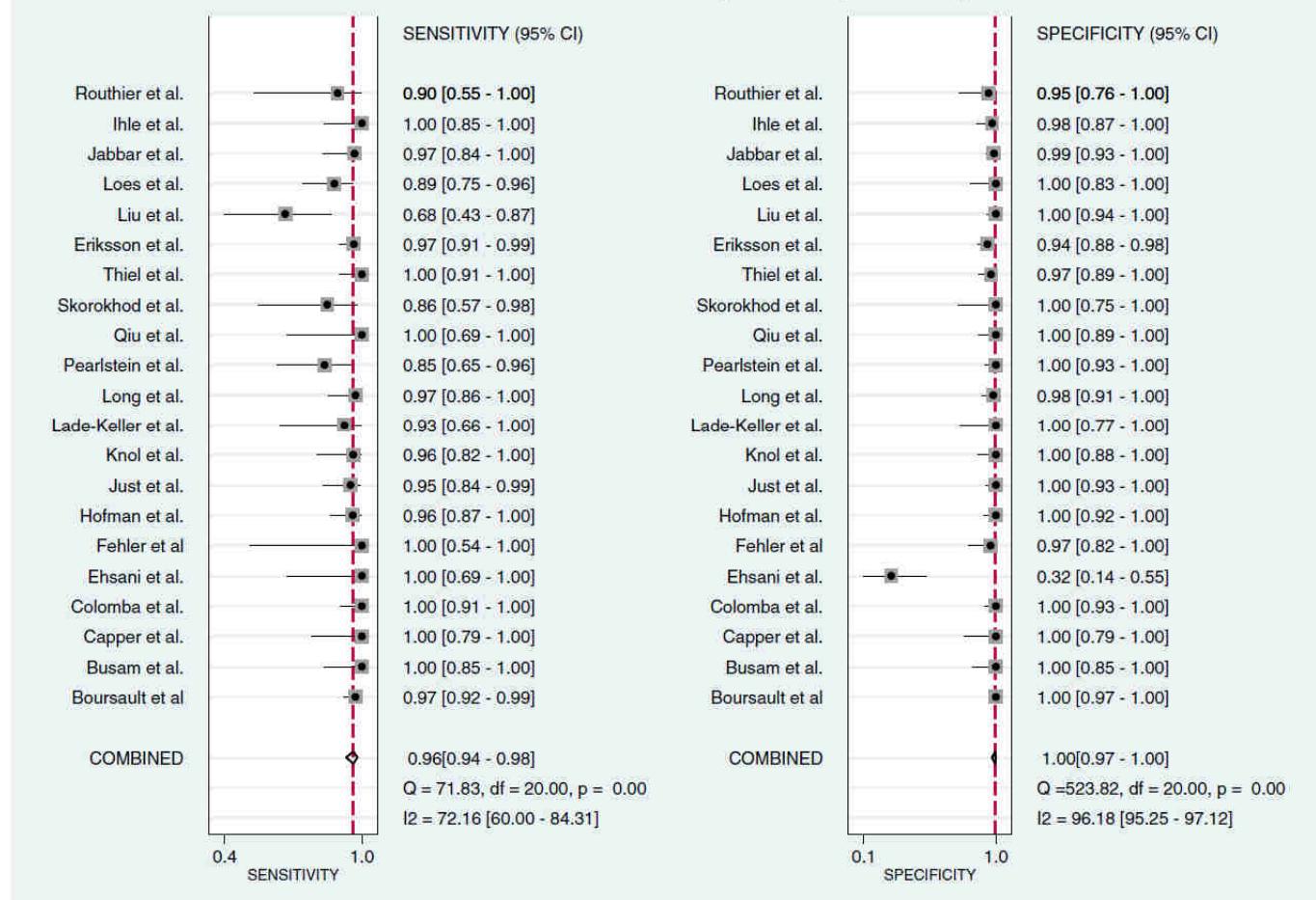
Mutation BRAF V600E présente



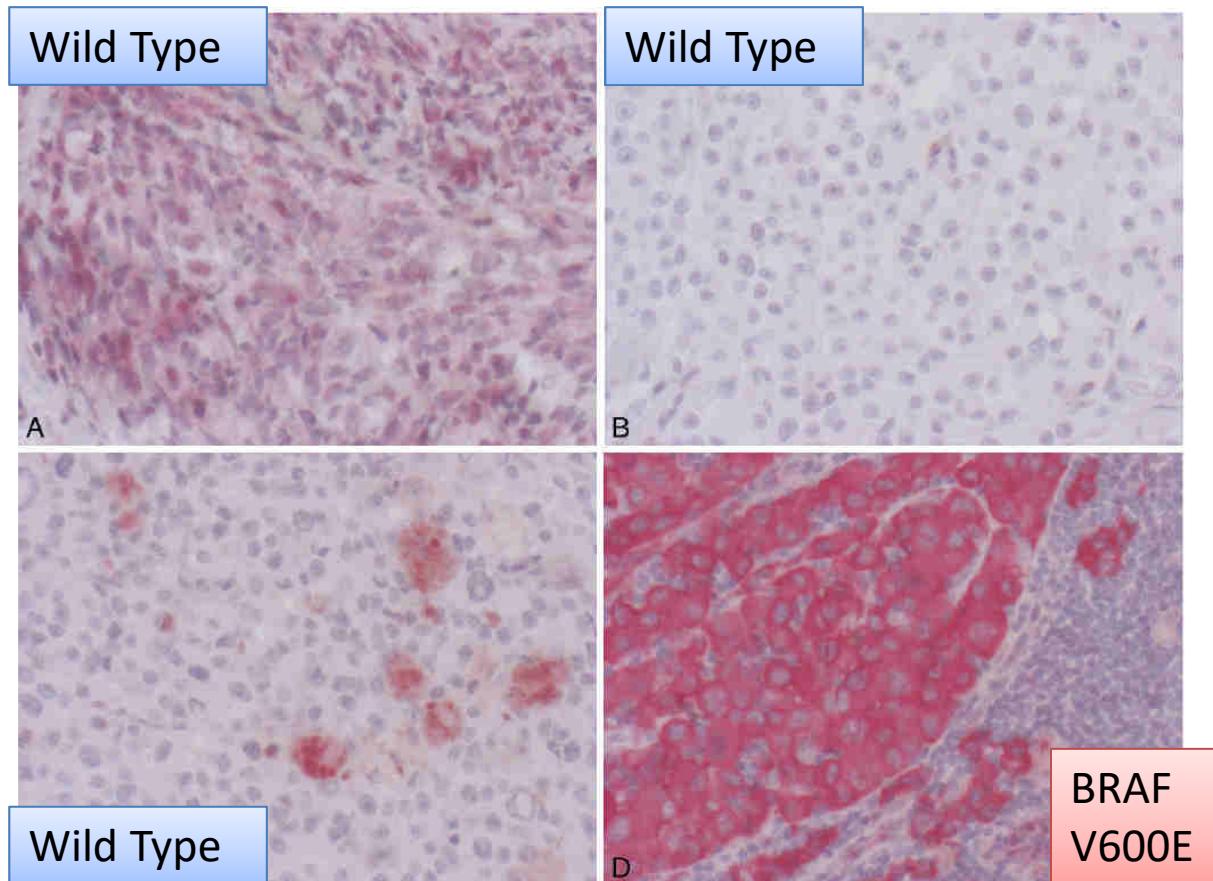
Mutation BRAF V600E absente



## IHC vs. PCR Sensitivity and Specificity



# Reproductibilité et importance de la formation



7 observateurs

## Spécificité

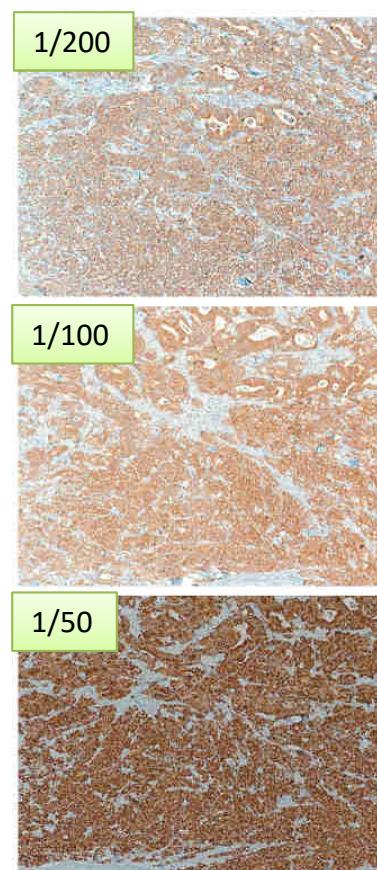
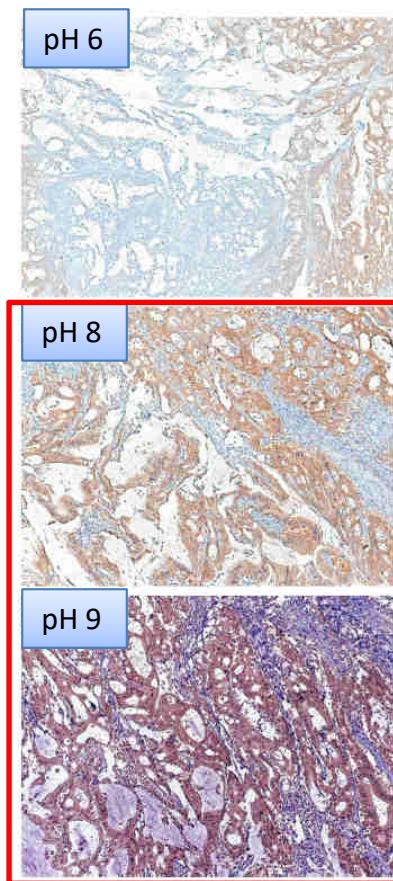
100% pour 5

97% pour 2 (« untrained »)

## Sensibilité

90-93% pour les 7

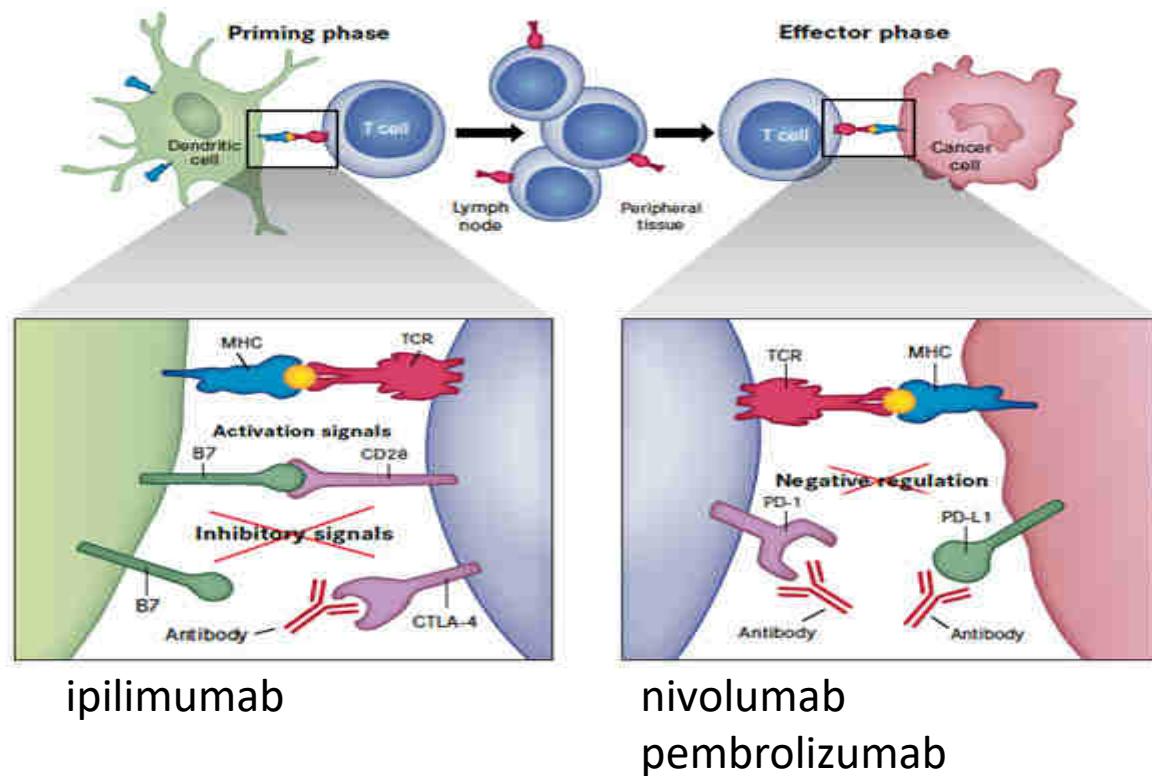
# IHC BRAF V600E : conseils techniques



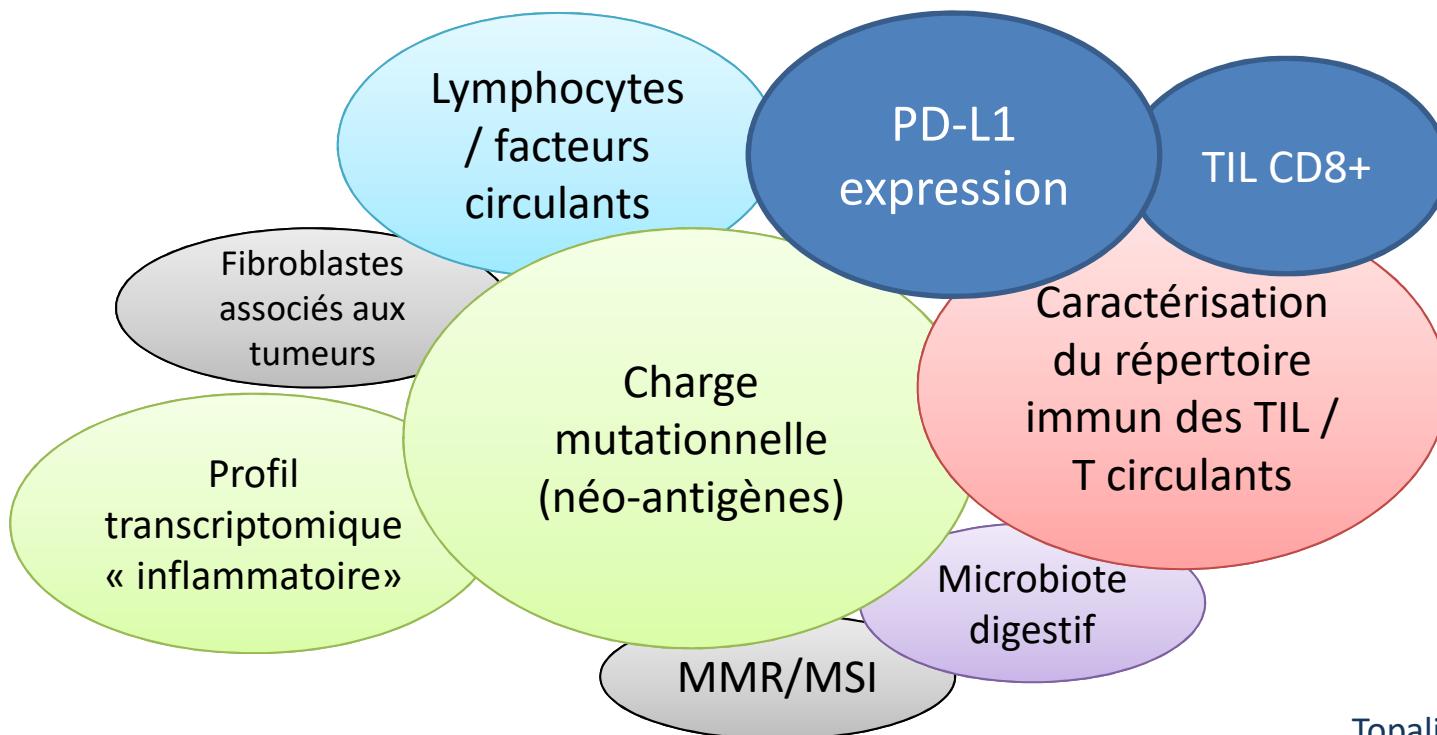
- Contrôle qualité
  - Interne : Témoins positifs / négatifs (génotypages connus)
  - EEQ (AFAQAP)

Kuan SF et al, Human Pathol 2014

# Biomarqueurs prédictifs des immunothérapies du mélanome



# Biomarqueurs prédictifs des immunothérapies



Topalian et al, Nat Rev Cancer 2016

Gros et al , Nat Med 2016

Fridman et al, Clin Cancer Res 2016

# Indications du scoring PD-L1

- AMM nivolumab et pembrolizumab pour le mélanome
  - IHC PD-L1 non nécessaire pour la prescription.
- Pas de consensus sur un éventuel format de lecture (MelSCORE, CPS, TPS...)

# Synthèse : Biomarqueurs dans les mélanomes

- **Statut mutationnel BRAF**
  - Obligatoire au stade IV
  - En développement stades IIb à III
  - Hétérogénéité intra-tumorale et inter-métastases
- **Technique IHC**
  - Première étape sensible et spécifique pour BRAF V600E
  - Critères d'interprétation – période de training en parallèle de la biologie moléculaire
- **Génotypage BRAF**
  - Multiples techniques



Maxime Battistella, Pathologie  
[maxime.battistella@aphp.fr](mailto:maxime.battistella@aphp.fr)

Hôpitaux Universitaires  
**SAINT-Louis**  
**LARIBOISIÈRE**  
**FERNAND-WIDAL**