

Biomarqueurs dans les mélanomes

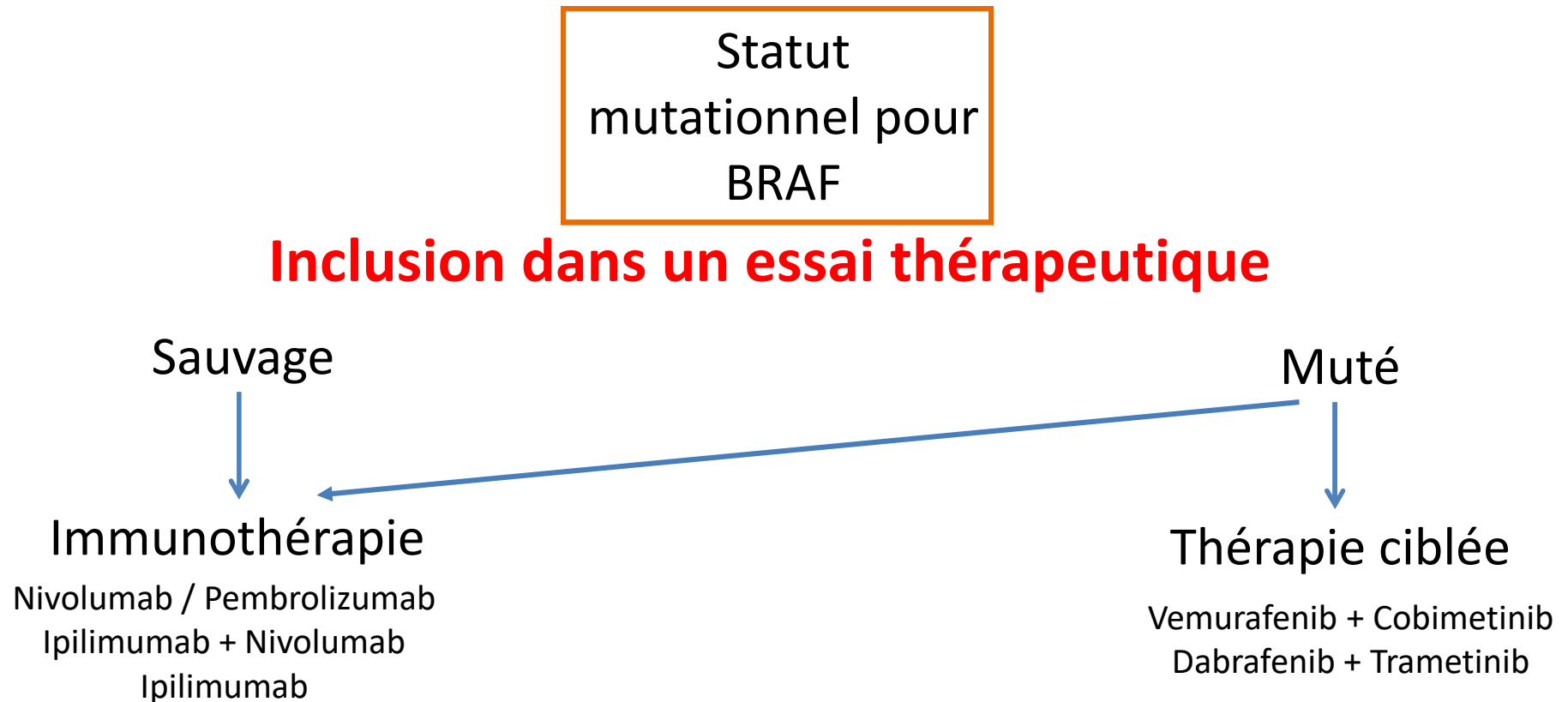
Maxime Battistella, MCU-PH

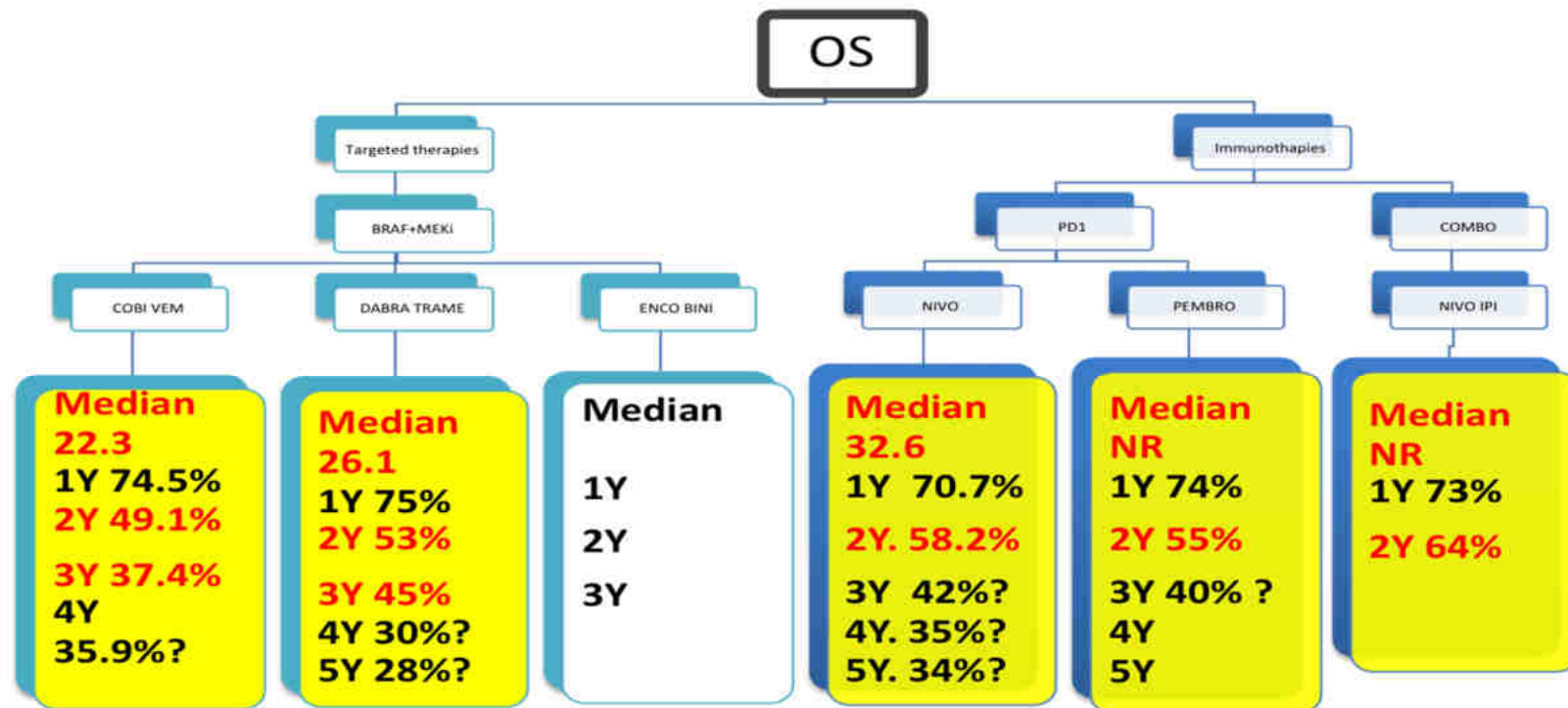
Pathologie, Hôpital Saint Louis

Inserm UMR_S 1165

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Algorithme décisionnel actuel Stade IV



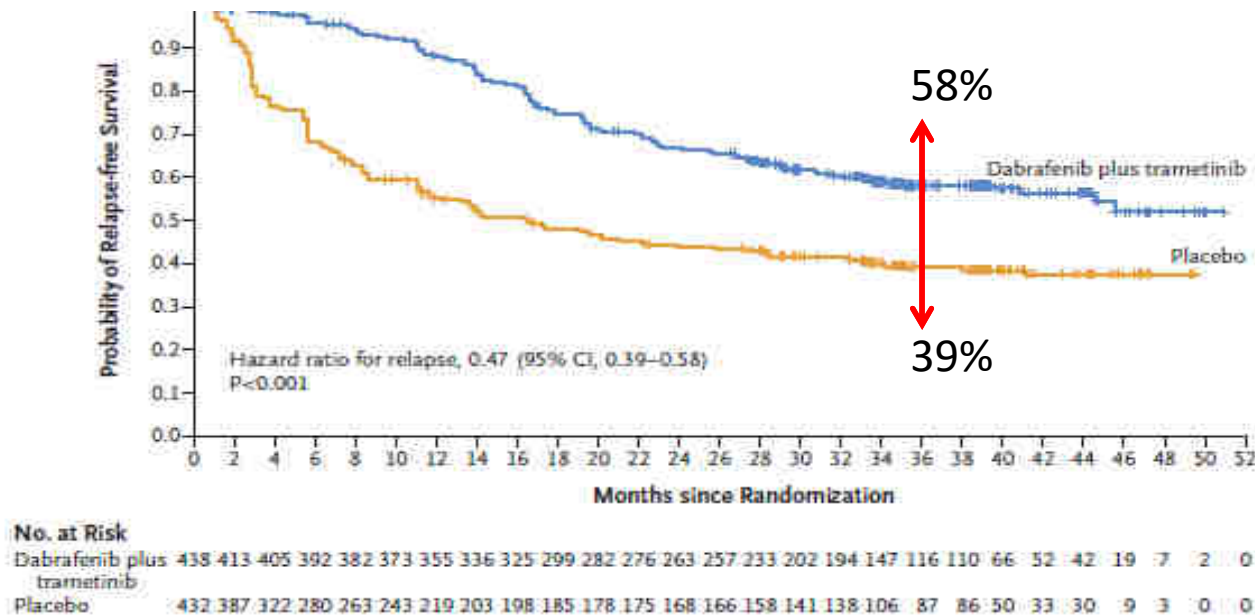


Schachter ASCO 2016 Ascierto 2016 Larkin AACR 2017 Robert ASCO 2017 Long ASCO 2017
McArthur SMR 2016

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

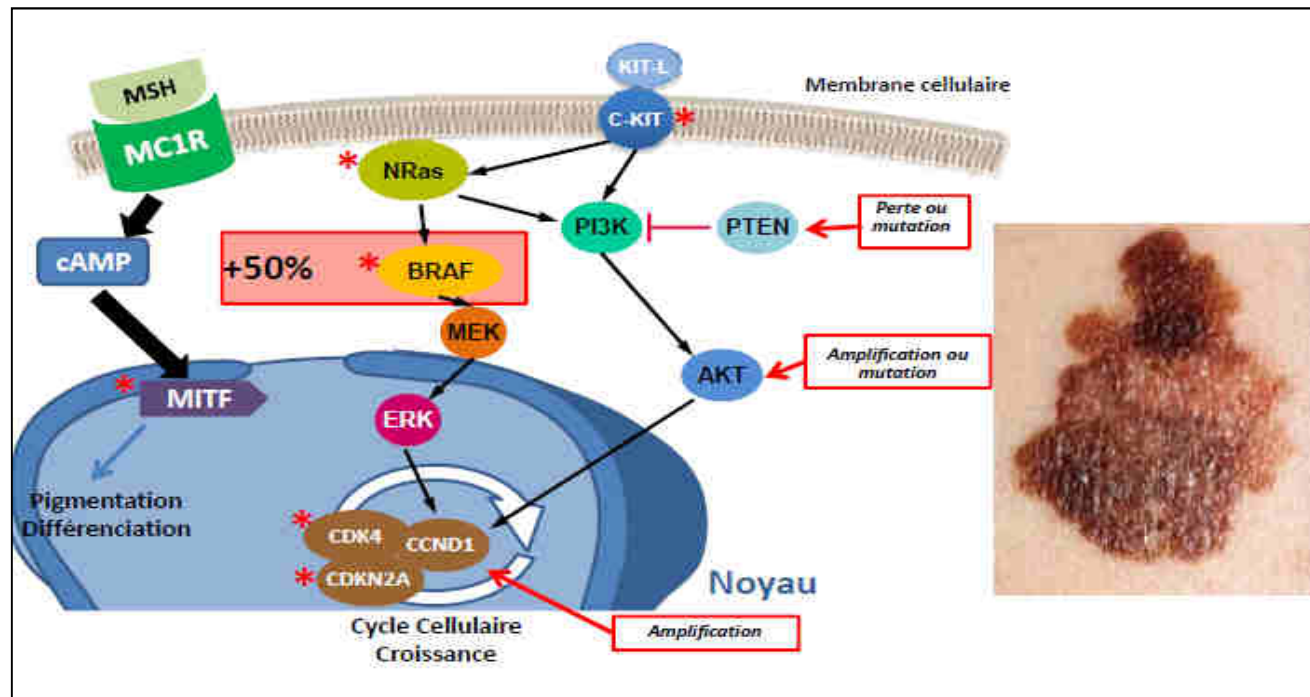
Long GV et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017

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
BRAF : p.V600E	40 à 50%	15 à 20%	~10%	~0
BRAF : p.V600K	5 à 15%	<5%		
BRAF : autres	<3%			
NRAS : p.Q61	15 à 25%	8 à 10%	~15%	~0
NRAS : autres	<5%			
KIT : exon 11, 13 ou 17	<3%	10 à 15%	~10%	
NF1			~30%	fréquent
NFKBIE				~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
Class 1	Wild type	Neutral	Yes	Yes	Insensitive
	V600E	High	No	No	Sensitive
	V600K	High	No	No	Sensitive
	V600D	High	No	No	Sensitive
	V600R	High	No	No	Sensitive
Class 2	V600M	Intermediate	No	No	Sensitive
	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

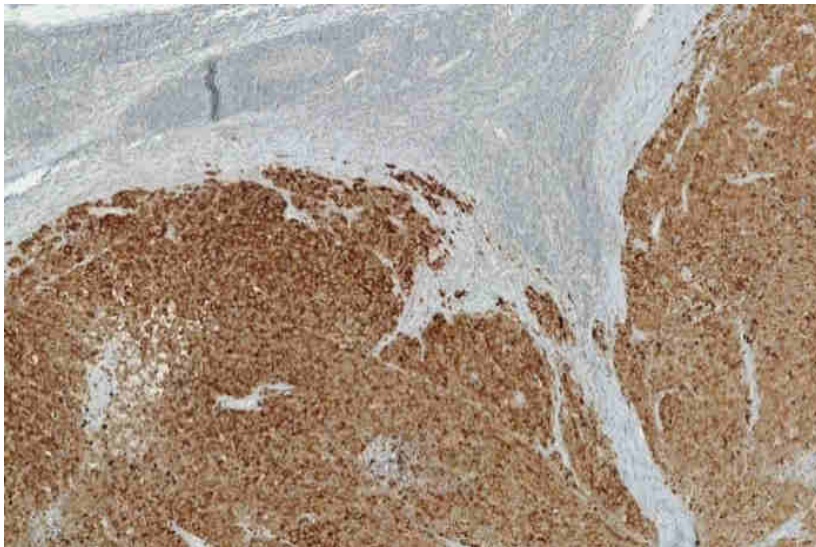
Analyse mutationnelle : techniques disponibles

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

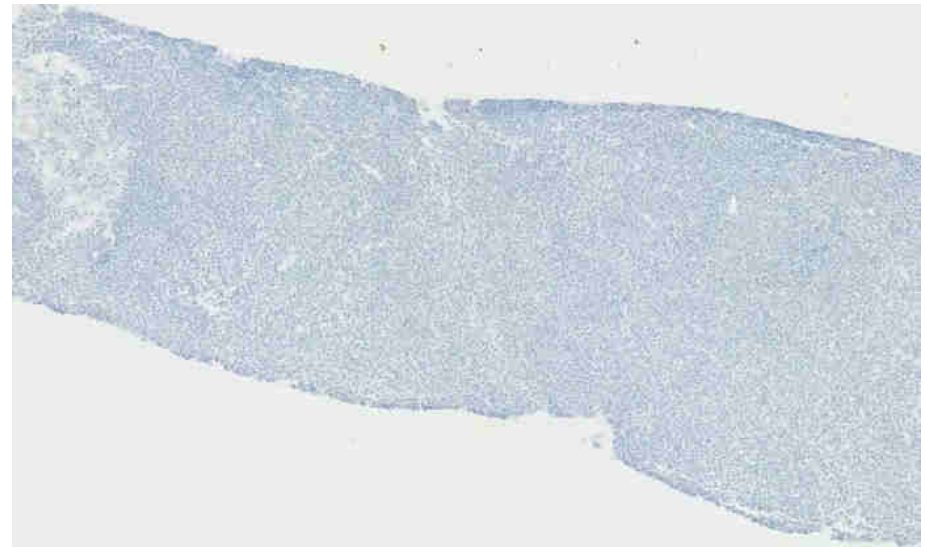
Immunohistochimie BRAF V600E

- Clone VE1

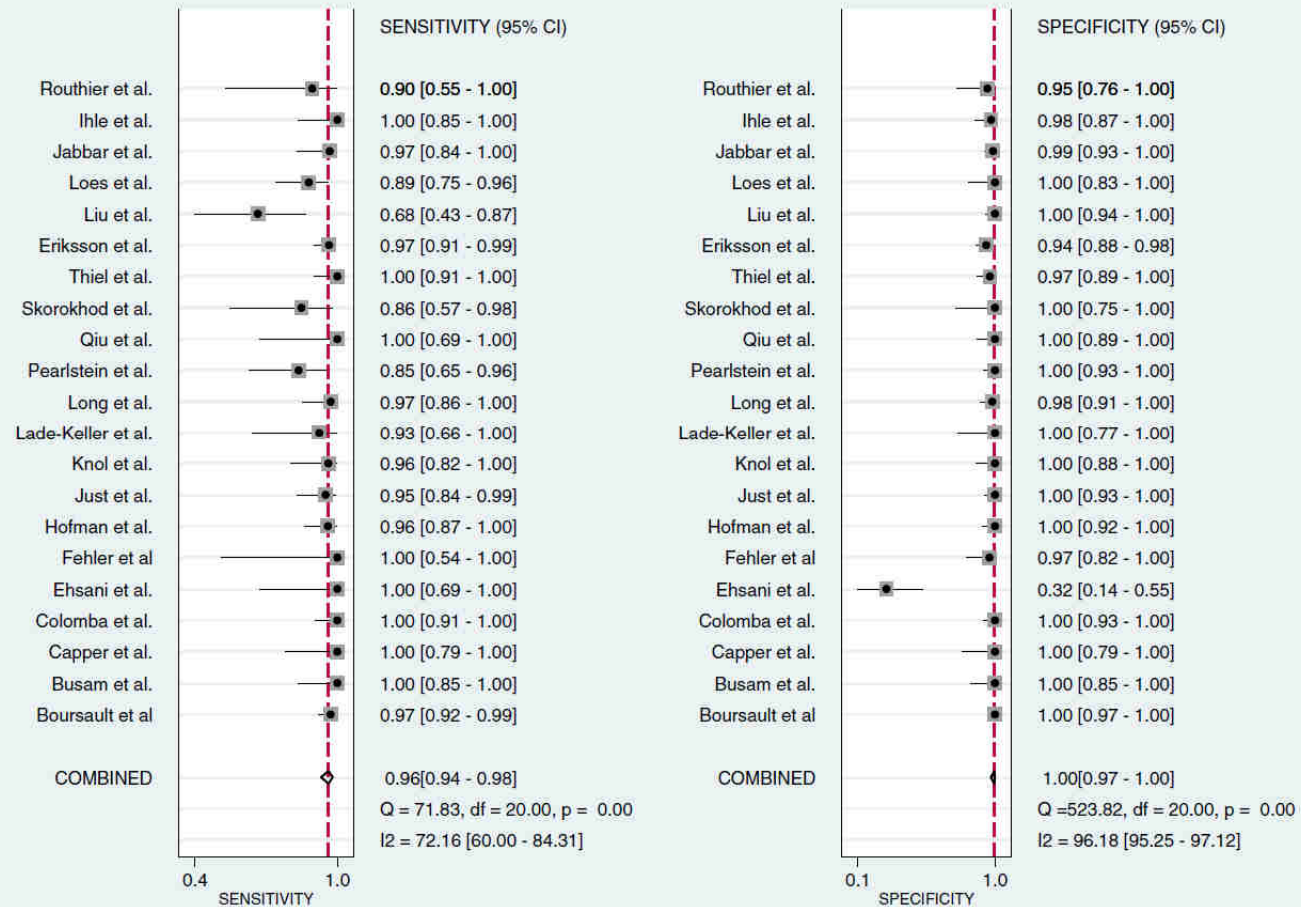
Mutation BRAF V600E présente



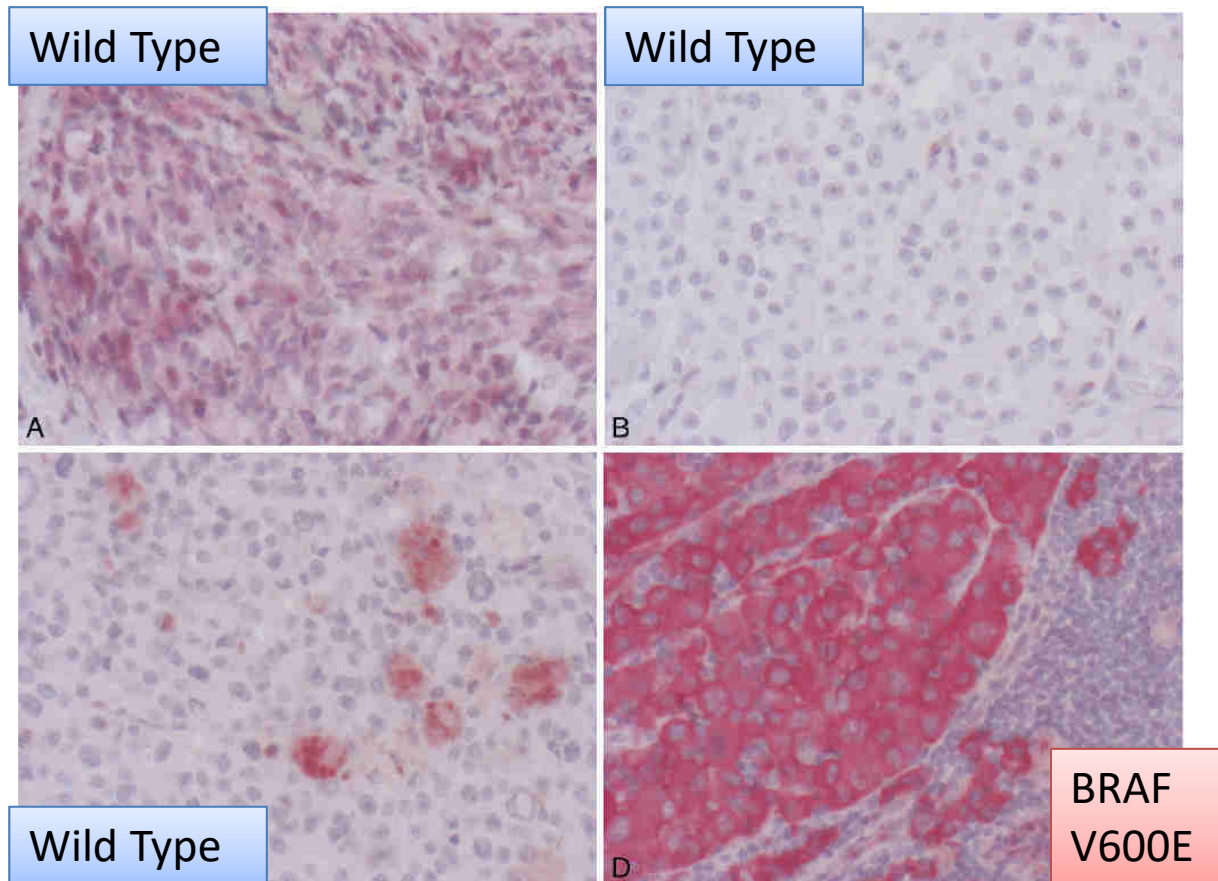
Mutation BRAF V600E absente



IHC vs. PCR Sensitivity and Specificity



Reproductibilité et importance de la formation



7 observateurs

Spécificité

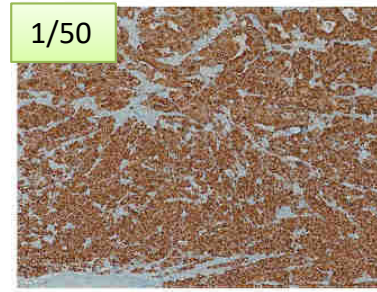
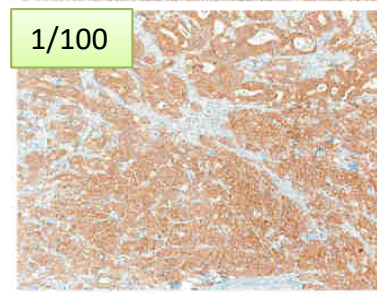
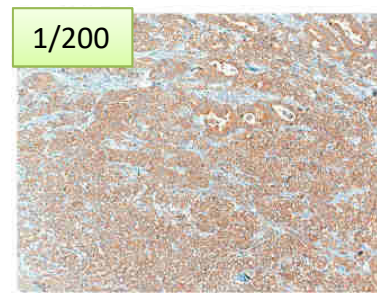
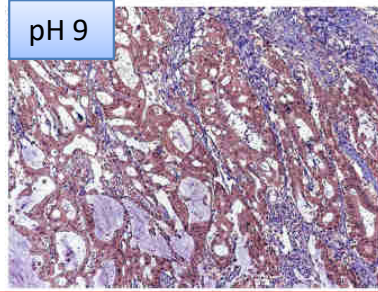
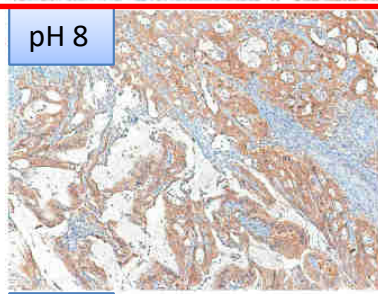
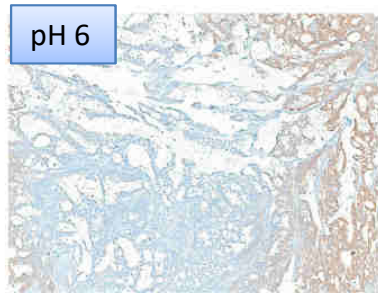
100% pour 5

97% pour 2 (« untrained »)

Sensibilité

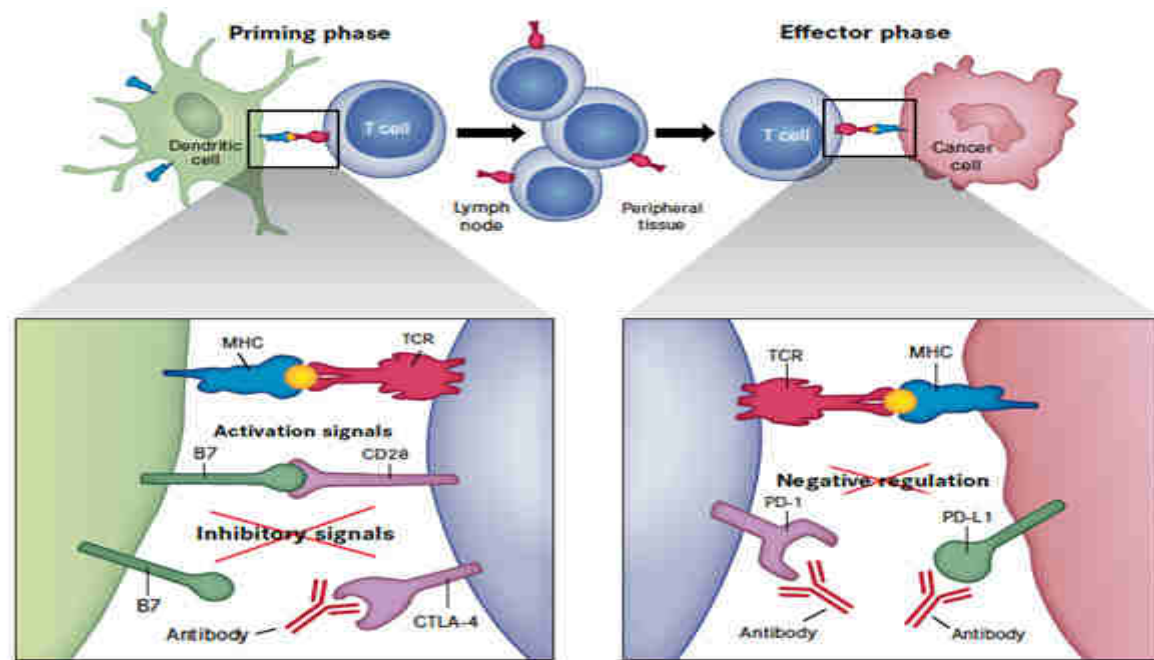
90-93% pour les 7

IHC BRAF V600E : conseils techniques



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

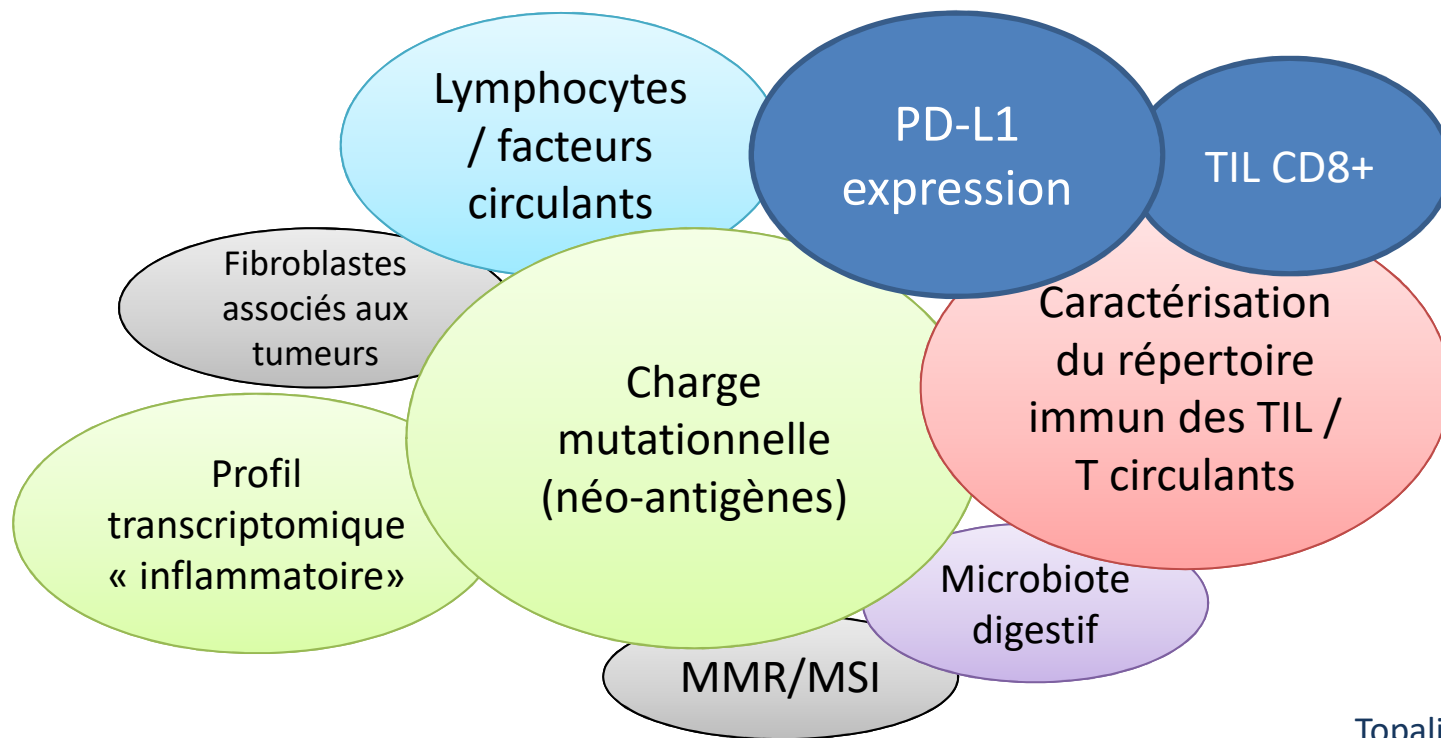
Biomarqueurs prédictifs des immunothérapies du mélanome



ipilimumab

nivolumab
pembrolizumab

Biomarqueurs prédictifs des immunothérapies



Topalian et al, Nat Rev Cancer 2016
Gros et al, Nat Med 2016
Fitzmaurice et al, Curr Opin Oncol 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

Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL