

LE MÉLANOME ET SES TRAITEMENTS



Dr Franca Scerbo
Oncologue, CHR Verviers
22 Avril 2021

Sources, remerciements

- ▣ Firme pharmacie BMS, MSD
- ▣ Prof. Velu
- ▣ Congrès EADO, avril 2021



Statistiques

INCIDENCE

- ▣ 197000 nouveaux cas par an dans le monde
- ▣ 5^e cancer le plus fréquent chez l'homme (6% des cancers)
- ▣ 6^e cancer le plus fréquent chez la femme (4% des cancers)

MORTALITE

46000 décès par an dans le monde

Incidence en nette augmentation ces 30 dernières années !

1 personne née en

1935 : avait un risque de 1 sur 1500 de développer un mélanome

1960 : 1 sur 600

1990 : 1 sur 105

2000 : probablement 1 sur 75



Facteurs de risque

- ❑ Antécédents personnels ou familiaux de mélanome
- ❑ Atypique, grand ou nombreux naevi
- ❑ Grande exposition aux U.V. (soleil ou banc solaire)
- ❑ Sensibilité solaire (coups de soleil fréquents ou personnes blondes et rousses)
- ❑ Antécédent de cancer de la peau
- ❑ Immunodéprimé



Vacances.... Je n'oublie pas tout !



Méthode visuelle de screening : Le 'ABCDE'

Aide à l'identification précoce de lésions suspectes

Asymétrie



La moitié d'un naevus ou d'une tache de naissance devient asymétrique

Bord irrégulier



Les bords sont irréguliers, entaillés, ou flous.

Couleur varie



Couleur inégale; parfois ombres de brun ou noir, ou avec des patches de rose, rouge, blanc ou bleu.

Diamètre >6 mm



lésion >6 mm (peut parfois être plus petit).

Elargissement, agrandissement



Le naevus change de taille, de forme ou de couleur.

The first 4 images have been released by the National Cancer Institute, an agency part of the National Institutes of Health and are free to use. The fifth image has been released by 0x6adb015 under the Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported (full details in the notes section)

Physiopathologie Cinq phases

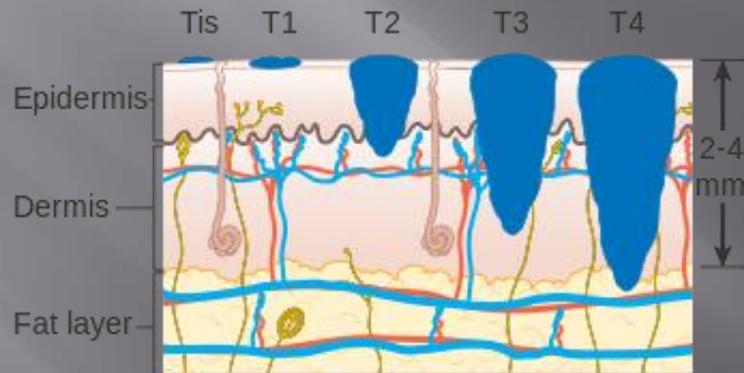
	I	II	III	IV	V
Stage	Benign Nevus	Dysplastic Nevus	Radial-Growth Phase	Vertical-Growth Phase	Metastatic Melanoma
Biologic Events	Benign Limited growth	Premalignant Lesions may regress Random atypia	Decreased differentiation Unlimited hyperplasia Cannot grow in soft agar Clonal proliferation	Crosses basement membrane Grows in soft agar Forms tumor	Dissociates from primary tumor Grows at distant sites
Molecular Lesions	<i>BRAF</i> mutation	<i>CDKN2A</i> loss <i>PTEN</i> loss	Increased <i>CD1</i>	<i>E-cadherin</i> loss <i>N-cadherin</i> expression α <i>V</i> β 3 integrin expression <i>MMP-2</i> expression Survivin Reduced <i>TRPM1</i>	Absent <i>TRPM1</i>

CDKN2A = cyclin-dependent kinase inhibitor 2A; *MAPK* = mitogen-activated protein kinase; *MMP-2* = matrix metalloproteinase 2; *PTEN* = phosphatase and tensin homologue phosphatase Miller AJ, Mihm MC Jr. *N Engl J Med.* 2006;355:51-65.

From *N Engl J Med*, Miller AJ, Mihm MC Jr, Melanoma, Volume 355, 51-65. Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

La mesure de Breslow (épaisseur du mélanome)

L'épaisseur de Breslow mesure la profondeur de la tumeur dans la peau. Cette mesure est verticale, en millimètres, et s'étend de la surface de la peau jusqu'au composant le plus profond du mélanome



Mélanomes <0,8mm = très faible risque de métastases

Mélanomes plus profonds = risque plus élevé de métastases

La profondeur du Breslow du mélanome primitif est un facteur prédictif crucial pour le pronostic dans le mélanome localisé.



Les classifications de Clark et Breslow pour le mélanome invasif

Clark level	Description	Breslow depth
I	Touts les cellules cancéreuses sont limitées à l'épiderme, au-dessus de la membrane basale	In situ
II	La tumeur envahit le derme papillaire, au-delà de la membrane basale	≤0.75 mm
III	La tumeur remplit le derme papillaire et s'étend à l'interface entre les dermes papillaire et réticulaire	0.76-1.5 mm
IV	La tumeur envahit le derme réticulaire	>1.5-4.0 mm
V	La tumeur envahit le tissu sous-cutané (à travers le derme entier)	>4.0 mm

1. National Cancer Institute. SEER training modules. Staging. <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/abstract-code-stage/staging.html>. Accessed June 27, 2018.
2. Friedlander P et al. *Atlas of Diagnostic Oncology*. 4th ed. New York, NY; Elsevier/Mosby, 2010. Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

AJCC 8^e Edition

Classification TNM : Tumeur, Ganglions et métastases

T	Thickness, mm	Ulceration status
T1	≤1.0	a: without ulceration b: with or without ulceration
T2	>1.0-2.0	a: without ulceration b: with ulceration
T3	>2.0-4.0	
T4	>4.0	

T = Taille de la tumeur (selon Breslow)

N = cancer dans des ganglions régionaux ou des sites loco-régionaux

M = Métastases à distance

N	Number of nodes	In-transit, satellite, and/or microsatellite metastases
N1	1 node or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no node	a: no b: no c: yes
N2	2-3 nodes or in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with 1 node	

M	Site	LDH
M1a	Evidence of distant metastasis	0: not elevated 1: elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	

AJCC 8^e Edition

Stades clinique et pathologique

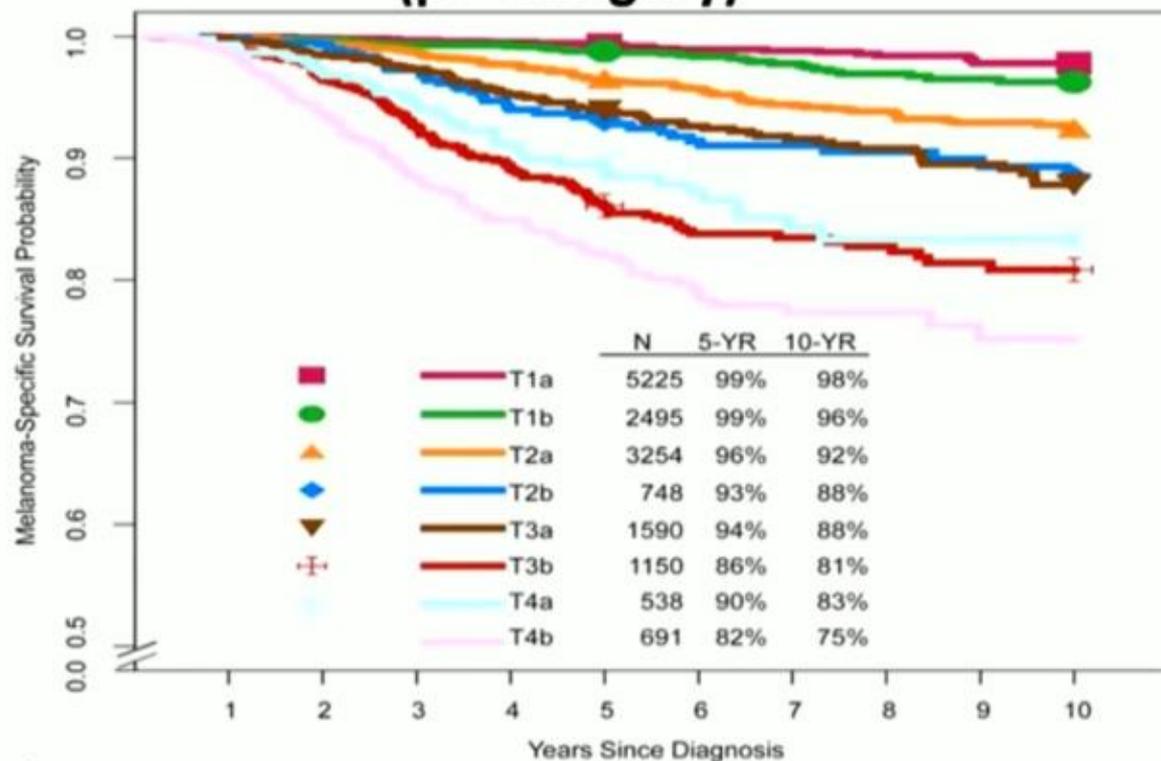
Clinical Staging			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b T2a	N0 N0	M0 M0
Stage IIA	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
Stage IIB	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T, Tis	≥N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Pathological Staging			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a, T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b, T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b, T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
Stage IIIB	T0 T1a/b, T2a T2b, T3a	N1b, N1c N1b/c, N2b N1a/b/c, N2a/b	M0 M0 M0
Stage IIIC	T0 T1a/b, T2a/b, T3a T3b, T4a T4b	N2b/c, N3b/c N2c, N3a/b/c Any N ≥ N1 N1a/b/c, N2a/b/c	M0 M0 M0 M0
Stage IIID	T4b	N3a/b/c	M0
Stage IV	Any T, Tis	Any N	M1

Facteurs pronostiques

- ▣ Breslow et Clarck
- ▣ Ulcération
- ▣ Nombre de mitoses
- ▣ Type histologique (nodulaire)
- ▣ Signes de régression
- ▣ Sexe masculin
- ▣ Localisation : tronc
- ▣ Status ganglionnaire (N+ réduit la survie de 40%)
- ▣ LDH

AJCC-Classification 2017 (pT Category)



Options thérapeutiques

- ▣ Stades I, II et III opérable :
 - ▣ chirurgie
- ▣ Stades III inop, IV et récidives :
 - ▣ Chimiothérapie
 - ▣ Immunothérapie
 - ▣ Thérapies ciblées
 - ▣ Radiothérapie locale

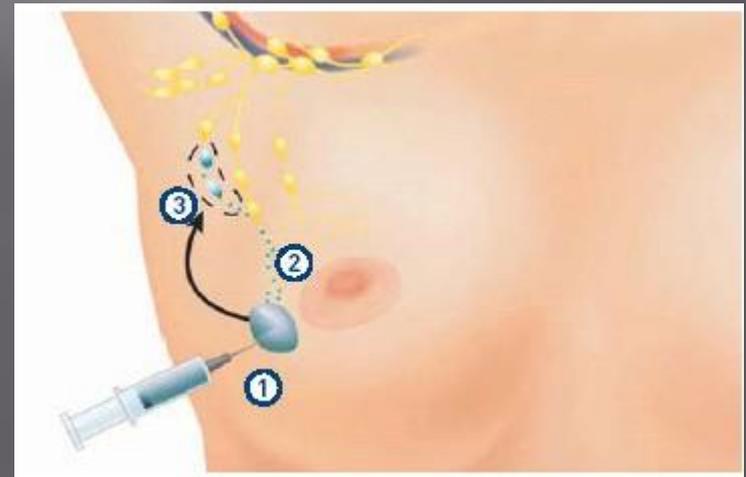
Ganglion(s) sentinelle(s) et lymphadénectomie

Les ganglions sentinelles

- ▣ Si Breslow > 0,8 mm sans métastase ganglionnaire cliniquement décelable
- ▣ Dans les stades III

La lymphadénectomie (complet ou sélective)

- ▣ Est réalisée si le(s) GS est positif (micro ou macroscopiquement)
- ▣ SLNB combinée avec la dissection sélective d'un ganglion a été adoptée par les chirurgiens oncologues

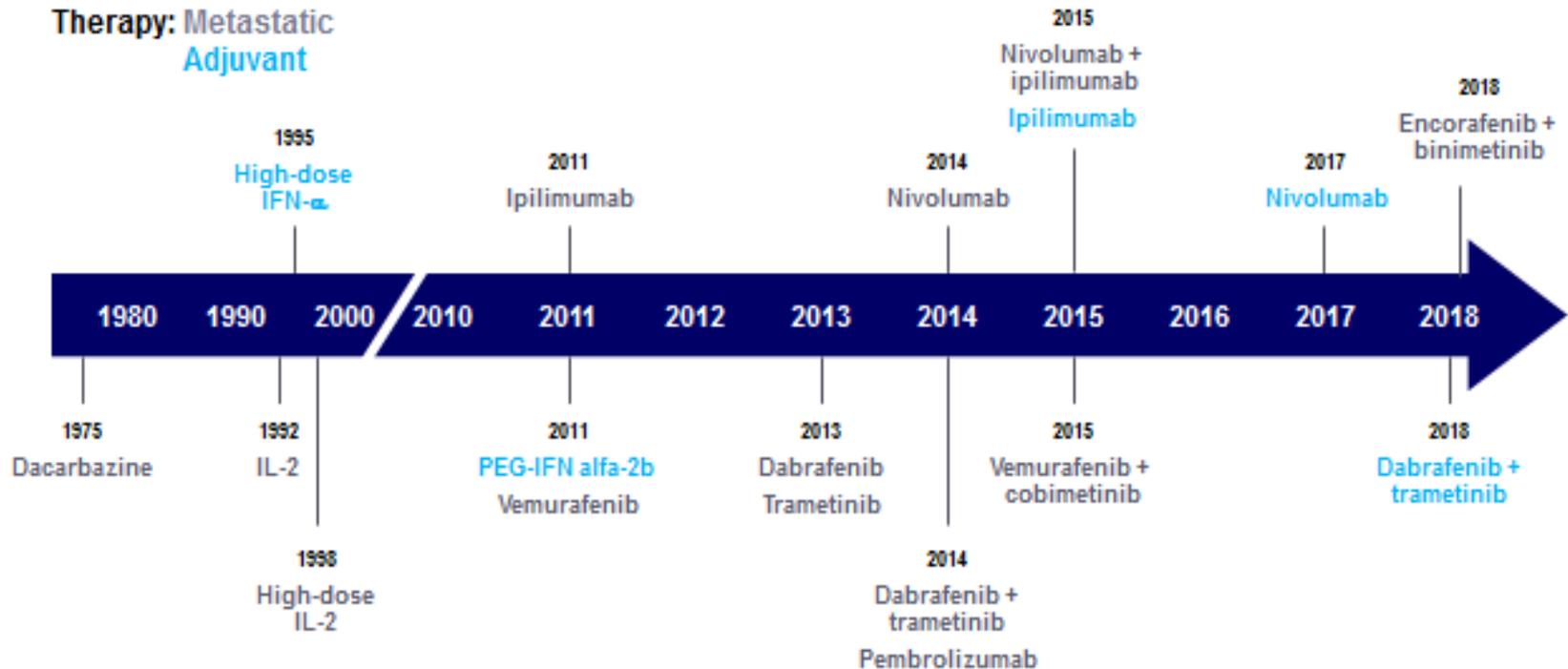


Nanocolloides marqués au technecium-99



Systemic Treatment FDA Approved Therapies

Therapy: Metastatic
Adjuvant



FDA = Food and Drug Administration; IL = Interleukin; IFN = Interferon; PEG = polyethylene glycol



Immunothérapie

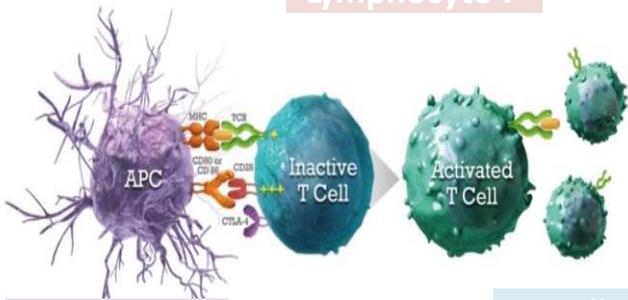


IMMUNOTHERAPIES

Signaux
co-stimulateurs Inhibiteurs

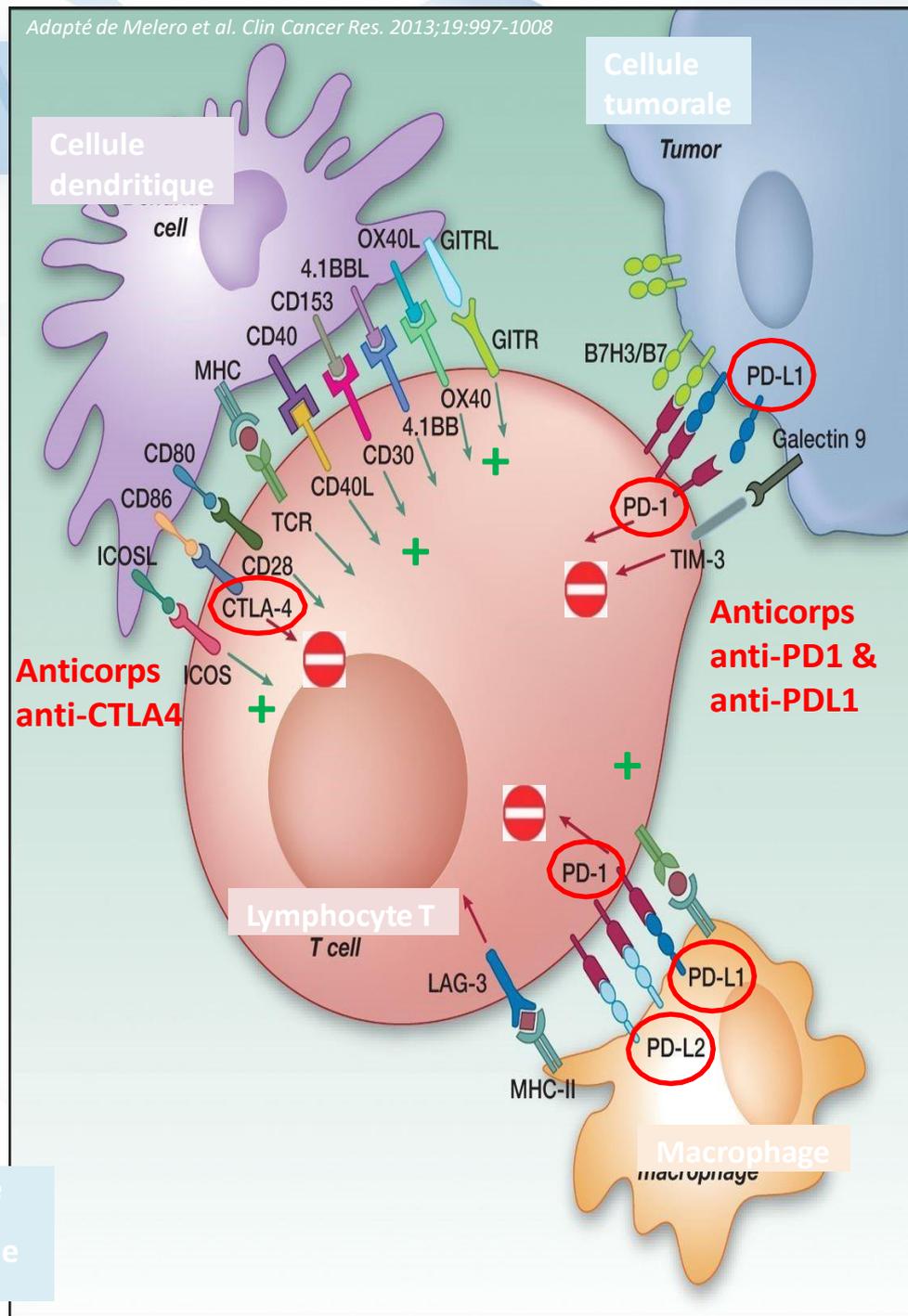
- IPI** limumab = anti-CTLA4
- NIVO** lumab = anti-PD1
- DURVA** lumab = anti-PD1
- PEMBRO** lizumab = anti-PD1
- ATEZO** lizumab = anti-PDL1
- et autres...

Lymphocyte T



Cellule dendritique

Cellule tumorale

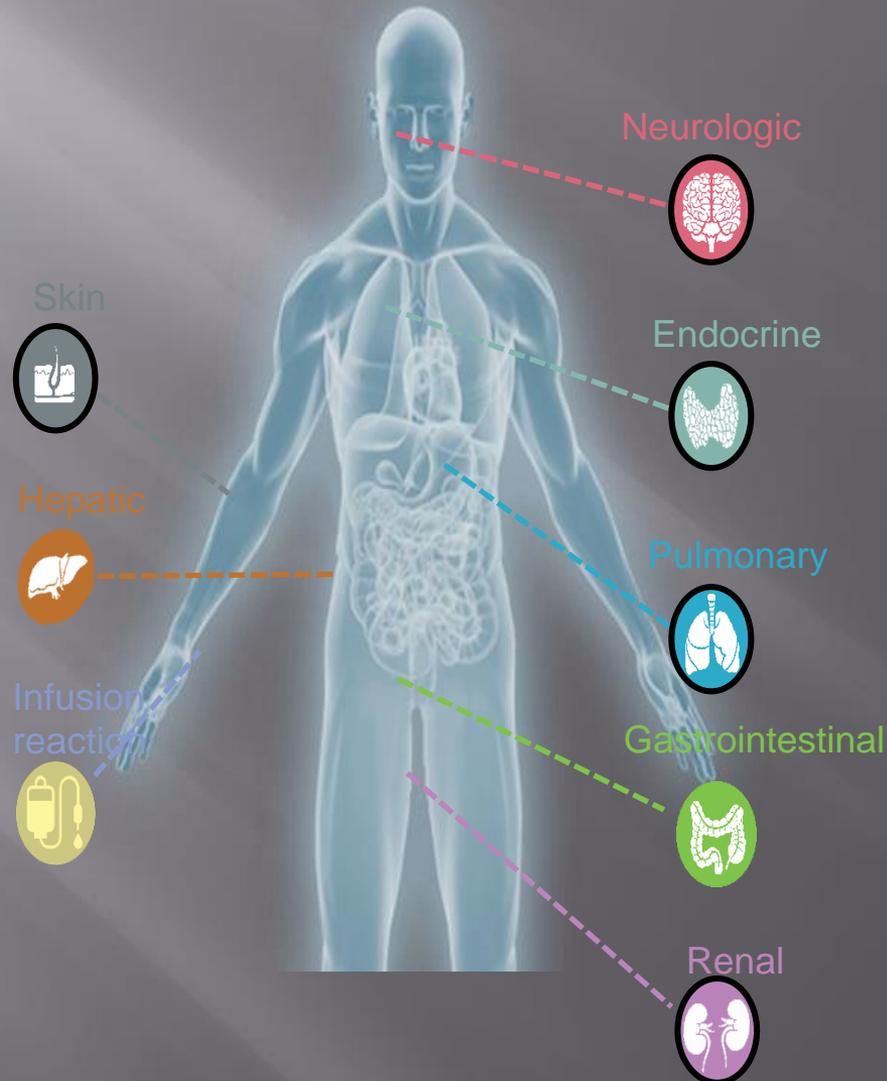


Toxicités des anti CTL4 et anti PD-1

10 % toxicités sévères

90 % toxicités faibles à modérées

Effets secondaires par organes



Prévention (1) - Anamnèse

- ▣ 1. Garder à l'esprit les atteintes potentielles les plus fréquentes (Colites, pneumopathies)
- ▣ 2 . Identifier **INDIVIDUELLEMENT** le risque dysimmunitaire (antécédents)
 - Tube Digestif : Crohn, RCUH, maladie caeliaque
 - Rhumato : PAR, LED
 - Endocrino : Diabète, hypothyroïdie
 - Pulmonaire : Sarcoidose, Pneumopathie
 - Digestif : pancréatite
 - Néphro : Néphrite
 - **Neuro** : SEP, myasthénie
 - cardiovasculaires : décompensation card, troubles du rythme, vascularite myocardique

Prévention (2) Intercations médicamenteuses

- ▣ **Pas d'interaction avec le cytochrome P450**
 - ▣ Anticoagulants : risque hémorragique
 - ▣ Hypolipémifiants (statines)
 - ▣ Antibiotiques
 - ▣ Antimalariques
 - ▣ AINS
 - ▣ Antiépileptiques
 - ▣ Antihypertenseurs
 - ▣ Antiarythmiques
 - ▣ Antipsychotiques
- resp. de maladies auto-immunes
- 

Prévention (3) : Informer le patient des effets secondaires potentiels

▣ **!! Attirer SON attention sur ces symptômes :**

- Diarrhées, douleurs abdominales
- Fatigue , perte de poids, nausées, vomissements
- Prurit, rash cutané
- Toux, dyspnée
- Céphalées, confusion
- Perte de force des membres inférieurs
- Arthralgies, myalgies
- Diminution de l'acuité visuelle
- Fièvre, hémorragie.

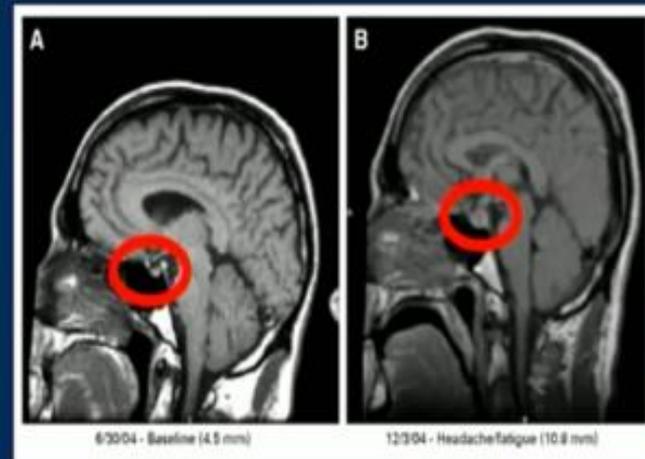
PREVENTION (4) : cas particuliers

- ▣ **Sujet âgé** : aucune adaptation
- ▣ **IRC et I hépatique** : Pas d'adaptation si clearance > 30 ml/min
 - Si bilirubine totale $< 1.5 \times N$
- **Grossesse et allaitement** : aucune étude mais passage placentaire des IgG avec risque majoré d'avortement et de prématurité
- **Histoire personnelle de maladie auto-immune** : pas d'études mais quelques cas relatés (RCUH).
- **Infection chroniques** : HIV; HCV, HBV : pas d'études mais semble safe !

Only very rarely have long-term,
permanent side effects (unlike IO)



Vitiligo



Endocrinopathy

Management des iAEs

Table 4. Typical management of irAEs

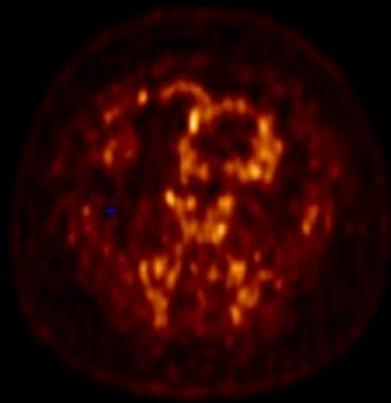
Severity— CTCAE grade	Ambulatory versus inpatient care	Corticosteroids	Other immunosuppressive drugs	Immunotherapy
1	Ambulatory	Not recommended	Not recommended	Continue
2	Ambulatory	Topical steroids or Systemic steroids oral 0.5–1 mg/kg/day	Not recommended	Suspend temporarily ^a
3	Hospitalization	Systemic steroids Oral or i.v. 1–2 mg/kg/day for 3 days then reduce to 1 mg/kg/day	To be considered for patients with unresolved symptoms after 3–5 days of steroid course Organ Specialist referral advised	Suspend and discuss resumption based on risk/benefit ratio with patient
4	Hospitalization consider intensive care unit	Systemic steroids i.v. methylprednisolone 1–2 mg/kg/day for 3 days then reduce to 1 mg/kg/day	To be considered for patients with unresolved symptoms after 3–5 days of steroid course Organ specialist referral advised	Discontinue permanently

Some dysimmune toxicities may follow a specific management: this has to be discussed with the organ specialist.

^aOutside skin or endocrine disorders where immunotherapy can be maintained.

Philips Medical Systems
SL: -776.4

-2Y



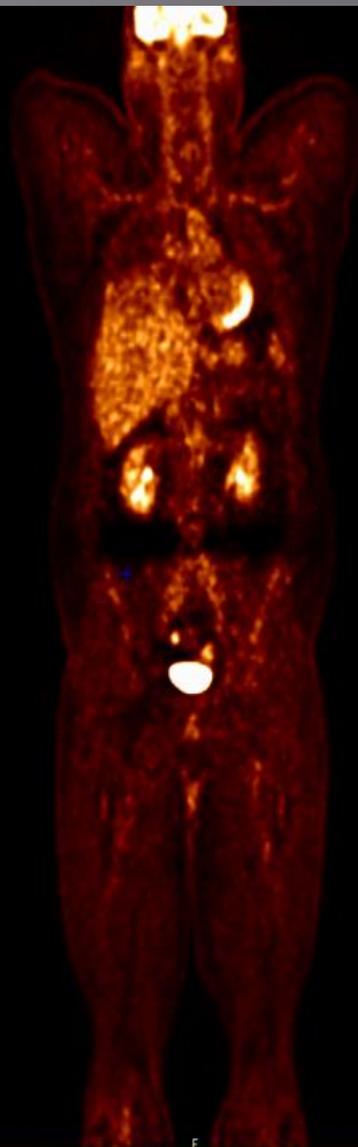
339 images

F

P

T: 4.0 mm
Couramis
Zoom: 364 %

SL: -100.4



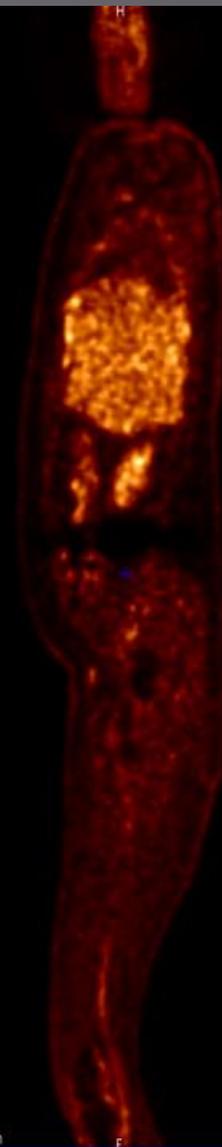
L R

339 images

A

F

SL: -100.4



L A

339 images

L

T: 4.0 mm

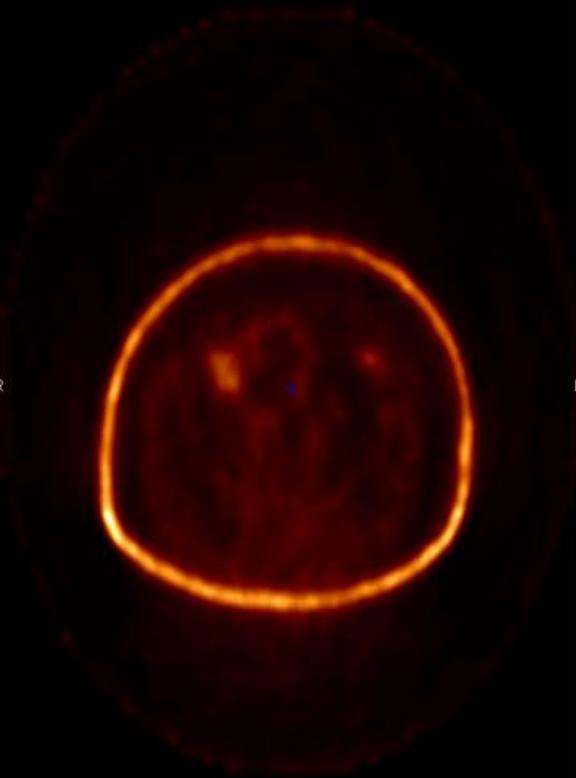
Zoom: 270 %

X: -100.7 Y: 85.3 Z: -776.4 mm

F

Philips Medical Systems
SL: -700.3

-4Y



360 images

F

T: 4.0 mm
Colorado
Zoom: 364 %

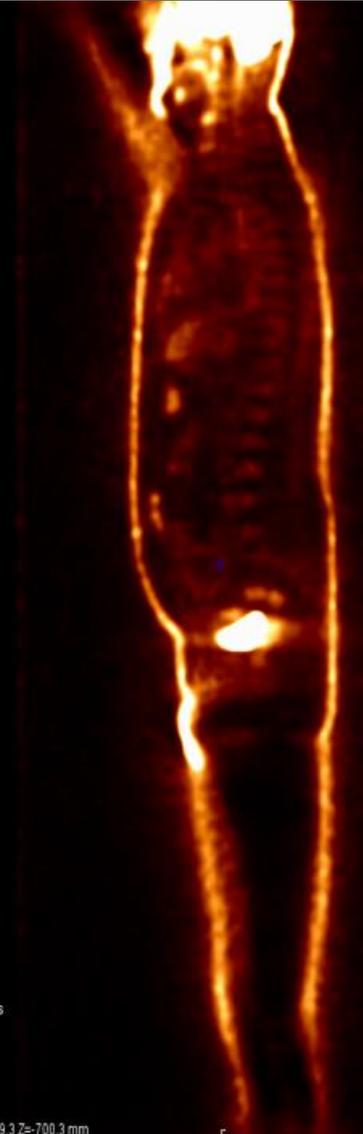
SL: 17.7



360 images

A

SL: 17.7



360 images

L

T: 4.0 mm

Zoom: 254 %
X= 3.3 Y= 69.3 Z=-700.3 mm

SIEMENS
SL : -406.2
ST : 3.0
SE : 2
M : 63
CHEST

Centre Hosp

-2Y



X= 5.4 Y= -174.6 Z=-406.2 mm
12x512x16
63/128

P

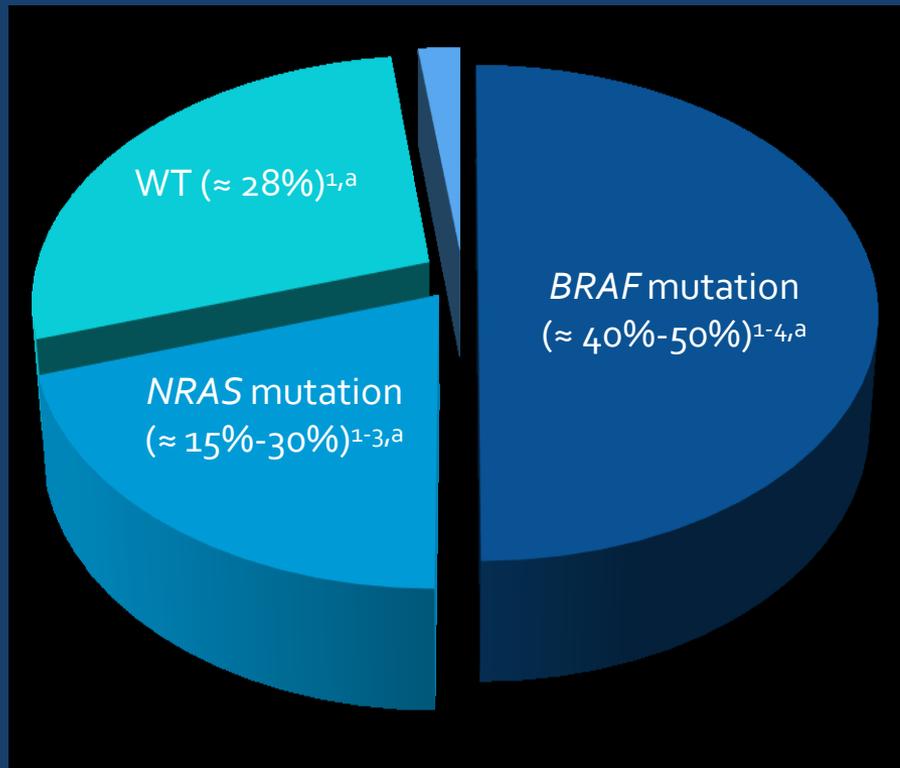
Thérapies ciblées





SOMATIC MUTATIONS IN MELANOMA

Double mutants ($\approx 2\%$)^{1,a}



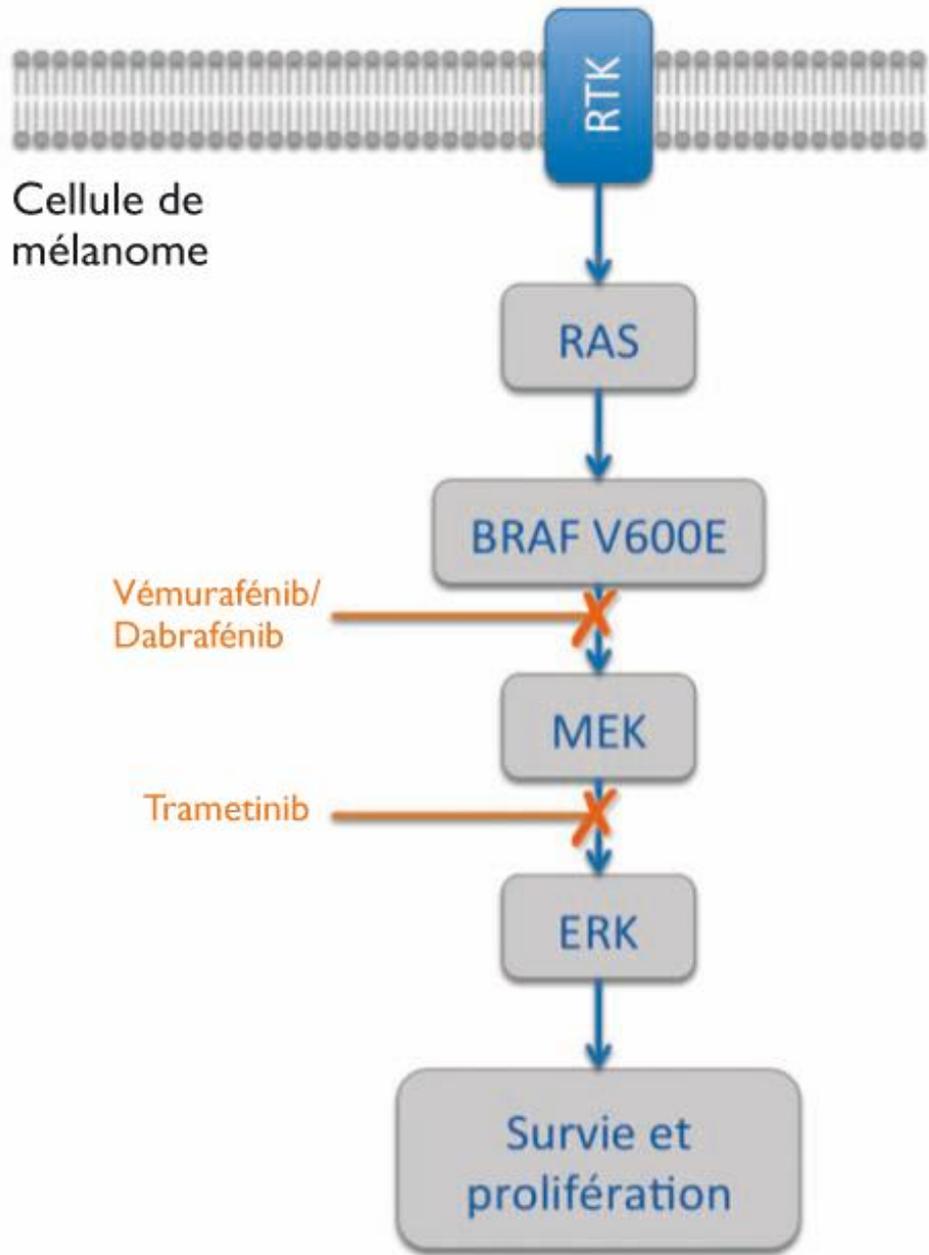
BRAF mutations are the most common driver mutations in melanoma^{2,a}

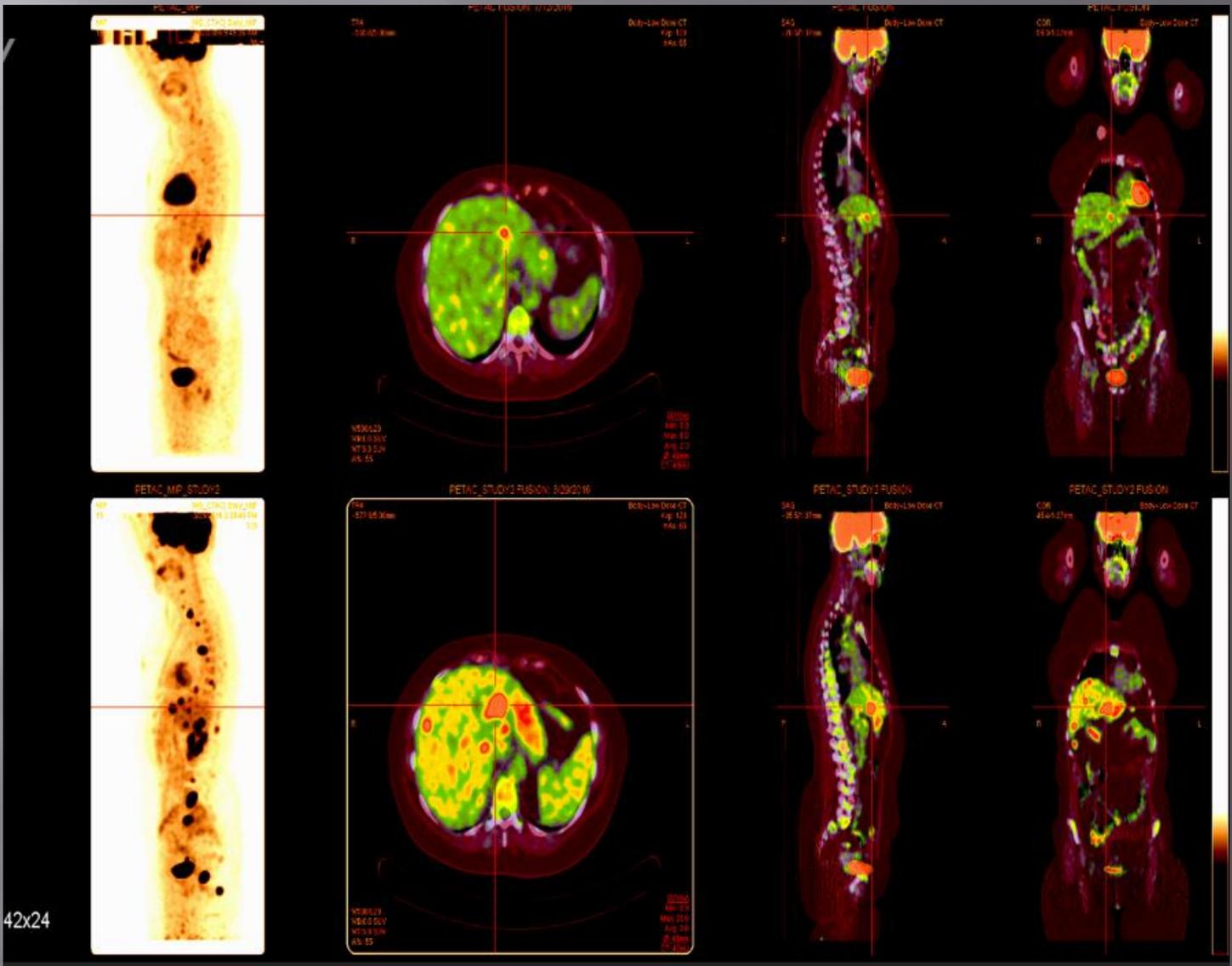
WT, wild type.

Adapted with permission from Ekedahl.¹

^a Data from Ekedahl,¹ Jakob,³ and Long⁴ are based on percentages in patients with metastatic melanoma.

1. Ekedahl H, et al. *Br J Dermatol.* 2013;169:1049-1055. 2. Sullivan RJ, ed. *BRAF Targets in Melanoma: Biological Mechanisms, Resistance, and Drug Discovery.* New York, NY: Springer New York; 2015. 3. Jakob JA, et al. *Cancer.* 2012;118:4014-4023. 4. Long GV, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:1239-1246.

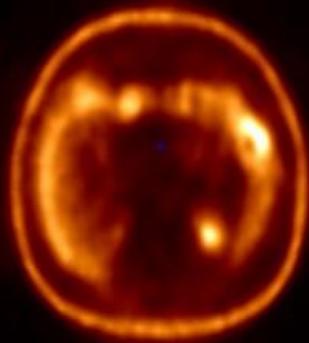




42x24

Philips Medical Systems
SL -461.4

-3Y



234 images

F

P

T: 4.0 mm
Courante

SL -34



234 images

A

F

T: 4.0 mm

SL -34



234 images

L

F

Y= -4.7 Y= 81.3 Z= -461.4 mm

Philips Medical Systems
SL:-499.7

-2Y

213 images

F

T: 4.0 mm
Courant

SL:-75.7

213 images

A

SL:-75.7

213 images

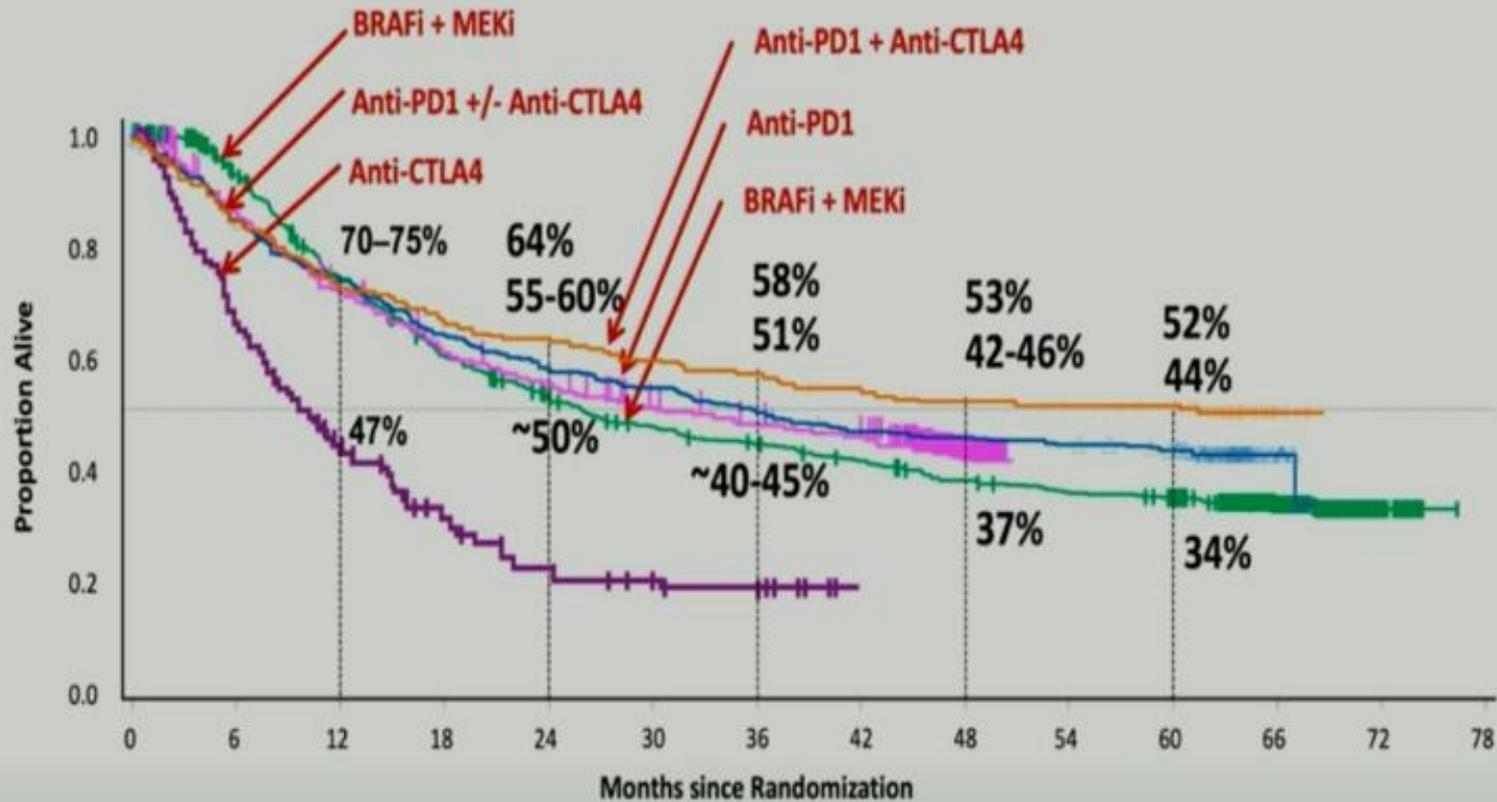
L

X=-8.7 Y= 65.3 Z=-499.7 mm

Effets secondaires

- ▣ Apparition de carcinome épidermoïde
- ▣ Photosensibilisation
- ▣ Troubles oculaires
- ▣ Fatigue
- ▣ Diarrhée
- ▣ Nausées
- ▣ Céphalées
- ▣ Arthralgies
- ▣ Oedèmes
- ▣ Toxicité cardiaque
- ▣ Interaction avec le cytochrome P450

Overall Survival in Advanced Melanoma



- COMBI-d+v: Dabrafenib + trametinib (n=563)²
- CHECKMATE 067: Ipilimumab + nivolumab (n=314)⁴
- CHECKMATE 067: Nivolumab (n=316)⁴
- KEYNOTE-006: Pembrolizumab (n= 556)³
- CA184-002: Ipilimumab (n=137)¹

1. Hodi FS et al. NEJM 2010; 2. Robert C et al. NEJM 2019; 3. Robert et al Lancet Onc 2019; 4. Larkin NEJM 2019.

Traitement adjuvant



AJCC 8^e Edition

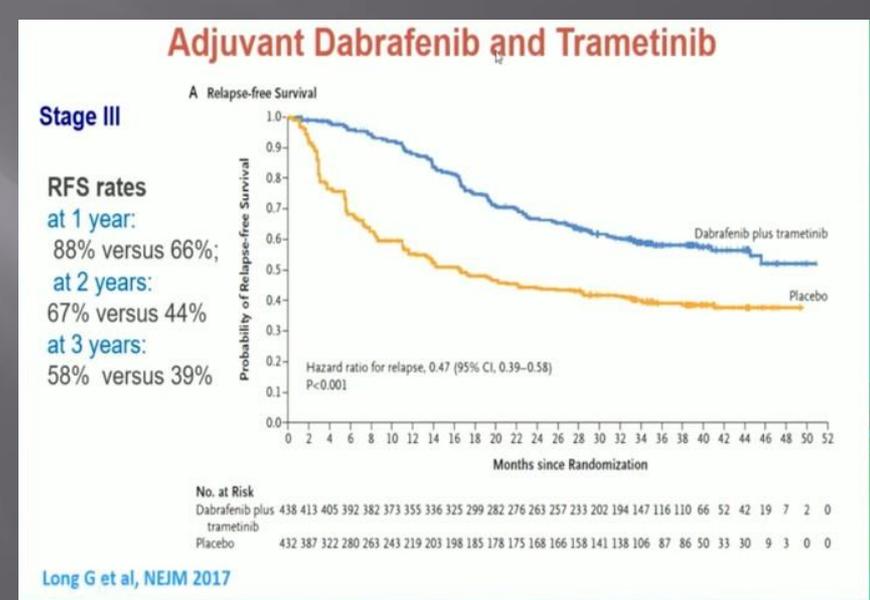
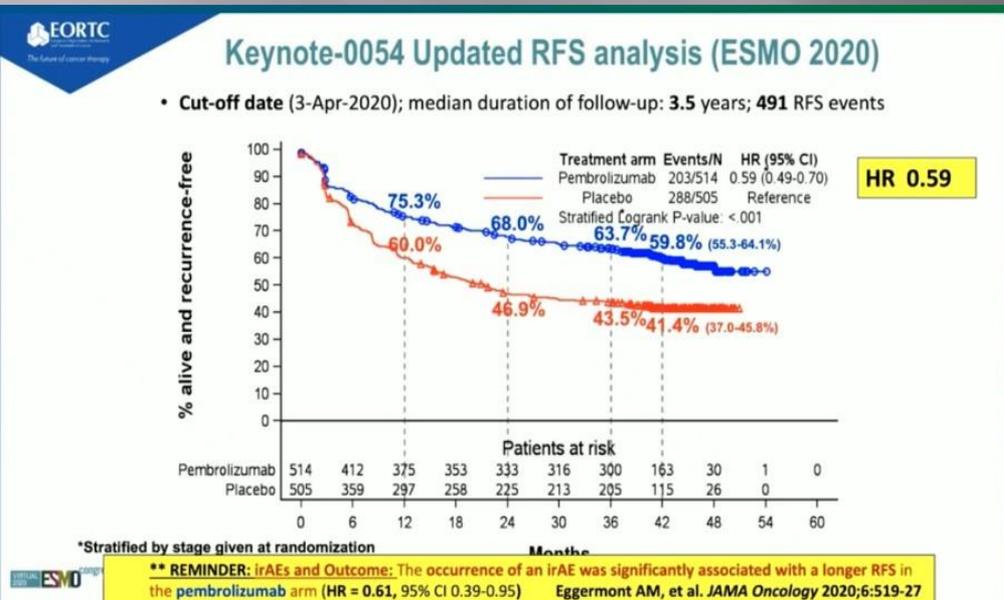
Stades clinique et pathologique

Clinical Staging			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b T2a	N0 N0	M0 M0
Stage IIA	T2b T3a	N0 N0	M0 M0
Stage IIB	T3b T4a	N0 N0	M0 M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T, Tis	≥N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

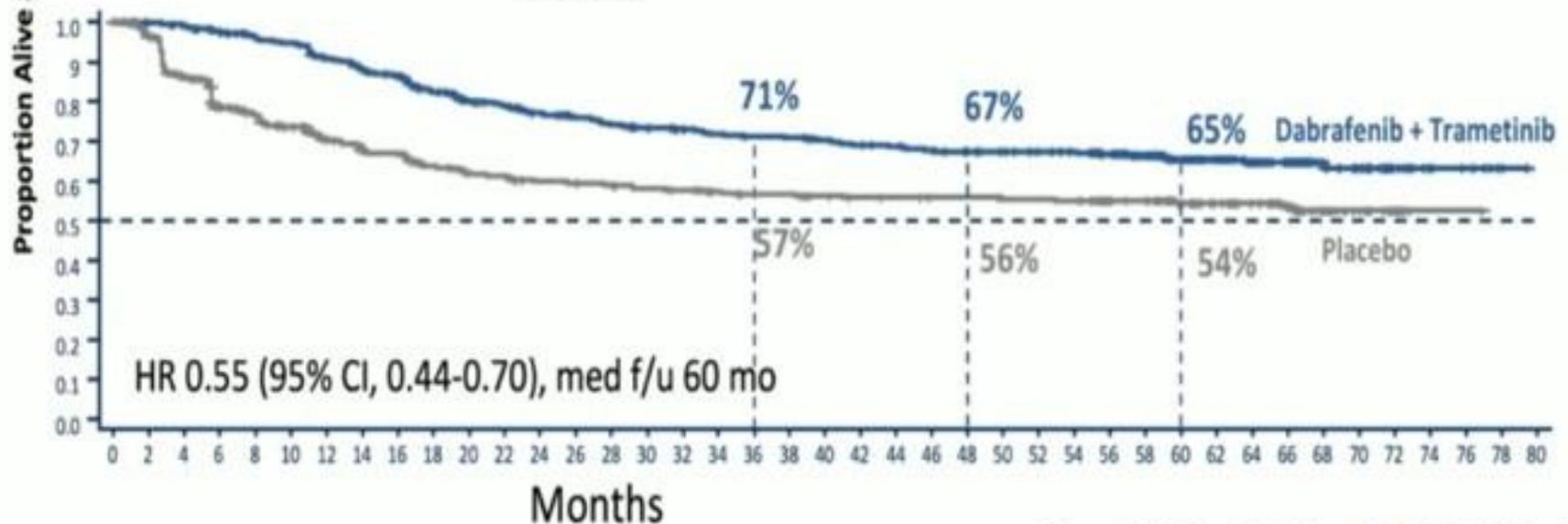
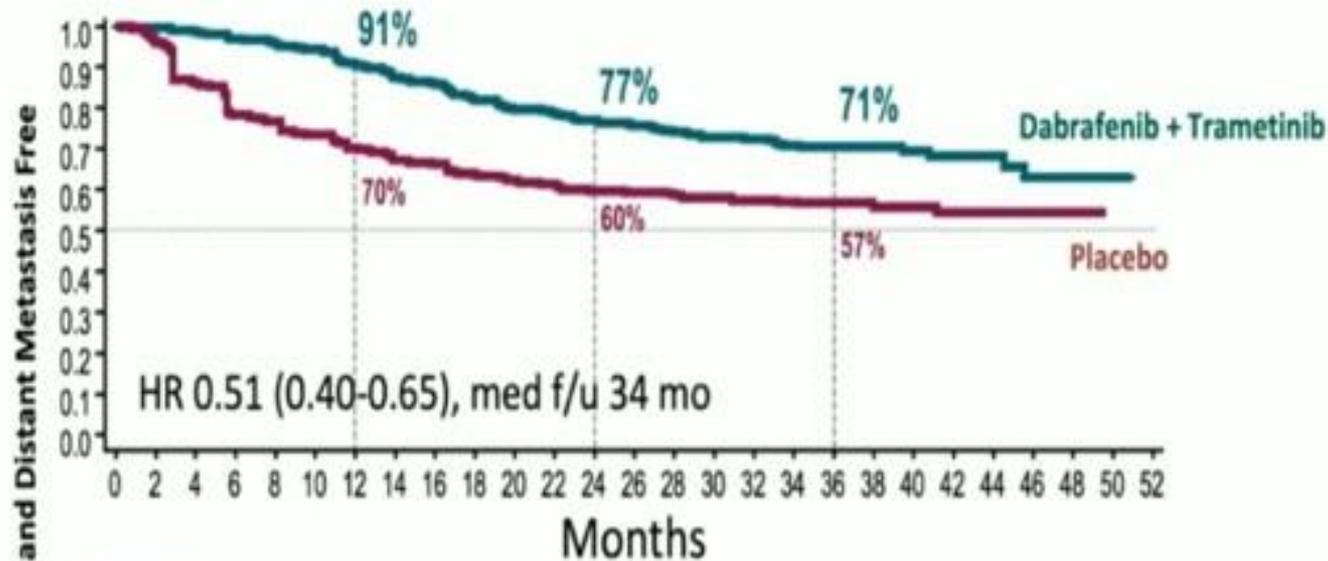
Pathological Staging			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a, T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b, T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b, T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1a/b, T2a	N1a, N2a	M0
Stage IIIB	T0 T1a/b, T2a T2b, T3a	N1b, N1c N1b/c, N2b N1a/b/c, N2a/b	M0 M0 M0
Stage IIIC	T0 T1a/b, T2a/b, T3a T3b, T4a T4b	N2b/c, N3b/c N2c, N3a/b/c Any N ≥ N1 N1a/b/c, N2a/b/c	M0 M0 M0 M0
Stage IIID	T4b	N3a/b/c	M0
Stage IV	Any T, Tis	Any N	M1

RFS IMMUNOTHÉRAPIE

RFS THÉRAPIE CIBLÉE

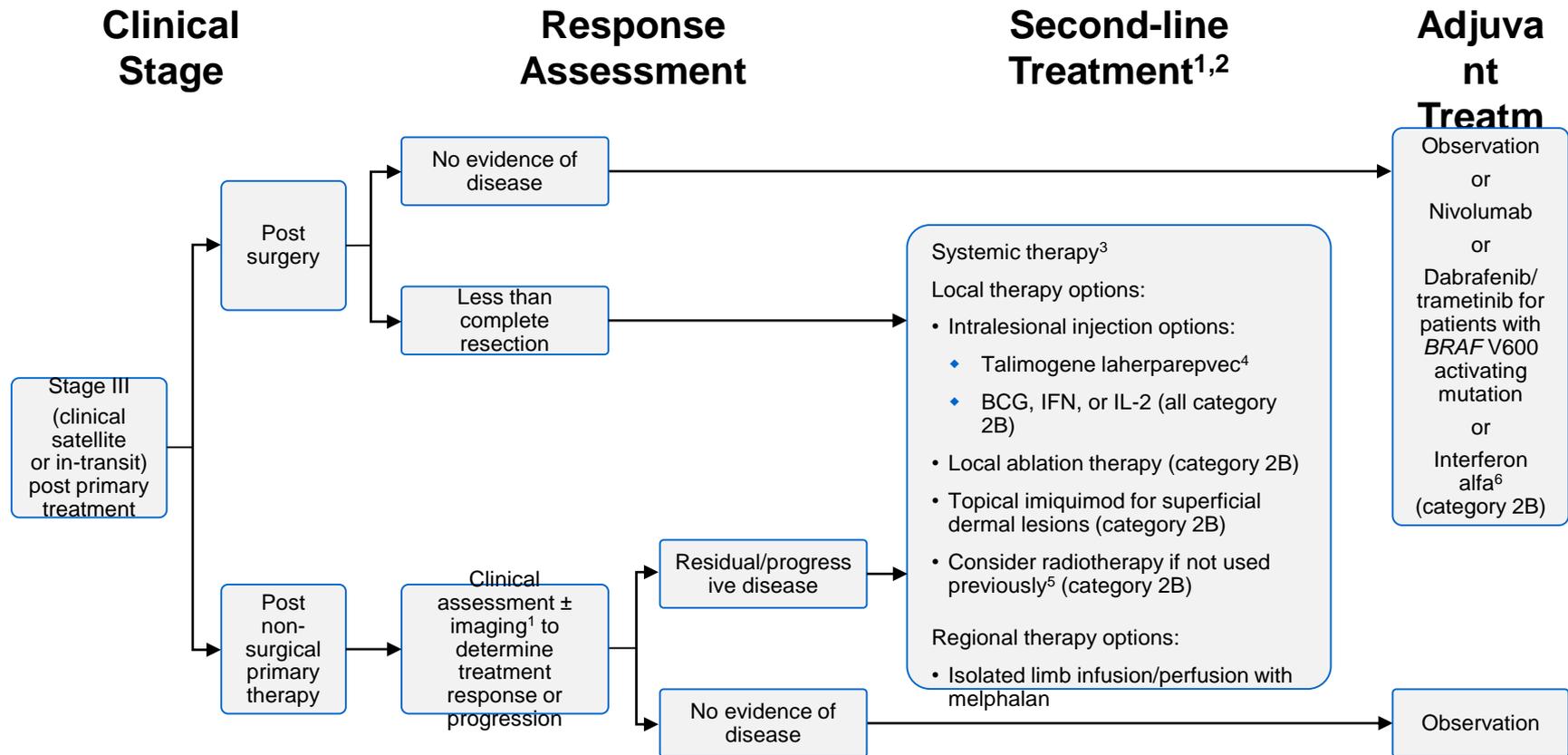


COMBI-AD: Distant Metastasis-Free Survival





NCCN Guidelines® for Melanoma V.2.2018: Therapy for Stage III Clinical Satellite or In-Transit Disease: Post-Primary Treatment



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Please refer to notes page for definitions of NCCN Categories of Evidence and Consensus. Please refer to notes page for footnotes, including recommendations for treatment selection. Please access full guidelines for more information: www.nccn.org/.

BCG = Bacillus Calmette-Guérin; IFN = interferon; IL-2 = interleukin 2; NCCN = National Comprehensive Cancer Network

Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Melanoma V.2.2018. All rights reserved. Accessed January 24, 2018. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility to their application or use in any way.

Le mélanome métastatique

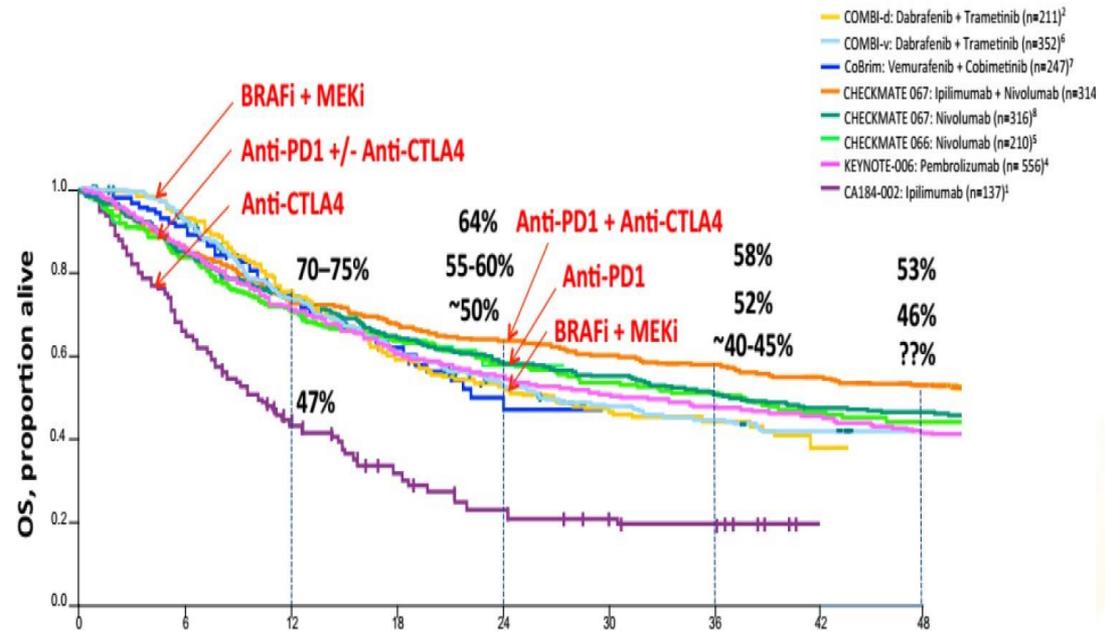
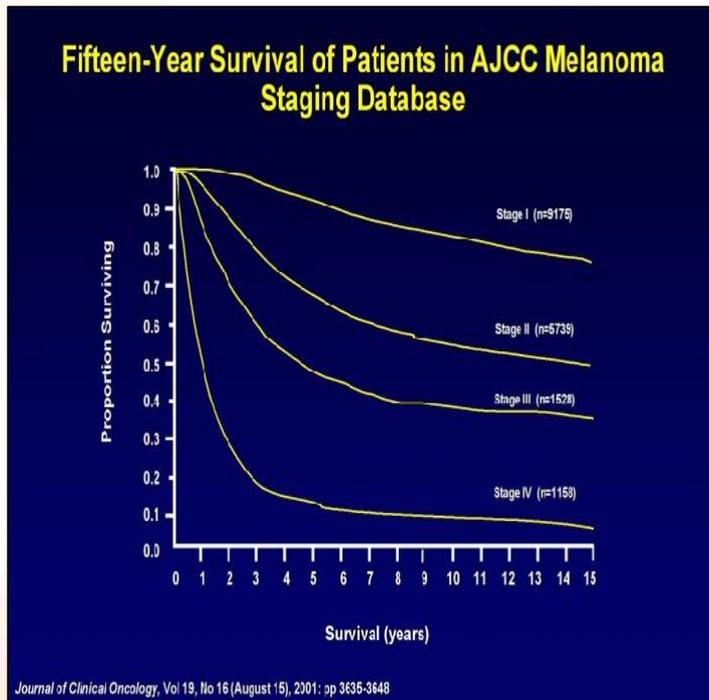


Traitement médical du mélanome métastatique immunothérapies & thérapies ciblées

une révolution en moins de 10 ans...

2009

2019



< 10%

survie globale à 5 ans

> 50%



Metastatic Treatment Common Systemic Treatments^a Approved in the US as of 2018

Checkpoint Inhibitor Therapy

Ipilimumab

Nivolumab

**Nivolumab +
ipilimumab**

**Pembrolizum
ab**

Targeted Therapy

Vemurafenib

Dabrafenib

**Dabrafenib +
trametinib**

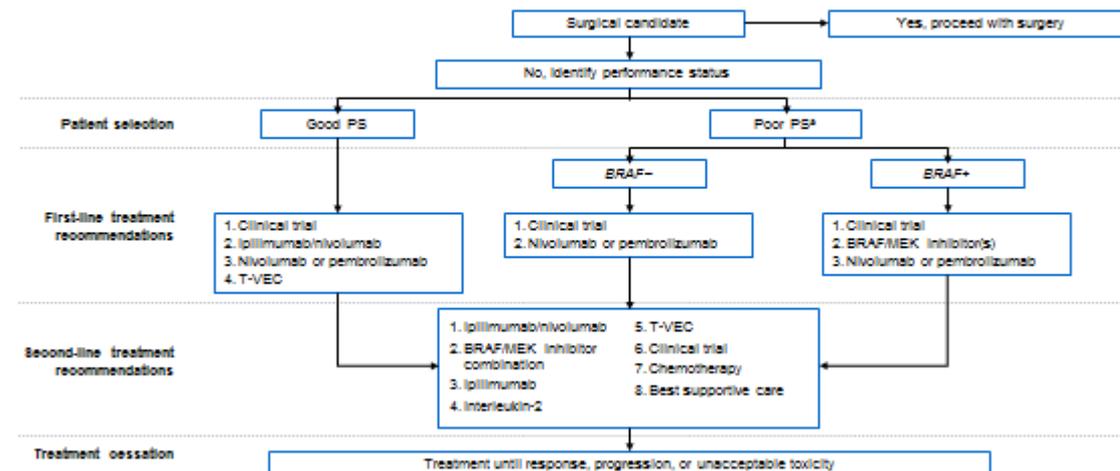
**Vemurafenib
+ cobimetinib**

**Encorafenib
+ binimetinib**

^aThese treatments are also approved in EU.

Note: Approval may not exist in other countries.

SITC Stage IV Distant Metastatic Disease Treatment Algorithm



*Combination ipilimumab/nivolumab can be considered in some patients who have not received combination therapy, whose performance status decline is not related to significant comorbidities, and who are clinically able to tolerate the therapy.

PS = performance status; SITC = Society for Immunotherapy of Cancer; T-VEC = talimogene laherparepvec

Sullivan RJ, et al. J Immunother Cancer. 2018;6:44.



Les métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont une complication fréquente du mélanome

- ▣ 28 % des patients avec un mélanome métastatique ont des métastases cérébrales au diagnostic
- ▣ 44 % des patients développent des métastases cérébrales au cours de leur cancer de mélanome

Le pronostic reste péjoratif, avec une moyenne de survie globale de 4 à 6 mois.

L'approche thérapeutique actuelle consiste en

- ▣ une chirurgie (10 % des patients avec métastases cérébrales y ont accès)
- ▣ une radiothérapie cérébrale totale (35 Gy délivrés sur 14 jours)
- ▣ une radiothérapie stéréotaxique ciblée sur une région du cerveau

TELEMS S.A.
M-1
HEAD
-5M



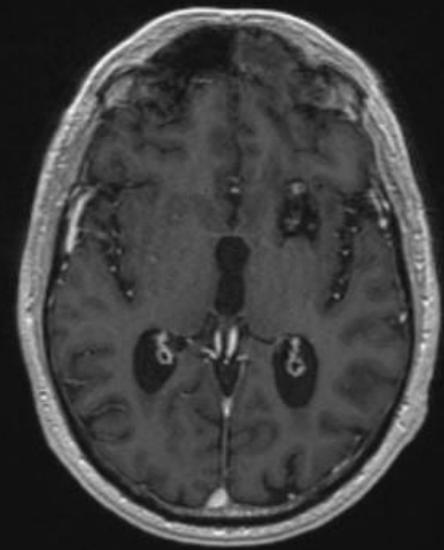
SIEMENS
SL :28.689
ST :1.0
SE :10
IM :95
HEAD

-18M

X= 3.0 Y= -0.3 Z=28.9 mm
208x256x16
95/192
TE 4.76
TR 13.0

728x515x24
1/1

A



P

Comparaison des coûts de traitement

ex : patient de 80 kg et 180 cm => 2 m² SC

Traitement	Schéma d'administration	Prix unitaire	Détail du calcul	Prix par an
Nivolumab	240 mg DT / 15 jours	N 240 mg = 3250 €	3250 € x 26	84 500 €
Nivolumab – Ipilimumab	(N 1 mg/kg + I 3 mg/kg) pdt 4 cures Puis N 240 mg DT / 15 j	N 80 mg = 1095 € I 240 mg = 22539 € N 240 mg = 3250 €	(1095 € + 22539 €) x 4 + 3250 € x 20	159 536 €
Pembrolizumab	200 mg DT / 3 sem	P 200 mg = 7345 €	7345 € x 17.3	127 313 €
Dabrafenib + Trametinib	D 2 x 2 comp 75 mg / j + T 1 x 2 mg / j	D = 257 € / j + T = 241 € / j	(257€ + 241€) x 365	181 822 €
Dacarbazine	1g/m ² /3sem	DTIC 2 g = 91.3 €	91.3€ x 17.3	1579 €

En conclusion, la bonne attitude :

!! La prévention et le dépistage en dermatologie !!



Merci de votre attention

Questions?

franca.scerbo@gmail.com