

8^e ÉDITION

JOURNÉES DU GFCO 2022

Biomarqueurs et analyses moléculaires en oncologie

Avec la participation
scientifique du



Tumeurs cutanées mélaniques

Arnaud de la Fouchardière MD, PhD

Pathologiste moléculaire

Centre Léon Berard

Lyon, France



Chercher et soigner jusqu'à la guérison



Conflits d'intérêt

- Aucun

Points abordés

- Classification OMS des tumeurs mélaniques et mélanomes
- Enjeux des approches moléculaires diagnostiques et théranostiques
- Approche oncogénétique des mélanomes
- Panels génétiques actuels et futurs?

Q1 (QRM) : A propos de la classification des mélanomes, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Tous les mélanomes proviennent de l'évolution maligne d'un naevus
- B. La présence d'une mutation BRAF V600E est associée à la malignité de la lésion
- C. L'exposition aux UV favorise le développement des mélanomes
- D. La présence d'une mutation NRAS est associée à un sous-type spécifique de mélanome
- E. La classification des mélanomes est indépendante de l'âge

Q1 (QRM) : A propos de la classification des mélanomes, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Tous les mélanomes proviennent de l'évolution maligne d'un naevus
- B. La présence d'une mutation BRAF V600E est associée à la malignité de la lésion
- C. L'exposition aux UV favorise le développement des mélanomes
- D. La présence d'une mutation NRAS est associée à un sous-type spécifique de mélanome
- E. La classification des mélanomes est indépendante de l'âge

Classification multidimensionnelle des mélanomes (OMS 2018)

	Low UV radiation exposure /CSD				High UV radiation exposure /CS		Low to no (or variable/incidental) UV radiation exposure /CSD					
Pathway	I				II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Endpoint of pathway	Low-CSD melanoma /SSM				High-CSD melanoma /LMM	Desmoplastic melanoma	Malignant Spitz tumour / Spitz melanoma	Acral melanoma	Mucosal melanoma	Melanoma in CN	Melanoma in BN	Uveal melanoma
Benign neoplasms (naevi)	Naevus				? IMP	? IMP	Spitz naevus	? Acral naevus	? Melanosis	CN	Blue naevus	? Naevus?
Intermediate/low-grade dysplasias and melanocytomas	Low-grade dysplasia	BIN	DPN		? IAMP/dysplasia	? IAMP/dysplasia	Atypical Spitz tumour (melanocytoma)	IAMP/dysplasia	Atypical melanosis/dysplasia/IAMPUS	Nodule in CN (melanocytoma)	(Atypical) CBN (melanocytoma)	?
Intermediate/high-grade dysplasias and melanocytomas	High-grade dysplasia / MIS	BAP1-inactivated melanocytoma / MELTUMP	Deep penetrating melanocytoma / MELTUMP	PEM/MELTUMP	Lentigo maligna (MIS)	MIS	STUMP/MELTUMP	Acral MIS	Mucosal MIS	MIS in CN	Atypical CBN	?
Malignant neoplasms	Low-CSD melanoma / SSM (VGP)	Melanoma in BIN (rare)	Melanoma in DPN (rare)	Melanoma in PEM (rare)	LMM (VGP)	Desmoplastic melanoma	Malignant Spitz tumour / Spitz melanoma (tumorigenic)	Acral melanoma (VGP)	Mucosal lentiginous melanoma (VGP)	Melanoma in CN (tumorigenic)	Melanoma in blue naevus (tumorigenic)	Uveal melanoma
Common mutations ^{a,b}	BRAF p.V600E; NRAS <i>TERT;</i> <i>CDKN2A; TP53;</i> <i>PTEN</i>	BRAF or NRAS + BAP1	BRAF, MAP2K1, or NRAS + CTNNB1 or APC	BRAF + PRKAR1A or PRKCA	NRAS; BRAF (non-p.V600E); KIT; NF1 <i>TERT;</i> <i>CDKN2A; TP53;</i> <i>PTEN;</i> <i>RAC1</i>	NF1; ERBB2; MAP2K1; MAP3K1; BRAF; EGFR; MET <i>TERT; NFKBIE;</i> <i>NRAS; PIK3CA;</i> <i>PTPN11</i>	HRAS; ALK; ROS1; RET; NTRK1; NTRK3; BRAF; MET CDKN2A	KIT; NRAS; BRAF; HRAS; KRAS; NTRK3; ALK; NF1 <i>CDKN2A;</i> <i>TERT;</i> <i>CCND1; GAB2</i>	KIT, NRAS, KRAS or BRAF NF1; CDKN2A; SF3B1; CCND1; CDK4; MDM2	NRAS; BRAF p.V600E (small lesions); BRAF	GNAQ; GNA11; CYSLTR2 BAP1; EIF1AX; SF3B1	GNAQ, GNA11, CYSLTR2, or PLCB4 SF3B1; EIF1AX; BAP1

OMS 2018

→ Exposition aux UV

→ Topographie

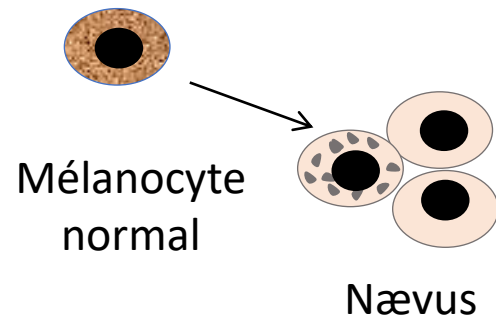
→ Morphologie

→ Contexte clinique

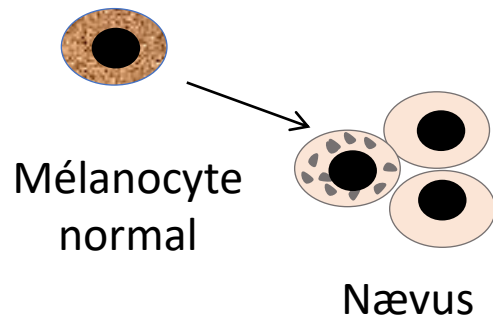
→ Génétique

Classification sans spécificité de l'âge

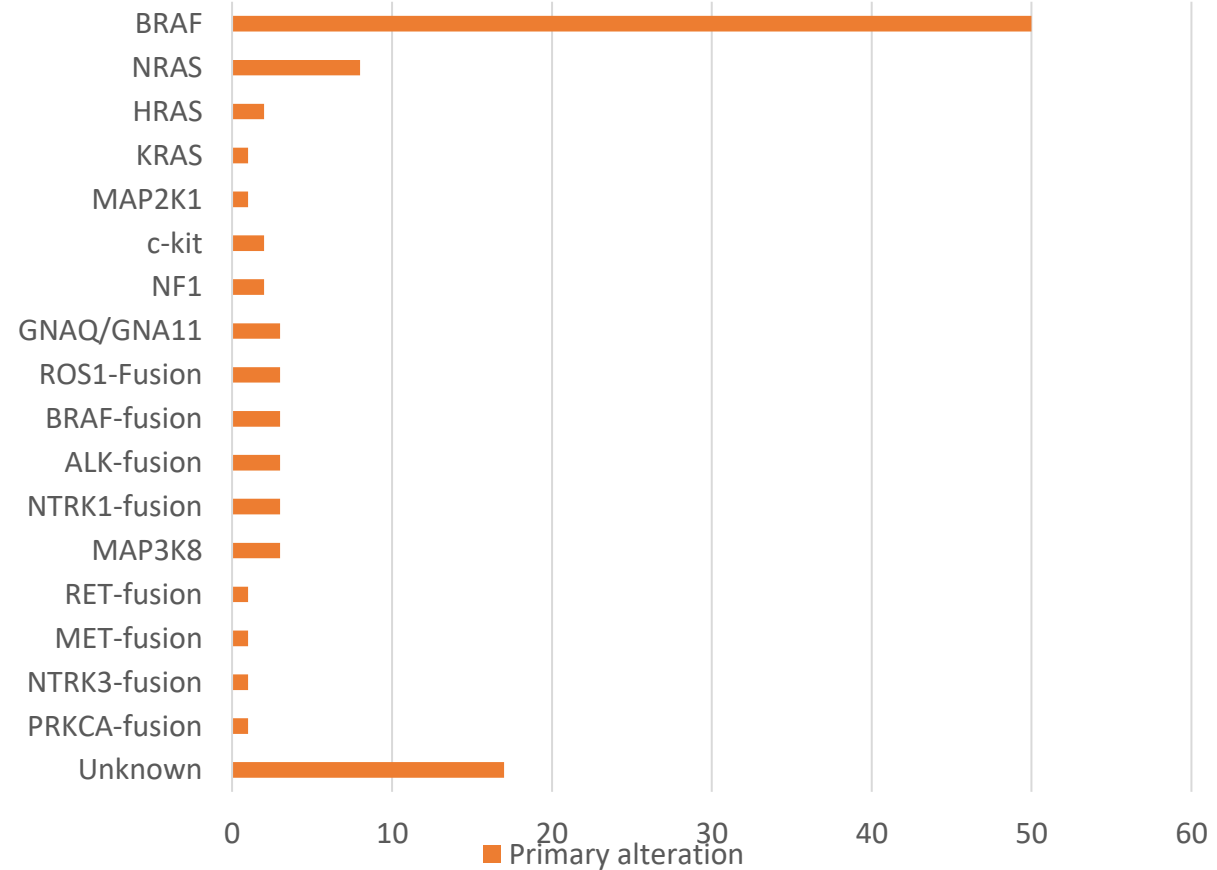
Evolution génétique des tumeurs mélanocytaires



Evolution génétique des tumeurs mélanocytaires

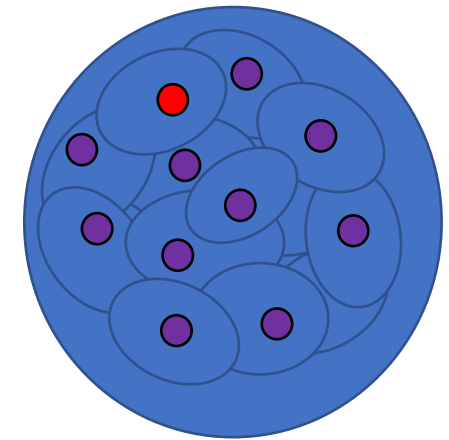
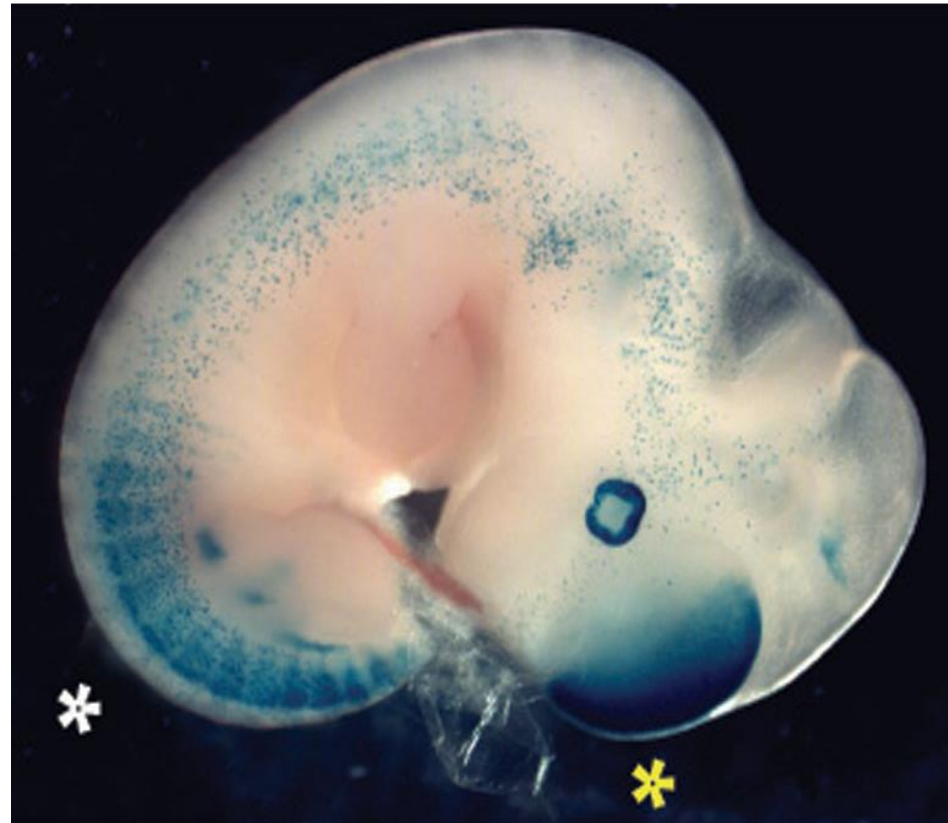


Driver alteration



Adapté de Yeh I/Bastian B

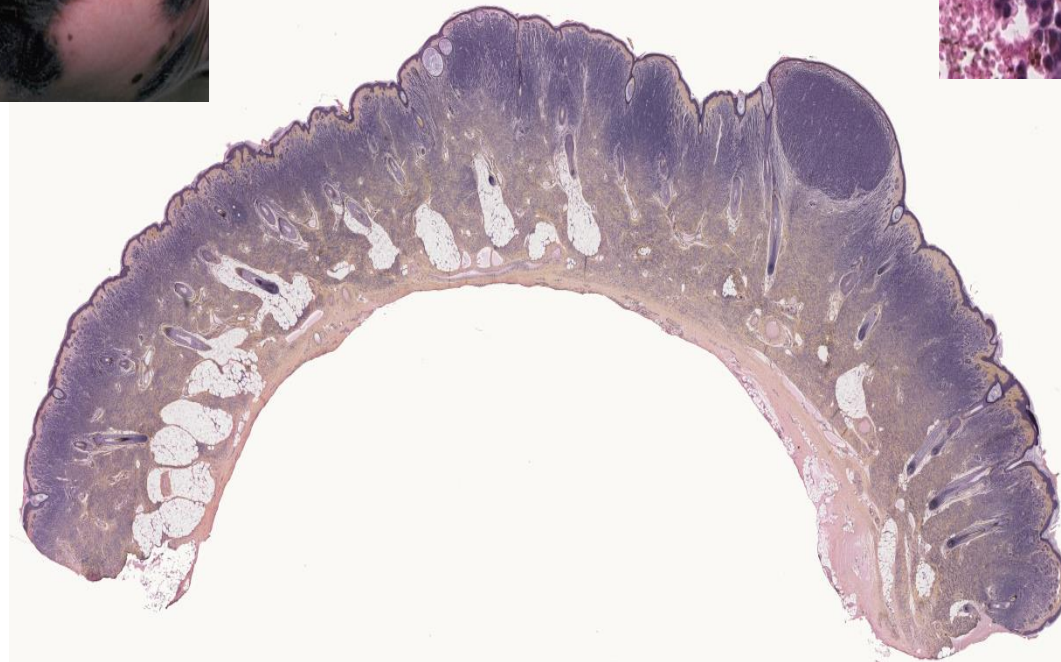
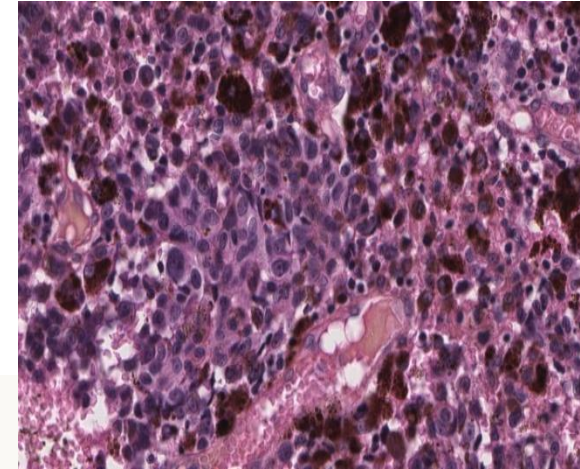
Mutations post-zygotique suivie d'une migration mélanoblastique



Mutations somatiques (**acquises**)

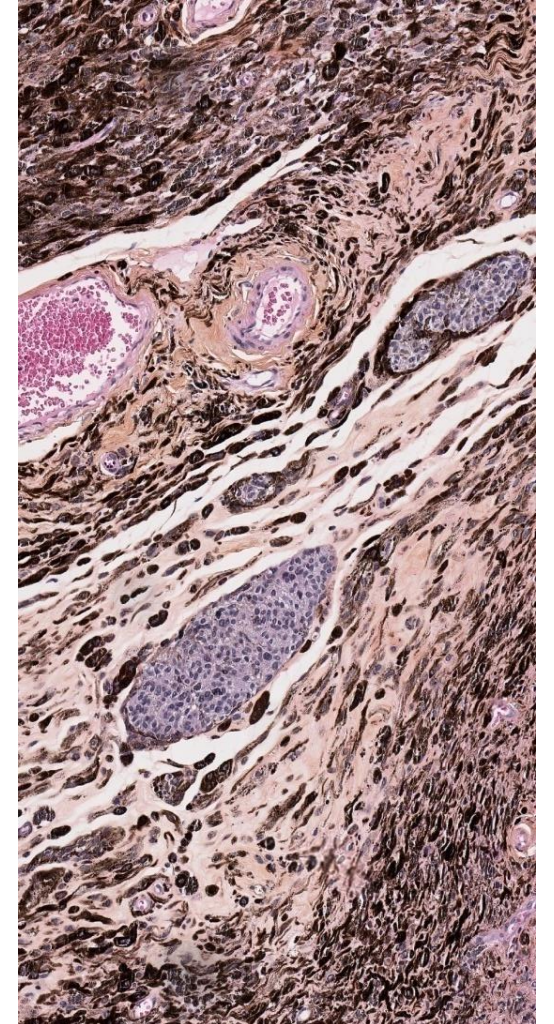
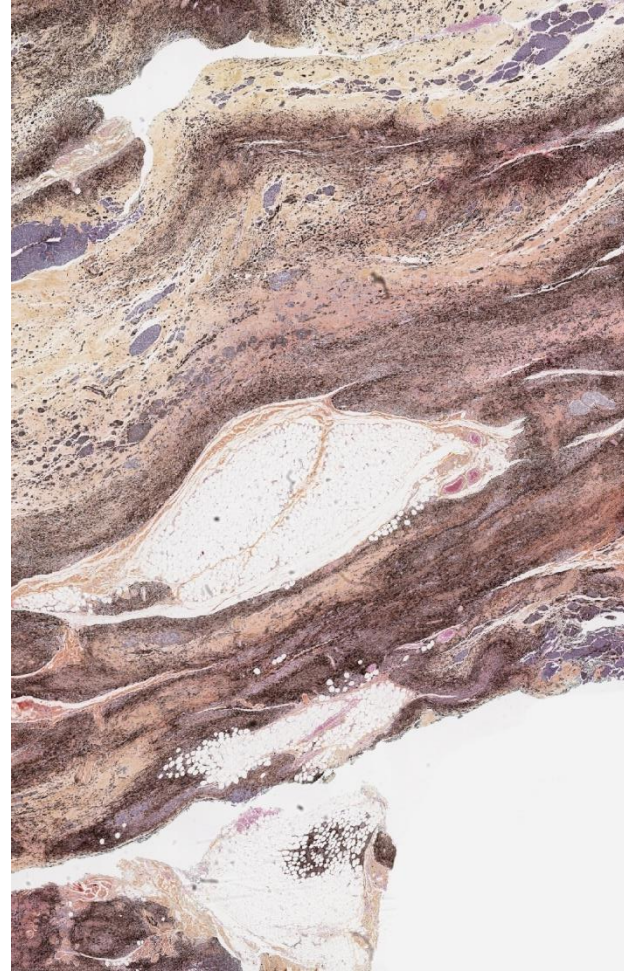
doi:10.1038/nature05660

Nævus congénital géant Mutations *NRAS* (exon 3)



Nævus bleu en plaque

Mutations GNAQ/GNA11 exon 4 or 5



Anomalies moléculaires des Spitz

- Mutations *HRAS* (11p)
- Fusions Tyrosine kinase
 - *ALK*
 - *ROS1*
 - *NTRK1*
 - *NTRK3*
 - *RET*
 - *MET*
 - *MERTK*
 - *LCK*
- Fusions Sérine-thréonine kinase
 - *BRAF*
 - *MAP3K8*
 - *MAP3K3*

Nævus Spilus (effet de zone) (Mosaïcisme *HRAS* G13R)

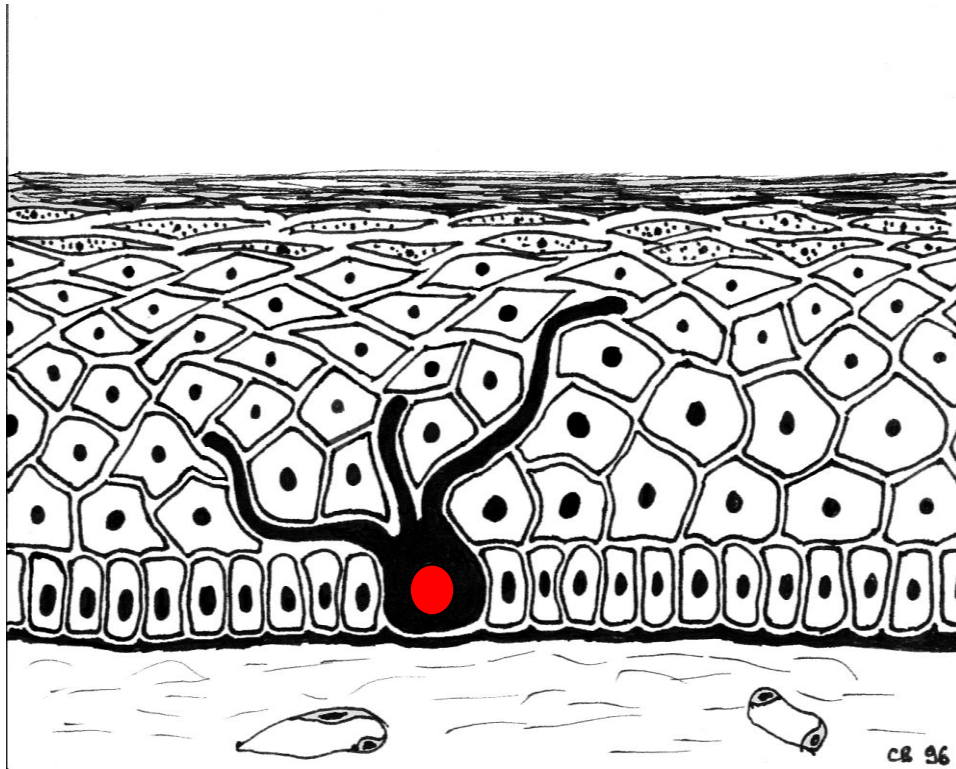


Photo Dr Smulevici

Classification intégrative des tumeurs mélanocytaires

GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2

Nævus bleu, nævus uvéal

UV indépendant

BRAF, NRAS

Nævus commun,
nævus congénital

Dompage UV
Non-chronique

HRAS, kinase fusions

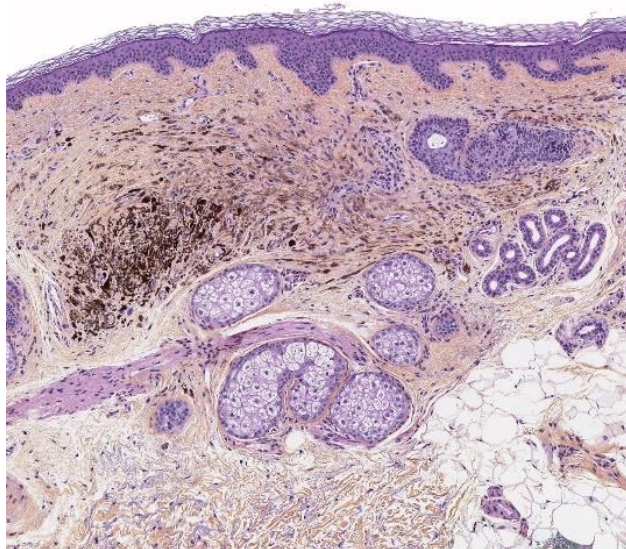
Nævus Spilus
Effet de zone

UV indépendant

Classification intégrative des tumeurs mélanocytaires

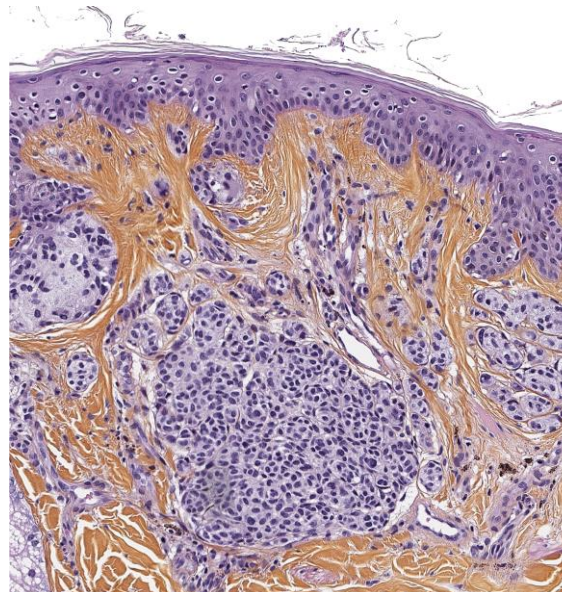
GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2

Nævus bleu, nævus uvéal



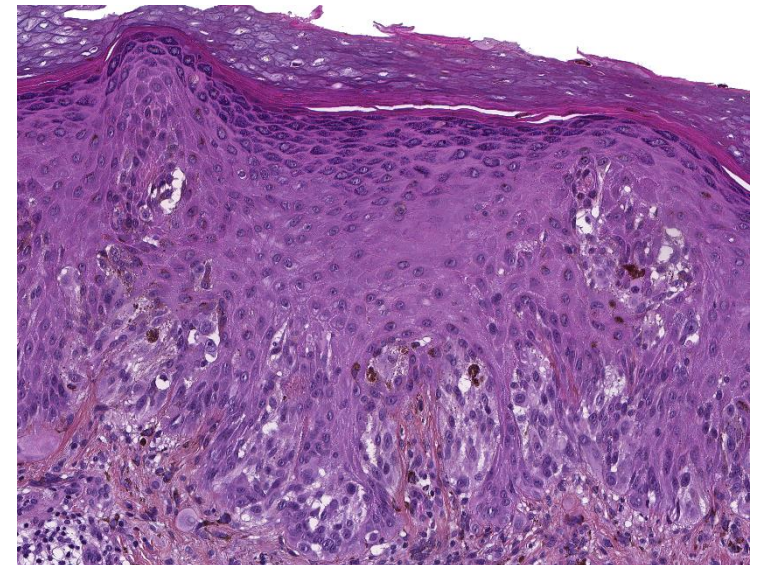
BRAF, NRAS

Nævus commun,
nævus congénital



HRAS, kinase fusions

Nævus Spilus
Effet de zone



Classification intégrative des tumeurs mélanocytaires

GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2

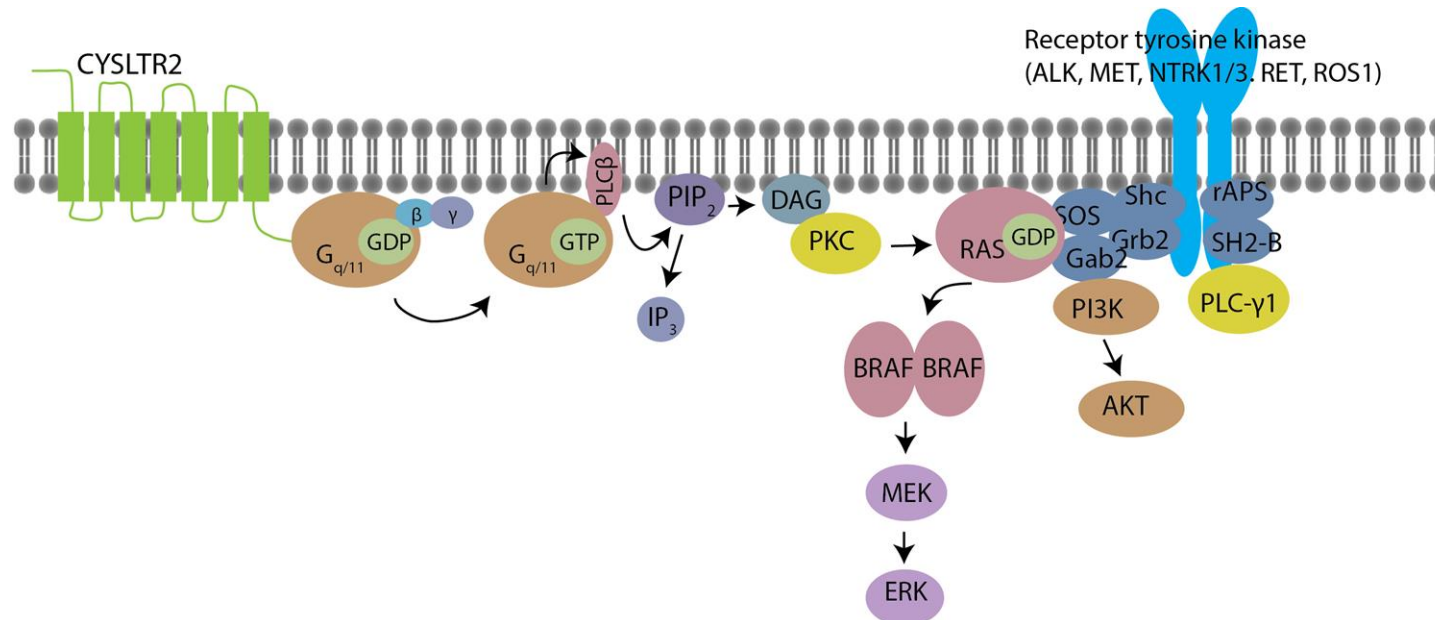
Nævus bleu, nævus uvéal

BRAF, NRAS

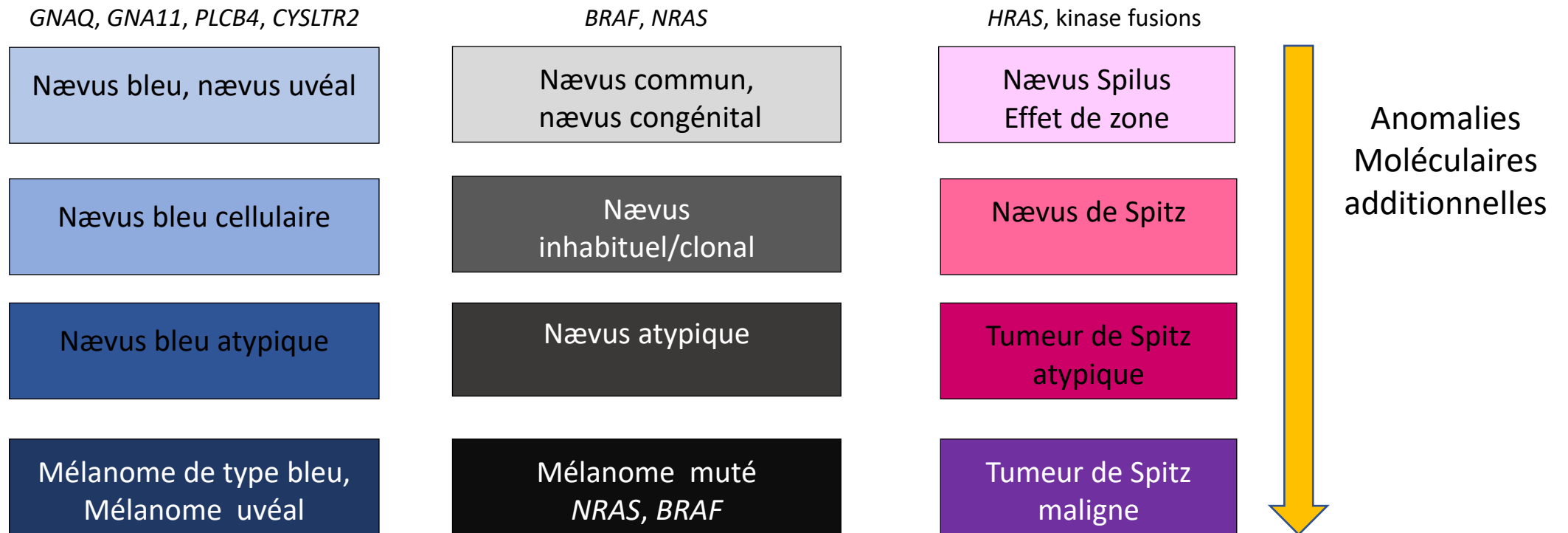
Nævus commun,
nævus congénital

HRAS, kinase fusions

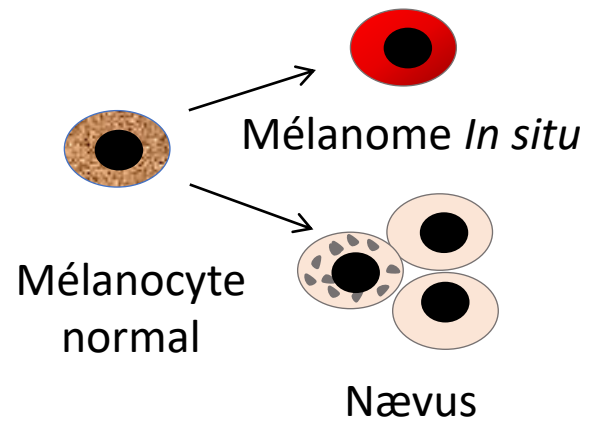
Nævus Spilus
Effet de zone



Classification intégrative des tumeurs mélanocytaires

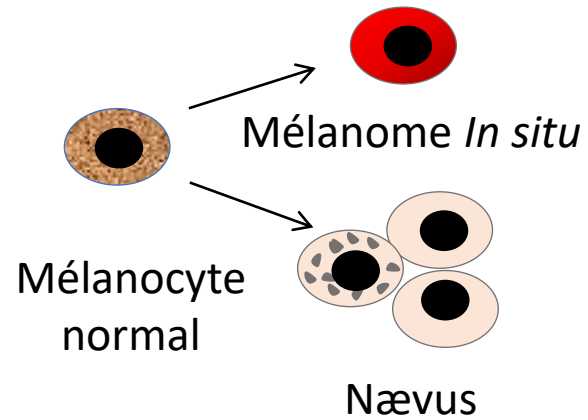


Evolution génétique des tumeurs mélanocytaires

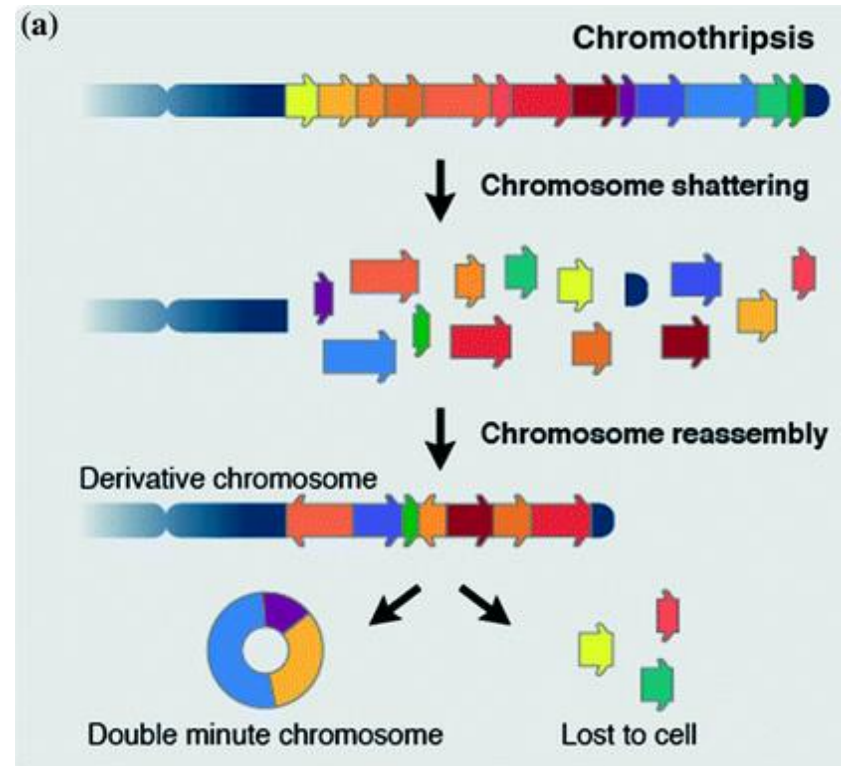


Réarrangement chromosomique majeur tq
chromothripsie (éclatement des chromosomes)

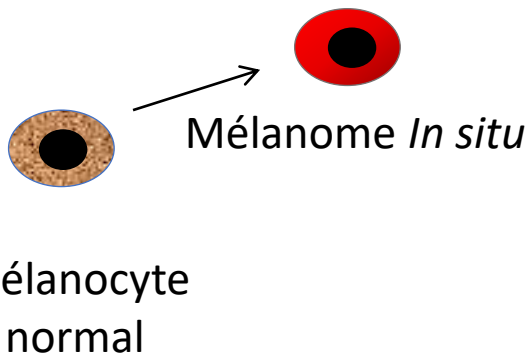
Evolution génétique des tumeurs mélanocytaires



Réarrangement chromosomique majeur tq
chromothripsie (éclatement des chromosomes)

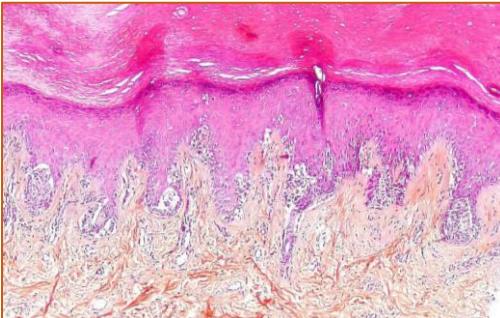


Evolution génétique des tumeurs mélanocytaires



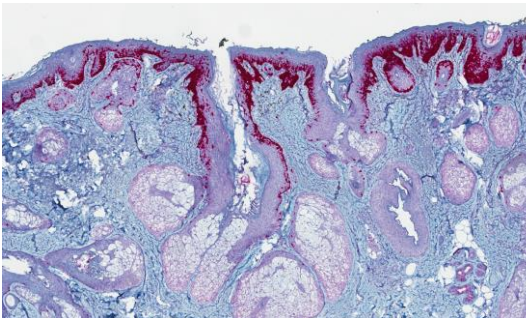
Ckit, RAS, BRAF, NF1

ALM *in situ*



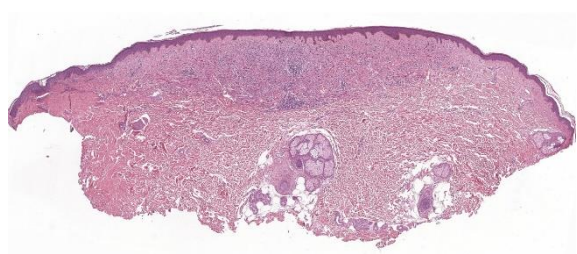
BRAF V600K,...

Lentigo Maligna



NF1, NFKB1ε,...

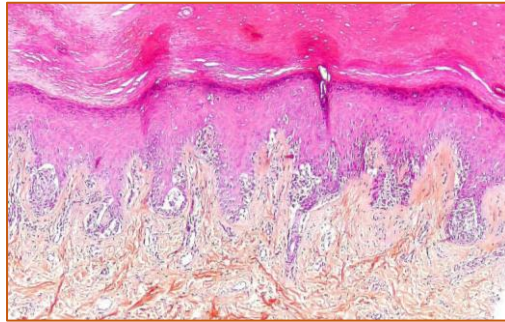
Mélanome desmoplastique



Evolution génétique des tumeurs mélanocytaires

Ckit, RAS, BRAF, NF1

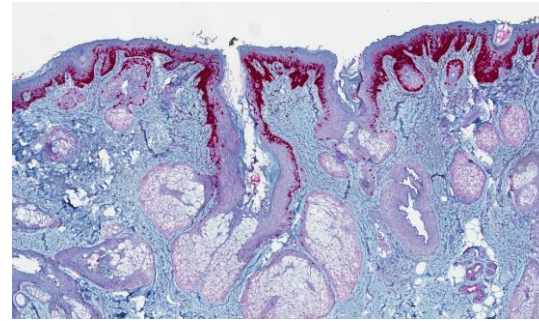
ALM *in situ*



Peau non exposée

BRAF V600K,...

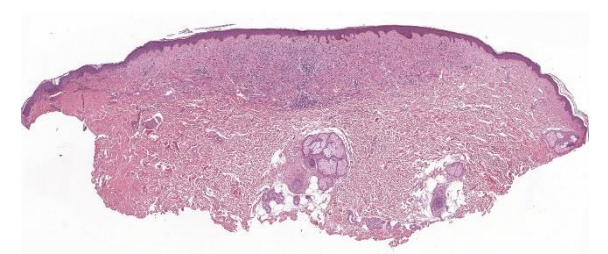
Lentigo Maligna



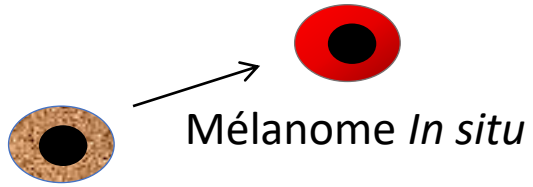
Domage solaire
chronique

NF1, NFKB1ε,...

Mélanome
desmoplastique

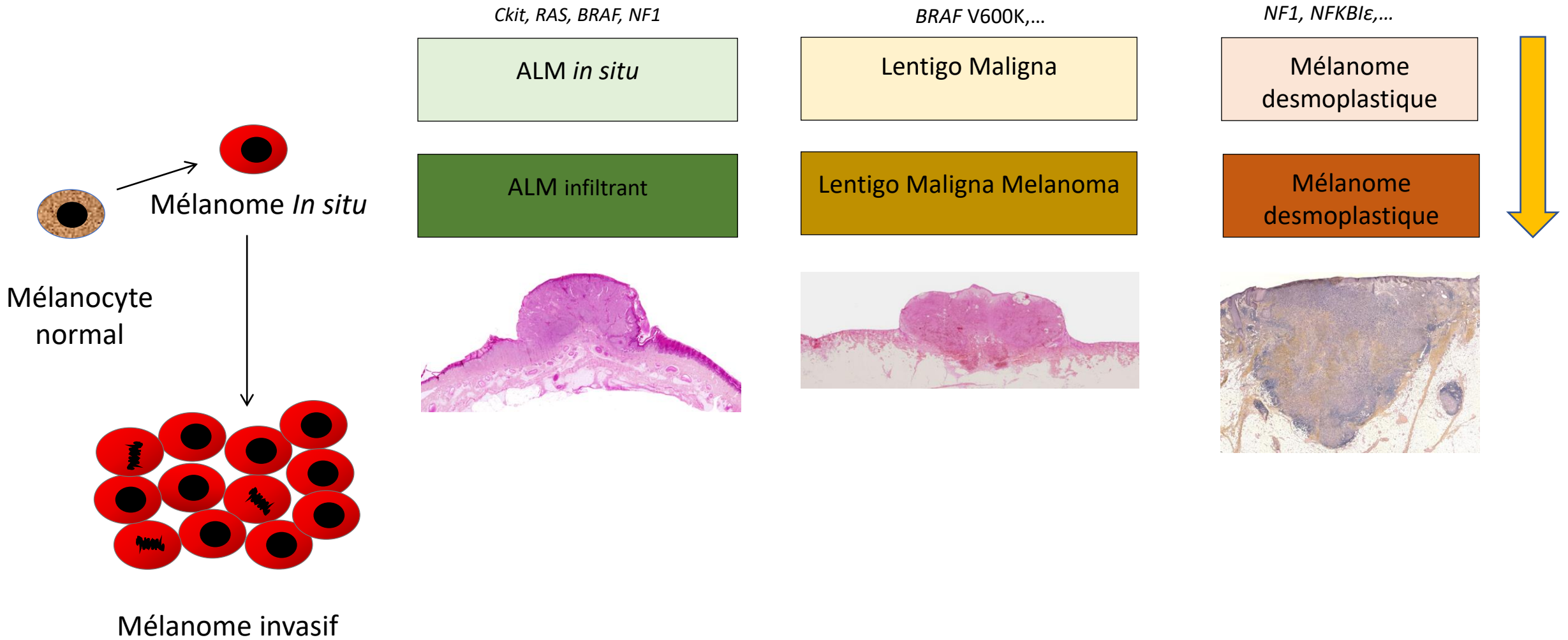


Domage solaire
chronique



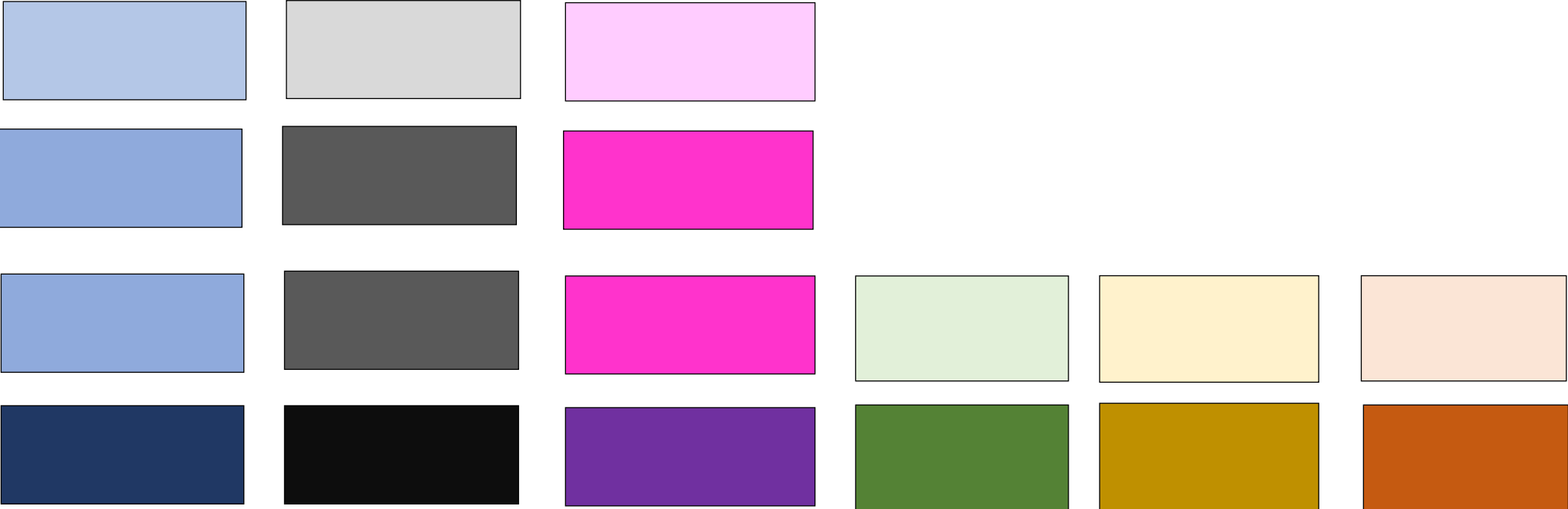
Mélanocyte
normal

Evolution génétique des tumeurs mélanocytaires

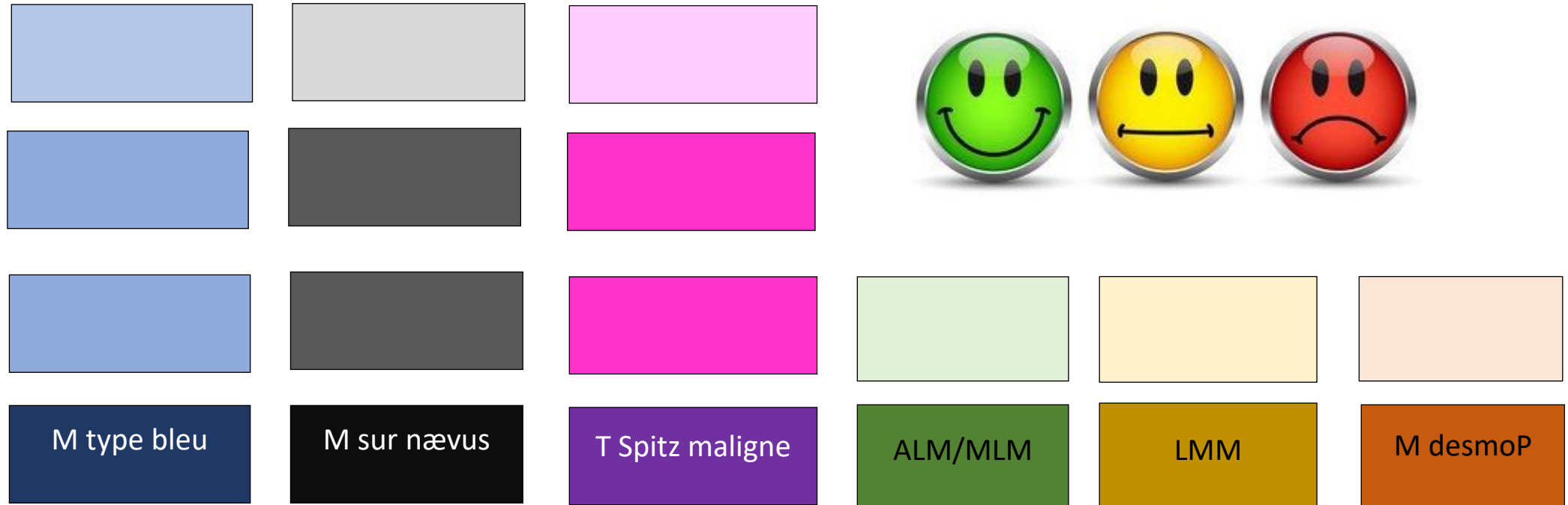


Approche diagnostique vs thérapeutique







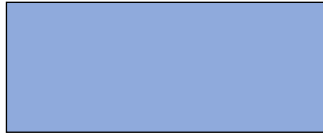


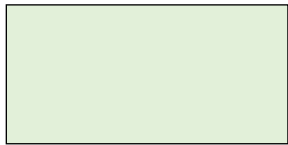


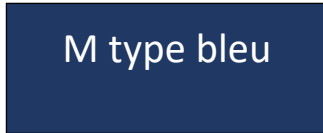
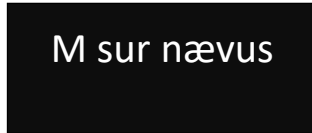
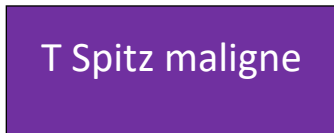








La pathologie moléculaire des lésions mélanocytaires
c'est identifier la "couleur" de la classe



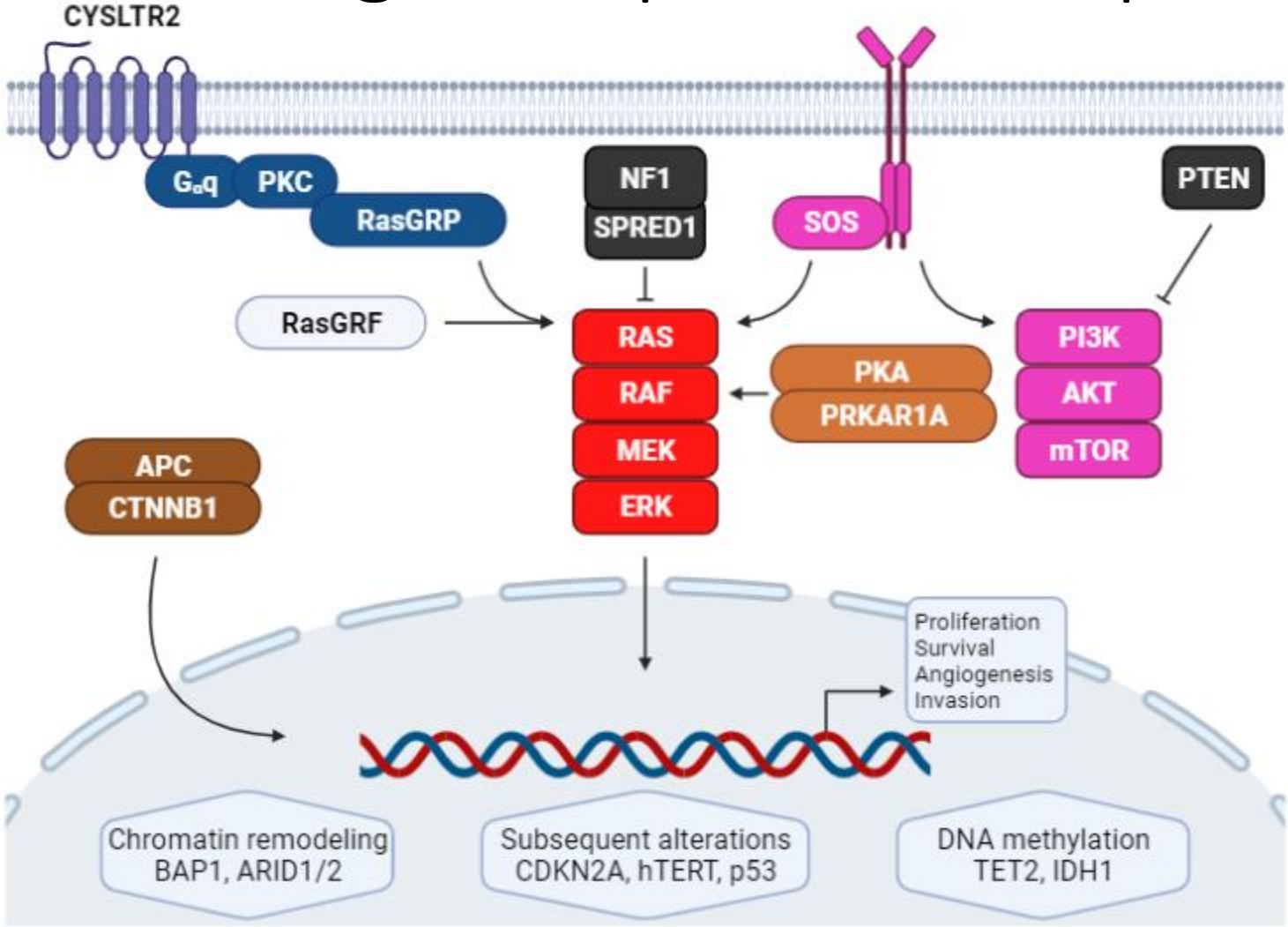
La pathologie moléculaire des lésions mélanocytaires
c'est aussi appréhender le pronostic lié à une "couleur"



La pathologie moléculaire des lésions mélanocytaires
c'est aussi appréhender le pronostic lié à une "couleur"

Approche diagnostique vs thérapeutique



Reconceptualiser la classification actuelle en regroupant les anomalies génétiques (pathway approach)

- MAPK pathway : H/N/KRAS – A/B/CRAF – MEK1/2 – ERK
- PKC pathway activation of MAPK pathway: CYSLTR2, GNAQ, GNA11, PLCB4, PKC fusion
- RTK activation of MAPK and MTOR “survival” pathway : KIT, ALK , ROS, NTRK1/2/3, MET, RET
- RAS modulators: NF1 or SPRED1 mutations; RASGRF1 and RASGRF2 fusions
- RAF modulators by PKA activation: PRKAR1A inactivation by mutation / fusions
- MEK modulators: MAP3K8 mutations/ fusions
- ERK modulators: MAP3K3 by p38 pathway
- MTOR “survival” pathway regulator: PTEN
- Cell-cycle modulator: CDKN2A via p14/MDM2/TP53 and p16/CDK4/CCND1/RB
- wnt-inactivation: CTNNB1 and APC mutations
- Chromatin remodeling: BAP1 inactivation, ARID1A/B; ARID2...
- Epigenetic / DNA methylation : TET2; IDH1 mutation...
- Telomerase modulator: H-TERT mutation
- Spliceosoma : SF3B1
- Pigmentation genes: MiTF, OCA1/2, TYR, TYRP

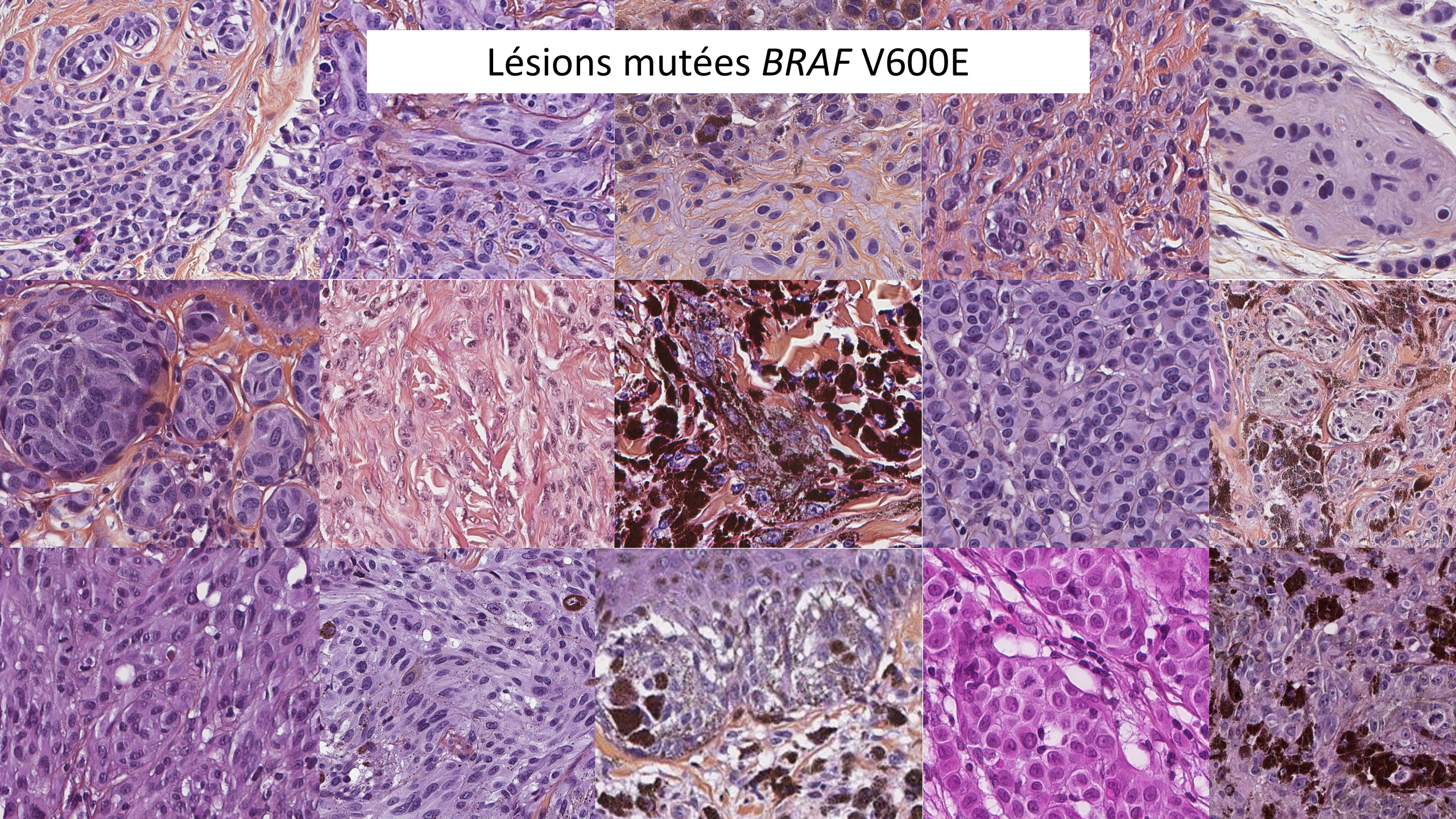
Approche thérapeutique

- Recherche concentrée sur les cibles thérapeutiques activables
- Liste en croissance, mais restant limitée
- Mutations, fusions, amplifications
- Tumor Mutation Burden (TMB)?

Approche diagnostique

- Anomalies driver (mutation/fusion)
- Anomalies passenger de signification variées
- Copy Number Variation (CNV)

Lésions mutées *BRAF* V600E



Événements secondaires, morphologie biphénotypique/clonale

BRAF, NRAS

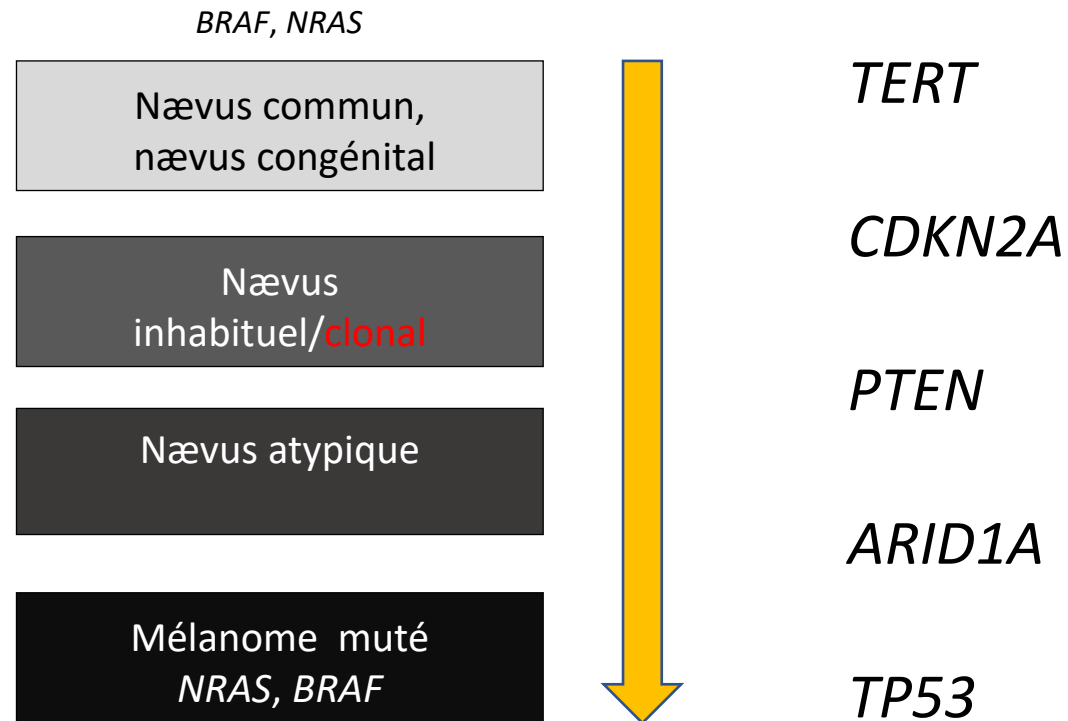
Nævus commun,
nævus congénital

Nævus
inhabituel/*clonal*

Nævus atypique

Mélanome muté
NRAS, BRAF

Événements secondaires, morphologie biphénotypique/clonale



Événements secondaires, morphologie biphénotypique/clonale

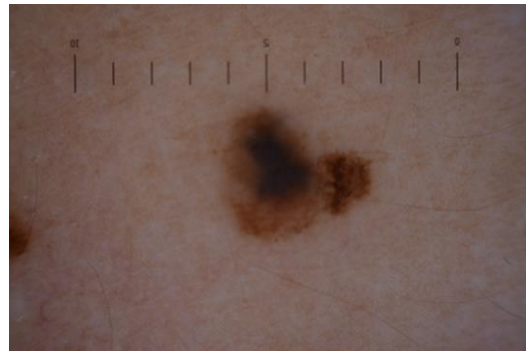
BRAF, NRAS

Nævus commun,
nævus congénital

Mélanocytome
Inactivé **BAP1**



Mélanocytome
Avec mutation **CTNNB1**



Mélanocytome
inactivé **PRKAR1A**

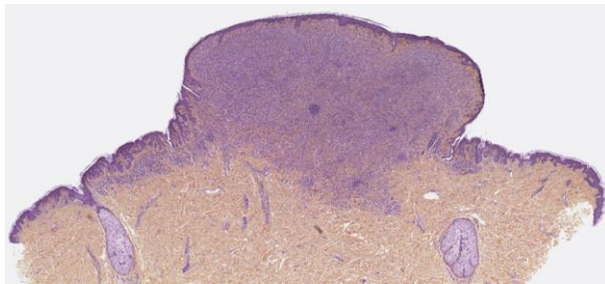


Événements secondaires, morphologie biphénotypique/clonale

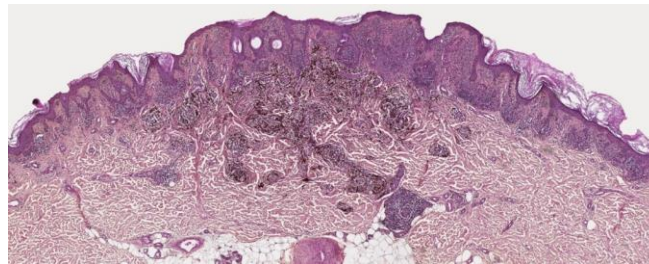
BRAF, NRAS

Nævus commun,
nævus congénital

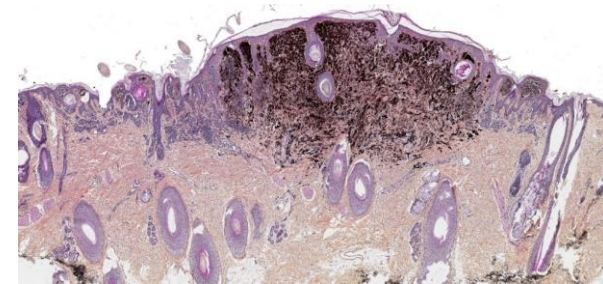
Mélanocytome
Inactivé **BAP1**



Mélanocytome
Avec mutation **CTNNB1**



Mélanocytome
inactivé **PRKAR1A**



Événements secondaires, morphologie biphénotypique/clonale

BRAF, NRAS

Nævus commun,
nævus congénital

Mélanocytome
Inactivé **BAP1**

Mélanocytome
Avec mutation **CTNNB1**

Mélanocytome
inactivé **PRKAR1A**

Mélanome avec
inactivation de BAP1

Mélanome Pléxiforme

Mélanome avec
inactivation PRKAR1A

Événements secondaires, morphologie biphénotypique/clonale

BRAF, NRAS

Nævus commun,
nævus congénital

Mélanocytome
Inactivé **BAP1**

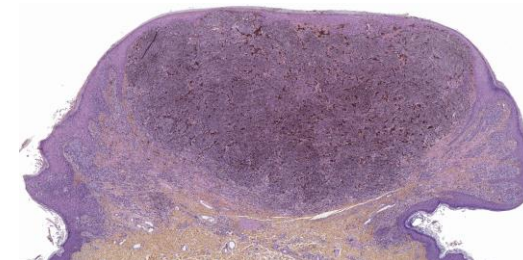
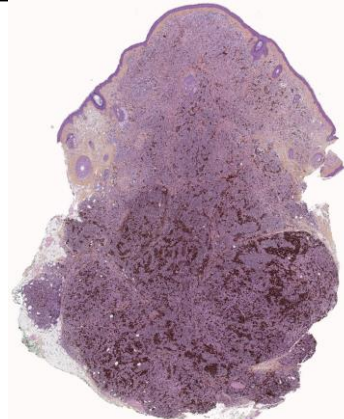
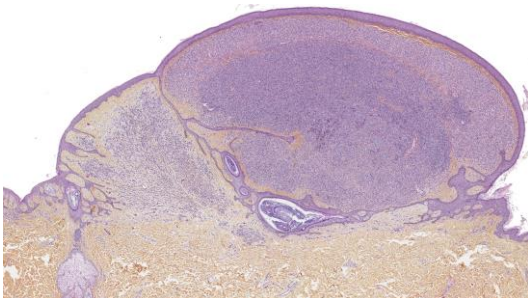
Mélanocytome
Avec mutation **CTNNB1**

Mélanocytome
inactivé **PRKAR1A**

Mélanome avec
inactivation de BAP1

Mélanome Pléxiforme

Mélanome avec
inactivation PRKAR1A



Q2 (QRM) : Quelles anomalies moléculaires recherchez-vous en routine pour un mélanome ?

- A. Mutations de BRAF et NRAS
- B. Mutations de KIT
- C. Mutations de NF1 et BAP1
- D. Amplifications et délétions (MDM2, CDKN2A, CCND1...)
- E. Fusions actionnables ou diagnostiques (ALK, NTRK, RET...)

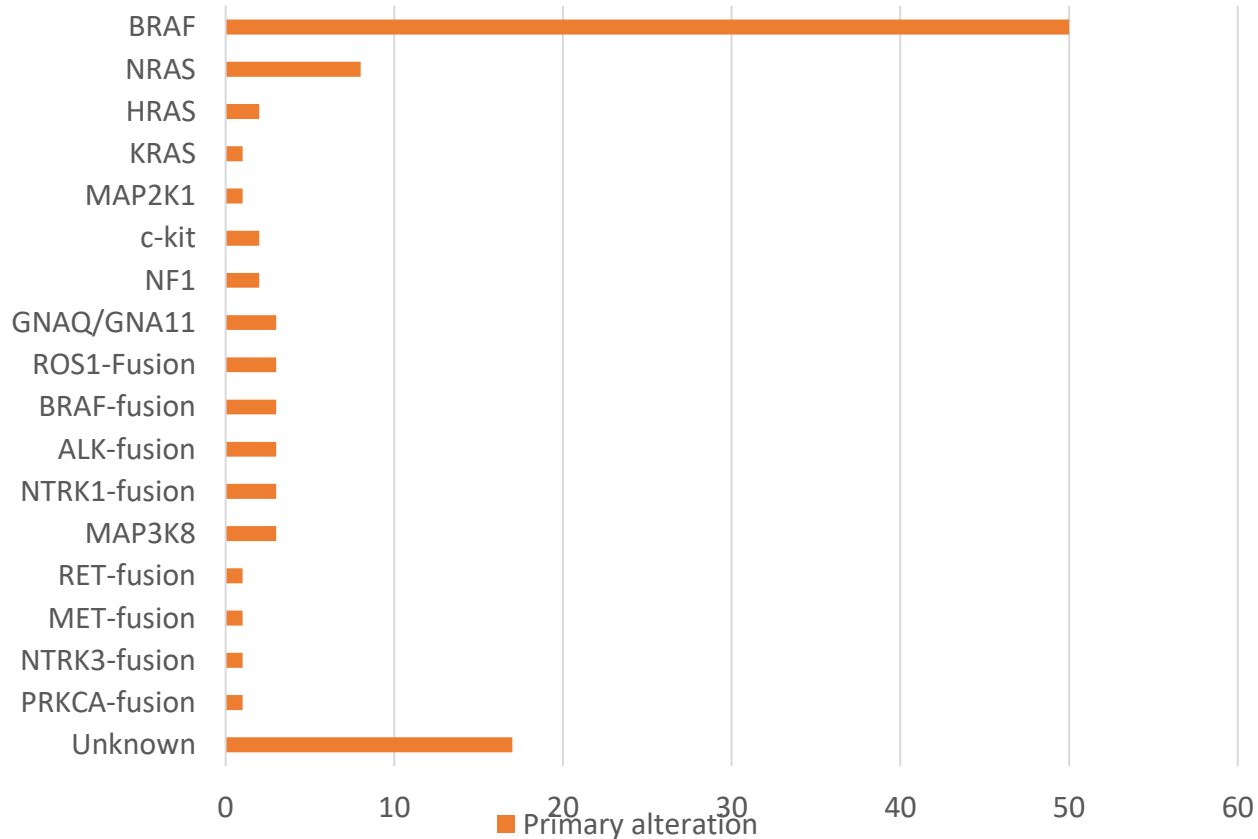
Q3 (QRU) : Dans quel pourcentage de cas vous ne trouvez rien ?

- A. <10%
- B. 10-25%
- C. 25-50%
- D. >50%

La Quête du “Panel idéal”

La Quête du “Panel idéal”

Driver alteration



20% de mélanomes
inclassés génétiquement
avec intention de traiter

“Panel NGS thérapeutique idéal” mélanocytaire

Mutations:

- Toutes les mutations hotspots classantes des différents types de mélanomes
- Etudes complète des grands gènes (TSG): *NF1* et *BAP1*
- Mutations secondaires ciblables (*EGFR*), diagnostiques (*CTNNB1*) ou pronostiques (*h-TERT*)

Fusions:

- Toutes les fusions des différents types de mélanomes
- Fusions des principaux diagnostics différentiels (*EWSR1*, *TRIM11*)

Amplifications:

- Amplifications ciblables (*MDM2*) ou diagnostiques (*CCND1*)

Délétions:

Del homozygote *CDKN2A*

Q4 (QRM) : Quelle(s) alteration(s) est(sont) associée(s) à une prédisposition génétique au mélanome ?

- A. CDK4
- B. NF1
- C. BAP1
- D. CDKN2A
- E. PTEN

Q4 (QRM) : Quelle(s) alteration(s) est(sont) associée(s) à une prédisposition génétique au mélanome ?

- A. CDK4
- B. NF1
- C. BAP1
- D. CDKN2A
- E. PTEN

Oncogénétique

- ~ 7% des mélanomes surviennent dans un contexte personnel/familial
 - -Mutations *CDKN2A* / *CDK4*
 - -*Xeroderma pigmentosum*
 - -Mutations de *BAP1*
 - -Mutation de *MiTF* E318K
 - -Variants de *MC1R*
- Prédilection possible pour d'autres tumeurs : à détecter / surveiller

Conclusions

- ↑ nombre d'anomalies génétiques impliquées dans les mélanomes

Conclusions

- ↑ nombre d'anomalies génétiques impliquées dans les mélanomes
- Une approche en pathway en permet une meilleure compréhension

Conclusions

- ↑ nombre d'anomalies génétiques impliquées dans les mélanomes
- Une approche en pathway en permet une meilleure compréhension
- Les liens morphologie/driver/anomalie secondaire mieux connus

Conclusions

- ↑ nombre d'anomalies génétiques impliquées dans les mélanomes
- Une approche en pathway en permet une meilleure compréhension
- Les liens morphologie/driver/anomalie secondaire mieux connus
- **La finalisation de la liste complète des anomalies permettra le passage à un panel spécifique aux tumeurs mélanocytaires**