



ONCO DERMATO GERIATRIE

MELANOME SUJET AGE

Cécile Mertens
30 05 2024

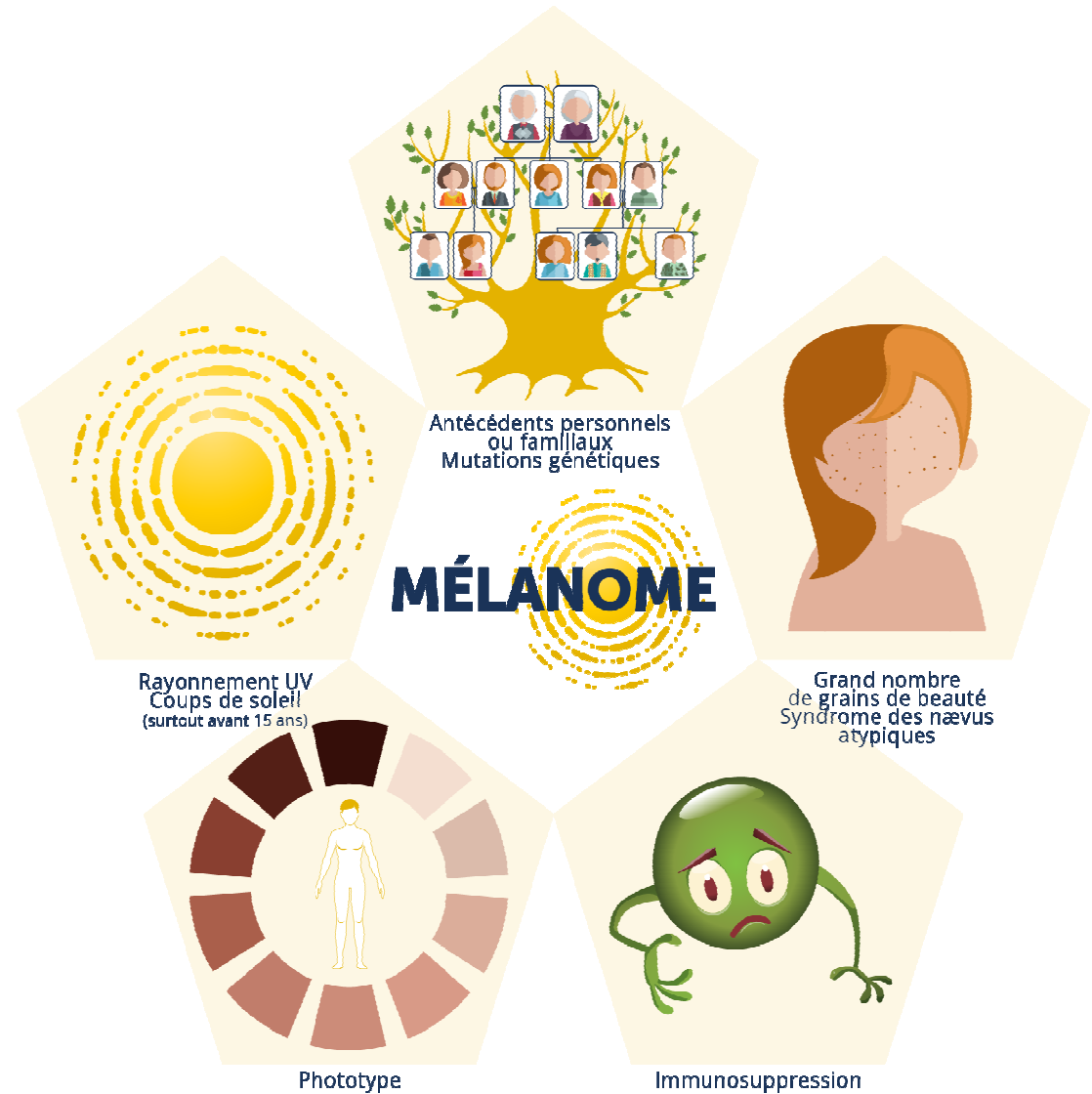


Comprendre le Mélanome

Facteurs de risque du mélanome

Le mélanome en quelques chiffres :

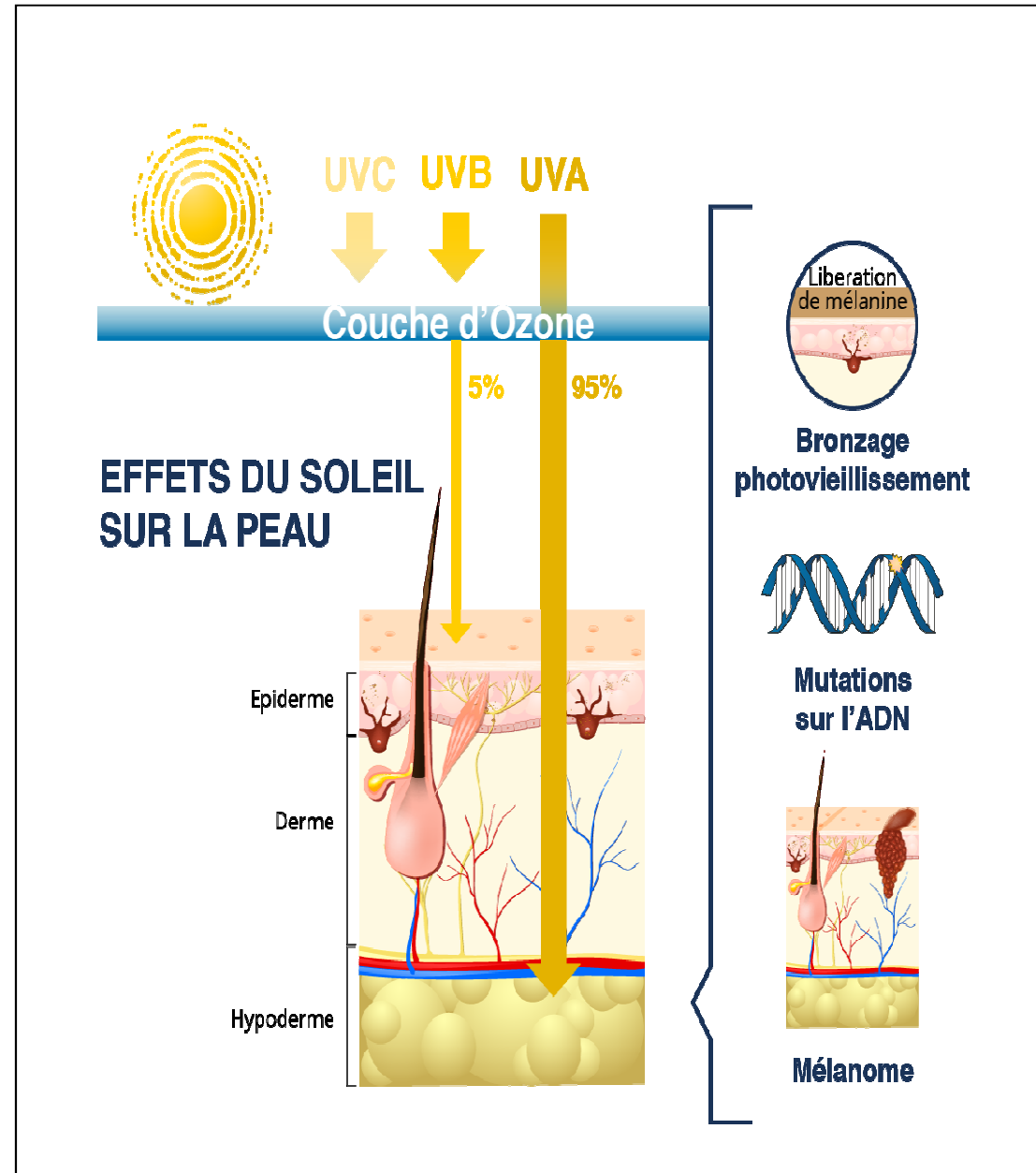
- **14 000 nouveaux cas** de mélanome **par an** (INCA).
- Le mélanome peut toucher **toutes les tranches d'âge** avec **un pic entre 50 et 60 ans**.
- C'est l'un des cancers **ayant le plus augmenté en incidence** ces dernières années.



Identifier le Mélanome

Photobiologie

- L'exposition aux rayons UV est la principale cause de cancers de la peau. **70 à 90% des cancers cutanés seraient liés au soleil.**
- L'exposition **solaire** est classée **cancérogène** par le Centre International de Recherche sur le Cancer (OMS) depuis 1992.
- L'exposition aux **UV artificiels** (UVB et UVA) est classée **cancérogène** pour l'homme depuis 2009.



Identifier le Mélanome

Dépistage

Dans la majorité des cas, **APPARITION** d'une lésion pigmentée



ASYMÉTRIE

Les deux moitiés de la tache ne correspondent pas.

BORDS

Les bords sont irréguliers (décalés, flous ou entaillés)

COULEUR

La couleur est changeante et contient de multiples nuances de marron, noir, rouge, bleu ou rose

DIAMÈTRE

Le diamètre est, habituellement, plus grand que 6 mm

ÉVOLUTIVITÉ

Des changements d'apparence, tels que la taille, la forme, la couleur et/ou dans les symptômes, comme le saignement, le suintement ou la démangeaison

Identifier le Mélanome



MÉLANOME

Tumeur **MALIGNE** développée
aux dépens des **mélanocytes**

NAEVUS OU GRAIN DE BEAUTÉ

Tumeur **BENIGNE** développée aux dépens
des **mélanocytes**

Identifier le Mélanome

La plupart des cancers cutanés ne sont pas des mélanomes.

Il s'agit des :

- **carcinomes basocellulaires** et
- des **carcinomes épidermoïdes** cutanés qui sont aussi liés aux expositions au soleil.



Carcinome
Basocellulaire



Carcinome
épidermoïde

Type histologique	Fréquence	Gravité (à nuancé selon le stade clinique)
Basocellulaires	+++	-
Epidermoïdes cutanés	+	-
mélanome	-	+/-

Identifier le Mélanome

DEPISTER

Se surveiller

Nævus / grain de beauté



Kératose séborrhéique



Ne pas confondre...

Toute lésion
pigmentée n'est pas
des mélanomes...

Le plus souvent ce sont
des **lésions bénignes** sans
gravité.

Lentigo solaire

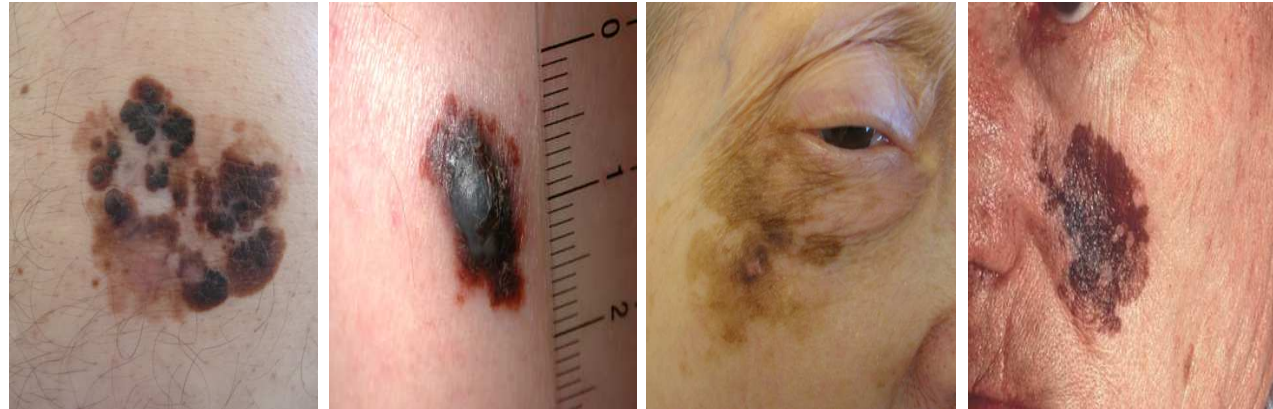


Tâche café au lait



Identifier le Mélanome

Le mélanome a des présentations cliniques variées



Toute bande pigmentée de l'ongle ...à explorer



Pronostic et Evolution

Corrélés à de nombreux facteurs

- Liés à la maladie :
 - **épaisseur tumorale (Breslow)**,
 - ulcération
 - ganglions
 - métastases à distance
 - "vitesse" d'évolution
 - caractéristiques biologiques (mutations)

Risques

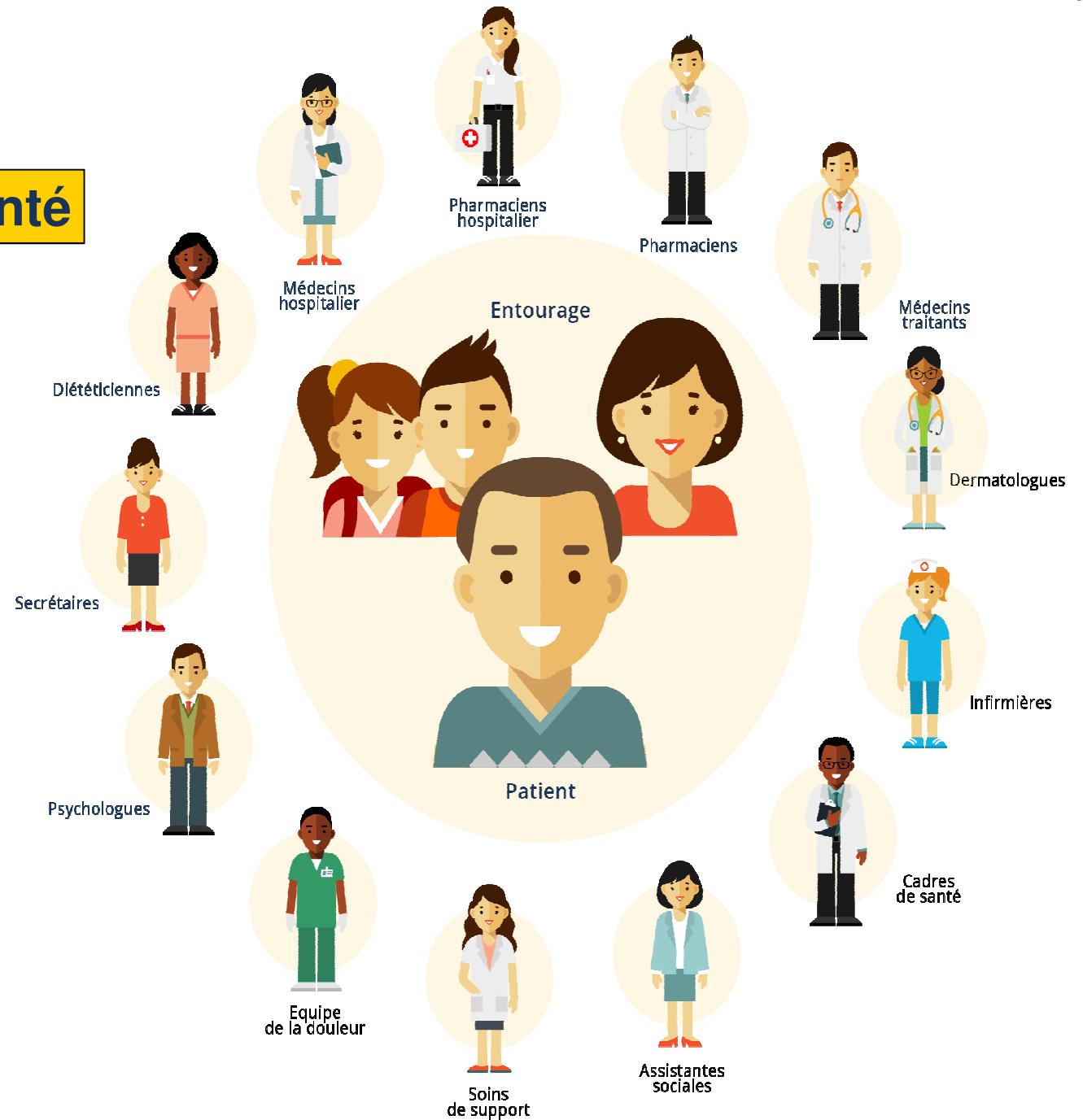
- **Récidives** (locales, régionales, générales), plus fréquentes dans les 3 ans, mais parfois tardives
- **2^{ème} mélanome**

Le pronostic est MEILLEUR si le diagnostic et le traitement sont réalisés à un stade PRÉCOCE

Prise en charge multidisciplinaire

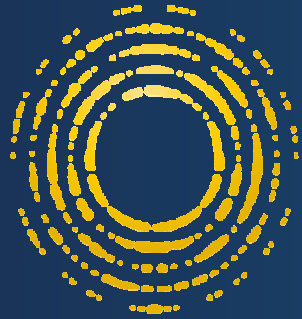
Acteurs de Santé

Le patient au centre d'une prise en charge multidisciplinaire



ONCO DERMATO GERIATRIE MELANOME SUJET AGE

11

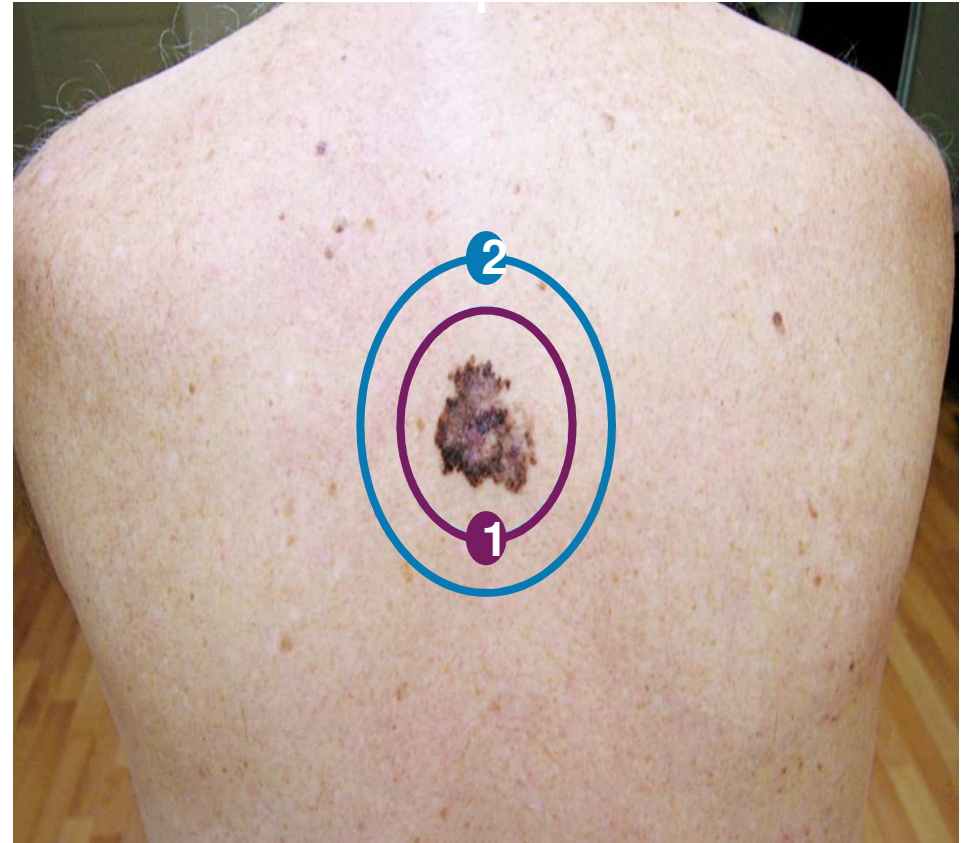


ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

La chirurgie

est un traitement majoritairement curatif du mélanome au stade local

- Une fois le **diagnostic posé (1)**, un nouveau geste chirurgical (**reprise**) est nécessaire afin d'effectuer des marges de sécurité **(2)**
- Ces marges de sécurité seront définies selon **l'épaisseur du mélanome** mesurée au microscope (indice de Breslow)
- **Curage ganglionnaire** en cas d'atteinte ganglionnaire micro ou macroscopique



2 CONCEPTS RÉVOLUTIONNAIRES

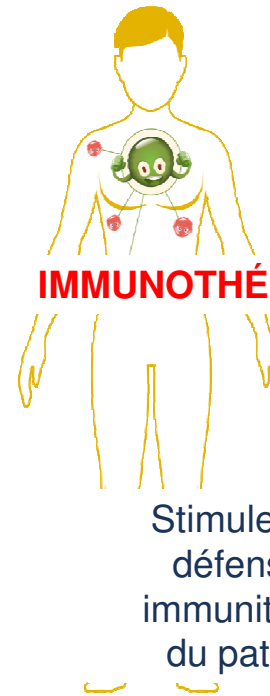
Traitements du mélanome

La chimiothérapie ne fait plus partie de la première ligne de traitement

Les essais cliniques ont permis d'identifier **des traitements efficaces** :

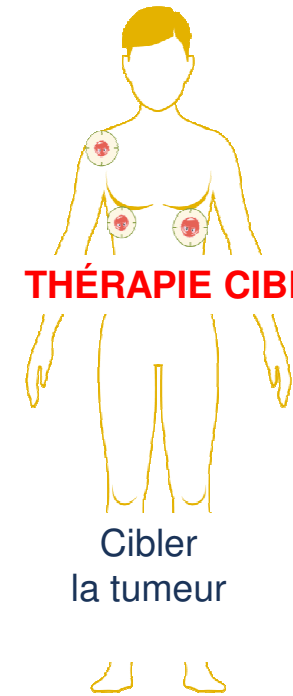
**immunothérapie et
thérapie ciblée**

Ils permettront de définir les traitements **des prochaines années**.



IMMUNOTHÉRAPIE

Stimuler les
défenses
immunitaires
du patient



THÉRAPIE CIBLÉE

Cibler
la tumeur

Chimiothérapie

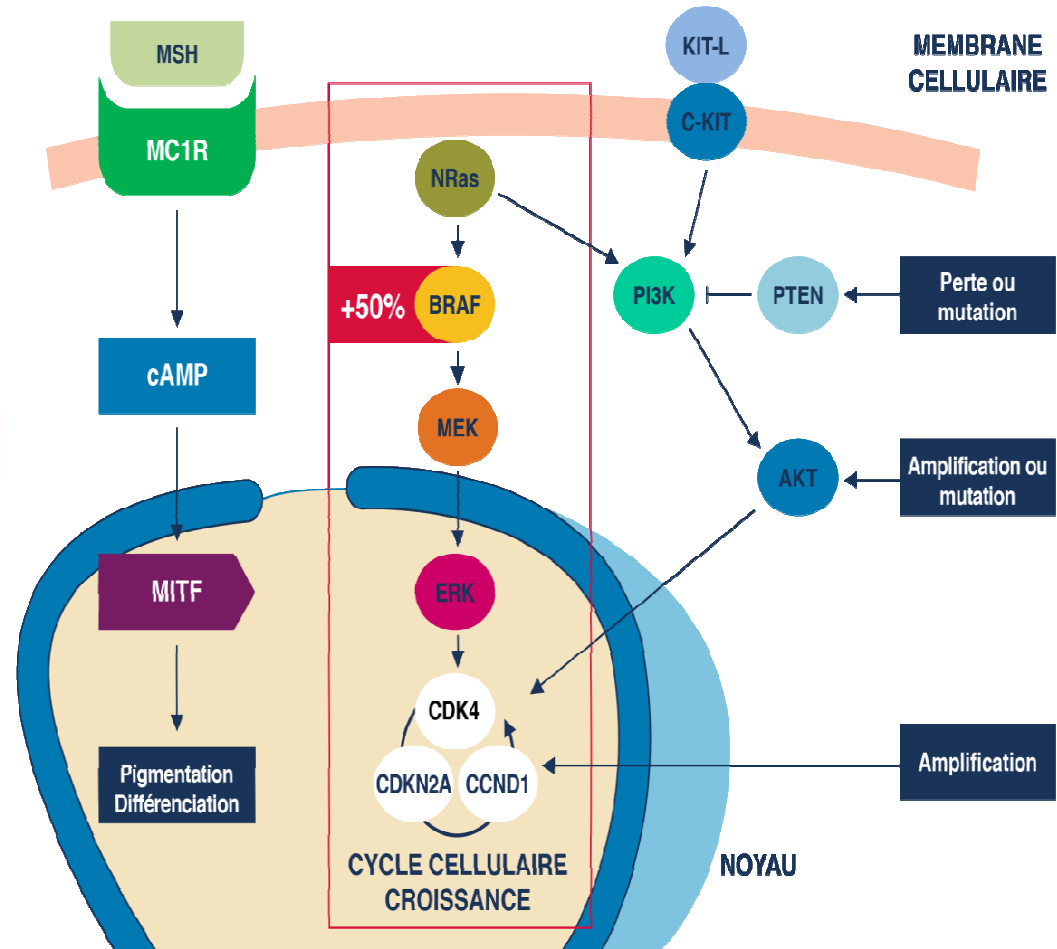
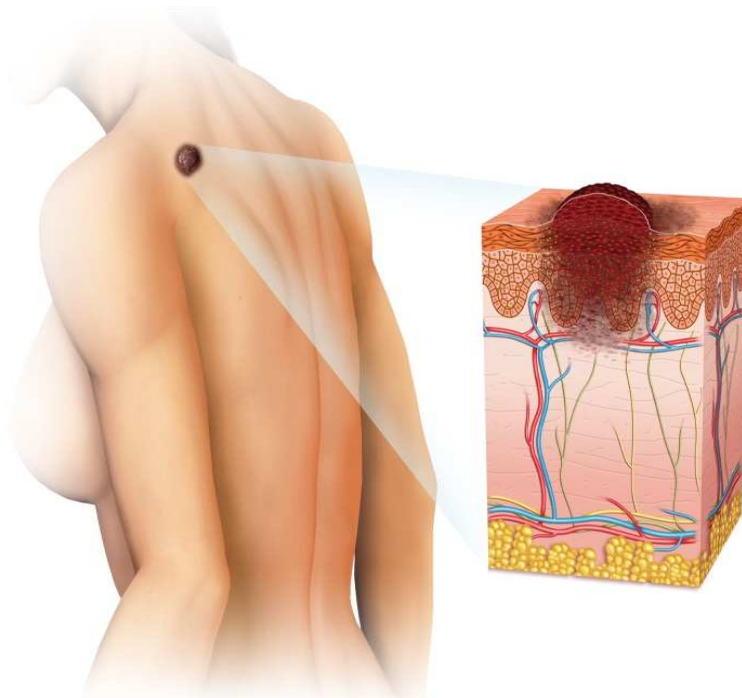
Utilisation est **de moins en moins fréquente** et utilisée **en cas d'échec de l'immunothérapie et des thérapies ciblées** (Deticène, Temodal)
Elles sont relativement bien tolérées,

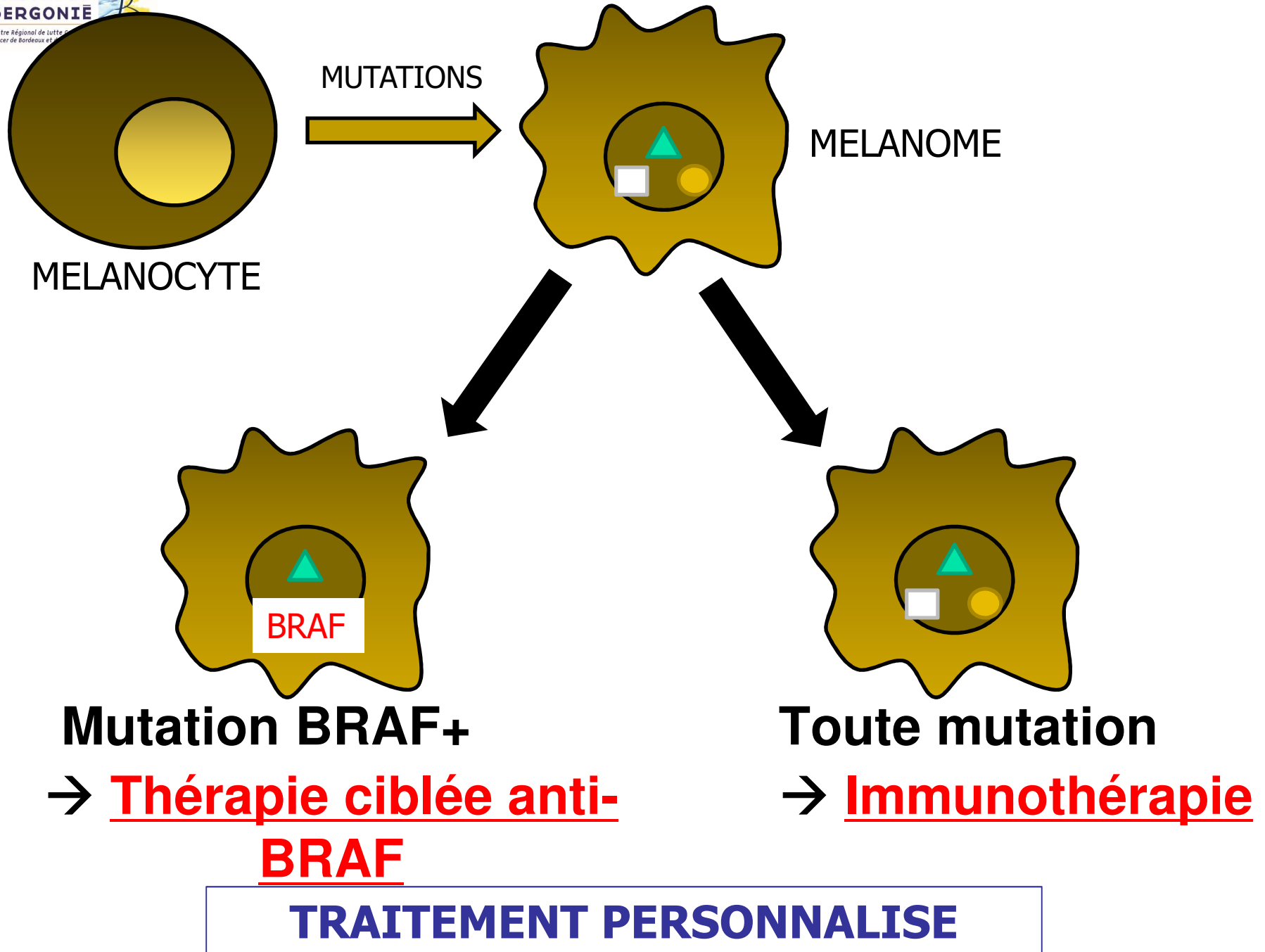
Radiothérapie

Utilisée pour ttt des Métastases cutanée, osseuses.
Peu d'efficacité pour diminuer les volumes de tumeurs.
Parfois utilisée à visée palliative dans le traitement du mélanome avancé.

Traitements

Mutation dans les mélanomes, carte d'identité moléculaire





CURATIF

Mutation BRAF+



THÉRAPIE CIBLÉE

- **anti-BRAF :** 
 - TAFINLAR dabrafenib
 - BRAFTOVI encorafenib
 - ZELBORAF vemurafenib
- **anti-MEK :** 
 - MEKINIST trametinib
 - MEKTOVI binimetinib
 - COTELLIC cobimetinib



VOIE ORALE, ACTION RAPIDE

- Fièvre « grippale »
- CI : pamplemousse
- Renforce l'efficacité
- Améliore la tolérance
- Moins d'échappement
- Suivi cardiaque
- Suivi ophtalmologique



Essai EORTC1612-MG

Mélanome – thérapies ciblées

Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF*-Mutated Melanoma

James Larkin, M.D., Ph.D., Paolo A. Ascierto, M.D., Brigitte Dréno, M.D., Ph.D., Victoria Atkinson, M.D., Gabriella Liskay, M.D., Michele Maio, M.D., Mario Mandalà, M.D., Lev Demidov, M.D., Daniil Stroyakovskiy, M.D., Luc Thomas, M.D., Ph.D., Luis de la Cruz-Merino, M.D., Caroline Dutriaux, M.D., Claus Garbe, M.D., Mika A. Sovak, M.D., Ph.D., Ilsung Chang, Ph.D., Nicholas Choong, M.D., Stephen P. Hack, M.D., Ph.D., Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., and Antoni Ribas, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 371;20 NEJM.ORG NOVEMBER 13, 2014

Combined *BRAF* and MEK Inhibition versus *BRAF* Inhibition Alone in Melanoma

G.V. Long, D. Stroyakovskiy, H. Gogas, E. Levchenko, F. de Braud, J. Larkin, C. Garbe, T. Jouary, A. Hauschild, J.J. Grob, V. Chiarion Sileni, C. Lebbe, M. Mandalà, M. Millward, A. Arance, I. Bondarenko, J.B.A.G. Haanen, J. Hansson, J. Utikal, V. Ferraresi, N. Kovalenko, P. Mohr, V. Probachai, D. Schadendorf, P. Nathan, C. Robert, A. Ribas, D.J. DeMarini, J.G. Irani, M. Casey, D. Ouellet, A.-M. Martin, N. Le, K. Patel, and K. Flaherty

N ENGL J MED 371;20 NEJM.ORG NOVEMBER 13, 2014

Mélanome – thérapies ciblées

Synthèse thérapies ciblées

	Taux de réponse globale (%)	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)	Durée de réponse médiane (mois)	Survie à 9 - 12 mois (%)
Vemurafenib	45 - 51	6,2 - 7,3	NA - 17,2	7,3 - 7,5	73 - 65
Dabrafenib	51	8,8	NA	9,2	77
Vem + Cob	68	9,9	NA	NA	81
Dabra + Trametinib	67 - 64	9,3 - 11,4	NA - NA	10,2 - 13,8	85 - 72

- Phase 3 vem + cob / vem
- Phase 3 dab + tra / dab
- Phase 3 dab + tra / vem

Table 3. Adverse Events.*

Event	Dabrafenib plus Trametinib (N = 209)		Dabrafenib Alone (N = 211)	
	Any Grade†	Grade 3	Any Grade†	Grade 3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	199 (95)	66 (32)	203 (96)	72 (34)
Pyrexia‡	107 (51)	12 (6)	59 (28)	4 (2)
Fatigue	74 (35)	4 (2)	74 (35)	2 (1)
Headache	63 (30)	1 (<1)	62 (29)	3 (1)
Nausea	63 (30)	0	54 (26)	3 (1)
Chills	62 (30)	0	33 (16)	0
Arthralgia	51 (24)	1 (<1)	58 (27)	0
Diarrhea	51 (24)	2 (1)	30 (14)	2 (1)
Rash	48 (23)	0	46 (22)	2 (1)
Hypertension	46 (22)	8 (4)	29 (14)	10 (5)
Vomiting	42 (20)	2 (1)	29 (14)	1 (<1)
Cough	34 (16)	0	35 (17)	0
Peripheral edema	30 (14)	1 (<1)	10 (5)	1 (<1)
Pain in a limb	30 (14)	3 (1)	33 (16)	1 (<1)
Decreased appetite	23 (11)	1 (<1)	25 (12)	2 (1)
Abdominal pain	22 (11)	2 (1)	14 (7)	3 (1)
Elevated alanine aminotransferase	22 (11)	4 (2)	10 (5)	1 (<1)
Elevated aspartate aminotransferase	22 (11)	6 (3)	7 (3)	1 (<1)
Constipation	22 (11)	1 (<1)	18 (9)	0
Myalgia	22 (11)	1 (<1)	24 (11)	0
Asthenia	20 (10)	1 (<1)	27 (13)	1 (<1)
Dizziness	20 (10)	0	12 (6)	0
Nasopharyngitis	20 (10)	0	15 (7)	0
Back pain	19 (9)	2 (1)	30 (14)	4 (2)
Dry skin	19 (9)	0	28 (13)	0
Pruritus	17 (8)	0	26 (12)	0
Alopecia	15 (7)	0	55 (26)	0

Fièvre

Asthénie

Nausées

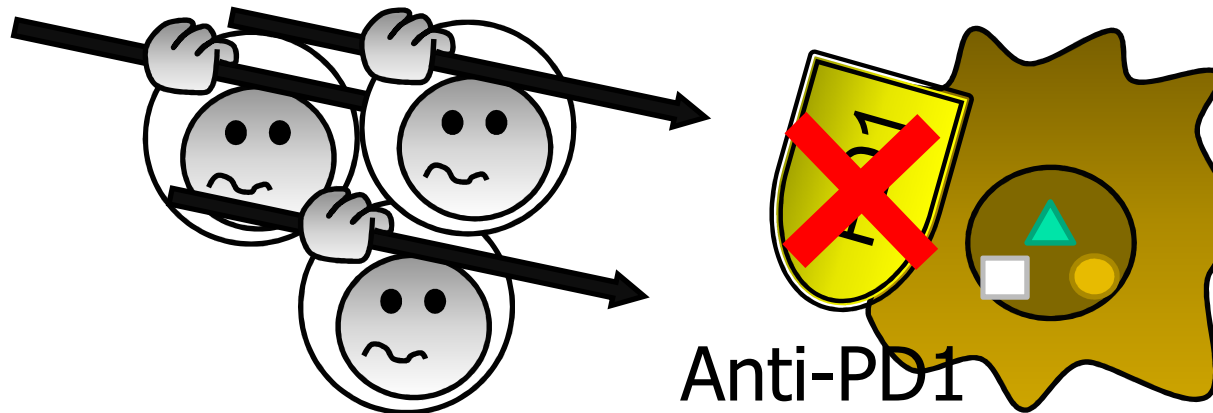
Arthralgies

Diarrhées

Rash

Cytolyse

Immunothérapie : active le système immunitaire



■ Anti-PD1

- KEYTRUDA
Pembrolizumab
- OPDIVO Nivolumab

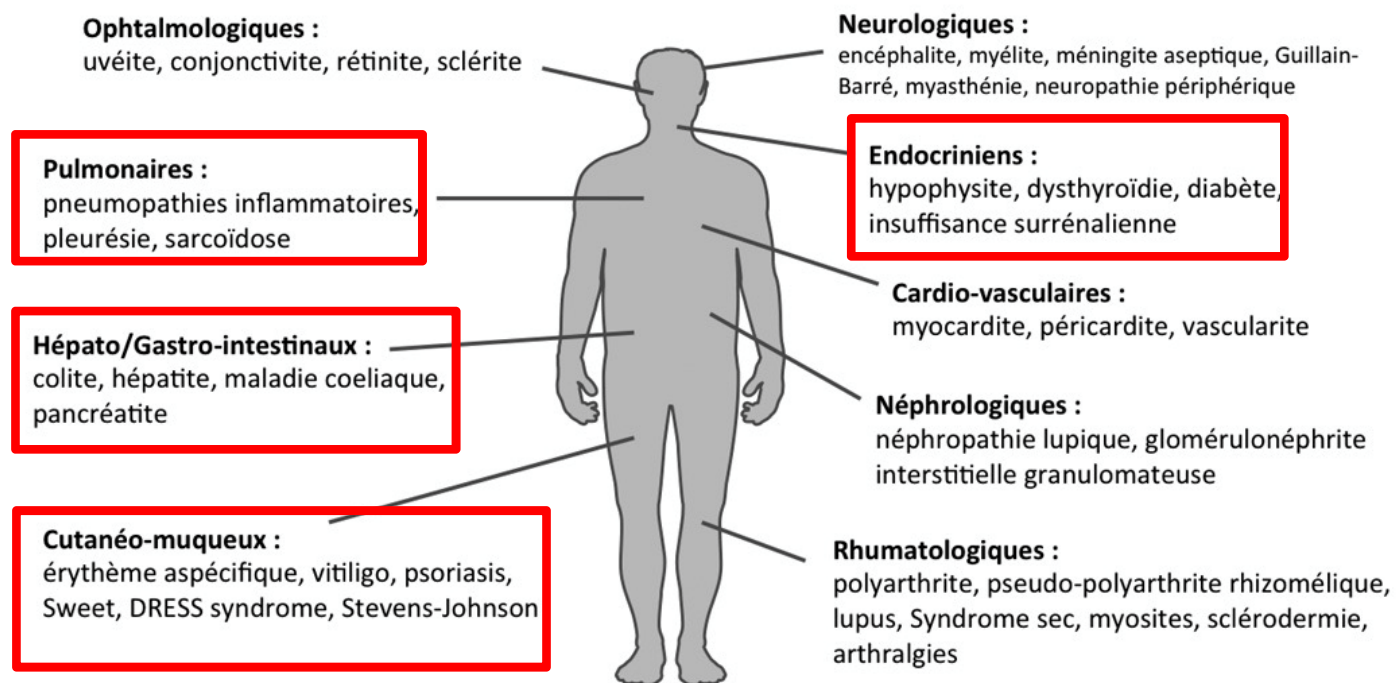
PERFUSION, ACTION LENTE

- Fréquence : 2 à 6 semaines
- Effet prolongé
- Pas/peu d'effet indésirable
 - Thyroïde, vitiligo
 - Rarement : autres organes

Essai CA045-001

Essai BOT112-03

Immunothérapie : Nouveaux EI



Kostine et al, 2017



Boniface et al, 2018

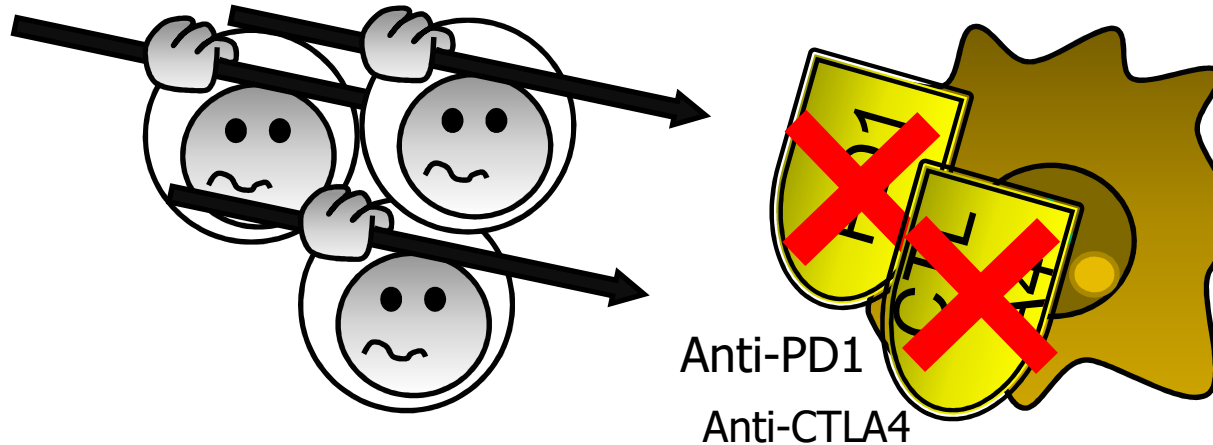
Prise en charge des EI

- Classification selon CTCAE
- En urgence
- Arrêt +/- temporaire
- Corticothérapie
- Hospitalisation
- Geste invasif
- Avis spécialisé
- Biothérapie

Dans tous les cas URGENCE, AVIS SPECIALISE et SURVEILLANCE

CURATIF

Double immunothérapie :



- **Anti-PD1**
 - OPDIVO Nivolumab
- **Anti-CTLA4**
 - YERVOY Ipilimumab

PERFUSION, ACTION RAPIDE

- Fréquence :
 - Ipi + Nivo : 4 cures /3 semaines,
 - puis Nivolumab seul /2 semaines
- **Beaucoup d'effets indésirables**
 - Colite, hépatite, pneumopathie
 - Hospitalisations fréquentes
- Gain d'efficacité

Essai CA045-001

Essai BOT112-03

Essai EORTC 1612-MG

Essai clinique EORTC1612-MG

Double immunothérapie

- 1 ère phase : traitement d'attaque
 - **Ipilimumab + Nivolumab**
 - Intraveineuse
 - 4 cures
 - Toutes les 3 semaines
- 2ème phase : traitement d'entretien
 - **Nivolumab**
 - Intraveineuse
 - Toutes les 2 semaines

3 MOIS

Thérapie ciblée anti-BRAF/MEK

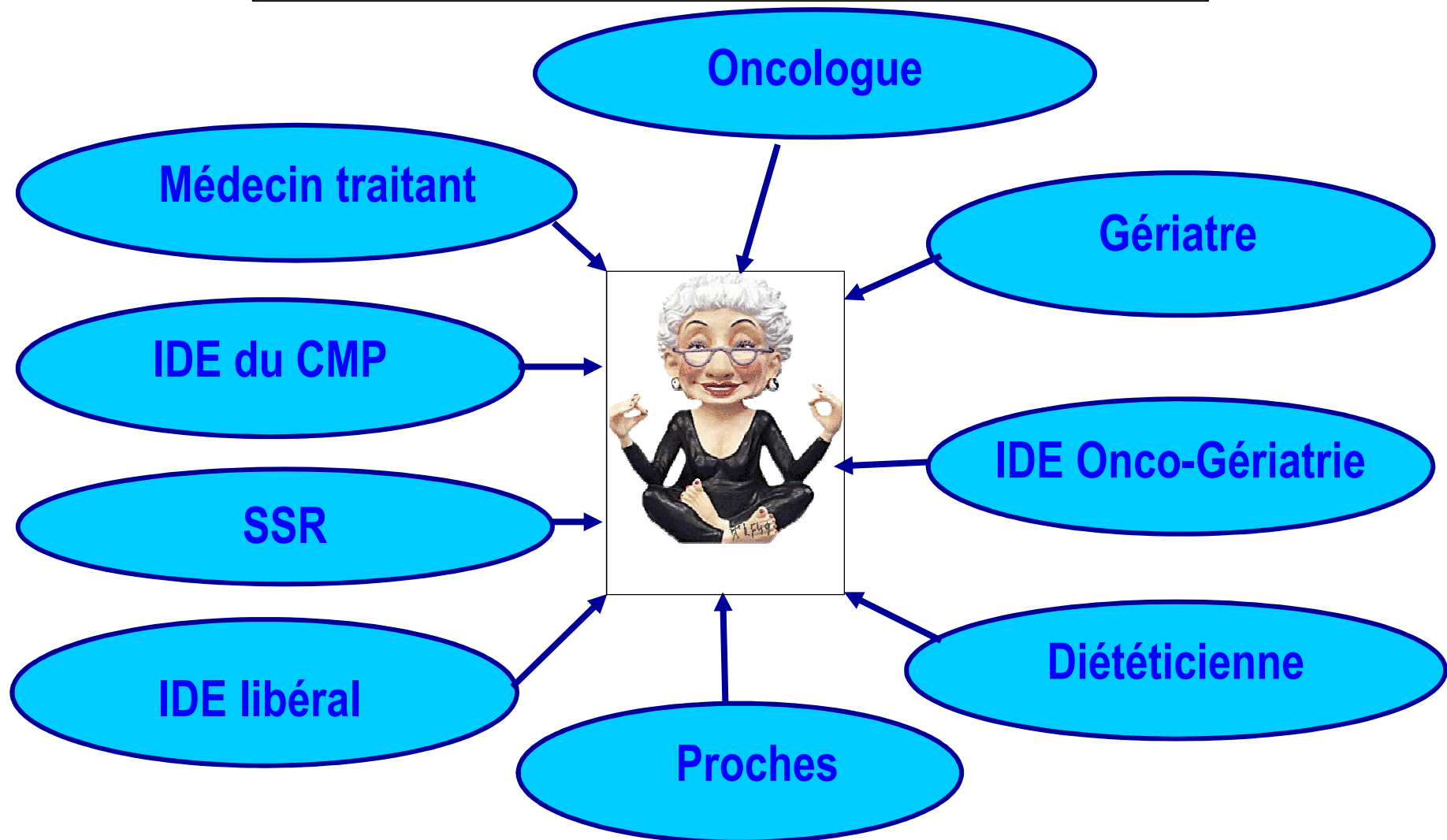
- **Encorafenib + Binimétinib**
- Orale
- Suivi cardiaque et ophtalmo
- 3 mois

PUIS

Double immunothérapie

- 1/ **Ipilimumab + Nivolumab**
- 2/ **Nivolumab**

**Le patient au centre
d'une
prise en charge
multidisciplinaire**



CONCLUSION

- Traitements à bien connaître
- **REALISABLE** chez le sujet âgé avec une bonne efficacité
- **Thérapies ciblées** : doses à manier avec précautions chez sujet âgé
- **Immunothérapies** : vigilance
 - Communication, éducation du patient, du médecin traitant, du pharmacien...

Dans tous les cas : EXAMEN CLINIQUE DERMATOLOGIQUE

- Education du patient à l'**AUTO-INSPECTION/ l'AUTO-DEPISTAGE**
guide de l'autodépistage HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452354/fr/strategie-de-diagnostic-precoce-du-melanome
- Conseils de **PHOTOPROTECTION**, sensibilisation au **dépistage des apparentés**



Dermatoscope et image dermatoscopique



Vidéodermatoscope haute résolution et image en vidéodermatoscopie

Merci

