



**HAL**  
open science

# Analyse rétrospective en “ vie réelle ” de l’intérêt des anti-MEK dans les mélanomes cutanés mutés N-RAS/non-mutés B-RAF en monothérapie ou en association avec l’immunothérapie dans une cohorte nationale

Berin Sila Birgen

## ► To cite this version:

Berin Sila Birgen. Analyse rétrospective en “ vie réelle ” de l’intérêt des anti-MEK dans les mélanomes cutanés mutés N-RAS/non-mutés B-RAF en monothérapie ou en association avec l’immunothérapie dans une cohorte nationale. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04262115

**HAL Id: dumas-04262115**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04262115>**

Submitted on 27 Oct 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par  
**Berin Sila BIRGEN**

Le 02 octobre 2023

Analyse rétrospective en « vie réelle » de l'intérêt des anti-MEK dans les mélanomes cutanés mutés N-RAS/non-mutés B-RAF en monothérapie ou en association avec l'immunothérapie dans une cohorte nationale.

Directeur de thèse : Professeur Olivier DEREURE

**JURY**

Président :

Monsieur le Professeur Olivier DEREURE

Assesseurs :

Madame la Docteure et Maître de Conférences Universitaires, Aurélie DU THANH

Madame la Docteure Anouck LAMOUREUX

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par  
**Berin Sila BIRGEN**

Le 02 octobre 2023

Analyse rétrospective en « vie réelle » de l'intérêt des anti-MEK dans les mélanomes cutanés mutés N-RAS/non-mutés B-RAF en monothérapie ou en association avec l'immunothérapie dans une cohorte nationale.

Directeur de thèse : Professeur Olivier DEREURE

**JURY**

Président :

Monsieur le Professeur Olivier DEREURE, PU-PH

Assesseurs :

Madame la Docteure Aurélie DU THANH, MCU-PH

Madame la Docteure Anouck LAMOUREUX, PH

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HERTAULT Jean	NAVARRO Maurice
ALLIEU Yves	CAMU William	HUMEAU Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	PAGES Michel
ASENCIO Gérard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	PEGURET Claude
ASTRUC Jacques	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PELLISSIER Jacques
AUSSILLOUX Charles	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PETIT Pierre
AVEROUS Michel	COTTALORDA Jérôme	KLEIN Bernard	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LAFFARGUE François	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LALLEMENT Jean Gabriel	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAMARQUE Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LAPEYRIE Henri	REBOUL Jean
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LEROUX Jean-Louis	RIEU Daniel
BANSARD Nicole	DUJOLS Pierre	LESBROS Daniel	ROCHFORD Henri
BILLIARD Michel	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	SAINT-AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BONNEL François	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GODLEWSKI Guilhem	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GRASSET Daniel	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MICHEL François-Bernard	TOUITOU Isabelle
BUREAU Jean-Paul	GUITER Pierre	MION Charles	VIDAL Jacques
	HEDON berbard	MIRO Luis	VISIERS Jean Pierre

**Professeurs Emérites**

**Docteurs Emerites**

ARTUS Jean-Claude	JONQUET Olivier	VOISIN Michel	PRAT Dominique
BASTIEN Patrick	LANDAIS Paul	ZANCA Michel	PUJOL Joseph
BLANC François	LARREY Dominique		
BONAFE Alain	LE QUELLEC Alain		
BOULENGER Jean-Philippe	MARES Pierre		
BOURREL Gérard	MAUDELONDE Thierry		
BRINGER Jacques	MAURY Michèle		
CLAUSTRES Mireille	MESSNER Patrick		
COMBE Bernard	MILLAT Bertrand		
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis		
DAUZAT Michel	MOURAD Georges		
DAVY Jean-Marc	PREFAUT Christian		
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy		
DE LA COUSSAYE Jean-Emmanuel	RIBSTEIN Jean		
GROLLEAU RAOUX Robert	SCHVED Jean-François		
GUERRIER Bernard	SULTAN Charles		
GUILLOT Bernard	TOUCHON Jacques		
HERISSON Christian	UZIEL Alain		

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CANOVAS François	Anatomie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive

HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique



LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUBILLE François	Cardiologie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
SULTAN Ariane	Nutrition
VINCENT Thierry	Immunologie
<b><u>PU-PH de 2ème classe</u></b>	
AYRIGNAC Xavier	Neurologie
BELZEAUX Raoul	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
BERTRAND Martin	Anatomie
BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie



DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DONNADIEU Hélène	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FRANDON Julien	Radiologie et imagerie médicale
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GANDET Thomas	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GELIS Anthony	Médecine physique et de réadaptation
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

##### **2<sup>ème</sup> classe :**

CHAZAL Nathalie (Biologie cellulaire)

MOREAUX Jérôme (Sciences biologiques fondamentales et cliniques)

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

AMOUYAL Michel

#### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

GARCIA Marc

MILLION Elodie

REBOUL Marie-Catherine

#### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

DEBIEN Blaise (Médecine d'urgence)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

#### **MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

MARTRILLE Laurent Médecine légale et droit de la santé

RICHARD Bruno Médecine palliative

#### **MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL  
Valère Génétique

CARRIERE Christian Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel Hématologie ; transfusion

#### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BRET Caroline Hématologie biologique

BROUILLET Sophie Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

CHIRIAC Anca Immunologie

COSSEE Mireille Génétique

FITENI Frédéric Cancérologie ; radiothérapie

GIRARDET-BESSIS Anne Biochimie et biologie moléculaire

HERRERO Astrid Chirurgie viscérale et digestive

LAVIGNE Géraldine Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier Médecine et Santé au Travail

MATHIEU Olivier Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENECéline	Immunologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BERGOUX Anne	Génétique
BOETTO Julien	Neurochirurgie
DESHAYES Emmanuel	Biophysique et médecine nucléaire
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
ENGELMANN Ilka	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOUZI Farès	Physiologie
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude	Parasitologie et mycologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
RANISAVELJEVIC Noémie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction; Gynecologie médicale
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

**Maitres de Conférences des Universités**

**Maitres de Conférences hors classe**

BECAMEL Carine	Neurosciences
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

**Maîtres de Conférences de classe normale**

CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
HERVE ANDRE Emilie	
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

**Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

**MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David  
OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice  
CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

BADIN Mélanie  
CAMPAGNAC Jérôme  
LOPEZ Antonio  
MINET Mathilde  
PAVAGEAU Sylvain  
SERAYET Philippe

### Praticiens Hospitaliers Universitaires

CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
GAVOTTO Arthur	Pédiatrie
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
POULEN Gaetan	Neurochirurgie
ROCH Benoît	Pneumologie, addictologie
URSIC BEDOYA José	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie



### PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BRISOT Dominique	FAURE Elsa	MARTIN Lucille	SEGURET Fabienne
AGUILHON Sylvain	BRONER Jonathan	FILLERON Anne	MATTATIA Laurent	SENESSE Pierre
AKKARI Mohamed	CAIMMI Davide Paolo	FILLOLS Mélanie	MEROUEH Fadi	SERRE Jean-Emmanuel
ALRIC Jérôme	CARR Julie	FOURNIER Philippe	MEYER Pierre	SKALLI El Medhi
AMEDRO Pascal	CARTIER César	GAILLARD Nicolas	MICHEL Moïse	SOLA Christelle
AMOUROUX Cyril	CASPER Thierry	GALMICHE Sophie	MILESI Christophe	SOULLIER Camille
ANTOINE Valéry	CASSINOTTO Christophe	GENY Christian	MORAU Estelle	SOUKSI MEDIONI Isabelle
ARQUIZAN Caroline	CATHALA Philippe	GERONIMI Laetitia	MORQUIN David	STOEBNER DELBARRE Anne
ATTALIN Vincent	CAZABAN Michel	GINIES Patrick	MOSER Camille	TEOT Luc
BADR Maliha	CHARBIT Jonathan	GRECO Frédéric	MOUSTY Eve	THIRION Marina
BAIS Céline	CHEVALLIER Thierry	GROSSIN Delphine	MOUTERDE Gaël	TUNEZ Virginie
BARBAR Saber Davide	CHEVALLIER-MICHAUD Jo	GUEDJ Anne Marie	PERNIN Vincent	VACHIERY-LAHAYE Florence
BASSET Didier	COLIN Olivier	GUYON Gaël	PERRIGALT Pierre François	VERNES Eric
BATIFOL Dominique	CONEJERO Ismael	HEDON Christophe	PEYRON Pierre-Antoine	VIALA Maurice
BATTISTELLA Pascal	CONSEIL Mathieu	HENRY Vincent	PICARD Eric	VINCENT Laure
BAUCHET Luc	CORBEAU Catherine	JAMMET Patrick	PICOT Marie Christine	WAGNER Laurent
BELL Ariane	COROIAN Flavia-Oana	JEDRYKA François	POQUET Héléne	WALTHER LOUVIER Ulrike
BENEZECH Jean-Pierre	COUDRAY Sarah	JREIGE Riad	PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
BENNYS Karim	CUNTZ Danielle	KINNE Mélanie	PUPIER Florence	
BERNARD Nathalie	DARDALHON Brigitte	LABARIAS Coralie	QUANTIN Xavier	
BERTCHANSKY Ivan	DAVID Aurore	LABORDE Caroline	RAFFARD Laurence	
BIBOULET Philippe	DE BOUTRAY Marie	LACAMBRE Mathieu	RAPIDO Francesca	
BIRON-ANDREANI Christine	DE LA TRIBONNIÈRE Xavie	LANG Philippe	RIBRAULT Alice	
BLANC Brigitte	DEBIEN Blaise	LAZERGES Cyril	RICHAUD-MOREL Brigitte	
BLANCHARD Sylvie	DELPONT Marion	LE GUILLOU Cédric	RIDOLFO Jérôme	
BLANCHET Catherine	DENIS Héléne	LEGLISE Marie Suzanne	RIPART Sylvie	
BLATIERE Véronique	DEVILLE de PERIERE Gilles	LE MOINE DONY Marie-Christine	RONGIERES Michel	
BOGE Gudrun	DI CASTRI Alberto	LETERTRE Simon	ROULET Agnès	
BOURRAIN Jean Luc	DJANIKIAN Flora	LOPEZ Régis	RUBENOVITCH Josh	
BOUYABRINE Hassan	FAIDHERBE Jacques	LUQUIENS Amandine	SANTONI Fannie	
BRINGER-DEUTSCH Sophie	FATTON Brigitte	MANZANERA Cyril	SASSO Milène	
BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	FAUCHERRE Vincent	MARGUERITTE Emmanuel	SCHULDINER Sophie	

## I. Remerciements

À Monsieur le **Professeur Dereure**, pour votre soutien à tous les niveaux depuis le début de mon internat ainsi que tout au long de la réalisation de cette thèse. Merci pour votre enseignement, non seulement sur les subtilités de notre belle spécialité mais également dans le domaine de la culture générale. Votre bienveillance envers les internes, votre service et vos patients est très appréciable. Comme dirait Blaise Pascal, « Il est bien plus beau de savoir quelque chose de tout que de savoir tout d'une chose. »

Au **Docteur Du Thanh**, la première personne que j'ai rencontrée dans ce service lors de mon stage de sémiologie en deuxième année et qui m'a donné envie d'en savoir plus sur cette spécialité. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci pour ta passion et ton dévouement pour la pédagogie.

Au **Docteur Lamoureux**, sans qui l'oncodermatologie à Montpellier n'existerait pas. Un exemple de dévouement, toujours au service de ses patients, un médecin impressionnant. Merci pour ton soutien et pour ton écoute qui me font tant de bien.

À Monsieur le **Professeur Meunier**, merci pour votre implication dans notre cursus et pour votre pédagogie.

À Monsieur le **Professeur Bessis**, merci pour tout ce que vous m'avez enseigné sur la dermatologie pédiatrique et inflammatoire.

Au **Docteur Girard**, merci pour le partage de tes connaissances dans le domaine de la dermatologie inflammatoire et des pathologies muqueuses. Merci pour les séances de HIIT très sympathiques lors de mon premier semestre.

Au **Docteur Lesage**, merci pour ta douceur, ta bienveillance envers les autres et les gourmandises que tu partages avec nous en RCP.

À **Laura**, merci pour ton sourire et ton aide pour toutes nos questions en dermatologie pédiatrique.

À **Maéva**, merci pour le partage de tes connaissances, ta passion pour la chirurgie, tes bons conseils, ton écoute et bien sûr pour la relecture de cette thèse. Hâte de ces nombreuses soirées bouffe qui nous attendent avec Louise !

À **Manon**, pour ton soutien lors de mon tout premier semestre de consultation à Montpellier et puis lors de ton clinicat.

À **Quentin**, pour ton amour de la pédagogie et des paillettes et pour ta disponibilité.

À **l'équipe de Nîmes** pour tout ce que vous m'avez appris en si peu de temps.

À **Émilie**, merci d'avoir été beaucoup plus qu'une simple cheffe de clinique ; d'avoir été une amie, un mentor voire une grande sœur. Je n'oublierai jamais notre rencontre et je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as transmis, pour m'avoir fait aimer encore plus la dermatologie et pour tout le reste. Je suis très chanceuse de te connaître et de t'avoir suivi tout au long de ton clinicat.

À **toute l'équipe paramédicale de Saint-Éloi** ; Cathy, Isa, Marjo, Mélanie, les Sandrines, Sophia et tant d'autres dont je ne peux citer les noms ; pour votre efficacité, votre dévouement envers les patients et pour votre soutien aux internes. Nous avons de la chance de vous avoir.

À **Didier Augias**, grâce à qui ma passion pour la chirurgie s'est démultipliée. Merci de m'avoir fait confiance et pour tout ce que tu m'as appris, c'était « trop stylé » ! Merci aussi pour la bonne musique.

À **Marie Fondain**, merci pour ce semestre court mais intense à tes côtés et pour les cours de yoga pendant la pause du midi qui m'ont fait tant de bien.

Merci à la **meilleure promo** de co-internes dont on peut rêver :

Merci à **Louise** d'exister. Merci d'être bien plus qu'une simple co-interne. Tu es devenue pour moi une confidente et un soutien sans faille, dont je ne pourrais plus me passer. Tu es une perle rare, un élément indispensable dans ma vie. Je me sens très chanceuse de t'avoir rencontrée tant sur le plan professionnel que personnel. J'ai su que je t'aimerai dès le premier burrata-frites que nous avons partagé. Je sais que l'avenir nous promet de belles choses à partager ensemble, comme des bons petits plats !

Merci à **Ariane** avec qui j'ai fait mes premiers pas en consultations, qui a illuminé mes journées en stage. Merci pour ta franchise, pour les fou-rires, pour tes messages vocaux que j'adore écouter, qui nous remontent toujours le moral, pour les après-midis papotage pour survivre en HDJ. Merci pour tous les petits repas partagés et les moments de complicité (cf. la fameuse après-midi glace).

Merci à **Marianne** pour ta douceur, tes mots doux et pour me faire tant rire avec tes blagues subtiles et intelligentes. J'espère dans le futur pouvoir retravailler avec toi et entendre au quotidien ton super accent narbonnais qui me manque tant ! J'ai hâte de te faire goûter des vrais mantis maison que je sais que tu vas adorer.

Merci à **Marie D**, qui m'épate avec ses connaissances mais aussi avec ses compétences sportives ! Tu es une personne brillante, qui fait du bien à son entourage. Merci d'être mon amie.

Merci à **Thibaut** pour avoir été un co-interne incroyable et pour ta douceur.

Vous nous manquez, j'ai hâte de vous retrouver autour d'un cocktail et j'ai hâte des futures aventures qui nous attendent.

Merci à **Lola**, ma première co-interne, pour m'avoir accompagné lors de mes premiers pas en tant qu'interne. Merci d'être devenue bien plus qu'une co-interne, merci pour ton sourire et pour ton écoute.

Merci à **Marie F et Charlotte** pour ce court mais intense semestre ensemble, vous avez été un soutien sans faille sur tous les plans ! C'est chouette de travailler avec vous mais aussi de rigoler et de se détendre. À quand l'atelier sushis tant attendu ?!

Merci à **Eva et Benjamin** pour avoir rendu mon retour en HDJ bien plus agréable.

Merci à **Valentine**, de m'avoir donné l'envie de découvrir Tahiti, pour ta personnalité rayonnante et ta gentillesse. J'ai hâte de te retrouver. Merci à **Angèle** de me faire rire et m'aimer malgré mon grain de folie que tu partages avec moi. Le futur de l'oncodermatologie est en sécurité entre vos mains ! Merci à **Célia** de tout ce que tu fais pour que nous puissions nous épanouir pendant notre internat.

Merci à **David et Gaele** pour votre bonne humeur constante malgré les jours parfois difficiles en hospitalisation. J'espère un jour pouvoir travailler avec vous !

Merci à **Aude, Rémi, Dorian et Séverin** pour les soirées improbables. Merci à **Léo-Paul** pour le partage de tes connaissances impressionnantes en dermatologie. Merci de m'avoir appris à lire les ECG lors de mon stage d'externe en psychiatrie.

À **l'équipe de la Réunion**, merci au **Professeur Bertolotti** de m'avoir permis de vivre ce semestre incroyable. À **Élisa, Alicia, Albane et Marc** ; merci à vous de m'avoir fait vivre un semestre inoubliable, si riche à la fois intellectuellement et sur le plan personnel. Vous me manquez. Je suis impatiente de vous retrouver aux prochaines JDP. Merci à **Marie et Cindy**, pour votre efficacité, votre bonne humeur constante et vos conseils pour la découverte de l'île intense. Merci à **Antoine**, le co-interne de rêve, pour tes connaissances infinies du Saurat, pour les fou-rires et le soutien au quotidien. Hâte de notre future soirée réunionnaise accompagnée de tartare à volonté et de karaoké !

Merci à **Gözde**. Gozdaskim, herhalde beni en iyi anlayan insanlardansin. Bu son 10 yili sen olmadan hayal edemiyorum. Ikimizle gurur duyuyorum. En zor anlarimda yanimda oldugun icin tesekkurler. Iyi ki Paces'in o ilk gununde seni tanimisim.

Merci à **Dasha**, pour ton authenticité et ta franchise, merci de nous faire toujours plier de rire. J'admire ta force dans des situations pour la plupart inimaginables. Merci askim d'avoir été un pilier de ma vie montpelliéraine ces 10 dernières années !

Merci à **Zeynep Melis**. Zebis, aramiza giren kilometreler ve yillara ragmen hala en yakin arkadasimsin. Seni cok ozluyorum, hep aklimdasin. Ailemin ve benim kopmaz bir parcasisin. Senin yaninda buyudum ve bugun oldugum kisiye donustum. Beraber yasadiklarimizi kelimelelere dokmeye bu sayfalar yetmez. Bana en basindan beri inandigin icin tesekkurler.

Merci à **Vadi**, ilk arkadasim, kardesim. Merci à **Dilan**, biricik koalam. Her seferinde sanki dun ayrilmisiz gibi devam edebilen bu arkadaslik icin sizlere tesekkur ediyorum. Siz benim icin arkadastan otesiniz.

Merci à **Cagan**. Sana olan sevgimi tarif etmek zor, kalbimde ozel bir yerin var Cavaskim. Bu uzun ve mesakkatli tip egitimini senin yaninda yapmis olmayi cok isterdim.

Merci à **Nisan**. O zor ve yalniz ilk senelerdeki destegin icin sana tesekkur ediyorum. Seninle voleybol oynamayi cok ozluyorum !

À tous **mes professeurs et à mon école, Lycée Tefik Fikret** qui ont fait de moi qui je suis aujourd'hui, que je ne pourrais jamais assez remercier. Tesekkurler ilk ogretmenim, **Suheyla** ogretmen; bana disiplini ogreten **Nigar** hocam ; ogretmenden ote **Sureyya** hocam.

Merci à Madame **Parra**, Madame **Aysun**, Monsieur **Tarik**, Monsieur **François** et les autres ; de m'avoir appris cette difficile mais belle langue que je parle au quotidien depuis 10 ans. Merci de m'avoir encouragée dans cette effrayante mais belle aventure française.

Merci aux **Tacos**, mes meilleures amies, mes confidentes, pour tous les moments que nous avons partagés et que nous partagerons ! **Sarah**, ma sœur de faluche et au-delà, ma meilleure amie de l'externat. Tu fais partie intégrante de ma vie et de qui je suis. Il faudrait plusieurs pages pour raconter toutes nos aventures (je suis quand même obligée de citer la fameuse soirée ronéo...), tous les moments partagés au quotidien pendant des années. Je suis heureuse de continuer à partager des moments inoubliables avec toi. Quelle chance j'ai de t'avoir rencontrée en salle bleue ! Tu resteras pour toujours ma Sabo ! **Pauline**, ma Paupi, tu es une personne formidable, lumineuse et généreuse. Merci pour le soin que tu apportes à tes amis, c'est une chance d'avoir cette source de chaleur et de gentillesse dans notre vie. Tu es un médecin formidable et une amie fidèle. Merci de m'avoir accueillie bras ouverts les premiers jours de l'internat. Merci de rester à mes côtés depuis toutes ces années. **Maureen**, ma Maumau, merci pour ta passion, ta soif de vivre et de toujours garder le sourire. Tu es un exemple d'optimisme invincible. Merci d'avoir été ma compagne de D4 et ma voisine de bureau mais bien plus que ça ; une confidente et une amie lumineuse. Tu fais partie de toutes les folles aventures de mon externat, que je n'imaginerais pas sans toi. J'ai hâte de continuer à fêter la vie avec toi !

Je vous aime mon tacos 4 viandes préféré !

Merci aux **Fistiks**, pour tous nos voyages de folie, au pays du yaourt et pas que ! Merci à vous tous de m'avoir fait confiance et de m'avoir suivie même aux coins perdus de la Turquie. Vous avez rendu mon externat riche en émotions, en aventures, en rires et en soirées inoubliables. Vous avez constitué ma seconde famille. Je vous aime comme j'aime les iskenders (et ça, ce n'est pas rien). Merci à **Julien Perchou**, d'être « par hasard » né le même jour que moi, de m'avoir fait découvrir le taboulé version française, de partager mon grain de folie, de me faire rire... Je ne saurai te remercier assez pour toutes ces années d'amitié, pour ton accueil au Penta et dans ton cœur. Merci d'avoir été là depuis le début de ce long chemin de l'externat. Merci à **Noémie**, de m'avoir soutenue lors des moments difficiles de ma vie, je ne saurai te remercier pour toute ton aide. Souvenons-nous surtout des bons moments ; merci d'avoir été mon binôme de corpo, merci pour les soirées improbables aux congrès (et pas que) et merci de partager la passion du voyage et de la bouffe avec moi, merci pour les séances de vélo elliptique et merci de corriger mes fautes de français (On dit un fenêtre, n'est-ce pas ?). « Tu es dans ma tête ». Merci à **Sonia** pour ta douceur, pour partager avec moi tes connaissances et ta passion en botanique. Mention spéciale pour toi qui te dévoue à conduire le futur voilier de voyage des Fistiks. Merci à **Olina**, qui m'impressionne depuis tant d'années avec sa force et sa détermination. Merci à vous deux pour votre côté épicurien, en quête de la bonne nourriture, de la bonne littérature et de la bonne musique, merci pour tous ces moments partagés autour d'innombrables chaï-lattes et pour ces discussions profondes sur le sens de la vie.

Merci à ma marraine **Léa** « Savaaaaat » et à mon parrain **Thomas** « Monsieur Patate », pour votre soutien pendant tout l'externat et pour m'avoir fait vivre une des meilleures soirées de ma vie. Merci à **Pierre** d'être le meilleur des filleuls dont on peut rêver et d'être bien sûr bien plus que cela, un ami, un confident. Merci aussi d'avoir multiplié par 10 le nombre de Incomings ! (PS. Je pense à toi à chaque fois que j'écoute Hugo Kant et Sleepy Koala!)

Merci à tous mes amis avec qui j'ai eu la chance de partager l'aventure de l'externat ; allant du tutorat à la corpo, de l'intégration aux manades, aux skimedts et aux galas. Merci à vous tous pour l'apprentissage des chansons kitchs, de la culture et du savoir-vivre français. Nous avons bien rigolé ! Merci **Jojo** et **Alicia** (ma jumelle pour certains), pour votre épicurisme, je sais que nous allons partager de belles choses ensemble. Merci à **Adrien**, pour ta gentillesse infinie. Merci à **Marie S** pour tout ce qu'on a partagé et merci à ta famille pour leur bienveillance, leur gentillesse, pour m'avoir ouvert les bras. Merci à **Marie W** pour qui tu es, pour avoir partagé l'aventure de la D4 avec moi. Merci à **Blanche**, pour ton rire, ton humour, ta chaleur, pour les samossas partagés

à la Réunion. Merci à **Antoine** « kitkat », pour toutes nos soirées bien drôles. Merci à **Léa** (ma binôme RM), **Julie F**, **Justine**, **Chloé**, **GGP**, **Cham**, **Julie T** pour cette aventure associative !

Merci à **toute la famille SCI Cévennes**, qui m'a accueillie les bras grands ouverts et m'a fait découvrir un monde formidable jusqu'alors inconnu. À **Antoine**, **Mélanie**, **Allan**, **Nathan**, **Simon**, **Élise...** Hâte de nos futurs projets! Merci à **Clara** pour les fou-rires innombrables et les discussions cœur ouvert mais pas merci pour les gants d'alien ! Merci à **Anouck et Zoé**, pour la sincérité de vos rires et votre ouverture d'esprit. Merci à **Wissem** d'être une des rares personnes à comprendre cette dualité dont nous avons longuement parlé, que j'apprends à voir comme une richesse à force d'en discuter. Merci à **Vincent**, **Jade**, **Thibault**, **Lina et aussi Sultana**, la famille aixoise que je suis si heureuse de connaître et d'appeler mes amis !

Merci à **Marion**, je suis si contente de t'avoir rencontrée et de te redécouvrir dernièrement, tu es pour moi un grand soutien sur tous les plans, toujours à l'écoute. C'est un plaisir de passer du temps avec toi, que cela soit au cours d'une séance de yoga ou en train de manger un pad thaï à 3 heures du matin au Modem. Tu as une place spéciale dans mon cœur et cela n'est pas par hasard. Je t'aime fort !

À la famille Jans ; merci à **Axel**, pour le bout de chemin que nous avons parcouru ensemble, qui m'a tant appris, à **Sandra** pour ta force et ton soutien sans faille après toutes ces années. À **Pouchka** et **Mouchka** et tout le reste de la famille pour m'avoir accueillie à bras ouverts !

À la famille Ravet ; **Pierre et Nanou**, merci de me faire sentir comme partie intégrante de votre famille, pour votre accueil sans faille et votre amour. À **Margaux**, merci de partager avec moi la passion de la littérature, des chats et bien plus. Quelle chance j'ai de vous appeler famille !

À **Jeanne**, ma sœur jumelle, nous nous sommes bien trouvées toutes les deux, n'est-ce pas ? Je ne pourrais rêver d'une meilleure belle-sœur. Merci de m'avoir donné l'honneur d'être ton futur témoin et merci de faire partie de ma famille.

À **Alexis**, enistem. Merci pour tes câlins revivifiant, pour ta bienveillance et merci d'être au-delà de la famille ; un ami. Iyi ki varsin.

À **Chloé**, la plus douce et aimante. Merci de m'aimer et de m'accepter comme je suis, merci de rester à jamais dans ma vie.

À **Mamie Thérèse**, merci pour me faire sentir aimée comme ta petite fille.

À **Sophie**, merci pour tes discours de soutien qui font réfléchir et qui font du bien. Tu es un exemple d'abnégation.

À **Florence**, merci pour m'avoir accueillie dans cette famille avec tant d'amour et de bienveillance. Merci de me faire sentir entourée et soutenue. Merci pour ta force unificatrice sur ta famille. Je ne pourrais rêver d'une meilleure belle-mère. Merci pour ta relecture de cette thèse !

Merci à toute la **grande famille Choupinou**, ma seconde famille. Un havre de paix où vous m'accueillez toujours à bras ouverts. Je vous aime !

À **Bastien**, merci pour tout l'amour que tu donnes à ma sœur qui la rend si heureuse. Je suis ravie de t'avoir dans ma famille et j'ai hâte de te connaître de mieux en mieux.

À **ma famille** ; aileme tesekkurler.

À **mes grands-parents. Nermin**, anneannem ve **Sadrettin**, dedem. Bana okuma, ogrenme, bilim ve calisma sevginisi siz asiladiniz. Sizin torununuz olarak bu dunyaya gelmis olmak buyuk bir sans. Anneannecigim, seni zaman gectikce daha da yakindan tanimak beni cok mutlu ediyor. Senin tatliligin, cana yakinligin ve kosulsuz sevgin kalbimi isitiyor. Iyiki varsin, iyiki yanimizdasin. Gunumu guzellestiren tatli mesajlarin icin tesekkurler. Dedecigim, keske bu gunleri sen de gorebilseydin. Benimle gurur duyardin, biliyorum. Hayatimda tanidigim en zeki ve merakli insandin. Seninle daha cok anilar paylasmis olmayi isterdim.

À **ma tante**, Engin. Teyzecigim, genc yasta bizden ayrilmis olsan da kalbimde ve aklimde yerin ve anin hala taptaze. Biz hala senin civcivleriniz. Seni daha da yakindan tanimis olmayi, seninle sohbet etmeyi, senden hayati ogrenmeyi cok isterdim. Umarim oldugun yerde huzurlusundur.

À **ma sœur, Birce**. Artist ruhlu kedim. Biraskim. Diger yarim. Sen benim bedava arkadasimsin.

Sensiz bir hayat ne kadar sikici olurdu, hayal etmek bile istemiyorum. Iyi ki bu dunyaya kardes olarak gelmisiz. Seninle buyudum ve buyumeye devam ediyorum. Seninle ve basardiklarinla gurur duyuyorum Bircaskim. Bana olan destegin, sonsuz sevgin ve guvenin ve ayni zamanda ilk ve tek ev arkadasim olmus oldugun icin tesekkurler. Seni cok seviyorum. Ilerideki seruvenlerimizi iple cekiyorum. Hayatinin sonuna dek yanindayim.

Iyi ki varsin.

À quand le prochain voyage ?

À **mes parents, Melodi**, ve **Nejdet**. Kelimeler size olan minnettarligimi anlatmaya yetmez. Siz olmasaydiniz bugun burada olamazdim, olamazdik. On goruslulugunuz, bana olan guveniniz, inanciniz ve fedakarliklariniz icin size ne kadar tesekkur etsem az. Zor bir yolculuk oldu ama bunlara degdi. Sizi ozluyorum ama biliyorum ki kalplerimiz beraber atiyor. Sizleri cok seviyorum.

**Annem**, kimonom, Melokim, kosulsuz ve limitsiz anne sevgisini bana tattirdigin icin tesekkurler. Hayatimda tanidigim en zeki insanlardansin, seninle ve basardiklarinla, cesaretle gurur duyuyorum minik mimarim. Iyi ki beni dogurmussun, iyi ki varsin.

Sensiz hayat cok bayat. SCS !

**Babam**, patim, pataskim. Sen doktor olmasaydin ben bu meslegi secer miydim bilmiyorum. Sen benim icin bir idol, bir rol modelsin. Senin insan sevginle buyudum, "bir dunya vatandasi" oldum. Beni en iyi anlayan insanlardansin.

"Ben hayatta en cok babami sevdim".

Ailem, iyi ki varsiniz, kelimeler yetmiyor size olan minnettarligimi ve sevgimi anlatmaya.

Sizi seviyorum !

À **Julien**, sevgilim.

Tu es ma définition de “aşk ».

Mon meilleur ami, mon plus grand soutien.

Merci pour tout ce que tu m’apprends.

Merci de me tirer vers le haut et de me rendre meilleure.

Nos différences sont une force. Notre ressemblance sur l’essentiel fait notre lien.  
Nous nous complétons.

Merci d’être mon compagnon de voyage, dans tous les sens du terme.

Hâte de l’aventure qu’est la vie qui nous attend.

Merci pour tout. Tesekkurler.

Seni seviyorum.



## II. Sommaire

I.	Remerciements.....	17
II.	Sommaire.....	24
III.	Abréviations.....	26
IV.	Introduction.....	28
1.	L'épidémiologie des cancers cutanés et notamment du mélanome .....	28
1.1.	Incidence et mortalité .....	28
1.2.	Facteurs de risque .....	28
1.3.	Prévention .....	29
2.	Le diagnostic et l'histopathologie du mélanome .....	30
2.1.	Quand suspecter un mélanome ? .....	30
2.2.	L'histopathologie du mélanome .....	30
3.	La pathologie moléculaire du mélanome .....	31
3.1.	Les altérations génétiques en fonction du type de mélanome.....	32
3.2.	La biologie moléculaire pour le diagnostic de malignité des lésions mélanocytaires.....	32
3.3.	La voie de signalisation RAS - RAF - APK.....	33
3.3.1.	La mutation BRAF.....	34
3.3.2.	La mutation RAS.....	34
3.3.3.	Autres mutations moins fréquentes.....	35
3.4.	La voie de signalisation PI3K.....	35
4.	La stadification du mélanome cutané .....	36
4.1.	Classification TNM .....	36
4.2.	Les stades cliniques (I, II, III et IV) .....	37
5.	Le pronostic du mélanome.....	38
6.	La prise en charge du mélanome .....	39
6.1.	La prise en charge de la tumeur primaire .....	40
6.2.	La technique du ganglion sentinelle (Sentinel lymph node biopsy ou SLNB) .....	40
6.2.1.	En cas de négativité de la technique du ganglion sentinelle .....	41
6.2.2.	En cas de positivité de la technique du ganglion sentinelle .....	41
6.2.3.	Nouvelles perspectives de traitement adjuvant .....	42
6.2.4.	En cas d'atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique .....	42
6.3.	La place de la radiothérapie dans la prise en charge du mélanome cutané .....	42

6.4. Les traitements systémiques dans les mélanomes avancés .....	43
6.4.1. L'immunothérapie.....	43
6.4.2. Les thérapies ciblées.....	43
6.4.3. La chimiothérapie.....	44
7. L'utilisation des traitements anti-MEK pour les mélanomes mutés NRAS .....	45
8. L'immunothérapie et l'anti-MEK dans les mélanomes mutés NRAS .....	48
9. Les futures perspectives de la prise en charge des mélanomes mutés NRAS .....	50
V. Article scientifique: Retrospective analysis in a real-life setting of the impact of targeted anti-MEK therapies in N-RAS mutated/B-RAF wild type cutaneous melanomas in monotherapy or in combination with immunotherapy in a nation-wide cohort.....	52
Abstract.....	53
Introduction.....	54
Materials and Methods.....	54
Results.....	56
Discussion.....	63
Supplemental Material.....	66
VI. Bibliographie.....	72
VII. Annexes.....	76
VIII. Serment.....	80
IX. Résumé.....	81

### III. Abréviations

CBC : Carcinome basocellulaire

CE : Carcinome épidermoïde

UV : Ultraviolet

SPF : Sun protection factor

SSM : Superficial spreading melanoma

CSD : Cumulative solar damage

IHC : Immunohistochimie

RAF : Fibrosarcomes à accélération rapide

RAS : Rat sarcoma protein

NF1 : Neurofibromatose 1

PRAME : Preferentially expressed Antigen in Melanoma

FISH : Fluorescence in situ hybridation

MITF: Microphthalmia-associated transcription factor

MAPK : Protéine kinase activée par les mitogènes

RTK : Récepteurs tyrosine kinases

MEK: Kinase du récepteur extracellulaire MAPK

ERK : Kinase régulée par le signal extracellulaire

PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase

NRAS: Neuroblastome humain RAS

TIL : Tumor infiltrating lymphocytes

GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales

AJCC : American Joint Committee on Cancer

LDH : Lactate deshydrogénase

SNC : Système nerveux central

ICI: Check-point inhibitor

PD-L1: Programmed- death ligand 1

SLNB : Sentinel lymph node biopsy

TMB : Tumor mutational burden

CPK : Créatinine phosphokinase

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

HLA: Human Leukocyte Antigen

PFS : Progression-free survival

OS : Overall survival

ORR : Overall response rates

DCR: Disease control rate

CR : Complete response

PR : Partial response

SD : Stable disease

CNS: Central nervous system

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

AE: Adverse events

ULN : Upper limit of normal

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

## IV. Introduction

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents chez l'Homme, notamment dans les populations dites « à peau claire ». Ils peuvent dériver des kératinocytes, correspondant à des carcinomes. La transformation maligne des mélanocytes, cellules provenant du neuroectoderme, aboutit à des mélanomes. Les carcinomes cutanés les plus fréquemment rencontrés sont les carcinomes basocellulaires (CBC) et les carcinomes épidermoïdes (CE). Les mélanomes peuvent être d'origine cutanée, muqueuse ou uvéale. D'autres cancers cutanés moins fréquents existent, comme le carcinome de Merkel, le dermato fibrosarcome et les cancers annexiels.

### 1. L'épidémiologie des cancers cutanés et notamment du mélanome

#### 1.1. Incidence et Mortalité

À cause de leur fréquence et de leur caractère moins agressif que le mélanome, les cas de carcinomes ne sont généralement pas enregistrés dans les registres statistiques, rendant l'estimation de leur incidence plus difficile. Aux États-Unis, le nombre de carcinomes cutanés est estimé à plus d'un million par an, dont 20-30% correspondent à des CE et 70-80% à des CBC. (1) Ces 70 dernières années, l'incidence du mélanome est aussi en augmentation, surtout dans les populations caucasiennes. Les incidences les plus élevées de mélanome sont rapportées en Australie et en Nouvelle Zélande. En Australie, l'incidence standardisée par l'âge (WHO) en 2020 était de 4,1/100,000/an pour les hommes et de 1,8/100,000/an pour les femmes. (2) En Europe, les incidences sont variables en fonction des régions, l'Europe du Nord et de l'Est étant les régions les plus touchées. Les pays du bassin méditerranéen et l'Europe de l'Ouest ont des taux d'incidence moins élevés. En France, le nombre estimé de nouveaux cas de mélanome en 2020 était de 16 449. (3)

Le mélanome constitue uniquement 2% des cancers cutanés mais correspond au cancer cutané le plus mortel. Le taux de mortalité du mélanome évolue avec le temps. Ce dernier a fortement augmenté jusqu'aux années 1980-90 aux États-Unis, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande, pour se stabiliser ensuite, surtout dans les populations les plus jeunes. (4) En France, en 2020, le nombre estimé de décès par le mélanome était de 2 125. Ce chiffre, estimé au sein de l'Union Européenne, était de 16 488 la même année. (3)

#### 1.2. Facteurs de risque

L'implication de la radiation ultra-violette (UV) est bien connue de nos jours dans la carcinogénèse cutanée mélanocytaire et non mélanocytaire. La majorité de l'exposition aux UV chez l'Homme est secondaire à la radiation solaire. Cette dernière est composée des UV, de la lumière visible et de la lumière infrarouge. La radiation UV solaire est composée des UVA (95%),

des UVB (5%) et des UVC (qui n'atteignent pas la surface terrestre). Ces derniers sont responsables de dommages directs au niveau des cellules et d'altérations du système immunitaire. Les UV provoquent des mutations au niveau de l'ADN (transition de la cytidine vers la thymidine et formation de dimères de cyclobutane pyrimidine). Ces mutations touchent notamment les gènes oncosuppresseurs comme le p53. Les UVA sont surtout impliqués dans la carcinogénèse des cellules souches cutanées et les UVB dans les dommages directs au niveau de l'ADN. (5)

Le phototype est aussi un des principaux facteurs de risque. Chez les personnes à peau foncée, la quantité de mélanine dans les mélanosomes est plus importante, filtrant jusqu'à deux fois plus d'UVB comparées aux personnes à phototype clair, conférant un SPF (Sun protection factor) inhérent à la peau jusqu'à 13,4. (5)

Parmi les autres facteurs de risque modifiables, l'immunosuppression mérite d'être citée, notamment pour les cancers cutanés non mélanocytaires. Les radiations ionisantes, la consommation de tabac et d'alcool ont également été démontrées comme facteurs de risque pour les carcinomes.

Parmi les facteurs de risque non modifiables, on pourrait citer le phénotype cutané (la couleur de la peau, des cheveux et des yeux, les éphélides, le nombre de nævus), le syndrome de nævus atypique, l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux de cancer cutané et le génotype (les variants de CDKN2A ou autres, les génodermatoses comme le Xeroderma Pigmentosum etc.). (6)

Une partie des mélanomes cutanés sont héréditaires. Plusieurs mutations germinales ont été mises en évidence pour ces derniers, notamment la perte du CDKN2A, les mutations de CDK4, MITF et BAP1. D'autres altérations génétiques contribuant probablement à l'apparition de mélanomes ont également été découvertes, comme les mutations du MC1R, OCA2, TYR, TYRP1, TERT, APEX1. (6)

### 1.3. Prévention

Les objectifs de la prévention des cancers cutanés sont de limiter le nombre de décès dus à la maladie et la morbidité en réduisant l'incidence, de renforcer le dépistage et donc la détection des cancers cutanés à des stades moins avancés et d'augmenter la qualité de vie des patients. Aux États-Unis, 95% des cancers cutanés ont été attribués aux facteurs de risque modifiables. (7)

L'exposition aux UV est le facteur de risque le plus important et le plus accessible pour la prévention primaire. La protection physique (la protection vestimentaire à l'échelle individuelle et l'urbanisme à l'échelle populationnelle) est l'un des piliers de cette prévention primaire. Plusieurs études ont démontré l'efficacité d'une protection topique par l'utilisation rigoureuse d'écrans solaires dans la prévention des cancers cutanés. (8),(9),(10) Le consensus est d'utiliser un écran

solaire de large spectre, SPF min. 15, résistant à l'eau, sur les zones photo-exposées, 15-20 minutes avant l'exposition et de renouveler l'application toutes les deux heures. (5)

Les changements comportementaux constituent également un pilier important de la prévention des cancers cutanés. L'information et l'éducation sur les risques de la photo exposition et les changements politiques et environnementaux sont primordiaux.

## 2. Le diagnostic et l'histopathologie du mélanome

### 2.1. Quand suspecter un mélanome ?

Dans la pratique clinique, deux algorithmes permettent aux praticiens de suspecter une lésion mélanocytaire maligne devant une lésion pigmentée. La règle du « vilain petit canard » vise à identifier la lésion pigmentée qui est différente des autres. L'autre règle est le moyen mnémotechnique « ABCDE ». A correspond à l'asymétrie, B aux bords irréguliers, C à la couleur (présence de 3 couleurs ou plus), D au diamètre supérieur à 6 mm et E à l'évolution ; ce dernier étant le critère le plus significatif. La dermoscopie ou la microscopie de surface ou « microscopie en épiluminescence » permet parfois d'orienter le diagnostic et d'augmenter la précision d'une suspicion clinique. Dans tous les cas, l'exérèse marginale de toute lésion suspecte de mélanome est recommandée en première intention pour poser un diagnostic avec certitude. (11)

### 2.2. L'histopathologie du mélanome

Le diagnostic du mélanome, malgré les avancées en matière de génomique reste l'examen histopathologique. Le mélanome est secondaire à la transformation maligne des mélanocytes, cellules dérivant du neuroectoderme, contenant les mélanosomes chargés de mélanine (pigment à l'origine de la couleur de peau).

La majorité des mélanomes apparaissent de novo. Seulement une minorité d'entre eux apparaissent secondairement à la transformation maligne d'un nævus commun ; ce risque étant estimé à 1/33000/an. (12) L'utilité de l'exérèse des nævus communs pour la prévention des mélanomes est donc controversée, d'autant plus que, même chez des sujets avec des syndromes de nævus atypiques, les mélanomes apparaissent surtout en peau saine et non pas sur des nævus préexistants.

Une première classification histologique a été proposée par Clark dans les années 60, suivant la « théorie biphasique » de la croissance des mélanomes. Le mélanome se développerait avec une première phase de croissance horizontale intra-épidermique au-dessus de la jonction dermo-épidermique, sans risque de métastase. La croissance se poursuivrait alors avec une phase radiale micro-invasive au niveau du derme superficiel pour aboutir enfin à la phase de croissance verticale invasive, pénétrant en profondeur dans le derme, à haut risque de métastase. Quatre types

histologiques du mélanome ont été proposés dont 3 partagent en commun la première phase de croissance horizontale lentigineuse ; le SSM (superficial spreading melanoma), le mélanome acral lentigineux et le mélanome de Dubreuilh (ou lentigo malin). Le mélanome nodulaire a été décrit comme ayant une phase de croissance d'emblée verticale. (13)

Bien qu'indispensable, l'histologie seule ne suffit plus à classer les différents types de mélanome ; les caractères épidémiologiques, cliniques et génétiques sont aussi utilisés. Le CSD (cumulative solar damage), soit l'élastose solaire associée à l'exposition aux UV est utilisé selon la dernière classification de l'OMS datant de 2018 pour mieux définir les types de mélanome. Le groupe « Low CSD » contient le variant histologique le plus fréquent soit le SSM. Le groupe « High CSD » contient les mélanomes de type lentigo malin (ou mélanome de Dubreuilh) et les mélanomes desmoplastiques. Le groupe « Non CSD » contient les mélanomes acro-lentigineux, les mélanomes sur nævus congénital, les mélanomes sur nævus bleu, les mélanomes de type Spitz, les mélanomes muqueux et les mélanomes uvéaux. Les mélanocytomes sont des tumeurs intermédiaires avec un risque faible de transformation vers un authentique mélanome. (12), (14)

Au-delà de l'histologie standard, l'immunohistochimie (IHC) est une aide précieuse pour le diagnostic de mélanome en utilisant les marqueurs de différenciation mélanocytaire. Le plus sensible de ces marqueurs est la protéine S100, mais ce dernier a une spécificité moins remarquable car il marque également, entre autres, les myoépithéliomes et les cellules de la gaine nerveuse. Il faudrait donc combiner plusieurs marqueurs pour augmenter sa spécificité, dont le Melan-A, la tyrosinase ou le HMB-45. Le P75 peut être un marqueur sensible mais très peu spécifique. Le HMB45 est un marqueur moins sensible mais beaucoup plus spécifique, marquant une glycoprotéine pré-mélanosomale au niveau du cytoplasme. Le Melan-A est une protéine cytoplasmique de différenciation mélanosomale, reconnue par les lymphocytes T. Sa sensibilité et sa spécificité sont proches de celles du HMB-45. KI-67, un marqueur de prolifération cellulaire est utilisé pour différencier les nævus communs et les mélanomes de manière générale, mais ce dernier pourrait également être augmenté quand un nævus commun est traumatisé. De nouveaux marqueurs sont actuellement en cours d'étude, notamment le TRP-1 et 2, PNL2, SM5-1, melanocortin-1, MUM-1 etc. (15)

### 3. La pathologie moléculaire du mélanome

Le mélanome comporte plusieurs altérations génétiques, déjà étudiées et largement décrites dans la littérature. Ces dernières activent plusieurs voies de signalisation au niveau cellulaire, aboutissant à une prolifération non contrôlée des cellules tumorales.

Une classification du mélanome cutané en fonction du génotype a été proposée, en 4 groupes : le groupe BRAF (le plus large, +- 50%), groupe RAS (N/K/H ; +- 30%), groupe NF1



(+/- 14%) et le groupe triple négatif (+/- 6%) (16). Ces mutations acquises au niveau tumoral sont des mutations activatrices. Comme dans d'autres néoplasies, plusieurs gènes oncosuppresseurs comme le p53, le CDKN2A et le PTEN peuvent également être mutés, dans approximativement 15% des mélanomes. D'autres altérations génétiques dans le mélanome ont été découvertes, notamment l'altération du nombre de copie des gènes dans le génome comme l'amplification, la perte d'hétérozygotie, la perte d'expression totale et les réarrangements au niveau des chromosomes. (6)

### 3.1 Les altérations génétiques en fonction du type de mélanome

Les altérations génétiques retrouvées au niveau des gènes mutés et au niveau des aberrations chromosomiques sont différentes en fonction du type de mélanome, suggérant une oncogenèse différente. Les facteurs de risque du mélanome diffèrent en fonction de sa localisation, sur une peau photo-exposée de manière chronique ou pas. Ainsi, comme expliquée précédemment, la nouvelle classification OMS de 2018 utilise les altérations génétiques induites par l'exposition aux UV (CSD) comme critère principal de classification. (12)

Les mélanomes des zones qui ne sont pas exposées de manière chronique au soleil, comportant donc peu de CSD, sont plus fréquemment porteurs d'une mutation BRAF et d'une perte du chromosome 10. Ces mélanomes touchent des patients plus jeunes, avec plus de nævi mais peu de lésions actiniques. Ils ont plus de caractéristiques en commun avec les nævus communs au niveau génétique. Les mélanomes des zones photo-exposées de manière chronique comportent moins de mutation BRAF mais plus d'amplification de copies du gène CCND1. Ces mélanomes sont plus fréquents chez des patients âgés, ayant un passé d'exposition forte et chronique aux UV, ayant fréquemment d'autres lésions néoplasiques actiniques. (17)

Dans les formes histologiques SSM, les mutations les plus fréquemment retrouvées sont : BRAF > NRAS > KIT ; alors que dans les formes acro-lentigineuses, on retrouve plutôt : KIT > BRAF > NRAS. (6) La mutation KIT est également plus fréquente dans les formes muqueuses. Les altérations génétiques secondaires à l'exposition aux UV sont beaucoup moins fréquentes dans les mélanomes acro-lentigineux et les muqueux. La mutation NRAS est retrouvée plus fréquemment dans les mélanomes nodulaires. (18)

### 3.2. La biologie moléculaire pour le diagnostic de malignité des lésions mélanocytaires

Jusqu'à récemment, le diagnostic de malignité d'une lésion mélanocytaire était posé uniquement avec l'aide de l'anatomopathologie et le marqueur de prolifération Ki67. De nos jours, la biologie moléculaire et l'IHC sont d'une aide précieuse pour le diagnostic de malignité. La perte de la protéine p16, utilisée de manière combinée avec les marqueurs Ki67 et S100, pourrait aider

à diagnostiquer une lésion mélanocytaire maligne. Récemment, la recherche d'une forte expression de PRAME (Preferentially expressed Antigen in Melanoma) en IHC a été proposée également pour le diagnostic de malignité. D'autres méthodes sont en cours d'exploration, comme la technique FISH (Fluorescence in situ hybridation) à la recherche d'altérations du nombre de copies de certains gènes, retrouvées fréquemment en cas de transformation maligne des lésions mélanocytaires (amplification dans les gènes RREB1 et CCND1 et perte de copies dans les gènes CDKN2A et MYB). Dernièrement, un test moléculaire étudiant l'ARN de 14 gènes dont 7 impliqués dans le mélanome et 7 impliqués dans le micro-environnement tumoral a été étudié pour le diagnostic de malignité des lésions mélanocytaires. (6),(19)

### 3.3.La voie de signalisation RAS - RAF - MAPK

Les voies de signalisation impliquant les récepteurs des facteurs de croissance sont les altérations moléculaires les plus fréquemment retrouvées dans le mélanome. La voie de signalisation du récepteur KIT est la voie dominante des mélanocytes (et donc des mélanomes). Ce dernier est responsable de l'activation du facteur de transcription spécifique des mélanocytes, MITF (Microphthalmia-associated transcription factor). Contrairement à d'autres cancers comme le cancer pulmonaire non à petites cellules, la mutation du récepteur en lui-même (KIT) est rare tandis que les mutations des membres de la voie en aval sont prédominantes, comme du gène NRAS et BRAF. (18)

La voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) est une voie de signalisation qui est responsable des processus intracellulaires, comme les réponses hormonales aiguës, l'embryogenèse, la différenciation cellulaire, la prolifération cellulaire et l'apoptose. Cette voie est activée par la liaison extracellulaire des récepteurs tyrosine kinases (RTK), conduisant à l'activation de la protéine de la famille du sarcome du rat (RAS), qui active ensuite les sérine-thréonine protéines kinases intracellulaires de la famille des fibrosarcomes à accélération rapide ou RAF (ARAF, BRAF, CRAF). L'activation du RAF conduit à la phosphorylation de la kinase du récepteur extracellulaire MAPK (MEK), qui à son tour phosphoryle la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK). L'activation de l'ERK, via la phosphorylation, favorise la prolifération cellulaire et active les protéines mitochondriales, qui favorisent la croissance cellulaire et inhibent l'apoptose. L'ERK activée fournit également un rétrocontrôle négatif à différents niveaux de cette voie. (20) Un schéma explicatif peut être retrouvé dans la section « Annexes ».

### 3.3.1 La mutation BRAF

Cette dernière est la mutation somatique oncogénique la plus fréquemment retrouvée dans les mélanomes (approximativement 50% des mélanomes). Les altérations de la voie MAPK sont le plus souvent causées par des substitutions de nucléotide unique. Pour la BRAF, il s'agit dans 95% des cas d'un changement de nucléotide au niveau du codon 600 (Valine -> Glutamate ; V600E), qui code pour la protéine BRAF. La seconde mutation la plus fréquente est le V600K (Valine -> Lysine). Il existe plus de 40 différents types de mutation du gène BRAF. (21)

Cliniquement, les mélanomes mutés BRAF touchent des patients jeunes (souvent <50 ans), ayant un grand nombre de nævus et se retrouvent plus fréquemment au niveau du tronc et des membres. Le type histologique le plus fréquemment associé à la présence d'une mutation BRAF est le SSM. Ces mélanomes sont plus souvent ulcérés et sont souvent plus épais. (21)

La relation avec l'exposition aux UV et la mutation BRAF est importante à citer. Les mutations BRAF sont présentes au niveau des mélanomes des zones avec une photo-exposition intermittente et sont, au contraire, rarement retrouvées au niveau des mélanomes des zones exposées de manière chronique au soleil et au niveau des mélanomes muqueux. (17) La mutation BRAF est également fréquente au niveau des nævi communs.

### 3.3.2. La mutation NRAS

Un cancer sur trois chez l'homme implique des mutations au niveau de la famille RAS des GTPases (KRAS, HRAS ou NRAS). Les oncoprotéines de surface RAS ont un rôle crucial dans la prolifération et la différenciation cellulaire ainsi que l'apoptose. Elles interfèrent avec le métabolisme cellulaire tumorale, interagissent avec le micro-environnement tumorale, contribuent à l'échappement au système immunitaire et au processus métastatique. (22) La mutation NRAS est historiquement le premier oncogène identifié dans le mélanome. (23)

Des mutations activatrices au sein de la famille RAS sont observées dans environ 20 à 30 % de tous les mélanomes au moment du diagnostic et sont plus fréquentes dans la GTPase du « neuroblastome humain RAS » (NRAS). La mutation NRAS la plus fréquente (80%) est la substitution Glutamine -> Leucine au niveau de l'exon 61 (Q->L). (23) Les mutations NRAS sont mutuellement quasi-exclusives avec les mutations BRAF. Les mutations RAS les plus courantes se trouvent au niveau des codons 61, 12 ou 13. Ce sont toutes des mutations activatrices qui exercent un effet différent sur la protéine NRAS. Cependant, le résultat final est le même, conduisant à une protéine RAS activée, liée au GTP, de manière continue. L'amplification du NRAS provoque une activation constitutive de la voie MAPK ainsi que de la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Elle est donc impliquée dans les deux voies de signalisation

principales du mélanome. (20) En activant ces voies de signalisation, elle induit une dysrégulation du cycle cellulaire, renforce la survie et la prolifération cellulaire.

De façon générale, les mélanomes mutés NRAS sont plus agressifs avec un moins bon pronostic. Les patients atteints sont souvent plus âgés (>55 ans). Ils ont un index mitotique plus élevé, avec plus de risque de métastase lymphatique et touchent les zones chroniquement photo-exposées, comme les extrémités. (23),(24) Ils contiennent moins de TILs (tumor infiltrating lymphocytes) et sont moins fréquemment retrouvés au niveau des nævi communs (à l'exception des nævi congénitaux). (23)

Les mélanomes mutés NRAS de haut grade (T2b ou plus) ont un risque plus important de décès de cause spécifique comparés aux mélanomes BRAF et NRAS sauvages de haut grade. (25)

### 3.3.3. Autres mutations moins fréquentes

Plusieurs autres mutations somatiques sont retrouvées dans le mélanome. Le troisième groupe génotypique est celui des mélanomes mutés NF1. Le gène NF1 code pour la protéine neurofibromine. Cette dernière régule la survie, la prolifération et la différenciation cellulaire grâce à des protéines comme le Ras et l'adénylate cyclase. La neurofibromine régule également la mélanogénèse dans les mélanocytes. En cas d'inactivation de la neurofibromine, la synthèse de la mélanine augmente. Ceci explique les anomalies de la pigmentation cutanée telles que les taches café au lait chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1. Les mélanomes mutés NF1 sont plus fréquents chez des patients plus âgés et la mutation NF1 est associée à un CSD augmenté. Dans 1-4% des cas, la mutation NF1 peut être retrouvée associée à la mutation BRAF. (26) La recherche de cette mutation ne se fait pas manière systématique étant donné l'absence de débouchées thérapeutiques.(27)

La mutation C-KIT mérite d'être citée également. Ce dernier est un acteur important dans la pathogenèse de plusieurs néoplasies dont le mélanome, en particulier dans les formes acrales et muqueuses, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et la leucémie myéloïde chronique. La fréquence des mélanomes mutés C-KIT est de 1 à 7 %. Les mutations C-KIT sont associées à un âge plus avancé au moment du diagnostic (> 60 ans). Les mélanomes mutés C-KIT pourraient avoir moins tendance à métastaser. (21)

Comme expliqué plus haut, d'autres mutations somatiques moins fréquentes peuvent être retrouvées au niveau du mélanome, qui ne seront pas citées.

### 3.4. La voie de signalisation PI3K

Cette voie de signalisation suit normalement la cascade de signalisation RTK-RAS-PI3K (PTEN)-AKT3, activant la protéine mitochondriale anti-apoptotique BCL2 et le régulateur de

croissance cellulaire mTOR. La stimulation de la voie PI3K se produit dans 30 % à 60 % des mélanomes suite à la perte de fonction de la protéine PTEN. Cette dernière semble être la cible somatique la plus courante de cette voie. Le gène codant se situe dans une zone génomique couramment supprimée sur le chromosome 10q. La mutation ou la délétion du PTEN est associée à la mutation BRAF et non pas à la mutation NRAS. Elle est également impliquée dans le développement de métastases cérébrales du mélanome (MBM). (20),(28)

#### 4. La stadification du mélanome cutané

##### 4.1. Classification TNM

La stadification est d'une importance cruciale afin de pouvoir assigner la prise en charge adaptée aux patients et classer de manière internationale les mélanomes, mais également pour faciliter la recherche clinique. La classification actuelle utilisée est la 8<sup>ème</sup> édition de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer), entrée en vigueur en 2018. L'édition actuelle contient globalement les facteurs pronostiques standards type « TNM » ainsi que des facteurs pronostiques non anatomiques.

La catégorie T (*tumor*) dépend de l'épaisseur tumorale maximale et de la présence de l'ulcération. L'ulcération est définie histologiquement par la présence de défauts épidermiques de pleine épaisseur (y compris l'absence de couche cornée et de membrane basale), la présence d'une réponse de l'hôte comme les dépôts de fibrine, un infiltrat de neutrophiles et l'amincissement, l'effacement ou l'hyperplasie réactive de l'épiderme environnant. Dans la 8<sup>ème</sup> édition, l'épaisseur tumorale est mesurée à 0,1 mm près et non pas à 0,01 mm près (contrairement aux éditions précédentes). La catégorie T est définie par des seuils d'épaisseur de mélanome de 1,0, 2,0 et 4,0 mm. L'index mitotique ne fait plus partie des critères de classification « T » même s'il reste un facteur pronostic important, à toujours signaler.

La catégorie N (*node*) reflète le nombre et l'étendue des ganglions régionaux envahis et l'étendue des métastases régionales non ganglionnaires. Les ganglions lymphatiques régionaux représentent le premier site de métastase du mélanome. Les patients ayant des métastases ganglionnaires régionales non visibles cliniquement ou radiologiquement mais découvertes lors de la technique du ganglion sentinelle sont classés comme ayant des métastases « infra cliniques » ; le terme de micro-métastase n'étant plus utilisé. Les patients ayant des métastases ganglionnaires « cliniques » ont des métastases ganglionnaires régionales mises en évidence cliniquement ou radiologiquement. Le nombre de métastase ganglionnaire régionale est également un facteur pronostic important et entre en jeu dans la classification.

La catégorie N inclut également la présence de « microsattellites », définis comme tout foyer microscopique de cellules tumorales métastatiques dans la peau ou dans le tissu sous-cutané

adjacent ou profond mais non en continuité avec la tumeur primaire. Les « métastases satellites » sont définies comme tout foyer de métastase cutanée et/ou sous-cutanée cliniquement évidente survenant à moins de 2 cm mais qui n'est pas en continuité avec la tumeur primaire. Dernièrement, les « métastases en transit » sont définies comme des métastases cutanées et/ou sous-cutanées cliniquement évidentes survenant à plus de 2 cm de la tumeur primitive dans la région située entre le mélanome primitif et le relais ganglionnaire régional. Ces 3 dernières ont des pronostics similaires ; sont donc rassemblées dans la nouvelle classification.

La catégorie M (*metastasis*) définit le stade des mélanomes métastatiques à distance. Cette catégorie est définie à la fois par le site métastatique et le niveau de LDH sérique (lactate deshydrogénase). Les patients ayant des métastases non viscérales (soit des métastases cutanées, sous-cutanées ou lymphatiques à distance) ont un meilleur pronostic et font partie donc de la catégorie M1a. La catégorie M1b inclut les métastases pulmonaires, M1c les métastases viscérales hors pulmonaires et hors système nerveux central (SNC) et enfin M1d, les métastases du SNC.

Le niveau de LDH est connu pour être un facteur prédictif de survie, l'augmentation de son taux sérique étant associée à un mauvais pronostic. Son élévation est notée par « 1 » et sa normalité par « 0 ». (29),(30)

#### 4.2. Les stades cliniques (I, II, III et IV)

Le stade I est défini comme le stade clinique localisé. Le stade II est défini comme le stade clinique localement avancé. Ces deux derniers sont des stades sans métastase cutanée, sous-cutanée, ganglionnaire régionale ou à distance et sans métastases viscérales (donc toujours N0 et M0). Ces deux dernières catégories restent majoritairement inchangées par rapport à l'édition précédente et ont un bon pronostic global de survie. (30)

Le stade clinique III inclut les mélanomes avec des métastases régionales et constitue un stade hétérogène s'agissant du pronostic. La 8<sup>ème</sup> édition inclut à la fois la critère T (donc l'épaisseur tumorale et l'ulcération) et la critère N. Il est divisé en 4 sous-catégories (IIIA, B, C et D). Pour le moment, les critères histopathologiques du ganglion sentinelle comme la taille de la plus grande métastase, la profondeur de pénétration, l'emplacement des dépôts et le pourcentage de la section transversale envahie ne font pas partie de la stadification clinique mais le seront probablement dans un futur proche. (29)

Enfin, le stade IV inclut les mélanomes avec des métastases à distance quel que soit le stade « T » et « N ».

À noter qu'au moment du diagnostic, 85% des patients ont un stade localisé, 15% une atteinte régionale et 2-5% une atteinte métastatique à distance. (29) Les détails de la classification AJCC 8<sup>ème</sup> édition peuvent être retrouvés dans les annexes.

## 5. Le pronostic du mélanome

Le mélanome est le cancer humain le plus à risque de métastase comparé à la majorité des cancers solides. Même les tumeurs de petite taille, c'est à dire de moins de 1 mm d'épaisseur ont un risque métastatique. (6),(18)

Pour la tumeur primaire, le principal facteur pronostique indépendant est l'épaisseur tumorale maximale, soit l'indice de Breslow. Ce dernier est défini par l'épaisseur tumorale mesurée sur coupe histologique standard, entre les cellules superficielles de la couche granuleuse de l'épiderme et la base de la tumeur (soit la cellule maligne la plus profonde), en évitant les annexes. Ce dernier s'exprime en millimètres. Historiquement, il existe une corrélation presque linéaire entre l'indice de Breslow et la survie globale. La présence d'une ulcération est le second facteur pronostique le plus important pour la tumeur primaire. L'index mitotique est également capital, même s'il ne rentre plus en compte pour définir le stade T dans la classification AJCC 8<sup>ème</sup> édition ; défini comme le nombre de mitoses par mm<sup>2</sup> de surface. D'autres facteurs pronostiques péjoratifs sont à citer comme la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques, la présence d'une invasion péri-nerveuse, la présence de zones de régression (car pouvant faire sous-estimer l'épaisseur tumorale maximale). (13) La présence de TILs paraît être un facteur pronostique ainsi que le sous-type du mélanome. D'autres facteurs pronostiques liés à l'hôte ont été décrits ; l'âge jeune et le sexe féminin paraissent de meilleur pronostic. (31)

Pour les mélanomes de stade III soit avec métastases régionales, le nombre de ganglions atteints, la présence d'une atteinte infraclinique ou cliniquement décelable ainsi que la présence de métastases en transit, satellites ou microsattellites entre en jeu comme critères pronostiques.

Pour les mélanomes de stade IV, le pronostic dépend surtout du site des métastases. L'atteinte du SNC a le moins bon pronostic. L'atteinte cutanée, sous-cutanée, musculaire ou ganglionnaire à distance du site de la tumeur primaire a le meilleur pronostic dans la catégorie « M ». L'atteinte pulmonaire a un pronostic intermédiaire, meilleur que les autres atteintes viscérales hors SNC. (30)

Le taux de LDH est un facteur pronostique indépendant pour les mélanomes de stade IV, faisant partie intégrant de la classification AJCC du mélanome depuis 2009. (32) Cette dernière est une enzyme de la voie glycolytique qui convertit le pyruvate en lactate pendant l'hypoxie. Elle est liée à l'apparition et à la prolifération des métastases dans plusieurs cancers. (33) L'augmentation de son taux a été démontré comme facteur prédictif de mauvaise réponse et de mauvais pronostic de survie chez les patients traités par les check-point inhibiteurs (ICI) par plusieurs études. (32),(34)

La classification AJCC permet d'estimer de manière statistique le taux de survie des patients en fonction des stades et d'avoir une idée du pronostic. Pour les mélanomes de stade IA, le taux de survie estimé à 5 ans est de 99% et à 10 ans de 98%. Pour le stade IB, ces chiffres baissent légèrement pour passer respectivement à 97 et 94%. Le stade IIA reste globalement de bon pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 94% et à 10 ans de 88%. Ces mêmes taux sont à 87% à 5 ans et à 82% à 10 ans pour le stade IIB et baissent à 82% à 5 ans et à 75% à 10 ans pour le stade IIC. (30) Le stade IIIA, malgré l'atteinte ganglionnaire débutante a un meilleur pronostic que le stade IIC, avec un taux de survie à 5 ans à 93% et à 10 ans à 88%. Dès le stade IIIB le pronostic chute à 83% de survie à 5 ans et 77% à 10 ans, pour passer ensuite à 69% de survie à 5 ans et 60% à 10 ans pour le stade IIIC. Le stade IIID est nettement de moins bon pronostic en termes de survie, malgré les avancées en termes de traitement adjuvant avec 32% de survie à 5 ans et 24% à 10 ans. (30) Les tableaux de survie en fonction du stade AJCC 8<sup>ème</sup> édition peuvent être retrouvés dans les annexes.

Concernant le génotype du mélanome, les mélanomes mutés NRAS semblent plus agressifs avec plus de risque de progression. (31) L'absence de traitements ciblés pour les mutations NRAS pourrait en partie expliquer le pronostic plus sombre de ces mélanomes. La présence d'une mutation NF1 paraît diminuer la sensibilité aux thérapies cibles anti-BRAF avec un moins bon pronostic de survie. Cependant, la formation de métastases (quel que soit le mécanisme de sa formation ; voie lymphatique ou hématogène) paraît indépendant du type de mutation du mélanome (BRAF, NRAS or KIT). À noter que les métastases du mélanome peuvent avoir un génotype différent de la tumeur primaire. (18)

## 6. La prise en charge du mélanome

La dernière actualisation des recommandations françaises de la prise en charge du mélanome de stade I à III date de 2016, contrairement aux recommandations européennes qui ont été mises à jour plus récemment, en 2022. Comme expliqué précédemment, toute lésion suspecte de mélanome devrait bénéficier d'une biopsie-exérèse avec des marges de 1 à 3 mm. Il convient de ne pas dépasser 5 mm de marges pour l'exérèse initiale, afin de préserver le drainage lymphatique de la lésion. (35) La biopsie partielle au punch devrait être évitée le plus possible à chaque fois qu'une biopsie-exérèse est faisable, afin de ne pas sous-estimer l'indice de Breslow et méconnaître la structure architecturale de la lésion. Cependant, il n'a pas été démontré de différence pronostique en cas de réalisation première d'une exérèse ou d'une biopsie partielle. (11), (36)



### 6.1. La prise en charge de la tumeur primaire

La chirurgie reste le traitement de base des mélanomes. La reprise avec des marges de sécurité de toute cicatrice d'exérèse marginale est recommandée de manière systématique. Les marges profondes doivent aller en profondeur jusqu'au fascia/périoste/périchondre, sans l'emporter. Elle doit être réalisée si possible dans les 30 jours qui suivent l'exérèse initiale, afin de ne pas augmenter la mortalité. (37) Les marges de reprise sont mesurées cliniquement et non pas histologiquement. Pour les mélanomes in situ, les marges de reprise recommandées sont de 5 mm. Selon le consensus européen, les marges de reprise recommandées pour les mélanomes invasifs de 2 mm ou moins d'épaisseur sont de 1 cm, tandis que pour les mélanomes de plus de 2 mm d'épaisseur, les marges recommandées sont de 2 cm. Des marges de reprise supérieures à 2 cm ne sont plus recommandées, aucune différence significative en termes de survie n'ayant été démontrée en cas de réalisation de marges « larges » (3 à 5 cm). (38)

Pour certains sous-types de mélanome comme le mélanome de Dubreuilh, le mélanome génital ou acro-lentigineux, afin de réaliser une chirurgie plus conservatrice, les techniques de chirurgie micrographique comme la technique de Mohs ou Slow-Mohs peuvent être proposées. Pour les mélanomes de Dubreuilh, il est recommandé de prendre, soit des marges de 1 cm en chirurgie conventionnelle, soit de réaliser une chirurgie micrographique avec des marges de 5 mm.

### 6.2. La technique du ganglion sentinelle (Sentinel lymph node biopsy ou SLNB)

Cette technique chirurgicale consiste à réaliser une exérèse sélective du premier relais ganglionnaire de la tumeur primitive pour analyse histologique, afin de mettre en évidence la présence ou non de cellules tumorales. En pratique, elle est réalisée par injection d'un produit radioactif (Technetium) associé à un colorant (bleu de méthylène) dans la tumeur primaire (ou dans le cas des mélanomes, dans la cicatrice d'exérèse marginale) en préopératoire. Par la suite, une lymphoscintigraphie est réalisée pour mettre en évidence le ganglion sentinelle, qui est aussi détecté en per-opératoire par le colorant bleu. Le ganglion sentinelle bénéficie d'une exérèse sélective le jour de la reprise de la cicatrice du mélanome. (35),(36)

Cette technique doit être proposée en cas d'épaisseur tumorale  $\geq 1$  mm ou  $\geq 0,8$  mm avec présence d'une ulcération, chez les patients pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant. Elle n'est réalisée qu'en l'absence de métastase ganglionnaire cliniquement ou radiologiquement décelable. (36) 14-20% des techniques de ganglion sentinelle reviennent positives en cas d'épaisseur tumorale située entre 1 à 4 mm.

L'objectif de cette technique est de détecter les métastases régionales de manière précoce. Il s'agit aussi d'une procédure de stadification. L'atteinte du ganglion sentinelle est un facteur pronostique indépendant. (29) Son importance majeure est thérapeutique car sa positivité (donc la

présence d'une atteinte régionale débutante) donne droit à un traitement adjuvant. En cas de contre-indication ou de refus du traitement adjuvant, sa réalisation reste optionnelle du fait de sa valeur pronostique. (39) Le curage ganglionnaire n'est plus recommandé de manière systématique en cas de positivité. (40)

Cette technique comporte moins de morbidité que le curage ganglionnaire complet mais des complications sont tout de même possibles comme les infections, les hématomes, les dommages nerveux ou vasculaires, la formation de sérome ou de lymphocèle et rarement la formation de lymphœdème. (35)

#### 6.2.1. En cas de négativité de la technique du ganglion sentinelle

Il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant ou à un curage ganglionnaire. Une surveillance en fonction du stade AJCC est indiquée selon les recommandations en vigueur.

#### 6.2.2. En cas de positivité de la technique du ganglion sentinelle

Un traitement adjuvant est proposé pour une durée totale de 12 mois pour tout mélanome de stade IIIA à IIIC en résection complète. Ce traitement pourrait être une immunothérapie par ICI (Nivolumab ou Pembrolizumab) ou une thérapie ciblée anti - BRAF + anti - MEK en combinaison (Dabrafenib + Trametinib) si le mélanome comporte une mutation BRAF. L'immunothérapie en traitement adjuvant peut également être proposée en cas de présence d'une mutation BRAF. (36) Il est donc recommandé de rechercher la présence d'une mutation BRAF au niveau de la tumeur primaire ou du ganglion sentinelle avant l'instauration du traitement adjuvant. (39) L'interféron alpha, le premier traitement adjuvant à avoir démontré une efficacité en terme de survie sans progression au prix d'une grande toxicité ne doit plus être utilisé. Les traitements adjuvants par ICI et par les thérapies ciblées ont prouvé leur efficacité en terme de survie sans rechute et sans métastase à distance. (41),(42) Une double immunothérapie par Ipilimumab + Nivolumab ne doit pas être proposée en traitement adjuvant pour les mélanomes de stade III avec atteinte du ganglion sentinelle en raison de la toxicité jugée trop importante sans bénéfice ajouté pour ce qui est de la survie sans rechute.(43)

Un traitement adjuvant par Nivolumab, quel que soit le statut mutationnel, peut être proposé en cas de mélanomes de stade IV « disease-free » (résection complète de toute lésion métastatique, en rémission clinique et morphologique à l'imagerie). (36),(39)

### 6.2.3. Nouvelles perspectives de traitement adjuvant

Une étude de phase III en double aveugle a comparé le Pembrolizumab contre placebo en traitement adjuvant pour les mélanomes de stade IIB et IIC (KEYNOTE-716). (44) Le Pembrolizumab a diminué de 35% le risque de rechute ou de décès avec une augmentation significative de la survie sans rechute. Désormais, ce dernier peut être proposé en traitement adjuvant, pour les mélanomes de stade IIB et IIC, sans réaliser au préalable la technique du ganglion sentinelle.

### 6.2.4. En cas d'atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique

La technique du ganglion sentinelle ne peut être proposée dans ces cas-là. En l'absence de métastase en transit ou de métastase à distance, un curage ganglionnaire est le traitement de référence à proposer. (45) Un traitement adjuvant par la suite est indiqué. Les traitements néoadjuvants sont en cours d'étude pour le moment.

### 6.3. La place de la radiothérapie dans la prise en charge du mélanome cutané

Le mélanome a une résistance naturelle à la radiothérapie ; cette dernière est donc rarement utilisée. (18) Quelques situations particulières sont tout de même à citer. Elle peut être utilisée pour la prise en charge de la tumeur primaire chez des patients âgés et fragiles avec un risque chirurgical important. Elle peut être utilisée comme traitement local ablatif en cas d'atteinte oligométastatique accessible et pour les métastases sous-cutanées étendues non accessibles à un traitement chirurgical. Pour les lésions secondaires osseuses, la radiothérapie à visée antalgique peut être une solution palliative. (36)

Pour les lésions cérébrales secondaires accessibles à une radiothérapie stéréotaxique, cette dernière reste une option thérapeutique majeure. La radiothérapie pan encéphalique n'est plus recommandée en raison de sa toxicité majeure.

Enfin, la radiothérapie adjuvante post-curage ganglionnaire était citée comme une option à discuter en RCP dans les recommandations françaises de 2017, en cas de critères de haut risque de récurrence locale comme la présence d'une rupture capsulaire, le nombre de ganglions atteints (N+) supérieur à 3 ou la présence d'un ganglion de plus de 3 cm de diamètre. (39) La radiothérapie adjuvante n'est pas intégrée dans les recommandations européennes de 2022, en raison de l'absence de gain de survie et la toxicité importante de ce traitement. (36)

## 6.4. Les traitements systémiques pour les mélanomes avancés

### 6.4.1. L'immunothérapie

Le mélanome cutané est l'un des cancers les plus immunogènes, cela étant la conséquence d'un infiltrat lymphoïde caractéristique et d'une charge mutationnelle tumorale importante (TMB = tumor mutational burden). Cette TMB est causée par la forte exposition aux mutagènes comme les UV. Il s'agit donc de l'une des seules tumeurs où une régression spontanée peut se produire au niveau de la tumeur primaire, par l'action d'une réponse immunitaire anti-tumorale. Cette forte immunogénicité explique l'efficacité remarquable de l'immunothérapie par les ICI dans les mélanomes. (6)

Le CTLA-4 est un membre de la famille CD28, exprimé par les lymphocytes. Le PD-1 est une molécule de surface des lymphocytes T, B et NK. Ces deux molécules contribuent à la progression cellulaire tumorale. Leur blocage par les ICI (molécules anti CTLA-4 ou anti PD-1/PDL-1) permet une activation lymphocytaire anti-tumorale. (46) Cette immuno-stimulation, étant non spécifique, conduit donc à de multiples toxicités immuno-induites. L'Ipilimumab, une molécule anti-CTLA4, était la première immunothérapie à avoir démontré son efficacité en matière de survie globale dans les mélanomes métastatiques. Elle n'est plus indiquée en première intention mais peut être utilisée en association avec les molécules anti PD-1 ou en seconde ligne. Les deux molécules anti-PD1, Nivolumab et Pembrolizumab, ont toutes les deux démontré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression en comparaison avec l'Ipilimumab et sont donc indiquées en première intention dans les mélanomes métastatiques, quel que soit le statut mutationnel. (36)

Enfin, la double immunothérapie par association anti-CTLA4 (Ipilimumab 3 mg/kg) + anti-PD1 (Nivolumab 1 mg/kg) a démontré sa supériorité en matière de survie sans progression comparée à l'immunothérapie seule. La double immunothérapie à dose inversée (soit Ipilimumab 1 mg/kg + Nivolumab 3 mg/kg) aurait 50% moins de toxicité avec un profil d'efficacité similaire, à discuter si le risque d'effets immuno-induits est élevé chez des patients fragiles. Néanmoins, un traitement par double immunothérapie est plus à risque de toxicité immuno-induite comparé à une simple immunothérapie, avec des risques d'effets indésirables de grade 3-4 irréversibles, et devrait donc être proposé après évaluation de la balance bénéfice-risque. (36)

### 6.4.2. Les thérapies ciblées

Comme décrit précédemment, le mélanome comporte plusieurs mutations pouvant être des cibles thérapeutiques. Ces mutations sont impliquées dans les voies de signalisation comme la voie MAP kinase et AKT, dont l'augmentation d'activité conduit à une prolifération cellulaire incontrôlée.

La mutation BRAF, étant la mutation la plus fréquemment rencontrée dans les mélanomes, est un cible thérapeutique important. Vemurafenib est la première molécule de thérapie ciblée anti-BRAF, commercialisée en 2011. L'essai BRIM-3 a montré la supériorité de cette dernière par une réponse globale comparé à la chimiothérapie conventionnelle (Dacarbazine). (47) L'apparition d'une résistance dans un délai médian de 5 à 7 mois est connue avec les thérapies ciblées anti-BRAF. L'ajout d'une molécule d'anti-MEK est efficace pour retarder l'apparition de cette résistance et également quant à la survie globale et la survie sans progression comparée à la monothérapie. Les 3 combinaisons de thérapie ciblée anti-BRAF et anti-MEK validées sont : dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib et encorafenib/binimetinib. (20) La monothérapie anti-BRAF n'est pas recommandée sauf en cas de contre-indications aux anti-MEK. La thérapie ciblée en combinaison peut être proposée en première ligne pour les mélanomes de stade IV en cas de présence d'une mutation BRAF au niveau de la tumeur primaire ou sur un site métastatique ; tout comme l'immunothérapie. La recherche de la mutation BRAF est donc recommandée pour tout mélanome de stade IIB ou plus (depuis la validation du traitement adjuvant dès le stade IIB sans technique du ganglion sentinelle préalable). La thérapie ciblée anti-BRAF + anti-MEK pourrait avoir un bénéfice surtout en cas de lésions secondaires cérébrales symptomatiques. (36) À noter que la survie globale au long terme était plus importante chez les patients avec des mélanomes mutés BRAF ayant eu en première ligne une double immunothérapie par Ipilimumab + Nivolumab puis un traitement par Dabrafenib + Trametinib que la situation inverse dans l'étude DREAMseq. (48)

La mutation KIT peut également être une cible thérapeutique. L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase a démontré son efficacité dans les mélanomes mutés KIT, surtout en cas de mutation sur l'exon 11 ou 13. (49)

#### 6.4.3. La chimiothérapie

Pendant longtemps, avant l'arrivée de l'immunothérapie et la thérapie ciblée, la chimiothérapie était le seul traitement systémique disponible pour les mélanomes de stade IV. De nos jours, la chimiothérapie est réservée aux patients en échec de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée (si mélanome muté BRAF), ne pouvant intégrer un essai clinique. Elle peut être une option thérapeutique pour les patients avec un mélanome BRAF-sauvage, ayant développé une immunotoxicité sévère sous immunothérapie. Elle peut améliorer les symptômes et faire régresser les tumeurs mais elle n'a jamais démontré son efficacité en terme de survie. Elle peut donc être proposée en dernière ligne aux patients avec un état général correct. L'alternative thérapeutique serait une prise en charge palliative avec des soins de confort. Historiquement, la molécule la plus fréquemment utilisée est la Dacarbazine. (36)

## 7. L'utilisation des traitements anti-MEK pour les mélanomes mutés NRAS

Dans les mélanomes BRAF-sauvages, le traitement systémique de première intention reste l'immunothérapie. En cas d'échec, de contre-indication ou de mauvaise tolérance de cette dernière, les alternatives thérapeutiques sont rares, comme la chimiothérapie ou les essais cliniques.

La mutation NRAS, présente dans approximativement 20% des mélanomes cutanés, ne bénéficie pas d'une thérapie ciblée spécifique pour le moment. La protéine NRAS mutée stimule de manière continue la voie de signalisation MAPK en activant RAF, qui phosphoryle la protéine MEK, qui phosphoryle à son tour la protéine ERK, conduisant à l'activation des voies de transcription multiples intra cellulaires. Cibler spécifiquement la GTPase RAS est techniquement compliqué, du fait de l'affinité très haute du RAS pour GDP et GTP et à cause de son expression ubiquitaire. (50) Ce sont donc les voies de signalisation dont elle fait partie qui sont ciblées pour la prise en charge de ces mélanomes cliniquement agressifs avec un moins bon pronostic. Comme expliqué précédemment, la voie RAF-MEK-ERK est la principale voie de signalisation dans le mélanome. Plusieurs thérapeutiques ciblant cette voie comme les thérapies anti-BRAF sont validées dans la prise en charge des mélanomes mutés BRAF. Ces dernières pourraient théoriquement être utilisées dans les mélanomes mutés NRAS car interviennent dans la même voie de signalisation, mais sont contre-indiquées à cause d'une activation paradoxale de la voie MEK-ERK, en causant une hétéro-dimérisation du BRAF et du CRAF. (51)

La principale cible thérapeutique dans les mélanomes mutés NRAS a longtemps été la protéine MEK. Les anti-MEK agissent en déphosphorylant la protéine MEK phosphorylée de manière continue, qui se trouve donc dans sa conformation activée. (52) Les premières molécules anti-MEK testées dans les mélanomes mutés NRAS étaient PD-03225901 et U0126. Ces dernières n'ont pas été retenues à cause de leur toxicité ou de l'absence d'efficacité clinique malgré une efficacité pré-clinique. De nouvelles générations d'anti MEK ont été testées comme le Selumetinib. Ce dernier n'a pas démontré son efficacité en matière de survie comparé à la chimiothérapie conventionnelle, par conséquent, n'a pas été retenu comme une alternative thérapeutique dans le mélanome. (23)

Les thérapies ciblées anti-MEK de troisième génération ont été commercialisées par la suite comme le Trametinib. Ce dernier est le premier traitement anti-MEK accepté par la FDA en 2013. Il a montré une efficacité quant à la survie dans une étude de phase III comparé à la Dacarbazine dans les mélanomes mutés BRAF et a donc été validé pour ces derniers. (53) Les traitements ciblés anti-BRAF ont secondairement été utilisés en association avec les anti-MEK pour la prise en charge des mélanomes mutés BRAF, devant l'apparition fréquente d'une résistance secondaire à

la monothérapie ciblée. Il est maintenant connu que cette résistance aux thérapies ciblées anti-BRAF est quasi inévitable et reposerait sur plusieurs mécanismes dont l'apparition d'une mutation secondaire de NRAS ou de MEK, afin de reconstituer au niveau cellulaire la voie de signalisation MAPK. Le rajout d'un anti-MEK au traitement anti-BRAF permet souvent d'améliorer cette résistance, sans complètement pouvoir l'annuler. Le Trametinib a donc été utilisé à cette visée en association avec Dabrafenib dans les mélanomes mutés BRAF, avec une meilleure efficacité thérapeutique et avec moins de résistance secondaire. (52) Aucune étude ciblant l'efficacité de Trametinib dans les mélanomes mutés NRAS n'a été conduite à ce jour. Une étude de phase I, PACMEL, a étudié l'efficacité du Trametinib associé à Paclitaxel dans les mélanomes BRAF-sauvages. Parmi les 6 patients ayant eu une réponse au traitement, 4 avaient une mutation NRAS, correspondant à 50% des patients mutés NRAS dans cette étude. (54) Les effets secondaires du Trametinib sont notamment les éruptions cutanées non graves de type rash et dermatite acnéiforme, les diarrhées, les œdèmes périphériques, l'HTA, la rétinopathie séreuse et la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, qui reste souvent asymptomatique (FEVG). (52)

Binimetinib (ou MEK 162), commercialisé en 2018, est le premier traitement anti MEK1/2 ayant démontré son efficacité spécifiquement dans la prise en charge des mélanomes mutés NRAS. Il est également recommandé en association avec l'anti-BRAF Encorafenib pour la prise en charge des mélanomes mutés BRAF. Ce dernier inhibe la phosphorylation de l'ERK. Suite aux résultats précliniques prometteurs, une étude de phase III, NEMO, comparant ce dernier à la Dacarbazine quant à la survie sans progression et la survie globale a été conduite. Les patients avec des mélanomes mutés NRAS de stade IIIc ou IV d'AJCC, non traités ou en échec d'une première ligne de traitement par immunothérapie ont été randomisés avec un ratio de 2 :1 pour recevoir Binimetinib ou Dacarbazine. La durée médiane de survie sans progression était de 2,8 mois (95% CI 2·8–3·6) dans le bras Binimetinib et de 1,5 mois (1·5–1·7) dans le bras Dacarbazine (HR 0·62 [95% CI 0·47–0·80];  $p < 0·001$ ). La survie globale n'était pas significativement différente dans les deux bras. 34% des patients dans le bras Binimetinib ont eu des effets indésirables sévères tandis que dans le bras Dacarbazine ce chiffre s'élevait à 22%. Dans cette étude, les patients ayant reçu de l'immunothérapie avant Binimetinib avaient une réponse thérapeutique plus durable dans le temps (11 mois vs 6,9 mois) avec une réponse au traitement globalement similaire. Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés dans le bras Binimetinib étaient les éruptions cutanées, la rétinopathie (occlusion de veine ou décollement de la rétine), les diarrhées, les œdèmes périphériques et l'élévation asymptomatique de la créatinine phosphokinase (CPK). L'hypertension artérielle et la diminution asymptomatique de la FEVG étaient les effets

secondaires cardiaques les plus fréquents. Une réduction de dose a généralement permis de mieux contrôler les effets secondaires. Il faudrait noter que dans cette étude les patients étaient globalement de bon pronostic (69% des patients avaient un taux de LDH dans les normes) avec peu de traitement par immunothérapie au préalable (13% d'Ipilimumab et 6% d'anti PD-1/PD-L1). (55)

Une étude rétrospective conduite dans 5 centres oncodermatologiques en Allemagne s'est intéressée aux mélanomes mutés NRAS traités par des inhibiteurs de MEK après au moins une ligne de traitement différente. Les patients inclus dans cette étude, étant en échec d'au moins une première ligne de traitement, avaient plus de facteurs de mauvais pronostic comparés à l'étude NEMO, avec par conséquent des conditions plus proche de la vie réelle, comme un taux de LDH élevé (90%), avec 33% des patients présentant des métastases cérébrales et 30% des patients avec un statut ECOG supérieure ou égale à 2. En médian, les patients avaient reçu 2 lignes de traitement antérieur aux inhibiteurs de MEK. Parmi les 33 patients inclus, 91% avaient été traités initialement par un ICI. 67% des patients avaient reçu du Trametinib en monothérapie, 12% du Trametinib en combinaison avec ICI (anti PD-1), 9% du Cobimetinib, 6% du Binimetinib et 6% du Pimasertib. Le contrôle de la maladie a été obtenu surtout chez les patients un statut ECOG à 0 ou à 1 et en cas de traitement par le Trametinib. Une analyse univariée a montré un impact du sexe dans la réponse aux inhibiteurs de MEK ; les hommes ayant un meilleur de taux de réponse ( $p=0,02$ ). Ni le taux initial de LDH ni son évolution dans le temps n'étaient corrélés à la réponse au traitement. L'analyse multivariée a montré une efficacité supérieure du Trametinib comparé aux autres inhibiteurs de MEK, associés ou pas à l'immunothérapie pour la survie sans progression (3.9 mois vs. 1.4 mois,  $p < 0.001$ ). Le seul facteur ayant influencé la survie globale dans l'analyse multivariée était le statut ECOG. (56)

Une autre étude de vie réelle a été conduite en France par Pigné et al, sur l'utilisation et l'efficacité en vie réelle du Trametinib après échec de l'immunothérapie dans les mélanomes BRAF-sauvages. Dans cette étude rétrospective monocentrique, les patients non mutés BRAF, en échec d'une immunothérapie par Pembrolizumab, Nivolumab seule ou en combinaison avec Ipilimumab, traités par Trametinib seul (4/22) ou en combinaison avec une ICI anti-PD-1 (18/22) ont été inclus. 20 des 22 patients inclus avaient une mutation NRAS ; Q61K dans 50% des cas. Un patient était muté GNA11 et un patient muté NF1. Les patients inclus, comme dans la précédente étude allemande, avaient des facteurs de mauvais pronostic comme un taux de LDH augmenté (41%), la majorité ayant plus de 3 localisations métastatiques (86%) avec plus de la moitié des patients présentant des métastases cérébrales (55%). La survie globale médiane était de 6.5 mois (Q1-Q3 = 2–24 mois) et la survie sans progression médiane était de 2 mois (Q1-Q3 = 1–16 mois).



L'imagerie par tomographie par émission de positons de contrôle à 2 mois du traitement montrait une réponse objective au traitement chez 36% des patients (8 patients ; 6 maladies stables et 2 réponses partielles) utilisant les critères RECIST. Parmi les non répondeurs, 5 patients avaient une réponse dissociée avec diminution de certaines métastases, qui était associée à une diminution des symptômes comme la douleur et les saignements. Aucune différence concernant l'efficacité ou la toxicité a été retrouvée entre les deux groupes. Le taux de LDH et la présence de métastases cérébrales n'étaient pas associés à l'échec du Trametinib dans cette étude. (57)

#### 8. L'immunothérapie et l'anti-MEK dans les mélanomes mutés NRAS

La mort cellulaire tumorale immunogène dépend de la sécrétion des molécules de dommages cellulaires, de l'augmentation de l'expression des antigènes tumoraux et des molécules de HLA (Human Leukocyte Antigen) et de la diminution de l'expression des facteurs d'immunosuppression. Les thérapies ciblées anti-cancéreuses, en plus d'inhiber directement la prolifération cellulaire, pourraient améliorer la réponse à l'immunothérapie, par le biais de mécanismes immunomodulateurs intrinsèques ou extrinsèques. Elles agissent au niveau du micro-environnement tumoral et des cellules immunitaires circulantes en plus d'agir directement sur les voies de signalisation qu'elles inhibent. Dans une étude préclinique, le Trametinib a augmenté les marqueurs d'apoptose et l'expression des molécules de HLA dans des cellules tumorales mélanocytaires BRAF sauvages. Il a également réduit les facteurs d'immunosuppression et la phosphorylation de l'ERK, a augmenté l'expression des gènes de HLA II et a entraîné une augmentation intra-tumorale des lymphocytes CD4 et CD8. Ces bénéfices étaient présents en cas d'utilisation du Trametinib seul ou en association avec un anti-PD-1 mais pas en cas de traitement par anti-PD-1 seul. Dans cette même étude in vivo sur le modèle de souris, l'association du Trametinib avec une molécule anti-PD-1 était supérieure à la monothérapie par Trametinib en termes de survie, que cela soit pour l'association Trametinib + anti-PD-1 en même temps ou Trametinib en première ligne puis anti-PD-1 en seconde ligne. (58)

L'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales est probablement multifactorielle, dépend des facteurs génétiques mais aussi de l'inhibition de la voie de signalisation MAPK. Il a été démontré que l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales était augmentée en cas d'apparition d'une résistance aux anti-BRAF et aux anti-MEK. L'association d'un anti-BRAF avec un anti-MEK (Dabrafenib + Trametinib) dans la précédente étude préclinique citée a diminué l'expression de PD-L1. L'expression de PD-L1 pourrait donc être utilisée comme un marqueur de résistance aux thérapies ciblées, pouvant ainsi motiver l'utilisation de l'immunothérapie chez ces patients résistants. (58)

Plusieurs études cliniques ont suggéré une efficacité augmentée de l'immunothérapie dans les mélanomes mutés NRAS avec des résultats controversés. Dans un sous-groupe d'analyse de l'étude NEMO, les patients traités antérieurement par l'immunothérapie avaient une meilleure durée de survie sans progression suggérant une augmentation de l'immunogénicité par les anti-MEK. (55) Une étude multicentrique rétrospective américaine a comparé l'efficacité de l'immunothérapie dans les mélanomes mutés NRAS, BRAF et non mutés BRAF/NRAS. Les mélanomes mutés NRAS avaient un taux de réponse complète ou partielle statistiquement supérieur au groupe muté BRAF et au groupe non muté, après une première ligne de traitement par immunothérapie. Cette étude a émis l'hypothèse d'une surexpression de PD-L1 dans les mélanomes mutés NRAS, pouvant expliquer la meilleure réponse aux traitements par anti-PD-1 et a montré une tendance dans ce sens mais sans différence significative démontrée. (59) Dans l'étude de Pigné et al. sur l'utilisation du Trametinib après échec d'une première ligne par l'immunothérapie dans les mélanomes BRAF sauvages, l'association de l'anti-MEK avec l'immunothérapie n'a pas montré de meilleurs résultats mais cela pourrait être dû au faible effectif de patients inclus dans cette étude. (57)

Une étude rétrospective conduite dans 5 centres oncodermatologiques en Allemagne et en Suisse a comparé l'efficacité de l'immunothérapie par les ICI dans les mélanomes mutés NRAS et dans les mélanomes NRAS-sauvages. 236 patients présentant une mutation NRAS et 128 patients NRAS-sauvage ont été inclus, 48 de ces derniers étaient mutés BRAF. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie ou de réponse entre les deux groupes en cas de traitement par les ICI. La survie globale était plus importante chez les patients mutés NRAS traités par des anti-MEK avant ou après l'immunothérapie par rapport aux patients mutés NRAS n'ayant jamais eu de traitement par un anti-MEK (25 vs. 20 mois ; N = 58 ; P = 0.507).

Les parties 4 et 5 de l'étude KEYNOTE-022 ont étudié l'efficacité et la sécurité de l'association du Pembrolizumab avec Trametinib dans les mélanomes BRAF sauvages et d'autres tumeurs solides. Cette association avait un profil de tolérance acceptable, à la fois pour l'utilisation concurrente et pour l'utilisation intermittente du Trametinib, avec un ORR supérieur dans le groupe Trametinib intermittent par rapport au groupe concurrent. Il est difficile de conclure sur l'efficacité de cette association avec cette étude préliminaire ayant un nombre faible de patients, avec différents types de tumeurs et une durée de suivi courte. Une période de « run-in » avec un anti-MEK précédant l'anti-PD-1 pourrait avoir des effets bénéfiques sur le micro-environnement tumoral mais il est crucial de juger la balance entre l'apparition d'une résistance à la thérapie ciblée et la progression de la maladie. (60)

## 9. Les futures perspectives de la prise en charge des mélanomes mutés NRAS

Le bénéfice démontré quant à la survie par les anti- MEK dans les mélanomes mutés NRAS dans l'étude NEMO reste faible et cliniquement peu significatif. Le futur de la prise en charge de ces mélanomes pourrait être l'association de ces derniers à l'immunothérapie voire à d'autres traitements, ciblant les multiples voies de signalisation impliquant la mutation NRAS.

Une des voies de signalisation d'intérêt pourrait être la voie CDK4-Rb, impliquée dans les phases G1 (pré-synthèse de l'ADN) et S (synthèse de l'ADN) du cycle cellulaire, régulant les conditions pour la prolifération cellulaire avant la division. Dans les cellules tumorales, cette voie est fréquemment perturbée, favorisant la progression continue du cycle cellulaire causant une prolifération cellulaire incontrôlée. L'inhibition de cette voie dans les cellules tumorales est déjà utilisée dans d'autres cancers solides, comme le cancer du sein, en utilisant le Ribociclib, un inhibiteur de CDK4/6. (61) Ce dernier, en association avec le Binimetinib a montré une efficacité anti-tumorale préliminaire dans une étude de phase I avec une diminution précoce de la masse tumorale avec une amélioration clinique symptomatique dans les mélanomes mutés NRAS. Une réponse partielle a été observée dans 33% des cas et une stabilité de la maladie dans 52% des cas. Une étude de phase II est prévue par la suite, en attente de calcul de dose efficace. (62)

L'autre voie de signalisation d'intérêt serait la voie PI3K-AKT-mTOR. L'inhibition de MEK et de PI3K/AKT en association est synergique in vitro dans les cellules de mélanomes mutés NRAS. (63) L'uprosertib, un inhibiteur de l'AKT a été testé en association avec le Trametinib, sans efficacité dans les mélanomes BRAF sauvage y compris mutés NRAS, malgré un profil de tolérance acceptable. D'autres études de phase Ib et II sont en cours, en testant différentes associations avec le Binimetinib et des inhibiteurs de PI3K. (25) Les inhibiteurs de PI3K/AKT pourraient également être utilisés pour contrer la résistance acquise aux thérapies ciblées. Dans une étude in vitro, la combinaison d'un anti-MEK avec un inhibiteur de PI3K/mTOR a annulé la résistance au traitement anti-BRAF et a inhibé la prolifération cellulaire dans les cellules de mélanome ayant acquis une résistance aux anti-BRAF via l'apparition d'une mutation de NRAS et/ou de MEK. (64)

Une autre association actuellement étudiée avec les anti-MEK est l'utilisation des dérivés de chloroquine, comme l'Hydroxychloroquine. Cette dernière est un inhibiteur de l'autophagie ; un processus intracellulaire impliquant les lysosomes, primordial dans l'acquisition d'une résistance aux thérapies ciblées dans les cellules mélanocytaires. L'autophagie serait aussi impliquée dans l'acquisition d'une résistance aux thérapies ciblées anti-MEK dans les mélanomes mutés NRAS, protégeant les cellules tumorales des effets cytotoxiques d'une telle inhibition. Les

dérivés de chloroquine pourraient donc être utilisées en association afin de contourner ce mécanisme de résistance. (50) Son efficacité et sa tolérance en association avec le Trametinib est en cours d'étude (Clinicaltrials. gov: NCT03979651).

D'autres molécules comme les inhibiteurs de l'ERK (ulixertinib) et les inhibiteurs de pan-RAF (BGB-283, PLX8394 et LHX254) sont en cours d'étude. La voie de signalisation de l'AMPC est également impliquée dans la différenciation mélanocytaire. Les enzymes de la famille Phosphodiesterase 4 (PDE4) sont surexprimées dans les cellules cancéreuses, ne régulant plus négativement les concentrations intracellulaires de l'AMPC. Cette surexpression est cruciale pour les mélanomes mutés NRAS ; activant le RAF et la voie de signalisation MAPK. Son inhibition pourrait jouer un rôle thérapeutique dans les mélanomes mutés NRAS. (50)

## V. Article Scientifique

### **Retrospective analysis in a real-life setting of the impact of targeted anti-MEK therapies in N-RAS mutated/B-RAF wild type cutaneous melanomas in monotherapy or in combination with immunotherapy in a nation-wide cohort**

Berin Sila Birgen<sup>1</sup>, Olivier Dereure<sup>1,2</sup>

1 : Department of Dermatology, University of Montpellier, 34090, Montpellier, France

2 : INSERM U1058 “Pathogenesis and control of chronic and emerging infections” University of Montpellier, 34000 Montpellier, France

Corresponding author:

Pr Olivier DEREURE

Department of dermatology, University of Montpellier

Hôpital saint Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34090 Montpellier France

Tel (33) 467336906

Fax (33) 467336958

Email: o-dereure@chu-montpellier.fr

Number of words: 261 (abstract) and 3678 (main text)

References: 15

Tables: 4

Figures: 4

Supplemental materials: 8

Funding: none

Conflicts of interest: the authors have no conflict of interest to declare

Keywords: Melanoma, NRAS mutation, Targeted therapy, MEK inhibitor, Immunotherapy, Check-point inhibitors

## ABSTRACT

**Background:** To date, no targeted therapy specifically acting on NRAS mutation is routinely used and no specific recommendations have been issued regarding NRAS-mutated melanoma. However, MEK inhibitors as monotherapy or in combination with immunotherapy are increasingly used in practice in advanced NRAS-mutated melanomas, especially in second line.

**Objective and patients:** to retrospectively assess the efficacy and safety of MEK inhibitors alone or in combination with immunotherapy in second line therapy or beyond in patients with advanced stage NRAS-mutated BRAF-WT melanomas in a real-life nationwide cohort from the MelBase database. Primary endpoints included Overall Response Rate (ORR), Disease Control Rate (DCR). Secondary endpoints mainly included overall (OS) and progression-free survival (PFS) along with safety data.

**Results:** 54 patients were included. Overall ORR was 16.6% and DCR was 46.2%. Median OS and PFS were 7.6 and 2.5 months respectively. No statistically significant difference was observed between patients treated with a MEK inhibitor alone or in combination with immunotherapy for both response data and secondary endpoints such as OS, PFS, type, duration and timing of response, including in patients with brain metastases. Patients treated with MEK inhibitor alone displayed more frequently unfavorable prognosis criteria such as ECOG status, LDH level and number of metastatic sites, making the study population heterogeneous.

**Conclusion:** This multicenter “real-life” study including patients with poor prognosis showed some benefit of anti-MEK alone or in combination with immunotherapy after first-line immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitor. The combination with immunotherapy did not increase response nor overall toxicity but a lack of statistical power cannot be ruled out. Further prospective studies are warranted.

## INTRODUCTION

Despite significant therapeutic innovations over the last decade including the development of immunotherapies with Immune Checkpoints Inhibitors (ICI) and of targeted anti-BRAF/anti-MEK treatments in BRAF-mutated patients, advanced melanoma remains a significant public health problem with a worldwide melanoma-specific mortality of about 57 000 individuals (32 000 males, 25 000 females) in 2020. (65). NRAS (mostly in exon 3/codon 61), the second most frequently encountered oncodriver with mutations identified in up to 20% of cutaneous melanoma, is mainly involved in tumors occurring in chronic sun damaged skin areas, i.e. arms and legs, and carries an unfavorable prognostic value with a shorter time to progression and a higher incidence of central nervous system involvement (21). Unlike BRAF-mutated patients, no targeted treatment is currently recommended in NRAS-mutated advanced melanoma patients although MEK inhibitors are often empirically used in daily practice based on pharmacological concepts of downstream MAP-kinases pathway blockade, either as monotherapy or in combination with ICI, in particular as a second line therapy (or beyond) after primary or secondary failure of immunotherapy. (52) Only one phase III clinical trial has been conducted to date in such patients, documenting the superiority of monotherapy with MEK inhibitor Binimetinib over “historical” chemotherapy with Dacarbazine on progression-free survival (PFS) in first-line or after failure of ICI, even though no significant difference was observed on overall survival (OS). (55) On another hand, a limited number of small-size retrospective surveys have been conducted to investigate the efficacy of anti-MEK agents as monotherapy or in association with ICI in NRAS-mutated patients in a “real-life” setting and showed overall response rates (ORR) ranging between 18 and 36% with no significant difference between anti-MEK alone and anti-MEK combined with ICI. (56),(57)

In order to provide more insights on this critical issue, a cohort of patients with NRAS mutated advanced melanoma, selected from the French nationwide database (MelBase) was analyzed to investigate the efficiency and the safety of anti-MEK agents as monotherapy or in combination with ICI, as a second or beyond therapeutic line after failure of prior line(s) of treatment(s), mostly ICI (excluding previous anti-MEK agents use).

## MATERIAL AND METHODS

### *Population under scope*

Patients with BRAF wild type, NRAS mutated advanced cutaneous melanoma included in the French nationwide database MelBase and who received a MEK inhibitor agent for at least 2 months as monotherapy or in association with immunotherapy, as a second (or beyond) line of

treatment, after primary or secondary failure of a prior line of treatment and with no time gap after this previous line were selected and retrospectively analyzed for disease response and outcome along with safety data. Patients who had received a MEK inhibitor as a first-line treatment were excluded. The associated use of hydroxychloroquine was not an exclusion criterion because this molecule was considered as unlikely to interfere with therapeutic response. Data cutoff date was February 28<sup>th</sup> 2023 based on baseline freeze and patients were included up to 3 months before the cut-off.

MelBase is a French nationwide clinical database associated with a biobank, dedicated to the prospective follow-up of adult patients treated for advanced melanoma and based on the input of 23 referral French centers. MelBase protocol was approved by the French ethics committee (CPP Ile-de-France XI, n 12027, 2012) and registered in the NIH clinical trials database (NCT02828202). Written informed consent was obtained from all patients. NRAS sequencing was performed locally at various date after primitive tumor removal, either on primitive tumor, on a metastasis or both.

If the first single ICI perfusion (Nivolumab or Pembrolizumab) was followed by a double ICI perfusion (Nivolumab + Ipilimumab) in 90 days or less, it was considered as a first-line double ICI therapy starting at the date of the first single ICI perfusion. If the first double ICI perfusion (Nivolumab + Ipilimumab) was followed by a simple ICI perfusion (Nivolumab or Pembrolizumab) in 90 days or less, it was considered as a first-line double ICI therapy as well.

#### *Primary and secondary endpoints*

All data were extracted from electronic patients' records in MelBase and response was defined according to usual RECIST criteria. The primary endpoints were the overall response rate (ORR = CR (complete response) + PR (partial response)) and the disease control rate (DCR = CR + PR + SD (stable disease)) obtained by the MEK inhibitor as monotherapy or in association. The secondary endpoints were overall survival- (OS) and progression free survival (PFS)-related data, response subtypes (CR or PR), response rate of CNS metastases if present at MEK inhibitor implementation, time to response and duration of response in responding patients, treatment duration and safety data (especially grade 3/4 adverse events). Progression-free survival (PFS) was defined as the time in months elapsed between implementation of the therapeutic line of interest and the first progression or death from any cause. Overall survival rate (OS) was calculated in months from the start of the therapeutic line of interest until death from any cause. Both PFS and OS rates were calculated using the Kaplan-Meier method and estimated as median values and at multiple landmarks: 6, 12, 18, 24 and 36 (if available) months. The duration of response was calculated for responders from the date of the first response (PR or CR) until the date of confirmed



progression or of last news. The duration of the treatment was defined as the time between the first and the last dose of the MEK inhibitor. Patients with an ongoing treatment were censored at the date of the last news. The time to response was calculated between D1 (day 1) of the treatment of interest and the date of the first PR/CR response observed.

The adverse events were reported by grade (1-2 vs 3 and more) and by type (CTCAE) in number of event(s) and frequency per patient.

### *Statistical analysis*

All analyzed variables were described as follows:

- qualitative variables: number, number of missing data, frequency (95% confidence interval).
- quantitative variables: number, number of missing data, median (Q1 or lower quartile, under which 25% of data points are found, Q3 or upper quartile under which 75% of data points are found), mean (standard deviation), minimum et maximum (m and M).

Selected patients were divided in two subsets: patients treated with a MEK inhibitor associated with an ICI (Group 1 (G1)) and patients treated with a MEK inhibitor alone (Group 2 (G2)) ; parameters under scope were compared between these two groups using chi2 test for quantitative variables (p-value) or exact Fisher test for qualitative variables, with a significance threshold of 0.05. Additionally, the relationship between initial LDH level (normal or elevated ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ )), response to treatment and outcome parameters (PFS, OS) were studied in both groups as a stratified analysis. Finally, response rates were compared between patients receiving MEK inhibitor agents as a second line of treatment or beyond.

The description of the variables for the primary and secondary endpoints can be found in Supplemental Material.

## **RESULTS**

By the data cut-off set up on February 2023, 28<sup>th</sup> 614 patients diagnosed with NRAS-mutated, BRAF-wild type advanced cutaneous melanoma were included on the French nationwide Melbase database, out of a total of 2734 patients. 54 (11.37%) of them had received a second line (or beyond) treatment by a MEK inhibitor agent, either as monotherapy or in association with ICI. Only one patient who had received Trametinib in first line was excluded from the study. As above-mentioned, two sub-groups G1 and G2 (MEK inhibitor associated or not with ICI respectively) were defined and compared as to primary and secondary endpoints.

*Patients characteristics*

Groups 1 and 2 included 24 and 30 patients respectively. Baseline patient characteristics were overall similar between the 2 groups, including sex ratio with a higher percentage of male patients in both groups. Most patients were older than 65 years old. ECOG status was better in G1 than in G2 (87.5% vs 40% for ECOG 0-1 patients) but the corresponding data was missing for 30% of patients of the G2 subset. For patients for whom the related information was available, more patients (20%) displayed a normal LDH level than a high rate (16.7%) in G2 group whereas only one patient showed a high LDH level in G1 subset. In G1, there were as many patients with up to 3 metastatic sites and with more than 3 metastatic sites whereas more than 3 metastatic sites were observed in a majority of patients (70%) in the G2 subset. 14 of the G2 patients displayed brain metastasis (46.7%) vs 10 in the G1 subset (41.7%). The identified NRAS mutation was mostly Q61R in both groups. Patients characteristic are detailed in Table 1.

	<b>G1, N (%)</b> n=24		<b>G2, N (%)</b> n=30	
<b>Sex</b>	Women	9 (37.5)	Women	13 (43.3)
	Men	15 (62.5)	Men	17 (56.7)
<b>Age</b>	< 65 yo	11 (45.8)	< 65 yo	10 (33.3)
	≥ 65 yo	13 (54.2)	≥ 65 yo	20 (66.7)
<b>ECOG</b>	0	14 (58.3)	0	7 (23.3)
	1	7 (29.2)	1	5 (16.7)
	2	2 (8.3)	2	3 (10)
	3	0 (0)	3	5 (16.7)
	Not available	1 (4.2)	Not available	10 (33.3)
<b>LDH level</b>	High (≥2*N)	1 (4.2)	High (≥2*N)	5 (16.7)
	Low	21 (87.5)	Low	6 (20)
	Not available	2 (8.3)	Not available	19 (63.3)
<b>Number of metastatic targets</b>	<3	12 (50)	<3	9 (30)
	≥3	12 (50)	≥3	21 (70)
<b>Brain metastasis</b>	Present	10 (41.7)	Present	14 (46.7)
<b>Type of the NRAS mutation</b>	Q61R	8 (33.3)	Q61R	15 (50)
	Q61K	6 (25)	Q61K	4 (13.3)
	Q61L	2 (8.3)	Q61L	3 (10)
	mi exon3	2 (8.3)	mi exon3	1 (3.3)
	G12C	1 (4.2)	G12C	0 (0)
	G13A	1 (4.2)	G13A	1 (3.3)
	Q61H	1 (4.2)	Q61H	0 (0)
	G12D	0 (0)	G12D	1 (3.3)
	G12R	0 (0)	G12R 0	1 (3.3)
	Not available	3 (12.5)	Not available	4 (13.3)

**TABLE 1: baseline characteristics of patients**

### *Treatments' description*

The first line of treatment was ICI monotherapy in most patients in both groups (87.5% in G1 and 63.3% in G2) and the mean duration of this previous line of treatment was 10.2 months in G1 and 5.6 months in G2. The MEK inhibitor agent was mainly Trametinib in both groups (70% in G1 and 83% in G2). All G1 patients received an ICI in association with the MEK inhibitor, mostly Pembrolizumab (66%) and the same ICI molecule as the one used as first-line treatment in the majority of patients (75%).

Most patients in both subgroups received the MEK inhibitor agent as a second line of treatment (16 patients in G1 = 66%, 19 patients in G2 = 63%) while 9, 4 and 3 patients received the anti-MEK agent as a third, fourth or fifth line of treatment respectively. A subsequent treatment was overall implemented in 33 patients (20 and 13 in groups 1 and group 2 respectively); conversely 4 and 17 patients in G1 and G2 respectively did not receive a subsequent line of treatment.

Some patients were also treated with concurrent radiotherapy during MEK inhibitor treatment, more frequently in G1 (25%) than in G2 group (6.7%).

Follow-up (time between MEK inhibitor implementation and death or last news) was longer in G1 than in G2 subset (16.2 months vs 6.8 months).

Treatments' characteristics are detailed in Table 2.

	<b>G1, N (%) n=24</b>	<b>G2, N (%) n=30</b>
<b>Molecule</b>		
Pembrolizumab+Trametinib	11 (45.8)	0 (0)
Nivolumab+Trametinib	4 (16.7)	0 (0)
Ipilimumab+Nivolumab+Trametinib	2 (8.3)	0 (0)
Nivolumab+Cobimetinib	2 (8.3)	0 (0)
Pembrolizumab+Binimetinib	1 (4.2)	0 (0)
Pembrolizumab+Cobimetinib	4 (16.7)	0 (0)
Trametinib	0 (0)	25 (83.3)
Cobimetinib	0 (0)	5 (16.7)
<b>Reason of arrest of the line of interest</b>		
Progression	10 (41.7)	9 (30)
Toxicity	5 (20.8)	9 (30)
Reason of arrest non declared in Melbase	5 (20.8)	0 (0)
Medical decision	3 (12.5)	0 (0)
Patient's decision	1 (4.2)	1 (3.3)
Death	0 (0)	8 (26.6)
Adding of a molecule	0 (0)	1 (3.3)
Last visit	0 (0)	2 (6.7)
<b>Reason of arrest of the previous line</b>		
Progression	6 (25)	25 (83.3)
Toxicity	0 (0)	4 (13.3)
Adding of a molecule	18 (75)	0 (0)
Reason of arrest non declared in Melbase	0 (0)	1 (3.3)

<b>Previous treatment type</b>		
ICI	21 (87.5)	19 (63.3)
ICI + Chemotherapy	1 (4.2)	3 (10)
Imspire trial arm Atezoluzimab + Cobimetinib	1 (4.2)	0 (0)
ICI trial (bms401, bms511 and bms742)	0 (0)	3 (10)
Other trials*	1 (4.2)	3 (10)
Chemotherapy	0 (0)	3 (10)
ICI + Target therapy	0 (0)	1 (3.3)
Interferon	0 (0)	1 (3.3)
<b>Previous treatment duration</b>		
Mean (sd)	10.2 (12)	5.6 (7.3)
Median (Q1-Q3)	5.7 (2.8 to 11)	3 (1.7 to 7.9)
Min - max	(0 to 43.7)	(0 to 35.4)
<b>Concomitant radiotherapy</b>	6 (25)	2 (6,7)
<b>Duration of follow up between D1 and time of death or last news</b>		
Mean (sd)	16.2 (19.4)	6.8 (5)
Median (Q1-Q3)	9.2 (6.9 to 14.1)	5.6 (2.8 to 10.1)
Min - max	(1.0 to 81.2)	(0.9 to 17)
<b>Duration of treatment between D1 and next treatment line if applicable</b>		
Mean (sd)	4 (5)	4.6 (3.1)
Median (Q1-Q3)	2.1 (1.3 to 4.2)	3 (2.5 to 6.)
Min - max	(0 to 18.5)	(1.4 to 10.8)
<b>Duration of treatment between D1 and next treatment line or last news</b>		
Mean (sd)	4.4 (5.6)	4.2 (2.9)
Median (Q1-Q3)	2.1 (1.3 to 4.1)	3.3 (1.8 to 5.7)
Min - max	(0 to 20.2)	(0.9 to 10.8)

\* PLATEFORME trial, arm unknown ; UMBRELLA2a trial, arm unknown ; CHLOROTRAMEL, arm unknown ; M7824 trial, arm molecule: msb0011359c

**TABLE 2: Treatment characteristics**

*Patients' and treatments' outcome*

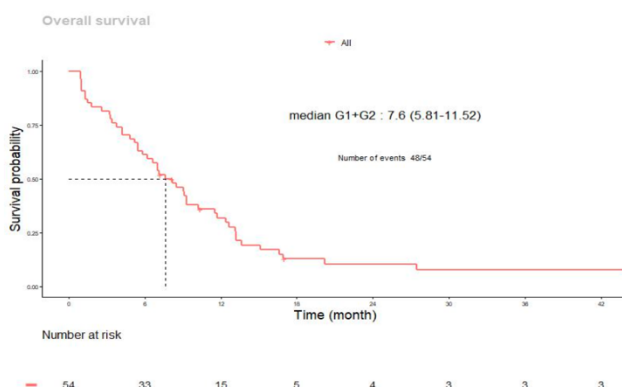
Regarding the primary endpoints, ORR and DCR in the whole population under focus were 16.6% (9/54) and 46.2% (25/54) respectively.

ORR was calculated at 20.8% (5/24) and 13.3% (4/30) in G1 and G2 groups respectively with no statistically significant difference between the 2 groups ( $p = 0.71$ ). DCR was 58.3% (14/24) and 36.7% (11/30) in G1 and G2 groups respectively and the difference between the 2 groups did not reach statistical significance either ( $p = 0.24$ ). No CR was observed. PR was achieved in 4 (13.3%) and 7 (23.3%) patients in G1 and G2 respectively and no statistically significant difference was observed between the two groups regarding the distribution of response types ( $p = 0.28$ ). The detail of the primary endpoints can be found in Table 3.

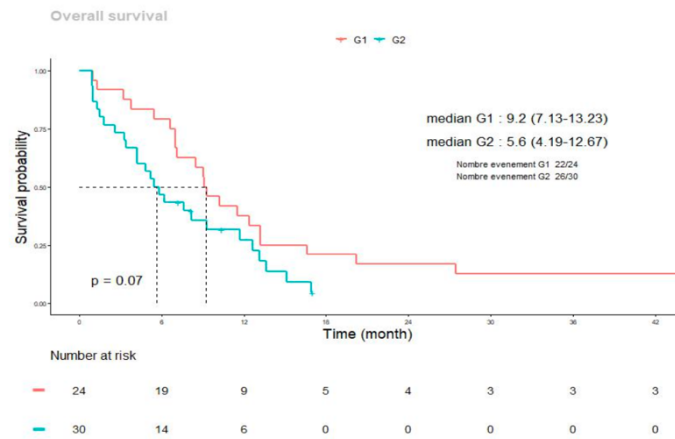
	G1, N (%)	G2, N (%)	G1 + G2, N (%)	<i>p</i>
<b>PD</b>	10 (41.7)	19 (63.3)	29 (53.7)	
<b>SD</b>	9 (37.5)	7 (23.3)	16 (29.6)	0,28
<b>PR</b>	5 (20.8)	4 (13.3)	9 (16.6)	
<b>ORR = CR + PR</b>	5 (20.8)	4 (13.3)	9 (16.6)	0,71
<b>DCR = CR + PR + SD</b>	14 (58.3)	11 (36.7)	25 (46.2)	0,24

**TABLE 3: Primary endpoints**

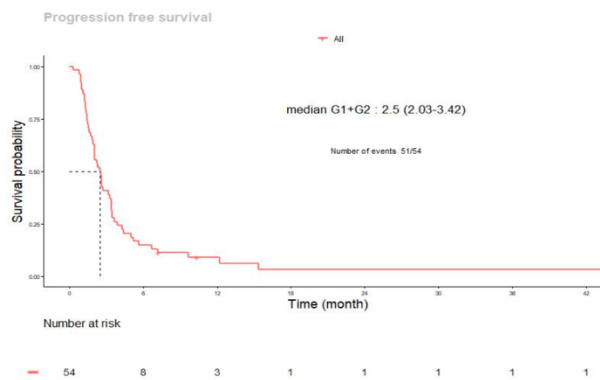
As to the secondary endpoints, OS rate was calculated for the whole population and in both subsets. Overall median OS was 7.6 months (Fig.1); overall OS at different landmarks can be found on Supplemental Material. Median OS was 9.2 and 5.6 months in G1 and G2 groups respectively with only a trend toward a statistically significant difference between the 2 groups ( $p=0.07$ ) (Fig.2). Overall median PFS was 2.5 months (Fig.3). Median PFS (Fig.4) was 2.6 and 2.4 months in G1 and G2 groups respectively with no statistically significant difference between the 2 groups ( $p=0.36$ ). The detail of PFS at different landmarks can be found in Supplemental Material.



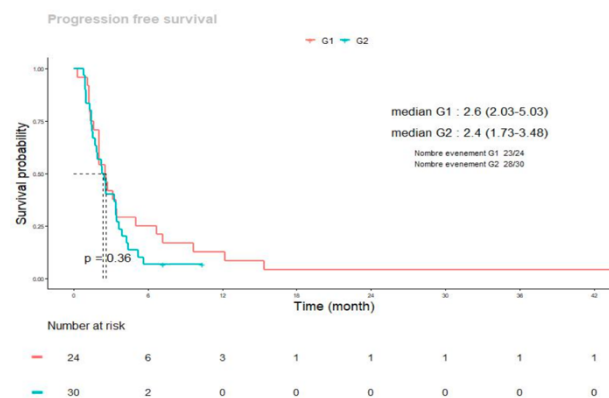
**Fig. 1: Overall median OS**



**Fig. 2: Median OS by groups**



**Fig. 3: Overall median PFS**



**Fig. 4: Median PFS by groups**

In patients with brain metastasis, ORR and DCR for the whole population were 16.6% (4/24) and 41.6% (10/24) respectively. More specifically, ORR in the 10 BM patients in G1 was 20% (2/10) vs 14.3% (2/14) in the 14 BM patients in G2 was while DCR was 50% (5/10) and 35.7% (5/14) in G1 and G2 groups respectively with no significant difference for both parameters

between the 2 groups ( $p = 1$  for ORR and  $0.78$  for DCR). Response subtypes for patients with brain metastasis were also compared between the two groups, with no significant difference regarding response pattern ( $p = 0.78$ ).

	G1, N (%)	G2, N (%)	G1 + G2, N (%)	<i>p</i>
<b>PD</b>	5 (50)	9 (64.3)	14 (58.3)	
<b>SD</b>	3 (30)	3 (21.4)	6 (25)	0,78
<b>PR</b>	2 (20)	2 (14.3)	4 (16.6)	
<b>ORR = CR + PR</b>	2 (20)	2 (14.3)	4 (16.6)	1
<b>DCR = CR + PR + SD</b>	5 (50)	5 (35.7)	10 (41.6)	0,78

**TABLE 4: Primary endpoints on patients with BM**

The time to response in responding patients was calculated for both groups and was shorter in G2 than in G1 (1.4 months vs. 2.3 month respectively). The mean duration of response was longer in G1 (5.4 months) than in G2 (4.3 months) (see Supplemental Material for details).

The most frequent reason underlying treatment discontinuation (anti MEK + ICI or anti MEK in monotherapy) was mainly progression during treatment (41% in G1 and 30% in G2) followed by safety concerns (20.8% in G1 and 30% in G2). 8 patients (26%) died during treatment in G2 vs none in G1.

Adverse events (AE) were rated according to CTCAE of MEK inhibitors (see Supplemental Material for details). 38 patients who experienced at least one AE considered as related to the MEK inhibitor agent were recorded: 17 patients in G1 and 21 in G2 groups ( $p = 1$ ). Grade 3 and beyond AE were overall reported in 9 patients, 3 in G1 and 6 in G2 groups ( $p = 0.72$ ): 3 skin and subcutaneous tissue disorders, 1 gastrointestinal symptoms, 1 musculoskeletal and connective tissue disorders and 4 biological or functional side effects (2 patients with CPK elevation in G2, 1 patient with decreased lymphocyte count in G1 and 1 patient with left ventricle ejection fraction alteration in G2). No grade 5 AE were reported in the study population.

## DISCUSSION

In this real-life survey study, a benefit was observed with MEK inhibitors in some patients with N-RAS mutated advanced melanoma after ICI failure, both in monotherapy or in association with ICI although median PFS and OS remained limited. No statistically significant difference was identified regarding the primary and secondary endpoints between the two groups of patients, but only a trend toward a better DCR (also observed for patients with BM) and to a lesser extent a higher ORR for the combined ICI/antiMEK subset. Additionally, patients receiving a combined treatment displayed a slower but longer response to treatment along with a better OS even though the difference did not reach statistical significance likely owing to a lack of statistical power. As expected, the main reason for treatment discontinuation was mainly progression for G1 patients but equally distributed between progression and toxicity for the monotherapy group. Interestingly, the combination of MEK inhibitor with ICI did not seem to significantly impair the tolerance of the anti MEK agents with a similar profile of severe adverse events regarding incidence and grade.

No treatment specifically targeting NRAS GTPase, either the native or the mutated protein (50), is currently recommended in routine but the use of targeted therapies with molecules blocking the downstream steps of the MAPKinase signaling pathway appears as a reasonable strategy with the exception of BRAF inhibitors which display a paradoxical activating effect in non-BRAF mutated tumors. However, despite the expected clinical efficacy related to the mechanism of action of MEK inhibitors and the results of pre-clinical trials, clinical studies reported controversial results of anti MEK agents in NRAS mutated cutaneous melanoma. The only phase III multicenter clinical trial investigating a MEK inhibitor i.e. Binimetinib in NRAS mutated melanoma (NEMO trial) was reported in 2017. Conducted in 26 countries, this controlled trial comparing Binimetinib vs. Dacarbazine in NRAS mutated advanced melanoma, previously untreated or as a second line treatment after failure of ICI, showed a gain of 1.3 months of PFS with Binimetinib (2.8 vs. 1.5 months; HR 0.62 [95% CI 0.47–0.80];  $p < 0.001$ ). However, OS was not significantly different between the two arms (55). In this phase study, 269 patients received Binimetinib as a first or second (after failure or ICI) line of treatment. In these patients ORR was 15%, close to the results obtained with anti MEK alone in our study (13.3%). On another hand DCR in this subset was slightly better than in our survey (58% vs 36.7%). Of note, no specific information on survival data for patients receiving Binimetinib as a second line treatment was available.

To date, no phase III study specifically comparing ICI to MEK inhibitors alone or the ICI/antiMEK combination to antiMEK alone or any other targeted therapy such as CDK4/6 inhibitors has ever been conducted in NRAS mutated advanced melanoma. A few “real-life” series of patients with NRAS mutated melanoma, treated by MEK inhibitors alone or combined with ICI



have been reported (see Supplemental Material for details). A multicenter German “real-life” retrospective study investigated MEK inhibitors in advanced N-RAS mutated melanomas, including 33 patients of whom 67%, 12%, 9%, 6% and 6% received Trametinib in monotherapy, Trametinib + ICI, Cobimetinib, Binimetinib and Pimasertib (an oral MEK1/2 inhibitor) alone respectively. Overall ORR and DCR were 18.2% and 48.5% respectively and PFS with Trametinib was 3.9 months (95% CI: 2.1-5.7 months) vs. 1.4 months with other MEK inhibitors ( $p < 0.001$ ). (66) No data regarding survival and response parameters in patients treated with MEK inhibitor alone vs in association with ICI were reported in this study. ORR and DCR in this report were overall similar to the corresponding values observed in our study (global ORR 16%; DCR 46.2%). Overall median PFS was 2.8 months, a result also close to our study (2.5 months) and median PFS for patients treated with Trametinib monotherapy was 3.4 months, slightly better than median PFS observed in our study for G2 patients (2.4 months). Median OS was not specified. Additionally, a monocenter French study was conducted to assess the efficacy and tolerance of Trametinib alone or combined with ICI in 22 patients with non-BRAF mutated advanced melanoma (20/22 of the patients harboring a N-RAS mutation) including a significant number of patients harboring unfavorable prognostic factors (41% of patients with a high level LDH, 55% of patients with brain metastasis, 86% of patients with more than 3 metastatic sites) after first-line ICI failure. In this series, overall median PFS was 2 months (Q1 - Q3 = 1-16 months) and median OS reached 6.5 months (Q1 - Q3 = 2-24 months) while DCR was 36% at the 2-month first morphological evaluation according to RECIST criteria (6 SD and 2 PR). No significant difference as to efficacy and tolerance between Trametinib as monotherapy and Trametinib + anti-PD1 combination was observed. (57) Overall, these data were therefore similar to those observed in our study.

On another hand, some studies suggested an increased efficiency of ICI in NRAS mutated melanomas. A retrospective multicenter study compared the efficacy of immunotherapy in NRAS mutated, BRAF mutated and BRAF/NRAS wild type melanomas and observed a significantly higher complete or partial response rate in NRAS mutated compared to BRAF mutated melanomas and the wild-type subset after a first line of treatment with ICI. This result was not related to an overexpression of PD-L1 in NRAS mutated melanomas compared to other molecular subsets. (59) Additionally, a synergistic effect between ICI and antiMEK might be conceptually present with an increased tumoral immunogenicity triggered by anti-MEK agents (as it has been observed with antiBRAF agents) even though the influence of a previous treatment by ICI was not specifically investigated in the NEMO trial. Contrasting with this hypothesis, the association of MEK inhibitor agents with an ICI in the previously mentioned German retrospective “real-life” study did not provide additional benefit. (66) Further studies are therefore warranted to investigate this point.

Several surveys were conducted in BRAF mutated advanced melanoma to investigate the efficiency of targeted therapy as a second line treatment after ICI failure. In a multi-center German study including patients with BRAF V600E or V600K mutated cutaneous melanoma treated by anti BRAF + anti MEK agents after failure of the first line ICI treatment, an ORR of 42.6% and a DCR of 55.6% were observed along with a median PFS of 6.6 months and a median OS of 16 months. (67) Another multicentric retrospective study conducted on 79 patients in USA and Australia treated by targeted therapy after ICI failure for advanced stage BRAF mutated cutaneous melanoma found a median PFS of 4.4 months and a median OS of 18 months. (68). Accordingly, even though combined targeted therapy appears less beneficial in second-line vs first line therapy in advanced BRAF mutated melanoma it seemingly obtains better results than second line (and beyond) treatment with anti MEK agents either as monotherapy or associated with ICI in NRAS mutated melanoma after ICI failure, but indirect cross-comparison may be affected by a number of bias.

The particular strengths of this study are its multicentric design based on a nationwide “real-life” cohort of patients with advanced melanoma, the inclusion of patients with poor prognosis criteria (patients already on second line of treatment or further; high LDH rates for some patients; patients with brain metastasis) who are usually not eligible for clinical trials and the comparison of results obtained by anti MEK alone vs anti MEK combined with ICI. However, a number of limitations must be pointed out including the retrospective design leading to data collection bias, missing or uncertain data and heterogeneous patients’ pattern and treatments. Furthermore a low statistical power related to the limited number of patients under scope is likely, a circumstance in which genuine statistical differences may be overlooked. Additionally, although baseline patient characteristics were overall similar between the two groups, more patients with poor prognosis factors and more patients with missing data regarding these factors were collected in Groupe 2 which may partially explain the overall reduced results observed in this subset.

In summary, the use of anti-MEK agents appears to carry a short-term benefit to some patients with NRAS mutated advanced melanoma after ICI primary or secondary failure or in case of limiting toxicity. However, a number of innovative therapeutic perspectives have been recently investigated in NRAS mutated melanomas and a phase II study is currently ongoing with Ribociclib, an inhibitor of CD4/6, in association with Binimetinib, after the promising results of a phase I study showing early decrease of tumor mass with symptomatic clinical improvement. (62) PI3K/AKT inhibitors, which interfere with a major cell signalization pathway, are also studied in association with Binimetinib, and could also be used to overcome secondary acquired resistance to BRAF inhibitors. (25), (69) Finally, an anti-autophagy agent, Hydroxychloroquine is currently under study, in association with Trametinib. (Clinicaltrials. gov: NCT03979651).

**SUPPLEMENTAL MATERIALS**

Description	Variables	Explications	Type of description
Patients	Sexe	Man/woman	N(%)
	Age	At D1 ; <65 yo or ≥ 65 yo	N(%) mmmm
	ECOG	At D1 0/1/2/3/4/NA	N(%)
	LDH level	At D1 normal/high/NA	N(%)
Tumor	AJCC	At D1	N(%)
	Number of metastatic targets	At D1 <3 vs ≥ 3	N(%)
	Brain metastasis	Present or not	N(%)
	Type of the NRAS mutation	exon 2 (codons 12, 13) or exon 3 (codon 61)	N(%)
Anti-tumor treatment	Molecule	Name	N(%)
	Reason for arrest		N(%)
	Previous treatment	Type	N(%)
	Previous treatment	Duration	mmmm
	Concomitant treatment	Radiotherapy	N(%)
	Reason to introduce MEK inhibitor	Primary or secondary failure vs Toxicity of the immunotherapy as first line treatment	N(%)
Time	Between D1 and the date of the next treatment line (or date of last news if ongoing treatment)	Month	mmmm
	Between D1 and the end of the follow-up	Month	mmmm
	Between D1 and the end of the treatment of	Month	mmmm

	interest and the date of the first PR/CR response observed		
Clinical outcome	AE	All grade CTCAE soc Grade $\geq 3$ CTCAE soc	Event and N(%)
	BORR	PD/SD/PR/CR/objectif response (CR+PR) / disease control (CR+PR+SD)	N(%)
	OS	Landmark at 6,12,18,24 months (36 if available) + Survival median	
	PFS	Landmark at 6,12,18,24 months (36 if available) + Survival median	

**Table 1: The description of the variables for the primary and secondary endpoints**

	<b>G1, N (%) n=24</b>	<b>G2, N (%) n=30</b>
<b>Second line, n = 35</b>		
ICI Trial	14 2	15 4
<b>Third line, n = 9</b>		
ICI then chemotherapy	0	2
Chemotherapy then ICI	2	1
Trial then ICI	1	1
ICI then Interferon	0	1
ICI then ICI + targeted therapy	0	1
<b>Fourth line, n = 7</b>		
Trial then ICI then Trial	0	1
Trial then ICI then ICI + Chemotherapy	1	0
ICI then Chemotherapy then ICI	0	1
ICI then Trial then Chemotherapy	0	1
ICI then Trial then ICI	1	1
ICI then ICI + Chemotherapy then ICI	1	0
<b>Fifth line, n = 3</b>		
Trial then ICI then Chemotherapy then ICI	1	0
ICI then Chemotherapy then ICI then Trial	0	1
ICI then Chemotherapy then ICI + Chemotherapy then ICI	1	0

**Table 2: Previous lines of treatment**

<b>Months</b>	<b>G1, N (%) n=24</b>	<b>G2, N (%) n=30</b>	<b>Overall n = 54</b>
<b>6</b>	79.2 (64.5 - 97.2)	46.7 (31.8 - 68.4)	61.1 (49.4 - 75.6)
<b>12</b>	37.5 (22.4 - 62.9)	27.2 (14.7 - 50.6)	31.7 (21.2 - 47.4)
<b>18</b>	20.8 (9.6 - 45.4)	4.5 (0.7 - 30.2)	12.7 (6.1 - 26.6)
<b>24</b>	16.7 (6.8 - 40.8)	4.5 (0.7 - 30.2)	10.2 (4.3 - 24)

**Table 3 : OS at different landmarks**

<b>Months</b>	<b>G1, N (%) n=24</b>	<b>G2, N (%) n=30</b>	<b>Overall n = 54</b>
<b>6</b>	25 (12.5 - 50)	6.7 (1.7 - 25.4)	14.8 (7.8 - 28.1)
<b>12</b>	12.5 (4.3 - 36)	6.7 (1.7 - 25.4)	8.9 (3.7 - 21.3)
<b>18</b>	4.2 (0.6 - 28.4)	6.7 (1.7 - 25.4)	3 (0.5 - 18.3)
<b>24</b>	4.2 (0.6 - 28.4)	6.7 (1.7 - 25.4)	3 (0.5 - 18.3)

**Table 4 : PFS at different landmarks**

	<b>G1, N (%)</b> <b>CR + PR patients = 5</b>	<b>G2, N (%)</b> <b>CR + PR patients = 4</b>
<b>Mean (sd)</b>	2.3 (1.4)	1.4 (1.2)
<b>Median (Q1 - Q3)</b>	2.5 (1.3 to 2.9)	0.9 (0.7 to 1.6)
<b>Min - Max</b>	(0.71 to 4.35)	(0.57 to 3.23)

**Table 5: Time to response in responding patients**

	<b>G1, N (%)</b> <b>CR + PR patients = 5</b>	<b>G2, N (%)</b> <b>CR + PR patients = 4</b>
<b>Mean (sd)</b>	5.4 (4.6)	4.3 (3.3)
<b>Median (Q1 - Q3)</b>	2.8 (2.4 to 6.8)	4.5 (1.6 to 7.1)
<b>Min - Max</b>	(2.16 to 12.90)	(0.9 to 7.13)

**Table 6: Response duration in responding patients**

	Grade 3-4-5 events	N total, N (%)	G1, N (%)	G2, N (%)
<b>Investigations</b>	6	4 (7)	1 (4)	3 (10)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	3	3 (6)	1 (4)	2 (7)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	2	1 (2)	0	1 (3)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	1	1 (2)	1 (4)	0

**Table 7: Adverse events by grade (3-4-5 grades)**

	All grade	N total, N (%)	G1, N (%)	G2, N (%)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	50	27 (50)	12 (50)	15 (50)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	29	14 (26)	9 (38)	5 (17)
<b>Investigations</b>	29	9 (17)	3 (12)	6 (20)
<b>General disorders and Administration site conditions</b>	18	11 (20)	4 (17)	7 (23)
<b>Infections and infestations</b>	9	7 (13)	2 (8)	5 (17)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	6	4 (7)	2 (8)	2 (7)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	4	2 (4)	1 (4)	1 (3)
<b>Eye disorders</b>	3	3 (6)	0	3 (10)
<b>Cardiac disorders</b>	1	1 (2)	0	1 (3)
<b>Endocrine disorders</b>	1	1 (2)	0	1 (3)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	1	1 (2)	0	1 (3)
<b>Renal and urinary disorders</b>	1	1 (2)	0	1 (3)

**Table 7 bis : Adverse events by grade (all grades)**

	<b>Retrospective analysis in a real-life setting of the impact of targeted anti-MEK therapies in N-RAS mutated/B-RAF wild type cutaneous melanomas in monotherapy or in combination with immunotherapy in a nation-wide cohort Birgen and al.</b>	<b>MEK inhibitors for pre-treated, NRAS-mutated metastatic melanoma: A multi-center, retrospective study Salzmann and al.</b>	<b>Real-life use of trametinib after immunotherapy failure in BRAF wild-type advanced melanoma Pigné and al.</b>
<b>Study population (n)</b>	NRAS mutated cutaneous melanoma Second line or beyond MEKi alone vs with ICI  n = <b>54 patients</b> 24 MEKi + ICI 30 MEKi alone	NRAS mutated cutaneous melanoma At least one previous treatment line MEKi alone or with ICI  n = <b>33 patients</b> 4 Trametinib + ICI 29 MEKi alone	BRAF WT cutaneous melanoma After ICI failure Trametinib alone or with ICI  n = <b>22 patients</b> ; 20 <i>NRAS mutated</i> 18 Trametinib alone 4 Trametinib + ICI
ORR (%)	Global : <b>16,6%</b> MEKi + ICI : 20,8% MEKi alone : 13,3%	Global : <b>18,2%</b> Trametinib + ICI : NA MEKi alone : NA	Global : MEKi + ICI : MEKi alone :
DCR (%)	Global : <b>46,2%</b> MEKi + ICI : % 58,3 MEKi alone : % 36,7%	Global : <b>48,5%</b> Trametinib + ICI : 75% MEKi alone : NA	Global : <b>36%</b> MEKi + ICI : 20% MEKi alone : 14,3%
Median PFS (months)	Global : <b>2.5 months</b> MEKi + ICI : 2.6 months MEKi alone : 2.4 months	Global: <b>2.8 months</b> Trametinib + ICI: 5.3 months MEKi alone: NA	Global : <b>2 months</b> MEKi + ICI : NA MEKi alone : NA
Median OS (months)	Global : <b>7.6 months</b> MEKi + ICI : 9.2 months MEKi alone : 5.6 months	Global: NA Trametinib + ICI: NA MEKi alone: NA	Global : <b>6.5 months</b> MEKi + ICI : NA MEKi alone : NA

**Table 8 : « Real-life » series on MEK inhibitors for NRAS mutated melanoma**



## VI. REFERENCES

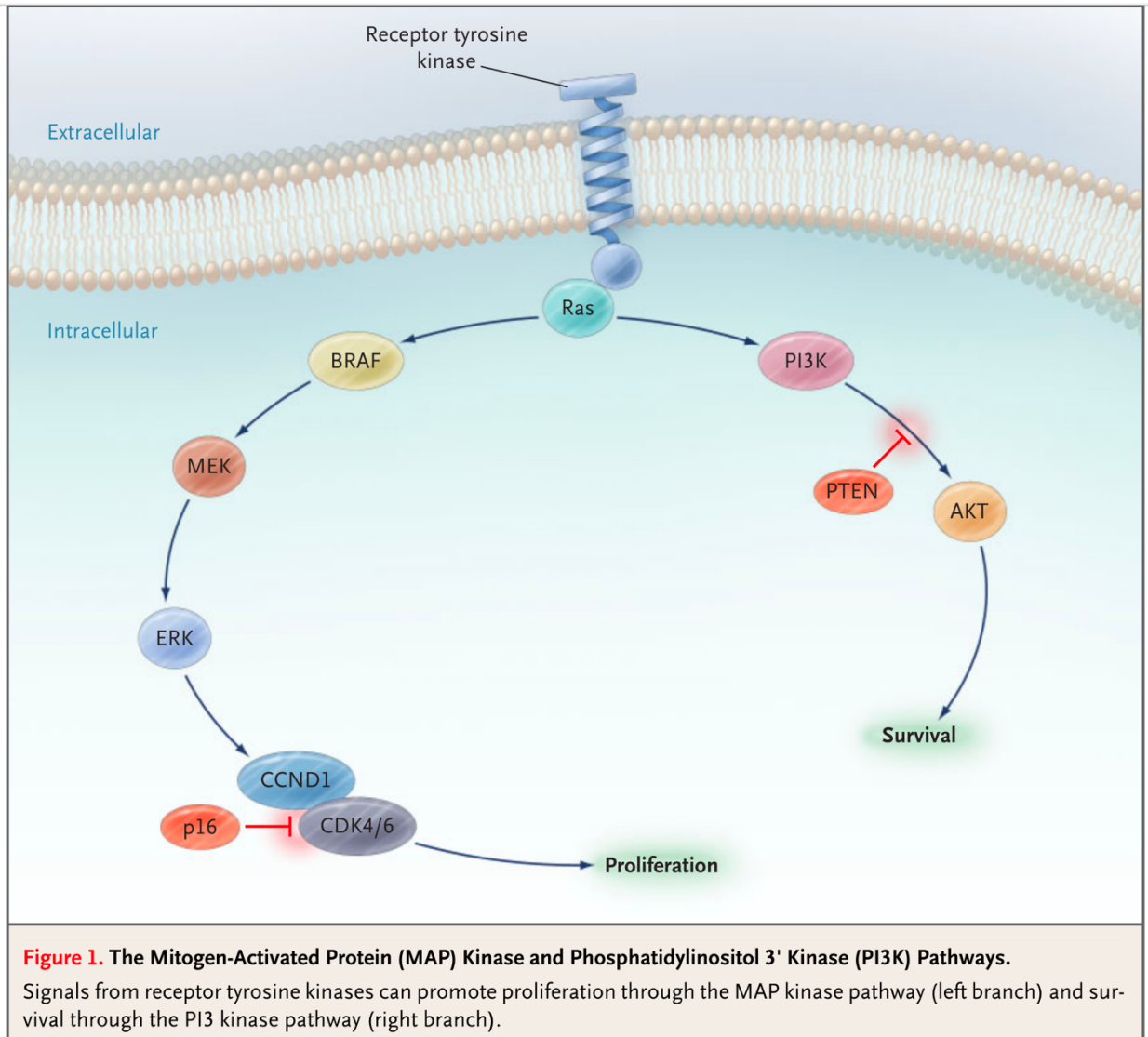
1. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Olazagasti Lourido JM, et al. Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):890-8.
2. AIHW. AIHW Australian Institute of Health and Welfare: Cancer Incidence Data 2019.
3. ECIS. ECIS-European Cancer Information System. Data explorer. Incidence and mortality statistics 2020.
4. de Vries E, Bray FI, Coebergh JWW, Parkin DM, Registries EN of C. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: Rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in Western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer.* 2003;107(1):119-26.
5. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Review: Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol.* 2010;49(9):978-86.
6. Tímár J, Ladányi A. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5384.
7. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):31-54.
8. Waldman RA, Grant-Kels JM. The role of sunscreen in the prevention of cutaneous melanoma and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):574-576.e1.
9. Perugini P, Bonetti M, Cozzi AC, Colombo GL. Topical Sunscreen Application Preventing Skin Cancer: Systematic Review. *Cosmetics.* 2019;6(3):42.
10. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 20;29(3):257-63.
11. Guillot B, Dalac S, Denis M, Dupuy A, Emile JF, De La Fouchardiere A, et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. *Bull Cancer (Paris).* 2016;103(9):743-52.
12. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500-22.
13. Dermatologie et IST, JH Saurat, 6è Ed, 2017. Chapitre 13.9. Mélanomes cutanés.
14. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venereol.* 2021;156(3):300-21.
15. Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol.* 2008;35(5):433-44.
16. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681-96.
17. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2135-47.
18. Tímár J, Vizkeleti L, Doma V, Barbai T, Rásó E. Genetic progression of malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(1):93-107.
19. Deacon DC, Smith EA, Judson-Torres RL. Molecular Biomarkers for Melanoma Screening, Diagnosis and Prognosis: Current State and Future Prospects. *Front Med.* 2021;8:642380.
20. Sun J, Carr MJ, Khushalani NI. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):175-88.
21. Ponti G, Manfredini M, Greco S, Pellacani G, Depenni R, Tomasi A, Maccaferri M, Cascinu S. *BRAF*, *NRAS* and *C-KIT* Advanced Melanoma: Clinico-pathological Features, Targeted-Therapy Strategies and Survival. *Anticancer Res.* 2017;37(12):7043-7048.
22. Mandalà M, Merelli B, Massi D. Nras in melanoma: Targeting the undruggable target. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;92(2):107-22.

23. Muñoz-Couselo E, Adelantado EZ, Ortiz C, García JS, Perez-Garcia J. NRAS-mutant melanoma: current challenges and future prospect. *OncoTargets Ther.* 2017;10:3941-7.
24. Ellerhorst JA, Greene VR, Ekmekcioglu S, Warneke CL, Johnson MM, Cooke CP, et al. Clinical Correlates of *NRAS* and *BRAF* Mutations in Primary Human Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(2):229-35.
25. Queirolo P, Spagnolo F. Binimetinib for the treatment of NRAS-mutant melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(11):985-990.
26. Peltonen S, Kallionpää RA, Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 (NF1) gene: Beyond café au lait spots and dermal neurofibromas. *Exp Dermatol.* 2017;26(7):645-8.
27. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022;170:236-55.
28. Klein A, Sagi-Assif O, Meshel T, Telerman A, Izraely S, Ben-Menachem S, et al. CCR4 is a determinant of melanoma brain metastasis. *Oncotarget.* 2017;8(19):31079-91.
29. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2105-10.
30. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):775-84.
31. Puglisi R, Bellenghi M, Pontecorvi G, Pallante G, Carè A, Mattia G. Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Response to Immunotherapy in Melanoma. *Cancers.* 2021;13(12):2875.
32. Wagner NB, Forschner A, Leiter U, Garbe C, Eigentler TK. S100B and LDH as early prognostic markers for response and overall survival in melanoma patients treated with anti-PD-1 or combined anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 antibodies. *Br J Cancer.* 2018;119(3):339-46.
33. Li C, Liu J, Jiang L, Xu J, Ren A, Lin Y, et al. The value of melanoma inhibitory activity and LDH with melanoma patients in a Chinese population. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(8):e24840.
34. Nosrati A, Tsai KK, Goldinger SM, Tumei P, Grimes B, Loo K, et al. Evaluation of clinicopathological factors in PD-1 response: derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy. *Br J Cancer.* 2017;116(9):1141-7.
35. Falk Delgado A, Zommorodi S, Falk Delgado A. Sentinel Lymph Node Biopsy and Complete Lymph Node Dissection for Melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):54.
36. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2022;170:256-84.
37. Conic RZ, Cabrera CI, Khorana AA, Gastman BR. Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):40-46.e7.
38. Hanna S, Lo SN, Saw RP. Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(7):1558-74.
39. Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, Jouary T, Leccia MT. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée [New guidelines for stage III melanoma (the French Cutaneous Oncology Group)]. *Ann Dermatol Venereol.* 2019;146(3):204-214.
40. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 8 juin 2017;376(23):2211-22.
41. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
42. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et

- al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):522-30.
43. Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients With Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol.* 2023;41(3):517-27.
44. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion Sileni V, et al. LBA3 Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage II melanoma: Efficacy and safety results from the KEYNOTE-716 double-blind phase III trial. *Ann Oncol.* 2021;32:S1314-5.
45. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, Balch CM, Berman BS, Cochran A, Delman KA, Gorman M, Kirkwood JM, Moncrieff MD, Zager JS, Lyman GH. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):399-413.
46. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res.* 2020;2020:9235638.
47. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
48. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial—ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):186-97.
49. Iams WT, Sosman JA, Chandra S. Novel Targeted Therapies for Metastatic Melanoma. *Cancer.* 2017;23(1):54.
50. Delyon J, Lebbe C, Dumaz N. Targeted therapies in melanoma beyond BRAF: targeting NRAS-mutated and KIT-mutated melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(2):79-84.
51. Vu HL, Aplin AE. Targeting mutant NRAS signaling pathways in melanoma. *Pharmacol Res.* 2016;107:111-6.
52. Thota R, Johnson DB, Sosman JA. Trametinib in the treatment of melanoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(5):735-47.
53. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107-14.
54. Coupe N, Corrie P, Hategan M, Larkin J, Gore M, Gupta A, et al. PACMEL: A phase 1 dose escalation trial of trametinib (GSK1120212) in combination with paclitaxel. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):359-66.
55. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):435-45.
56. Salzmann M, Pawlowski J, Loquai C, Rafei-Shamsabadi DA, Meiss F, Ugurel S, et al. MEK inhibitors for pre-treated, NRAS-mutated metastatic melanoma: A multi-centre, retrospective study. *Eur J Cancer.* 2022;166:24-32.
57. Pigné T, Lévy M, Ducharme O, Dutriaux C, Gerard E, Pham-Ledard A, et al. Real-life use of trametinib after immunotherapy failure in BRAF wild-type advanced melanoma. *Melanoma Res.* 2023;33(3):252-6.
58. Liu L, Mayes PA, Eastman S, Shi H, Yadavilli S, Zhang T, et al. The BRAF and MEK Inhibitors Dabrafenib and Trametinib: Effects on Immune Function and in Combination with Immunomodulatory Antibodies Targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1639-51.

59. Johnson DB, Lovly CM, Flavin M, Panageas KS, Ayers GD, Zhao Z, et al. Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(3):288-95.
60. Maio M, Carlino MS, Joshua AM, McWhirter E, Ribas A, Ascierto PA, et al. KEYNOTE-022: Pembrolizumab with trametinib in patients with BRAF wild-type melanoma or advanced solid tumours irrespective of BRAF mutation. *Eur J Cancer.* 2022;160:1-11.
61. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017;23(13):3251-62.
62. Sosman JA, Kittaneh M, Lolkema MPJK, Postow MA, Schwartz G, Franklin C, et al. A phase 1b/2 study of LEE011 in combination with binimetinib (MEK162) in patients with NRAS-mutant melanoma: Early encouraging clinical activity. *J Clin Oncol.* 2014;32(15\_suppl):9009-9009.
63. Posch C, Moslehi H, Feeney L, Green GA, Ebaee A, Feichtenschlager V, et al. Combined targeting of MEK and PI3K/mTOR effector pathways is necessary to effectively inhibit NRAS mutant melanoma in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(10):4015-20.
64. Greger JG, Eastman SD, Zhang V, Bleam MR, Hughes AM, Smitheman KN, et al. Combinations of BRAF, MEK, and PI3K/mTOR Inhibitors Overcome Acquired Resistance to the BRAF Inhibitor GSK2118436 Dabrafenib, Mediated by *NRAS* or *MEK* Mutations. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(4):909-20.
65. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, de Vries E, Whiteman DC, Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022 ;158(5):495-503.
66. Salzmann M, Pawlowski J, Loquai C, Rafei-Shamsabadi DA, Meiss F, Ugurel S, Schadendorf D, Meier F, Enk AH, Hassel JC. MEK inhibitors for pre-treated, NRAS-mutated metastatic melanoma: A multi-centre, retrospective study. *Eur J Cancer.* 2022;166:24-32.
67. Kreft S, Glutsch V, Zaremba A, Schummer P, Mohr P, Grimmelmann I, Gutzmer R, Meier F, Pföhler C, Sachse MM, Meiss F, Forschner A, Haferkamp S, Welzel J, Terheyden P, Herbst R, Utikal J, Kaatz M, Weishaupt C, Kreuter A, Debus D, Duecker P, Sindrilaru A, Löffler H, Schley G, Weichenthal M, Schadendorf D, Ugurel S, Gesierich A, Schilling B. MAPKinase inhibition after failure of immune checkpoint blockade in patients with advanced melanoma - An evaluation of the multicenter prospective skin cancer registry ADOREG. *Eur J Cancer.* 2022;167:32-41.
68. Xia CY, Wang DY, Mason R, Smith JL, McKean MA, Lo S, et al. Activity of targeted therapy after failure of first-line immunotherapy in BRAF-mutant metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl):9532-9532.
69. Greger JG, Eastman SD, Zhang V, Bleam MR, Hughes AM, Smitheman KN, Dickerson SH, Laquerre SG, Liu L, Gilmer TM. Combinations of BRAF, MEK, and PI3K/mTOR inhibitors overcome acquired resistance to the BRAF inhibitor GSK2118436 dabrafenib, mediated by NRAS or MEK mutations. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(4):909-20.

## VII. Annexes



Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med.* 17 nov 2005;353(20):2135-47.

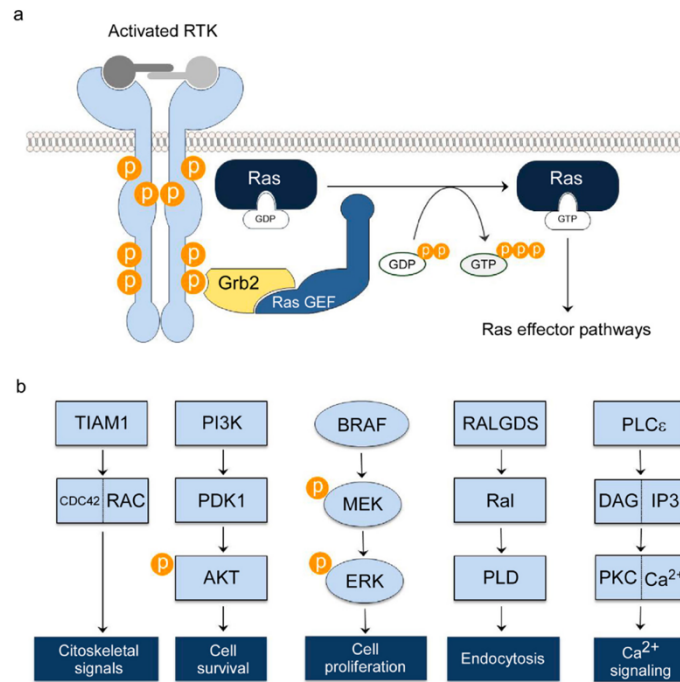


Fig. 1. (a) Mechanism of RAS activation. Receptor tyrosine kinase (RTK)-mediated activation requires dissociation of protein bound GDP, a process that is accelerated by guanine nucleotide-exchange factors (GEFs). This switch-on process involves the reversible exchange of GDP for GTP. The switch-off process is entirely different and involves hydrolysis of GTP to GDP, the guanosine triphosphatase (GTPase) reaction, which is basically irreversible. This process is accelerated by GTPase activating proteins (GAPs). (b) Effectors identified in mammalian cells that place the RAS proteins at the crossroads of several, important signaling networks. (TIAM1: T-cell lymphoma invasion and metastasis 1; PI3K: phosphoinositide 3-kinase; PDK1: phosphoinositide-dependent kinase-1; ERK: extracellular regulated kinase; RALGDS: RAL guanine nucleotide dissociation stimulator; PLD: phospholipase D; PLCε: phospholipase C; PKC: protein kinase C).

Mandalà M, Merelli B, Massi D. Nras in melanoma: Targeting the undruggable target. Crit Rev Oncol Hematol. nov 2014;92(2):107-22.

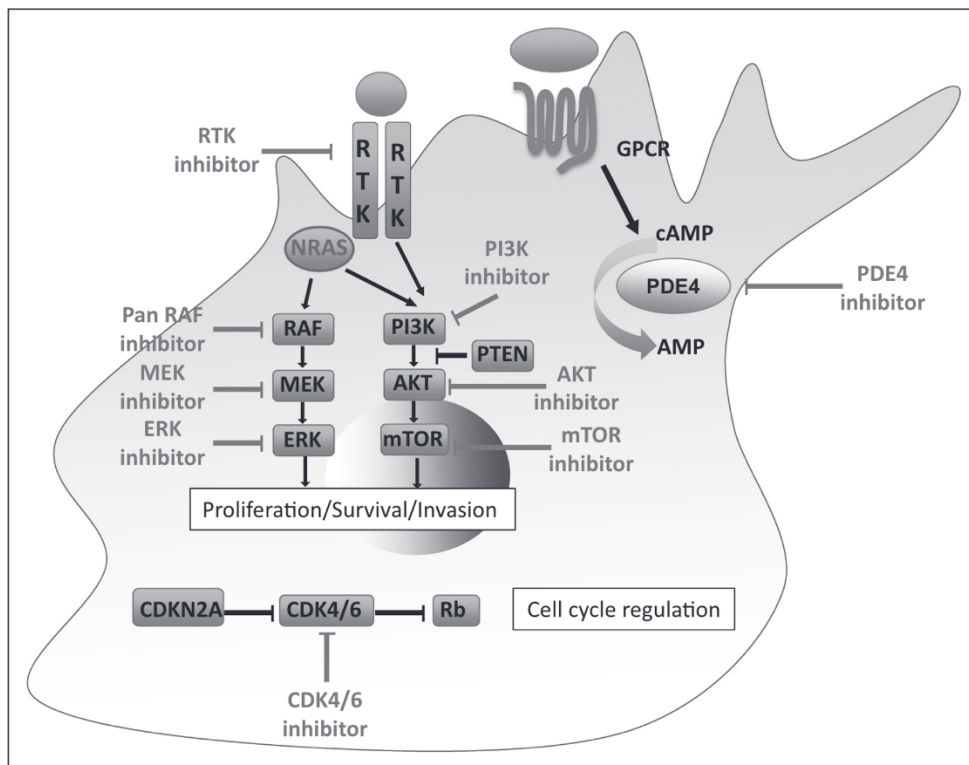


FIGURE 1. Major signaling pathways activated in NRAS-mutated melanoma and main targeted therapy strategies currently in development.

Delyon J, Lebbe C, Dumaz N. Targeted therapies in melanoma beyond BRAF: targeting NRAS-mutated and KIT-mutated melanoma. Curr Opin Oncol. mars 2020;32(2):79-84.

T	Épaisseur	Ulcération
T0: primitif inconnu/ Tx : épaisseur inconnue/ Tis : mélanome <i>in situ</i>		
T1	≤ 1,0	T1A: < 0,8 mm sans ulcération T1B: < 0,8 mm avec ulcération T1B: 0,8 - 1,0mm avec ou sans ulcération
T2	> 1,0 - 2	T2A: sans ulcération T2B: avec ulcération
T3	> 2,0 - 4	T3A: sans ulcération T3B: avec ulcération
T4	> 4	T4A: sans ulcération T4B: avec ulcération

N	Présence de ganglions métastatiques régionaux	Présence de métastases en transit, satellites ou micro-satellites
Nx	? (non exploré sauf T1)	NON
N0	0	NON
N1A	1 GG infraclinique (GS+)	NON
N1B	1 GG clinique	NON
N1C	0GG	OUI
N2A	2 -3 GG infracliniques	NON
N2B	2-3 GG dont au moins 1 clinique	NON
N2C	1 GG infraclinique ou clinique	OUI
N3A	≥ 4 GG infracliniques	NON
N3B	≥ 4 GG dont au moins 1 clinique ou conglomérat de GG	NON
N3C	≥ 2 GG infracliniques ou cliniques et/ou conglomérat de GG	OUI

M	Site métastatique
M0	0
M1A	Métastase (s) cutanée(s), tissus mous, musculaires ou ganglionnaires à distance
M1B	Métastase(s) pulmonaires +/- M1A
M1C	Métastase(s) viscérale(s) hors SNC +/- M1A
M1D	Métastase(s) SNC +/- M1A/B/C

Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* août 2018;18(8):775-84.

AJCC Eighth Edition Melanoma Stage III Subgroups									
N Category	T Category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D

**Instructions**

- Select patient's N category at left chart.
- Select patient's T category at top of chart.
- Note letter at the intersection of T&N on grid.
- Determine patient's AJCC stage using legend.

*N/A=Not assigned*

**Legend**

A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
D	Stage IIID

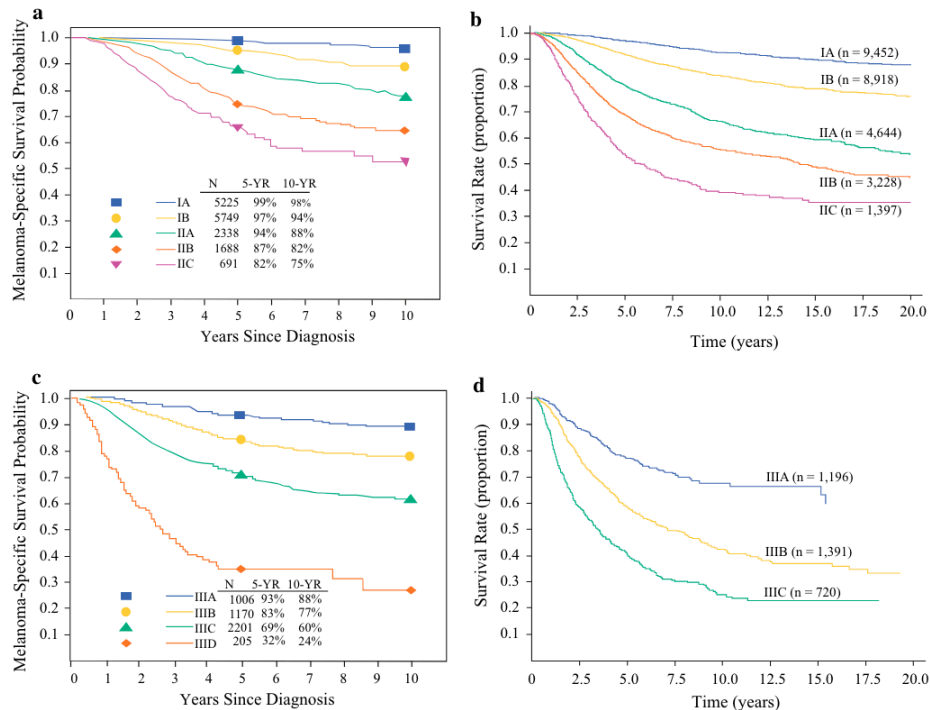
**FIG. 2** American Joint Committee on Cancer (AJCC) eighth edition stage III subgroups based on T and N categories. Used with permission from Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67:472-491

Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* août 2018;18(8):775-84.

# ECOG Performance Status Scale

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-655. PMID: 7165009.



**FIG. 1** Comparison of survival curves for 8th edition and 7th edition AJCC stages I, II, and III. **a** 8th edition stages I and II stage groups; **b** 7th edition stages I and II stage groups; **c** 8th edition stage III stage groups; and **d** 7th edition stages III stage groups. Figures **a** and **c** used with permission from Gershenwald, J.E., Scolyer, R.A., Hess, K.R., et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American

Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:472–92. Figures **b** and **d** used with permission from Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199–206

Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):775-84.



## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## RÉSUMÉ

La mutation NRAS, second oncodriver du mélanome, est présente dans 20% des cas et associée à une maladie histologiquement et cliniquement plus agressive avec un moins bon pronostic. À ce jour, aucune thérapie ciblée ne cible spécifiquement la mutation NRAS et il n'existe pas de recommandations pour la prise en charge de ces derniers. Les inhibiteurs de MEK en monothérapie ou en association avec l'immunothérapie sont utilisés en pratique dans ces mélanomes en stade avancé, surtout en seconde ligne, seuls ou en association avec de l'immunothérapie. Nous avons étudié l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de MEK en monothérapie ou en association avec l'immunothérapie chez les patients ayant un mélanome de stade avancé, muté NRAS-BRAF sauvage, inclus dans la cohorte nationale MelBase, en seconde ligne thérapeutique ou ultérieure. Le taux de réponse objective globale était de 16.6% et le taux de contrôle de la maladie globale de 46.2%. La survie globale médiane était de 7.6 mois et la survie sans progression médiane de 2.5 mois. Nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative entre les patients traités par un inhibiteur de MEK seul ou en association avec l'immunothérapie en termes de réponse et de contrôle de la maladie ainsi que pour les critères de jugement secondaires comme la survie globale, la survie sans progression, le type, la durée et le délai de la réponse, y compris chez les patients présentant des métastases cérébrales. Les patients traités par inhibiteur de MEK seul avaient des critères de moins bon pronostic comme le statut ECOG, le taux de LDH et le nombre de sites métastatiques, rendant la population d'étude hétérogène. La combinaison avec l'immunothérapie n'a pas augmenté le risque de toxicité de l'inhibiteur de MEK. Cette étude multicentrique de « vie-réelle » incluant des patients de mauvais pronostic comparait l'intérêt des anti MEK seul ou en association avec l'immunothérapie mais manquait de puissance statistique.

**MOTS-CLÉS :** Mélanome, mutation NRAS, Thérapie ciblée, inhibiteur de MEK, Immunothérapie, Inhibiteurs de Check-point

### **Retrospective analysis in a real-life setting of the impact of targeted anti-MEK therapies in N-RAS mutated/B-RAF wild type cutaneous melanomas in monotherapy or in combination with immunotherapy in a nation-wide cohort**

NRAS mutation, the second main oncodriver in melanoma, is present in 20% of cases and associated with a histologically and clinically more aggressive disease with a poorer prognosis. To date, no targeted therapy specifically acting on NRAS mutation is routinely used and no specific recommendations have been issued regarding NRAS-mutated melanoma. However, MEK inhibitors as monotherapy or in combination with immunotherapy are increasingly used in practice in advanced NRAS-mutated melanomas, especially in second line. We conducted a retrospective survey of the efficacy and safety of MEK inhibitors as monotherapy or in combination with immunotherapy in patients with advanced stage wild NRAS-mutated BRAF-WT melanomas based on the national MelBase cohort, in second line therapy or beyond. The overall objective response rate was 16.6% and the overall disease control rate was 46.2%. Median overall survival was 7.6 months and median progression-free survival was 2.5 months. We found no statistically significant differences between patients treated with a MEK inhibitor alone or in combination with immunotherapy for both response data and secondary endpoints such as overall survival, progression-free survival, type, duration and timing of response, including for patients with brain metastases. Patients treated with MEK inhibitor alone displayed more frequently unfavorable prognosis criteria such as ECOG status, LDH level and number of metastatic sites, making the study population heterogeneous. The combination with immunotherapy did not increase the overall toxicity. This multicenter "real-life" study including patients with poor prognosis compared the benefit of anti-MEK alone or in combination with immunotherapy but probably lacked statistical power.

**SPÉCIALITÉ :** Dermatologie - Vénérologie.

**MOTS-CLÉS :** Melanoma, NRAS mutation, Targeted therapy, MEK inhibitor, Immunotherapy, Check-point inhibitors