



HAL
open science

**Muted BRAF melanoma resistant to targeted therapy:
study of serum IGF-1 levels as a prognostic marker of
treatment resistance and report of a case of major
response to anti-PARP treatment**

Théo Marguet

► **To cite this version:**

Théo Marguet. Muted BRAF melanoma resistant to targeted therapy: study of serum IGF-1 levels as a prognostic marker of treatment resistance and report of a case of major response to anti-PARP treatment. Human health and pathology. 2022. dumas-04409902

HAL Id: dumas-04409902

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04409902>

Submitted on 22 Jan 2024

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

**MÉLANOME MUTÉ BRAF RÉSISTANT À LA THÉRAPIE CIBLÉE :
ÉTUDE DES TAUX SÉRIQUES D'IGF-1 COMME MARQUEUR DE
L'ÉCHAPPEMENT AU TRAITEMENT ET RAPPORT D'UN CAS DE
RÉPONSE MAJEURE AU TRAITEMENT PAR ANTI-PARP**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : DERMATOLOGIE ET VÉNÉRÉOLOGIE

Par M. Théo MARGUET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
Le 07/10/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Marie-Thérèse LECCIA

Membres :

Mme le Pr Julie CHARLES (directrice de thèse)

Mme le Dr Véronique FRACHET (co-directrice de thèse)

Mme le Dr Anne-Sophie GAUCHEZ

Mme le Dr Sabiha TRABELSI MESSAI

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉTOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAÎTRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)

Mélanome muté BRAF résistant à la thérapie ciblée : étude des taux sériques d'IGF-1 comme marqueur de l'échappement au traitement et rapport d'un cas de réponse majeure au traitement par anti-PARP

Mots clés : Mélanome, thérapie ciblée, BRAF, IGF-1, PARP

Table des matières

REMERCIEMENTS	9
RÉSUMÉ.....	11
Liste des abréviations	14
Introduction.....	15
Bibliographie.....	22
IGF-1 serum level as a prognostic marker of targeted therapy response in melanoma: a prospective clinical study	24
Résumé.....	24
Introduction.....	26
Methods	29
Results	32
Discussion	43
Bibliography.....	47
Efficacy of olaparib combined with dabrafenib and trametinib for a patient with BRAF mutated and ATM deleted metastatic melanoma.....	50
Résumé.....	50
Introduction.....	51
Observation	53
Discussion	56
Bibliography.....	60

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury

A Madame le Pr Marie-Thérèse LECCIA, de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'évaluer mon travail. Je vous remercie également pour votre accompagnement et votre écoute tout au long de l'internat.

A Madame le Dr Anne Sophie GAUCHEZ, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Votre soutien concernant les dosages biologiques de ce travail ont permis de mener ce projet à bien. Soyez assurée de mon profond respect.

A Madame le Dr Sabiha TRABELSI MESSAI, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour ta gentillesse et ton soutien dans tous les domaines. Merci également pour ton aide précieuse dans l'apprentissage de la dermatologie.

A Madame le Dr Véronique FRACHET, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse en tant que co-directrice. Un très grand merci pour votre soutien et votre réactivité pendant ces mois de travail sur ce projet. Merci pour toute l'énergie que vous dépensez dans ces indispensables mais laborieux travaux de recherche.

A Madame le Pr Julie CHARLES, d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Un très grand merci pour ton soutien et pour tout le temps consacré à ce travail (malgré ton emploi du temps déjà bien chargé). Merci également pour ton enseignement et ton écoute tout le long de cet internat qui m'ont été d'une aide précieuse.

Un très grand merci également à toutes les personnes qui m'ont entouré pendant ces années d'étude et qui les ont rendues beaucoup plus agréables.

Au Dr TEMPLIER, merci pour ton accompagnement dès mes tout premiers pas d'interne. Merci pour ce savoir immense que tu partages avec passion.

Au Dr TARDIEU, merci pour ton savoir et le temps que tu consacres à notre formation, notamment en pédiatrie.

Au Dr ENQUEBECQ, merci pour ton énergie et ta bonne humeur au quotidien. Merci pour ta disponibilité en toutes circonstances pour éclairer les zones d'ombre de la dermatologie.

Au Dr PRALONG, merci pour ton encadrement et le partage de ton savoir sur l'allergologie et la dermatologie.

A l'équipe de l'IAB, notamment Amandine Hurbin et Camila sans qui ce travail n'aurait pas abouti. Un très grand merci pour ce temps et cette énergie dépensés dans ce projet, notamment pour votre disponibilité, la gestion des statistiques/graphiques, vos conseils et relectures. Bon courage à Camila, c'est bientôt ton tour !

Aux assistantes (passées et présentes) du CHU, Amélie, Meryl, Lisa, Pauline (ça reste quand même un petit peu ta thèse !) et Marion, merci pour votre bonne humeur, votre énergie et votre motivation. C'est un plaisir d'être encadré par des assistantes aussi topissimes !

A Alexis, merci également pour ta disponibilité et ta bonne humeur. J'espère que l'avenir sera à la hauteur de tes ambitions !

Aux attachés de recherche clinique du service de dermatologie et à Stéphane, un grand merci pour votre aide aussi bien au quotidien que pour la rédaction de cette thèse

A Juliana, un très grand merci pour ton travail, toute cette énergie et ta bonne humeur. S'il y a bien un moteur indispensable au bon fonctionnement de l'HDJ, c'est toi !

A toutes les infirmières et aides-soignantes du service de dermatologie avec qui il fait bon venir travailler. (Presque) toujours de bonne humeur ☺, vous êtes une équipe incroyable sur qui on peut toujours compter !

A toutes les secrétaires du service de dermatologie, merci pour vos sourires quotidiens et votre travail. C'est un réel plaisir de travailler en équipe avec vous !

Au service de dermatologie d'Annecy, Julie, Matthieu, Anne-Claire, Margaux et Quentin, merci pour votre accueil, votre encadrement et votre intérêt communicatif de la dermatologie. J'ai passé un semestre enrichissant à Annecy aussi bien sur le plan professionnel que personnel grâce à vous. Un merci tout particulier aux meilleurs « Ginettes » du monde, Aurélie et Coralie !

Au service de dermatologie du CHU de Besançon, encore merci de m'avoir accueilli pour ce semestre très formateur. Merci particulièrement au Pr Aubin, au Dr Puzenat, au Dr Moreau et au Dr Pelletier d'être si attentifs à la formation de vos internes. Merci également à Charlée, Irène et Anaïs pour votre encadrement et votre soutien.

Au service de médecine interne 3A, merci pour ce super semestre avec vous. Merci tout particulièrement à Maxime, Barbara et Nicolas qui m'avez appris à être un bon médecin. Vous êtes des modèles à atteindre. Merci également à toute l'équipe paraméd et à la meilleure des assistantes sociales, Nejma, sans qui le stage aurait été beaucoup moins sympa.

Un grand merci également aux internes de dermatologie, allergologie (et méd gé) de Besançon, Léa (courage !), Charlotte, Julie, Carole, Pauline, Victor, Aymeric, Anatole et Maxime. Vous m'avez si bien accueilli que j'avais l'impression de ne jamais être parti de Besançon. Et on se refait un Indien quand vous voulez (à bon entendeur ^^).

Aux internes de médecine internes, Alice, Mathieu et Antoine puis Olivier, Duncan et Mickael, merci beaucoup pour votre bonne humeur, on a quand même passé de bons moments.

Et comment ne pas citer mes super co-internes dermato de Grenoble, Margaux, Marie, Thao, Clémentine, Elodie, Valentine, Fawaz et Ludovic. Une super équipe qui n'existe qu'ici ! Merci également à Kabil, le super assistant d'allergo, Caroline, Sonia et Alexandre les internes d'allergo et aux internes de médecine interne (Kévin et Grégoire) qui font vivre cette petite tribu du 11^{ème}.

Aux amis de l'internat de Grenoble, qui ont été un bon soutien pendant cette première année d'internat.

Aux amis de l'externat et d'avant, Marine, Laure ou encore Louis, merci encore pour ces bons moments passés ensemble !

A Inès, Maëva et Thomas pour ces randonnées autour de Grenoble. Vivement les prochaines !

A mes parents qui m'ont toujours soutenu. Vous m'avez appris à être curieux et à m'intéresser à l'inconnu. Merci encore pour tous ces déménagements (et c'est pas fini), ces multiples réparations de vélos (et de ne pas trop m'en vouloir après les « petites » sorties rando).

A Aloïs (merci pour ta relecture vision ingénieur), Léna et les cousins-cousines, toujours là pour soutenir les autres et partir en vadrouille, on forme une bonne équipe.

A mes grands-parents, oncles et tantes de former cette si belle famille.

RÉSUMÉ

Introduction : le mélanome est un cancer cutané rare (10% des cancers cutanés) mais responsable à lui seul de 80% des décès par cancer, soit 2000 décès par an en France. Depuis 2011, plusieurs progrès thérapeutiques ont été réalisés, notamment l'utilisation d'immunothérapies (checkpoint inhibitors), de thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK, ainsi que l'utilisation de ces traitements en adjuvant. Malgré cela, des progrès restent à réaliser afin de mieux identifier les patients à risque de développer un mélanome agressif ou une récurrence. Une découverte précoce d'un échappement au traitement, notamment à la thérapie ciblée, permettrait de donner toutes les chances au nouveau traitement de fonctionner. De plus, mieux comprendre les mécanismes de résistance aux traitements permettrait de trouver des alternatives thérapeutiques. L'insulin growth factor-1 (IGF-1) est un facteur de croissance entraînant l'activation de cascades de signalisation impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire. Des recherches ont montré que les cellules du mélanome et le microenvironnement tumoral produisent de l'IGF-1 qui, par un mécanisme autocrine ou alloreine, entraîne une prolifération du mélanome et pourrait être un des mécanismes d'échappement à la thérapie ciblée anti BRAF / anti-MEK. De son côté, PARP est une enzyme nécessaire à la réparation de l'ADN et est déjà une cible thérapeutique dans certains cancers, notamment de l'ovaire. Dans un premier article, nous essayerons de mettre en évidence un lien entre le taux d'IGF-1 sérique initial et le stade initial du mélanome. Nous analyserons également l'évolution du taux d'IGF-1 chez les patients traités par thérapie ciblée pour voir s'il pourrait être un marqueur d'échappement au traitement. Dans un second article, nous rapporterons le cas d'une patiente atteinte d'un mélanome métastatique, devenue résistante à la thérapie ciblée anti-BRAF / anti-MEK et ayant bien répondu à l'association anti-BRAF, anti-MEK et anti PARP.

Matériel et méthode : Dosage du taux d'IGF-1 sérique chez 205 patients au cours de la prise en charge initiale pour un mélanome dans le service de dermatologie au CHU Grenoble Alpes Université (CHUGA). Nous avons ensuite comparé ces taux en fonction de différents sous-groupes (Breslow, stade, progression au cours du traitement...). Nous avons également dosé l'IGF-1 sérique avant l'introduction d'une thérapie ciblée anti-BRAF / anti-MEK, puis à chaque bilan de réévaluation paraclinique trimestriel chez tous les patients mélanome (29 patients) traités en dermatologie au CHUGA par cette association. Nous avons ensuite observé l'évolution de ces données au cours du temps en fonction de la réponse au traitement (groupe répondeur et groupe progresser) (test Kruskal Wallis et ANOVA).

Concernant l'étude de cas de l'association anti-PARP avec le traitement anti-BRAF / anti-MEK, la patiente, avec un état général très altéré était atteinte d'un mélanome déjà résistant à de nombreuses lignes thérapeutiques, notamment immunothérapie et thérapie ciblée. Elle avait pu bénéficier au cours de son suivi d'une recherche de mutations présentes dans les cellules tumorales circulantes (Roche Foundation One). Celle-ci a permis de retrouver, en plus d'une mutation BRAF déjà connue, une délétion dans le gène ATM, qui code pour une kinase impliquée dans les réparations de l'ADN double brin (spectre BRCAness). Ce spectre de mutations permet dans d'autres cancers (ovaire) l'utilisation d'anti-PARP. Nous avons donc décidé de traiter cette patiente avec une combinaison anti-BRAF, anti-MEK et anti-PARP

Résultats : Pour la première partie de l'étude, nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les valeurs d'IGF-1 stratifiés en fonction du statut BRAF, du stade au diagnostic, de l'indice de Breslow, du résultat du ganglion sentinelle ou de la progression future. En revanche, le taux d'IGF-1 augmente significativement durant les 3 mois précédant l'échappement au traitement (en moyenne +28%). Il existe également une différence significative entre les valeurs d'IGF-1 normalisées 3, 6 et 9 mois avant la progression chez les

patients progressifs par rapport aux mêmes valeurs 3, 6 et 9 mois avant le dernier dosage chez les patients répondeurs.

L'association anti-PARP avec la thérapie ciblée anti-BRAF et anti-MEK a permis une amélioration rapide de l'état général de la patiente présentant une délétion ATM. Cette combinaison de traitement n'a pas présenté de toxicité et a permis une survie de 11 mois sans progression dans un excellent état général. La patiente a ensuite progressé et est rapidement décédée.

Conclusion : L'IGF-1 ne semble pas être un bon marqueur pronostique du mélanome au stade initial, probablement du fait d'une forte variabilité inter individuelle. En revanche, l'étude de son évolution chez les patients traités par thérapie ciblée anti-BRAF / anti-MEK permettrait de diagnostiquer précocement une résistance au traitement, ou en tout cas d'alerter le clinicien sur un risque élevé de progression. Cette observation suggère que l'IGF-1 joue un rôle important dans l'échappement à la thérapie ciblée et pourrait donc être une piste thérapeutique intéressante à explorer. De plus, l'association anti-PARP à la thérapie ciblée de référence anti-BRAF / anti-MEK a permis chez notre patiente devenue résistante à de multiples lignes thérapeutiques, notamment à la thérapie ciblée, un gain de survie non négligeable dans un excellent état général et avec une très bonne tolérance. Des études interventionnelles pourraient donc être envisagées avec l'association de cet anti-PARP avec la thérapie ciblée ou l'immunothérapie utilisées traditionnellement.

Liste des abréviations

AJCC: American Joint Committee on Cancer
ARID: AT-Rich interactive domain
ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated kinase
BRAF: B-Raf Proto-Oncogene
BRCA: BReast Cancer gene
CDKN2A: Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 2A
CHEK2: CHEckpoint Kinase 2
CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
EGFR: Epithelial Growth Factor Receptor
FANCA: FANConi Anaemia
FLT3: Fms-Like Tyrosine kinase 3
GNAQ: Guanine Nucleotide-binding protein
HGF: Hepatocyte Growth Factor
IGF-1: Insulin Growth Factor 1
LAG3: Lymphocyte-Activation Gene 3
MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase
MITF: MIOphthalmia-associated Transcription Factor
NHEJ: Non-Homologous End Joining
NRAS: NRAS Proto-Oncogene
PALB2: Partner And Localizer of BRCA2
PARP: Poly (ADP-Ribose) Polymerase
PD1: Programmed cell Death 1
PI3K: Phosphoinositide 3-kinases
PTEN: Phosphatase and TENsin homolog
SSM: Superficial Spread Melanoma
TERT: TELomerase Reverse Transcriptase
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO: World Health Organization
YAP: Y-chromosome Alu Polymorphism

Introduction

Le mélanome cutané malin est un cancer développé à partir de mélanocytes, des cellules, dérivées des crêtes neurales et productrices d'un pigment cutané, la mélanine. Suite à différentes mutations (possiblement induites par des agents mutagènes tels que les UV), ces cellules acquièrent, lors du processus de cancérisation, différentes caractéristiques telles qu'une immortalité, une instabilité génétique, une dérégulation du cycle cellulaire, une perte du rétrocontrôle négatif, une capacité de stimulation de l'angiogenèse, une résistance vis-à-vis du système immunitaire ainsi qu'une transformation mésenchymateuse permettant la migration de ces cellules et la formation de métastases¹ (figure 1).

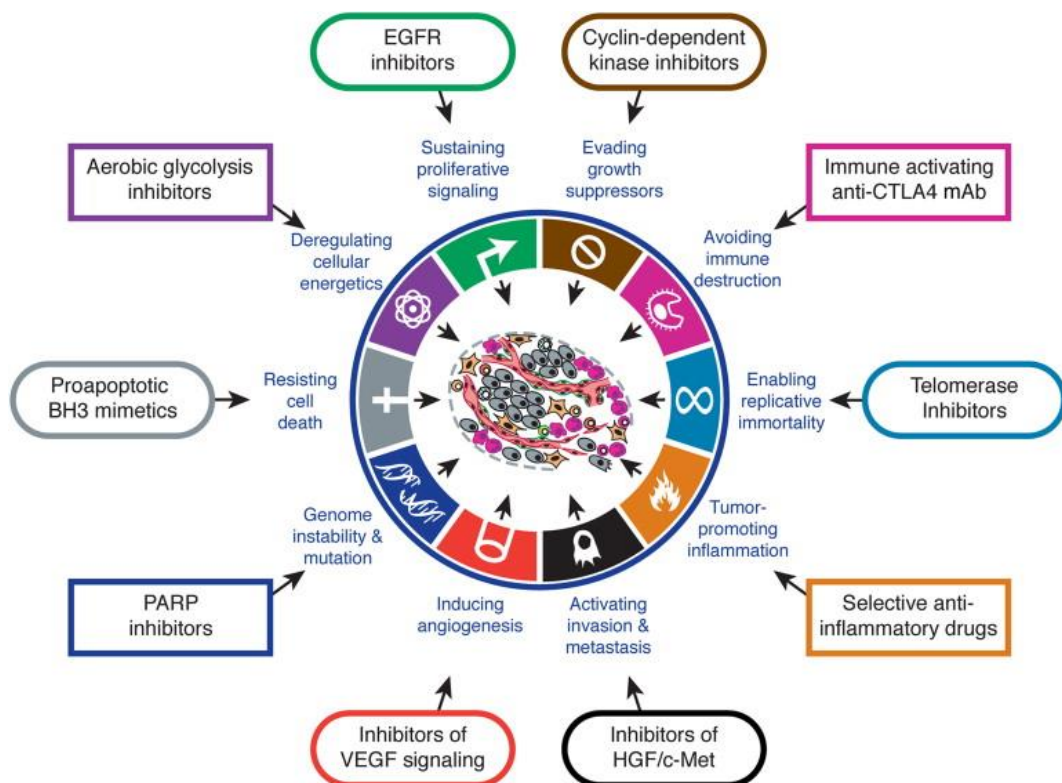


Figure 1 (d'après 1) : Caractéristiques principales des cellules cancéreuses. Les textes encadrés en périphérie correspondent aux potentielles cibles thérapeutiques en lien avec ces caractéristiques.

Le mélanome est un cancer rare (10% des cancers cutanés, soit environ 15 000 nouveaux cas par an en France métropolitaine en 2018)². L'âge médian au diagnostic est de 66 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme. Ce cancer touche à proportion quasi égale les femmes et les hommes. Bien que rare, il est responsable de plus de 80 % des décès par cancer cutané, soit près de 2000 décès en 2018 en France métropolitaine. L'âge médian du décès par mélanome est de 71 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme.

Concernant l'incidence du mélanome, celle-ci a été multipliée par 5 chez l'homme et 3 chez la femme entre 1990 et 2018. Cette augmentation est principalement due au vieillissement de la population mais aussi à l'augmentation des risques en lien avec la photoexposition. C'est un des cancers dont l'incidence s'accroît le plus, quoique plus faiblement depuis ces dernières années grâce aux campagnes de sensibilisation aux risques des UV. Concernant le taux de mortalité, celui-ci a légèrement augmenté entre 1990 et 2018, mais semble s'être stabilisé entre 2010 et 2018, probablement grâce à la mise en place de nouvelles lignes thérapeutiques.^{3,4}

Le mélanome est un cancer qui peut revêtir différentes formes : SSM (superficial spreading melanoma), acrolentigineux, desmoplastique, mélanome de Dubreuilh et même muqueux ou uvéal. Il existe différents facteurs de risque dont le principal est l'exposition aux UV naturels ou artificiels. On distingue les UVB, qui sont très génotoxiques, mais aussi les UVA qui le sont moins, mais sont présents en beaucoup plus grande quantité (1000 fois plus). Cette exposition aux UV induit des mutations principalement sur la voie de prolifération cellulaire MAPK (mitogen activated protein kinase) comme NRAS (NRAS proto-oncogene GTPase) et BRAF (B-Raf proto-oncogene serine/threonine-kinase (Val600Glu)) mais également sur la protéine P53, gardienne du génome et responsable de l'intégrité de ce dernier. Il est bien connu que le mélanome est un des cancers avec une des charges mutationnelles les plus importantes⁵. Les mélanomes acro lentigineux et muqueux quant à eux, sont peu ou pas en lien avec l'exposition

solaire et aux UV et sont donc porteurs d'une charge mutationnelle moins importante. On peut néanmoins y retrouver des mutations de cKIT (mélanome acro lentigineux et muqueux) ou de GNAQ dans les mélanomes uvéaux.⁶

Les autres facteurs de risque de développer un mélanome sont l'immunosuppression⁷, un nombre important de naevus⁸, des antécédents familiaux de mélanome (10% des mélanomes, dont 30% sont en lien avec une mutation du gène CDKN2A)⁹ et l'obésité¹⁰.

Le pronostic du mélanome est très variable en fonction du stade au diagnostic. En effet, différents marqueurs tels que l'indice de Breslow (qui correspond à l'épaisseur du mélanome), l'index mitotique, la présence d'ulcération, le type histologique du mélanome et le statut du ganglion sentinelle permettent de déterminer les patients à risque de récurrence métastatique.¹¹

Ainsi, selon la 8^{ème} édition de la classification AJCC (American Joint Committee on Cancer), le taux de survie à 5 ans pour un stade 1 et 2 (qui représentent 83 % des mélanomes au diagnostic) est excellent: de plus de 99 %. En revanche, cette espérance de survie chute à 68 % pour les stades III et 29.8 % pour les stades IV, avec respectivement 13 % et 4% des mélanomes au diagnostic.³

A partir de 2011, le mélanome métastatique non résecable a bénéficié de révolutions thérapeutiques permettant une nette amélioration de l'espérance de vie médiane, passant pour un stade métastatique de 6 mois à plus de 2 ans. Cette amélioration de la survie est liée à l'utilisation d'immunothérapie ciblant les inhibiteurs de checkpoints immunitaires. Ainsi, l'anticorps anti-PD1 (nivolumab) permet de restituer une activité anti CD8 fonctionnant d'autant mieux que le mélanome possède une charge mutationnelle importante. Ces traitements permettent d'obtenir un taux de survie à 5 ans proche de 44% avec un bon profil de tolérance et des rémissions parfois prolongées. L'utilisation d'une double immunothérapie par anti-PD-1 et anti-CTLA (nivolumab et ipilimumab respectivement) permet d'améliorer encore ce chiffre,

au prix d'effets indésirables dysimmunitaires plus importants.¹² Des perspectives sont en cours actuellement avec l'ajout d'un anti LAG3 au nivolumab, permettant de meilleurs résultats comparativement au nivolumab seul, avec une toxicité qui semble moindre par rapport à la double immunothérapie ipilimumab + nivolumab.¹³

L'autre révolution thérapeutique consiste en l'utilisation de thérapies ciblées visant des mutations particulières retrouvées dans les cellules du mélanome, BRAF et MEK. La mutation BRAF est présente dans environ 40 à 50% des mélanomes, et concerne des patients plus jeunes. La mutation BRAF V600E (remplacement d'une valine par un acide glutamique en position 600) est de loin la plus fréquente (80%), suivie de la mutation V600K. La mutation de la protéine NRAS est la seconde plus fréquente dans les cellules de mélanome, retrouvée dans environ 28% des cas.¹⁴ Ces mutations induisent une activation constitutive de la voie RAS - MAPK impliquée dans la prolifération cellulaire en réponse à la fixation de facteurs de croissance sur leurs récepteurs transmembranaires. En effet, les protéines BRAF ou NRAS étant mutées et donc activées en permanence, induisent une cascade de signalisation aboutissant à la transcription de facteurs responsables de la survie cellulaire, de l'invasion, de l'hypermétabolisme et de la prolifération, indépendamment de la fixation d'un facteur de croissance sur son récepteur.

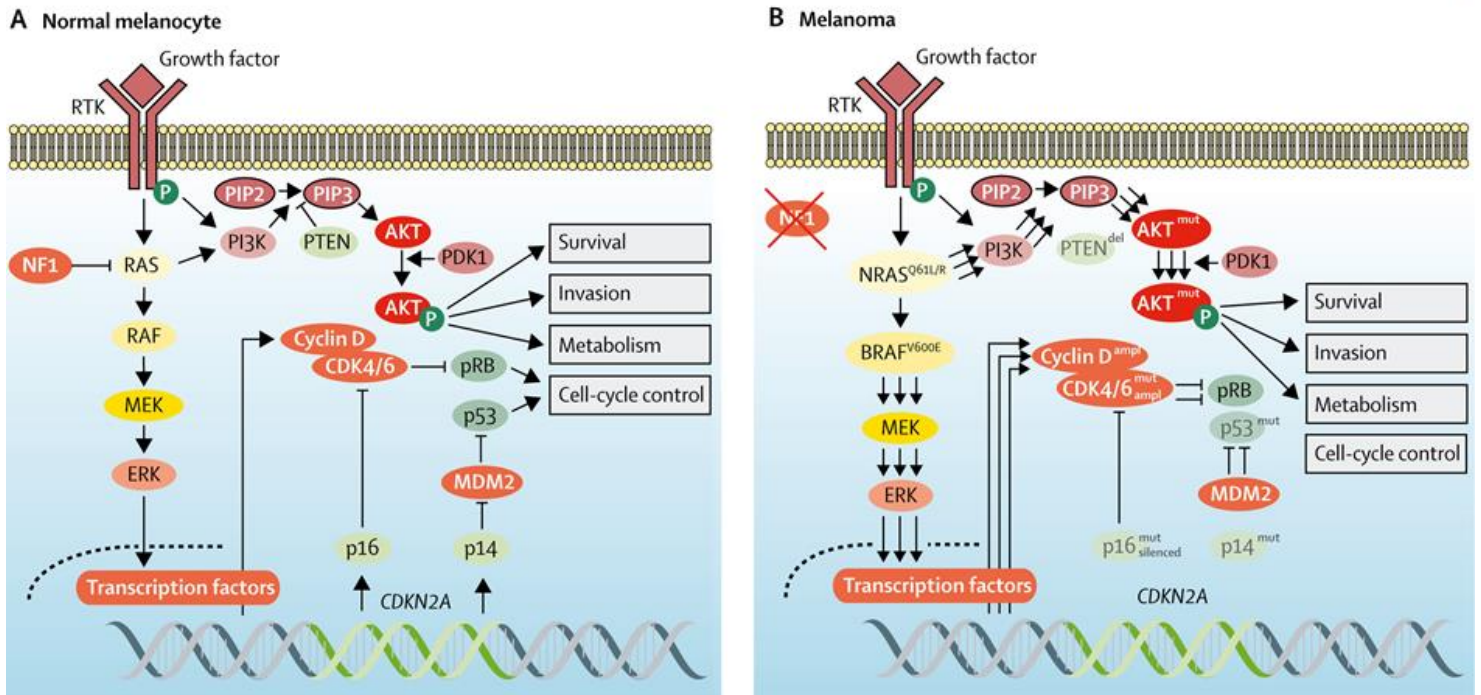


Figure 1, tirée de ¹⁵ : A) Fonctionnement normal de la voie MAPK, PI3K-AKT permettant un contrôle du cycle cellulaire. B) Fonctionnement anormal de la voie de signalisation MAPK, PI3K-AKT dans les cellules de mélanome, entraînant une activation constitutive de cette voie de signalisation et un cycle cellulaire incontrôlé. AKT=proteïn kinase B. $BRAF^{V600E}$ =B-Raf proto-oncogène sérine/thréonine-kinase (Val600Glu). CDK=cyclin-dependent kinase. ERK=extracellulaire signal-régulé kinase. MAPK=mitogène-activé protéine kinase. MDM2=mouse double-minute-2 homologue. MEK=mitogène-activé protéine kinase. NF1=neurofibromin 1. NRAS=NRAS proto-oncogène GTPase. P=phosphorylé. PDK1=phosphoinositide-dépendant protéine kinase. PIP=phosphatidylinositol phosphate. PI3K=phosphoinositide-3 kinase. pRB=retinoblastoma protéine. PTEN=phosphate and tensin homologue. RTK=recepteur tyrosine kinase.

Bien sûr, cette mutation n'est pas suffisante pour induire le développement d'un mélanome puisqu'elle est présente dans des naevi bénins. En effet, d'autres mutations sont associées à la mutation BRAFV600 dans les mélanomes, telles que des mutations de la télomérase reverse

transcriptase (TERT), de la cyclin dependent kinase inhibitor A2 (CDKN2A), de chromatin remodelling (AT rich interaction domain (ARID)), de la phosphatase and tensin homologue (PTEN), de la protéine P53 ou encore des mutations de la famille de BRCA (BREast Cancer) comme BRCA 1 et 2, ATM, PALB2, CHEK2 ou encore FANCA.¹⁶

Ainsi, une des thérapeutiques possibles est de cibler les protéines BRAF et MEK afin de bloquer cette cascade de signalisation activée constitutivement dans le mélanome pour stopper la prolifération cellulaire.

Les thérapies ciblées anti-BRAF en monothérapie, comme le vémurafénib ou le dabrafénib, ont été les premières à être utilisées avec une amélioration de la survie par rapport à la chimiothérapie dans les stades métastatiques (survie sans récurrence de 5 vs 1,6 mois) avec comme principaux effets indésirables une photosensibilité, des rashes cutanés, des arthralgies, de la fièvre et de la fatigue. Ces molécules sont également responsables d'apparition de tumeurs cutanées dans 15 à 20 % des cas (kératoacanthomes, carcinomes épidermoïdes et parfois même des mélanomes).¹⁷. Il a également été développé une thérapie ciblée anti MEK qui présente également en monothérapie une meilleure efficacité que la chimiothérapie²⁰ et comme principaux effets indésirables des rashes cutanés, des diarrhées, une asthénie et plus rarement une atteinte cardiaque (cardiomyopathie) et oculaire (rétinopathie). Mais c'est en associant les deux thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK que sont obtenus les meilleurs résultats, avec une survie sans récurrence moyenne de 9,4 mois et une moyenne de survie globale à 25,1 mois (vs 18 mois dans le groupe dabrafenib + placebo).²¹ De plus, cette combinaison de traitement permet de diminuer le risque d'apparition de lésions cutanées malignes induites par l'anti-BRAF seul.

Néanmoins, les tumeurs finissent par échapper au traitement. Plusieurs études ont tenté d'élucider les mécanismes d'échappement aux thérapies ciblées anti-BRAF / anti-MEK pour

identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. On peut distinguer: des mécanismes génétiques (mutation NRAS/KRAS, BRAF, MEK ou autres voies de signalisation comme la voie YAP²²) et non génétiques comme la réaction immunitaire anti tumorale ou l'interaction avec le microenvironnement tumoral. Par exemple, la survenue d'une mutation NRAS dans les cellules tumorales conduit à la formation de dimère CRAF-CRAF (C-Raf proto-oncogene) ou CRAF-BRAF capables d'activer MAPK malgré l'utilisation d'un anti-BRAF.^{18,19}

L'insuline growth factor 1 (IGF-1) est un facteur de croissance qui une fois lié à son récepteur à activité tyrosine kinase, l'insuline growth factor 1 receptor (IGF1R), entraîne l'activation de plusieurs cascades de signalisation (MAPK, PI3K), impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire. Des études montrent que les cellules tumorales et leur microenvironnement produisent de l'IGF1, responsable, par un mécanisme autocrine, de leur prolifération.²³ La voie de signalisation médiée par l'IGF1 pourrait donc être un des mécanismes d'échappement à la thérapie ciblée anti-BRAF anti-MEK par activation d'une voie de prolifération parallèle à la voie BRAF.

Dans ce travail, nous verrons dans un premier article si le dosage de l'IGF-1 sérique au moment du diagnostic du mélanome pourrait être un marqueur pronostique sur l'évolution de ce dernier. Nous analyserons également l'évolution du taux d'IGF-1 sérique trimestriel chez les patients traités par thérapies ciblées anti-BRAF anti-MEK afin de savoir s'il peut être un marqueur d'échappement au traitement.

Dans un second article, nous tenterons d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques chez les patients devenus résistants à la thérapie ciblée en rapportant le cas d'une patiente chez laquelle nous avons associé un traitement anti-BRAF et anti-MEK à un anti-PARP face à un mélanome muté BRAF présentant également une délétion d'ATM (ataxia-telangiectasia-mutated kinase).

Bibliographie

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
2. Épidémiologie du mélanome, 10/2018, INCA.
3. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Medical Sciences*. 2021;9(4):63. doi:10.3390/medsci9040063
4. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, institut de veille sanitaire France.
5. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598-2608. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
6. Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular Markers and Targets in Melanoma. *Cells*. 2021;10(9):2320. doi:10.3390/cells10092320
7. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):83-94. doi:10.1016/j.det.2018.07.009
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):28-44. doi:10.1016/j.ejca.2004.10.015
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005;41(14):2040-2059. doi:10.1016/j.ejca.2005.03.034
10. Smith LK, Arabi S, Lelliott EJ, McArthur GA, Sheppard KE. Obesity and the Impact on Cutaneous Melanoma: Friend or Foe? *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):E1583. doi:10.3390/cancers12061583
11. Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(5):363-379. doi:10.1097/DAD.0b013e31828a2ec5
12. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet*. 2021;398(10304):1002-1014. doi:10.1016/S0140-6736(21)01206-X
13. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34. doi:10.1056/NEJMoa2109970
14. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015;161(7):1681-1696. doi:10.1016/j.cell.2015.05.044

15. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *The Lancet*. 2018;392(10151):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(18)31559-9
16. Kim KB, Soroceanu L, de Semir D, et al. Prevalence of Homologous Recombination Pathway Gene Mutations in Melanoma: Rationale for a New Targeted Therapeutic Approach. *J Invest Dermatol*. 2021;141(8):2028-2036.e2. doi:10.1016/j.jid.2021.01.024
17. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):323-332. doi:10.1016/S1470-2045(14)70012-9
18. Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med*. 2011;364(8):772-774. doi:10.1056/NEJMcibr1013704
19. Charles J, Martel C, de Fraipont F, Leccia MT, Robert C, Busser B. [Mechanisms of resistance to anti-BRAF treatments]. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141(11):671-681. doi:10.1016/j.annder.2014.06.021
20. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-114. doi:10.1056/NEJMoa1203421
21. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9992):444-451. doi:10.1016/S0140-6736(15)60898-4
22. Lin L, Sabnis AJ, Chan E, et al. The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies. *Nat Genet*. 2015;47(3):250-256. doi:10.1038/ng.3218
23. Molhoek KR, Shada AL, Smolkin M, et al. Comprehensive analysis of receptor tyrosine kinase activation in human melanomas reveals autocrine signaling through IGF-1R. *Melanoma Res*. 2011;21(4):274-284. doi:10.1097/CMR.0b013e328343a1d6

IGF-1 serum level as a prognostic marker of targeted therapy

response in melanoma: a prospective clinical study

Résumé

Introduction : Malgré des progrès thérapeutiques récents dans la prise en charge du mélanome, des avancées restent à réaliser afin de trouver un marqueur d'agressivité du mélanome et d'échappement précoce aux traitements. L'insulin growth factor-1 (IGF-1) est un facteur de croissance responsable de la prolifération et de la survie cellulaire, déjà connu pour son rôle dans le développement de résistance du mélanome

Dans une première partie, nous essayerons de mettre en évidence un lien entre le taux d'IGF-1 sérique et le stade ou l'agressivité du mélanome. Dans un second temps, nous analyserons l'évolution du taux d'IGF-1 chez les patients traités par thérapie ciblée pour voir s'il pourrait être un marqueur d'échappement au traitement.

Méthodologie : Dosage du taux d'IGF-1 sérique pour 205 patients au cours de la prise en charge initiale pour un mélanome dans le service de dermatologie du CHUGA. Comparaison de ces taux en fonction du Breslow, stade, ganglion sentinelle, progression future. Dosage également de l'IGF-1 sérique avant l'introduction d'une thérapie ciblée anti-BRAF anti-MEK puis à chaque bilan de réévaluation paraclinique trimestriel chez les 28 patients traités par cette association. Nous avons ensuite observé l'évolution de ces données au cours du temps en fonction de la réponse au traitement (groupe répondeur et groupe progressateur) (test Kruskal Wallis et ANOVA).

Résultats : Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les valeurs d'IGF-1 stratifiées en fonction du statut BRAF, du stade au diagnostic, de l'indice de Breslow, du résultat du ganglion sentinelle ou de la progression future. En revanche, le taux d'IGF-1

augmente significativement durant les 3 mois précédant l'échappement au traitement (en moyenne +28%). Il existe également une différence significative entre les valeurs d'IGF-1 normalisées 3, 6 et 9 mois avant la progression chez les patients progresseurs par rapport aux mêmes valeurs 3, 6 et 9 mois avant le dernier dosage chez les patients répondeurs.

Discussion : Nos résultats ouvrent donc de nouvelles perspectives pour améliorer la prise en charge des patients atteints de mélanome. Ainsi nous identifions des voies de signalisation d'intérêt majeur pour les patients dont le mélanome est porteur d'une mutation BRAF. En effet, l'étude de la voie IGF1 offre de nouvelles possibilités dans la compréhension des mécanismes de résistance aux traitements par thérapie ciblée et le diagnostic précoce de cet échappement tumoral. Nos résultats nous conduisent à envisager l'IGF1, marqueur rapide, non invasif et peu coûteux, comme un nouveau marqueur de réponse aux thérapies anti-BRAF / anti-MEK.

Introduction

Melanoma is a rare skin cancer (10% of all skin cancers, about 15 000 new cases in France in 2018) that occurs around 60 years old. However, melanoma is responsible for 80% of skin cancer's death (about 2000 death each year in France).¹

Unlike other cancers, melanoma's incidence is still growing, increasing 5-fold in men and 3-fold in women between 1990 and 2018. It is one of cancers with the highest increase of incidence. It could be explained by the aging of our society but also by an increase in sun exposure.² Indeed, thanks to awareness campaigns about risks of sun exposure, the incidence is increasing more slowly.³

With regard to mortality, melanoma is a particularly aggressive cancer because of its resistance to chemotherapy, its tendency to rapidly metastasize and its aggressive clinical behaviour. Mortality increased between 1990 and 2018 but appears to be stable between 2010 and 2018, likely due to improved patient management⁴.

First, there is a better screening due to public awareness of melanoma⁵. In addition, new advances in imaging technologies have improved diagnosis accuracy and lead to diagnose melanoma at an early stage, making it easier to treat and with less risk of recurrence. These technologies could be used as primary prevention (dermoscopy or others technologies⁶) or secondary prevention (especially, early diagnosis of melanoma in high-risk population, such as population harboring CDKN2A mutation) with whole body photography⁷. Moreover, in recent years, significant progress has been made in the melanoma's treatment. In 2011, the discovery of immunotherapy (based on anti PD-1 or anti PDL-1 to target immune checkpoints and restore anti-tumor activity) represented a significant advance in melanoma treatment. Particularly, the combination of two immunotherapies (ipilimumab and nivolumab,

an anti CTLA4 and an anti PD-1 respectively) have led to a higher overall survival (about 44% at 5 years) with an acceptable tolerability, apart from some dysimmunity effects.⁸

Another major advance was the targeted therapy's development, which consists of the combination of an anti-BRAF and an anti-MEK. These treatments are used in BRAF V600-mutated melanoma (representing about 40 to 50 % of melanoma).⁹ These mutations lead to a constitutive activation of the RAS–MAPK signalling pathway, which induces cell proliferation, tissue invasion, and hypermetabolism without the need for growth factors. The aim of targeted therapy is to block this signalling pathway to stop melanoma proliferation.¹⁰

However, despite these treatments advances¹¹, melanoma's resistance, leading to treatment failure, is common and the 3 years overall survival is only about 40% for metastatic melanoma.¹² Indeed, most patients have a rapid and significant initial response to targeted therapy but after few months, melanoma acquires resistance¹³. It is therefore crucial to find markers that can rapidly predict resistance, helping clinicians to best adapt treatment.

Moreover, in recent years, adjuvant therapies (with immunotherapy or targeted therapy) are used in resected stage III or IV melanoma after surgery, to reduce the risk of recurrence.¹⁴ Some trials are in progress to demonstrate the benefit of adjuvant therapies in stage II melanoma.¹⁵ Thus, it could be interesting to have an easy-to-use marker to determine a high-risk group in which adjuvant therapies could have significant benefit.

The Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) is a protein mainly produced by the liver that binds to a transmembrane receptor, IGF-1 receptor (IGF-1R), expressed throughout the body. The binding of IGF-1 to IGF-1R leads to activation of signalling pathways such as MAPK and PI3K, which induce cell proliferation required for development.¹⁶ Alterations in these signalling pathways are also known to play an important role in the development of metastatic tumors and their

progression to a malignant phenotype, as well as in aberrant cell proliferation and resistance to apoptosis^{17,18}.

IGF-1R is often associated with aggressive tumors, including melanoma, and resistance to therapy. Overexpression of IGF-1R in tumors is significantly correlated with lower survival rates in uveal melanoma.¹⁹ Several studies have highlighted the role of IGF1 produced by cancer cells and the tumor microenvironment in tumour cell proliferation.²⁰⁻²² Furthermore, serum IGF-1 levels are higher in patients with melanoma than in healthy subjects. This level further increases as tumors progress to metastatic stage.²³ IGF-1 and its receptor is often associated with aggressive tumors, including melanoma, and resistance to therapy.^{21,24} IGF-1 and its receptor IGF-1R could thus be involved in the melanoma's resistance to targeted therapy.

In this context, we conducted a prospective clinical study upon the IGF-1 level in serum of melanoma patients at diagnosis and during treatment with targeted therapy. Our goal was to investigate a potential link between serum IGF-1 level and melanoma stage or progression. We also wanted to study the serum IGF-1 level's evolution in response to targeted therapy in patients with metastatic melanoma, to determine if IGF-1 could be a predictive marker of response/resistance to these treatments.

Methods

Patients and serum samples

This is a prospective study to assay IGF-1 in serum of melanoma patients from Grenoble Alpes University Hospital (CHUGA). Sampling for serum IGF-1 was performed as part of routine testing usually performed for melanoma patients. Information notices were posted in the dermatology department. For this trial, we got the agreement of the research committee of CHUGA.

Serum IGF-1 level was quantified in all patients coming at hospital for their initial melanoma's management from July 12, 2019 to December 31, 2021. After diagnosis, these patients were followed by a private dermatologist, a hospital dermatologist, or both according to the recommended frequency based on melanoma staging based on 8th edition of AJCC.

Serum IGF-1 level was also determined in all melanoma patients with stage III or IV treated with targeted therapy (anti-BRAF/anti-MEK combination: dabrafenib/trametinib or encorafenib/binimetinib or vemurafenib/cobimetinib), for metastatic or unresectable melanoma regardless of treatment line or in adjuvant setting and which was initiated between August 1, 2019 and February 15, 2022. Serum IGF-1 analysis was performed every 3 months, as clinical and imaging assessments, with at least a brain and thoracic-abdominal-pelvis CT scan. Some patients who underwent early assessment because of suspected progression have an additional serum IGF-1 determination. We excluded patients who had only one serum IGF-1 analysis because of lack of follow up or death before the second assessment.

Serum IGF-1 assays were all performed in the same laboratory at CHUGA. Serum were aliquoted with centrifugation, frozen and stored until hormone measurements. Levels of serum IGF-1 were analysed using enzyme-linked immunosorbent assay kits (IRMA IBA CIS Bio International technique) according to the manufacturer's instruction.

Analyse sets

For the first part of our study, we measured IGF-1 in serum of 205 patients at the time of initial melanoma care (regardless of disease stage or relapse). All patients were staged for melanoma according to our data (Breslow, results of sentinel node, results of imaging) at the time of the assay, based on 8th edition of AJCC.

For the second part of our study, we measured serum IGF-1 every 3 months in 27 patients with stage III or IV melanoma, treated by targeted therapy (curative or adjuvant setting) until the treatment was stopped. Two patients were treated with targeted therapy in 1st and 3rd line of treatment. We decided to consider data related to each line of treatment as independent of each other and thus considered them as four different patients. Thus, we have 29 cases, of whom 3 received adjuvant treatments and the others curative treatments. We divided patients into 2 groups: the one with response to targeted therapies and the other with inefficient treatment. The “Response to treatment” group is considered, in the re-evaluation assessment, as the disappearance of metastasis, the size decrease of metastasis or the size stability of metastasis. The “Progressive disease” group is considered, after tumor assessments, as the appearance of new metastasis or an increase by 20% of known metastasis according to RECIST 1.1 criteria. All the patients are considered in the group “response to treatment” before the happening of progressive disease. These values are therefore used in the response group. We follow up all patients until death, progressive disease or until end of data collection, the 30th June 2022 (at least 3 months of follow up).

Two sets of analyses were performed. The first set tested serum IGF-1 levels in the 29 patients in three different groups: 9 patients in the “response to treatment” group, 17 patients in the “progressive disease” group and 3 in the adjuvant treatment group. There is a wide variation in normal ranges between patients, since IGF1 values are impacted by age, sex, body mass index.²⁵

We therefore decided to use a relative value using first IGF-1 measurement at beginning of the targeted therapy as a reference.

In the second set, we performed matched-pairs analysis for the two groups “response to treatment” and “progressive disease” at five different points. For the “progressive disease” group, we used individual levels of serum IGF-1 at progression and values at 3, 6, 9 and 12 months before. For the “response to treatment” group, we used the last individual known levels of serum IGF-1 during response to treatment and values at 3, 6, 9 and 12 months before. Levels were compared as individual personal trend. We normalized serum IGF-1 levels using the earlier value as the reference for each patient.

Statistical analysis

All analyses were performed using GraphPad Prism 8.4.3 software (GraphPad Software Inc.). Statistical comparisons of relative values of IGF-1 in each group were conducted with the Kruskal-Wallis test with Dunn’s multiple comparisons post-hoc test to compare evolution. Statistical comparisons between groups were determined by two-way ANOVA with Bonferroni’s multiple comparisons post-hoc test.

Results

Patients' characteristics and serum IGF-1 level at diagnosis

The main characteristics of the 205 patients are shown in Table 1. They are representative of the melanoma population with a median age of 63 years, 48% male and 52% female. The median Breslow thickness was 1.8 mm. Five patients had an in situ melanoma. Regarding stage, 40% (n=81) of patients had stage I melanoma, 26 % (n=51) stage II, 23 % (n=46) stage III, and 11% (n=22) stage IV. The majority of the cohort (132 patients) had unknown BRAF status, as this data is only analysed when the sentinel node is positive. Among the remaining 73 patients, 56% (n=41) had a BRAF mutated melanoma.

Table 1: Clinical characteristics of the patients cohort.

Characteristics of patients n = 205

Age in years; median (range)	63 (27-96)
Age at diagnosis in years; median (range)	62 (24-96)
Gender	
Male n (%)	98 (48%)
Female n (%)	107 (52%)
Breslow index in mm; median (range)	1.8 (0-20)
missing n = 4	
Clark score	
I n (%)	0 (0%)
II n (%)	4 (2%)
III n (%)	85 (46%)
IV n (%)	82 (44%)
V n (%)	14 (8%)
missing n = 20	
Ulceration	
Yes n (%)	73 (37%)
No n (%)	127 (63%)
missing n = 5	
Stage	
0 n (%)	5 (2%)
I n (%)	81 (40%)
II n (%)	51 (25%)
III n (%)	46 (22%)
IV n (%)	22 (11%)
Lymph nodes	
N ₀ n (%)	151 (74%)
N ₊ n (%)	54 (26%)
Metastases	
M ₀ n (%)	197 (96%)
M ₁ n (%)	8 (4%)
Progressive disease	
Yes n (%)	45 (22%)
No n (%)	160 (78%)
BRAF status	
Wild-type n (%)	32 (44%)
Mutated n (%)	41 (56%)
missing n = 132	
IGF1 ng/mL ; median (range)	136 (32-299)

The median serum IGF-1 level is 136 ng/mL (range 32-299 ng/mL) (Table 1 and Figure 1a). Almost all the patients are within normal ranges. Only 7 patients have IGF-1 levels below the lower normal ranges (2 in stage I, 1 in stage II, 3 in stage III, and 1 in stage IV), and 4 patients have IGF-1 levels above the upper ranges (1 in each stage).

Serum IGF-1 levels were stratified for BRAF mutation, stages, metastases, Clark and Breslow indexes (Figure 1). No significant differences between serum IGF-1 values and BRAF status, stage at diagnosis, presence or absence of ulceration, Breslow index, or results of sentinel node were observed (Figure 1).

We also compared the initial serum IGF-1 levels between the group of patients which did not progress during the follow-up (78 % of the patients, n=160) to the group that has progressed (disease relapse, metastasis appearance or growth; 22% of the patients, n=45). We did not find any significant differences between these two groups (Figure 2).

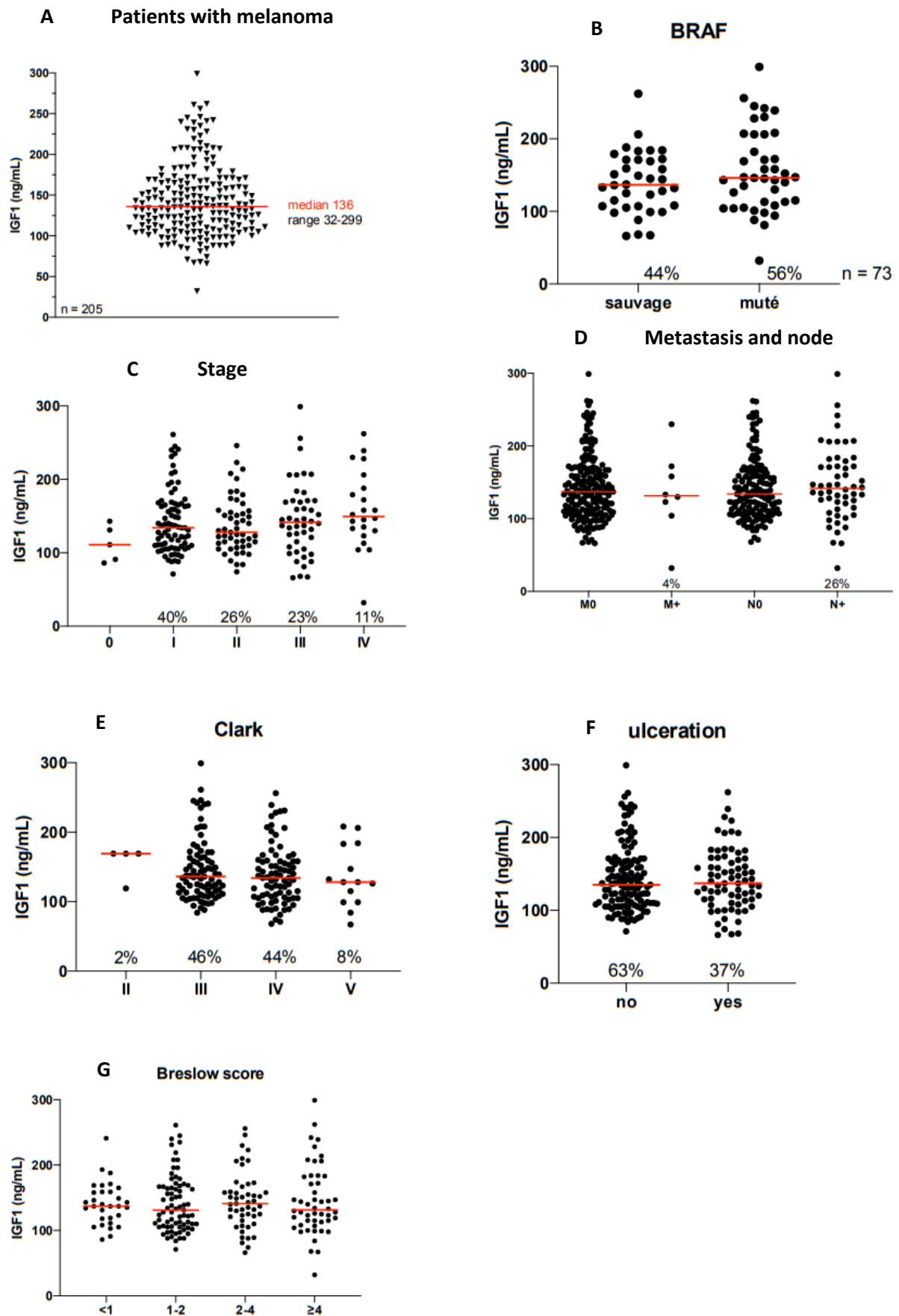


Figure 1: Serum IGF-1 levels according to different patients characteristics. Distribution of serum IGF-1 level A) among patients, according to B) the BRAF mutation, C) stage, D) metastases E) Clark index, F) ulceration presence, G) Breslow score

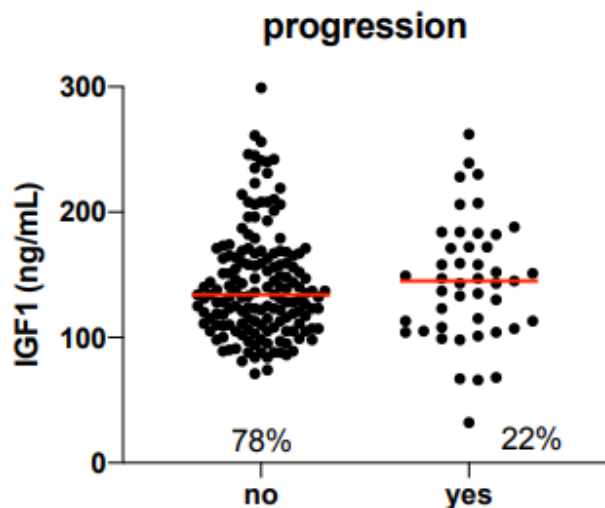


Figure 2: Serum IGF-1 levels for each melanoma patient according to disease progression during the follow up: response or stable disease (no) or progression (relapse, metastasis appearance or growth; yes).

Changes in serum IGF-1 from diagnosis to progression

For the 45 patients who have a progression during the follow up, 8 patients had a second serum IGF-1 assay at the time of disease progression. We can therefore compare evolution of IGF-1 levels between initial serum IGF-1 levels and the ones measured during the progression (the patients were only followed during this interval, initially they had surgery and they did not require systemic treatment). Serum IGF-1 levels increased between the initial measurement and the measurement at the time of progression in 5 patients, while it remained stable in 2 patients and decreased in 1 patient (data not shown).

Analysis of serum IGF-1 levels in patients treated with targeted therapies

a) Cohort description

We studied the evolution of serum IGF-1 over time in 28 patients treated by targeted therapy. The main characteristics of these patients are shown in Table 2. Patients had a median age of 66 years. Three of them had stage III melanoma and received targeted therapy as an adjuvant treatment. The others were in first, second or third line treatment with targeted therapy. 61% of

patient (17 patients) had melanoma progression during the follow up, with a median time to progression of 9 months.

Table 2: Characteristics of patients treated with targeted therapy

Characteristics of patients n = 28

Age in years; median (range)	66 (35-87)
Gender	
Male n (%)	15 (54%)
Female n (%)	13 (46%)
Breslow Index in mm; médian (range)	2,9 (0.35-11)
Missing n = 9	
Ulceration	
Yes n (%)	12 (63%)
No n (%)	7 (37%)
Missing n = 9	
Stage	
III n (%)	3 (11%)
IV n (%)	25 (89%)
Therapeutic line	
Adjuvant n (%)	3 (11%)
1st n (%)	16 (57%)
2 nd n (%)	4 (14%)
3rd n (%)	5 (18%)
Number of patients with progression n (%)	17 (61%)
Median of time of progression in months; median (range)	9 (3-24)

b) Analysis of serum IGF-1 changes over time of treatment

Rapidly, during the first month of treatment, regardless of whether melanoma progressed or not, serum IGF-1 level decreased in most patients (Figure 3). This suggests that targeted therapy have an impact on IGF1 expression level and a rapid action. Then, it remains quite stable for the "adjuvant group" and the "response to treatment" group (with a slight decrease). However,

in the "progressive disease" group, from 12 months after the beginning of targeted therapy, serum IGF-1 levels seem to increase.

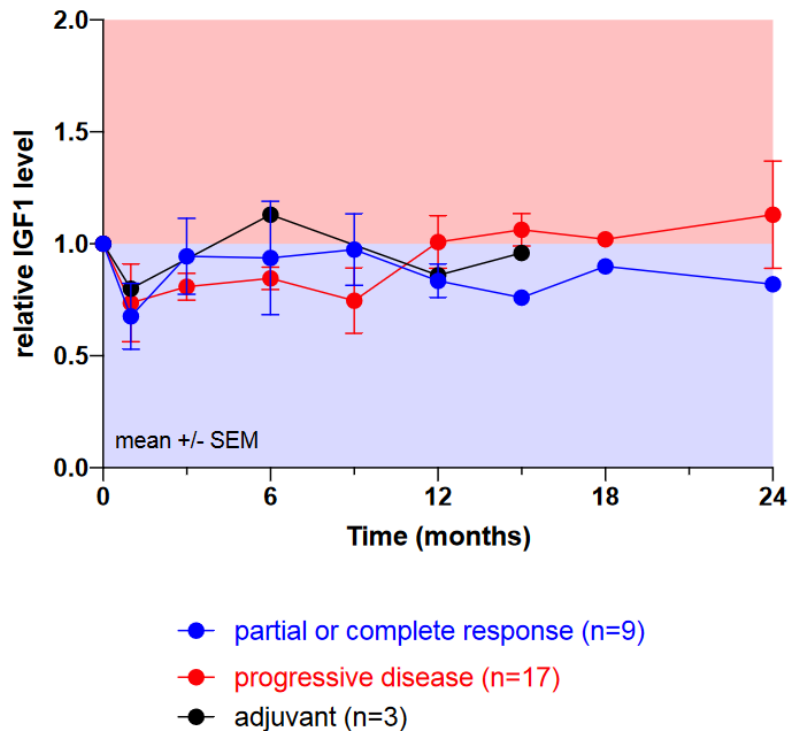


Figure 3: Evolution of the serum IGF-1 level in patients. Serum IGF-1 level was normalized to serum IGF1 level obtained at diagnosis for each patient. The graph shows the means in the three groups of patients (response disease, progressive disease and adjuvant) from diagnosis to progression or end of follow up.

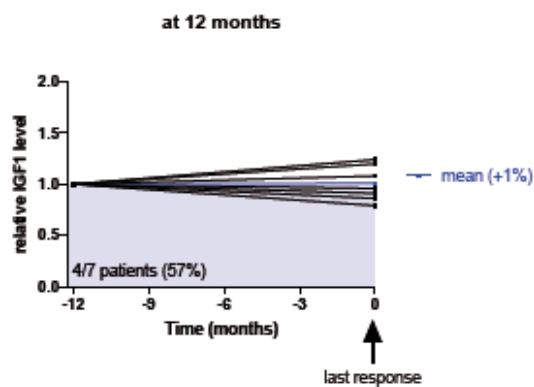
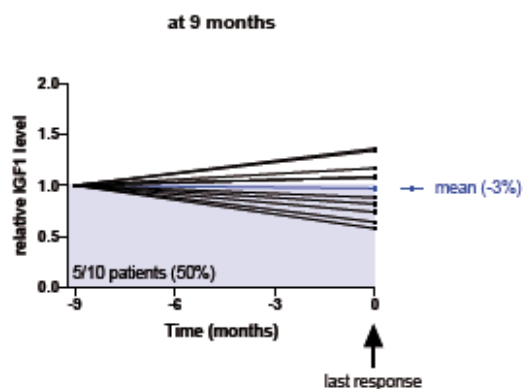
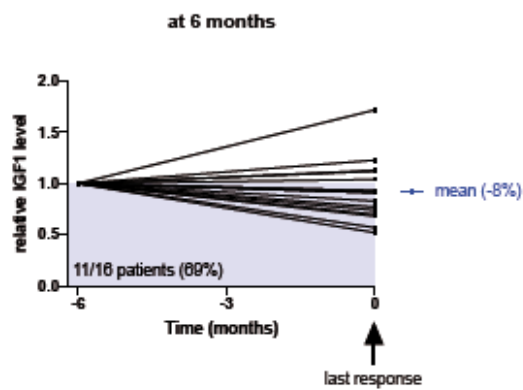
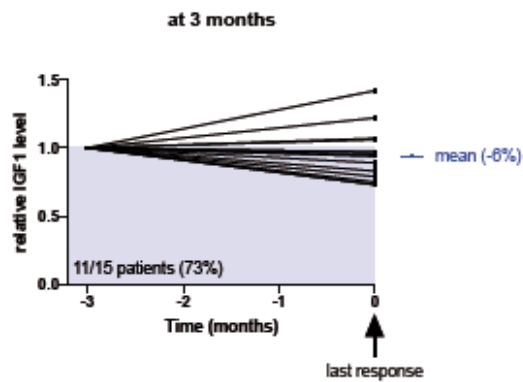
c) Analyses of serum IGF-1 level prior to progression

Our goal was to determine if IGF1 level analysis could be a marker of response/resistance of melanoma to treatment. We therefore analysed the variation in IGF1 level in patients before progression of their melanoma (Figure 4).

For patients with partial or complete response, the mean serum IGF-1 level remained globally stable or decreased slightly (Figure 4A). We observed a mean decrease of 6% in serum IGF1 over 3 months. In 73% of patients, we observed a decrease in serum IGF1 level at 3 months. The same trend was observed at 6, 9 and 12 months. However, there was no statistically significant change (Kruskal-Wallis with Dunn's multiple comparisons test, $p=0.19$). In contrast,

for patients with progressive disease, mean serum IGF-1 levels increased at all analysis times (Figure 4B). We observed a mean increase of 28% in serum IGF1 level at the progression's time when compared to IGF-1 levels 3 months before. Eighty percent of patients (8/10 patients) had a significant increase of serum IGF-1 during the last 3 months before progression (Kruskal-Wallis with Dunn's Multiple comparisons test, $p = 0.03$). When compared to IGF-1 values 6 months before progression, results were the same, with a mean increase of serum IGF1 of 21% for 78% of patients (7/9). The same trend was observed when compared to IGF-1 levels at 9 or 12 months before progression, with a mean increase of 37% for 80% of patients (4/5), and of 33% for 83% of patients (5/6), respectively.

**individual changes in normalized IGF1 levels
in patients with partial or complete response**



**individual changes in normalized IGF1 levels
in patients with progressive disease**

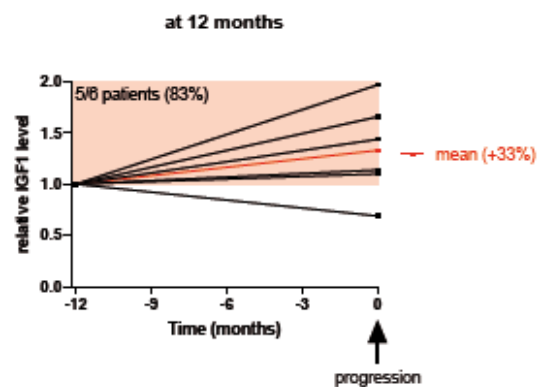
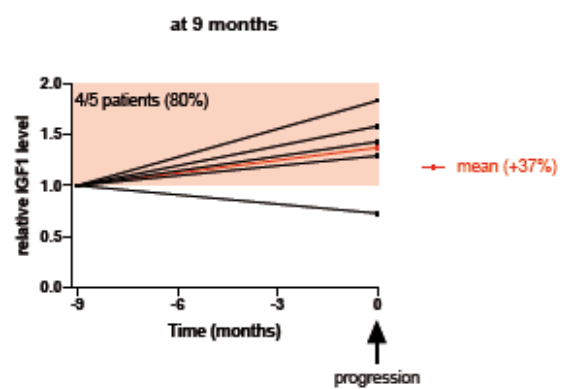
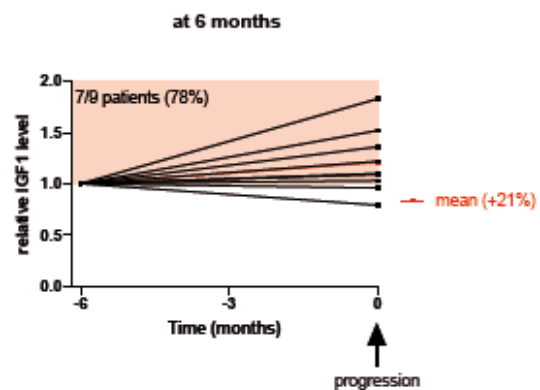
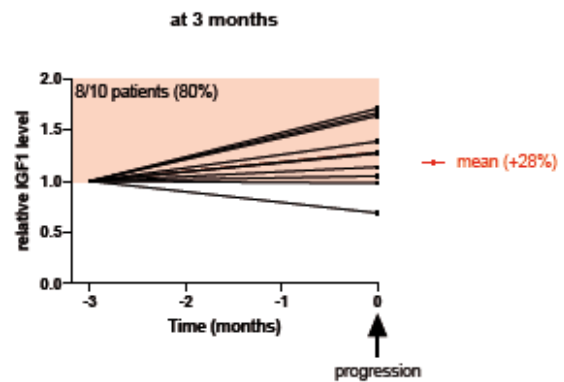
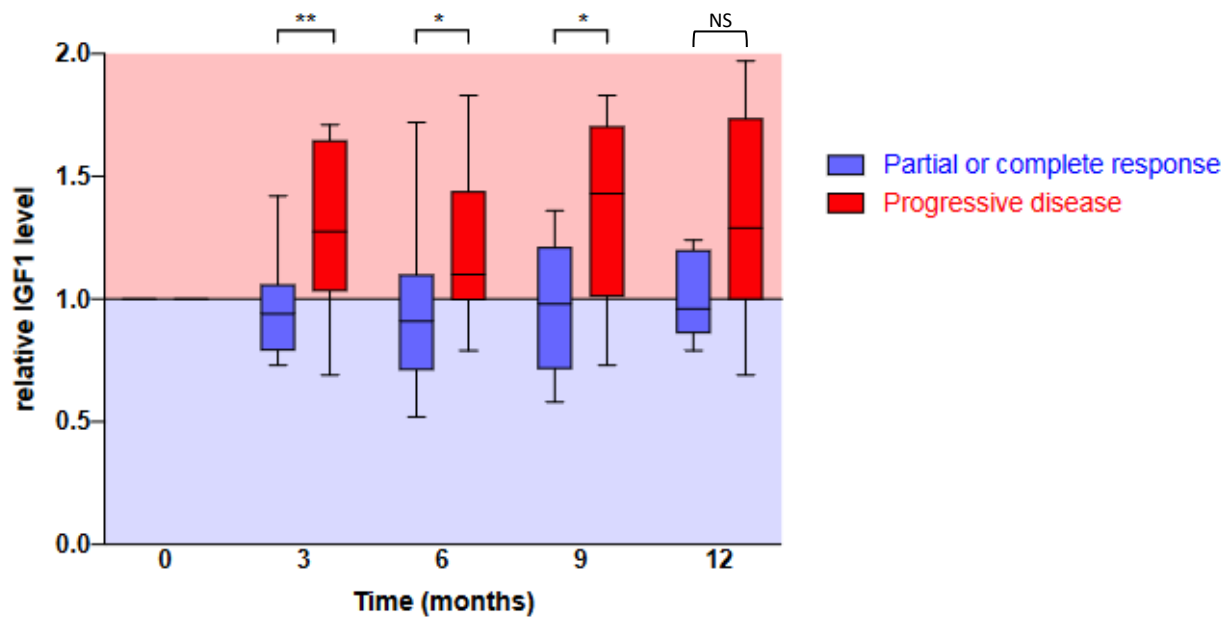


Figure 4: Individual changes in normalized serum IGF-1 levels in patients with partial or complete response (in blue, left column) or in patients with progressive disease (in red, right column). Paired comparison of IGF1 level at last progression-free follow-up or at visit of progression, to IGF1 level at visit 3, 6, 9 or 12 months earlier. Thick blue or red lines represent the mean change over all patients.

The evolution of serum IGF-1 levels was significantly different between the patients group who responded to treatment and the patients group who had disease progression under targeted therapy at 3 ($p = 0.005$), 6 and 9 months ($p = 0.02$) (Figure 5).



** $p = 0.004$; * $p \leq 0.02$; Two-way ANOVA with Bonferroni's multiple comparisons test

Figure 5: Comparison of relative serum IGF-1 levels according to targeted therapy's response (in blue the response to treatment group and in red the progressive disease group). Distribution of serum IGF-1 levels at last progression-free follow-up or at visit of progression was compared to serum IGF-1 levels 3, 6, 9 and 12 months earlier. Significant differences were observed between the two groups at 3, 6 and 9 months according to the two way ANOVA with Bonferroni's multiple comparisons test (** $p = 0.005$, * $p = 0.02$).

Exclusion of three patients treated with adjuvant targeted therapy from statistical analysis did not change results.

d) Evolution of changes in serum IGF-1 levels according to the site of melanoma progression

Next, we studied the evolution of serum IGF-1 level in patients who progress during the follow-up, according to the target sites and organs of melanoma metastases.

Two patients died rapidly, within the first six months of treatment, due to melanoma progression. We do not have scan assessment (due to worsening general health) but in both patients, we found a decrease in serum IGF-1 level (100 to 85 ng/mL and 45 to 31 ng/mL).

Seven patients had significant metastases size progression (bone, lung, liver, subcutaneous, peritoneal and/or lymph node). In these patients, there was a significant increase in serum IGF-1 level, except for one patient (with bone and liver metastases) who had a decrease in serum IGF-1 (174 to 113 ng/mL).

Six patients showed only cerebral progression. Three had increased serum IGF-1 levels (11 to 126 ng/mL, 128 to 162 ng/mL and 84 to 107.9 ng/mL), two remained stable (159 to 156 ng/mL and 99 to 104 ng/mL), and one had decreased level (176 to 126 ng/mL).

Finally, only two patients had hepatic progression: one with decreased of IGF-1 level (174 to 113 ng/mL, with bone metastases), and the other with increased level of IGF-1 (203 to 231 ng/mL, with brain, kidney and adrenal progression).

Discussion

In the first part of this study, we do not find any significant changes of serum IGF-1 initial level according to Breslow thickness, stage, sentinel node, BRAF status or future progression. However, another work has found a significant increase of serum IGF-1 proportional to tumor thickness (Breslow index) and if the sentinel node was positive²³. It was also shown that serum IGF-1 levels significantly increased in patients with melanoma compared to healthy subjects (154 ng/mL vs 111,2 ng/mL). Conversely, another study²⁶ has shown a serum IGF-1 level decreased in patients with melanoma (117 ng/mL versus 135 ng/mL in healthy subjects). In our trial, the mean value of serum IGF-1 level (136 ng/mL) in melanoma patients is quite at middle of these values. These differences of results between studies could be explained by an important variation of serum IGF-1 levels. Indeed, IGF-1 varies with age, sex (and hormonal status), size, body mass index, presence of insulin resistance, or kidney and hepatic function.²⁷

These same factors can also explain why serum IGF-1 level seems to decrease during the first month of treatment regardless treatment's response. Indeed, after melanoma announcement, most of patients have weight loss, not imperatively directly link with melanoma, but rather with a psychological trauma. In this context, weight loss due to anorexia may explain this decrease.²⁸ It can also be explained by rapid action of targeted therapy, showing the almost immediate action of the treatment, by decreasing the tumoral synthesis of IGF-1.

Others trials also studied the correlation between the evolution of serum IGF-1 level and melanoma progression, especially in choroid melanoma. Egan *et al*²⁹ in 2000 or Frenkel *et al*³⁰ in 2012 do not find any significant differences between serum IGF-1 of patients with metastatic and non-metastatic choroid melanoma (perhaps due to the frequent hepatic metastases). However, they show that initial IGF-1 levels are higher in patients whom melanoma will become metastatic than patients without future metastatic progression.

Other studies also showed this correlation in other cancers. For example, a high initial serum IGF-1 level is a good prognostic factor in the context of colorectal cancer³¹, contrary to what is observed in previous studies in melanoma. However, they find, like us, an increase of serum IGF-1 between 12 to 6 months before metastasis progression.

Due to our little number of patients, we cannot draw conclusions about a link between the localisation of metastasis progression and serum IGF-1 levels. Nevertheless, the serum IGF-1 level seems to decrease in patients who have a rapid lethal evolution of melanoma, probably due to an important degradation of general status with an important weight loss. Besides, for the most of patients (6/7 patients) who have an important tumor mass, with multiple metastases, serum IGF-1 levels seem to increase a lot, probably due to this important tumor mass where a lot of IGF-1 could be produced by tumor cells or by tumor microenvironment. With this hypothesis, we can think that isolated brain progression, which correspond generally to a little tumor mass, have a small IGF-1 increase. In our cohort, we cannot really conclude on this because three of them have an increase value of IGF-1, two remain stable and one decreases. Moreover, we can also suppose that hepatic progression can lead to a decrease or a lack of increase in patients. Indeed, liver is the main organ which products physiologically IGF-1. Therefore, if there is a dysfunction due to metastases located on the liver, this could result to a decrease of physiological IGF-1. In our cohort, we have only two patients with hepatic progression (one increase and one decrease).

There is a possibility that the total serum IGF-1 level does not reflect its level in tissue³² that could explain absence of serum IGF-1 modification, or the little increase find in our study.

Resistance to targeted therapy has already been studied and the most common resistance is the reactivation of the MAPK pathway or the activation of alternative signalling pathways³³.

Besides, the tumor microenvironment is also an important player of drug resistance, which can lead to resistance to targeted therapy^{21,34}.

IGF-1 is already known to have an important role in many tumors as promotor of proliferation, motility and resistance to apoptosis²³. Indeed, the binding of IGF-1 to its receptor, IGF1R (receptor with a tyrosin kinase activity) triggers MAPK and PI3K signalling pathways, which lead to ERK activation that controls proliferation and growth³⁵. It is already reported that melanoma produces IGF-1 by an autocrine signalisation²⁰. Besides, in reaction to anti-BRAF anti-MEK targeted therapy, melanoma cells which become resistant to targeted therapy upregulate IGF1R expression³⁶, showing the important role of IGF-1 pathway in resistance to anti-BRAF and anti MEK targeted therapy. Furthermore, it was shown that IGF1 secreted by tumor cells is able to activate IGF1R pathway in endothelial cells, leading to tumor vascular remodelling. This allow melanoma cells to have access to oxygen and survival signals from blood, which lead to tumor progression³⁷. However, IGF-1 origin is not already elucidated. We have seen that melanoma cells produce themselves IGF-1, but tumor microenvironment probably produces IGF-1 too. A study reports that IGF-1 is mainly secreted by B cells in tumor microenvironment in response to targeted therapy³⁸. In this way, IGF-1 could lead to a reactivation of MAPK pathway, despite treatment with anti-BRAF anti-MEK drugs.

Limitation of our study is the limited patients' number, sometimes with missing values. Besides, IGF-1 value is difficult to compare between patients because of an important inter individual variability and variation related to the weight changes. However, serum IGF-1 levels evolution for an individual patient seems to be interesting to study.

Initial serum IGF-1 levels do not seem to be a prognostic factor in our study, as Breslow index or sentinel node. However, serum IGF-1 levels evolution must be interesting to study. To our knowledge, this is the first study where variation of IGF1 level during treatment with targeted

therapies was analysed. Indeed, we find a significantly increase of serum IGF-1 levels 3 months before a resistance to targeted therapy. As we know, immunotherapy is not immediately efficient, so an early detection of resistance to targeted therapy can be useful for an improved management of patients. We may study this finding in a larger cohort to confirm that serum IGF-1 levels evolution can be a prognostic marker of resistance to targeted therapy. This marker could be as another blood biomarker, the circulating tumor DNA, which is a good predictive biomarker of clinical outcome with targeted therapy³⁹. Finally, targeting IGF-1 pathway could be a new therapeutic alternative for melanoma. Some works already study the rational for co-targeting IGF1R (with figitumumab) and BRAF/MEK in melanoma⁴⁰.

Bibliography

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, institut de veille sanitaire France.
2. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(11):adv00136. doi:10.2340/00015555-3491
3. Nickasch BL, Sauer T, Lehr M. The Impact of Increasing Sun Protection Counseling and Skin Cancer Screening. *J Dr Nurs Pract.* 2020;13(3):249-253. doi:10.1891/JDNP-D-19-00012
4. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Medical Sciences.* 2021;9(4):63. doi:10.3390/medsci9040063
5. American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma, Tsao H, Olazagasti JM, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):717-723. doi:10.1016/j.jaad.2015.01.025
6. March J, Hand M, Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):929-941; quiz 941-942. doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1138
7. Hornung A, Steeb T, Wessely A, et al. The Value of Total Body Photography for the Early Detection of Melanoma: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1726. doi:10.3390/ijerph18041726
8. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet.* 2021;398(10304):1002-1014. doi:10.1016/S0140-6736(21)01206-X
9. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, et al. Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell.* 2018;173(2):321-337.e10. doi:10.1016/j.cell.2018.03.035
10. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *The Lancet.* 2018;392(10151):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(18)31559-9
11. Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: An update on systemic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2022;86(3):515-524. doi:10.1016/j.jaad.2021.09.075
12. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *European Journal of Cancer.* 2020;130:126-138. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.021
13. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1694-1703. doi:10.1056/NEJMoa1210093
14. Tarhini AA. Adjuvant Therapy of Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(1):73-84. doi:10.1016/j.hoc.2020.08.012

15. Poklepovic AS, Luke JJ. Considering adjuvant therapy for stage II melanoma. *Cancer*. 2020;126(6):1166-1174. doi:10.1002/cncr.32585
16. Baserga R, Porcu P, Rubini M, Sell C. Cell cycle control by the IGF-1 receptor and its ligands. *Adv Exp Med Biol*. 1993;343:105-112. doi:10.1007/978-1-4615-2988-0_11
17. Baserga R, Peruzzi F, Reiss K. The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int J Cancer*. 2003;107(6):873-877. doi:10.1002/ijc.11487
18. Werner H, LeRoith D. The role of the insulin-like growth factor system in human cancer. *Adv Cancer Res*. 1996;68:183-223. doi:10.1016/s0065-230x(08)60354-1
19. All-Ericsson C, Girnita L, Seregard S, Bartolazzi A, Jager MJ, Larsson O. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: a predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(1):1-8.
20. Molhoek KR, Shada AL, Smolkin M, et al. Comprehensive analysis of receptor tyrosine kinase activation in human melanomas reveals autocrine signaling through IGF-1R. *Melanoma Res*. 2011;21(4):274-284. doi:10.1097/CMR.0b013e328343a1d6
21. Obenauf AC, Zou Y, Ji AL, et al. Therapy-induced tumour secretomes promote resistance and tumour progression. *Nature*. 2015;520(7547):368-372. doi:10.1038/nature14336
22. Denduluri SK, Idowu O, Wang Z, et al. Insulin-like growth factor (IGF) signaling in tumorigenesis and the development of cancer drug resistance. *Genes & Diseases*. 2015;2(1):13-25. doi:10.1016/j.gendis.2014.10.004
23. Kucera R, Treskova I, Vrzalova J, et al. Evaluation of IGF1 serum levels in malignant melanoma and healthy subjects. *Anticancer Res*. 2014;34(9):5217-5220.
24. Cox OT, O'Shea S, Tresse E, Bustamante-Garrido M, Kiran-Deevi R, O'Connor R. IGF-1 Receptor and Adhesion Signaling: An Important Axis in Determining Cancer Cell Phenotype and Therapy Resistance. *Front Endocrinol*. 2015;6. doi:10.3389/fendo.2015.00106
25. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3450-3458. doi:10.1210/jc.2016-1257
26. Santonocito C, Paradisi A, Capizzi R, et al. Insulin-like growth factor I (CA) repeats are associated with higher melanoma's Breslow index but not associated with the presence of the melanoma. A pilot study. *Clin Chim Acta*. 2008;390(1-2):104-109. doi:10.1016/j.cca.2008.01.006
27. Chanson P, Arnoux A, Mavromati M, et al. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3450-3458. doi:10.1210/jc.2016-1257
28. Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa E Silva MP, Gil da Costa RM, Medeiros R. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):619-635. doi:10.1002/jcsm.12528

29. Egan KM, Giovannucci E, Gragoudas ES, Pollak M. Role of insulin-like growth factor (IGF)-I in the progression of choroidal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41: s382.
30. Frenkel S, Zloto O, Pe'er J, Barak V. Insulin-like growth factor-1 as a predictive biomarker for metastatic uveal melanoma in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):490-493. doi:10.1167/iovs.12-10228
31. Fuchs CS, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Plasma insulin-like growth factors, insulin-like binding protein-3, and outcome in metastatic colorectal cancer: results from intergroup trial N9741. *Clin Cancer Res.* 2008;14(24):8263-8269. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0480
32. Fleming MG, Howe SF, Graf LH. Expression of insulin-like growth factor I (IGF-I) in nevi and melanomas. *Am J Dermatopathol.* 1994;16(4):383-391. doi:10.1097/00000372-199408000-00005
33. Samatar AA, Poulikakos PI. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(12):928-942. doi:10.1038/nrd4281
34. Somasundaram R, Herlyn M, Wagner SN. The role of tumor microenvironment in melanoma therapy resistance. *Melanoma Manag.* 2016;3(1):23-32. doi:10.2217/mmt.15.37
35. Suleymanova N, Crudden C, Worrall C, Dricu A, Girnita A, Girnita L. Enhanced response of melanoma cells to MEK inhibitors following unbiased IGF-1R down-regulation. *Oncotarget.* 2017;8(47):82256-82267. doi:10.18632/oncotarget.19286
36. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell.* 2010;18(6):683-695. doi:10.1016/j.ccr.2010.11.023
37. Xu G, Luo Y, Wu W, et al. The Evolution of Acquired Resistance to BRAFV600E kinase inhibitor Is Sustained by IGF1-Driven Tumor Vascular Remodeling. *J Invest Dermatol.* 2022;142(2):445-458. doi:10.1016/j.jid.2021.07.162
38. Somasundaram R, Zhang G, Fukunaga-Kalabis M, et al. Tumor-associated B-cells induce tumor heterogeneity and therapy resistance. *Nat Commun.* 2017;8(1):607. doi:10.1038/s41467-017-00452-4
39. Syeda MM, Wiggins JM, Corless BC, et al. Circulating tumour DNA in patients with advanced melanoma treated with dabrafenib or dabrafenib plus trametinib: a clinical validation study. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):370-380. doi:10.1016/S1470-2045(20)30726-9
40. Suleymanova N, Crudden C, Worrall C, Dricu A, Girnita A, Girnita L. Enhanced response of melanoma cells to MEK inhibitors following unbiased IGF-1R down-regulation. *Oncotarget.* 2017;8(47):82256-82267. doi:10.18632/oncotarget.19286

Efficacy of olaparib combined with dabrafenib and trametinib for a patient with BRAF mutated and ATM deleted metastatic melanoma

Résumé

Introduction : Les mélanomes cutanés non résectables sont un des cancers de plus mauvais pronostic avec une moyenne de survie de 40 % à 3 ans (1) malgré les progrès thérapeutiques des dernières années (immunothérapie, thérapie ciblée anti-BRAF anti-MEK). L'olaparib est un anti-PARP ayant une autorisation de mise sur le marché pour les cancers de l'ovaire. Il inhibe PARP qui est une enzyme nécessaire à la réparation des cassures simples brins de l'ADN.

Observation : Nous rapportons le cas d'une patiente de 35 ans atteinte d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF, d'une délétion d'ATM (spectre BRCAness) devenu résistant aux traitements habituels (thérapie ciblée anti-BRAF / anti-MEK et immunothérapie). L'association d'un anti-PARP à la thérapie ciblée anti-BRAF / anti-MEK a permis une survie de 11 mois sans progression, avec une amélioration rapide de l'état général dès l'introduction du traitement et sans toxicité notable.

Discussion : Les mutations du spectre BRCAness, retrouvées dans 20 % des mélanomes et facilement identifiables par biopsie liquide (ADN tumoral circulant) semblent être une voie prometteuse de nouvelles thérapeutiques, notamment en les associant aux traitements déjà utilisés dans le mélanome (immunothérapie, thérapie ciblée anti-BRAF anti-MEK).

Introduction

Melanoma is a rare skin cancer (10% of all skin cancer, about 15 000 new cases in France in 2018) that occurs around 60 years old. However, melanoma is responsible for 80% of skin cancer's deaths (about 2000 deaths each year in France).¹

Unlike other cancers, the incidence of melanoma is still growing, increasing 5-fold in men and 3-fold in women between 1990 and 2018. It is one of the cancers with the incidence that increases the most. It could be explained by the aging of our society but also by an increase in sun exposure.² Indeed, thanks to awareness campaigns about the risks of sun exposure, the incidence is increasing more slowly.³

In terms of mortality, melanoma is a particularly aggressive cancer because of its resistance to chemotherapy and radiotherapy, and its tendency to rapidly metastasize. Mortality increased between 1990 and 2018 but it appears to be stable between 2010 and 2018, likely due to improved patient management.⁴ However, despite these advances, 3 years overall survival for patients with metastatic melanoma is only about 40%.⁵

In recent years, significant progress has been made in the treatment of melanoma. Particularly, in 2011, the discovery of anti PD-1 or PDL-1 targeting immune checkpoints open the way to new therapeutic strategies restoring immune anti-tumor activity. The combination of 2 immunotherapies (ipilimumab (anti CTLA4) + nivolumab (anti PD-1), an anti CTLA4 + anti PD-1) have led to a higher overall survival (about 44% at 5 years) with an acceptable tolerability, apart from some dysimmunity effects.⁶

Another major advance was targeted therapy, which consists of the combination of an anti-BRAF and an anti-MEK. These treatments are used in BRAF V600-mutated melanoma (about 40-50 % of melanoma harbor a somatic activating BRAF mutation⁷, the most common being the V600E (70-88%)⁸). This mutation leads to a constitutive activation of the RAS–MAPK

signalling pathway, which induces cell proliferation, tissue invasion, and hypermetabolism without the need for growth factors. The aim of targeted therapy is to block this signalling pathway to stop melanoma proliferation.⁹

However, despite these advances in treatments¹⁰, melanoma resistance to therapies is common. It is therefore critical to find new therapeutic approaches to improve the management of patients with advanced melanoma.

Olaparib is an anti-PARP (poly ADP-ribose polymerase) drug, commonly used in the treatment of breast and ovarian cancers. PARP is an enzyme required for the repair of single-strand breaks in DNA¹¹, which is important for cell survival. PARP inhibitors are used for the treatment of tumors harboring mutations in BRCA 1/2, which are implicated in homologous recombination repair mechanisms¹². Gene mutations in homologous recombination repair are present in 20-30% of melanoma, suggesting that PARP inhibitors could be used in melanoma : for example, a study already shows the benefits of PARP inhibitors in association with immunotherapy¹³.

Here, we report the case of a patient with a metastatic melanoma, harbouring both BRAF mutation and ATM deletion, who had a positive response to olaparib in combination with dabrafenib and trametinib. To our knowledge, this is the first time that this combination of targeted therapies was used.

Observation

In February 2017, a 35-years-old woman with no prior medical history developed a head malignant melanoma, Breslow 2.5mm, with a BRAF V600E mutation, which was surgically resected. The sentinel lymph node was positive. Ten months later, in December 2017, the melanoma recurred with subcutaneous nodules, which were also surgically treated. Then, new skin and hepatic metastases developed. The patient was treated with a combination of immunotherapy spartalizumab (anti-PD1) and targeted therapies dabrafenib + trametinib (anti-BRAF and anti-MEK) until August 2020. Following further pulmonary metastatic progression, the patient was treated in September 2020 in a study combining immunotherapies: pembrolizumab (anti-PD1), anti-CTLA4, and anti-TIGIT. Further progression in November 2020 (pulmonary, hepatic, skin, splenic, retroperitoneal and spinal metastases, with a fracture of L2) led to start again a targeted therapy (dabrafenib/trametinib) in December 2020, in combination with bone radiotherapy. The patient had benefit from a next-generation sequencing of circulating cell free DNA (FoundationOne Liquid CDx).¹⁴ This allowed for the detection of the BRAF V600E mutation, which was already known, but also of the ATM deletion (exons 39-46) which is part of BRCAness mutation, FLT3 amplification, and MITF amplification. ATM is a serine-threonine kinase involved in the repair of DNA double-strand breaks. Recently, it has been showed that prostate tumor with ATM mutation were sensitive to PARP inhibition¹⁵.

In March 2021, the patient was in poor general health (WHO 3-4) in the setting of multiple new brain and pulmonary metastases.

In April 2021, due to the presence of this ATM deletion in the circulating DNA of the patient, we decided to add an anti-PARP (olaparib, 600 mg per day), to the traditional anti-BRAF and anti-MEK targeted therapy. In order to avoid a pharmacokinetic interaction (dabrafenib is an

inducer of cytochrome P3A4, which is the main metabolizer of olaparib¹⁶), we reduced dabrafenib (anti-BRAF) from 300 mg to 200 mg per day and we continue the trametinib (anti-MEK) at 2 mg per day. The general health status improved significantly (WHO 1) and rapidly (two weeks) after the beginning of this treatment. In June 2021, the CT scan assessment showed stability of the various metastases with no new metastases (Figure 1). During almost one year, we resumed the same treatment, allowing disease stability and a good general health status (she lived like a person without illness) with excellent tolerance of the treatment. Unfortunately, after 11 months of treatment, the patient's general health deteriorated and the CT scan assessment showed an overall progression of melanoma. A CDKN2A deletion and an ALK mutation have been identified in a second time through pan genomic analysis of the tumor (AURAGEN French trial). Thus we stopped olaparib, continued dabrafenib and trametinib and tried to add a treatment with palbociclib regarding a deletion of CDKN2A, without any improvement, followed by a treatment with crizotinib regarding the ALK mutation, for only a few days without any effect. Finally, the patient died as a result of this progression.

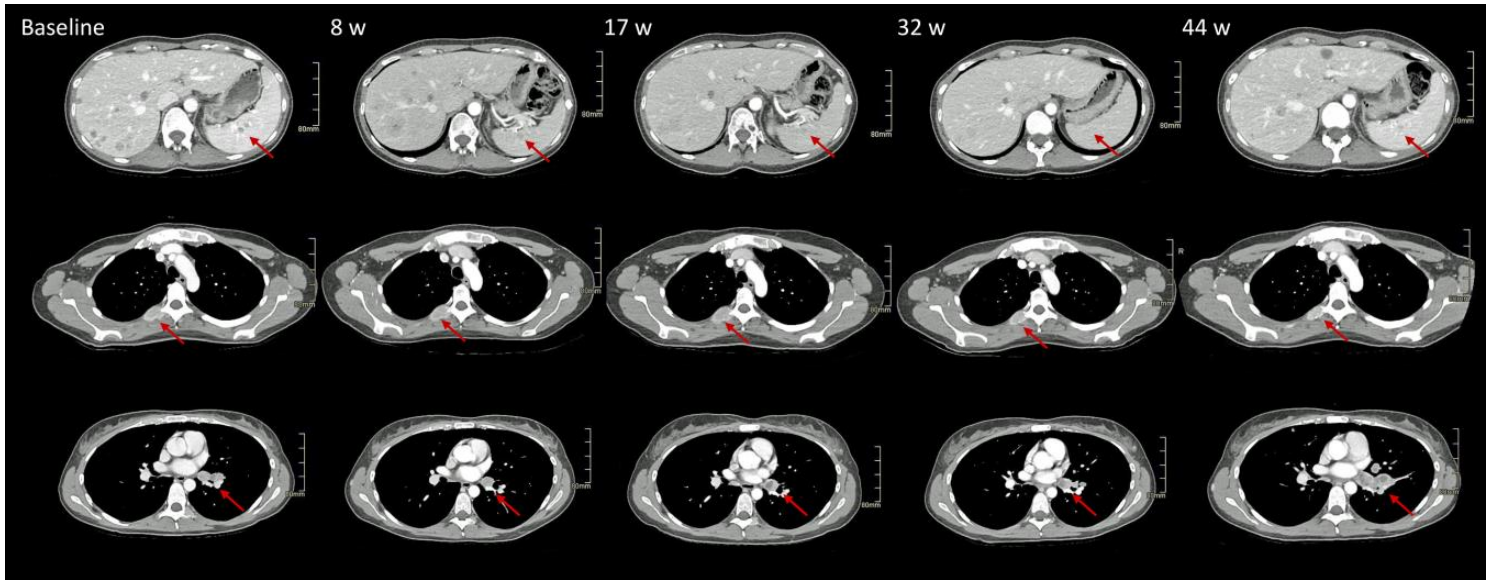


Figure 1: Scan assessments of the patient. The baseline scan was done before the beginning of treatment with the association of olaparib, anti-BRAF and anti MEK. Arrows show the metastasis. The first line shows a splenic metastasis which decreases. The second line shows a pulmonary metastasis which remains stable. The last line shows another pulmonary node which remains stable to (slight increase at week 44).

Discussion

The olaparib (PARP inhibitor) associated with the targeted therapies anti-BRAF/anti-MEK allowed in this hopeless situation a survival of 10 months with excellent general health and without toxicity.

The DNA damage response pathway refers to a class of proteins that repair DNA damage such as translocation, deletions, double strand breaks or chromosomal fragmentation.¹⁷ There are two main repair pathways for double-strand DNA breaks: homologous recombination (HR) and the more error-prone non-homologous end joining (NHEJ).¹⁸ The loss of DNA damage repair function, such as a mutation in BRCA1 and BRCA2 tumor suppressor genes (involved in repair of DNA double-strand breaks), results in genomic instability and predisposition to cancers.

The function of PARP is to facilitate DNA repair by binding to undamaged DNA, catalyzing poly ADP ribose chains to allow the recruitment of effector proteins.¹⁹ Anti-PARP drugs acts by inhibiting this process. The second mechanism of anti-PARP drugs is named PARP trapping: PARP molecules are trapped on damaged DNA, blocking DNA repair proteins for DNA replication, leading to accumulation of DNA single-strand breaks, induction of DNA double-strand breaks, and cell death²⁰ (Figure 2).

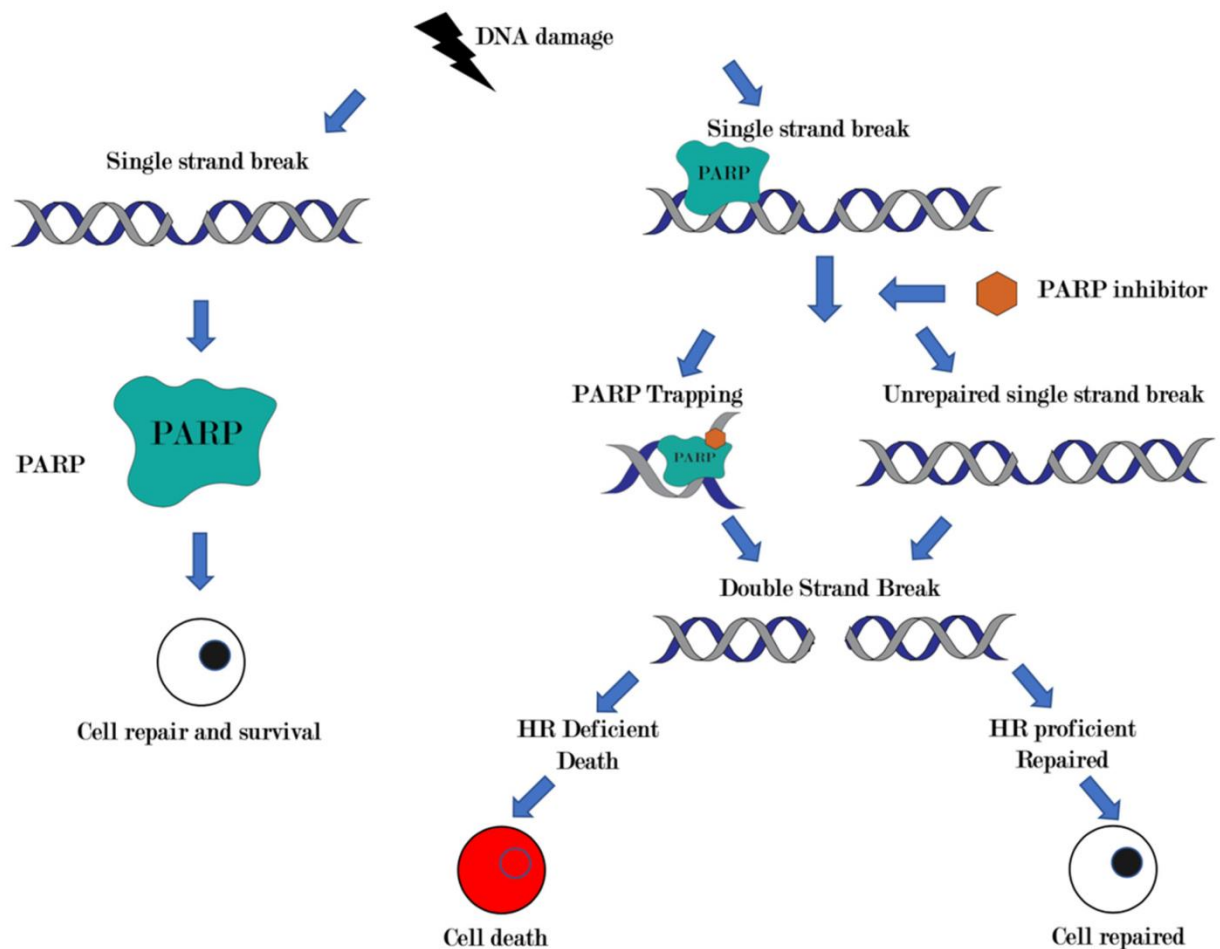


Figure 2: Mechanism of PARP inhibitors inducing cell death in homologous recombination (HR) deficient cells. The use of PARP inhibitors inhibits the action of PARP, which is to repair single strand break but also induced PARP trapping in DNA breaks, inhibiting effects of other DNA repair proteins. This induces double strand breaks which cannot be repaired in homologous recombination deficient cells, leading to cell death (*from*¹³).

Homologous recombination deficiency is mainly due to BRCA1 and BRCA2 mutations. However, there is a wide range of other non-BRCA DNA repair genes associated with homologous recombination deficiency, including but not limited to ARID1A, ATM, PALB2, CHEK2, FANCA.²¹ In melanoma, mutations of these genes are quite common, ranging from 18 % to 41 % depending on the study^{21,22}. Moreover, our *in vitro* studies on melanoma cell lines showed that PARP1 expression increases in melanoma cells that resist to BRAF and MEK

inhibitors (Figure 3). Indeed, A375 resistant cells expressed higher level of PARP1 than sensitive cells. The combination treatment with anti-BRAF and anti-MEK had no effect on the expression of PARP1. In the SKMel28 model, the expression of PARP1 was quite similar in sensitive and resistant cells. However, there was a dramatic increase of PARP1 expression in resistant cells treated with a combination of anti-BRAF and anti-MEK. These *in vitro* results suggest that PARP could have an important role in the development of resistance to targeted therapy. Therefore, the targeting of PARP would be a good therapeutic option in this situation.

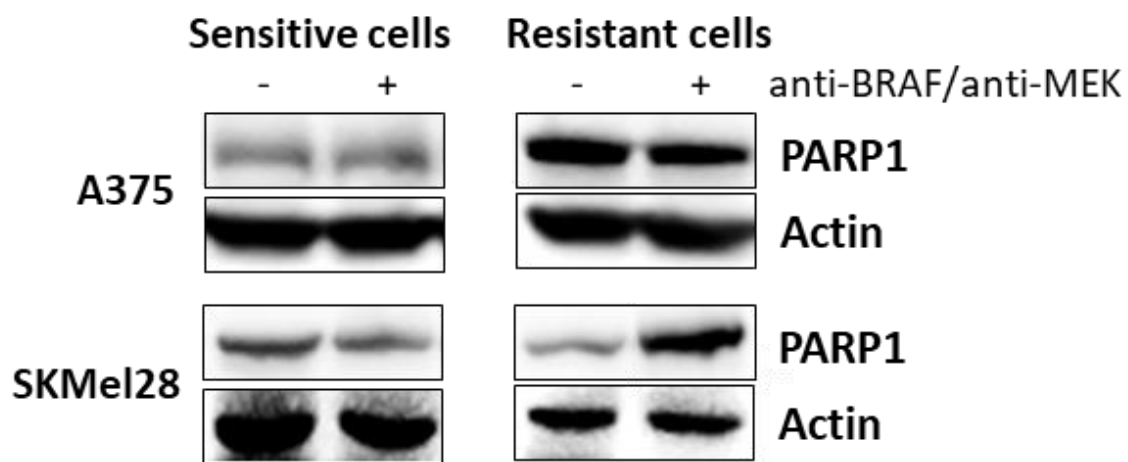


Figure 3: Expression of PARP1 in BRAF V600-mutated melanoma cells. Immunoblotting of PARP1 in BRAF-mutated A375 and SKMel28 melanoma cells, sensitive or resistant to BRAF and MEK inhibitors. Actin was used as load control. The level of PARP1 increased in melanoma cells that resist to BRAF and MEK inhibitors, without treatment (A375 resistant cells) or in presence of anti-BRAF and anti-MEK treatments (SKMel28 resistant cells).

The benefits of PARP inhibitors have already been studied in melanoma in combination with temozolomid (an alkylating agent). This trial showed a trend towards improved progression-free survival with treatment's combination, but not statistically significant²³. In this study, no selection of melanoma with a homologous recombination deficiency was made, which could explain this result. Another case report showed the benefit of olaparib, when used as single treatment after failure of immunotherapy, in metastatic melanoma with PALB2 mutation (mutation BRCAness)²⁴. The association between PARP inhibitors and immunotherapy should also be explored. Indeed, the inhibition of PARP increase genomic instability, increasing tumor mutational burden. These mutations enhance the number of neo-antigens exposed by tumor cells, increasing the chances that one of those antigens will be recognized by the immune cells of the patients leading to a better immunogenicity, useful for the functioning of immunotherapy¹³.

To our knowledge, our case report is the first one that shows the potential benefit of a combination of PARP inhibitors with anti-BRAF/anti-MEK targeted therapy in melanoma with resistance to anti-BRAF/anti-MEK and BRCAness mutation. It is important to note that in this case report, these mutations were detected with liquid biopsy. This would be easier to use than tumour biopsy, particularly for difficult to reach metastases. Furthermore, this technique is less invasive for the patient and will lead to less adverse effects.

In conclusion, this case report suggests that a systematic research of BRCAness mutation in metastatic melanoma, thanks to liquid biopsy could improve the patient management. This will need to be explored in future trials to demonstrate the benefits of this therapeutic association.

Bibliography

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, institut de veille sanitaire France.
2. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(11):adv00136. doi:10.2340/00015555-3491
3. Nickasch BL, Sauer T, Lehr M. The Impact of Increasing Sun Protection Counseling and Skin Cancer Screening. *J Dr Nurs Pract.* 2020;13(3):249-253. doi:10.1891/JDNP-D-19-00012
4. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci.* 2021;9(4):63. doi:10.3390/medsci9040063
5. Ugurel S, Röhmel J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *Eur J Cancer.* 2020;130:126-138. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.021
6. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet Lond Engl.* 2021;398(10304):1002-1014. doi:10.1016/S0140-6736(21)01206-X
7. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, et al. Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell.* 2018;173(2):321-337.e10. doi:10.1016/j.cell.2018.03.035
8. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012;18(12):3242-3249. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0052
9. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *The Lancet.* 2018;392(10151):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(18)31559-9
10. Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: An update on systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):515-524. doi:10.1016/j.jaad.2021.09.075
11. Bochum S, Berger S, Martens UM. Olaparib. In: Martens UM, ed. *Small Molecules in Oncology.* Vol 211. Recent Results in Cancer Research. Springer International Publishing; 2018:217-233. doi:10.1007/978-3-319-91442-8_15
12. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:564601. doi:10.3389/fcell.2020.564601
13. Chan WY, Brown LJ, Reid L, Joshua AM. PARP Inhibitors in Melanoma-An Expanding Therapeutic Option? *Cancers.* 2021;13(18):4520. doi:10.3390/cancers13184520
14. Woodhouse R, Li M, Hughes J, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin. *PLoS One.* 2020;15(9):e0237802. doi:10.1371/journal.pone.0237802

15. Setton JS, Powell SN. Moving beyond PARP Inhibition in ATM-Deficient Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2020;80(11):2085-2086. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-0966
16. Dirix L, Swaisland H, Verheul HMW, et al. Effect of Itraconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors: Results of Two Phase I Open-label Studies. *Clin Ther.* 2016;38(10):2286-2299. doi:10.1016/j.clinthera.2016.08.010
17. Alhmoud JF, Woolley JF, Al Moustafa AE, Malki MI. DNA Damage/Repair Management in Cancers. *Cancers.* 2020;12(4):E1050. doi:10.3390/cancers12041050
18. Stewart RA, Pilié PG, Yap TA. Development of PARP and Immune-Checkpoint Inhibitor Combinations. *Cancer Res.* 2018;78(24):6717-6725. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-2652
19. Li A, Yi M, Qin S, Chu Q, Luo S, Wu K. Prospects for combining immune checkpoint blockade with PARP inhibition. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):98. doi:10.1186/s13045-019-0784-8
20. Zhou P, Wang J, Mishail D, Wang CY. Recent advancements in PARP inhibitors-based targeted cancer therapy. *Precis Clin Med.* 2020;3(3):187-201. doi:10.1093/pcmedi/pbaa030
21. Kim KB, Soroceanu L, de Semir D, et al. Prevalence of Homologous Recombination Pathway Gene Mutations in Melanoma: Rationale for a New Targeted Therapeutic Approach. *J Invest Dermatol.* 2021;141(8):2028-2036.e2. doi:10.1016/j.jid.2021.01.024
22. Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018. doi:10.1200/PO.17.00286
23. Middleton MR, Friedlander P, Hamid O, et al. Randomized phase II study evaluating veliparib (ABT-888) with temozolomide in patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015;26(10):2173-2179. doi:10.1093/annonc/mdv308
24. Lau B, Menzies AM, Joshua AM. Ongoing partial response at 6 months to olaparib for metastatic melanoma with somatic PALB2 mutation after failure of immunotherapy: a case report. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2021;32(2):280-282. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.006

THÈSE SOUTENUE PAR : Théo MARGUET

TITRE :

Mélanome muté BRAF résistant à la thérapie ciblée : étude des taux sériques d'IGF-1 comme marqueur de l'échappement au traitement et rapport d'un cas de réponse majeure au traitement par anti PARP

CONCLUSION :

Le mélanome est un cancer cutané rare (10% des cancers cutanés) mais responsable à lui seul de 80% des décès par cancer, soit 2000 décès par an en France. Depuis 2011, plusieurs avancées thérapeutiques majeures ont été réalisées, notamment l'utilisation d'immunothérapies (checkpoint inhibitors), de thérapies ciblées anti-BRAF anti-MEK, à visée curative et en modalité adjuvante. Malgré cela, des progrès restent à réaliser afin de mieux identifier les patients à risque de développer un mélanome agressif et de mieux comprendre les mécanismes de résistance aux traitements existants pour trouver des alternatives thérapeutiques.

Dans ce contexte, mes travaux de thèse portaient sur l'étude de deux nouvelles pistes potentielles pour améliorer la prise en charge des patients. Je me suis tout d'abord intéressé à la voie de l'insulin growth factor-1 (IGF-1). Il s'agit d'un facteur de croissance entraînant l'activation de cascades de signalisation impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire. Des recherches ont montré que les cellules du mélanome et le microenvironnement tumoral produisent de l'IGF-1 qui, par un mécanisme autocrine ou allosécrine, entraîne une prolifération des cellules tumorales et pourrait être un des mécanismes d'échappement à la thérapie ciblée anti BRAF anti-MEK. J'ai aussi pu participer à une étude de cas sur l'utilisation d'un inhibiteur de PARP, une enzyme nécessaire à la réparation des cassures simples brins de l'ADN. Cette protéine est déjà une cible thérapeutique dans certains cancers, notamment dans le cancer de l'ovaire où des anomalies des voies de réparation du spectre BRCAness sont présentes.

Dans un premier article, nous nous sommes intéressés aux taux sériques d'IGF1 chez des patients atteints de mélanome au stade initial de diagnostic de la maladie d'une part et en cours de traitement par thérapie ciblée d'autre part, afin de savoir si le taux sérique d'IGF1 pourrait être un marqueur d'échappement au traitement par la combinaison anti-BRAF/anti-MEK. Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les valeurs d'IGF-1 stratifiés en fonction du statut BRAF, du stade au diagnostic, de l'indice de Breslow, du résultat du ganglion sentinelle ou de la progression future. En revanche, le taux d'IGF-1 augmente significativement durant les 3 mois précédant l'échappement au traitement (en moyenne +28%). Il existe également une différence significative entre les valeurs d'IGF-1 normalisées 3, 6 et 9 mois avant la progression chez les patients progressseurs par rapport aux mêmes valeurs 3, 6 et 9 mois avant le dernier dosage chez les patients répondeurs.

Dans un second article, nous avons rapporté le cas d'une patiente atteinte d'un mélanome métastatique porteur d'une mutation BRAF et d'une délétion d'ATM, devenue résistante à la thérapie ciblée anti-BRAF anti-MEK. Cette patiente a bien répondu à l'association anti-BRAF, anti-MEK et anti PARP.

En effet cette combinaison de molécules a permis une survie de 11 mois sans progression dans un excellent état général, sans toxicité, avec une amélioration rapide de l'état général après l'introduction de l'anti-PARP.

Nos résultats ouvrent donc de nouvelles perspectives pour améliorer la prise en charge des patients atteints de mélanome. Ainsi nous identifions des voies de signalisation d'intérêt majeur chez les patients dont le mélanome est porteur d'une mutation de BRAF. En effet, l'étude de la voie IGF1 offre de nouvelles perspectives dans la compréhension des mécanismes de résistance aux traitements par thérapie ciblée et le diagnostic précoce de cet échappement tumoral. Nos résultats nous conduisent à envisager l'IGF1 comme un nouveau marqueur de réponse aux thérapies anti-BRAF anti-MEK. A l'heure actuelle, il faut environ trois mois pour qu'un bilan en imagerie révèle si la tumeur se développe ou répond au traitement. L'identification de biomarqueurs d'efficacité de la réponse au traitement facilement accessibles et quantifiables permettrait un suivi de l'évolution du mélanome plus précis. Dans ce contexte, nos résultats préliminaires sur la modulation du niveau d'IGF1 dans le sérum des patients sont très encourageants. Le dosage de l'IGF1 est simple, rapide, peu coûteux et non invasif pour le patient.

Les anomalies moléculaires des voies de réparation du spectre BRCAness ouvrent quant à elles la voie vers de nouvelles thérapeutiques telles que les molécules anti-PARP pour les patients qui ne répondent plus à la combinaison anti-BRAF/anti-MEK.

Des études cliniques sur un plus grand nombre de patients sont maintenant nécessaires pour établir le bénéfice de ces nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 18/09/21

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

Pr.



Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”