

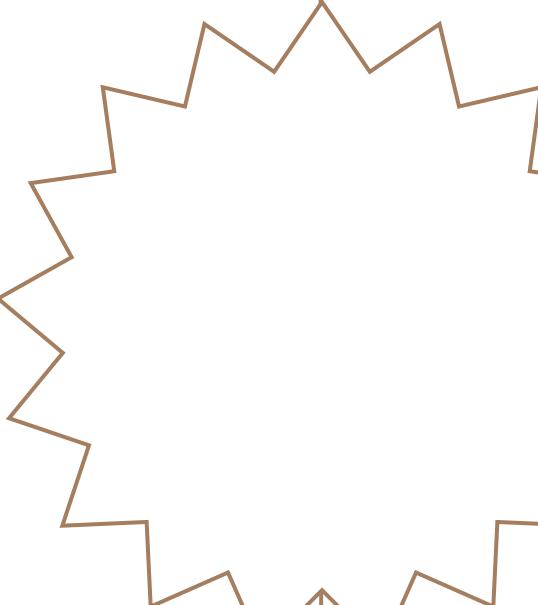


ÉVOLUTION DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE DE SPARC CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME AVANCÉ

Soutenance de Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en médecine
Qualification en Dermatologie-Vénérérologie

Sous la co-direction du Dr Diane LECHEVALIER et du Dr Yannick LE CORRE

Antoine COMMUNIE
Soutenue publiquement à Angers, le 22 octobre 2024





INTRODUCTION

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

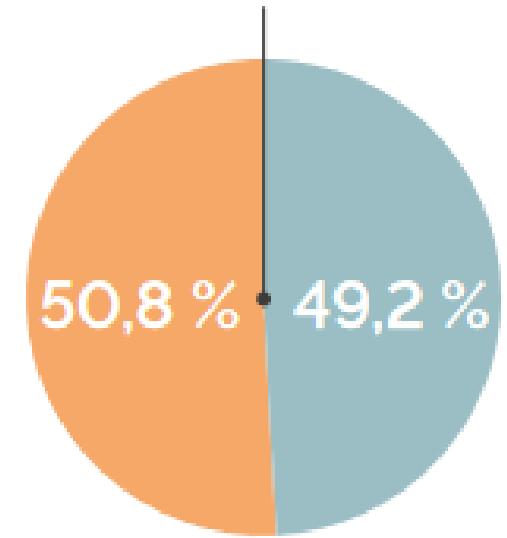
DISCUSSION



LE MÉLANOME EN 2024

NOMBRE DE NOUVEAUX
CAS EN 2023

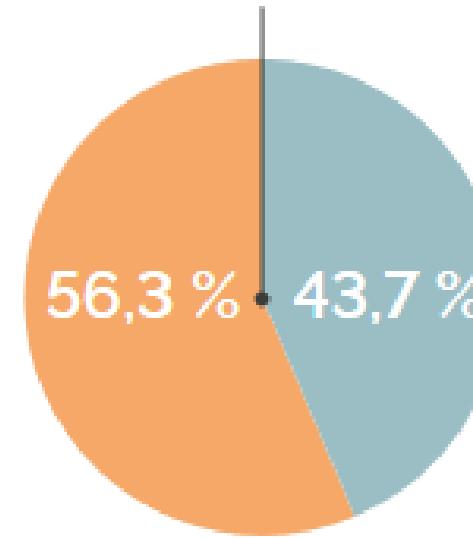
17922
NOUVEAUX CAS EN 2023



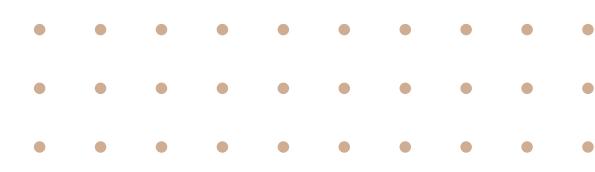
9109 CHEZ
LES HOMMES **8813** CHEZ
LES FEMMES

NOMBRE DE DÉCÈS
EN 2021

1920
DÉCÈS EN 2021



1080 CHEZ
LES HOMMES **840** CHEZ
LES FEMMES

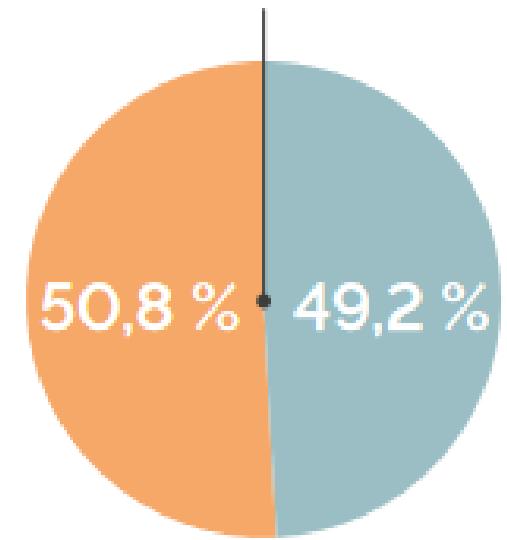


LE MÉLANOME EN 2024

EN 2017,
LA PRÉVALENCE
DU MÉLANOME CUTANÉ
EST ESTIMÉE À
183 571
PERSONNES

NOMBRE DE NOUVEAUX CAS EN 2023

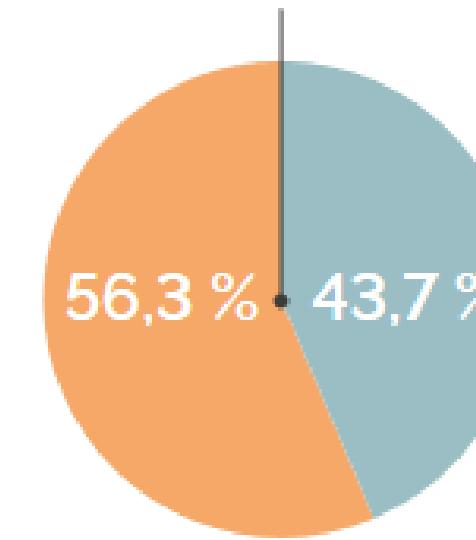
17 922
NOUVEAUX CAS EN 2023



9 109 CHEZ
LES HOMMES **8 813** CHEZ
LES FEMMES

NOMBRE DE DÉCÈS EN 2021

1 920
DÉCÈS EN 2021



1 080 CHEZ
LES HOMMES **840** CHEZ
LES FEMMES

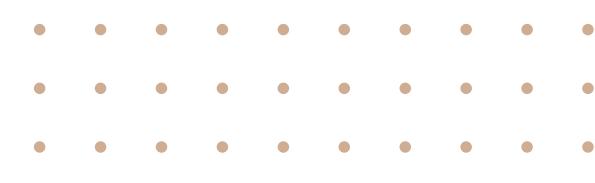
ÂGE MÉDIAN AU DIAGNOSTIC

68 ans
CHEZ LES HOMMES

62 ans
CHEZ LES FEMMES

TAUX DE SURVIE NETTE
STANDARDISÉE
À 5 ANS DES PERSONNES
DIAGNOSTIQUÉES
ENTRE 2010 ET 2015

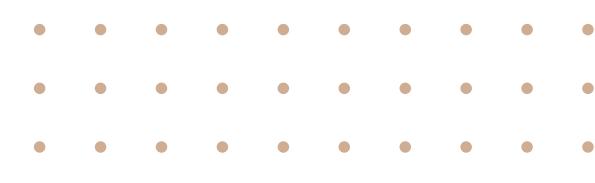
93 %
91 % POUR LES HOMMES
ET 94 % POUR LES FEMMES



PRISE EN CHARGE INITIALE ET PRONOSTIC

Stadification initiale

- Diagnostic et stadification T reposant sur l'exérèse complète
- Reprise chirurgicale guidée par l'indice de Breslow maximal

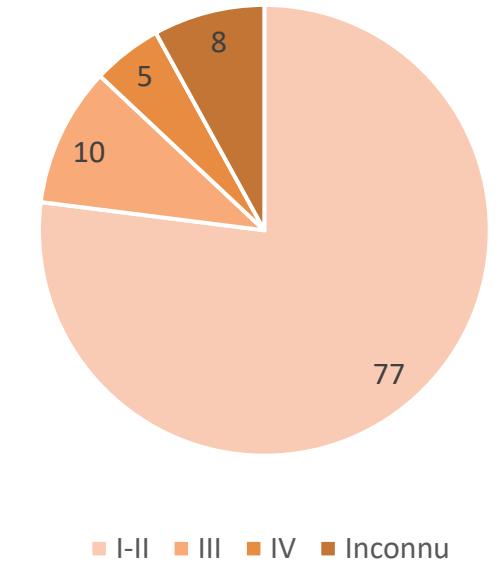


PRISE EN CHARGE INITIALE ET PRONOSTIC

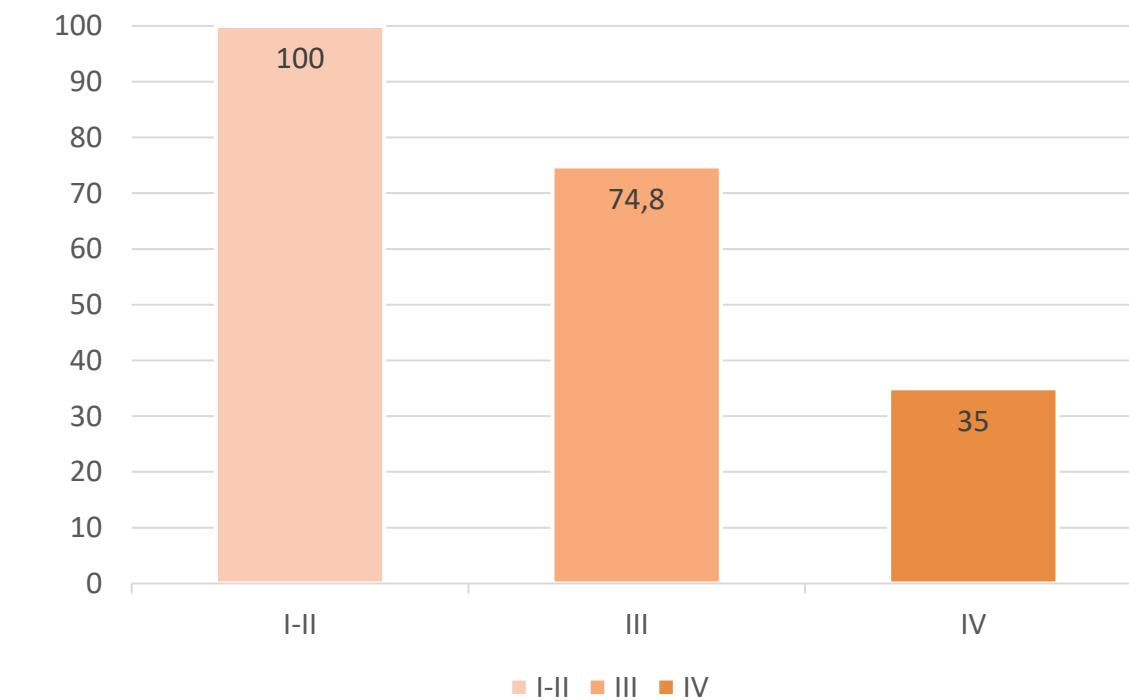
Stadification initiale

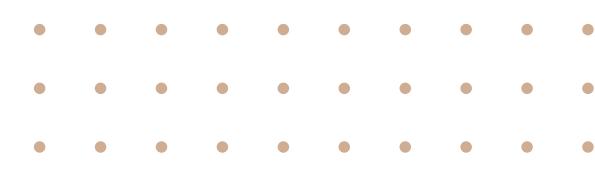
- Diagnostic et stadification T reposant sur l'exérèse complète
- Reprise chirurgicale guidée par l'indice de Breslow maximal

Pourcentage de patients par stade

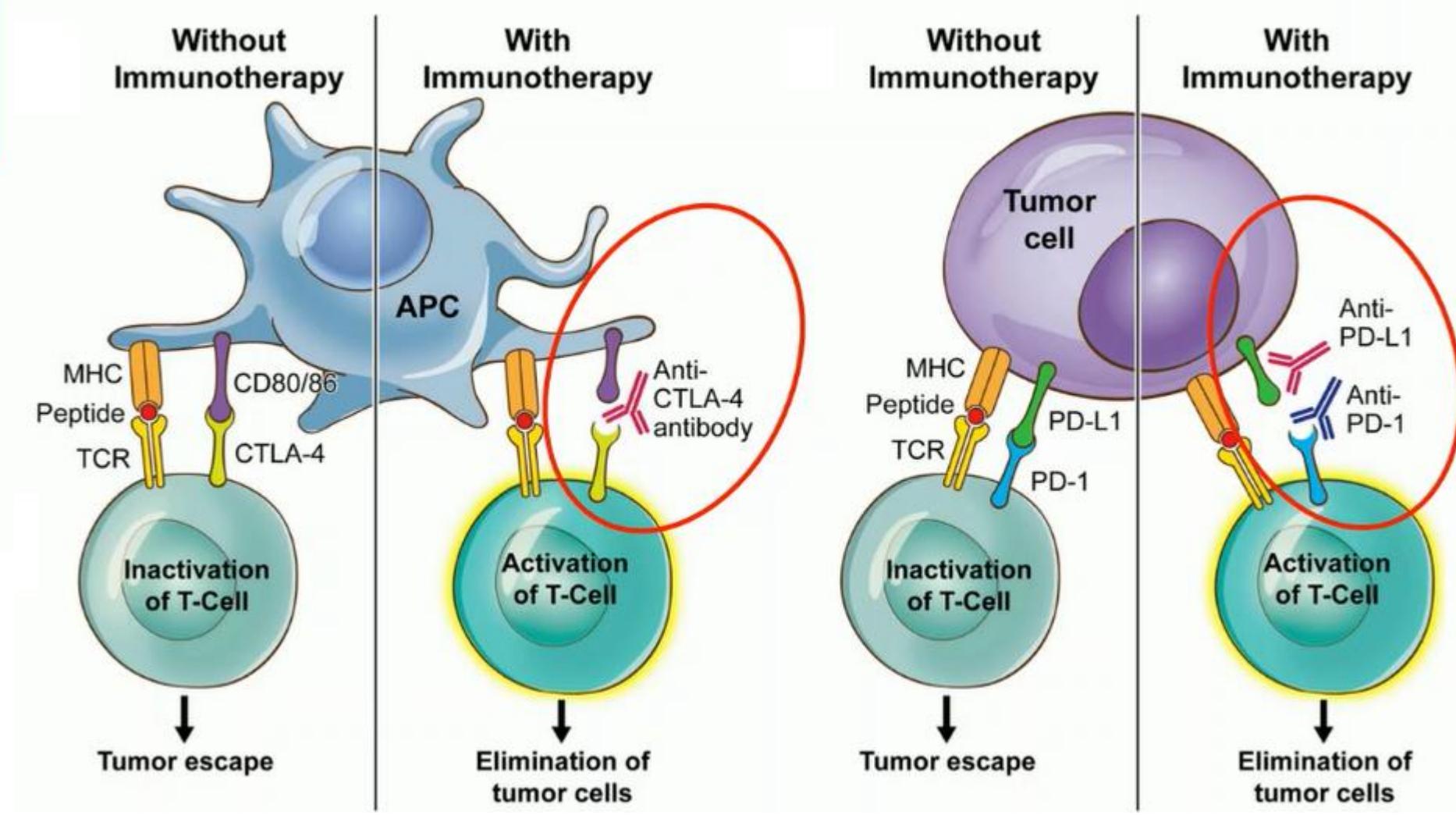
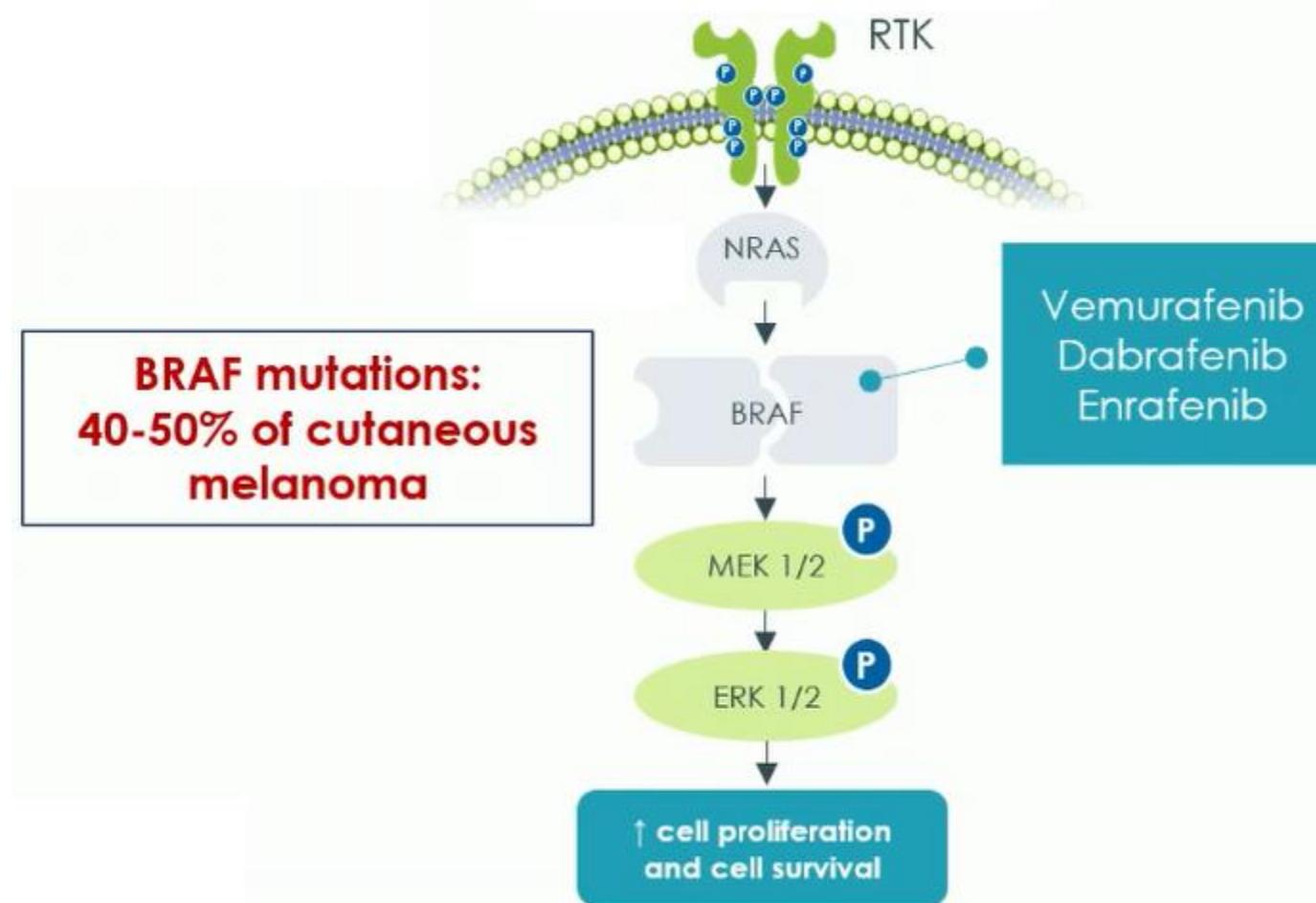


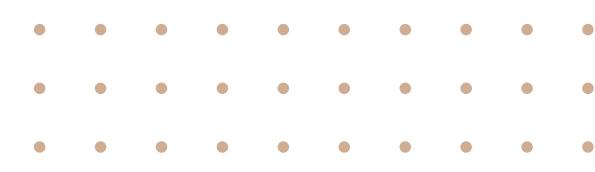
Survie à 5 ans par stade



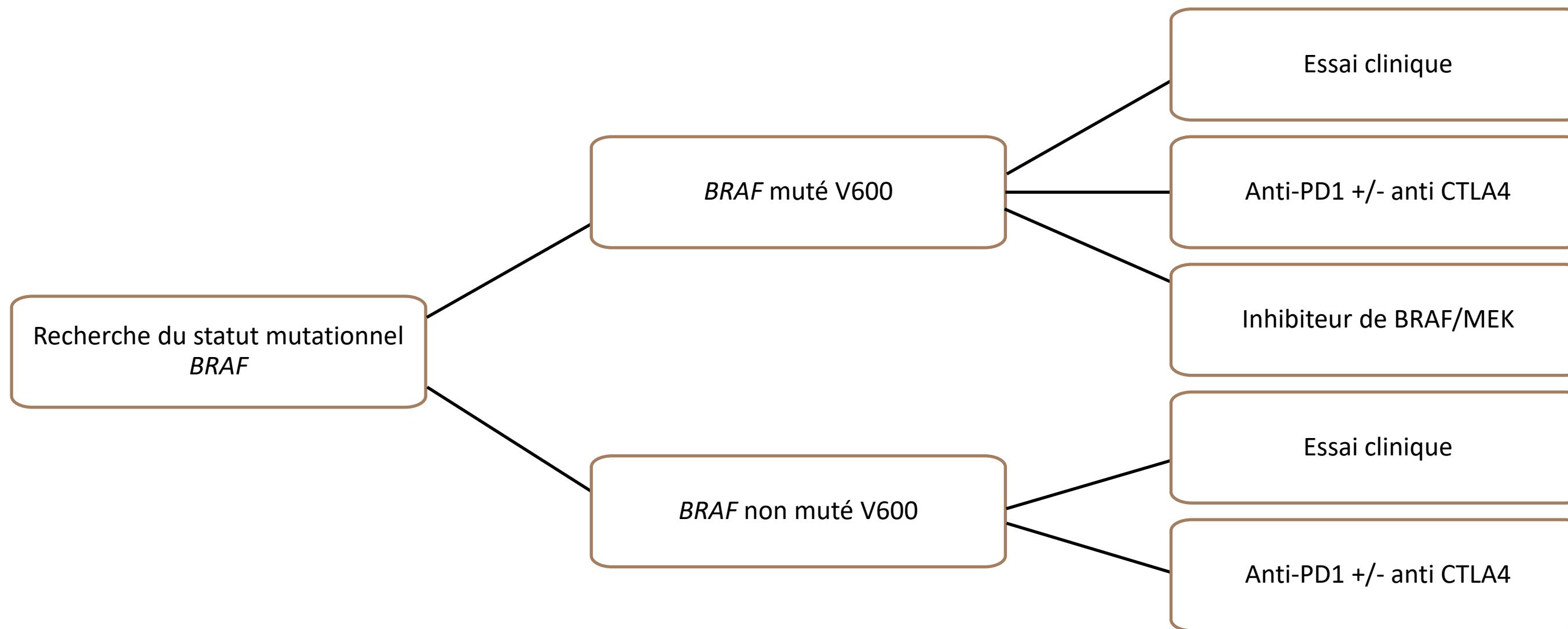


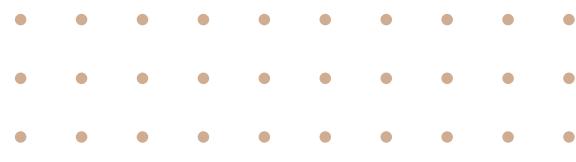
MÉLANOME MÉTASTATIQUE : PRISE EN CHARGE





MÉLANOME MÉTASTATIQUE : PRISE EN CHARGE



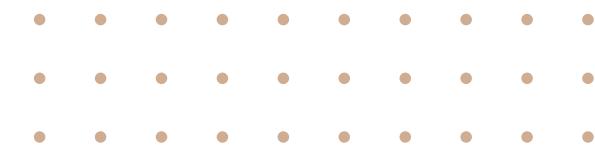


MÉLANOME MÉTASTATIQUE : MARQUEURS PRONOSTIQUES

LDH

Marqueur pronostique validé dans le mélanome métastatique :

- Reflet de l'extension métastatique initiale
- Marqueur de réponse immunitaire antitumorale ?



MÉLANOME MÉTASTATIQUE : MARQUEURS PRONOSTIQUES

LDH

Marqueur pronostique validé dans le mélanome métastatique :

- Reflet de l'extension métastatique initiale
- Marqueur de réponse immunitaire antitumorale ?

Et ?

SECRETED PROTEIN ACIDIC AND RICH IN CYSTEIN

Rôles

- Glycoprotéine de la matrice extra-cellulaire
- Sécrétée par les cellules tumorales et cellules endothéliales
- Impliquée dans la transition épithélio-mésenchymateuse

SECRETED PROTEIN ACIDIC AND RICH IN CYSTEIN

Rôles

- Glycoprotéine de la matrice extra-cellulaire
- Sécrétée par les cellules tumorales et cellules endothéliales
- Impliquée dans la transition épithélio-mésenchymateuse

- Fonctions paradoxales parfois pro- et anti-tumorales
- Mélanome : facteur de perméabilité vasculaire, favorisant extravasation cellulaire et processus métastatique
- Expression importante dans le mélanome, nulle dans les nævi

SPARC et cancer

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Objectif principal

- Etudier la corrélation entre la concentration sérique de SPARC et la réponse au traitement dans le mélanome avancé

- Analyse en sous-groupes de la corrélation de SPARC selon le génotypage tumoral
- Analyse des concentrations de SPARC à l'inclusion

Objectifs secondaires

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

DISCUSSION

MATÉRIELS ET MÉTHODES



- Etude prospective, longitudinale
- Monocentrique dans le service de dermatologie du CHU d'Angers

DESIGN DE L'ÉTUDE



- Etude prospective, longitudinale
- Monocentrique dans le service de dermatologie du CHU d'Angers

DESIGN DE L'ÉTUDE



- Protocole accepté par le comité d'éthique local
- Prélèvements sanguins pour inclusion dans une tumorothèque approuvée par le Comité de Protection des Personnes

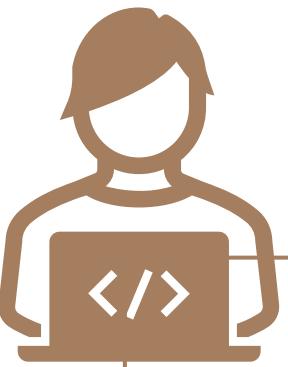
DESIGN DE L'ÉTUDE



- Etude prospective, longitudinale
- Monocentrique dans le service de dermatologie du CHU d'Angers



- Protocole accepté par le comité d'éthique local
- Prélèvements sanguins pour inclusion dans une tumorothèque approuvée par le Comité de Protection des Personnes



- Caractéristiques des patients et suivi sur dossiers patients informatisés

ELIGIBILITÉ DES PATIENTS



- ≥ 18 ans
- Mélanome avancé (stade IIB-IV)
- Recevant un traitement systémique

ELIGIBILITÉ DES PATIENTS



- ≥ 18 ans
- Mélanome avancé (stade IIB-IV)
- Recevant un traitement systémique

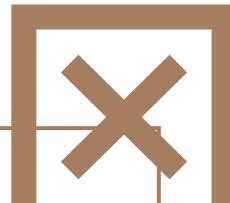


- Ne recevant pas de traitement anticancéreux
- Non suivis dans notre centre
- Déclarés incapables ou faisant l'objet d'une mesure de protection

ELIGIBILITÉ DES PATIENTS



- ≥ 18 ans
- Mélanome avancé (stade IIB-IV)
- Recevant un traitement systémique

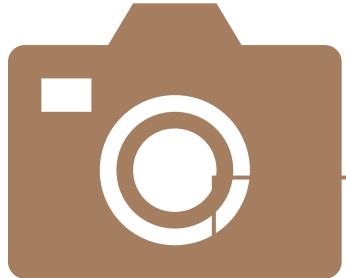


- Ne recevant pas de traitement anticancéreux
- Non suivis dans notre centre
- Déclarés incapables ou faisant l'objet d'une mesure de protection



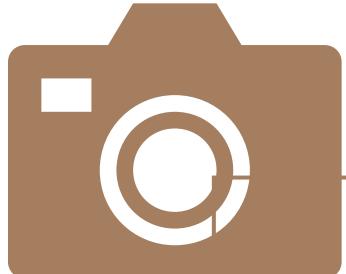
- Tous les patients ont donné leur consentement écrit

EVALUATION ET CATÉGORISATION DES PATIENTS



- A T0 et tous les 3 mois
- TDM corps entier ou PET-TDM + IRM cérébrale

EVALUATION ET CATÉGORISATION DES PATIENTS

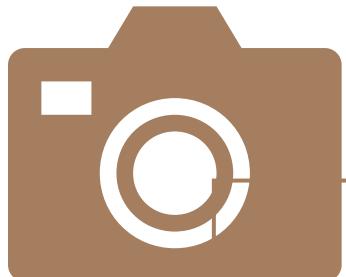


- A T0 et tous les 3 mois
- TDM corps entier ou PET-TDM + IRM cérébrale

- Catégories de réponses : Réponse complète, Réponse partielle, Maladie stable, Progression, Décès
 - Répondeurs : CR + PR + SD
 - Non-répondeurs : PD + D



EVALUATION ET CATÉGORISATION DES PATIENTS

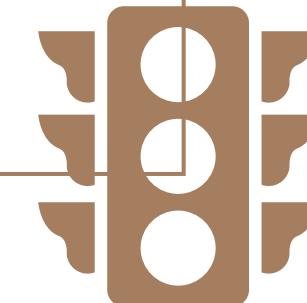


- A T0 et tous les 3 mois
- TDM corps entier ou PET-TDM + IRM cérébrale

- Catégories de réponses : Réponse complète, Réponse partielle, Maladie stable, Progression, Décès
 - Répondeurs : CR + PR + SD
 - Non-répondeurs : PD + D



- SPARC collecté à T0 et tous les 3 mois
- Evaluation de SPARC indépendamment de la réponse au traitement



INTRODUCTION

MÉTHODES

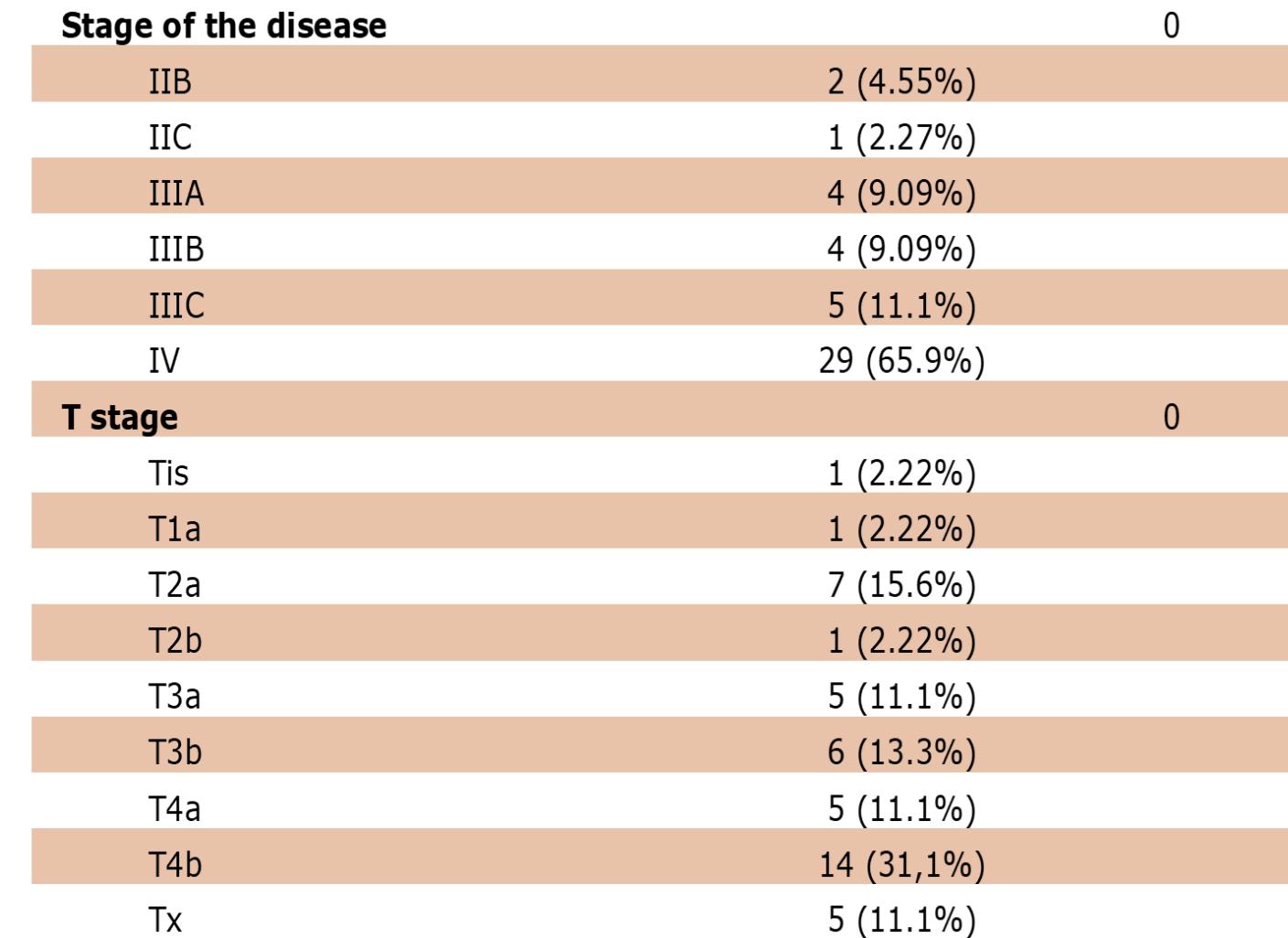
RÉSULTATS

DISCUSSION

RÉSULTATS

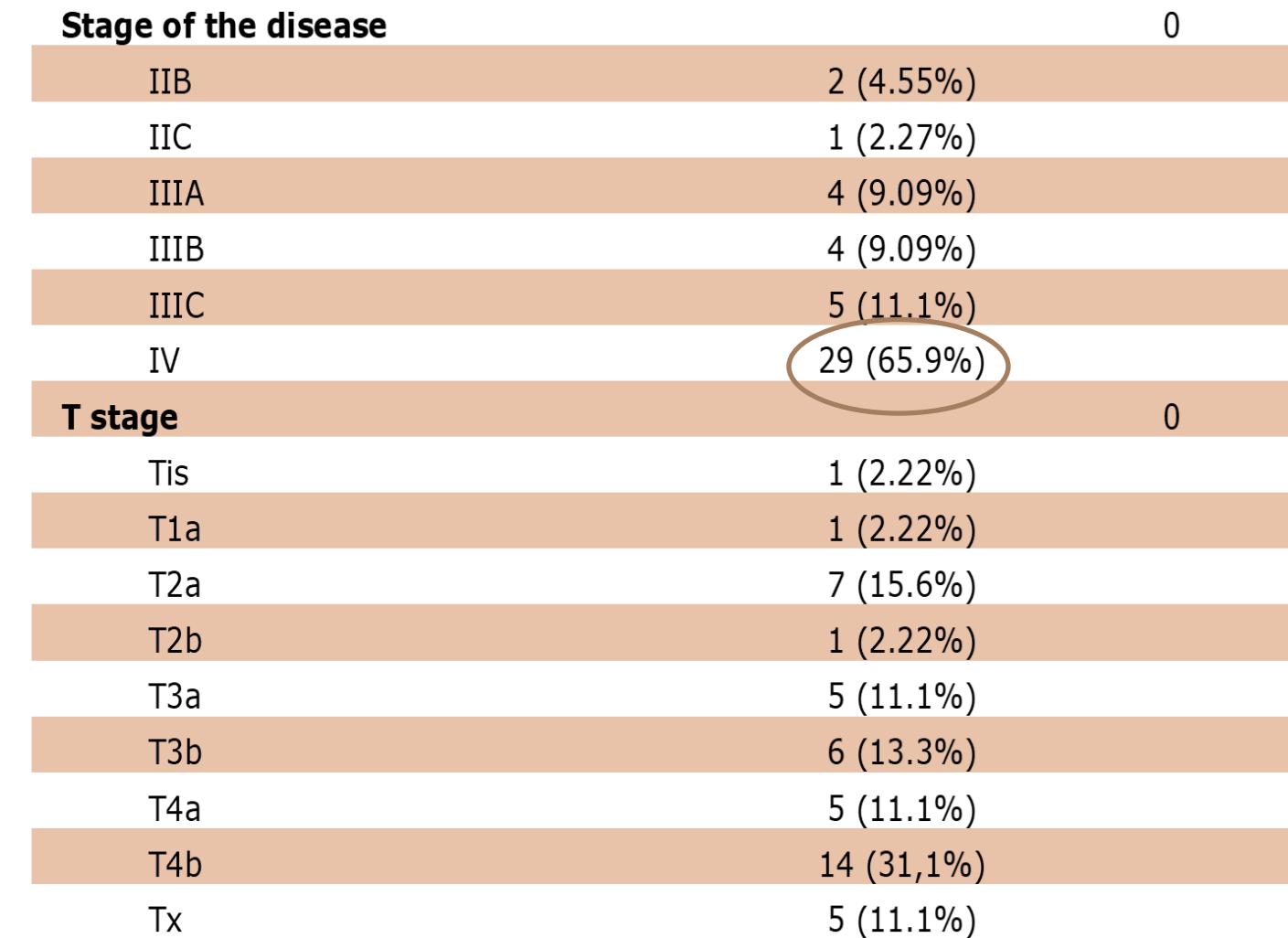
CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

VARIABLES	N=45	NA*
Sex		0
Male	29 (64.4%)	
Female	16 (35.6%)	
Age	65.0	0
Primitive melanoma site		0
Head and neck	10 (22.2%)	
Trunk	12 (26.7%)	
Upper limbs	2 (4.44%)	
Lower limbs	17 (37.8%)	
Unknown	3 (6.67%)	
Autre	1 (2.22%)	
Histological subtype		0
SSM	20 (44.4%)	
Acrolentiginous	5 (11.1%)	
Nodular	6 (13.3%)	
Desmoplastic	1 (2.22%)	
Lentigo maligna	1 (2.22%)	
Mucosal	1 (2.22%)	
Unknown	11 (24.4%)	



CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

VARIABLES	N=45	NA*
Sex		0
Male	29 (64.4%)	
Female	16 (35.6%)	
Age	65.0	0
Primitive melanoma site		0
Head and neck	10 (22.2%)	
Trunk	12 (26.7%)	
Upper limbs	2 (4.44%)	
Lower limbs	17 (37.8%)	
Unknown	3 (6.67%)	
Autre	1 (2.22%)	
Histological subtype		0
SSM	20 (44.4%)	
Acrolentiginous	5 (11.1%)	
Nodular	6 (13.3%)	
Desmoplastic	1 (2.22%)	
Lentigo maligna	1 (2.22%)	
Mucosal	1 (2.22%)	
Unknown	11 (24.4%)	



CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Number of metastatic sites	2.00	0
Tumor genotype		0
BRAF-mutant	24 (53.3%)	
BRAF wild type	21 (46.6%)	
Initial LDH	222	0
Diagnostic delay from diagnosis to stage	8.00	1
Metformin treatment		0
No	42 (93.3%)	
Yes	3 (6.67%)	
Inclusion treatment type		0
Adjuvant	14 (31.1%)	
Metastatic setting	31 (68.8%)	
Treatment group		0
Nivolumab + Ipilimumab	16 (35.53%)	
Nivolumab or Pembrolizumab only	20 (44.4%)	
BRAF + MEK inhibitors	6 (13.3%)	
Dacarbazine	2 (4.44%)	
Others	1 (2.22%)	

Reason for discontinuation of inclusion	0
Complete response	1 (2.22%)
Progression	13 (28.8%)
Side effects	7 (15.52%)
Death	3 (6.6%)
No discontinuation of initial treatment	21 (46.6%)
Initial SPARC	28.9
Disease imaging assessment	8
Complete response	14 (34.1%)
Partial response	2 (4.88%)
Progression	25 (61.0%)

CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Number of metastatic sites	2.00	0
Tumor genotype		0
BRAF-mutant	24 (53.3%)	
BRAF wild type	21 (46.6%)	
Initial LDH	222	0
Diagnostic delay from diagnosis to stage	8.00	1
Metformin treatment		0
No	42 (93.3%)	
Yes	3 (6.67%)	
Inclusion treatment type		0
Adjuvant	14 (31.1%)	
Metastatic setting	31 (68.8%)	
Treatment group		0
Nivolumab + Ipilimumab	16 (35.53%)	
Nivolumab or Pembrolizumab only	20 (44.4%)	
BRAF + MEK inhibitors	6 (13.3%)	
Dacarbazine	2 (4.44%)	
Others	1 (2.22%)	

Reason for discontinuation of inclusion	0
Complete response	1 (2.22%)
Progression	13 (28.8%)
Side effects	7 (15.52%)
Death	3 (6.6%)
No discontinuation of initial treatment	21 (46.6%)
Initial SPARC	28.9
Disease imaging assessment	8
Complete response	14 (34.1%)
Partial response	2 (4.88%)
Progression	25 (61.0%)

ANALYSE UNIVARIÉE

Variables	Coefficient	IC [95%]	p-val
Age	0.297	-0.283, 0.896	0.305
Sex			
1 (ref)	-	-	-
2	10.859	-5.132, 27.414	0.194
Stage of the disease			
(ref)	-	-	-
IIC	1.746	-65.569, 69.459	0.963
IIIA	-7.819	-55.045, 40.634	0.773
IIIB	3.888	-45.618, 50.402	0.885
IIIC	3.140	41.315, 49.104	0.902
IV	-0.872	-42.167, 41.692	0.970
Genotype			
<i>BRAF</i> mutant (ref)	-	-	-
<i>BRAF</i> wild-type	-17.194	-30.825, -3.700	0.019

Initial LDH	0.013	-0.006, 0.032	0.178
Treatment type			
Adjuvant (ref)	-	-	-
Immunotherapy	6.119	-9.421, 21.986	0.462
Targeted therapy	17.907	-5.371, 41.170	0.159
Other	-5.781	-33.620, 22.197	0.701
Disease assessment			
Death (ref)	-	-	-
Complete response	19.885	-34.046, 72.775	0.472
Partial response	38.619	-15.287, 92.045	0.168
Stable disease	88.006	29.346, 148.398	0.005
Progression	22.378	-31.030, 75.347	0.419
Response to treatment			
Non-responder (ref)	-	-	-
Responder	11.302	-0.324, 22.713	0.052

ANALYSE UNIVARIÉE

Variables	Coefficient	IC [95%]	p-val
Age	0.297	-0.283, 0.896	0.305
Sex			
1 (ref)	-	-	-
2	10.859	-5.132, 27.414	0.194
Stage of the disease			
(ref)	-	-	-
IIC	1.746	-65.569, 69.459	0.963
IIIA	-7.819	-55.045, 40.634	0.773
IIIB	3.888	-45.618, 50.402	0.885
IIIC	3.140	41.315, 49.104	0.902
IV	-0.872	-42.167, 41.692	0.970
Genotype			
<i>BRAF</i> mutant (ref)	-	-	-
<i>BRAF</i> wild-type	-17.194	-30.825, -3.700	0.019

Initial LDH	0.013	-0.006, 0.032	0.178
Treatment type			
Adjuvant (ref)	-	-	-
Immunotherapy	6.119	-9.421, 21.986	0.462
Targeted therapy	17.907	-5.371, 41.170	0.159
Other	-5.781	-33.620, 22.197	0.701
Disease assessment			
Death (ref)	-	-	-
Complete response	19.885	-34.046, 72.775	0.472
Partial response	38.619	-15.287, 92.045	0.168
Stable disease	88.006	29.346, 148.398	0.005
Progression	22.378	-31.030, 75.347	0.419
Response to treatment			
Non-responder (ref)	-	-	-
Responder	11.302	-0.324, 22.713	0.052

CORRÉLATION DE SPARC AVEC LE STATUT MUTATIONNEL BRAF ET LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

Variables	Coefficient	CI [95%]	p-val
Genotype			
<i>BRAF</i> mutant (ref)	-	-	-
<i>BRAF</i> wild-type	-18.946	-33.267, -4.631	0.0154
Treatment response			
Non-responders (ref)	-	-	-
Responders	10.730	-0.667, 21.680	0.059

VARIABILITÉ DE SPARC AU COURS DU TEMPS

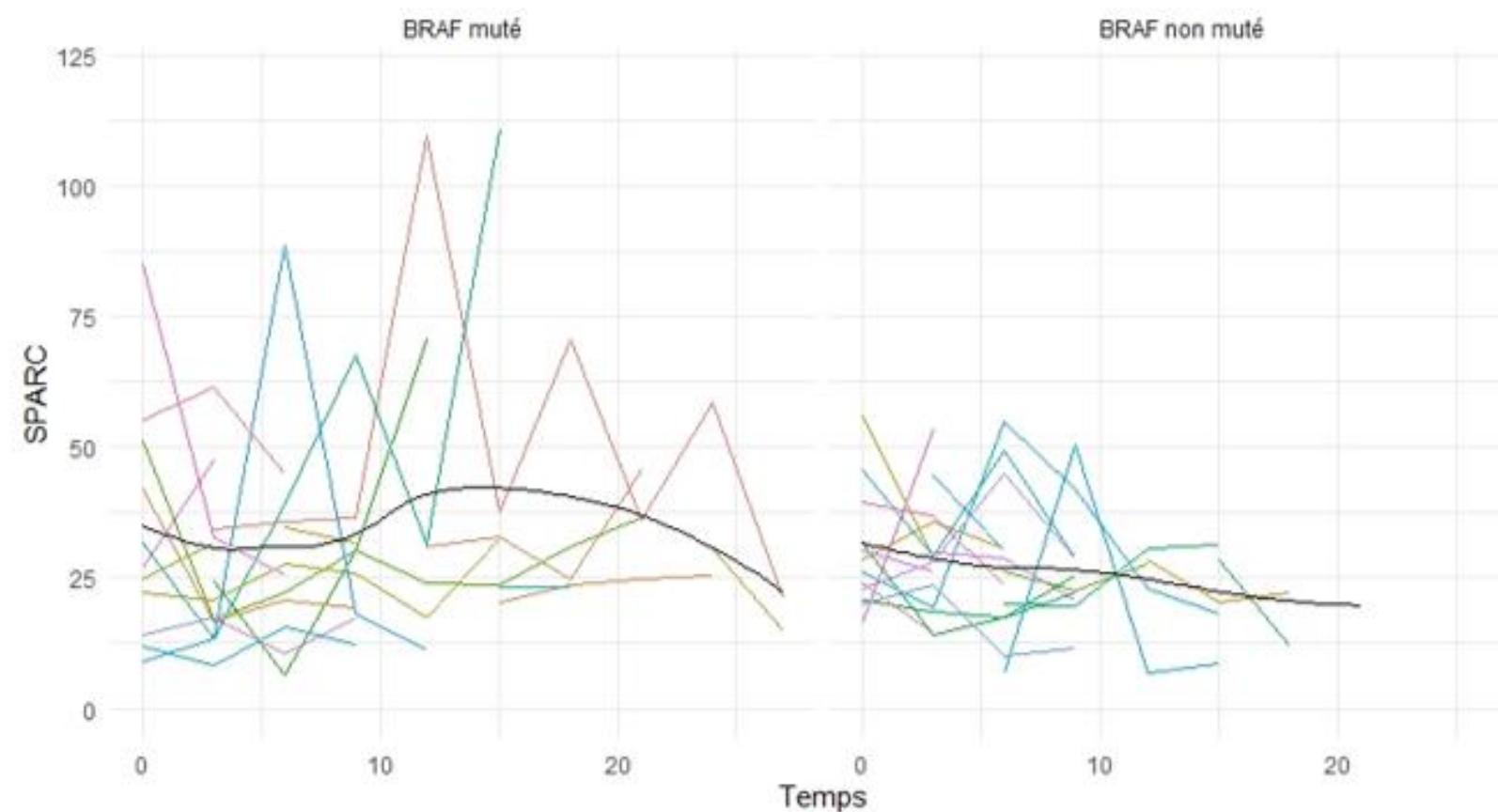


Figure 1.1 : SPARC serum levels as individual trajectories and mean concentrations through time according to tumoral genotype

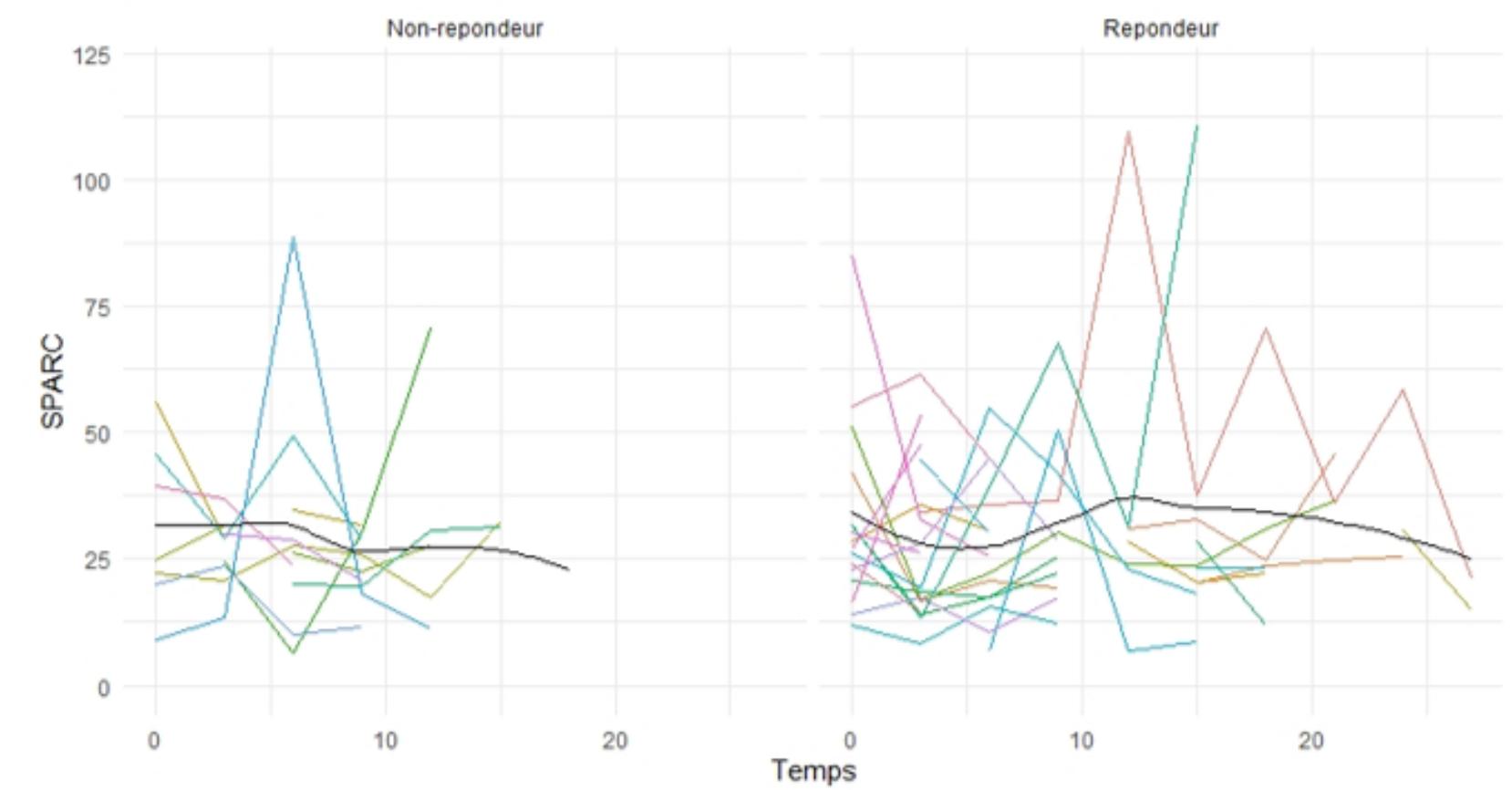


Figure 1.2 : SPARC serum levels as individual trajectories and mean concentrations through time according to treatment response

VARIABILITÉ DE SPARC AU COURS DU TEMPS

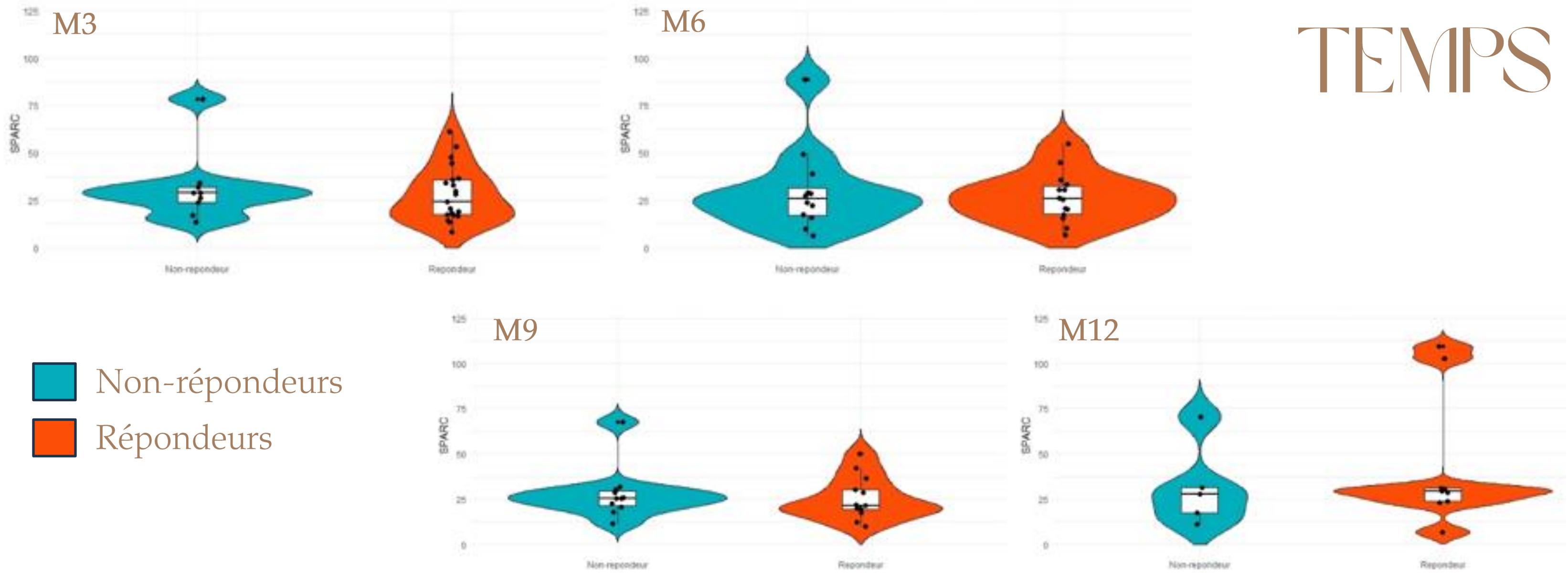


Figure 2 : Violin-plots illustrating SPARC serum levels dispersion through time according to treatment response

CONCENTRATIONS INITIALES DE SPARC

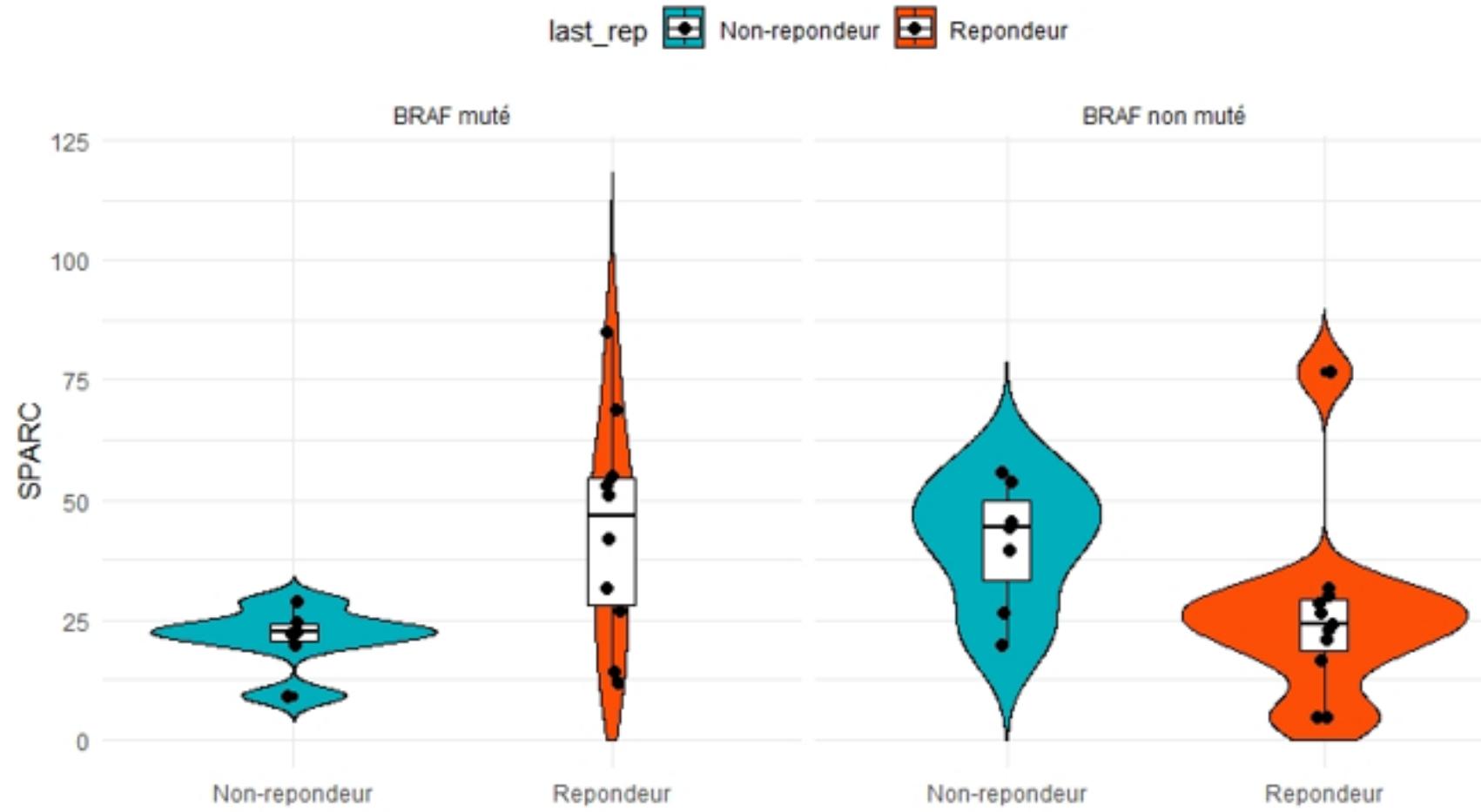


Figure 3.1 : Baseline SPARC dispersion according to tumoral genotype

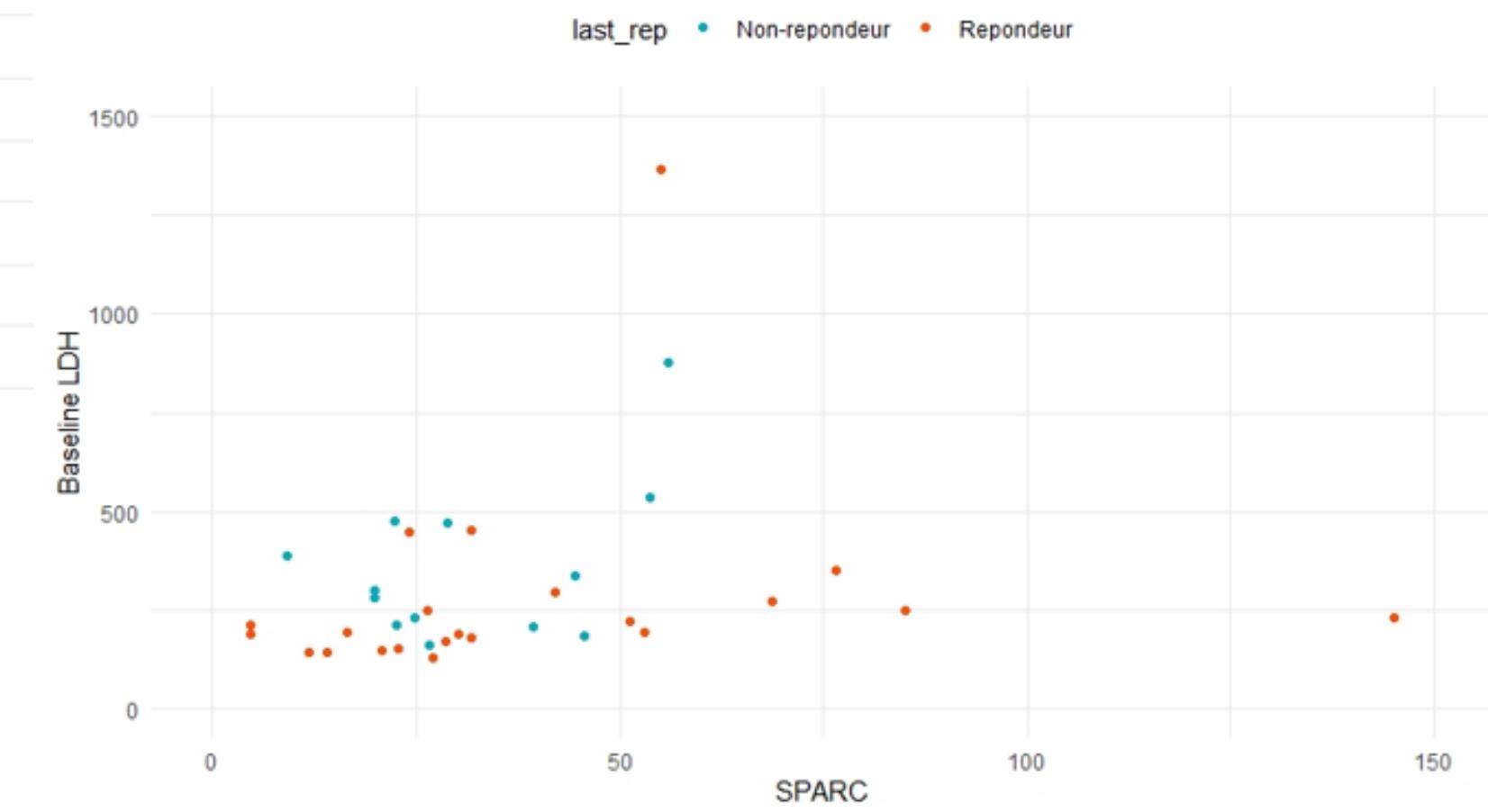


Figure 3.2 : Baseline SPARC serum levels according to baseline LDH, no correlation found

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

DISCUSSION

DISCUSSION & CONCLUSION

SPARC ET LES MUTATIONS *BRAF*

- Concentrations sériques de SPARC plus élevées chez les *BRAF* mutés
 - ✓ Dérégulation de SPARC dans le mécanisme de résistance aux thérapies ciblées
 - ✓ Tumeurs *BRAF* mutées exprimant fortement SPARC > sensibles aux thérapies ciblées
 - ✓ Surexpression de SPARC restaure la sensibilité du mélanome aux anti-*BRAF*

SPARC ET LES MUTATIONS *BRAF*

- Concentrations sériques de SPARC plus élevées chez les *BRAF* mutés
 - ✓ Dérégulation de SPARC dans le mécanisme de résistance aux thérapies ciblées
 - ✓ Tumeurs *BRAF* mutées exprimant fortement SPARC > sensibles aux thérapies ciblées
 - ✓ Surexpression de SPARC restaure la sensibilité du mélanome aux anti-*BRAF*

Concentrations de SPARC plus élevées pourraient être corrélées à une meilleure réponse aux anti-*BRAF*

SPARC ET LE TRAITEMENT UTILISÉ

- Pas de différence selon le type de traitement utilisé
 - ✓ Le groupe *BRAF* muté comprenait les 2 types de traitements
 - ✓ Nombre de patients limité ne permettant pas de comparaison parmi les *BRAF* mutés
 - ✓ Pas d'étude dans la littérature sur l'effet de l'immunothérapie sur SPARC

SPARC ET LE TRAITEMENT UTILISÉ

- Pas de différence selon le type de traitement utilisé
 - ✓ Le groupe *BRAF* muté comprenait les 2 types de traitements
 - ✓ Nombre de patients limité ne permettant pas de comparaison parmi les *BRAF* mutés
 - ✓ Pas d'étude dans la littérature sur l'effet de l'immunothérapie sur SPARC

Nécessité d'une nouvelle étude incluant spécifiquement les patients avec un mélanome muté *BRAF*

SPARC À DIFFÉRENTES ÉCHELLES

- A l'échelle cellulaire : promoteur de la transition épithélio-mésenchymateuse et serait un facteur d'agressivité
- A l'échelle organisme : serait lié à une inhibition de la croissance tumorale et induction d'apoptose (dans d'autres cancers)
 - On ne peut connaître l'origine du SPARC circulant
 - Aussi sécrété par les cellules endothéliales, pas uniquement spécifique du micro-environnement tumoral

SPARC À DIFFÉRENTES ÉCHELLES

- A l'échelle cellulaire : promoteur de la transition épithélio-mésenchymateuse et serait un facteur d'agressivité
- A l'échelle organisme : serait lié à une inhibition de la croissance tumorale et induction d'apoptose (dans d'autres cancers)
 - On ne peut connaître l'origine du SPARC circulant
 - Aussi sécrété par les cellules endothéliales, pas uniquement spécifique du micro-environnement tumoral

Pourrait participer aux fortes variabilités observées

SPARC ET AUTRES BIOMARQUEURS

- Pas d'étude dans la littérature comparant les concentrations initiales de SPARC et de LDH dans le mélanome
- Intérêt pour l'ADN tumoral circulant en prédition de récidive dans le mélanome avancé

SPARC ET AUTRES BIOMARQUEURS

- Pas d'étude dans la littérature comparant les concentrations initiales de SPARC et de LDH dans le mélanome
- Intérêt pour l'ADN tumoral circulant en prédition de récidive dans le mélanome avancé

Pas d'autre publication évocatrice de biomarqueurs sanguins

PRINCIPALES LIMITES DE L'ÉTUDE

Limites

- Etude monocentrique
- Nombre limité de patients
- Patients hétérogènes à des stades différents de leur maladie
- Recueil rétrospectif des données patients mais faible nombre de données manquantes

PRINCIPALES LIMITES DE L'ÉTUDE

Limites

- Etude monocentrique
- Nombre limité de patients
- Patients hétérogènes à des stades différents de leur maladie
- Recueil rétrospectif des données patients mais faible nombre de données manquantes

- Pas de possibilité de comparer à chaque évaluation, le niveau de SPARC en fonction de la réponse au traitement à cet instant

Conséquences

Conclusion

- ❖ Concentrations plus élevées de SPARC chez les BRAF-mutés
- ❖ Concentrations plus élevées chez les répondeurs
- ❖ Limites : nombre de patients et hétérogénéité
 - Etude preuve de concept

Conclusion

- ❖ Concentrations plus élevées de SPARC chez les BRAF-mutés
- ❖ Concentrations plus élevées chez les répondeurs
- ❖ Limites : nombre de patients et hétérogénéité

➤ Etude preuve de concept

Perspectives

Nouvelle étude à plus grande échelle chez les *BRAF* mutés

- Trajectoires individuelles de SPARC
- Intérêt comme biomarqueur

MERCI

