

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-118

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**D.E.S de MEDECINE NUCLEAIRE**

par

Jean-Charles SEBILLE

né le 20 juin 1990 à Metz

---

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2019

---

**Intérêt pronostique et prédictif de la TEP-TDM au 18F-FDG initiale des  
mélanomes de stade III et IV avant traitement par immunothérapie.**

---

Président : Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE

Directeur de thèse : Madame le Professeur Caroline BODET-MILIN

# REMERCIEMENTS

## **Aux membres du jury,**

A Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE,

Vous me faites l'honneur d'assurer la présidence de ce jury.

Merci de nous permettre de travailler dans ces excellentes conditions, d'apprendre à vos côtés, et pour votre bienveillance à mon égard depuis le début de mon internat.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon immense reconnaissance.

A Madame le Professeur Caroline BODET-MILIN,

Merci de m'avoir confié ce travail, pour ta patience, pour tes enseignements, et de m'avoir permis de grandir à tes côtés.

Tu es un modèle d'attachement professionnel et de dévouement pour la discipline.

Sois certaine de mon plus grand respect à ton égard.

A Madame le Professeur Brigitte DRENO,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury, et de pouvoir bénéficier de votre expertise.

J'espère que vous trouverez dans ce travail le fruit de la collaboration entre nos services.

Veillez recevoir, Madame, le témoignage de mes sincères considérations.

A Monsieur le Docteur Thomas EUGENE,

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury.

Merci pour ton implication dans ce travail, tes conseils toujours très avisés, et ton enthousiasme quotidien.

Apprendre et travailler avec toi est un réel plaisir.

A l'ensemble des médecins du service de médecine nucléaire du CHU de Nantes, Catherine, Clément, Bastien, Amandine, Frédéric, et Nicolas Piriou ; et de l'institut de Cancérologie de l'Ouest, Caroline, Daniela et Maelle. Vous m'avez conforté dans mon choix et permis de me construire comme médecin. Merci pour votre investissement dans ma formation.

A Vincent Fleury (La Machine) et Matthieu Barbaud (Le Capitaine), pour la source d'inspiration que vous êtes, et surtout pour le reste.

A mes co-internes médecin nucléaire, devenus des amis, Anne-Victoire, Cyrille, et Thomas, partager ces années avec vous fût tellement enrichissant. Un brillant avenir vous attend.

Aux physiciens, Ludovic, pour ton aide et ton sens pratique ; Thomas, pour ton ingéniosité dans toutes les situations, et pour ton évidente contribution à ce travail.

Aux manipulateurs de médecine nucléaire du CHU de Nantes, et de l'ICO (Nadia, Florian, Anthony, Clément ...), de nous accueillir, nous supporter, et parfois nous couvrir.

Aux secrétaires qui partagent leur bureau, pour votre oreille attentive et votre aide quotidienne.

A l'équipe du Professeur Perrouin-Verbe et au service de MPR neurologique du CHU de Nantes pour leur patience et leur accompagnement lors de mon premier semestre.

Aux équipes des Professeurs Moreau et Chevalier, en Hématologie au CHU de Nantes, particulièrement aux médecins du secteur stérile, Alice Garnier, Anne Lok, Thierry Guillaume, et Pierre Peterlin, pour votre disponibilité et votre bonne humeur.

A Maxime, sans qui ce semestre eût été bien différent, sans oublier Louise, Jessie et Sophie.  
A Constance et Mathilde, pour votre gentillesse, entres ces murs et en dehors.

Au service de radiologie de l'hôpital de Saint Nazaire, et aux médecins, Caroline Vergnes, JF Nouel, Mathilde Lacour, et Marc Fribourg, pour leur accueil, leurs enseignements, et pour ce semestre si ludique.

A Vincent, pour tout ce que tu as partagé.

Aux externes et internes sur qui j'ai pu compter toutes ces années à Nancy, Metz, Nantes et Saint Nazaire, que je ne citerai pas afin d'éviter les oublis

## **A ma famille et aux amis,**

A ma maman, pour tes encouragements, ta gentillesse, et la confiance que tu places en tes enfants.

A mon papa, pour ton soutien, et pour les valeurs de travail que tu m'as transmise.

A ma sœur Astrid ainsi que Sébastien, Vanille et Justin ; à mes frères Grégoire, et Thomas ainsi que Nathalie, Lucila et Agathe ; pour votre jovialité, et votre soutien depuis toujours.

A Christine et Hervé, pour le refuge vous m'ouvrez depuis si longtemps.

A Patrick et Sylvie, pour votre présence depuis tant d'années.

A mes amis de Lorraine profonde sombre et obscure, Paul, Quentin, Brice, et Jean-Baptiste d'avoir supporté mes absence, et mes obsessions, pour votre soutien depuis un long moment, et ce que nous avons partagé au fil de ces années.

A Louis, Jordan, et Merwan, pour votre amitié, et vos visions respectives de la vie et de la médecine.

A Lucie, Teddy, et Romain d'avoir été des voisins et colocataires tolérants et divertissants, mais surtout des partenaires d'aventures incomparables.

Aux rugbymans avec qui j'ai partagé un vestiaire à Longwy et Hagondange, pour toutes ces aventures et celles à venir.

Aux Brakass, vous m'avez accueilli dans votre ville de Nantes à bras ouverts, et vous êtes devenus bien plus que des partenaires de rugby, j'espère vous rendre une partie de tout ce que vous m'apportez.

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>7</b>
<b>PARTIE I - LE MELANOME</b> .....	<b>8</b>
1- GENERALITES.....	8
2- ONCOGENESE .....	9
3- DIAGNOSTIC DU MELANOME.....	10
4- TRAITEMENT DU MELANOME METASTATIQUE .....	18
A- <i>Les thérapies ciblées</i> .....	18
B- <i>L'immunothérapie</i> .....	19
<b>PARTIE II : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS</b> .....	<b>21</b>
1- PRINCIPE DE LA TEP-TDM AU 18FDG .....	22
A- <i>L'émission de positons</i> .....	22
B- <i>Le principe de la TEP</i> .....	23
2- LE 18F-FLUORODESOXYGLUCOSE .....	26
3- L'ANALYSE VISUELLE EN TEP .....	27
4- L'APPROCHE SEMI-QUANTITATIVE EN TEP .....	28
A- <i>Valeur de fixation standardisée: la SUV</i> .....	28
B- <i>Analyse volumique</i> .....	29
5- TEP-18FDG ET MELANOME .....	32
A- <i>Bilan initial</i> .....	33
1- <i>Mélanomes de stade I et II</i> .....	33
2- <i>Mélanomes de stade III et IV</i> .....	34
B- <i>Surveillance</i> .....	34
C- <i>Évaluation thérapeutique</i> .....	35
1- <i>L'immunothérapie, nouveau traitement, nouveaux profils de réponses</i> .....	35
2- <i>Réponse apportée par l'imagerie morphologique</i> .....	38
3- <i>Réponse apportée par l'imagerie fonctionnelle</i> .....	40
D- <i>Valeur pronostique de la TEP</i> .....	46
<b>PARTIE III – ÉTUDE CLINIQUE</b> .....	<b>48</b>
1- OBJECTIFS.....	48
2- MATERIELS ET METHODES.....	48
A- <i>Patients</i> .....	48
B- <i>Acquisition de la TEP-TDM au 18FDG</i> .....	49
C- <i>Interprétation de la TEP-TDM au 18FDG pré-thérapeutique</i> .....	50
D- <i>Données de suivi</i> .....	52
E- <i>Analyses statistiques</i> .....	53
3- RESULTATS .....	53
A- <i>Population</i> .....	53
B- <i>TEP-TDM au 18FDG</i> .....	54
C- <i>Valeur pronostique des variables clinico-biologiques et TEP-TDM au 18FDG</i> .....	55
1- <i>Variables clinico-biologiques</i> .....	55
2- <i>Variables issues de la TEP-TDM au 18FDG</i> .....	57
D- <i>Valeur prédictive de la TEP-TDM au 18FDG sur la réponse thérapeutique</i> .....	68
E- <i>Impact de la réponse thérapeutique sur la survie</i> .....	68
4- DISCUSSION.....	70
<b>PARTIE IV – CONCLUSION</b> .....	<b>75</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>76</b>

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : INCIDENCE ET MORTALITE DES MELANOMES EN FRANCE ENTRE 1980 ET 2012. (2).....	8
FIGURE 2 : LES 3 PHASES DE L'IMMUNITE ANTI-TUMORALE (6).....	10
FIGURE 3: MECANISME D'ACTION DES ANTI-PD-1 (26) .....	19
FIGURE 4: ESSAIS CLINIQUES D'IMMUNOTHERAPIE EN ONCOLOGIE EN 2015 (30).....	20
FIGURE 5: LA DESINTEGRATION B+ ET LA REACTION D'ANNIHILATION .....	22
FIGURE 7: PRINCIPE DE LA DETECTION EN COÏNCIDENCE .....	24
FIGURE 8: DIFFERENTS TYPES DE COÏNCIDENCES .....	24
FIGURE 9 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES MOLECULES DE GLUCOSE ET DE <sup>18</sup> FDG.....	26
FIGURE 10: METABOLISME DU FDG DANS UNE CELLULE SAIN (A GAUCHE) ET UNE CELLULE TUMORALE (A DROITE).....	27
FIGURE 11: REPARTITION PHYSIOLOGIQUE DU <sup>18</sup> FDG SUR UNE IMAGERIE TEP EN MIP (MAXIMUM INTENSITY PROJECTION). .....	28
FIGURE 12: FORMULE DE LA SUV .....	29
FIGURE 13 : EXEMPLES DE SEGMENTATION VOLUMIQUE : EN VERT, LE VOLUME D'INTERET ; EN JAUNE, LE SEUILLAGE ADAPTATIF ; EN ROUGE, LE SEUILLAGE A 40% DE LA SUVMAX.....	31
FIGURE 14 : EXTRACTION D'INDICES SEMI-QUANTITATIFS DES IMAGES TEP (45).....	32
FIGURE 15: PROFILS DE REPONSE SOUS IMMUNOTHERAPIE (54). .....	36
FIGURE 16: SPECTRE CLINIQUE DES "IMMUNE RELATED ADVERSE EVENTS" (61).....	38
FIGURE 17: CONCEPT DE « IMMUNE UNCONFIRMED PROGRESSIVE DISEASE » (IUPD) DANS LA CLASSIFICATION IRECIST (54).....	40
FIGURE 18: DIAGRAMME DE FLUX DE LA SELECTION DES PATIENTS DANS L'ETUDE. ....	49
FIGURE 19 : IMAGERIE TEP, A : ATTEINTE METASTATIQUE GANGLIONNAIRE AXILLAIRE GAUCHE ; B : ATTEINTE GANGLIONNAIRE JUGULO-CAROTIDIENNE SUPERIEURE DROITE ET PULMONAIRE MULTIFOCAL. ....	51
FIGURE 20 : IMAGERIE TEP AVEC TRAITEMENT DES VOLUMES, A : ATTEINTE METASTATIQUE GANGLIONNAIRE AXILLAIRE GAUCHE ; B : ATTEINTE GANGLIONNAIRE JUGULO-CAROTIDIENNE SUPERIEURE DROITE ET PULMONAIRE MULTIFOCAL .....	52
FIGURE 21: SURVIE SANS PROGRESSION EN FONCTION DES DIFFERENTS FACTEURS TEP DANS LA POPULATION TOTALE. ....	60
FIGURE 22: SURVIE SANS PROGRESSION EN FONCTION DES DIFFERENTS FACTEURS TEP DANS LA POPULATION EN PREMIERE LIGNE.....	61
FIGURE 23: SURVIE GLOBALE EN FONCTION DES DIFFERENTS FACTEURS TEP DANS LA POPULATION TOTALE.....	66
FIGURE 24: SURVIE GLOBALE EN FONCTION DU MTV TOTAL DANS LA POPULATION EN PREMIERE LIGNE .....	66
FIGURE 25: SURVIE GLOBALE EN FONCTION DES DIFFERENTS FACTEURS TEP DANS LA POPULATION MULTI-TRAITEE. ....	67
FIGURE 26 : SURVIE GLOBALE EN FONCTION DE LA REPONSE COMPLETE. ....	69

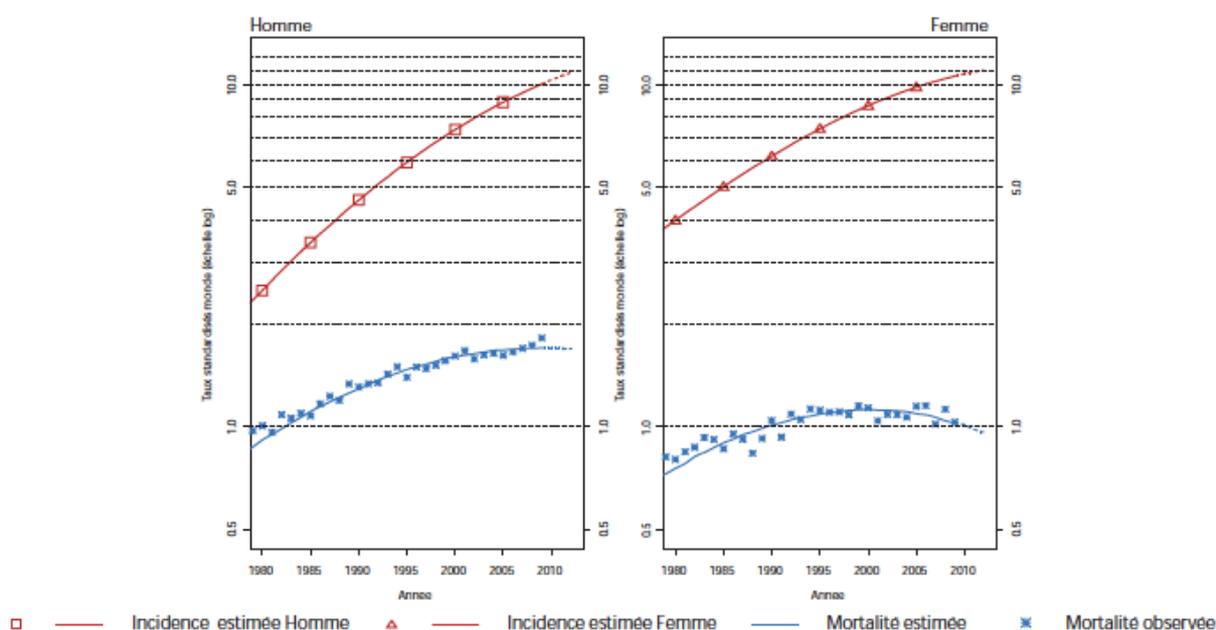
# LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : DEFINITION DE LA TUMEUR PRIMITIVE (T)(11).....	12
TABLEAU 2 : DEFINITION DU STATUT GANGLIONNAIRE (1 <sup>ERE</sup> PARTIE)(11).....	13
TABLEAU 3 : DEFINITION DU STATUT GANGLIONNAIRE (N) (2 <sup>EME</sup> PARTIE)(11) .....	14
TABLEAU 4 : DEFINITION DU STATUT METASTATIQUE (M)(11).....	15
TABLEAU 5: 8EME CLASSIFICATION AJCC(11).....	16
TABLEAU 6: COMPARAISON ENTRE LES CRITERES MORPHOLOGIQUES DE REPONSE, CONVENTIONNELS ET ADAPTES A L'IMMUNOTHERAPIE (70).....	39
TABLEAU 7: COMPARAISON ENTRE LES CRITERES FONCTIONNELS PROPOSES DE REPONSE A L'IMMUNOTHERAPIE (75). .....	42
TABLEAU 8: PRINCIPALES ETUDES D'EVALUATION THERAPEUTIQUE PAR TEP-TDM AU 18FDG DES NEOPLASIES SOLIDES SOUS IMMUNOTHERAPIE. ....	45
TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION TOTALE (N=57) .....	54
TABLEAU 10: RESULTATS DES DIFFERENTES VARIABLES DE LA TEP-TDM AU 18FDG DES 57 PATIENTS.....	55
TABLEAU 11: ANALYSE UNIVARIEE DE LA VALEUR PREDICTIVE DE L'AGE SUR L'OS ET LA PFS DANS LA POPULATION TOTALE. ....	55
TABLEAU 12: ANALYSE UNIVARIEE DE LA VALEUR PREDICTIVE DES PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES SUR LA PFS DE LA POPULATION TOTALE.....	56
TABLEAU 13: ANALYSE UNIVARIEE DE LA VALEUR PREDICTIVE DES PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES SUR L'OS LA POPULATION TOTALE. ....	56
TABLEAU 14: ANALYSE UNIVARIEE DES DIFFERENTS PARAMETRES TEP SUR LA PFS DANS LA POPULATION TOTALE. ....	58
TABLEAU 15: ANALYSE DE SURVIE DES VARIABLES TEP-TDM AU 18FDG PEJORATIVE SUR LA PFS. ....	59
TABLEAU 16: ANALYSE UNIVARIEE DES DIFFERENTS PARAMETRES TEP SUR LA L'OS DANS LA POPULATION TOTALE. ....	63
TABLEAU 17: ANALYSE UNIVARIEE DES VARIABLES TEP-TDM AU 18FDG PEJORATIVE SUR L'OS.....	64

# PARTIE I - LE MELANOME

## 1- GENERALITES

Le mélanome, véritable problème de santé publique, est une tumeur maligne de la peau et plus rarement des muqueuses. Il se situe au 9ème rang des cancers tous sexes confondus. On estime à 15513 le nombre de nouveaux cas de mélanomes en 2018, en France métropolitaine (1). L'âge médian au diagnostic est estimé à 64 ans chez l'homme et à 60 ans chez la femme. Il fait partie des cancers solides ayant eu la plus forte augmentation d'incidence ces 20 dernières années. En France, l'incidence est passée chez l'homme de 2,5/100 000 par an en 1980 à 10,8/100 000 par an en 2012, et de 4,0/100 000 par an en 1980 à 11,0/100 000 par an en 2012 chez la femme (2).



**Figure 1 : Incidence et Mortalité des mélanomes en France entre 1980 et 2012. (2)**

Cette augmentation est notamment liée aux modifications des habitudes de vie des populations durant la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, plus exposées aux rayonnements UV. Le lien entre mélanome et exposition solaire intermittente (RR = 1,61 ; IC 95% [1,31-1,99]) ayant été démontré, ainsi que les antécédents de coup de soleil (RR = 2,03 ; IC 95% [1,73-2,37]), et l'utilisation de source artificielle d'UV (RR = 1,25 ; IC 95% [1,09-1,43]) (3).

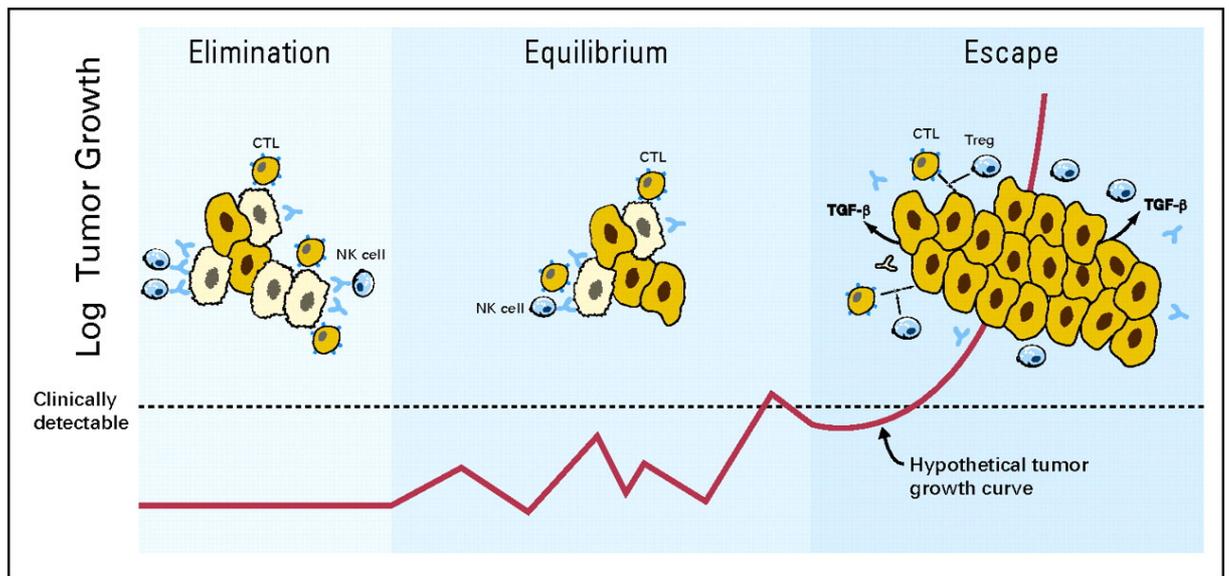
On estime à 1975 le nombre de décès liés au mélanome en 2018 en France métropolitaine. Les taux de mortalité en 2018 sont estimés à 1,7 pour 100 000 chez l'homme

et à 1,0 pour 100 000 chez la femme (1). Les formes prises en charge précocement peuvent être de bon pronostic. Cependant, au stade métastatique, le pronostic reste sombre malgré les récents progrès des thérapies ciblées et des immunothérapies.

## 2- ONCOGENESE

Le mélanome malin est développé aux dépens des mélanocytes, cellules situées dans la couche basale de l'épiderme ; ils synthétisent les mélanines ensuite transférées aux kératinocytes, donnant à la peau sa couleur. Les UVA, représentant 98% des UV pénètrent profondément dans le derme induisant une libération de radicaux libre, leur conférant un rôle mutagène et sur le vieillissement cutané. Les UVB pénètrent beaucoup moins profondément, restent dans l'épiderme mais sont plus énergétiques et induisant directement des lésions sur l'ADN des kératinocytes. Si ces mutations ont lieu sur un gène codant une protéine d'intérêt dans l'oncogénèse (proto-oncogène ou gènes suppresseur de tumeur) alors la transformation et la prolifération tumorale commence, la plus connue et plus fréquente est celle du gène BRAF (50% des mélanomes environ (4)). D'autres facteurs héréditaires sont également impliqués dans la mélanogénèse.

Classiquement, l'immunité anti-tumorale évolue selon 3 phases, l'élimination, l'équilibre, et l'échappement tumoral. Dans un premier temps, l'immunité innée et adaptative reconnaît et détruit les cellules anormales, c'est la phase d'élimination. Secondairement, si la cellule tumorale persiste, il y a une phase d'équilibre ou il n'y a pas de prolifération tumorale car le système immunitaire contrôle encore l'expansion tumorale. C'est durant cette phase qu'a lieu l'immuno-sélection, c'est à dire la capacité du système immunitaire à façonner l'immunogénicité des cellules. Cela exerce alors une pression de sélection et c'est le clone tumorale le moins immunogénique qui va proliférer (5). Puis vient la phase d'échappement, des lors, la maladie devient clinique, le système immunitaire est dépassé.



**Figure 2 : Les 3 phases de l'immunité anti-tumorale (6)**

La cellule tumorale utilise différents processus pour échapper au système immunitaire, et c'est le clone le plus résistant qui prolifère. On assiste alors à une perte d'expression des antigènes tumoraux et du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I). La cellule tumorale est alors moins reconnue, et donc moins facilement détruite par les mécanismes anti-apoptotique. Parmi ces mécanismes, on retrouve le recrutement des cellules T régulatrices qui expriment des molécules de co-stimulations inhibitrices comme le PD-1 et le CTLA-4.

### 3- DIAGNOSTIC DU MELANOME

Le pronostic dépendant largement de l'extension de la maladie au moment du diagnostic. La détection et la prise en charge d'un mélanome doivent donc être précoces. L'examen de la peau et des muqueuses accessibles à la vue fait partie de l'examen clinique complet nécessaire. Les signes d'alerte sont notamment l'apparition d'une lésion pigmentée ou la modification d'un nævus jusqu'alors stable. L'orientation du diagnostic clinique repose sur l'analyse sémiologique d'une lésion le plus souvent pigmentée, à l'aide de la règle visuelle ABCDE, sa sensibilité et spécificité sont de 57 à 90% (7).

La prise en compte de tous les nævus du sujet est utile. Chaque sujet a un profil général de ses nævus qui lui est propre. Une lésion atypique est d'autant plus suspecte qu'elle est différente des autres nævus du sujet étudié : le signe « du vilain petit canard » est une méthode cognitive visuelle consistant en la détection d'un nævus sémiologiquement différent des 11 autres chez un même individu (8).

La dermoscopie (ou microscopie de surface ou « microscopie en épiluminescence ») apporte des éléments complémentaires. Cette technique non invasive permet, l'étude des structures profondes de la peau. La sensibilité de cette méthode pour la détection de mélanomes est de 83 à 95% et sa spécificité de 70 à 83% (9). Sa performance dépend de l'expérience du manipulateur et nécessite une éducation progressive par une pratique régulière. Il existe cependant des diagnostics différentiels (carcinome basocellulaire tatoué, kératose séborrhéique, angiome thrombosé.) et seule l'histologie permet de poser avec certitude le diagnostic de mélanome.

Le diagnostic de certitude est établi par l'examen anatomopathologique. Il se pratique sur une biopsie-exérèse emportant la totalité de la lésion. L'histogénèse des mélanomes suit la théorie biphasique qui postule que leur évolution se fait dans une première phase intra-épidermique « horizontale » (au-dessus de la membrane basale) puis dans une deuxième phase dite « verticale » caractérisée par une invasion profonde du derme (haut risque métastatique).

On distingue cinq principaux sous types de mélanome :

- Le mélanome superficiel extensif ou SSM (Superficial Spreading Melanoma), le plus fréquent, 60 à 70% des mélanomes,
- Le mélanome nodulaire, 10 à 20% des cas,
- Le mélanome de Dubreuilh, 5 à 10% des cas,
- Le mélanome acrolentigineux, 2 à 10% des cas,
- Le mélanome des muqueuses, plus rare, 1% des cas.

Il existe également des facteurs histo-pronostiques :

- L'indice de Breslow, épaisseur maximale comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la cellule maligne la plus profonde, constitue le marqueur pronostique indépendant le plus puissant avec une corrélation quasi linéaire entre épaisseur et mortalité (10),
- L'ulcération et l'index mitotique (nombre de mitose(s)/mm<sup>2</sup>),
- Le niveau d'invasion de Clark,
- La présence d'une invasion vasculaire ou lymphatique ou d'embolies,
- La présence de phénomènes de régression.

La classification de référence est celle de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), la 8<sup>ème</sup> et nouvelle version de la classification pTNM du mélanome est parue en 2017(11).

<b>T CATEGORY</b>	<b>THICKNESS</b>	<b>ULCERATION STATUS</b>
TX: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma in situ)	Not applicable	Not applicable
T1	≤1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm	With ulceration
	0.8–1.0 mm	With or without ulceration
T2	>1.0–2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1.0–2.0 mm	Without ulceration
T2b	>1.0–2.0 mm	With ulceration
T3	>2.0–4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0–4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0–4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration

**Tableau 1** : Définition de la tumeur primitive (T)(11)

<b>N CATEGORY</b>	<b>EXTENT OF REGIONAL LYMPH NODE AND/OR LYMPHATIC METASTASIS</b>	
	<b>NO. OF TUMOR-INVOLVED REGIONAL LYMPH NODES</b>	<b>PRESENCE OF IN- TRANSIT,SATELLITE, AND/OR MICROSATELLITE METASTASES</b>
NX	Regional nodes not assessed (eg, sentinel lymph node [SLN] biopsy not performed, regional nodes previously removed for another reason); Exception: pathological N category is not required for T1 melanomas, use clinical N information	No
N0	No regional metastases detected	No
N1	One tumor-involved node or any number of in-transit, satellite, and/or microsatellite metastases with no tumor-involved nodes	
N1a	One clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N1b	One clinically detected	No
N1c	No regional lymph node disease	Yes

**Tableau 2** : Définition du statut ganglionnaire (1<sup>ère</sup> partie)(11)

N2	Two or 3 tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or micro- satellite metastases with one tumor-involved node	
N2a	Two or 3 clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N2b	Two or 3, at least one of which was clinically detected	No
N2c	One clinically occult or clinically detected	Yes
N3	Four or more tumor-involved nodes or any number of in-transit, satellite, and/or microsattellite metastases with 2 or more tumor-involved nodes, or any number of matted nodes without or with in-transit, satellite, and/or microsattellite metastases	
N3a	Four or more clinically occult (ie, detected by SLN biopsy)	No
N3b	Four or more, at least one of which was clinically detected, or the presence of any number of matted nodes	No
N3c	Two or more clinically occult or clinically detected and/or presence of any number of matted nodes	Yes

**Tableau 3** : Définition du statut ganglionnaire (N) (2<sup>ème</sup> partie)(11)

<b>M CATEGORY<sup>b</sup></b>	<b>M CRITERIA</b>	
	<b>ANATOMIC SITE</b>	<b>LDH LEVEL</b>
M0	No evidence of distant metastasis	Not applicable
M1	Evidence of distant metastasis	See below
M1a	Distant metastasis to skin, soft tissue including muscle, and/or nonregional lymph node	Not recorded or unspecified
M1a(0)		Not elevated
M1a(1)		Elevated
M1b	Distant metastasis to lung with or without M1a sites of disease	Not recorded or unspecified
M1b(0)		Not elevated
M1b(1)		Elevated
M1c	Distant metastasis to non-CNS visceral sites with or without M1a or M1b sites of disease	Not recorded or unspecified
M1c(0)		Not elevated
M1c(1)		Elevated
M1d	Distant metastasis to CNS with or without M1a, M1b, or M1c sites of disease	Not recorded or unspecified
M1d(0)		Not elevated
M1d(1)		Elevated

**Tableau 4** : Définition du statut métastatique (M)(11)

<b>WHEN T IS...</b>	<b>AND N IS...</b>	<b>AND M IS...</b>	<b>THEN THE PATHOLOGICAL STAGE GROUP IS...</b>
Tis	N0 <sup>b</sup>	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N3c	M0	IIIC
T1a/b– T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b– T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a–N2b	M0	IIIB
T1a–T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any N ≥ N1	M0	IIIC
T4b	N1a–N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

**Tableau 5:** 8eme Classification AJCC(11)

Les recommandations de traitement et de surveillance dépendent du stade du mélanome dans cette classification.

Aujourd'hui il n'existe pas de biomarqueurs du mélanome pertinents dans le diagnostic initial. Néanmoins, la mesure de la surexpression de la protéine S100 $\beta$  peut être employée en anatomopathologie dans le diagnostic des tumeurs mélanocytaires par méthode immunohistochimique. Le dosage de la protéine S100 $\beta$  est aussi utilisé dans le suivi des mélanomes. La protéine S100 $\beta$  est exprimée dans les mélanocytes, les cellules gliales, les cellules de Schwann, les chondrocytes, les adipocytes, les cellules de Langerhans cutanées ainsi que dans des tumeurs telles que les mélanomes (12).

Cette protéine joue un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, la communication intercellulaire ainsi que dans la transduction du signal intracellulaire. Elle est présente dans des fluides biologiques comme le sang et l'urine de façon physiologique d'où son intérêt en biologie clinique. Mais sa concentration plasmatique n'est augmentée de manière significative que dans les stades III et IV de la maladie, donc son dosage est à l'heure actuelle peu informatif au moment du diagnostic (12).

Le dosage plasmatique de LDH (Lactate DesHydrogénase) est le test le plus utilisé, et le seul validé (13). Son élévation est un facteur pronostique péjoratif indépendant sur la survie dans les mélanomes métastatiques (14), mais il n'a pas d'intérêt dans le diagnostic précoce (15).

Le dosage plasmatique de la CRP (C-reactive protein) semble également être un marqueur pronostique indépendant de la survie globale des mélanomes tous stades confondus, mais également de la survie sans progression pour les mélanomes stade I et II, (16), cependant il n'est à ce jour pas utilisé dans la sélection des patients et des différentes thérapies.

La détection dans la tumeur et/ou dans les cellules immunitaires de PD-L1 a été largement étudiée comme prédicteur de la réponse au traitement anti-PD(L)-1 et s'est avérée être un biomarqueur valide dans certaines pathologies avant immunothérapie comme les cancers gastriques (17), ou les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (18).

La TMB (tumor mutation burden), de concert avec l'expression PD-L1, s'est révélé être un potentiel biomarqueur utile pour la sélection des immunothérapies dans certains types de cancer (19) ; cependant, d'autres études de validation prospective sont nécessaires avant une utilisation plus large (20).

## 4- TRAITEMENT DU MELANOME METASTATIQUE

Le traitement du mélanome non résecable ou métastatique (stades III C/IV) a connu un bouleversement depuis quelques années avec l'émergence de nouvelles molécules apportant un bénéfice significatif sur la survie des patients. Par ailleurs, de nombreuses techniques se développent actuellement pour le traitement locorégional des sites métastatiques. La prise en charge du mélanome métastatique est donc en pleine mutation, marquée par des approches thérapeutiques innovantes. La chimiothérapie (classiquement représentée par la dacarbazine), qui était jusqu'alors le traitement de référence, n'est plus recommandée en première intention.

A ce jour, la prise en charge en première ligne de traitement est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation BRAF de la tumeur (environ 50% des patients (21)). Tout patient présentant un mélanome métastatique doit donc bénéficier d'un génotypage (techniques de biologie moléculaire réalisées sur matériel fixé en formol tamponné et inclus en paraffine) pour rechercher cette mutation au sein des cellules tumorales afin de poser l'éventuelle indication d'une thérapie ciblée anti-BRAF en 1<sup>ère</sup> intention. L'alternative en première ligne est l'immunothérapie.

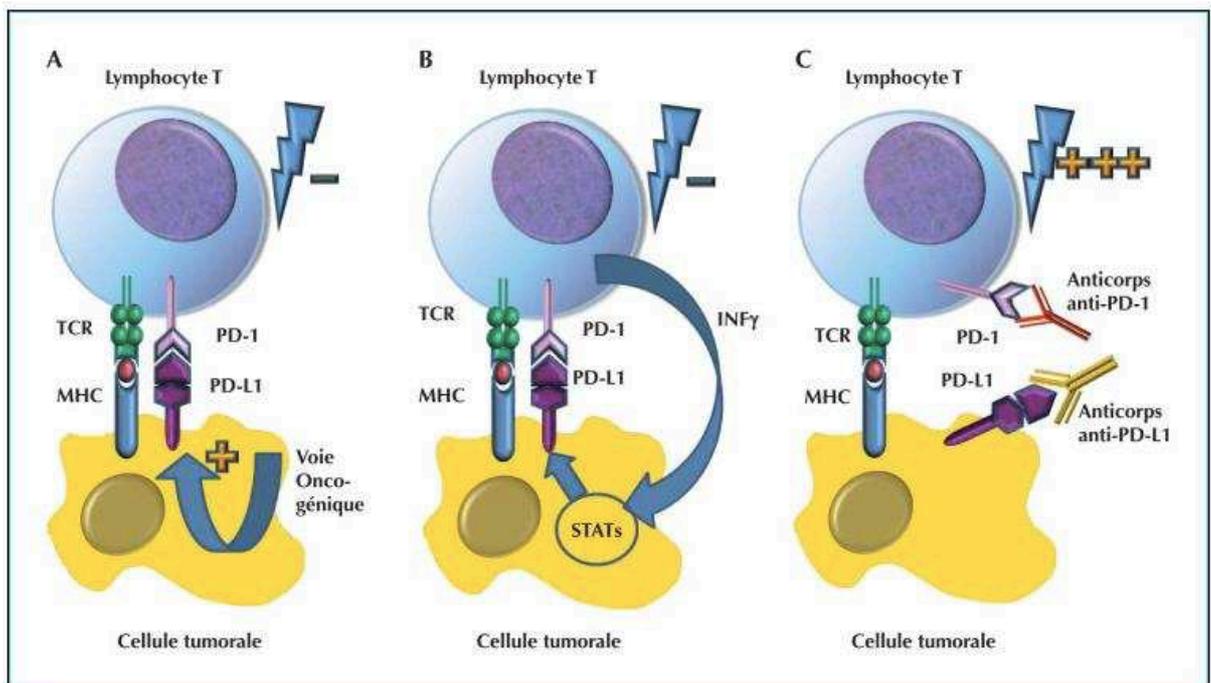
### A- Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées par anti-BRAF sont utilisées en pratique clinique courante, le Vemurafenib est le premier inhibiteur commercialisé. Les études cliniques réalisées ont montré une réponse thérapeutique nettement plus importante que la Dacarbazine (taux de réponse de 48% chez les patients porteur d'une mutation V600K ou V600E sur BRAF (22)). Toutefois, les études cliniques suivantes ont montré un échappement thérapeutique au bout d'en moyenne 6 à 9 mois (23).

Secondairement, le développement des inhibiteurs hautement sélectifs de MEK1/2 a permis de proposer une association avec les thérapies anti-BRAF. Cette association a montré une efficacité supérieure avec un taux de réponse de 87%, avec à 3 ans une survie de 44% des patients (24). Cette combinaison permet donc de gagner en efficacité et en temps, cependant, l'échappement tumoral reste présent, d'où l'intérêt d'une synergie avec d'autres approches thérapeutiques comme l'immunothérapie.

## B- L'immunothérapie

Le système immunitaire est doté d'un système régulateur qui lui permet d'inhiber la réponse immunitaire une fois qu'elle est activée afin de ne pas provoquer de réponses excessives. Ce rétrocontrôle négatif est exercé par les «points de contrôle» tels que CTLA-4 et PD-1. La voie PD-1 est plus périphérique que la voie CTLA-4, et régule les réponses inflammatoires dans les tissus liées aux cellules T effectrices qui ont reconnu leur antigène. PD-1 est exprimé par les lymphocytes T mais également par les lymphocytes B et certaines cellules myéloïdes directement au sein de la tumeur (25). L'interaction entre PD-1 et PDL-1 conduit à une inhibition du lymphocyte T. En bloquant cette interaction, les anti-PD-1 lèvent ainsi ce frein induisant une activité anti-tumorale. La cellule tumorale peut avoir une résistance constitutive au système immunitaire : l'activation de voies de signalisations oncogéniques entraîne la surexpression de PD-L1 à la surface de la cellule tumorale et empêche l'activation lymphocytaire. En bloquant le récepteur PD-1 ou son ligand PD-L1, les anticorps vont empêcher l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 et permettre l'activation du lymphocyte T (Figure 3) (26).

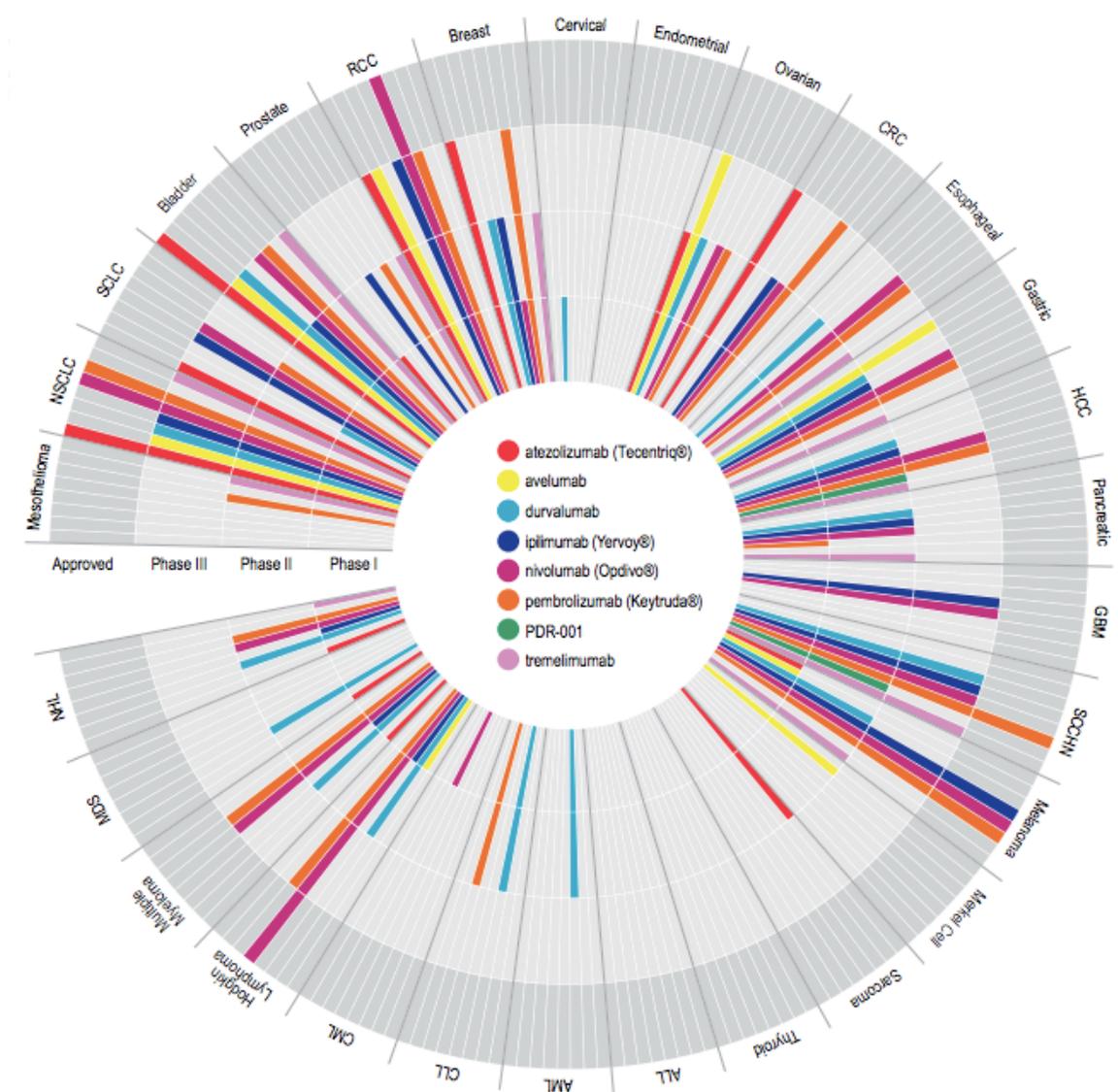


**Figure 3: Mécanisme d'action des anti-PD-1 (26)**

L'inhibiteur de CTLA-4 utilisé dès 2013 en pratique clinique courante est l'Ipilimumab. Cet anticorps monoclonal bloque la liaison de CTLA-4 à son ligand B7, induisant une stimulation lymphocytaire non spécifique (27). Cependant, cette molécule n'a plus l'AMM (en monothérapie et en première ligne) depuis 2017. Deux inhibiteurs de PD-1 sont actuellement autorisés en première ligne dans le mélanome avancé (non résecable ou métastatique)

porteur ou non d'une mutation BRAF: le Pembrolizumab et le Nivolumab avec un réponse clinique plus rapide par rapport à l'ipilimumab chez 30 à 60% des patients selon les études (28)(29). Les anti-PD-1 ont également l'AMM dans le cancer bronchique non à petites cellules, dans le carcinome à cellules rénales, dans le lymphome de Hodgkin, les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures, les tumeurs urothéliales et font l'objet de nombreux travaux dans d'autres cancers (30).

Plus généralement, plusieurs voies régulatrices du système immunitaire suscitent de multiples recherches dans de nombreuses entités néoplasiques (Figure 4).



**Figure 4: Essais cliniques d'immunothérapie en oncologie en 2015 (30)**

Il existe d'autres approches modulant la réponse immunitaire : elles font intervenir les vaccins thérapeutiques, les virus oncolytiques, l'ingénierie des lymphocytes (CAR-T cells), et le transfert adoptif des lymphocytes intra-tumoraux (31).

Le vaccin stimule la réponse immunitaire anti-tumorale spécifique par injection d'anticorps permettant l'augmentation des lymphocytes T circulants spécifiques des tumeurs après vaccinations (32).

Le transfert adoptif des lymphocytes intra-tumoraux est basée sur la réinjection d'une grand quantité de lymphocytes T préalablement amplifiés, prélevés à partir du mélanome du patient (33)(34).

A l'horizon, on observe l'apparition d'essais cliniques combinant les différentes forme de traitement (35), notamment l'immunothérapie et les thérapies ciblées. Les mécanismes d'action des différentes thérapies pourraient avoir un effet synergique, et permettraient de prolonger la survie des patients, et de retarder l'échappement thérapeutique du mélanome.

La combinaison des anti-PD-1 et des anti-MEK a montré des résultats encourageant (36), dans l'étude KEYNOTE-022, essai clinique randomisé comparant cette association versus thérapie ciblée + placebo, le bras anti-PD-1 + anti-MEK a conféré une meilleure survie sans progression ( $p = 0,043$ ) et une durée de réponse plus longues mais un taux plus élevé d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (37). Récemment, Long et al. ont présenté des résultats intermédiaires prometteurs d'un essai clinique combinant un anti-PD-1 (Spartalizumab) et l'association Dabrafenib-Trametinib (38), sur un total de 36 patients recevant la trithérapie précédemment décrite, le taux de réponse global observé était de 78 % dont 42% de réponse complète pour un suivi moyen de 19,9 mois.

## PARTIE II : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

La tomographie par émission de positons ou TEP est une modalité d'imagerie fonctionnelle non invasive utilisée depuis 2002, permettant d'étudier la distribution in vivo d'un radiotracteur administré dans l'organisme. Le radiotracteur utilisé le plus fréquemment est le  $^{18}\text{F}$ -Fluorodésoxyglucose, c'est un radiopharmaceutique non spécifique reflétant le métabolisme du glucose à l'échelle du corps entier. Couplé à la tomodensitométrie (TDM), ce procédé permet la fusion d'images anatomiques avec des images fonctionnelles afin d'obtenir, en un seul examen, et sur une durée relativement courte, des images tridimensionnelles très précises, améliorant ainsi nettement la détection et la localisation de pathologies diverses.

## 1- PRINCIPE DE LA TEP-TDM au 18FDG

### A- L'émission de positons

- **L'annihilation de positons**

La réalisation d'un examen TEP nécessite l'administration d'un radio-pharmaceutique, émetteur de positons. Les atomes émetteurs de positons présentent une instabilité due à un excès de protons au sein de leur noyau. Ils retournent à un état stable grâce à la transformation d'un proton en neutron. Cette transformation s'accompagne de la libération d'une particule  $\beta^+$ , et d'un neutrino  $\nu_e$ . Cette réaction porte le nom de désintégration  $\beta^+$

Le positon émis parcourt quelques millimètres dans l'organisme au cours duquel il perd la totalité de son énergie cinétique par collision avec les électrons du milieu. La collision du positon alors au repos avec un électron libre du milieu entraîne une fusion des deux particules, et la création, par le principe de conservation de l'énergie, de deux photons  $\gamma$  de 511 keV émis dans la même direction mais en sens opposé : il s'agit de la réaction d'annihilation (Figure 5). La TEP consiste à détecter les deux photons  $\gamma$  de 511 keV afin de déterminer le lieu d'annihilation.

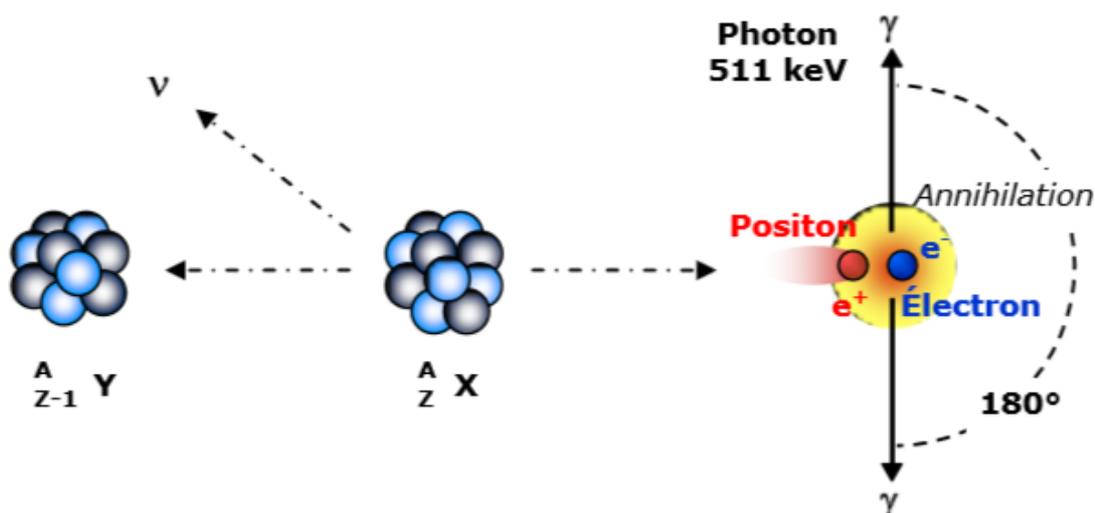


Figure 5: La désintégration  $\beta^+$  et la réaction d'annihilation

- **Les émetteurs de positons**

Les principaux émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire diffèrent par leur demi-vie, qui conditionne leur disponibilité. Par exemple, grâce à sa demi-vie de presque deux heures, il n'est pas indispensable de disposer d'un cyclotron sur site pour le Fluor 18, à la différence d'autres radio-isotopes de demi-vie plus courte.

Par ailleurs, le lieu d'émission des positons n'est pas le lieu d'annihilation et le parcours moyen du positon dépend de son spectre énergétique, et donc de l'énergie cinétique maximale; ce qui influera sur la résolution spatiale des images. Actuellement, le radioélément le plus utilisé est le Fluor 18.

## B- Le principe de la TEP

La détection en TEP est basée sur la détection simultanée des deux photons  $\gamma$  issus de chaque annihilation, appelée détection en coïncidence, afin de déterminer le lieu de désintégration du radionucléide.

- **La détection des photons  $\gamma$  de 511keV**

Chaque détecteur est composé d'un ou plusieurs cristaux scintillants (ou scintillateurs) couplés à un ou plusieurs photomultiplicateurs (PM) optimisés pour la détection des photons  $\gamma$ . Le rôle du détecteur est de convertir l'énergie des photons reçus en un courant électrique mesurable. Les photons étant émis à  $180^\circ$ , leur détection est assurée grâce à une série de couronnes de détecteurs constituant un anneau autour du patient, optimisant ainsi l'efficacité de détection.

Pour remonter à la position d'annihilation, les deux photons émis doivent être détectés simultanément ou en coïncidence. L'électronique de traitement du signal, encore appelée circuit de coïncidence, placée en sortie des PM, accepte une coïncidence si et seulement si les deux photons  $\gamma$  arrivent dans un intervalle de temps déterminé et si leur énergie est voisine de 511 keV (Figure 7).

Pour cela, une fenêtre temporelle appelée fenêtre de coïncidence d'une amplitude de quelques nanosecondes, et une fenêtre en énergie centrée sur 511 keV sont préalablement définies.

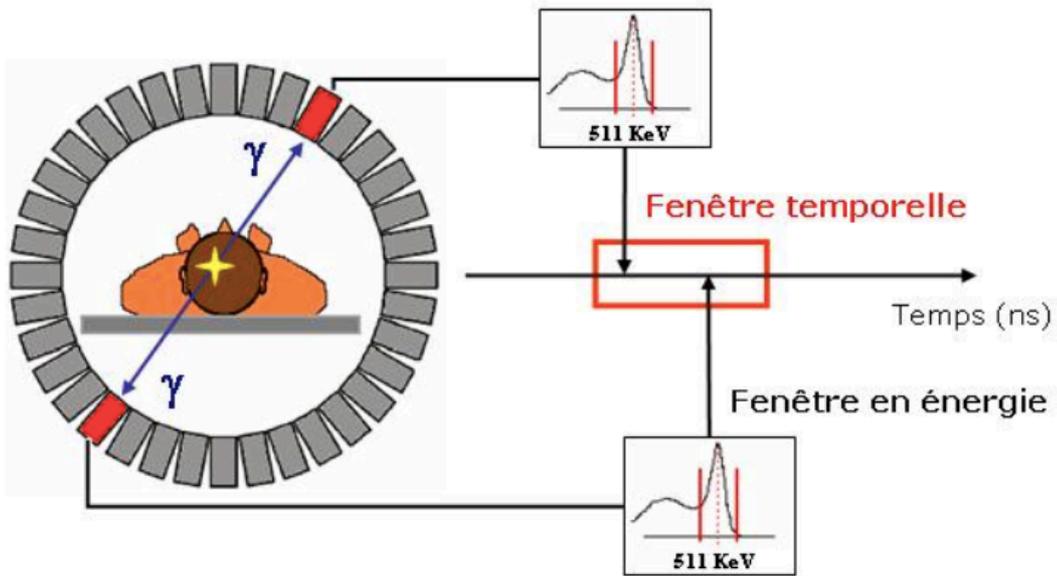


Figure 6: Principe de la détection en coïncidence

Un évènement est pris en compte si deux photons sont détectés dans la fenêtre temporelle. Il s'agit alors d'une coïncidence vraie. La ligne qui joint une paire de détecteurs est appelée ligne de réponse. Cependant, il arrive que des photons soient diffusés, générant une direction fautive (la ligne de réponse ne passe pas par le point ayant émis le positon) ; on parle alors de coïncidence diffusée. Lorsque des photons issus de sources différentes arrivent en même temps sur les détecteurs, il s'agit alors de coïncidence fortuite.

Ces coïncidences diffusées et fortuites génèrent du bruit de fond (Figure 7).

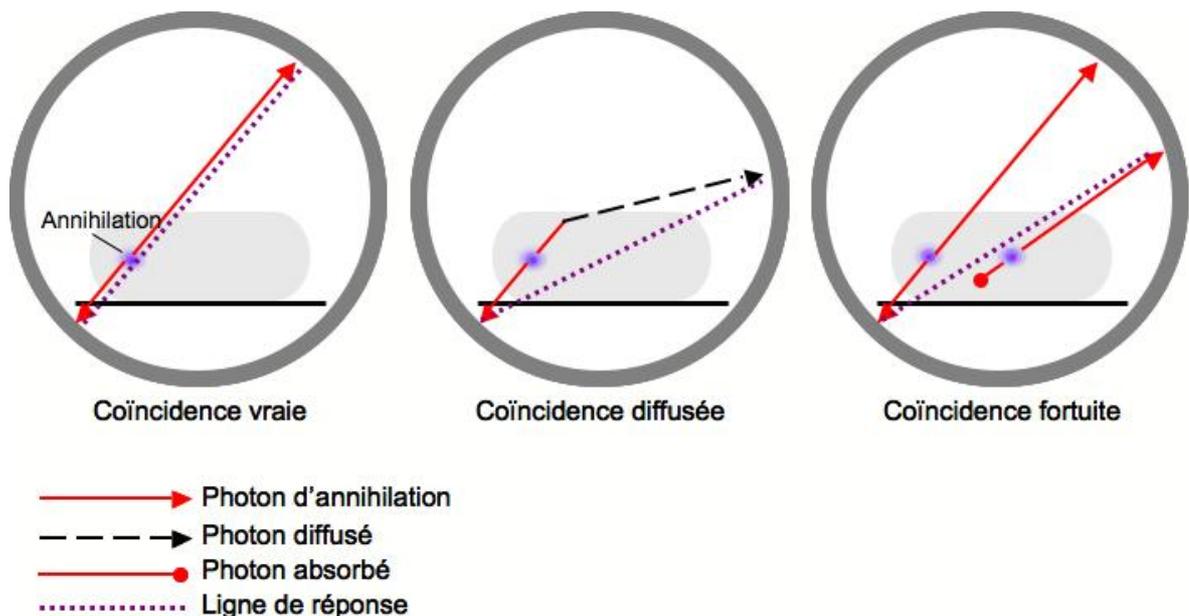


Figure 7: Différents types de coïncidences

- **La correction d'atténuation**

Les photons émis lors de la réaction d'annihilation subissent une absorption dans la matière selon la formule  $N = N_0 e^{(-\mu x)}$  où  $N_0$  est le nombre de photons incidents,  $N$  le nombre de photons après l'atténuation,  $\mu$  le coefficient linéaire d'atténuation du milieu en  $\text{cm}^{-1}$ , et  $x$  l'épaisseur du milieu atténuant en cm.

Une partie du rayonnement émis ne sera donc pas détectée par le tomographe. Les images du TEP peuvent être « corrigées de l'atténuation » grâce aux images de transmission.

Dans le cas des caméras hybrides TEP-TDM, les rayonnements X de la TDM permettent la réalisation d'une « carte des coefficients d'atténuation » du patient. Ainsi pour chaque coupe, et pour chaque point de coupe, l'ordinateur aura connaissance de l'atténuation subie par les photons (émis depuis ce point) lors de la réalisation des images d'émission et pourra corriger ces dernières.

- **La reconstruction tomographique**

La reconstruction tomographique est un procédé mathématique qui tente de calculer, à partir de millions de lignes de réponse, la distribution de la radioactivité injectée dans l'organisme dans un plan de coupe donné. Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés sont la rétroprojection filtrée (inversion de la fonction de Radon) et les méthodes itératives de type OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) ou MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization).

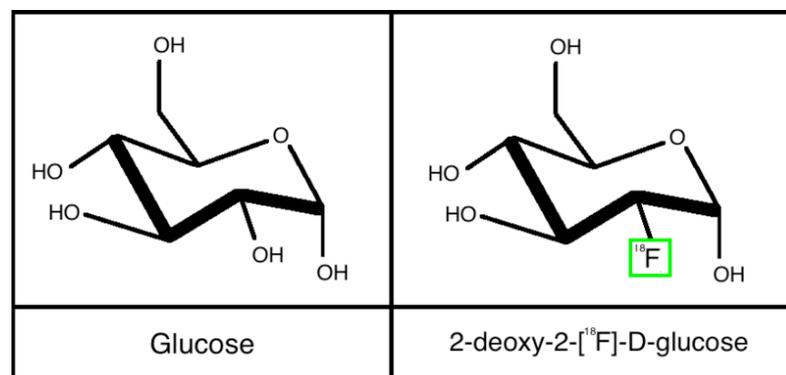
- **La fusion des images TEP et TDM**

L'intérêt des appareils TEP-TDM est de réaliser en un seul examen une acquisition anatomique via un tomodensitomètre à rayons X et une acquisition fonctionnelle via une caméra TEP. Cette acquisition simultanée permet la correction d'atténuation et la fusion des images anatomiques et fonctionnelles. Ces systèmes permettent une amélioration du diagnostic et de la stadification de la maladie cancéreuse par une meilleure localisation anatomique des lésions détectées en TEP. L'identification de la topographie des fixations de FDG permet ainsi une meilleure distinction des lésions suspectes et des fixations non pathologiques. Cependant, la résolution de la caméra (5-6 mm) et le libre parcours du positon

avant annihilation (0,6 mm) limitent la visualisation des lésions de diamètre inférieur à 5-10 millimètres.

## 2- LE 18F-FLUORODESOXYGLUCOSE

Le 18F-Fluorodésoxyglucose ou  $^{18}\text{F}$ -FDG est constitué d'une molécule de glucose marquée au Fluor 18 (Figure 8). Ce fut le premier radiopharmaceutique utilisé en routine clinique pour la réalisation d'images TEP et malgré l'apparition de nouveaux traceurs, il reste l'élément de base de l'imagerie TEP en oncologie.



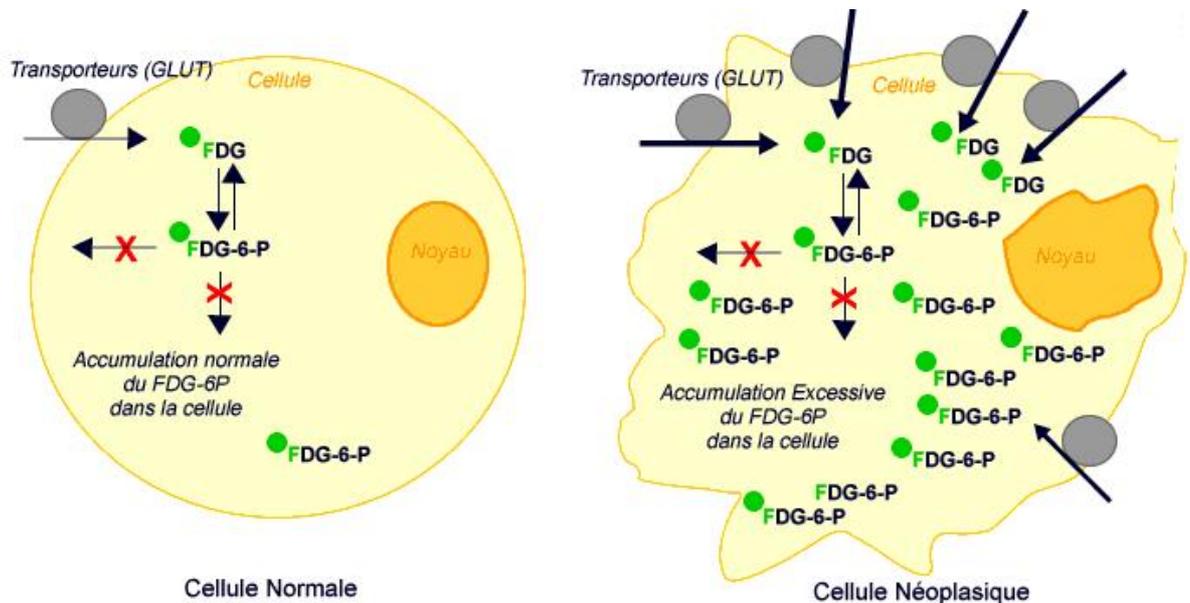
**Figure 8 : Représentation schématique des molécules de glucose et de  $^{18}\text{F}$ FDG**

Les propriétés physiques du Fluor 18 sont adaptées à une utilisation en routine clinique : période de 110 minutes et parcours moyen du  $\beta^+$  (0,6 mm). Sa synthèse est effectuée par bombardement de protons sur des atomes d'Oxygène 18 dans un cyclotron. Il est ensuite incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2 pour donner le 18F-FDG.

En situation normale, le métabolisme du FDG s'apparente à celui du glucose (Figure 9). Transporté dans la cellule par des transporteurs spécifiques (GLUT), le FDG devient le substrat de la première enzyme de la glycolyse, l'hexokinase qui le transforme en FDG-6 phosphate. Cette phosphorylation rend le FDG-6P incapable de repasser la membrane cellulaire et de diffuser dans le milieu extra-cellulaire. Le FDG-6P se retrouve donc en impasse métabolique et, ne subissant plus les autres étapes de la glycolyse, s'accumule dans la cellule.

Dans les cellules tumorales, cette accumulation est plus importante car ces dernières présentent une augmentation du transporteur GLUT-1 par hyperexpression du gène codant pour ce transporteur (et accessoirement aussi pour le transporteur GLUT-3) et également une

augmentation de la glycolyse aérobie. Cette différence de quantité de FDG intracellulaire entre tissu sain et tumoral permet d'identifier sur les images TEP des lésions néoplasiques.



**Figure 9: Métabolisme du FDG dans une cellule saine (à gauche) et une cellule tumorale (à droite)**

L'imagerie TEP au FDG présente cependant plusieurs limites, notamment :

Le mécanisme de captation du FDG étant commun à l'ensemble des cellules tumorales, il n'est pas spécifique d'un type histologique donné.

L'avidité de la tumeur pour le glucose et donc pour le FDG est variable : les tumeurs agressives, mal différenciées ou à croissance rapide, sont avides de glucose et donc bien visualisées. Les tumeurs indolentes ou bien différenciées consommant moins de glucose sont difficilement identifiables.

Les cellules inflammatoires, également avides de glucose, captent également le FDG et sont donc susceptibles de générer des faux positifs.

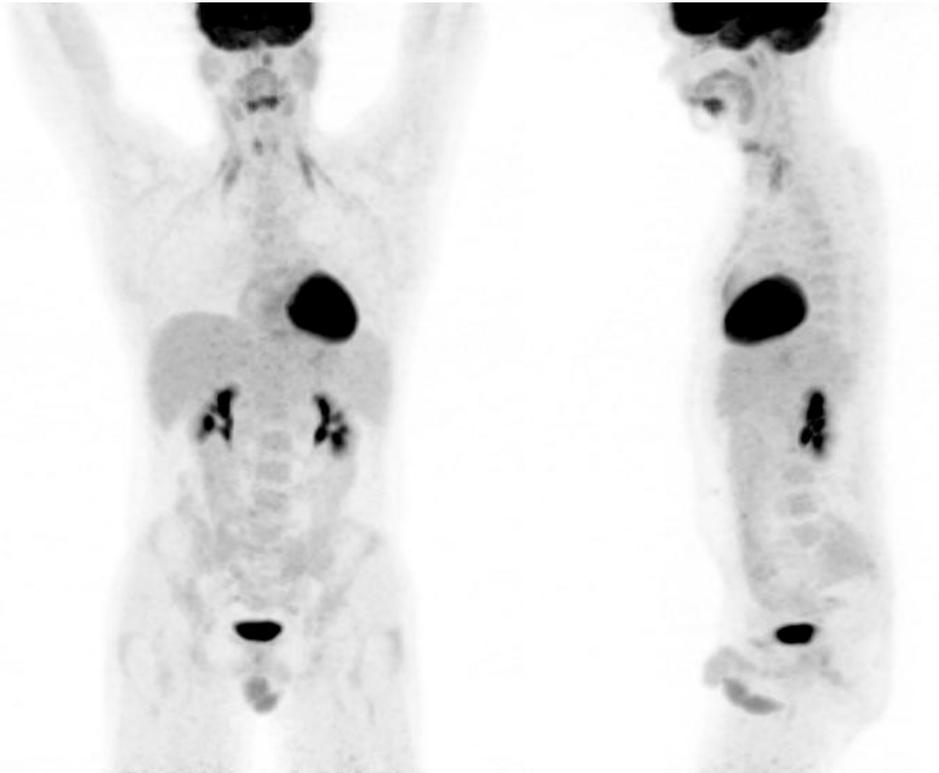
### 3- L'ANALYSE VISUELLE EN TEP

L'analyse visuelle en TEP est basée sur l'interprétation de fixation induite par la biodistribution du radiotraceur. Comme décrit précédemment, l'accumulation du  $^{18}\text{F}$ -FDG est plus importante dans les cellules tumorales, ce qui permet d'identifier les lésions néoplasiques entre autres sur les images TEP.

La définition d'une hyperfixation étant relative à la fixation environnante, certains organes physiologiquement hyperfixants sont d'exploration délicate : le cerveau, le myocarde,

les muscles striés et lisses (anses digestives), les voies urinaires du fait de l'élimination du traceur, les cordes vocales, les amygdales, l'utérus ou les ovaires en période de menstruation (Figure 10).

L'analyse visuelle est la base de l'interprétation des examens TEP-TDM au 18FDG, cependant des données semi-quantitatives peuvent également être extraites de ces examens. Ces données semi-quantitatives plus ou moins complexes permettent une certaine reproductibilité, notamment pour l'évaluation thérapeutique, mais également afin de fournir des informations pronostiques et prédictives.



**Figure 10: Répartition physiologique du 18FDG sur une imagerie TEP en MIP (Maximum Intensity Projection).**

#### 4- L'APPROCHE SEMI-QUANTITATIVE EN TEP

##### A- Valeur de fixation standardisée: la SUV

Le contraste sur les images TEP-TDM entre les zones hyperfixantes et le reste de l'organisme suffit généralement à la détection des foyers pathologiques. Cependant, devant la difficulté fréquente de distinguer une fixation bénigne d'une fixation maligne, un indice de

quantification a été développé : la Standardized Uptake Value ou SUV. Elle correspond au taux de FDG (MBq/ml) rapporté à la dose injectée et au poids du patient (g) ou à sa surface en m<sup>2</sup> (Figure 11).

$$SUV = \frac{\textit{concentration tissulaire (MBq / mL)}}{\textit{dose injectée (MBq) / poids(g)}}$$

**Figure 11: Formule de la SUV**

L'approche classique la plus répandue en pratique clinique consiste à considérer la valeur maximale mesurée dans la tumeur (SUV<sub>max</sub>). Cette mesure de la SUV dépend grandement de la préparation du patient, de la machine utilisée, des protocoles d'acquisition ou encore des paramètres de reconstruction (39,40) mais la simplicité de calcul de cette méthode justifie sa fréquente utilisation. D'autres calculs de SUV sont possibles, mesurés à partir d'un plus grand nombre de voxels. Une approche alternative consiste ainsi à mesurer la valeur moyenne de la fixation dans la région tumorale d'intérêt (SUV<sub>mean</sub>). Il a également été proposé de mesurer la concentration d'activité moyenne dans un volume d'intérêt fixe et dont la position dans la tumeur est choisie afin de maximiser la valeur de la SUV finalement calculée : la SUV<sub>peak</sub>. Elle correspond concrètement à l'activité moyenne dans un volume d'intérêt fixe de 1 mL autour du voxel le plus métabolique (Figure 13). La SUV<sub>peak</sub> serait alors moins sensible que la SUV<sub>max</sub> aux caractéristiques de l'image telles que la résolution. Néanmoins l'un des problèmes relatifs à l'utilisation de ces deux derniers index est l'absence de consensus sur la définition du volume d'intérêt.

## B- Analyse volumique

D'autres mesures quantitatives sont également utilisées proposant des approches volumiques, tels que le volume métabolique tumoral (MTV) ou l'activité glycolytique totale (TLG) (Figure 13). Ces indices évaluent donc le volume tumoral global en TEP-FDG, reflet de la charge tumorale.

- **Le Volume Métabolique Tumorale (MTV)**

Le Volume Métabolique Tumorale (MTV), exprimé en  $\text{mm}^3$ , correspond au volume métabolique d'une lésion tumorale hypermétabolique. Le MTV total est défini comme la somme des volumes de l'ensemble des lésions tumorales. La principale difficulté de cette mesure est alors de délimiter la région tumorale, plusieurs méthodes existent actuellement sans véritable consensus (Figure 12). Ces différentes méthodes de mesure ont été étudiées dans diverses pathologies (tumeurs solides, et hémopathies malignes) et indications (contours et ciblage lésionnel en radiothérapie, études pronostiques, prédictives). Les plus utilisées sont les méthodes de seuillage en raison de leur simplicité d'exécution. Le seuil peut être fixe ou proportionnel à la SUVmax.

- Méthode basée sur un seuil fixe de valeur de SUVmax

Cette technique a l'avantage d'être simple dans son utilisation et sa mise en œuvre. Une valeur seuil de 2.5 a été proposée dans la littérature pour différencier les tumeurs malignes des fixations « bénignes » pulmonaires (41). Tous les pixels ayant une valeur supérieure à 2.5 sont alors considérés comme appartenant à la lésion. A noter que ce seuil de 2.5 a été évalué de manière empirique dans une étude portant sur la caractérisation de nodules pulmonaires (41) et qu'une autre valeur peut s'avérer plus juste en fonction de la pathologie. Cette méthode possède néanmoins deux principales limites. D'une part la non-reproductibilité du SUV d'un examen à un autre puisqu'il est influencé par de nombreux paramètres (reconstructions, effet de volume partiel, mouvements physiologiques, glycémie) et d'autre part sa tendance à surestimer les volumes lorsque le bruit de fond péri-tumoral est élevé (incluant des voxels voisins dont la captation est physiologique).

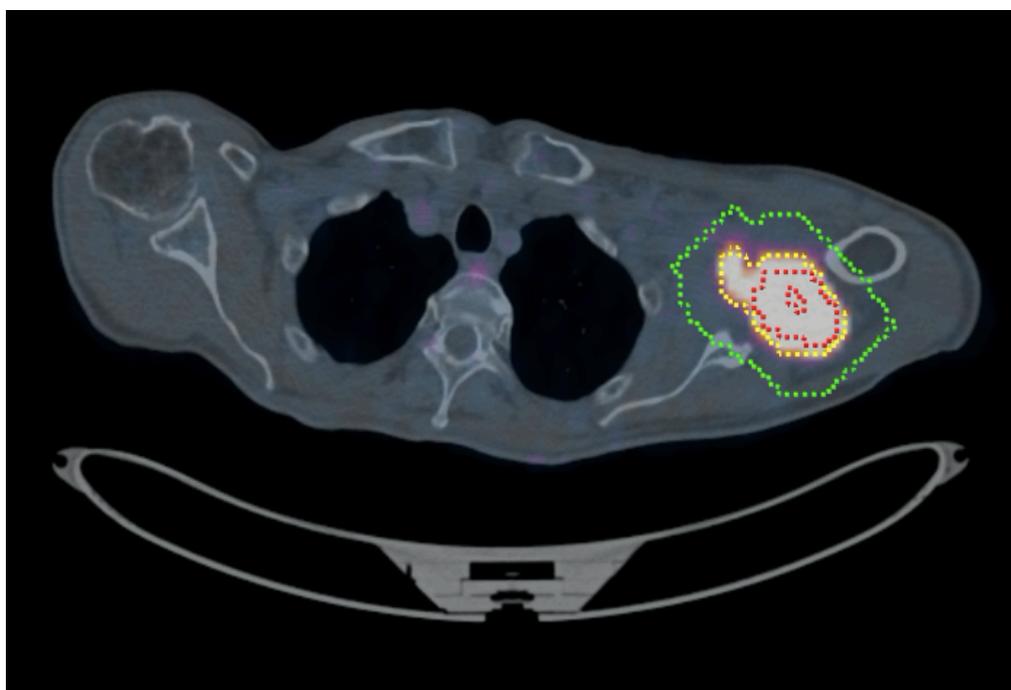
- Méthode basée sur un pourcentage fixe de SUVmax

Cette méthode est souvent utilisée comme référence lors de comparaisons de nouvelles méthodes de segmentation en TEP. Elle est très simple d'utilisation puisqu'elle ne nécessite que la définition d'un volume d'intérêt (VOI) autour de la tumeur. Elle applique ensuite un seuil fixe dont la valeur est égale à un pourcentage donné du SUV max rencontré dans le volume. Ce seuil varie de 40 à 50 % selon les études. Le seuil de 40 % est largement utilisé en pratique clinique, des travaux ayant montré que pour des lésions très fixantes, cette valeur de 40 % mène à une corrélation significative avec les volumes issus des données morphologiques TDM d'après les travaux de Erdi et al (42). En revanche, elle peut surestimer le volume des lésions

à faible SUV max, particulièrement pour les petits volumes. Pour les LNH et LH, les recommandations européennes ont validé le seuil de 41 % du SUV max (43). Celui-ci est le résultat d'études sur fantômes avec une validation sur quarante patients montrant la meilleure concordance entre les volumes mesurés et réels, ainsi qu'une meilleure reproductibilité inter-observateur lors des mesures.

- Méthode basée sur l'application d'un seuillage adaptatif

Elle repose sur le principe de l'existence d'une relation entre le rapport signal/bruit (S/B) et le seuil optimal. L'établissement de cette relation nécessite une calibration via l'utilisation de fantômes sphériques de différents volumes et d'activité croissante de FDG permettant le calcul des différents rapports S/B. Une recherche itérative du seuil optimal permet d'obtenir un volume TEP au plus proche du volume réel. Ces méthodes offrent des résultats satisfaisants mais elles sont plus utilisées en recherche qu'en routine clinique, compte tenu de leur caractère contraignant lié à la calibration (temps humain, temps machine, activité non négligeable de FDG). De plus, elle n'est pas implémentée sur l'ensemble des consoles de traitement d'images.



**Figure 12 : Exemples de segmentation volumique : en vert, le volume d'intérêt ; en jaune, le seuillage adaptatif ; en rouge, le seuillage à 40% de la SUVmax.**

- **Le Total Lesion Glycolysis (TLG)**

Le Total Lesion Glycolysis (TLG), exprimé en gramme (g) est un paramètre métabolique tenant compte à la fois du volume métabolique tumoral, et de son activité. Il est défini comme le produit, pour chaque lésion, du volume métabolique et de la SUV moyenne dans le volume défini ( $TLG = MTV \times SUV_{mean}$ ) ; et reflète l'activité glycolytique de la lésion. Le TLG total est défini comme la somme des TLG de l'ensemble des lésions tumorales. Comme le SUV, on peut considérer qu'une variation de TLG supérieure à un seuil indique une modification significative du métabolisme de la tumeur entre deux examens. Il a été utilisé pour la première fois en 1999 par l'équipe de Larson (44) dans une série de 41 patients atteints de cancers pulmonaires, oesophagiens, rectaux et gastriques, apparaissant comme un marqueur plus fiable et reproductible pour évaluer la réponse thérapeutique que le SUV max qui ne met en évidence que le voxel le plus hypermétabolique. D'une manière générale, on considère le TLG comme un reflet de la masse de cellules actives.

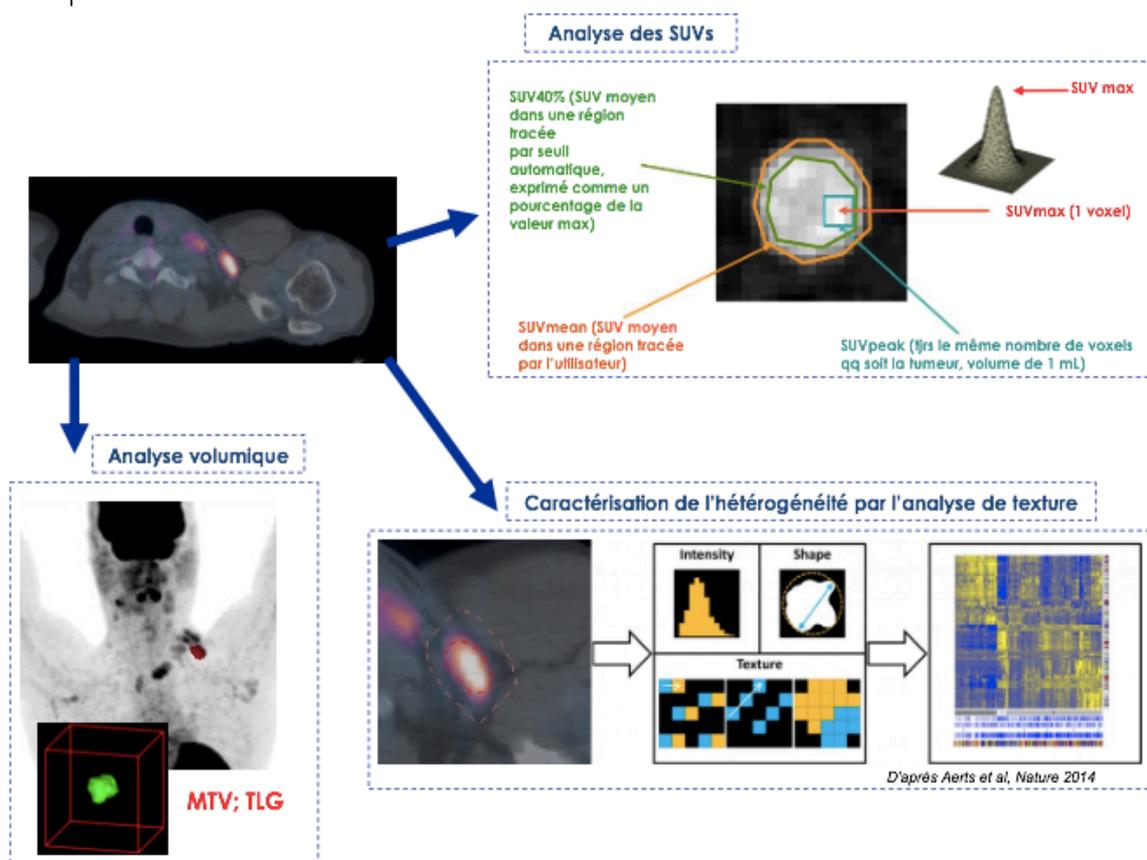


Figure 13 : Extraction d'indices semi-quantitatifs des images TEP (45).

## 5- TEP-18FDG et MELANOME

Aujourd'hui la TEP-TDM au 18FDG bénéficie d'une place importante dans la prise en charge du mélanome. Elle est indiquée dans le bilan d'extension des mélanomes à haut risque

métastatique à distance, avec atteinte ganglionnaire macroscopique et/ou métastatique connue, dans les mélanomes métastatique connu, et au bilan d'extension du mélanome cutané en récurrence ganglionnaire ou à distance.

Il n'existe pas de biomarqueurs pertinents à ce jour permettant de stratifier le risque évolutif de la maladie chez les patients porteurs d'un mélanome de haut stade. La TEP-TDM au 18FDG pourrait devenir un biomarqueur présentant un intérêt avant mise en place du traitement dans cette maladie. Identifier précocement l'éventuel bénéfice des nouvelles thérapies du mélanome avant une réponse clinique objective présente également un intérêt afin de guider au mieux la prise en charge. Ces nouvelles thérapies ont introduit des nouveaux profils de réponse et l'imagerie morphologique et fonctionnelle tente aujourd'hui d'identifier ces réponses afin de devenir des biomarqueurs pronostiques, prédictifs, et reproductibles.

## A- Bilan initial

### 1- Mélanomes de stade I et II

La TEP était proposée aux patients atteints d'un mélanome stade I ou II pour le bilan initial locorégional et à distance avant prise en charge reposant sur la reprise d'exérèse et l'application de la procédure du ganglion sentinelle dans les études suivantes. Un grand nombre de ces études étaient prospectives et ont utilisé, dans la plupart des cas, la TEP seule et plus récemment la TEP-TDM (46), (47), (48) ou les deux (49), (50). La sensibilité de la TEP dans le bilan locorégional au stade I et II était faible, comprise entre 0 % et 15 %, et la VPP était également faible mais surtout très variable, allant de 0 % à 100 %. Ces résultats sont expliqués par un risque limité d'atteinte ganglionnaire microscopique avec 20 % à 25 % de ganglions sentinelles positifs pour des mélanomes de Breslow supérieur à 1 mm et un très faible risque à ce stade d'atteinte à distance macroscopique. Dans la plupart des études, la TEP ne montrait pas de métastases à distance chez la totalité des patients. L'arrivée de la TEP-TDM aurait dû améliorer la sensibilité de la méthode mais la comparaison de la TEP seule à la TEP-TDM n'a pas montré un avantage très significatif dans le bilan initial des patients en stade I-II (47), (49), (48). L'étude de Veit Haibach et al. (49) portant sur 56 patients (39 patients stade I-II) évalués par TEP ou TEP-TDM et TDM dans l'indication du bilan d'extension initial après exérèse du mélanome primitif montrait une sensibilité de 38 % de la TEP-TDM versus 38 % de la TEP seule versus 23,1 % de la TDM dans le bilan d'extension ganglionnaire et de 42 % versus 33 % versus 25 % respectivement dans le bilan des métastases à distance, sans différence significative entre les trois méthodes.

Ces données de la littérature suggèrent donc que dans le bilan des lésions initiales de mélanome de stade I-II, l'examen TEP-TDM au FDG n'a pas de valeur ajoutée à la technique du ganglion sentinelle en raison d'une sensibilité limitée pour les micro-métastases

ganglionnaires et compte tenu du risque de faux positifs. De plus, le risque métastatique chez ces patients est inférieur à 5 %, même chez les patients à plus haut risque mais localisé (Breslow > 4 mm ou mélanome ulcéré).

## 2- Mélanomes de stade III et IV

Les mélanomes de stade III et IV se divisent en plusieurs sous-groupes bien distincts quant à la place de la TEP-TDM au FDG.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée dans le bilan de stadification initiale chez les patients atteints d'un mélanome en stade IIIA micrométastatique subclinique (mélanome non ulcéré avec ganglion sentinelle positif).

Dans le bilan d'extension initial en cas de mélanome à haut risque métastatique à distance, avec atteinte ganglionnaire macroscopique et/ou métastatique connu (stade IIIB-C et IV) et bilan d'une récurrence, une méta-analyse de 2014 a regroupé les études publiées évaluant la performance de la TEP dans la détection des métastases à distance chez les patients atteints d'un mélanome stade III, incluant un total de 623 patients. La sensibilité de la TEP a été calculée à 89,4 % avec une spécificité de 88,78 % (51). Une étude a comparé la TEP-TDM à la TEP seule et à la TDM non injectée de la TEP dans le bilan d'extension chez 250 patients en stade I-IV (52). Dans cette étude, la TEP était effectuée pour évaluation thérapeutique, suspicion de récurrence et suivi chez 70 % des patients et seulement chez 30 % des patients pour bilan d'extension initial. La TEP-TDM a montré une sensibilité de 98,7 % contre 88,8 % et 69,7 % pour la TEP seule et la TDM non injectée respectivement.

Dans cette indication, les données de la littérature montrent que l'examen de TEP au FDG est un examen sensible dans le bilan d'extension des patients porteurs de mélanome avec localisation ganglionnaire et risque métastatique à distance élevé (stade III B-C AJCC) ou dans le bilan d'extension chez les patients en stade IV AJCC connu ; ainsi que dans le bilan d'extension du mélanome cutané en récurrence ganglionnaire ou à distance.

## B- Surveillance

Concernant la surveillance, une méta-analyse de 2011 a porté sur 74 études dont 34 évaluant les performances techniques de l'échographie, du TDM, de la TEP au 18FDG et de la TEP-TDM au 18FDG dans le suivi de patients avec mélanome de tout risque (53). La qualité globale des études retenues a été évaluée comme moyenne par les auteurs selon le score QUADAS (Distribution of Quality assessment of Diagnostic Accuracy Studies) et ces études

ne comprenaient pas une comparaison directe entre les différentes méthodes chez les mêmes patients. Avec ces limitations, cette méta-analyse a toutefois montré que, pendant le suivi, l'échographie paraissait être l'examen de choix pour la détection de maladie ganglionnaire locorégionale avec une sensibilité de 96 % (vs 61 % pour la TDM, 87 % pour la TEP et 65 % pour la TEP-TDM) et une spécificité de 99 % (vs 97 % pour la TDM, 98 % pour la TEP et 99 % pour la TEP-TDM), avec une grande variabilité des résultats entre les études. En revanche, pour la détection de métastases à distance, la TEP-TDM a montré une sensibilité de 86 % (vs 63 % pour la TDM et 82 % pour la TEP seule) et une spécificité de 91 % (vs 78 % pour la TDM et 83 % pour la TEP seule).

Dans le suivi, l'utilisation de la TEP n'est pas standardisée et la modification de la prise en charge est moindre chez les patients à bas risque de récurrence ou de métastases à distance (stade I à IIIA) en rémission surveillée par TEP. De nouvelles études doivent encore être conduites pour préciser la place de la TEP-TDM au 18FDG dans le suivi des patients asymptomatiques. En revanche, chez les patients à haut risque de métastases à distance (IIIB-C), symptomatique, la TEP-TDM au 18FDG peut être utilisée pour détecter l'apparition de métastases à distance.

### C- Évaluation thérapeutique

La place de la TEP-TDM au 18FDG dans l'évaluation thérapeutique a été évoquée mais les études disponibles sont encore limitées, notamment chez les patients sous immunothérapie. L'efficacité des nouvelles thérapies comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie ouvre un nouveau champ d'investigation.

#### 1- L'immunothérapie, nouveau traitement, nouveaux profils de réponses.

L'émergence des nouvelles thérapeutiques, en particulier l'immunothérapie, a modifié les standards d'évaluation thérapeutique. Le mode d'action de ces nouvelles thérapeutiques induit de nouveaux profils de réponse, différents de ceux observés avec les thérapeutiques conventionnelles (Figure 14).

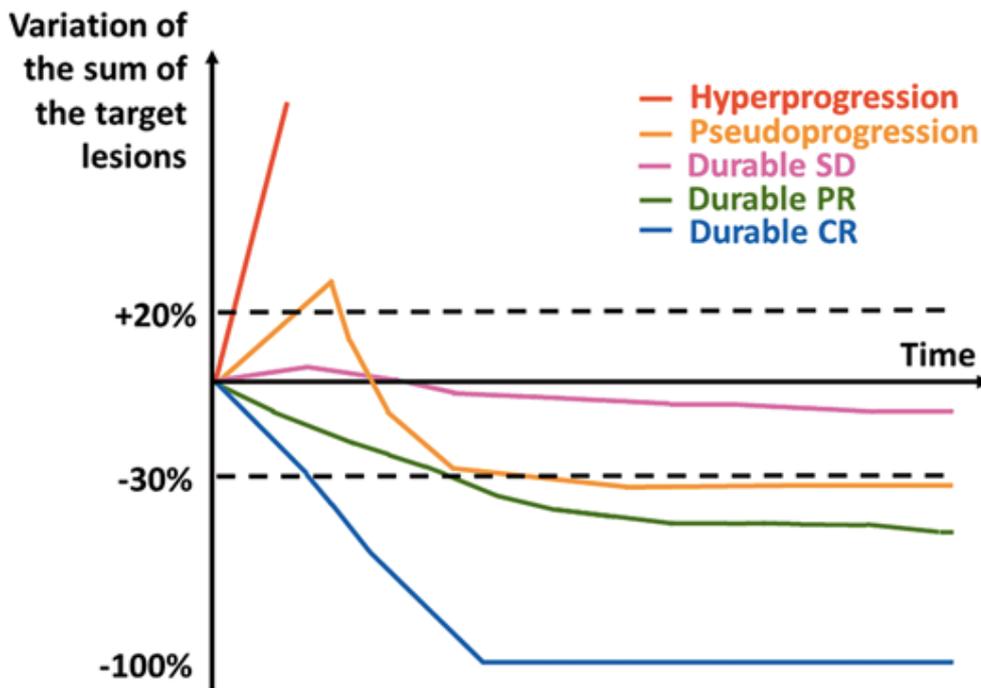


Figure 14: Profils de réponse sous immunothérapie (54).

La pseudo-progression se définit comme une majoration transitoire du volume des lésions cibles. Les explications biologiques possibles de ce modèle atypique de réponse comprennent la croissance continue de la tumeur jusqu'à ce qu'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace se produise, et l'infiltration transitoire de cellules immunitaires dans le lit tumoral menant à une augmentation artificielle de la charge de la tumeur. Cette dernière hypothèse a été confirmée par des biopsies tumorales de patients atteints de mélanome traités par l'ipilimumab montrant des réactions inflammatoires aiguës (55). Ce profil de réponse concernerait 5 à 8% des patients sous anti-PD-1 pour un mélanome métastatique (56).

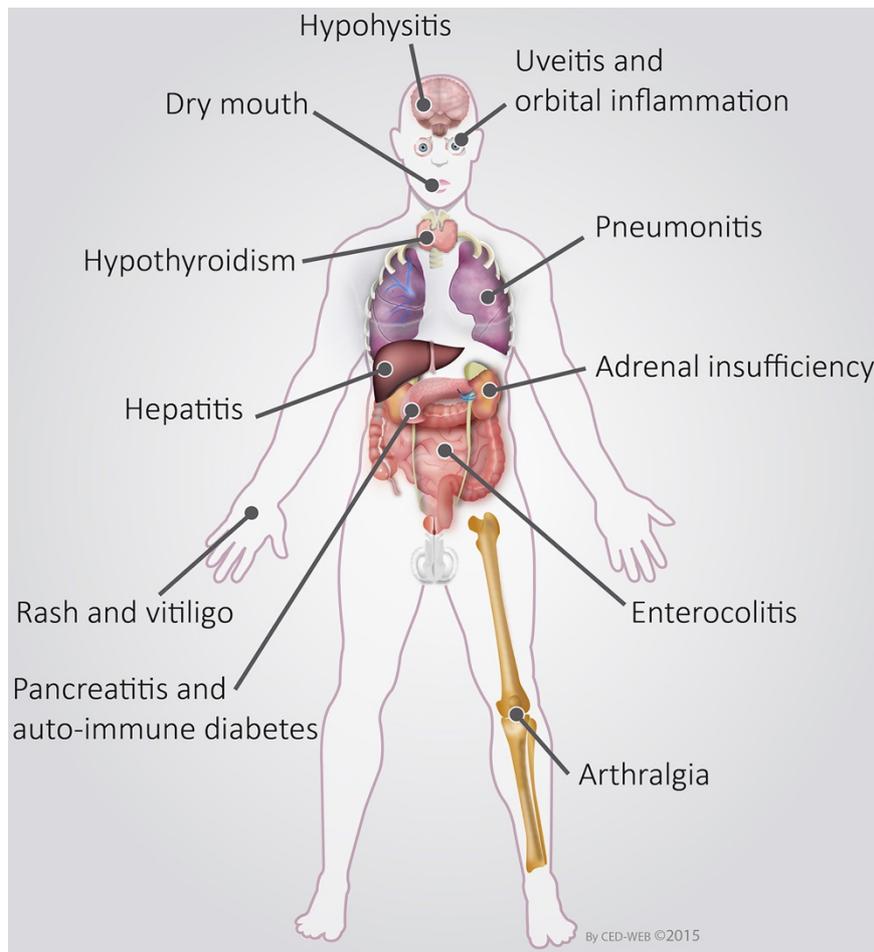
Le concept d'hyperprogression a été signalé pour la première fois dans des études rétrospectives de patients traités par immunothérapie (57), fondées sur des observations cliniques de patients dont la maladie semblait croître plus rapidement après le début de l'immunothérapie. Les données biologiques expliquant ce phénomène mettent en avant le rôle potentiel de l'immunité innée. L'anticorps anti-PD-1 pourrait interagir avec les macrophages associés aux tumeurs favorisant la croissance tumorale, et éventuellement la propagation de la maladie (58). Ce phénomène est observé dans différents types de cancers, préférentiellement dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (59), ainsi que des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (60) ; mais également dans les mélanomes, de l'ordre de 4 à 9% selon les études (57).

Il n'existe pas de définition précise du profil « réponse durable ». Des patients ont présenté pendant leur suivi une maladie stable ou une réponse partielle, perdurant dans le

temps, parfois même après l'arrêt de l'immunothérapie, en rapport avec une efficacité anti-tumorale (54).

L'immunothérapie peut poser des problèmes de tolérance chez certains patients, avec l'apparition d'effets indésirables des immunothérapies : les irAEs (Immune Reactive Adverse Events) (61). Au premier rang de ceux-ci, on retrouve les effets sur le système gastro-intestinale, suivi des effets sur le système endocrinien (Figure 15). La survenue des irAEs serait corrélée à une meilleure réponse thérapeutique dans plusieurs entités néoplasiques, dont les mélanomes. D'après l'étude rétrospective de Bronstein et al., portant sur 119 patients traités pour un mélanome métastatique par anti-CTLA-4, a montré que des manifestations radiologiques, y compris les captations à la TEP-TDM au 18-FDG liées à la toxicité du traitement, étaient présentes chez 16,8 % de patients avec une corrélation entre la présence de ces manifestations et la réponse au traitement ; mais cette hypothèse doit être encore explorée et vérifiée dans le cadre d'études prospectives (62). L'augmentation précoce du nombre de lymphocytes périphériques pourrait également servir de biomarqueur pour prédire l'apparition d'irAEs induite par le Nivolumab (63).

Ces irAEs ne sont pas à négliger, et sont à connaître lors des bilans d'évaluation thérapeutique ; en effet, l'apparition des irAEs n'est pas à considérer comme des nouvelles lésions, en faveur d'une progression de la maladie.



**Figure 15: Spectre clinique des "Immune Related Adverse Events" (61)**

## 2- Réponse apportée par l'imagerie morphologique

Les critères d'évaluation thérapeutique des cancers par l'imagerie morphologique pour les tumeurs solides, résumés dans le tableau 6, sont les critères WHO (64), puis les critères RECIST (65), révisés en 2009 pour aboutir aux critères RECIST 1.1 (66), habituellement utilisés.

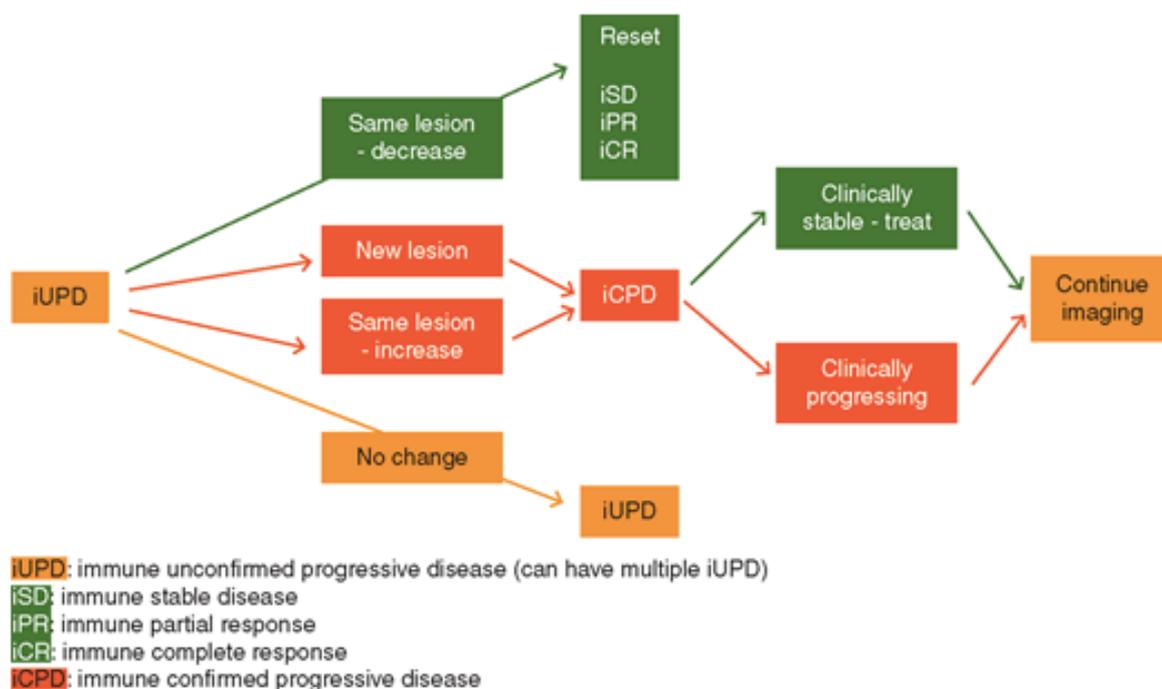
Ces critères n'étant pas adaptés aux nouveaux profils de réponse aux immunothérapies, des nouveaux critères d'évaluation morphologique dédiés à l'évaluation de l'immunothérapie ont été proposés : les critères Immune-Related Response Criteria (irRC) (67), puis les critères irRECIST (68) et enfin les critères iRECIST (69). Ils permettent de tenir compte des progressions initiales liées au mécanisme d'action de ces traitements.

	WHO	IrRC	RECIST 1.0	RECIST 1.1	IrRECIST	iRECIST
<b>Definition of target</b>	No minimum lesion size; should be measurable in two dimensions	No minimum lesion size; should be measurable in two dimensions	>10 mm in long-axis	>10 mm in long-axis for non-nodal lesions and >15 mm in short-axis for lymph nodes	>10 mm in long-axis for non-nodal lesions and >15 mm in short-axis for lymph nodes	>10 mm in long-axis for non-nodal lesions and >15 mm in short-axis for lymph nodes
<b>Max. no. of targets</b>	N/A	15 (10 visceral + 5 cutaneous)	10	5	5	5
<b>No. of targets per organ</b>	N/A	5	5	2	2	2
<b>Tumour burden</b>	SPD	SPD	SLD	SOD (short-axis for lymph nodes)	SOD (short-axis for lymph nodes)	SOD (short-axis for lymph nodes)
<b>No. of new lesions</b>	N/A	15 lesions in total (10 visceral + 5 cutaneous), 5 per organ	N/A	N/A	5 lesions in total (2 per organ)	5 lesions in total (2 per organ)
<b>Size</b>	N/A	≥5 × 5 mm	N/A	N/A	≥10 mm in long-axis (15 mm short-axis for lymph nodes)	≥10 mm in long-axis (15 mm short-axis for lymph nodes)

irRC, immune-related response criteria; irRECIST, immune-related RECIST; Max, maximum; No, number; N/A, not applicable; RECIST, Response Valuation Criteria in Solid Tumours; SLD, sum of long-axis diameters; SOD, sum of diameters; SPD, sum of products of perpendicular diameters; WHO, World Health Organization.

**Tableau 6:** Comparaison entre les critères morphologiques de réponse, conventionnels et adaptés à l'immunothérapie (70).

Ces différents critères ont introduit la notion nouvelle de « progression non confirmée » en guise et place de la progression habituellement définie, recommandant la réalisation d'un nouveau contrôle 6 à 8 semaines plus tard pour une meilleure caractérisation de la réponse et notamment pour différencier la pseudo-progression tumorale d'une réelle progression de la maladie. Les critères iRECIST ont également introduit la nécessité de considérer le statut clinique en plus de la réponse en imagerie pour caractériser la réponse thérapeutique (Figure 16).



**Figure 16: Concept de « immune unconfirmed progressive disease » (iUPD) dans la classification iRECIST (54)**

La réponse au traitement est donc évaluée après plusieurs mois de traitement, afin de ne pas interpréter une pseudo-progression liée à l'infiltration de la tumeur par les lymphocytes comme une véritable progression, et in fine de ne pas arrêter le traitement chez un patient qui pourrait en tirer un bénéfice.

### 3- Réponse apportée par l'imagerie fonctionnelle

La TEP au 18FDG est une modalité d'imagerie couramment utilisées et recommandées pour l'évaluation thérapeutique des tumeurs hématologiques (71) mais également pour l'évaluation thérapeutique des tumeurs solides.

En 1999, Young et al. (72) ont proposé les premiers critères d'évaluation thérapeutique en TEP au 18FDG, les critères EORTC, puis en 2009 sont apparus les critères PERCIST (73),

enfin, en 2017, l'hypothèse de critères PERCIST 1.1 (74) a vu le jour. Ces critères constituent à ce jour les méthodes validées pour l'évaluation thérapeutique des tumeurs solides. Cependant, les critères EORTC comme les critères PERCIST ne prennent pas en compte les particularités de l'immunothérapie et n'intègrent donc pas les notions de pseudo-progression tumorale, d'irAEs ou encore le statut clinique du patient d'où l'intérêt d'adapter ces critères d'évaluation comme l'imagerie morphologique l'a fait.

Plus récemment sont apparus des nouveaux critères, essayant de répondre à la problématique posée par les profils de réponse à l'immunothérapie des tumeurs solides.

	<b>EORTC</b>	<b>PERCIST</b>	<b>iPERCIST</b>	<b>PECRT</b>	<b>PERCMT</b>		
<b>Complete response (CR)</b>	Complete resolution of FDG uptake	Disappearance of all metabolically active tumours	Disappearance of all metabolically active tumours	RECIST 1.1 (disappearance of all target lesions; reduction in short axis of target lymph nodes to <1 cm; no new lesions)	Clinical benefit	Complete resolution of all preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions; no new <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions	Clinical benefit
<b>Partial response (PR)</b>	Minimum reduction of $\pm 15-25\%$ in tumour SUV after one cycle of chemotherapy, and $>25\%$ after more than one treatment cycle	Decline in SUV <sub>peak</sub> by 0.8 unit ( $>30\%$ ) between the most intense lesion before treatment and the most intense lesion after treatment	Decline in SUV <sub>peak</sub> by 0.8 unit ( $>30\%$ ) between the most intense lesion before treatment and the most intense lesion after treatment	RECIST 1.1 (decrease in target lesion diameter sum $>30\%$ )	Clinical benefit	Complete resolution of some preexisting <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions. No new, <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions.	Clinical benefit
<b>Stable disease (SD)</b>	Increase in SUV of less than 25% or a decrease of less than 15%	Does not meet other criteria	Neither PD or PR/CR	- Change in SUV <sub>peak</sub> of the hottest lesion of $>15\%$ - Change in SUV <sub>peak</sub> of the hottest lesion of $\leq 15\%$	Clinical benefit	Neither PD or PR/CR	Clinical benefit
<b>Progressive disease (PD)</b>	Increase in tumour FDG uptake of $>25\%$ ; increase in maximum tumour of $>20\%$ ; new metastases	Increase in SUV <sub>peak</sub> of $>30\%$ or the appearance of a new metabolically active lesion	$\geq 30\%$ increase in FDG SUV <sub>peak</sub> or advent of new <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions (UPMD) Need to be confirmed by a second PET at 4-8 weeks later (CPMD); if progression is followed by PMR or SMD, the bar is reset. Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after UPMD	RECIST 1.1 (increase in target lesion diameter sum of $>20\%$ and at least 5 mm or new lesions)	No clinical benefit	Four or more new lesions of $<1$ cm in functional diameter or three or more new lesions of $>1.0$ cm in functional diameter or two or more new lesions of more than 1.5 cm in functional diameter	No clinical benefit

*EORTC*, European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; *PERCIST*, PET Response Criteria in Solid Tumors ; *PECRT*, PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy (combined RECIST 1.1 and PERCIST) ; *PERCMT*, PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy ; *SUV*, standardized uptake value ; *SUL*, SUV normalized by lean body mass.

**Tableau 7:** Comparaison entre les critères fonctionnels proposés de réponse à l'immunothérapie (75).

Les principales études s'intéressant à l'évaluation thérapeutique des mélanomes et des cancers pulmonaires non à petites cellules sous immunothérapie par TEP-TDM au 18FDG sont regroupées dans le tableau 8 d'après la publication de Aide et al.(75), à laquelle les dernières études en dates ont été ajoutées.

Une grande disparité est présente dans ces études, pour la sélection des populations, le caractère rétrospectif ou prospectif et surtout dans les critères d'évaluation de l'imagerie fonctionnelle.

Sachpekidis et al. ont évalué chez 22 patients métastatiques la réponse au traitement par Ipilimumab par TEP-TDM au 18FDG après deux cycles et après quatre cycles de traitement. L'évaluation précoce par TEP a permis de prédire la progression de maladie chez 13/15 patients, la stabilité chez 5/5 patients, mais n'a pas permis d'identifier la réponse chez deux patients qui présentaient une pseudo-progression lors de l'évaluation après deux cycles mais une réponse partielle après quatre cycles (76). En revanche, l'évaluation précoce par TEP était corrélée avec la survie sans progression et la survie globale, avec une différence significative entre les patients en progression et les patients avec stabilité de la maladie. Kong et al. (77) ont montré dans une étude prospective que les patients en réponse partielle et en maladie stable lors de l'évaluation TDM étaient en réponse métabolique complète selon les critères de Deauville (78), validés dans le lymphome et qui comparent la captation résiduelle à celle des bruits de fond « physiologique » du médiastin et du foie. Dans cette étude, les TEP étaient considérées comme positives lorsque la captation résiduelle était supérieure au bruit de fond médiastinal.

Cho et al. (79) ont proposé les critères PECRIT, basés sur la meilleure réponse obtenue selon les critères RECIST 1.1, irRC, PERCIST, et EORTC afin d'obtenir la BOR (Best Overall Response) et déterminer la valeur prédictive de l'imagerie. La comparaison des méthodes d'évaluation thérapeutique démontrait que l'association RECIST1.1 et PERCIST était la plus pertinente.

Anwar et al. (80) lors de l'évaluation de fin de traitement, et Sachpekidis et al.(81) lors de l'évaluation précoce à 2 cures introduisaient les critères PERCIMT prenant en compte la taille et le nombre de nouvelles lésions pour caractériser la progression de la maladie, ont montré une meilleure valeur prédictive de la réponse que les critères EORTC.

Ito et al. (82) ont utilisé les critères PERCIST dans leur étude rétrospective sur 60 patients atteints de mélanome et recevant de l'Ipilimumab. Ils ont comparé les résultats des évaluations thérapeutiques de chacun des patients avec les critères PERCIST classiques, mais également avec des critères PERCIST hybrides en sommant la SUV moyenne de 5 lésions et en modifiant les seuils de progression métabolique. L'évaluation de la réponse tumorale à l'Ipilimumab par PERCIST après la fin du traitement était significativement corrélée à la survie des patients atteints de mélanome avancé. De légères modifications de PERCIST

notamment sur la définition de la progression métabolique ont permis d'améliorer encore la valeur pronostique du TEP TDM au 18FDG. Ces résultats sont encourageants pour l'utilisation de la TEP TDM au 18FDG pour évaluer la réponse tumorale à l'Ipilimumab dans la recherche et la pratique clinique.

Tan et al.(83) ont montré dans une étude rétrospective sur 104 patients atteints de mélanome traités par anti-PD-1 +/- anti-CTLA-4 que seule une faible proportion (28%) de patients présente une réponse complète à 1 an sur l'évaluation scanographique selon RECIST. Dans cette étude, 28% des patients étaient en réponse partielle, 6% en maladie stable. Il est intéressant de noter que 68% des patients en RP selon RECIST étaient en réponse métabolique complète sur les données de la TEP-TDM au 18FDG, réponse métabolique complète confirmée sur le suivi à long terme (suivi médian de 14,5 mois) pour 96% des patients. Ces résultats suggèrent l'intérêt potentiel de la TEP-TDM au 18FDG pour le suivi thérapeutique et notamment pour aider à guider l'arrêt du traitement.

Ces différentes études démontrent la pertinence de la TEP au 18FDG pour l'évaluation thérapeutique des tumeurs solides et plus particulièrement du mélanome traitées par immunothérapie. Néanmoins, les différentes études sont hétérogènes :

- Prospectives ou rétrospectives,
- Réalisation de l'évaluation thérapeutique précoce, intermédiaire ou en fin de traitement,
- Thérapeutiques différentes (Ipilimumab le plus souvent),
- Critères d'interprétation variés et non standardisés (RECIST, irRC, EORTC, PERCIST...).

Study	No. of patients	Type of study	Tumour	Treatment	Response criteria	Time of evaluation	Results
Sachpikidis et al.	22	Prospective	Melanoma	Ipilimumab	EORTC	2 cycles and 4 cycles	Early metabolic response is predictive of final outcome
Kong et al.	27	Prospective	Melanoma	pembrolizumab + nivolumab	Visual analysis using Deauville Score	median of 15.2 months after starting treatment	47% of patients with PR or SD on CT were CMR in PET
Cho et al.	20	Prospective	Melanoma	Ipilimumab + nivolumab BMS 936559	RECIST, irRC, EORTC, PERCIST	4 weeks and end of treatment	PERCIST criteria adapted from RECIST and PERCIST with the consideration of clinical status give the best accuracy to predict response
Kaira et al.	24	Prospective	NSCLC	Nivolumab	RECIST versus PERCIST	1 months after beginning of nivolumab	Metabolic response associated with therapeutic response and survival
Anwar et al.	41	Prospective	Melanoma	Ipilimumab	PERCMT criteria based on RECIST + appearance of new lesions + clinical status	End of treatment	A cut-off of four newly emerged <sup>18</sup> F-FDG-avid lesions on posttherapy PET/CT gives a reliable indication of treatment failure
Sachpikidis et al.	41	Retrospective PET analysis	Melanoma	Ipilimumab	PERCMT criteria	2 cycles	PERCMT criteria provides a more sensitive predictor of final clinical response than EORTC criteria
Tan et al. 2018	104	Retrospective	Melanoma	Nivolumab, pembrolizumab, combination: Nivolumab+ipilimumab, Pembrolizumab + ipilimumab	RECIST and modified EORTC criteria	Patients not progressive 1 year after initiation of treatment	PFS from the 1-year landmark was not statistically different in patients with CR on CT compared with PR/SD whereas PFS was significantly difference in patients with CMR on PET compared with
Ito et al. 2019	60	Retrospective	Melanoma	Ipilimumab	im PERCIST5	End of treatment	In responders and nonresponders, the 2-y OS was 66% versus 29% for imPERCIST5 (P = 0.003). In patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab, tumor response according to PERCIST was associated with OS.

**Tableau 8:** Principales études d'évaluation thérapeutique par TEP-TDM au 18FDG des néoplasies solides sous immunothérapie.

## D- Valeur pronostique de la TEP

Dix études ont évalué spécifiquement l'impact pronostique de la TEP au FDG chez les patients atteints de mélanome (84), (85), (86), (87), (88), (89), (90), (91), (92), (93). La présence de métastases fixant en TEP paraissait être un facteur de mauvais pronostic. Une étude a décrit une survie à 2 ans de 56 % pour les patients avec découverte de métastases inconnues à la TEP lors du bilan initial versus 84 % pour les patients avec TEP négative en dehors de la localisation primitive et des métastases ganglionnaires connues, dans une cohorte de 70 patients atteints de mélanome de stade III (86).

Une autre étude a rapporté une survie à 5 ans de 38 % versus 80 % chez les patients avec respectivement TEP positive et TEP négative et retrouvé la fixation en TEP comme facteur pronostique indépendant en analyse multivariée en association avec le TNM (85). Niebling et al., dans leur étude portant sur 252 patients avec un mélanome en stade III, ont montré que la positivité de l'association entre TEP et TDM était le facteur pronostique le plus important en termes de Melanoma Specific Survival (MSS) à 5 ans, étant respectivement de 47,6 % chez les patients avec TEP et TDM négatives et de 16,9 % chez les patients avec TEP et TDM positives (92).

Une étude a rapporté une survie moindre chez les patients avec TEP positive et une PS100B augmentée. La survie à 2 ans de 100 % chez les patients avec marqueurs élevés mais TEP négative passait à 52 % chez les patients avec PS100B augmentée et TEP positive (94). L'étude de Essler et al., conduite sur 125 patients, a montré que la positivité de la TEP multipliait par 17 fois le risque de décès, alors que les LDH élevées augmentaient le risque de 6,1, la PS100B élevée l'augmentait de 6,5 et le taux de MIA élevé de 4,2 (87).

Bastiaannet et al., en 2006, ont montré que la SUVmean semblait être un facteur pronostique indépendant de survie sans progression en analyse multivariée (84). La survie sans progression était significativement augmentée chez les patients avec une fixation faible des métastases ganglionnaires comparativement aux patients avec une fixation intense (SUVmean: seuil à 5,2). Ces résultats ont été confirmés par une étude plus récente du même groupe (90) avec une survie sans progression à 5 ans de 41 % pour les patients avec une SUV moyenne basse et de 23 % pour les patients avec une SUV moyenne plus élevée (90). En revanche, la SUVmean ne paraissait pas être corrélée à la survie globale, mais le nombre de lésions FDG positives paraissait être un autre facteur de mauvais pronostic (84)(87)(90).

Une étude a montré une corrélation entre la SUVmax du primitif et le risque de récurrence précoce chez un nombre limité de patients (88) avec notamment une valeur de SUVmax plus élevée pour les mélanomes ulcérés. Une autre étude évaluant 62 patients n'a pas confirmé la valeur pronostique de la SUV moyenne initiale mais les patients avaient une maladie moins avancée par rapport à l'étude précédente. Cette étude a confirmé la valeur pronostique de la

PS100B en termes de survie sans progression ; les valeurs ne paraissaient pas corrélées avec les valeurs de SUV moyenne. (89).

Les études précédentes étaient faites sur des populations de patients qui ne bénéficiaient pas encore d'immunothérapie. Seulement trois études ont évalué la pertinence pronostique de la TEP-TDM au 18FDG chez des patients porteurs de mélanomes traités par immunothérapie :

Une étude rétrospective récente portant sur 41 patients porteurs de mélanomes tous stades confondus, chez qui l'immunothérapie n'était pas systématique, a montré que des paramètres évalués sur la tumeur primitive comme le MTV (metabolic tumor volume) et la TLG (total lesion glycolysis) pouvaient être utiles pour stratifier la probabilité de récurrence et de décès spécifique au mélanome, et un TLG élevé a été identifié comme étant le meilleur marqueur prédictif de mortalité spécifique des mélanomes (93).

Ito et al.(95) en 2018 ont montré dans une étude rétrospective sur 142 patients porteurs de mélanomes métastatiques traités par Ipilimumab que le MTV total  $\geq 26,85$  apparaît être un facteur pronostique indépendant, et une combinaison à des facteurs pronostiques cliniques pourrait permettre de sélectionner les patients bénéficiant d'une immunothérapie, notamment un âge  $< 75$  ans, l'absence de métastase cérébrale, et l'absence de thérapie antérieure.

Sanli et al. (96) dans une étude rétrospectives sur 34 patients porteurs de mélanomes métastatiques traités par immunothérapie (23 en première ligne, 11 en seconde ligne) mettent également en évidence une valeur pronostiques péjorative d'un TLG  $\geq 61,68$  sur la survie globale, cependant l'analyse statistique ne permet pas d'établir clairement la méthode utilisée pour donner ces résultats.

Seban et al. (97) dans une étude rétrospectives sur 55 patients porteurs de mélanomes métastatiques traités par anti-PD-1 mettent également en évidence une valeur pronostiques péjorative sur la PFS et l'OS d'un MTV total élevé ( $>25 \text{ cm}^3$ ) en utilisant la valeur médiane en tant que seuil.

## PARTIE III – ÉTUDE CLINIQUE

### 1- OBJECTIFS

Ce travail de thèse avait pour objectif d'étudier la valeur pronostique des paramètres métaboliques extraits des TEP-TDM au 18FDG effectuées dans le cadre du bilan pré-thérapeutique de patients porteurs de mélanomes métastatiques éligibles à une immunothérapie. La valeur prédictive des paramètres métaboliques sur l'obtention d'une réponse complète dans le cadre du suivi thérapeutique a également été évaluée.

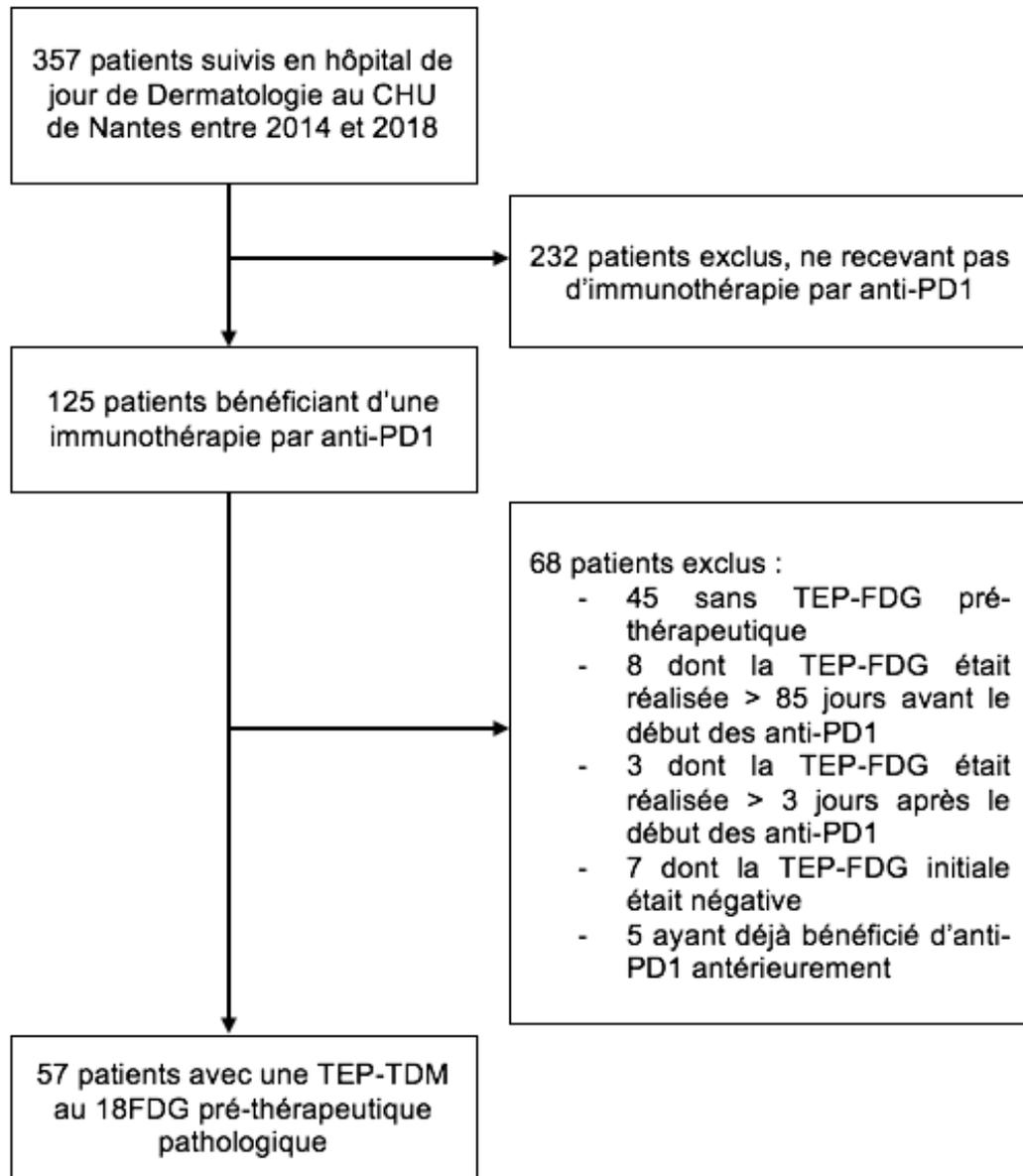
### 2- MATERIELS ET METHODES

#### A- Patients

Parmi les 357 patients suivis en hôpital de jour de dermatologie du CHU de NANTES entre octobre 2014 et juin 2018, nous avons exclus (Figure 17):

- 232 patients ne recevant pas d'immunothérapie,
- 45 patients qui n'avaient pas bénéficié d'un TEP-TDM au 18FDG avant mise en place de l'immunothérapie,
- 11 patients pour lesquels la réalisation de la TEP-TDM au 18FDG était supérieure à 3 mois, ou plus de 3 jours après le début du Nivolumab,
- 5 patients ayant déjà bénéficié d'une immunothérapie antérieure par anti-PD-1,
- 7 patients pour lesquels la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG initiale était négative, ceux-ci avaient bénéficié d'un curage ganglionnaire avant l'évaluation par TEP-TDM au 18FDG.

Nous avons donc inclus rétrospectivement dans notre étude 57 patients atteints de mélanome stade IIIc ou IV, selon la 8eme classification AJCC (20) , au bilan initial ou en rechute. Les patients ont tous bénéficiés d'une TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG, réalisées sur la plateforme TEP IRCNA Nantes-St Herblain.



**Figure 17: Diagramme de flux de la sélection des patients dans l'étude.**

## B- Acquisition de la TEP-TDM au 18FDG

Les patients devaient être à jeun au moins 4 heures avant l'injection de 18FDG. Les images ont été réalisées 60 min après l'injection du 18FDG. Une acquisition TDM a initialement été réalisée sans injection de produit de contraste sur le corps entier (pour la majorité des patients) en décubitus dorsal avec des caméras Siemens Biograph mCT 40 ou 64 (Siemens Healthcare Molecular Imaging USA, Inc). Immédiatement après le scanner, l'acquisition tridimensionnelle TEP (détecteurs LSO) recouvrant le champ d'exploration de la TDM a été réalisée, de 20-30 minutes, avec une durée variable par pas. Les images ont été

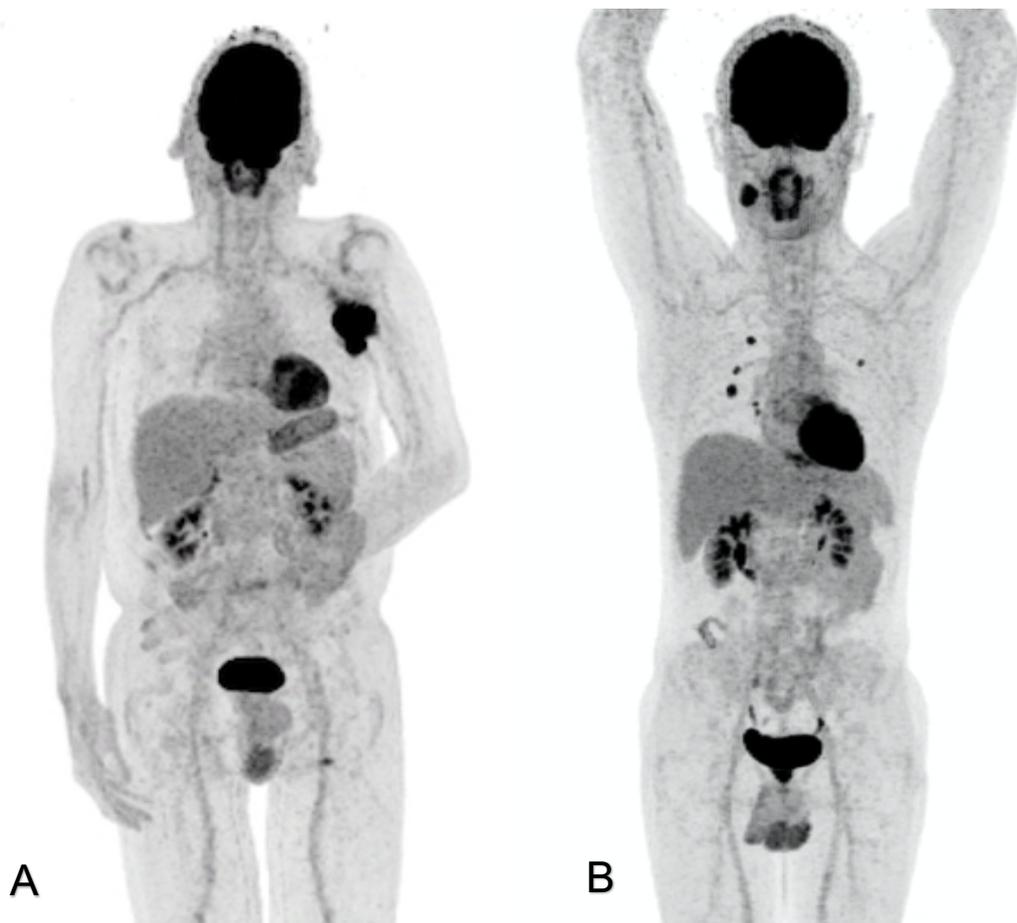
reconstruites par une reconstruction itérative de type OP-OSEM-PSF-TOF avec 3 itérations et 21 sous-ensembles, associée avec un filtre Gaussien 3D (FWHM 4 mm). Pendant l'acquisition TEP et TDM, les patients respiraient spontanément. Le champ d'exploration des patients s'étendait du vertex aux orteils, lorsque le primitif était inconnu ou se situait sur les membres inférieurs, et du vertex à la racine des cuisses pour les autres patients.

L'activité injectée en 18FDG était de 3 MBq /kg soit une activité médiane de 221 MBq [143-334].

### C- Interprétation de la TEP-TDM au 18FDG pré-thérapeutique

- Analyse visuelle :

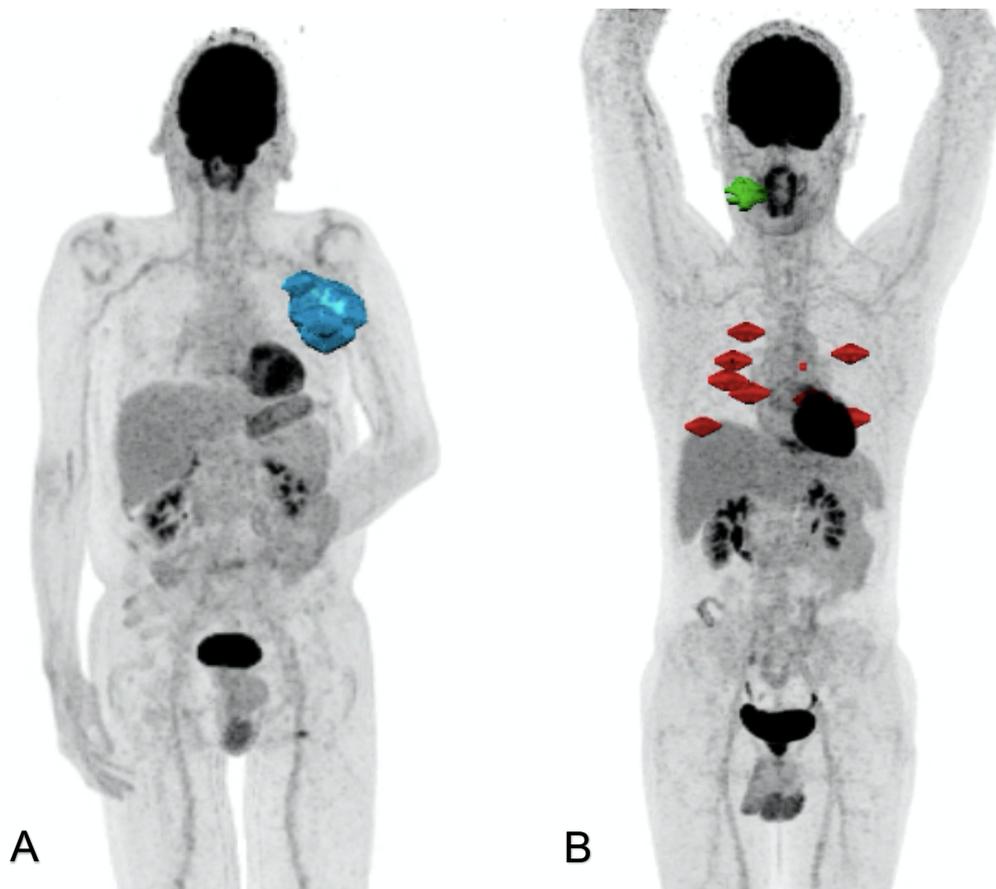
L'interprétation tenait compte de la biodistribution normale du traceur. Tout site captant anormalement le 18FDG était considéré comme suspect. Une TEP-TDM au 18FDG était considérée négative en l'absence de site captant anormalement le 18FDG. Lors de la classification des lésions, une analyse par région a été effectuée, une atteinte uni ou plurifocale d'un organe ou d'un territoire ganglionnaire était considérée comme un site métastatique unique.



**Figure 18 : Imagerie TEP, A : atteinte métastatique ganglionnaire axillaire gauche ; B : atteinte ganglionnaire jugulo-carotidienne supérieure droite et pulmonaire multifocale.**

- Analyse quantitative :

Différentes variables quantitatives ont été extraites à partir des données TEP. La valeur maximale de SUV (SUVmax) a été mesurée pour la lésion la plus fixante (SUVmaxLM), accompagné lorsque la lésion le permettait de la valeur de SUV Peak. Le volume métabolique tumoral (MTVLM) et le total lesion glycolysis (TLGLM) de la lésion la plus fixante ainsi que le volume métabolique tumoral total (MTV Total) et le total lesion glycolysis (TLG Total), calculé par la somme des MTV et des TLG des lésions de l'ensemble de l'examen ont été mesurées en utilisant le logiciel PlanetOnco (Dosisoft, France). La technique de segmentation utilisée afin de calculer les volumes fonctionnels (MTV et TLG) mettait en jeu un seuil dit « adaptatif », selon la méthode proposée par Vauclin et al.(98)



**Figure 19 : Imagerie TEP avec traitement des volumes, A : atteinte métastatique ganglionnaire axillaire gauche ; B : atteinte ganglionnaire jugulo-carotidienne supérieure droite et pulmonaire multifocale**

#### D- Données de suivi

Les données de suivi ont été recueillies dans les dossiers cliniques des patients. La réponse, la progression ou la récurrence de la maladie ont été définies à partir :

- De données radiologiques (critères RECIST 1.1(66) ou iRECIST (69)) ,
- Et/ou des données de la TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG, avec comme critère de réponse métabolique complète une fixation résiduelle inférieure à celle du bruit de fond médiastinal,
- Et/ou sur les données cliniques appréciées dans le service dermatologie du CHU de Nantes, lors du suivi du patient,
- Et/ou lorsqu'un changement de ligne thérapeutique a été effectué (en vérifiant que ce changement n'était pas dû à une mauvaise tolérance ou un choix du patient).

## E- Analyses statistiques

Les variables continues ont été décrites par leur médiane [minimum-maximum], les variables qualitatives par la fréquence (n, [%]) de leurs modalités respectives. La valeur pronostique des paramètres (clinico-biologiques et fonctionnelles) sur le temps jusqu'à progression, la récurrence ou jusqu'au décès a été déterminée en analyse univariée par le test du logrank (paramètres qualitatifs), ou le modèle de Cox univarié (paramètres quantitatifs). Pour la valeur pronostique des paramètres TEP-TDM au 18FDG initiaux vis à vis de la survie globale (OS) et de la survie sans progression (PFS) nous avons utilisé la valeur seuil déterminée par mesure de l'aire sous la courbe (AUC) dans les courbes ROC (receiver operating characteristic) de chacun des paramètres. La survie globale a été calculée comme l'intervalle de temps entre la date d'introduction du Nivolumab et le décès quelle qu'en soit la cause. La survie sans progression a été calculée comme l'intervalle entre la date d'introduction du Nivolumab jusqu'à la rechute ou la progression objectivée sur l'imagerie morphologique (TDM), fonctionnelle (TEP-TDM au 18FDG) ou lors de l'évaluation clinique lors des consultations de suivi des patients. Les courbes de survies ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier. Les tests ont été réalisés avec une limite de significativité à 5% ( $p < 0,05$ ). Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel MedCalc® (v.13.3.3).

## 3- RESULTATS

### A- Population

Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le tableau 9.

Sur les 57 patients inclus, l'âge médian lors de la réalisation de la TEP-TDM au 18FDG était de 69 ans [22-95]. Il y avait 49% d'hommes (28/57) et 51% de femmes (29/57). Trente-deux patients (56,14%) avaient bénéficié d'une thérapie antérieure par Dacarbazine (n=5), Interferon (n=17) et, ou Ipilimumab (n=7), une association Vemurafenib-Cobimetinib (n=3) ou une vaccination anti-tumorale (n=4). L'indice de Breslow était disponible pour 43/57 avec une médiane de 4mm (0,45-23). Le statut BRAF était disponible pour l'ensemble des patients, et 25 d'entre eux présentaient une mutation. La valeur de LDH lors de la réalisation de la TEP-TDM au 18FDG disponible pour 42 patients était supérieure à la normale pour 16 patients (38,1%). Le dosage de CRP a été fait pour 38 patients, et était supérieure à la normale pour 8 patients (24%).

La durée médiane entre la TEP-TDM au 18FDG et l'introduction de l'immunothérapie était de 27 jours [de -85 jours à +3 jours]. Le suivi médian après introduction de

l'immunothérapie était de 25,4 mois [1,5-51,5] dans la population totale, de 24,8 mois [2,5-41,9] dans la population en première ligne, et de 26,6 mois [1,5-51,5] dans la population multi-traitée.

Dans la population totale de 57 patients, 38 (66,7%) ont rechuté ou progressé et 20 d'entre eux (35%) sont décédés de progression. Vingt-quatre patients ont été considérés comme répondeurs complets après l'introduction de l'immunothérapie selon la définition hybride de réponse complète prise en compte dans l'étude : 23 ont bénéficié d'une évaluation par TEP-TDM au 18FDG concluant à une réponse métabolique complète (11 de ces patients étaient en maladie stable ou une réponse partielle selon RECIST en TDM et 12 en réponse complète) ; un patient évalué uniquement par TDM était en réponse complète.

Parmi les 32 patients en première ligne, 23 ont rechuté ou progressé, dont 12 sont décédés ; 11 patients ont obtenu une réponse complète dans leur suivi.

Dans la population de 25 patients ayant bénéficié de lignes thérapeutiques antérieures, 15 ont rechuté ou progressé dont 8 sont décédés. Une réponse complète a été objectivée chez 13 patients.

Caractéristiques	Valeurs
Age (année), médiane (min-max)	69 (22-95)
Homme, n (%)	28 (49,1)
Femme, n (%)	29 (50,9)
Breslow (mm), médiane (min-max)	4 (0,45-23)
BRAF muté, n (%)	25/57 (43,9)
LDH > Normale, n (%)	16/42 (38,1)
CRP > Normale, n (%)	9/38 (24%)
Décès, n (%)	20 (35,1)
Progression, récurrence et décès, n (%)	38 (66,7)
Réponse complète, n (%)	24 (42,1)
Première ligne	32 (56,1)
Thérapie antérieure, n (%)	25 (43,9)

**Tableau 9** : Caractéristiques de la population totale (N=57)

## B- TEP-TDM au 18FDG

Les résultats des TEP-TDM au 18FDG réalisées sont résumés dans le Tableau 10. Les TEP-TDM au 18FDG étaient pathologiques chez tous les patients. Pour chacun des patients, les valeurs médianes de SUVmax, MTV et TLG de la lésion la plus fixante (MTV LM et TLG

LM) étaient respectivement de 21,67 [2,7-151,7], de 3,87 cm<sup>3</sup> [0,34-1092], et de 37,35 [1,16-5837]. La SUVpeak était mesurable pour 49,1 % des patients (28/57) avec une valeur médiane de 15,57 [4,41-97,56].

Les valeurs médianes de MTV total et de TLG total étaient respectivement de 17,29 cm<sup>3</sup> [0,5-1099] et de 166,51 [1,16-8163].

Variables	Valeurs
SUVmax LM, médiane (min-max)	21,67 (2,7-151,7)
SUVpeak LM, médiane (min-max)	15,57 (4,41-97,56)
MTV LM, médiane (min-max)	3,87 (0,34-1092)
TLG LM, médiane (min-max)	37,35 (1,16-5837)
MTV total, médiane (min-max)	17,29 (0,5-1099)
TLG total, médiane (min-max)	166,51 (1,16-8163)

LM signifie lésion maximale ; TLG, total lesion glycolysis ; MTV, metabolic tumor volume

**Tableau 10:** Résultats des différentes variables de la TEP-TDM au 18FDG des 57 patients

### C- Valeur pronostique des variables clinico-biologiques et TEP-TDM au 18FDG

#### 1- Variables clinico-biologiques

L'analyse univariée de l'âge et de l'indice de Breslow n'a pas mis en évidence que ces variables étaient des facteurs pronostiques défavorables sur la PFS, et l'OS (Tableau 11).

Variable	Hazard ratio	Intervalle de Confiance (IC) à 95%	p
<b>Survie sans progression</b>			
Age	0,80	0,30-2,13	0,654
Breslow	0,949	0,86-1,03	0,262
<b>Survie globale</b>			
Age	0,71	0,35-1,42	0,332
Breslow	0,944	0,82-1,07	0,39

**Tableau 11:** Analyse univariée de la valeur prédictive de l'âge sur l'OS et la PFS dans la population totale.

De la même façon, l'augmentation des LDH sériques, de la CRP, l'existence d'un traitement antérieur, le sexe, et la présence d'une mutation BRAF au diagnostic n'avaient pas d'impact défavorable sur la PFS (Tableau 12) et l'OS (Tableau 13).

Variable	Hazard ratio	IC à 95%	p
<b>Sexe</b>			
Homme	1,08	0,57-2,05	0,813
Femme	1 (référence)		
<b>Thérapies antérieures</b>			
> ou = 1 ans	1,32	0,69-2,51	0,392
0	1 (référence)		
<b>LDH (42 pts)</b>			
> Normale	1,76	0,78-3,99	0,1724
N	1 (référence)		
<b>CRP (38 pts)</b>			
> Normale	0,81	0,32-2,06	0,6698
N	1 (référence)		
<b>Mutation BRAF</b>			
Oui	1,51	0,65-3,47	0,671
Non	1 (référence)		

**Tableau 12:** Analyse univariée de la valeur prédictive des paramètres clinico-biologiques sur la PFS de la population totale.

Variable	Hazard ratio	IC à 95%	p
<b>Sexe</b>			
Homme	1,12	0,46-2,69	0,804
Femme	1 (référence)		
<b>Thérapies antérieures</b>			
> ou = 1 ans	1,24	0,51-2,99	0,632
0	1 (référence)		
<b>LDH (42 pts)</b>			
> Normale	2,02	0,61-6,67	0,2478
N	1 (référence)		
<b>CRP (38 pts)</b>			
> Normale	1,27	0,31-5,12	0,7328
N	1 (référence)		
<b>Mutation BRAF</b>			
Oui	1,13	0,33-3,77	0,439
Non	1 (référence)		

**Tableau 13:** Analyse univariée de la valeur prédictive des paramètres clinico-biologiques sur l'OS la population totale.

L'ensemble de ces paramètres a également été analysé dans la population en première ligne et dans la population multi-traitée. Les résultats obtenus sont superposables à ceux de la population totale, sans valeur pronostique défavorable sur la PFS et sur l'OS.

## 2- Variables issues de la TEP-TDM au 18FDG

- Survie sans progression (PFS)

La réalisation de courbes ROC a permis de déterminer les valeurs seuils optimales pour les différents paramètres TEP : (i) dans la population totale, (ii) dans la population en première ligne, et (iii) dans la population multi-traitée. La valeur pronostique sur la PFS de chacun des paramètres TEP a été étudié dans les différentes populations.

### i- Population totale

Dans la population totale, nous obtenons une valeur significative pour le MTV total ( $p=0,013$ ), le TLG total ( $p=0,017$ ), et le TLG LM ( $p=0,008$ ) (Tableau 14). Pour ces deux biomarqueurs, les seuils les plus discriminants étaient respectivement de 12 et de 94,17. L'analyse de survie réalisée en utilisant ces seuils montrait (Figure 21 et Tableau 15):

- Pour un MTV total  $> 12$ , la médiane de PFS était de 11,8 mois versus 31,2 mois chez les patients présentant un MTV total  $< \text{ou} =$  à 12 ( $p=0,0139$ ).
- Pour un TLG total  $> 94,17$ , la médiane de PFS était de 10,2 mois tandis qu'elle était de 31,2 mois pour les patients dont le TLG total était  $< \text{ou} =$  à 94,17 ( $p=0,0084$ ).
- Pour un TLG LM  $> 132,59$ , la médiane de PFS était de 8,08 mois de 21,5 mois pour les patients avec un TLG LM  $< \text{ou} =$  à 132,59 ( $p=0,0011$ ).

<b>Paramètres</b>	<b>Hazard ratio (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>Cut-off</b>
SUV max	1,005 (0,99-1,015)	0,320	> 30,53
MTVLM	1,006 (0,99-1,0)	0,389	> 11,5
<b>TLG LM</b>	<b>1,004 (1,001-1,007)</b>	<b>0,008</b>	<b>&gt; 132,59</b>
<b>MTV Total</b>	<b>1,002 (1,0-1,004)</b>	<b>0,013</b>	<b>&gt; 12</b>
<b>TLG Total</b>	<b>1,003 (1,0-1,005)</b>	<b>0,017</b>	<b>&gt; 94,17</b>
Sites métastatiques	1,2 (0,94-1,52)	0,129	> 1
Sites ganglionnaires	1,02 (0,76-1,37)	0,864	> 0

**Tableau 14:** Analyse univariée des différents paramètres TEP sur la PFS dans la population totale.

ii- Population en première ligne

Dans la population en première ligne, nous obtenons une valeur significative pour le MTV total ( $p=0,0254$ ) et le TLG total ( $p=0,0311$ ). Pour ces deux biomarqueurs, les seuils les plus discriminants étaient respectivement de 9,38 et de 73,29. L'analyse de survie réalisée en utilisant ces seuils montrait (Figure 22 et Tableau 15):

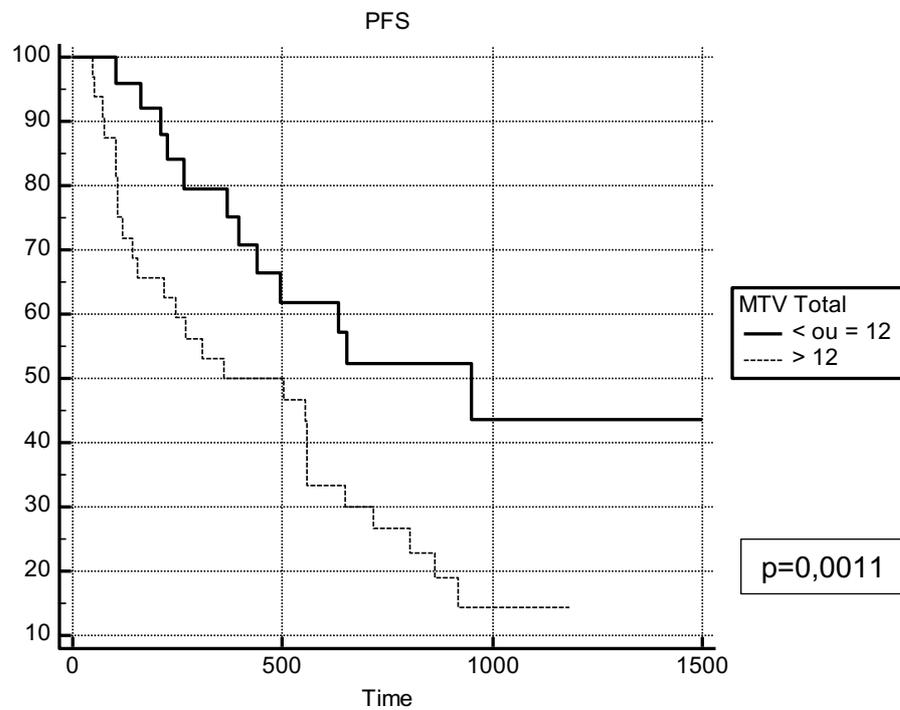
- Pour un MTV total > 9,38, la médiane de PFS était de 11,8 mois versus 21,5 mois pour un MTV total < ou = 9,38 ( $p=0,1079$ ), sans différence statistiquement significative.
- Pour un TLG total > 73,29, la médiane de PFS était de 10,2 mois versus 21,5 mois pour un TLG total < ou = à 73,29 ( $p=0,0707$ ), sans différence statistiquement significative.

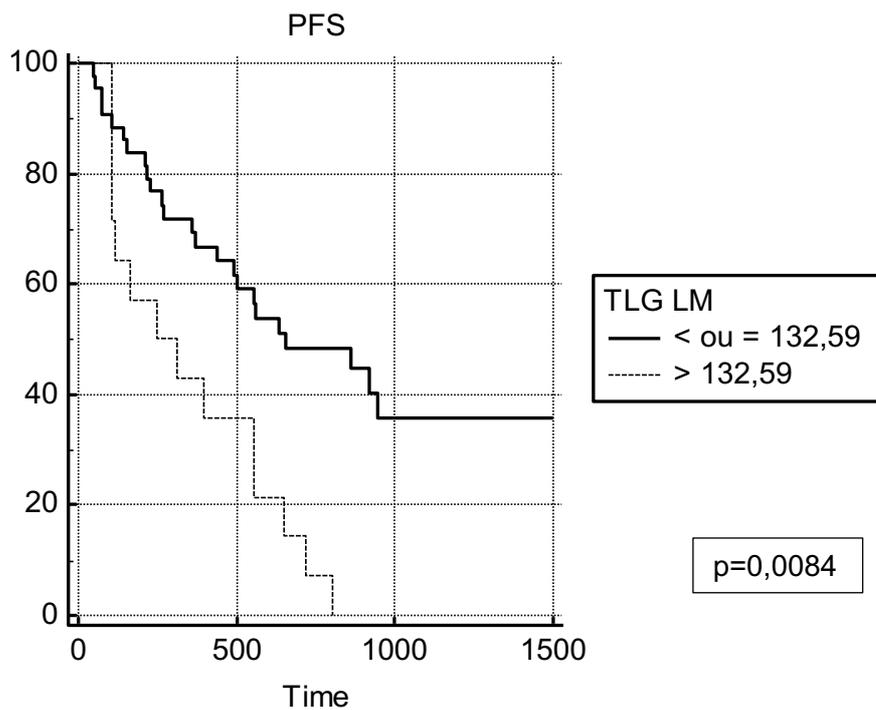
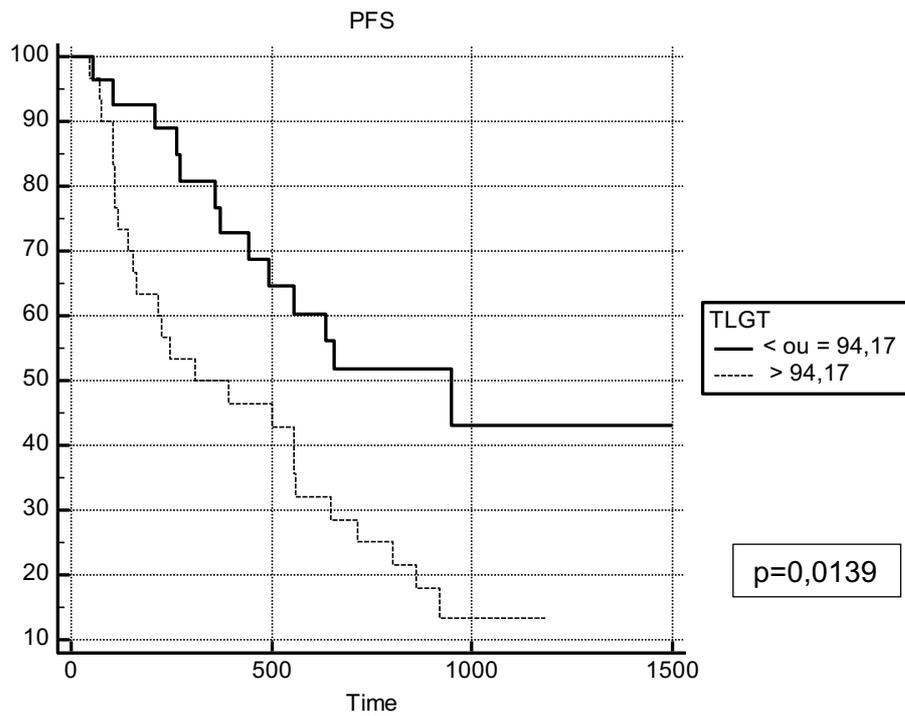
iii- Population multi-traitée

Dans la population multi-traitée, aucune valeur statistiquement significative n'est obtenue.

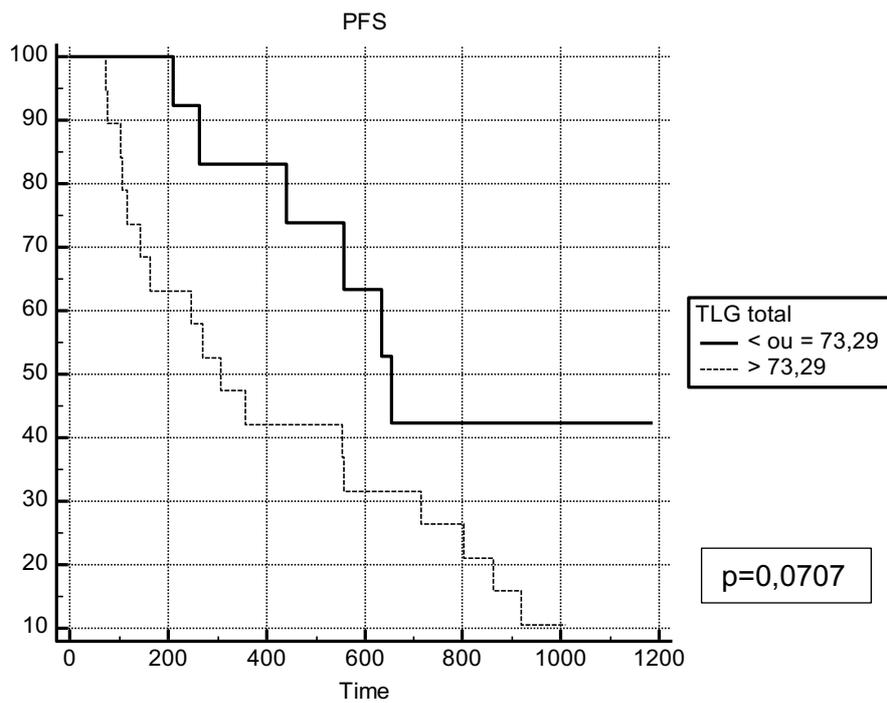
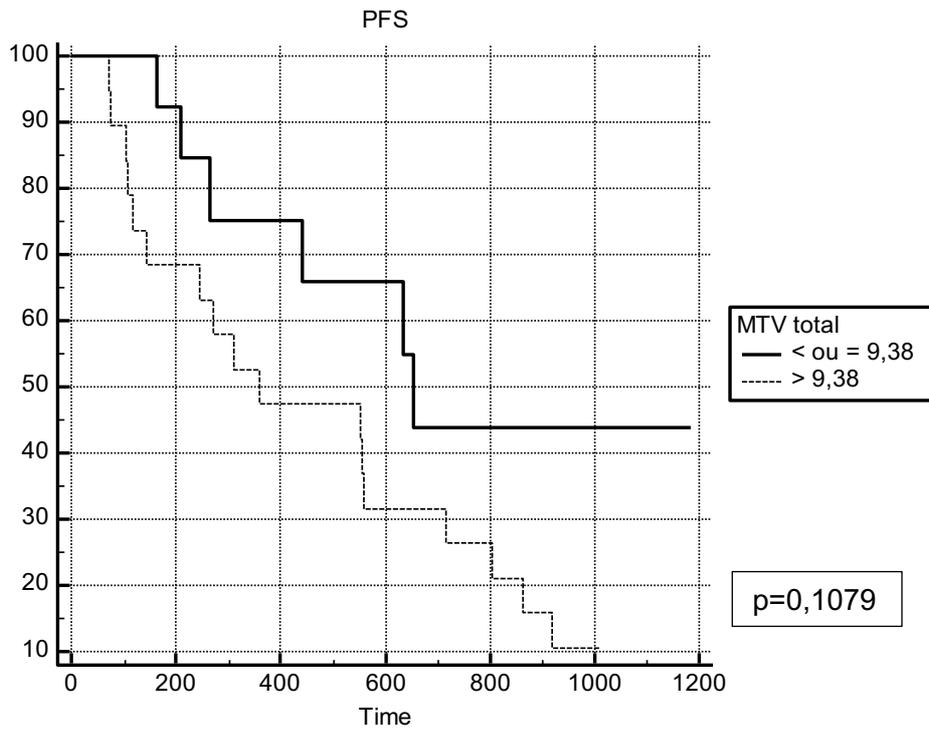
Variable	Survie (%)			Analyse univariée	
	1 an	3 ans	5 ans	HR (IC 95%)	p
<b>Population totale</b>					
MTV Total > 12	66	50	14	2,23 (1,18 - 4,23)	p = 0,0139
TLG Total > 94,17	63	50	13	2,38 (1,25 - 4,52)	p = 0,0084
TLG LM > 132,59	42	0	0	4,16 (1,76-9,83)	p = 0,0011
<b>Première ligne</b>					
MTV Total > 9,38	68	47	10	1,98 (0,86 - 4,56)	p = 0,1079
TLG Total > 73,29	63	42	10	2,15 (0,94 - 4,93)	p = 0,0707

**Tableau 15:** Analyse de survie des variables TEP-TDM au 18FDG péjorative sur la PFS.





**Figure 20:** Survie sans progression en fonction des différents facteurs TEP dans la population totale.



**Figure 21:** Survie sans progression en fonction des différents facteurs TEP dans la population en première ligne.

- Survie globale (OS)

La réalisation de courbes ROC a permis de déterminer les valeurs seuils optimales pour les différents paramètres TEP : (i) dans la population totale, (ii) dans la population en première ligne, et (iii) dans la population multi-traitée. La valeur pronostique sur l'OS de chacun des paramètres TEP a été étudié dans les différentes populations.

i- Population totale

Dans la population totale, nous obtenons une valeur significative pour le MTV total ( $p=0,0038$ ), la dissémination métastatique ( $p=0,02$ ), et le TLG LM ( $p=0,004$ ) (tableau 16). Pour ces biomarqueurs, les seuils les plus discriminants étaient respectivement de 10,16, de 2, et de 145,92. L'analyse de survie réalisée en utilisant ces seuils montrait (Figure 22 et Tableau 17):

- Pour un MTV total  $> 10,16$ , la médiane de survie était de 32,1 mois, la médiane de survie n'est pas atteinte pour les patients avec un MTV  $< \text{ou} =$  à 10,16 ( $p=0,0051$ ),
- Pour les patients dont la dissémination métastatique  $> 2$  organes différents, la médiane de survie était de 11,7 mois, la médiane de survie n'était pas atteinte pour les patients avec une dissémination  $< \text{ou} =$  à 2 organes ( $p=0,0001$ ).
- Pour un TLG LM  $> 145,92$ , la médiane de survie 23,6 mois, elle n'était pas atteinte pour les patients avec un TLG LM  $< \text{ou} =$  à 145,92 ( $p=0,0062$ ).

<b>Paramètres</b>	<b>Hazard ratio (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>Cut-off</b>
SUV max	0,99 (0,97-1,01)	0,54	> 18,68
MTVLM	1,008 (0,99-1,002)	0,396	> 12,51
<b>TLG LM</b>	<b>1,005 (1,001-1,008)</b>	<b>0,004</b>	<b>&gt; 145,92</b>
<b>MTV Total</b>	<b>1,002 (1,0-1,004)</b>	<b>0,0038</b>	<b>&gt; 10,16</b>
TLG Total	1,003 (1,0-1,006)	0,008	> 127,04
<b>Sites métastatiques</b>	<b>1,45 (1,05-2,01)</b>	<b>0,02</b>	<b>&gt; 2</b>
Sites ganglionnaires	1,03 (0,67-1,58)	0,88	> 1

**Tableau 16:** Analyse univariée des différents paramètres TEP sur la l'OS dans la population totale.

ii- Population en première ligne

Dans la population en première ligne, nous obtenons une valeur significative pour le MTV total ( $p=0,0115$ ). Le seuil le plus discriminant était de 17,29. L'analyse de survie réalisée en utilisant ce seuil montrait (Tableau 17) que la médiane de survie de la population avec un MTV total > 17,29 était de 31,7 mois versus une médiane de survie non atteinte pour les patients avec un MTV < ou = à 17,29 ( $p=0,0767$ ) (Figure 24).

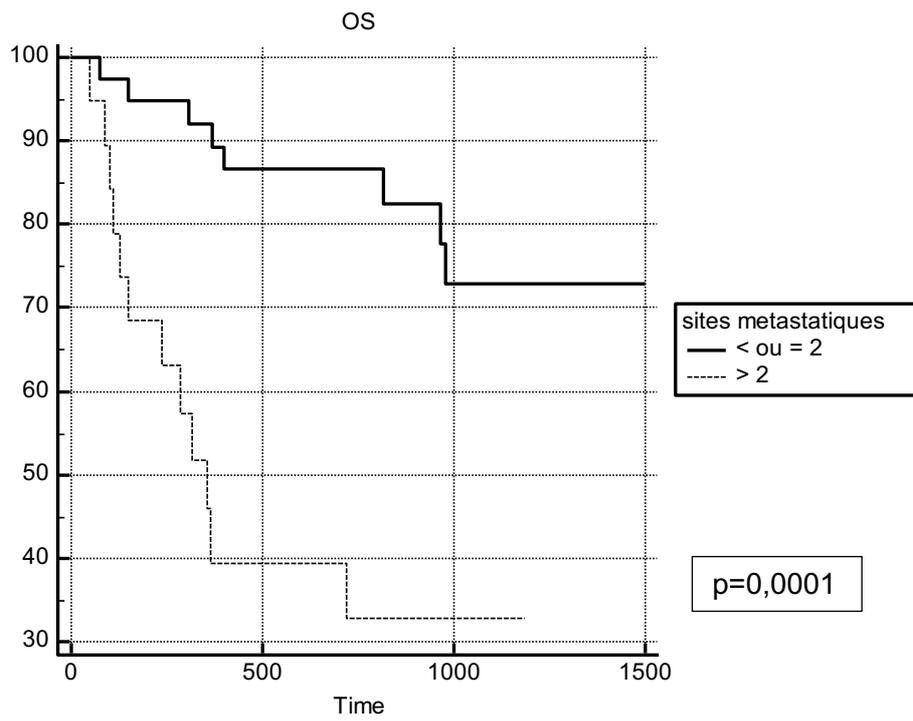
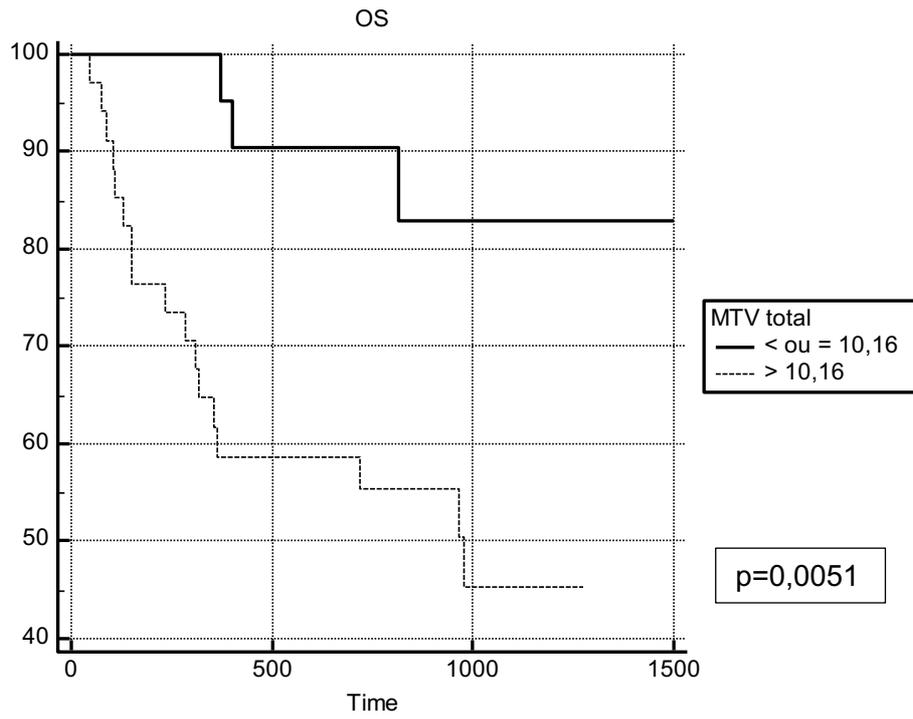
iii- Population multi-traitée

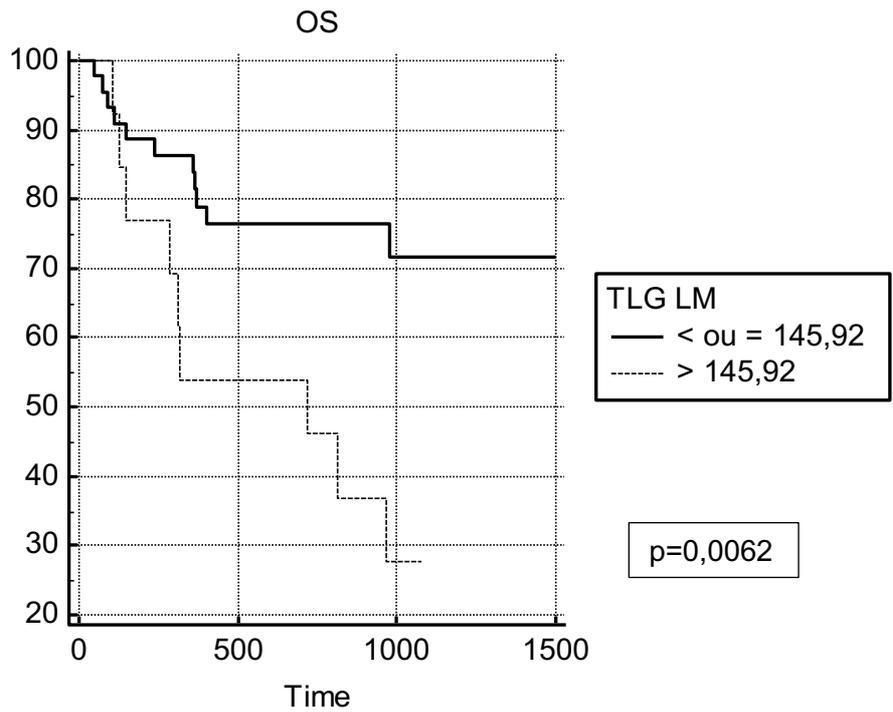
Dans la population multi-traitée, nous obtenons et une valeur significative pour la dissémination métastatique ( $p=0,0104$ ). Pour ce biomarqueur, le seuil discriminant était une dissémination > à 2 organes. L'analyse de survie réalisée en utilisant ces seuils montrait (Figure 25 et Tableau 17):

- Pour les patients avec une dissémination métastatique > 2 organes différents, la médiane de survie était de 12 mois, la médiane de survie n'est pas atteinte pour les patients avec une dissémination < ou = à 2 organes ( $p=0,0001$ ).

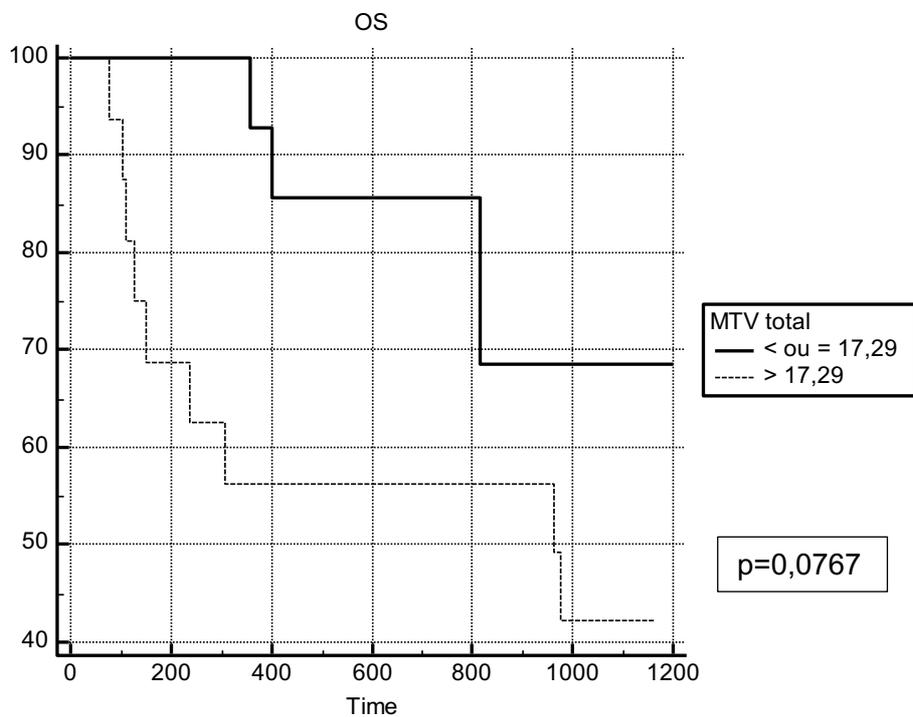
Variable	Survie (%)			Analyse univariée	
	6 mois	1 an	3 ans	HR (IC 95%)	p
<b>Population totale</b>					
MTV Total > 10,16	77	59	45	3,52 (1,46 - 8,52)	p = 0,0051
Sites métastatiques > 2	68	39	33	7,95 (2,79 - 22,62)	p = 0,0001
TLG LM > 145,92	77	54	27	4,59 (1,54 - 13,67)	p = 0,0062
<b>Première ligne</b>					
MTV Total > 17,29	69	56	42	2,85 (0,89 - 9,1)	p = 0,0767
<b>N<sup>ième</sup> ligne</b>					
Sites métastatiques > 2	73	44	32	12,05 (2,72 - 53,34)	p < 0,001

**Tableau 17:** Analyse univariée des variables TEP-TDM au 18FDG péjorative sur l'OS

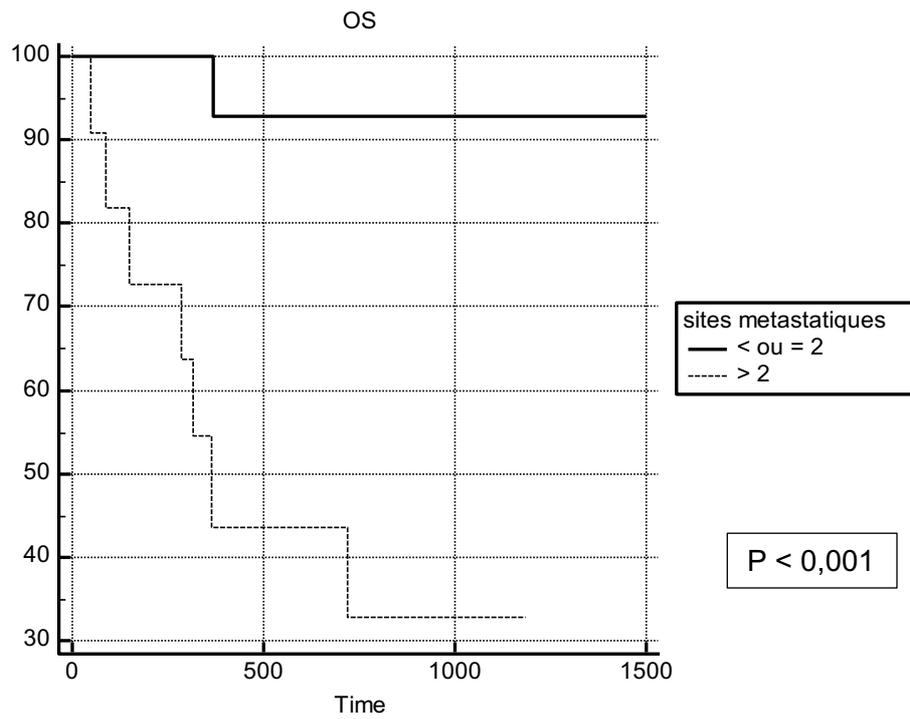




**Figure 22:** Survie globale en fonction des différents facteurs TEP dans la population totale.



**Figure 23:** Survie globale en fonction du MTV Total dans la population en première ligne



**Figure 24:** Survie globale en fonction des différents facteurs TEP dans la population multi-traitée.

## D- Valeur prédictive de la TEP-TDM au 18FDG sur la réponse thérapeutique

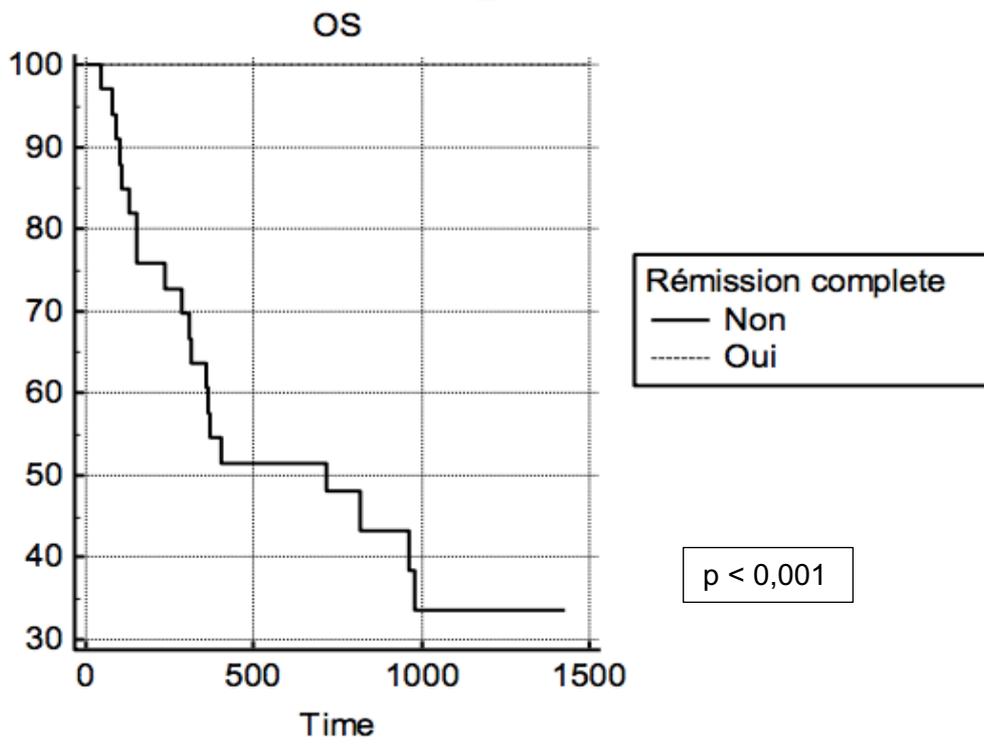
Nous avons également cherché à savoir si certains paramètres clinico-biologiques et TEP étaient prédictifs de l'obtention d'une réponse complète dans le suivi du traitement.

En analyse univariée, parmi les variables testées, plusieurs paramètres cliniques et TEP étaient prédictifs de l'obtention d'une réponse complète pendant le suivi. A l'aide de courbes ROC les valeurs les plus discriminantes sont décrites ci-dessous parmi les différentes populations:

- Dans toute la population :
  - MTV total  $\leq$  12 (AUC=0,715 ; p=0,0033)
  - TLG total  $\leq$  94,17 (AUC=0,701 ; p=0,005)
  - Une dissémination de la maladie à un organe ou moins (AUC=0,689 ; p=0,011)
  
- Dans la population en première ligne :
  - MTV total  $\leq$  9,38 (AUC=0,784 ; p=0,001)
  - TLG total  $\leq$  73,29 (AUC=0,723) ; p=0,0181)
  
- Dans la population ayant bénéficié de lignes thérapeutiques antérieures :
  - Une dissémination de la maladie à un organe (AUC=0,769 ; p=0,006)

## E- Impact de la réponse thérapeutique sur la survie.

Nous avons également comparé la survie globale des patients selon la réponse obtenue lors du suivi thérapeutique (définie à partir des données cliniques, morphologiques, et fonctionnelles). La survie globale était significativement meilleure chez les patients en rémission complète (médiane de survie de 23,6 mois) par rapport au reste de la population (patients en Réponse partielle, maladie stable et progression) (p<0,001). (Figure 26).



**Figure 25** : Survie globale en fonction de la réponse complète.

## 4- DISCUSSION

Le profil des patients bénéficiant d'un traitement pour un mélanome de stade III inopérable ou de stade IV a évolué entre 2014 et 2018 depuis l'avènement de la nouvelle génération d'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle (anti-CTLA-4 et anti-PD-1). En France depuis 2017, le traitement de première ligne pour les mélanomes de stade III inopérable et stade IV repose soit sur l'immunothérapie par anti-PD-1 (Nivolumab), soit sur la thérapie ciblée par l'association anti-BRAF + anti-MEK (Vemurafenib + Cobimetinib) en fonction du statut BRAF. Bien que la TEP-TDM au 18FDG soit devenue un outil incontournable dans la prise en charge des patients atteints d'un mélanome non résecable et/ou métastatique, notamment dans le bilan d'extension initial en cas de mélanome à haut risque métastatique à distance, avec atteinte ganglionnaire macroscopique et/ou métastatique connu (51), il existe à ce jour peu de données publiées sur l'intérêt de la TEP-TDM au 18FDG chez les patients recevant une immunothérapie, notamment sur ses valeurs pronostiques, et prédictive de réponse. De plus, il n'existe pas de score clinico-biologique validé aidant à prédire l'issue du traitement en définissant des groupes de patients à risque de rechute ou de progression précoce. Ces outils permettraient de stratifier les patients en fonction du risque et de définir ainsi le type d'immunothérapie (seul ou en association) ainsi que sa durée.

Notre étude a montré la valeur pronostique de paramètres métaboliques extraits de la TEP-TDM au 18FDG pré-thérapeutique dans une population de patient traités par Nivolumab. Ainsi, le MTV total, reflet de la charge tumorale, affectait significativement l'OS et de la PFS (seuil à 10,16 cm<sup>3</sup> et 12cm<sup>3</sup> respectivement), le TLG LM, reflet de l'activité glycolytique de la lésion la plus fixante affectait également l'OS et la PFS ( seuil à 145,92 g et 132,59 g), et le TLG total, reflet de l'activité glycolytique tumorale totale, la PFS dans l'ensemble de la population (seuil à 94,17 g). Notre étude démontrait également pour la première fois l'impact pronostique du MTV total sur l'OS dans la population indemne de thérapie antérieure (seuil à 17,29 cm<sup>3</sup>). Ces résultats sont obtenus à partir d'une petite population (expliquant la faiblesse statistique des résultats) mais il s'agit néanmoins de la population pour laquelle le Nivolumab est actuellement validé en routine. De plus, notre travail montrait la valeur prédictive du MTV total et du TLG total sur l'obtention d'une réponse complète dans le suivi de la population totale (seuil à 12 cm<sup>3</sup> et 94,17 g respectivement) et dans la population en première ligne (seuil à 9,38 cm<sup>3</sup> et 73,29 g respectivement). Le faible nombre d'évènements dans ces populations (11/37 dans la population en première ligne, et 13/25 dans la population multi-traitée) limite la puissance statistique de ces résultats mais, c'est à notre connaissance, la première fois que des biomarqueurs TEP sont rapportés prédictifs de l'obtention d'une réponse complète chez des patients porteurs d'un mélanome traités par Nivolumab

La valeur pronostique du MTV total et du TLG total lors du bilan initial des patients atteints de différents cancers, notamment des lymphomes (99), des cancers du sein (100), des cancers pulmonaires (101) a déjà été très largement étudiée. En revanche, peu d'études sont disponibles chez les patients atteints de mélanome à haut risque ou métastatique traités par les nouvelles générations d'immunothérapie. Son et al (93) avaient rapporté la valeur pronostique du MTV total pré-thérapeutique sur l'OS et la survie sans récurrence dans une population hétérogène en termes de stade (7 mélanome in situ, 9 stade I, 16 II, 8 III et 1 IV) et de traitements. Ito et al. (94) ont montré la valeur pronostique du MTV total et du TLG total pré-thérapeutique chez 142 patients porteurs de mélanomes métastatiques traités par Ipilimumab avec une valeur seuil de 27 cm<sup>3</sup> pour le MTV total, et de 78 g pour le TLG total. Enfin, très récemment, Sanli et al. (95) ont confirmé la valeur pronostique péjorative d'un TLG > ou = 61,68 g sur l'OS chez 34 patients traités en première (23 patients) ou en seconde ligne (11 patients) par anti-CTLA-4, anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Seban et al. (97) ont montré dans une population de patient sous anti-PD-1 uniquement la valeur pronostique péjorative du MTV total sur la survie globale et la survie sans progression.

Les seuils retrouvés dans notre étude sont différents de ceux rapportés dans les 4 autres études du fait probablement des différences de populations, de méthodes statistiques de détermination du seuil et des méthodes de segmentation. La détermination du seuil dans l'étude d'Ito et al. (95) et celle de Seban et al. (97) utilisait la valeur médiane, alors que Son et al (93) et Sanli et al (96) utilisaient, comme dans notre étude, des courbes ROC avec détermination de la meilleure valeur seuil par son aire sous la courbe. Concernant la méthode de segmentation, nous avons appliqué la méthode de seuillage adaptatif qui repose sur la relation entre le rapport signal/bruit et le seuil optimal. Établir cette relation nécessite une calibration via l'utilisation de fantômes sphériques de différents volumes et d'activité croissante de 18FDG permettant d'obtenir le calcul des différents rapports signal/bruit et ainsi d'obtenir un seuil optimal pour un volume TEP au plus proche du volume réel (98). Cette méthode offre des résultats satisfaisants, mais n'est pas implémentée sur les consoles d'interprétation utilisées en routine clinique. Ito et al., Son et al., et Seban et al. ont utilisé la méthode basée sur un seuil fixe de SUVmax à 42%, tandis que Sanli et al. utilisaient une méthode hybride basée sur différents seuils (50%, 40% et selon un gradient). La notion de volume partiel peut également interférer avec le calcul des volumes. En effet, lors de la définition des volumes métaboliques, un nombre non négligeable de lésions étaient de petite taille (infra-centimétriques), et donc inférieures à la limite de résolution de la camera biaisant le calcul des MTV et des TLG correspondants (100).

La valeur prédictive sur la réponse complète du MTV total et du TLG total sur la population totale et la population recevant du Nivolumab en première ligne dans notre étude est également retrouvée dans un autre travail. Seban et al. (97) ont publié en juillet 2019 dans leur étude une association significative entre l'obtention d'une « maladie contrôlée » dans le suivi et le MTV total ( $p=0,003$ ) ainsi que le TLG total ( $p=0,001$ ). Leur définition de la réponse objective était l'obtention d'une réponse complète, d'une réponse partielle ou d'une maladie stable dans le suivi selon RECIST 1.1. Le statut de « maladie non contrôlée » était attribué aux patients présentant une progression de la maladie.

Notre étude a également montré une meilleure survie des patients chez qui une rémission complète est obtenue au cours du suivi par rapport au reste de la population. Tan et al. (82) avaient montré dans une étude rétrospective sur 104 patients atteints de mélanome traités par anti-PD-1 +/- anti-CTLA-4 que 96% des patients avec une réponse métabolique complète après un an de traitement ont eu une réponse continue par la suite (suivi médian de 14,5 mois). Dans notre étude, l'évaluation de la rémission complète se fait à partir des résultats de l'imagerie morphologique, fonctionnelle et l'appréciation par le clinicien selon le suivi réalisé. Ces résultats soulignent l'intérêt d'identifier précocement dès le bilan initial, grâce à ces biomarqueurs TEP-TDM au 18FDG, les patients à haut risque d'échec de l'immunothérapie afin de proposer d'emblée éventuellement les associations thérapeutiques utilisées en cas d'échappement au traitement de première ligne, comme la combinaison anti-PD-1 + anti-MEK (36) ou la combinaison prometteuse présentée à l'ASCO 2019 combinant un anti-PD-1 (Spartalizumab) et l'association Dabrafenib-Trametinib (37)

Contrairement aux études précédemment publiées, notre étude n'a pas mis en évidence de valeur pronostique des différents paramètres utilisés en routine en TEP-TDM au 18FDG comme les SUVmax, SUVmean et SUVpeak. Bastiannet et al. (83) en 2006 puis Kruij et al. (89) en 2011 avaient montré que la SUVmean semblait être un facteur pronostique indépendant de survie sans progression en analyse multivarié : la PFS était significativement augmentée chez les patients avec une fixation faible des métastases ganglionnaires comparativement aux patients avec une fixation intense (seuil à 5,2). L'étude de Kruij montrait une survie sans progression à 5 ans de 41 % pour les patients avec une SUVmean basse et de 23 % pour les patients avec une SUVmean plus élevée ; la SUV moyenne ne paraissait pas être corrélée à la survie globale. Par la suite, une étude a montré une corrélation entre la SUVmax du primitif et le risque de récurrence précoce chez un nombre limité de patients (87) avec notamment une valeur de SUVmax plus élevée pour les mélanomes ulcérés. Il est important de noter que ces précédentes études étaient toutes réalisées avant l'ère des

immunothérapies. Très récemment, Sanli et al. (95) ont montré dans une population de 34 patients porteurs d'un mélanome métastatique recevant une immunothérapie, l'impact pronostique péjoratif de la SUVmax et de la SUVpeak sur la survie globale. Ces discordances de résultats démontrent la nécessité d'études prospectives dans des populations homogènes de patients.

L'extension de la maladie sur la TEP-TDM au 18FDG, matérialisée dans notre étude par le paramètre « dissémination de la maladie > 2 organes » semblait également être un facteur pronostique défavorable sur la survie globale dans la population totale et dans la population multi-traitée. Ces résultats concordent avec ceux des précédentes études pour lesquelles le nombre de lésions FDG positives était un facteur de mauvais pronostic (83)(86)(89) tous traitements confondus. En revanche, et sous réserve du faible nombre de patients et d'événements, cette notion d'extension de la maladie ne semble pas pertinente dans notre population indemne de traitement, patients pour lesquelles la survie ne semble pas être affectée par le nombre d'organes envahis. Ces résultats suggèrent que dans cette population indemne de traitement antérieur, il apparaît plus péjoratif d'avoir une forte masse tumorale hypermétabolique dans un territoire (matérialisé par un MTV total élevé) que d'avoir de petites masses tumorales disséminées dans plusieurs territoires. L'impact de l'hypoxie sur l'expression de PD-L1 pourrait expliquer ces observations. Il existe en effet une corrélation entre l'augmentation du volume tumoral et l'hypoxie (102)(103); et l'hypoxie induit une surexpression de PD-L1, favorisant un échappement de la maladie, notamment, en cas de traitement par anti-PD-1(104). L'autre mécanisme pouvant expliquer ce phénomène est la modifications des cellules tumorales au cours du temps, qui peuvent devenir résistantes sous la pression sélective d'une ligne thérapeutique, à partir de clones résistants préexistants ou, secondairement, par un processus évolutif au cours du traitement (105)(106).

Les différents facteurs pronostiques clinico-biologiques connus n'ont pas montré de valeur pronostique péjorative dans notre étude. Il n'existe pas de score clinico-biologique validé pour stratifier le risque. Seul le dosage plasmatique de LDH est utilisé en routine. Sanli et al. (95) n'ont pas rapporté de résultats quant à ce dosage dans leur étude. Ito et al. (94) confirmaient la valeur pronostique défavorable d'une concentration anormale de LDH, qu'avait rapporté un essai clinique multicentrique sur 1296 patients comparant Nivolumab seul versus Nivolumab + Ipilimumab (107). Ces discordances ont plusieurs explications, notamment la disparité des populations mais également des techniques et seuils de positivité des LDH en fonction des centres. Pour ne prendre que l'exemple du CHU de Nantes, entre 2014 et 2018, les seuils ont été modifiés 3 fois. De plus, le dosage plasmatique de LDH dans notre étude n'était disponible que pour 42 patients. Le dosage plasmatique de LDH et de CRP seront des

facteurs biologiques importants à recueillir dans le cadre d'études prospectives, au même titre que les données d'ADN circulants, afin de les associer aux paramètres d'imagerie fonctionnelle, et de définir des scores clinico-biologiques et métaboliques permettant de distinguer la population à haut risque d'échec thérapeutique.

L'avènement des immunothérapies a permis d'entreprendre des recherches sur les biomarqueurs prédictif de réponse, et certains ont montré un potentiel intéressant, comme l'expression de PD-L1 sur les lymphocytes ou la tumeur (18), ainsi que la TMB (19). Le développement des nouveaux radio-traceurs, comme le <sup>89</sup>Zr-atezolizumab représente aussi une piste prometteuse en tant que biomarqueurs prédictif. Coupler un radioélément utilisé en TEP-TDM à un anticorps est un concept déjà validé. L'utilisation d'un anti-PD-L1 à cette fin permettrait de cartographier l'expression de ce biomarqueur à l'échelle du corps entier, afin de prédire la réponse thérapeutique et d'évaluer l'efficacité thérapeutique. Ces biomarqueurs doivent faire l'objet de validation et de standardisation avant une utilisation en routine.

La nature rétrospective de notre étude, et la taille moyenne de notre population, malgré un recrutement dans un centre de référence, sont des facteurs limitant la puissance statistique de nos résultats, notamment dans les sous-populations de patient en première ligne et multi-traitée. L'analyse multivariée n'a pas été réalisée car les marqueurs biologiques comme les LDH et la CRP n'étaient pas disponibles pour l'ensemble de la population, générant un biais statistique avec une réduction importante du nombre de patients, et donc d'évènements. L'hétérogénéité de la population est également un facteur limitant, en effet, sur les 57 patients, 25 avaient déjà bénéficié d'une thérapie antérieure pour leur mélanome métastatique tandis que 32 étaient en première ligne avec l'immunothérapie par anti-PD-1 associée ou non aux anti-CTLA-4. La période d'inclusion de 2014 à 2018 corrélée à l'évolution des recommandations explique en partie cette hétérogénéité dans la population.

## PARTIE IV – CONCLUSION

En conclusion, notre analyse rétrospective démontre la valeur pronostique potentielle du MTV et du TLG total extraits de la TEP-TDM au 18FDG pré-thérapeutique dans une population de patient traités par Nivolumab. Notre travail démontre également que ces biomarqueurs TEP sont prédictifs de l'obtention d'une réponse complète au cours du suivi.

Ces résultats préliminaires, à confirmer par de larges études prospectives dans des populations homogènes de patients, suggèrent d'ores et déjà l'intérêt de ces biomarqueurs métaboliques reflétant la charge tumorale, qui, combinés à des facteurs pronostiques clinico-biologiques, pourraient identifier précocement les patients à haut risque d'échec du Nivolumab.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018>
2. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2014;62(2):95-108.
3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. janv 2005;41(1):45-60.
4. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 27 juin 2002;417(6892):949-54.
5. Sengupta N, MacFie TS, MacDonald TT, Pennington D, Silver AR. Cancer immunoediting and « spontaneous » tumor regression. *Pathol Res Pract*. 15 janv 2010;206(1):1-8.
6. Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC, Moschos SJ, Zarour HM, Butterfield LH, et al. Next Generation of Immunotherapy for Melanoma. *JCO*. 10 juill 2008;26(20):3445-55.
7. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological Value of ABCDE Criteria in the Diagnosis of Cutaneous Pigmented Tumors. *DRM*. 1998;197(1):11-7.
8. Grob JJ, Bonerandi JJ. The « ugly duckling » sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*. janv 1998;134(1):103-4.
9. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. mars 2002;3(3):159-65.
10. Belaïch S. [Histological risk factors of isolated primary melanoma]. *Ann Dermatol Venereol*. 1995;122(5):276-8.
11. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. nov 2017;67(6):472-92.
12. Loppin M, Quillen V, Adamski H, Ollivier I, Gerlantezec R, Chevrant-Breton J. Protéine S100 Béta et Melanoma Inhibitory Activity (MIA) sériques : étude prospective de leur valeur pour la détection précoce de métastases dans le mélanome. /data/revues/01519638/013406-7/535/ [Internet]. 27 mars 2008; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/130747>
13. Haute Autorité de Santé - Stratégie de diagnostic précoce du mélanome [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_452354/fr/strategie-de-diagnostic-precoce-du-melanome](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452354/fr/strategie-de-diagnostic-precoce-du-melanome)
14. Circulating Serologic and Molecular Biomarkers in Malignant Melanoma [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184027/>
15. Bánfalvi T, Boldizsár M, Gergye M, Gilde K, Kremmer T, Ottó S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyl-dopa, LDH and S-100B protein in Stage III-IV malignant melanoma. *Pathol Oncol Res*. 2002;8(3):183-7.
16. Fang S, Wang Y, Sui D, Liu H, Ross MI, Gershenwald JE, et al. C-Reactive Protein As a Marker of Melanoma Progression. *J Clin Oncol*. 20 avr 2015;33(12):1389-96.
17. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. juin 2016;17(6):717-26.
18. Ott PA, Elez E, Hirt S, Kim D-W, Morosky A, Saraf S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *JCO*. 16 août 2017;35(34):3823-9.
19. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. juin 2017;23(6):703-13.
20. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic.

Ann Oncol. janv 2019;30(1):44-56.

21. Boni A, Cogdill AP, Dang P, Udayakumar D, Njauw C-NJ, Sloss CM, et al. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res.* 1 juill 2010;70(13):5213-9.
22. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 30 juin 2011;364(26):2507-16.
23. Welsh SJ, Rizos H, Scolyer RA, Long GV. Resistance to combination BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: Where to next? *Eur J Cancer.* 2016;62:76-85.
24. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 1 août 2015;386(9992):444-51.
25. Mateus C, Libenciuc C, Robert C. Place des anti-PD1 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. *Bull Cancer.* juin 2016;103(6 Suppl 1):S4-11.
26. Ileana E, Champiat S, Soria J-C. Immune-checkpoints: the new anti-cancer immunotherapies. *Bull Cancer.* juin 2013;100(6):601-10.
27. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):711-23.
28. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320-30.
29. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2 juill 2015;373(1):23-34.
30. The Ubiquity of Immunotherapy: Whats Next? – OBR [Internet]. Disponible sur: <http://obroncology.com/article/the-ubiquity-of-immunotherapy-whats-next-2/>
31. Zhu Z, et al. The rapidly evolving therapies for advanced melanoma--Towards immunotherapy, molecular targeted therapy, and beyond. - PubMed - NCBI [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708040>
32. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* sept 2014;11(9):509-24.
33. Dréno B, Nguyen J-M, Khammari A, Pandolfino MC, Tessier MH, Bercegeay S, et al. Randomized trial of adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* nov 2002;51(10):539-46.
34. Khammari A, Labarrière N, Vignard V, Nguyen J-M, Pandolfino M-C, Knol AC, et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous Melan-A/MART-1-specific cytotoxic T lymphocyte clones. *J Invest Dermatol.* déc 2009;129(12):2835-42.
35. Marconcini R, Spagnolo F, Stucci LS, Ribero S, Marra E, Rosa FD, et al. Current status and perspectives in immunotherapy for metastatic melanoma. *Oncotarget.* 3 janv 2018;9(15):12452-70.
36. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierto PA. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *Am J Clin Dermatol.* déc 2017;18(6):745-54.
37. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med.* 2019;25(6):941-6.
38. Long GV. Newer PD-1 Inhibitor Active With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600+ Melanoma [Internet]. *Targeted Oncology.* 2019. Disponible sur: <https://www.targetedonc.com/conference/asco-2014/newer-pd1-inhibitor-active-with-dabrafenib-and-trametinib-in-braf-v600-melanoma>
39. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med.* mai 2009;50 Suppl 1:11S-20S.
40. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. août 2010 [cité 10 oct 2014];195(2):310-20. Disponible sur: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.10.4923>
41. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol.* mars 1998;16(3):1075-84.

42. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*. 15 déc 1997;80(12 Suppl):2505-9.
43. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2014;41(6):1113-22.
44. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*. mai 1999;2(3):159-71.
45. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 3 juin 2014;5:4006.
46. Maubec E, Lumbroso J, Masson F, Suci V, Kolb F, Mamelle G, et al. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. *Melanoma Res*. juin 2007;17(3):147-54.
47. Singh B, Ezziddin S, Palmedo H, Reinhardt M, Strunk H, Tüting T, et al. Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res*. oct 2008;18(5):346-52.
48. Wagner T, Meyer N, Zerdoud S, Julian A, Chevreau C, Payoux P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography fails to detect distant metastases at initial staging of melanoma patients with metastatic involvement of sentinel lymph node. *Br J Dermatol*. juin 2011;164(6):1235-40.
49. Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, Kuehl H, Bockisch A, Beyer T, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2009;36(6):910-8.
50. McIvor J, Siew T, Campbell A, McCarthy M. FDG PET in early stage cutaneous malignant melanoma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. avr 2014;58(2):149-54; quiz 266.
51. Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, Meguerditchian A-N. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. mars 2014;23(1):11-6.
52. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J, et al. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1 mars 2006;24(7):1178-87.
53. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 19 janv 2011;103(2):129-42.
54. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 1 mars 2019;30(3):385-96.
55. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabrò L, Carlucci D, Miracco C, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother*. août 2009;58(8):1297-306.
56. Long GV, Weber JS, Larkin J, Atkinson V, Grob J-J, Schadendorf D, et al. Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 1 nov 2017;3(11):1511-9.
57. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 15 2017;23(8):1920-8.
58. Lo Russo G, Moro M, Sommariva M, Cancila V, Boeri M, Centonze G, et al. Antibody-Fc/FcR Interaction on Macrophages as a Mechanism for Hyperprogressive Disease in Non-small Cell Lung Cancer Subsequent to PD-1/PD-L1 Blockade. *Clin Cancer Res*. 1 févr 2019;25(3):989-99.
59. Saâda-Bouزيد E, Defaucheux C, Karabajakian A, Coloma VP, Servois V, Paoletti X, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 1 juill 2017;28(7):1605-11.
60. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al.

Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol.* 1 nov 2018;4(11):1543-52.

61. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European Journal of Cancer.* 1 févr 2016;54:139-48.

62. Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, Hwu W-J. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. *AJR Am J Roentgenol.* déc 2011;197(6):W992-1000.

63. Okada N, Kawazoe H, Takechi K, Matsudate Y, Utsunomiya R, Zamami Y, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Clinical Efficacy in Patients with Melanoma Treated With Nivolumab: A Multicenter Retrospective Study. *Clin Ther.* janv 2019;41(1):59-67.

64. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1 janv 1981;47(1):207-14.

65. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2 févr 2000;92(3):205-16.

66. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.

67. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 1 déc 2009;15(23):7412-20.

68. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol.* avr 2012;198(4):737-45.

69. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):e143-52.

70. Somarouthu B, Lee SI, Urban T, Sadow CA, Harris GJ, Kambadakone A. Immune-related tumour assessment criteria: a comprehensive review. *Br J Radiol [Internet].* avr 2018;91(1084). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966001/>

71. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 20 sept 2014;32(27):3059-67.

72. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer.* déc 1999;35(13):1773-82.

73. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* mai 2009;50 Suppl 1:122S-50S.

74. O JH, Wahl RL. PERCIST in Perspective. *Nucl Med Mol Imaging.* févr 2018;52(1):1-4.

75. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):238-50.

76. Sachpekidis C, Larribere L, Pan L, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Hassel JC. Predictive value of early 18F-FDG PET/CT studies for treatment response evaluation to ipilimumab in metastatic melanoma: preliminary results of an ongoing study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* mars 2015;42(3):386-96.

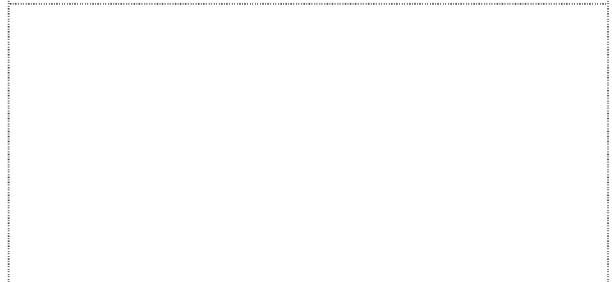
77. Kong BY, Menzies AM, Saunders CAB, Liniker E, Ramanujam S, Guminski A, et al. Residual FDG-PET metabolic activity in metastatic melanoma patients with prolonged response to anti-PD-1 therapy. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29(5):572-7.

78. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 20 sept 2014;32(27):3048-58.

79. Cho SY, Lipson EJ, Im H-J, Rowe SP, Gonzalez EM, Blackford A, et al. Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Using Early-Time-Point 18F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Advanced Melanoma. *J Nucl Med.* sept 2017;58(9):1421-8.
80. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, Kopp-Schneider A, Haberkorn U, Hassel JC, et al. Absolute number of new lesions on 18F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(3):376-83.
81. Sachpekidis C, Anwar H, Winkler J, Kopp-Schneider A, Larribere L, Haberkorn U, et al. The role of interim 18F-FDG PET/CT in prediction of response to ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(8):1289-96.
82. Ito K, Teng R, Schöder H, Humm JL, Ni A, Michaud L, et al. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Ipilimumab Therapy in Patients with Metastatic Melanoma. *J Nucl Med.* 3 janv 2019;60(3):335-41.
83. Tan AC, Emmett L, Lo S, Liu V, Kapoor R, Carlino MS, et al. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 1 oct 2018;29(10):2115-20.
84. Bastiaannet E, Oyen WJG, Meijer S, Hoekstra OS, Wobbes T, Jager PL, et al. Impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on surgical management of melanoma patients. *Br J Surg.* févr 2006;93(2):243-9.
85. Pleiss C, Risse JH, Biersack H-J, Bender H. Role of FDG-PET in the assessment of survival prognosis in melanoma. *Cancer Biother Radiopharm.* déc 2007;22(6):740-7.
86. Aukema TS, Valdés Olmos RA, Wouters MWJM, Klop WMC, Kroon BBR, Vogel WV, et al. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases. *Ann Surg Oncol.* oct 2010;17(10):2773-8.
87. Essler M, Link A, Belloni B, Mirceva V, Souvatzoglou M, Thaler M, et al. Prognostic value of [18F]-fluoro-deoxy-glucose PET/CT, S100 or MIA for assessment of cancer-associated mortality in patients with high risk melanoma. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e24632.
88. Kang S, Ahn B-C, Hong CM, Song B-I, Lee HJ, Jeong SY, et al. Can (18)F-FDG PET/CT predict recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma? *Nuklearmedizin.* 2011;50(3):116-21.
89. Kruijff S, Bastiaannet E, Speijers MJ, Kobold ACM, Brouwers AH, Hoekstra HJ. The value of pre operative S-100B and SUV in clinically stage III melanoma patients undergoing therapeutic lymph node dissection. *Eur J Surg Oncol.* mars 2011;37(3):225-32.
90. Bastiaannet E, Uyl-de Groot CA, Brouwers AH, van der Jagt EJ, Hoekstra OS, Oyen W, et al. Cost-effectiveness of adding FDG-PET or CT to the diagnostic work-up of patients with stage III melanoma. *Ann Surg.* avr 2012;255(4):771-6.
91. Piduru SM, Schuster DM, Barron BJ, Dhanasekaran R, Lawson DH, Kim HS. Prognostic value of 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in predicting survival in patients with unresectable metastatic melanoma to the liver undergoing yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol.* juill 2012;23(7):943-8.
92. Niebling MG, Bastiaannet E, Hoekstra OS, Bonenkamp JJ, Koelemij R, Hoekstra HJ. Outcome of clinical stage III melanoma patients with FDG-PET and whole-body CT added to the diagnostic workup. *Ann Surg Oncol.* sept 2013;20(9):3098-105.
93. Son SH, Kang SM, Jeong SY, Lee S-W, Lee S-J, Lee J, et al. Prognostic Value of Volumetric Parameters Measured by Pretreatment 18F FDG PET/CT in Patients With Cutaneous Malignant Melanoma. *Clin Nucl Med.* juin 2016;41(6):e266-273.
94. Aukema TS, Olmos RAV, Korse CM, Kroon BBR, Wouters MWJM, Vogel WV, et al. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Ann Surg Oncol.* juin 2010;17(6):1657-61.
95. Ito K, Schöder H, Teng R, Humm JL, Ni A, Wolchok JD, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume measured on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in melanoma patients treated with ipilimumab therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* avr 2019;46(4):930-9.
96. Sanli Y, Leake J, Odu A, Xi Y, Subramaniam RM. Tumor Heterogeneity on FDG PET/CT and Immunotherapy: An Imaging Biomarker for Predicting Treatment Response in Patients With Metastatic Melanoma. *American Journal of Roentgenology.* 1 avr 2019;212(6):1318-26.
97. Seban R-D, Nemer JS, Marabelle A, Yeh R, Deutsch E, Ammari S, et al. Prognostic and theranostic 18F-FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma:

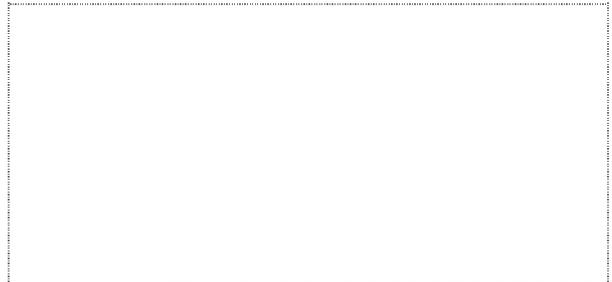
- association with outcome and transcriptomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 25 juill 2019;
98. Vauclin S, Doyeux K, Hapdey S, Edet-Sanson A, Vera P, Gardin I. Development of a generic thresholding algorithm for the delineation of 18FDG-PET-positive tissue: application to the comparison of three thresholding models. *Phys Med Biol*. 21 nov 2009;54(22):6901-16.
  99. Schöder H, Moskowitz CH. Metabolic Tumor Volume in Lymphoma: Hype or Hope? *J Clin Oncol*. 20 oct 2016;34(30):3591-4.
  100. Marinelli B, Espinet-Col C, Ulaner GA, McArthur HL, Gonen M, Jochelson M, et al. Prognostic value of FDG PET/CT-based metabolic tumor volumes in metastatic triple negative breast cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 24 avr 2016;6(2):120-7.
  101. Salavati A, Duan F, Snyder BS, Wei B, Houshmand S, Khiewvan B, et al. Optimal FDG PET/CT volumetric parameters for risk stratification in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: results from the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2017;44(12):1969-83.
  102. Khalil AA, Horsman MR, Overgaard J. The importance of determining necrotic fraction when studying the effect of tumour volume on tissue oxygenation. *Acta Oncol*. 1995;34(3):297-300.
  103. Milross CG, Tucker SL, Mason KA, Hunter NR, Peters LJ, Milas L. The effect of tumor size on necrosis and polarographically measured pO<sub>2</sub>. *Acta Oncol*. 1997;36(2):183-9.
  104. Barsoum IB, Smallwood CA, Siemens DR, Graham CH. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells. *Cancer Res*. 1 févr 2014;74(3):665-74.
  105. Mourah S. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF et MEK [Internet]. 2017. Disponible sur: *Correspondances en Onco-Theranostic*. Vol IV.1
  106. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, Sellers WR, Pryer NK, Levesque MP, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 14 févr 2013;494(7436):251-5.
  107. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 05 2017;377(14):1345-56.

**Vu, le Président du Jury,**  
(Tampon et signature)



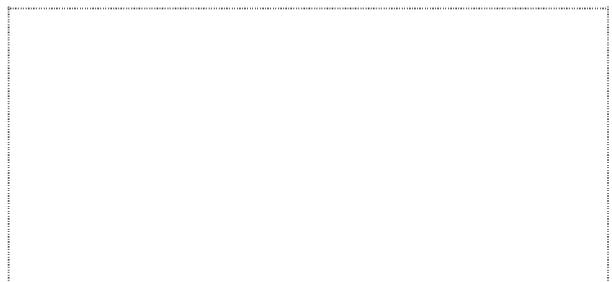
Professeur Françoise KREABER-BODERE

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(Tampon et signature)



Professeur Caroline BODET-MILIN

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :**

**Intérêt pronostique et prédictif de la TEP-TDM au 18F-FDG initiale des mélanomes de stade III et IV avant traitement par immunothérapie.**

---

**RESUME**

Si la TEP-TDM au 18FDG est aujourd'hui un outil incontournable pour le bilan initial des patients atteints d'un mélanome à haut risque, il n'existe à ce jour que peu de données publiées sur l'intérêt pronostique de la TEP-TDM au 18FDG chez les patients recevant une immunothérapie.

Ce travail rétrospectif avait pour objectif d'étudier la valeur pronostique des paramètres métaboliques extraits des TEP-TDM au 18FDG effectuées dans le cadre du bilan pré-thérapeutique chez 57 patients porteurs de mélanomes métastatiques éligibles à une immunothérapie, traités au CHU de Nantes entre octobre 2014 et juin 2018. La valeur prédictive des paramètres métaboliques sur l'obtention d'une réponse complète dans le cadre du suivi thérapeutique a également été évaluée.

Notre analyse démontre la valeur pronostique potentielle du MTV et du TLG total extraits de la TEP-TDM au 18FDG pré-thérapeutique dans une population de patients traités par Nivolumab. Notre travail démontre également que ces biomarqueurs TEP sont prédictifs de l'obtention d'une réponse complète au cours du suivi.

Ces résultats préliminaires, à confirmer par de larges études prospectives dans des populations homogènes de patients, suggèrent d'ores et déjà l'intérêt de ces biomarqueurs métaboliques reflets de la charge tumorale. Leur combinaison à des facteurs pronostiques clinico-biologiques, pourrait, permettre d'identifier précocement les patients à haut risque d'échec du Nivolumab.

---

**MOTS-CLES**

**Oncologie ; Dermatologie ; Mélanome ; TEP-TDM ; 18FDG ; Valeur pronostique**