

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-244

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Dermatologie - Vénérologie

par

Clémence MESNARD

née le 28 mai 1992 à Rochefort sur mer

Présentée et soutenue publiquement le 13 novembre 2019

Valeur prédictive du TEP-TDM sur la rechute chez les patients traités par
immunothérapie pour un mélanome métastatique

Présidente et directrice de thèse : Madame le Professeur Brigitte DRENO

COMPOSITION DU JURY

Présidente du jury et Directrice de thèse : Madame Le Professeur Brigitte DRENO

MEMBRES DU JURY :

Madame Le Professeur Brigitte DRENO

Madame Le Professeur Caroline BODET- MILIN

Madame Le Docteur Lise BOUSSEMARY

Madame Le Docteur Cécile FRENARD

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

A Madame le Professeur Brigitte Dréno,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre soutien et implication dans la réalisation de ce travail. Votre passion pour la recherche force mon admiration. Recevez l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Caroline Bodet-Milin,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie pour votre aide précieuse et pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

A Madame le Docteur Lise Boussemart,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Vos compétences en oncologie et votre regard scientifique apporteront un jugement pertinent à ce travail.

A Madame le Docteur Cécile Frénard,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de ta présence. Ton compagnonnage depuis le début de mon internat m'aura beaucoup appris.

REMERCIEMENTS A MES MAITRES D'INTERNAT

Du service de dermatologie du CHU de Nantes

A Sébastien pour sa pédagogie. A Hélène pour son soutien et sa confiance de mon premier semestre à la réalisation de mon mémoire. A Claire, pour tout ce que m'a appris mon semestre en allergologie. Au Professeur Quéreux pour la qualité de ses cours et la justesse de ses remarques. A Lucie et Mélanie pour leur gentillesse et leur soutien. Mais aussi aux chefs de clinique Anne et Marie, ainsi qu'à toute l'équipe paramédicale pour ces quatre belles années passées dans le service à vos côtés.

Du service de dermatologie du CH du Mans

Au Docteur Maillard et au Docteur Bara pour leur enthousiasme, leurs qualités humaines et leurs compétences dans le vaste champ des possibilités qu'offre la dermatologie.

Du service de médecine interne du CHU de Nantes

Au Professeur Hamidou, pour sa bienveillance, son savoir inépuisable et sa passion de transmettre. Au Docteur Durant pour sa joie de vivre et sa capacité à simplifier les situations complexes.

Du service de néphrologie du CH de Saint-Nazaire

Ce semestre m'aura beaucoup appris sur le plan médical mais aussi humain.

Du service de médecine interne du CH du Taaone

Pour la diversité des situations rencontrées dans le service. Merci pour cet avant-goût de l'internat.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A tous mes co-internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : Barbara, Charlotte, Sarah, Edouard, Louise, Justine, Diane, Solène, Estel, Camille B et S, Eve, Fanny, Marie, Romain, Marie Emeline, Noémie, Antoine, Tanguy, Kévin, Arthur, Elise... Merci d'avoir rendu tous ces semestres aussi sympathiques.

Aux « bordelais » : Marina, Charlotte, Elie, Floriane, Mathieu pour tous les moments passés ensemble sur les bancs de la faculté. Les week-end de concours blancs, les soirées conf, mais aussi le temps passé à refaire le monde lors des pauses cafés et de nos sessions à la Vie Moderne.

A la promotion 2015 : Anouk, Cécile, Perrine. Cet internat n'aurait pas été le même sans vous. Du tiroir à gâteaux au changement de roue en urgence, vous avez la solution à tous les problèmes. J'ai hâte de nous voir aux JDP dans 20 ans. Un grand merci également à Stan, Quentin et Oussama pour nous avoir supporté.

A Gabrielle, pour sa gentillesse, sa bonne humeur communicative et son soutien.

A mes copines de la presqu'île, Audrey et Camille. Le temps passe, les vacances à Raiatea et nos années sous les tropiques semblent bien loin mais vous êtes toujours là. Vivement les prochaines retrouvailles.

A mon Pierre, que de chemin parcouru depuis la pointe Vivish. Merci pour ton écoute, ton aide, ton rire mais surtout pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir.

A ma famille : mamie Zaza, tatie Chantal, tatie Brigitte ainsi qu'à mes cousins et cousines pour leur soutien depuis ma plus tendre enfance. Mais aussi à ceux qui ne sont plus là, papi Pierrot et mamie Jeannine, j'espère que vous êtes fiers de moi de là où vous êtes.

A mon grand frère que j'admire. Merci pour ton aide tout au long de ces années et pour tes traductions y compris dans les situations les plus insolites.

A Anthony, pour ta patience, les petits compromis et ton soutien sans faille au cours de ces dernières années. Merci d'être là chaque jour.

A mes parents, merci de m'avoir donné le goût du travail mais aussi celui des voyages avec ces huit belles années passées en Polynésie. Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous qui m'avez soutenue à chaque instant de cette longue aventure. Merci pour tout.

TABLE DES MATIERES

Composition du Jury	1
Remerciements	2
Liste d'abréviations	7
I-INTRODUCTION	8
a- Généralités sur le mélanome	8
b- Les traitements du mélanome métastatique	10
<i>Les thérapies ciblées</i>	10
<i>L'immunothérapie</i>	11
c- Le TEP-TDM	14
d- Objectifs	17
II- ARTICLE	18
III-CONCLUSION	39
IV-BIBLIOGRAPHIE	41

LISTE D'ABREVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMM : autorisation de mise sur le marché

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

DP : disease progression

INCa : Institut National du Cancer

IRM : imagerie par résonance magnétique

MAP kinase : mitogen-activated protein kinase

PD-1 : programmed-cell death-1

RC : complete response

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RMC : complete metabolic response

RMP : partial metabolic response

RP : partial response

SD : stable disease

SMD : stable metabolic disease

SSM: Superficial Spreading Melanoma

SUV: Standardized Uptake Value

TDM : scanner

TEP : tomographie par émission de positons

I – INTRODUCTION

a- Généralités sur le mélanome

Le mélanome représente 10% des cancers cutanés. Son incidence est en perpétuelle augmentation depuis plusieurs années notamment chez l'homme. Selon l'Institut National du Cancer (INCa) 15 513 nouveaux cas étaient estimés en 2018 en France métropolitaine (7 886 hommes et 7 627 femmes) et 1 975 décès (1). Cependant, alors que l'incidence ne cesse d'augmenter, la mortalité reste stable (2). Ceci s'explique probablement par un meilleur dépistage des mélanomes de faible épaisseur, et un nombre constant de mélanomes épais responsables de la mortalité de cette pathologie.

Le principal facteur de risque de cette tumeur cutanée est l'exposition solaire notamment intermittente lors de la période de l'enfance et de l'adolescence (3) mais la responsabilité des cabines à UV a également été mise en évidence plus récemment (4). Parmi les autres facteurs de risque on retrouve les phototypes à peaux claires, la présence de naevus atypiques, les antécédents familiaux, l'immunodépression ou encore certaines mutations génétiques (gènes CDKN2A, CDK4, MC1R et MITF).

Il existe différents types de mélanome : le mélanome superficiel extensif (SSM) à croissance lente qui représente jusqu'à 70 % des mélanomes, le mélanome nodulaire à croissance rapide, le mélanome acro-lentigineux localisé au niveau palmo-plantaire ou unguéal et enfin le mélanome de Dubreuilh qui survient chez le sujet âgé sur les zones photo-exposées.

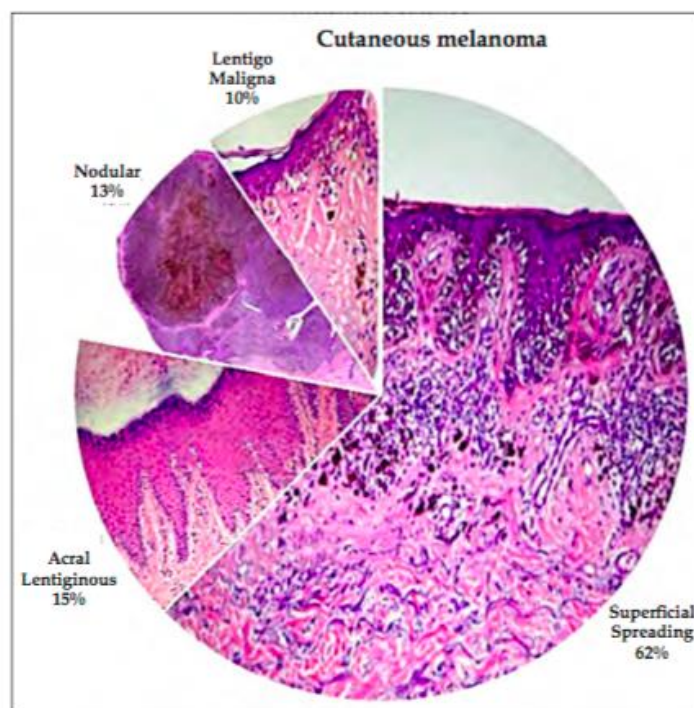


Figure 1 : Répartition des sous-types histologiques de 136 mélanomes (coloration hématoxyline éosine) (5).

Le diagnostic de mélanome est évoqué devant une lésion pigmentée répondant aux critères cliniques de la règle ABCDE (Asymétrie, Bords, Couleur, Diamètre, Evolution) puis confirmé par l'analyse histologique de l'exérèse. Une reprise chirurgicale est ensuite réalisée, ajustée au Breslow qui constitue le principal facteur pronostique du mélanome (6). Exprimé en millimètre, l'indice de Breslow correspond à l'épaisseur maximale de la tumeur comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur. Le stade TNM du mélanome est ensuite défini selon la présence de localisations secondaires loco-régionales ou à distance en accord avec la classification AJCC 2017 (7). La précocité du diagnostic joue un rôle majeur dans le pronostic du mélanome (8) puisque la survie globale à 5 ans passe de 88% pour les stades localisés à 18% pour les stades métastatiques.

b- Les traitements du mélanome métastatique

Les nouvelles thérapeutiques ont révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique au cours de ces dernières années ouvrant ainsi de nouvelles perspectives alors que la survie globale était de 6 mois avec le traitement de référence par chimiothérapie de type dacarbazine (9)(10). Plusieurs traitements, dont l'utilisation est dictée dans un premier temps par le statut mutationnel BRAF, sont désormais disponibles : les thérapies ciblées comprenant les anti-BRAF et les anti-MEK, et l'immunothérapie avec les anti-CTLA-4 et les anti-PD-1.

Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées agissent au niveau de la voie des MAP kinases intervenant dans les phénomènes de croissance, prolifération et apoptose en bloquant les anomalies moléculaires présentes dans les lésions tumorales. Elles sont actuellement utilisées en première intention chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600, retrouvée dans 40 à 50 % des mélanomes. Ces thérapies ciblées comprennent les anti-BRAF avec le vemurafenib (Zelboraf®), le dabrafenib (Tafinlar®) et l'encorafenib (Bravtovi®) et les anti-MEK constitués par le cobimetinib (Cotellic®), le trametinib (Mekinist®) et le binimetinib (Mektovi®). Les anti-BRAF ont montré une augmentation de la survie globale en comparaison à la chimiothérapie (84% à 6 mois dans le groupe vemurafenib contre 64 % dans le groupe dacarbazine) (11), et le dabrafenib une amélioration de la survie globale sans progression (5,1 mois contre 2,7 mois dans le groupe dacarbazine) (12). Ces résultats ont encore été améliorés par l'association des anti-MEK aux anti-BRAF (13)(14). Cependant, l'arrêt de ces traitements en présence d'une rémission complète reste actuellement débattu

en raison d'un risque élevé de rechute au décours (15)(16) justifiant donc leur poursuite pour une durée indéterminée en l'absence de données fiables à l'heure actuelle (17).

L'immunothérapie

L'anti-CTLA-4 (ipilimumab, Yervoy®) fut la première immunothérapie disponible dans le mélanome. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dont l'action est de bloquer le récepteur CTLA-4 qui, en se liant à ses ligands CD80 et CD86, entraîne l'inactivation du lymphocyte T. Les premières études ont mis en évidence la supériorité de l'association ipilimumab et dacarbazine par rapport à la dacarbazine seule (19) mais également de l'ipilimumab comparativement au vaccin anti-mélanosome gp100 (20) avec un maintien de la survie globale à long terme pour les patients répondeurs. Cependant, seule une faible proportion des patients était répondeuse au traitement, avec des effets secondaires parfois sévères notamment sur plan digestif (21).

Les anti-PD-1 ont obtenu l'AMM en 2015 dans la prise en charge du mélanome métastatique et ont révolutionné son pronostic. Deux types de molécules sont désormais disponibles : le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®). Leur rôle est de bloquer l'action du récepteur PD-1 (situé sur les lymphocytes T) qui en se liant à son ligand PD-L1 (situé sur la cellule tumorale) entraîne l'inactivation du lymphocyte T. Ils permettent donc la levée de l'inhibition des lymphocytes T.

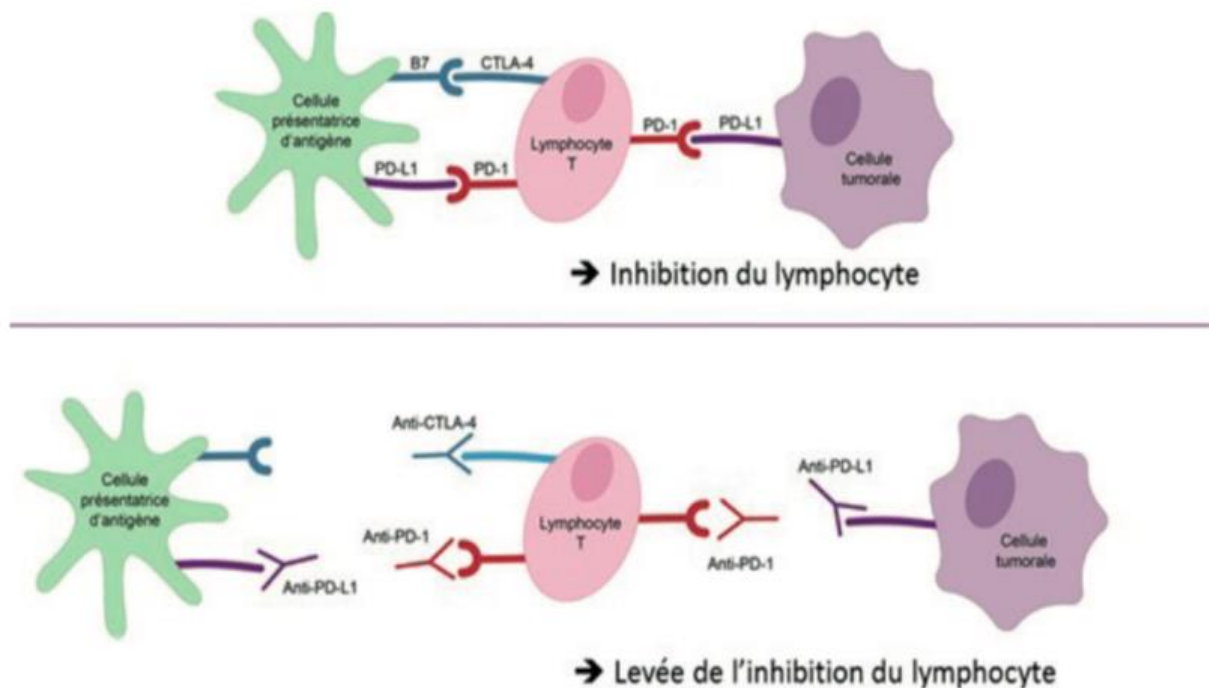


Figure 2 : Mécanismes d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4.

Données de l'INCa.

Dans l'étude CHECKMATE 066 contrôlée, randomisée, en double aveugle comparant le nivolumab à la dacarbazine chez les patients en première ligne de traitement ne présentant pas de mutation BRAF, on notait une amélioration de la survie globale à 1 an (72,9% dans le groupe nivolumab contre 42,1% dans le groupe dacarbazine) (22). Le pembrolizumab a également montré de très bons résultats avec une survie sans progression à 6 mois de 34% dans le groupe pembrolizumab 2mg/kg contre 16% dans le groupe chimiothérapie (étude KEYNOTE 002) (23). Avec ces quelques années de recul, nous avons pu constater que l'immunothérapie présentait une efficacité durable chez les patients répondeurs (24) contrairement aux thérapies ciblées. La survie médiane globale à moyen terme dans l'étude

CHECKMATE 066 était de 37,5 mois dans le groupe nivolumab contre 11,2 mois dans le groupe dacarbazine, et les rémissions complètes obtenues chez 19% des patients (25).

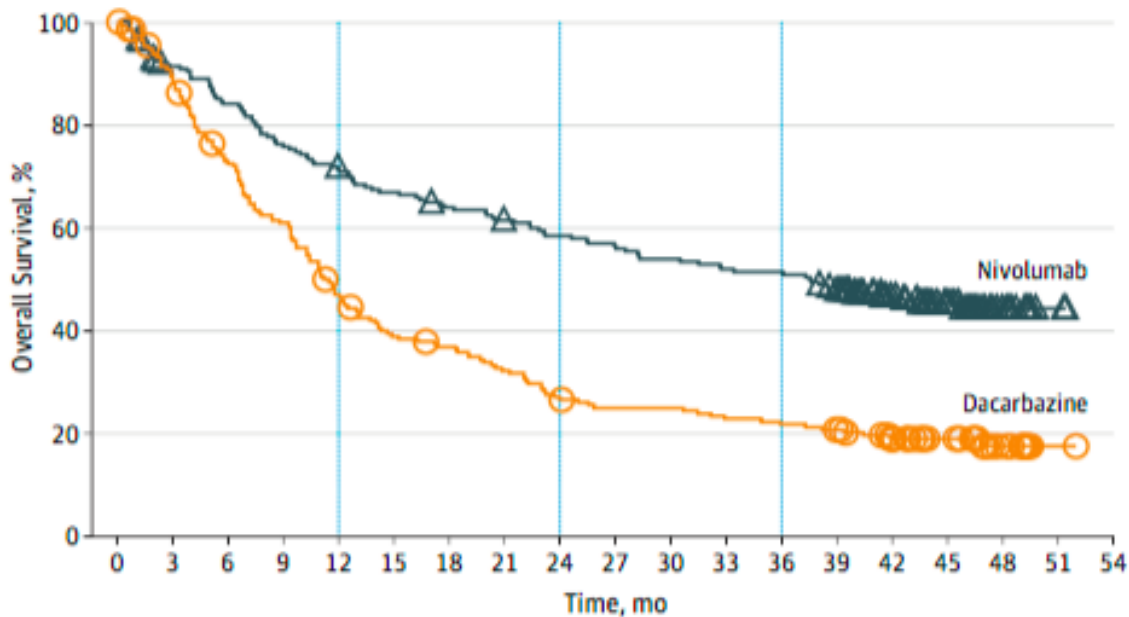


Figure 3 : Pourcentage de survie globale en fonction du temps (en mois) dans l'étude CHECKMATE 066 évaluant le nivolumab versus la dacarbazine (25).

Le suivi à moyen terme dans l'étude KEYNOTE 001 étudiant le pembrolizumab a dénombré 105 patients en rémission complète sur les 655 patients traités parmi lesquels 67 ont arrêté le traitement avec une surveillance. La survie globale sans récurrence de ces derniers 24 mois après la rémission complète était de 89,9% (26). Jansen *et al.* ont montré qu'après une durée médiane de 12 mois de traitement par anti-PD-1 (pembrolizumab ou nivolumab), 63% des 185 patients présentaient une réponse complète, 44% une rémission partielle, 24% une maladie stable et 4% une maladie non évaluable. Dix huit mois après l'arrêt du traitement, 78% des patients n'avaient pas présenté de progression (27). Ainsi, de nouvelles questions

se sont posées devant ces réponses prolongées, et notamment l'arrêt du traitement en présence d'une réponse complète. La durée optimale de traitement restant à ce jour encore indéterminée (28).

c- Le TEP-TDM

Le TEP-TDM est une technique d'imagerie non invasive apportant une information fonctionnelle (qualitative et quantitative) en complément des mesures anatomiques. La procédure consiste dans un premier temps en une injection de traceur radioactif émetteur de positons. Dans notre cas le ^{18}F -FDG, un analogue du glucose rendu radioactif par un marquage au fluor-18 (^{18}F) et ayant obtenu une première AMM en 1998. Les cellules tumorales consomment une quantité anormalement élevée de glucose en comparaison aux cellules normales. Elles sont ainsi le siège d'une accumulation de ce traceur devenu prisonnier des cellules après phosphorylation. Ceci permet dans un deuxième temps la visualisation des lésions tumorales lors de l'acquisition des images sous la forme d'un hypermétabolisme (exprimé en SUV). Les images sont ensuite fusionnées avec les données anatomiques d'un TDM enregistré pendant le même examen (29).

Le TEP-TDM présente un intérêt à différents niveaux de la prise en charge oncologique : pour le bilan initial de la maladie, le suivi thérapeutique ou encore la confirmation de récurrence. Cette technique d'imagerie est d'ailleurs devenue un standard en hématologie dans la prise en charge du lymphome pour le bilan initial, l'évaluation de la chimiosensibilité ou encore pour prédire le pronostic en pré-transplantation (30)(31).

Son utilisation est plus récente en onco-dermatologie dans la prise en charge du mélanome. Les premières études ont analysé l'intérêt du TEP-TDM dans la stadification du

mélanome (32). Krug *et al.* ont démontré son utilité chez des patients avec un mélanome de stade III ou IV pour la détection de localisations secondaires notamment ganglionnaires et sous cutanées profondes (33). Dans leur méta-analyse, Rodriguez *et al.* ont mis en évidence dans une population de patients présentant un mélanome de stade III une sensibilité globale et une spécificité élevées du TEP-TDM (89,42% et 88,78% respectivement) pour la détection des métastases à distance avec un changement de classification ou de prise en charge chez 22% des patients après l'imagerie (34). Cet examen est également utile dans la détection des récurrences de mélanomes de stades III et IV (35). Ainsi, le TEP-TDM présente un intérêt pour le bilan initial, la stadification des mélanomes à hauts risques et la détection des récurrences à l'exception des lésions pulmonaires de petites tailles mais aussi des lésions cérébrales justifiant une IRM cérébrale concomitante.

Une dizaine d'études ont examiné l'intérêt du TEP-TDM dans l'évaluation de la réponse thérapeutique des mélanomes métastatiques. Ces études sont hétérogènes en terme de population, de critères d'interprétation et de temps de réalisation des examens, mais elles concordent à dire que le TEP-TDM permet d'évaluer la réponse thérapeutique avec une valeur pronostique sur la survie supérieure au TDM (36)(37)(38). Dans l'étude de Sachpekidis *et al.* suite à un traitement par ipilimumab chez 22 patients, le TEP-TDM avait identifié : 15 progressions métaboliques, 5 stabilités métaboliques et 2 réponses métaboliques partielles. Cette réponse finale avait été prédite par le TEP-TDM réalisé de façon précoce après 2 cycles de traitement chez 13 des patients avec une progression, l'ensemble des patients stables et aucun de ceux avec une réponse partielle, ces derniers ayant présenté initialement une pseudoprogession (39). Cho *et al.* ont montré que le TEP-TDM effectué à 1 mois de traitement par immunothérapie (ipilimumab et nivolumab) semblait prédictif de la meilleure

réponse obtenue après 4 mois de traitement (40). Cet examen serait donc un outil intéressant pour identifier les patients répondeurs à l'immunothérapie dès les premiers mois de traitement mais aussi réduire les durées de traitement et par conséquent le risque d'effets secondaires comme le précisent Seith *et al.* dans leur étude (41). Par ailleurs, le nombre de nouvelles lésions apparaissant après un traitement par ipilimumab serait un marqueur plus fiable d'échec au traitement que la modification des valeurs de SUV (42).

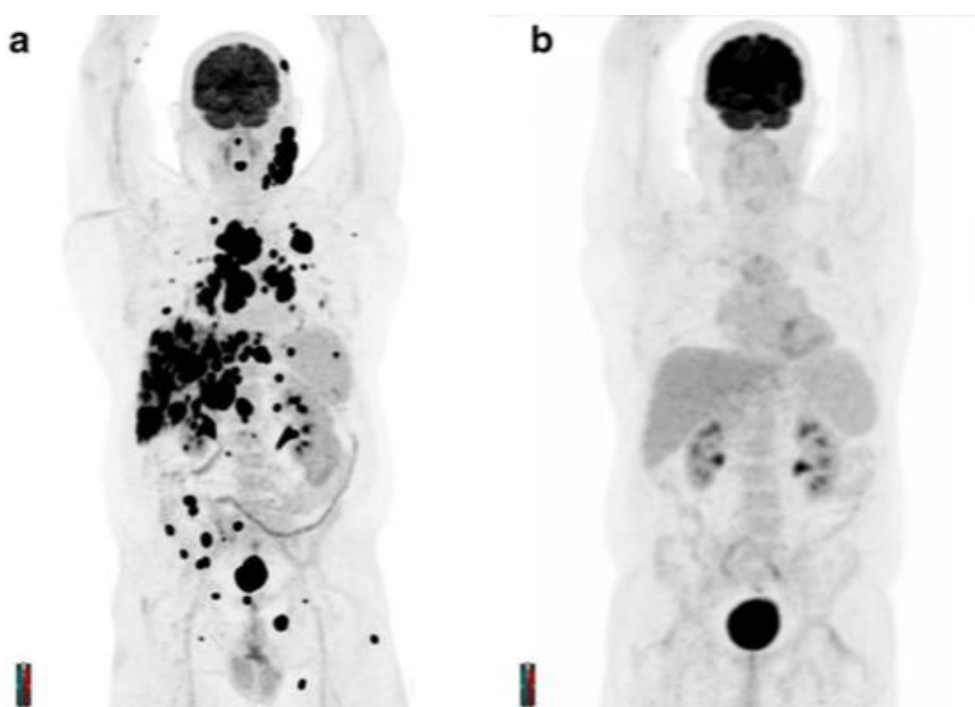


Figure 4 : Rémission métabolique quasi complète après 3 mois d'anti PD-1 chez un patient présentant un mélanome métastatique primitif du vertex (36).

Enfin, deux études se sont intéressées à la valeur pronostique du TEP-TDM chez les patients présentant une réponse prolongée à l'immunothérapie. Parmi 27 patients traités par anti-PD-1 pour un mélanome métastatique, Kong *et al.* ont retrouvé 12 TEP-TDM négatifs, 6 de ces patients présentaient des lésions résiduelles au scanner, 5 d'entre eux ont arrêté le traitement sans récurrence avec un suivi de 6 à 10 mois (43). Tan *et al.* ont analysé rétrospectivement 104 patients traités par immunothérapie. L'évaluation par imagerie à 1 an du début du traitement retrouvait selon l'analyse scanographique 28% de rémission complète et 66% de rémission partielle, et selon l'analyse métabolique 75% de rémission complète et 16% de rémission partielle. Soixante-dix-huit pour cent des patients avec une réponse métabolique complète avaient arrêté le traitement et 96% d'entre eux présentaient un maintien de cette réponse dans le temps soulignant ainsi la valeur pronostique du TEP-TDM à long terme et son rôle dans la décision d'arrêt du traitement (44).

d- Objectifs

Il n'existe actuellement aucun marqueur pronostique fiable permettant de définir la réponse à long terme d'un traitement par immunothérapie et le risque de rechute. Il semblerait que la réponse scanographique n'ait aucun d'impact sur le risque de récurrence à l'arrêt du traitement. Une hypothèse serait que la majorité des patients présentant une réponse incomplète au TDM n'ait en réalité pas de maladie résiduelle. Le TEP-TDM pourrait ainsi être supérieur au TDM pour distinguer parmi les patients présentant une réponse partielle ou une maladie stable ceux ne présentant pas de maladie résiduelle expliquant ainsi qu'une réponse métabolique complète au TEP-TDM soit associée à un meilleur pronostic.

II- ARTICLE

Predictive value of FDG-PET imaging for relapse in metastatic melanoma patients treated with immunotherapy.

C. Mesnard ¹, C. Bodet-Milin^{2,3}, T. Eugène ^{2,3}, JM. Nguyen⁴, A. Khammari ¹, B. Dréno¹

Submitted to the Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

- 1- Department of Dermatology, CHU Nantes, CRCINA, CIC1413, Université Nantes, France
- 2- Department of Nuclear Medicine, CHU Nantes, 1 place Alexis Ricordeau, 44093
- 3- CRCINA, INSERM, CNRS, Université d'Angers, Université de Nantes, France.
- 4- Nantes, France Department of Statistical, Nantes University, France

Abstract

Background: Anti-PD1 immunotherapy has shown a sustainable clinical activity in patients with metastatic melanoma. However, strong predictive factors of the long-term response or risk of relapse remain to be identified.

Objectives: To determine whether FDG-PET imaging could be superior to CT-scan in distinguishing residual tumors versus the absence of tumor in patients with a partial response (PR) or stable disease (SD) and if a complete metabolic response (CMR) was associated with better outcomes.

Methods: Retrospective study conducted in all patients with metastatic melanoma treated with anti-PD1 immunotherapy between October 2014 and October 2017 considered to be in complete remission. The primary outcome was the occurrence of a relapse during the follow-up. CT-scan and FDG-PET scan had to be performed within a maximum of 2 months of treatment discontinuation. For CT imaging, the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 1.1 were used and included: disease progression (DP), SD, PR, complete response (CR). For FDG-PET imaging, the metabolic responses were classified as progressive metabolic disease, stable metabolic disease, partial metabolic response (PMR), and CMR.

Results: Twenty-six patients were in complete remission after collegial decision. Two patients had a SD on CT-scan and a CMR on FDG-PET scan and none of them relapsed. Ten patients had a PR on CT-scan and a CMR on FDG-PET scan and none of them relapsed. The mean treatment duration to achieve a complete remission was 7 months (3-23). A univariate analysis showed that a PMR assessed on the FDG-PET scan was significantly associated with a relapse ($P = 0.00231$).

Conclusions: Most patients with a PR on the CT-scan and a CMR on the FDG-PET scan should be considered with a CR. Our study showed that FDG-PET imaging could play a crucial role in predicting the long-term outcome and help to decide whether treatment should be discontinued.

Introduction

Over the last 10 years, the emergence of new therapeutics has considerably changed the prognosis of metastatic melanoma (1,2). Two main types of treatments are now available: targeted therapy with anti-BRAF and anti-MEK (3,4) and immunotherapy with anti-CTLA-4 and anti-PD1 (5-7). Treatment with anti-PD1 immune checkpoint inhibitor has shown a sustainable clinical activity in patients with metastatic melanoma (8). In the KEYNOTE 001 study, 105 out of the 655 patients showed a complete response (CR) (16%), and among them, 67 could discontinue treatment with monitoring, and 89.9% did not experience any relapse after 24 months (9). However, strong predictive factors of the long-term response or risk of relapse remain to be identified. It appears that immunotherapy discontinuation when the best response is determined on CT-scans has no impact on the risk of progression or death. One hypothesis for this finding is that many patients considered to have incomplete responses on CT-scans could in fact have no residual disease (10). One of the features of immunotherapy is to induce long-term clinical responses raising the question for the physician of whether treatment can be discontinued. This situation is specific to immunotherapy. Indeed, with targeted therapy, treatment discontinuation appears to be associated with a high risk of relapse (11). Thus, assessing the response to immune checkpoint inhibitors using conventional CT-scan response criteria is challenging. That is why immune-related response criteria have been developed in order to take into account phenomena such as pseudoprogression (12-14). To date, the tumor response to immunotherapy in clinical trials is mainly assessed based on CT-scans and, sometimes, on MRI or ultrasound. FDG-PET imaging is a newer imaging technique, which is not currently

considered as a standard for assessing the response to immunotherapy in clinical trials. However, FDG-PET imaging, which provides functional information to complement standard anatomic imaging, could play an important role in assessing treatment response in the context of immunotherapy, in the follow-up of the response and/or in asymptomatic recurrence screening (15-18). In this context, the aim of this study was to determine whether FDG-PET imaging could be superior to CT-scan in distinguishing residual tumors versus the absence of tumor in patients with a partial response (PR) or stable disease (SD) and if a complete metabolic response (CMR) could be associated with better outcomes.

Materials and methods

Inclusion criteria

A retrospective study was conducted in all patients with metastatic melanoma treated with anti-PD1 immunotherapy in Nantes University hospital between October 2014 and October 2017 who discontinued treatment before April 2018.

Inclusion criteria were patients with metastatic melanoma treated with anti-PD1 and considered to be in complete remission, having undergone CT and FDG-PET imaging within a maximum of 2 months of treatment discontinuation, and the presence of well-identified and measurable targets on CT and FDG-PET scans.

Patient demographics and outcomes, disease features, and treatment details were collected from the medical records.

For all patients, the decision of discontinuing treatment was validated by a multidisciplinary team. Patients were treated with 3 mg/kg of anti-PD1 (Nivolumab) in monotherapy administered every 2 weeks, whether it was or not a first-line treatment.

FDG-PET data acquisition

Patients had to fast for at least 4 hours before ^{18}F -FDG injection, and the blood glucose level was controlled before FDG injection. Images were acquired for therapeutic evaluation using 4 different PET/CT-scan devices: a Biograph mCT 40 or 64 scanner (Siemens, Erlangen, Germany), or a GE discovery 710 or IQ scanner (GE Medical Systems LLC). All images were recorded 60-80 minutes after intravenous injection of 3 MBq (81 μCi)/kg of ^{18}F -FDG. After the injection, patients were placed in a quiet room for about 60 minutes before image acquisition. Patients were scanned from the top of the skull to the mid-thigh in the arms-down position except for patients with limb melanoma (limbs included). Patients were allowed to breath normally during the PET- and CT-scan acquisitions.

Response evaluation criteria

The primary outcome was the occurrence of a relapse during the follow-up.

For CT imaging, the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 1.1 were used (19). A CR was defined as a complete disappearance of all target lesions and, in patients with lymphadenopathy, as a small axis <10 mm. A PR was defined as a decrease by at least 30% of the target sum. A SD was defined as a reduction or a progression by less than 20%. Disease progression (DP) was defined as an increase by at least 20% of the initial target or the appearance of one or more lesions.

For FDG-PET imaging, metabolic responses were classified as follow: a CMR when the residual uptake was less than or equal to the mediastinal blood pool in all tumor sites; a partial metabolic response (PMR) when the residual uptake was greater than the mediastinal blood pool in one or more previously involved sites; a stable metabolic disease (SMD) when

18F-FDG-PET/CT remained positive and stable in all prior sites without new site involvement; a progressive metabolic disease (PMD) when 18F-FDG uptake increased in a previously involved site or new positive foci appeared.

FDG-PET images were retrospectively reviewed by a nuclear medicine expert experienced in dermatology.

Statistical analysis

Kaplan-Meier estimates and a log-rank test were used for categorical variables. For continuous variables, Cox models and a likelihood ratio test were used. All statistical analyses were performed using R statistical software version 3.4 and higher.

Results

Patient baseline characteristics

Twenty-six patients (15 men and 11 women) with a mean age of 72 years (34-92) were included.

The primary melanoma was superficial spreading melanoma in 30.7%, mucosal in 15.3%, desmoplastic in 11.5%, nodular in 7.6%, lentigo maligna in 7.6%, naevocytoid in 3.8%, acrolentiginous in 3.8% and unknown in 19.2% of patients. The mean Breslow index was 2.75 mm (1.1-23), and ulceration was found in 6 out of the 16 patients for whom the data was available. Only 23.0% of patients had a BRAF mutation. The melanoma became metastatic after a mean time of 23.5 months (0-107) and it was lymph node metastases in most cases (61.5%). At the initiation of immunotherapy, metastases involved the lymph nodes (76.9%), the lung (30.8%), the liver (23.1%), the skin (11.5%), the bones (11.5%), the pancreas (7.6%)

and only one patient had brain metastases (*Table 1*). The initial biological assessment found the following mean blood cell counts: leukocytes, 6.09 G/L (3.46-14.64); lymphocytes, 1.59 G/L (0.84-9.84); CD4/CD8 lymphocyte ratio, 2,87 (0.75-8.39); eosinophils, 0.15 G/L (0.03-0.41); monocytes, 0.53 G/L (0.34 – 0.89); and LDH levels of 198 IU/L (142-339).

Anti-PD1 was used as a first-line therapy in 61.5% of patients. Previous treatment lines used before anti-PD1 initiation were: ipilimumab (23.0%), targeted therapy (19.0%) or Dacarbazine (11.5%). The mean time to achieve a complete remission was 7 months (3-23). Patients received a mean number of 17 infusions (7-52).

Imaging evaluation at the time of immunotherapy discontinuation:

According to the CT-scan evaluation: 9 patients had a CR, 2 patients experienced a relapse after 3 and 9 months, 15 patients had a PR with 4 relapses respectively after 7, 13 (for two) and 14 months. Two patients had a SD, none of them experienced a relapse, no DP was seen (*Table 2*).

According to the FDG-PET evaluation: 20 patients had a CMR, one patient experienced a relapse after 9 months, 6 patients had a PMR, five experienced a relapse respectively after 3, 7, 13 (for two) and 14 months. No patient had a SMD or PMD.

Finally, in 12 out of the 26 patients, discrepancies between the CT-scan and PET-scan evaluations were noted. Ten patients had a PR based on the CT-scan and had a CMR based on the FDG-PET scan.

Discrepancies between the CT-scan and FDG-PET scan were seen in the following sites: bones (4/10), lung (3/10), lymphadenopathy (3/10), cutaneous lesions, liver, thymus,

adrenal gland and pancreas (1/10). Two patients had a SD on the CT-scan and a CMR on the FDG-PET scan. The first patient had lung and bone metastases and the second one had hepatic lesions. One patient had a CR on the CT-scan and a PMR on the FDG-PET scan. He had persistent hypermetabolism in the lymph nodes.

In summary, 6 out of the 26 patients experienced a relapse after a mean time of 11 months (3-14). During the follow-up, a relapse was identified by FDG-PET and CT imaging in 2 patients, by FDG-PET imaging alone in 2 patients and by CT imaging alone in 2 patients. The mean relapse-free survival was 20.5 months (3-36).

Progression-free survival

According to the CT-scan, none of the patients with a SD experienced a relapse, 4 patients with a PR experienced a relapse (at 7, 13 for 2 and 14 months), 2 patients with a CR experienced a relapse respectively after 3 and 9 months (Fig. 1).

According to the FDG-PET scan, only one out of the 20 patients with a CMR experienced a relapse after 9 months. Five out of the 6 patients with a PMR experienced a relapse (at 3, 7, 13 for 2 and 14 months) (Fig. 2).

Factors associated with the relapse

A univariate analysis showed that a PMR assessed on the PET scan was significantly associated with the occurrence of a relapse ($p = 0.00231$, $HR = 31.26$, $95\% CI = [3.415, 286.2]$). A CMR appeared to be a protective factor for relapse ($p = 0.00231$, $HR = 0.032$, $95\% CI = [5.9^{10^{-5}}, 0.35]$).

In contrast, the RECIST 1.1 score ($p = 0.862$, $HR = 0.79$, $95\% CI = [0.06-10.5]$) was not

significantly associated with the occurrence of a relapse.

After adjusting for age, sex and RECIST score using a cox model, the FDG-PET scan remained a good imaging technique to predict a relapse ($p = 0.015$). None of the patient characteristics analyzed was associated with the occurrence of a relapse: age ($p = 0.06$), sex ($p = 0.7$), ulceration ($p = 0.09$), and Breslow index ($p = 0.424$). The number of metastatic sites and the presence of brain metastases were not statistically associated with higher relapse rates ($p = 0.991$ and $p = 0.0982$). The number of prior treatments ($p = 0.441$) and the type of therapeutics (Ipilimumab $p = 0,722$ and Dacarbazine $p = 0,556$) were not significantly associated with the occurrence of a relapse (*Table 3*).

Discussion

Our results showed that the FDG-PET scan was a better imaging tool than the CT-scan for distinguishing a residual tumor from a CR in patients assessed with a PR or a SD. Compared to a morphological CR seen on a CT-scan, a CMR seen on a FDG-PET scan appeared to be more predictive of a better outcome. Indeed, based on the FDG-PET scan, only 1 out of the 20 patients with a CMR experienced a relapse compared to 5 out of the 6 patients with a PMR. The only patient with a PMR who did not experience a relapse after review of his FDG-PET scan had a hyperfixation on the scar of his primary melanoma which was hyperkeratotic and a skin biopsy did not find any residual malignant cell, thus in fact this patient had a CMR. Moreover, one of the patients evaluated with a CR on the CT-scan and with a PMR on the FDG-PET scan experienced a relapse 3 months later, suggesting clearly a better sensitivity of the FDG-PET scan. Among the 20 patients with a CMR on the FDG-PET scan only one

experienced a relapse while 10 patients had a PR on the CT-scan. Thus, a negative metabolic response seen on the FDG-PET scan appeared more important than a morphological response seen on the CT-scan when making the decision of discontinuing treatment. This finding was supported by the fact that the two patients with a CMR but only evaluated with a SD based on the CT-scan had no relapse during the follow-up. Our results are consistent with those of Tan et al.(10), who have shown that FDG-PET imaging could be a predictive tool of the response to treatment, particularly in patients with a PR seen on the CT-scan associated with a CMR seen on the FDG-PET scan.

FDG-PET imaging has been well validated in hematological disorders such as lymphoma where it is considered a prognosis tool and, more recently, in Hodgkin lymphoma (20). Its value in assessing treatment response in metastatic melanoma is less well established, even if it is increasingly used in current practice. Several studies have investigated the benefit of FDG-PET imaging in the management of metastatic melanoma treated with immunotherapy. FDG-PET could provide prognostic evidence for the final response in early interim analyzes (21-23). It may also be used for the identification of patients with a long progression-free period. In Kong et al study, 5 out of the 6 patients with a negative FDG-PET scan and persistent lesions on the CT-scan discontinued treatment and no relapse was experienced (24). Tan et al have reported that 68% of patients had a PR on the CT-scan and a CMR on the FDG-PET scan. A CMR has also been shown to be a good prognostic factor for CR, with only 3 out of 78 patients experiencing a relapse after a median follow-up of 14.5 months (10). However, these studies have included a small number of patients, used different evaluation criteria, and patients were mainly treated with anti-CTLA-4 while anti-PD1 is now

increasingly used. Thus, multicentric, prospective and standardized studies are needed to validate these data.

Although, it was not a goal of our study, it should be noted that another benefit of FDG-PET imaging is to distinguish a progression from a pseudo-progression (25) induced by an immune T-cell infiltrate and tumor inflammation under treatment. CT-scan imaging does not allow making this difference, with the risk of considering this inflammatory reaction as a progression and, unfortunately, to continue immunotherapy. Similarly, sarcoid-like or granulomatous reactions, that are increasingly common under immunotherapy, are often considered new lesions and DP on the CT-scan.

In addition, FDG-PET imaging provides a complementary functional analysis of CT measurements which is particularly interesting for metastatic sites of melanoma. The therapeutic response of bone involvement is generally underestimated by the RECIST (26). The decrease in hypermetabolism on FDG-PET imaging is also a key finding in case of a metastatic lesion evaluated as stable for several months based on the CT-scan. This was the case for one of our patients (Fig. 3). FDG-PET imaging is also more effective for the follow-up of lymph node and cutaneous or subcutaneous lesions compared to the CT-scan, in particular for small lesions (<10 mm) with a frequent location on the limbs. In case of lymph node metastases (27), the absence of significant hypermetabolism allows classifying these lesions as free of tumor, despite a size >10 mm seen on the CT-scan, as found in many of our patients with a PR/CMR in this study. However, FDG-TEP findings may be false positives induced by inflammatory reactions. That is why it is important to discuss the results with a multidisciplinary team taking into account the clinical context. The case of our patient with a

fixation on a hyperkeratotic scar is an example. The most common cases of false positives are deep or superficial infections and muscular fixations related to an injection or sport.

Our study has some limitations. First, our cohort was small with only 26 patients, however it was sufficient to confirm the previous paper published by Tan et al and to demonstrate a significant difference between FDG-PET and CT imaging (10). The retrospective design of the study is also a limit as well as the absence of initial FDG-PET scan for 7 of our patients.

Conclusions

Our results confirm that a metabolic approach based on FDG-PET imaging is more effective than a morphological approach based on a CT-scan in evaluating residual lesions and allows differentiating a partial response on the CT-scan and scarring. However, the most important information from our study is that most patients who had a PR on the CT-scan with a CMR on the FDG-PET scan should be considered with a CR and treatment discontinuation appears indicated without relapse in the short term. Thus, FDG-PET imaging could play a crucial role in predicting the long-term benefit of treatment and in making the decision of treatment discontinuation. Based on these results combined with those of Tan (10), conducting further prospective studies using FDG-PET imaging every 2 months after immunotherapy initiation would be interesting to determine as early as possible the stage of the CR.

References

1. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 ; 16(4):375-84.
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 ; 364(26):2507-16.
3. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
4. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 ; 386(9992):444-51.
5. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 ; 372(4):320-30.
6. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19(11):1480-92.
7. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 ; 372(26):2521-32.
8. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018 ; 36(17):1668-74.
9. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Onco.* 2019 ; 30(4):582-8.
10. Tan AC, Emmett L, Lo S, et al. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018 ;29(10) : 2115-20.
11. Tolk H, Satzger I, Mohr P, et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment - what happens after discontinuation? *Melanoma Res.* 2015;25(4):362-6.
12. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33(31): 3541-3.
13. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36(9): 850-8.
14. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017 ;18(3) : e143-52.
15. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, 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.* 2006 ;24(7) : 1178-87.
16. Ho Shon IA, Chung DKV, Saw RPM, Thompson JF. Imaging in cutaneous melanoma. *Nucl Med Commun.* 2008 ; 29(10):847-76.

17. Pfannenberger C, Aschoff P, Schanz S, et al. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2007 ;43(3): 557-64.
18. Kumar R, Mavi A, Bural G, Alavi A. Fluorodeoxyglucose-PET in the management of malignant melanoma. *Radiol Clin North Am*. 2005 ; 43(1):23-33.
19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
20. Tamayo P, Martín A, Díaz L, et al. 18F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymphoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017 ; 36(5):312-21.
21. Sachpekidis C, Anwar H, Winkler J, 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.
22. Cho SY, Lipson EJ, Im H-J, 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*. 2017 ; 58(9):1421-8.
23. Amrane K, Le Goupil D, Quere G, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using 18F-FDG PET/CT in patients with melanoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16417.
24. Kong BY, Menzies AM, Saunders CAB, 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.
25. Dimitrakopoulou-Strauss A. Monitoring of patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors using PET-CT. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 ; 68(5):813-22.
26. Bier G, Hoffmann V, Kloth C, Othman AE, Eigentler T, Garbe C, et al. CT imaging of bone and bone marrow infiltration in malignant melanoma--Challenges and limitations for clinical staging in comparison to 18FDG-PET/CT. *Eur J Radiol*. 2016 ; 85(4):732-8.
27. Cha J, Kim S, Wang J, Yun M, Cho A. Evaluation of 18F-FDG PET/CT Parameters for Detection of Lymph Node Metastasis in Cutaneous Melanoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018 ; 52(1):39-45.

Tables

Table 1: Baseline characteristics

Table 2: CT- and FDG-TEP scan evaluation

Table 3: Factors influencing the relapse (univariate and multivariate analyzes)

Figures

Figure 1: Progression-free survival based on the CT-scan assessment (months)

Figure 2: Progression-free survival based on the FDG-PET scan assessment (months)

Figure 3: Evolution of a L5 bone lesion on the FDG-PET scan and CT-scan in a patient treated with anti-PD-1 for metastatic melanoma.

- a- L5 bone hypermetabolism before treatment (SUV max 26).
- b- L5 bone hypermetabolism disappeared after 8 infusions of anti-PD1.
- c- Persistent L5 bone lesion on the CT-scan after 8 infusions of anti-PD1.

Tables

Table 1: Baseline characteristics

Characteristics	Number (n)	Percentage (%)
Age (years)	69	
Range	34-89	
Gender		
Male	15	57.6
Female	11	42.3
Melanoma site		
Head and neck	6	23.1
Trunk	5	19.2
Limb	7	26.9
Mucosal	4	15.3
Unknown	4	15.3
Histological type		
Superficial spreading melanoma	8	30.7
Mucosal melanoma	4	15.3
Desmoplastic	3	11.5
Nodular melanoma	2	7.6
Lentigo maligna melanoma	2	7.6
Other	2	7.6
Unknown	5	19.2
Mean Breslow index	4.8	
Range	1.1-23	
Ulceration		
Yes	6	23.0
No	10	38.4
Unknown	10	38.4
BRAF mutation		
Yes	6	23.0
No	20	76.9
Metastasis location		
Lymph nodes	20	76.9
Lung	8	30.8
Liver	6	23.1
Cutaneous	3	11.5
Bone	3	11.5
Pancreas	2	7.7
Brain	1	3.8

Table 2: CT- and FDG-TEP scan evaluation

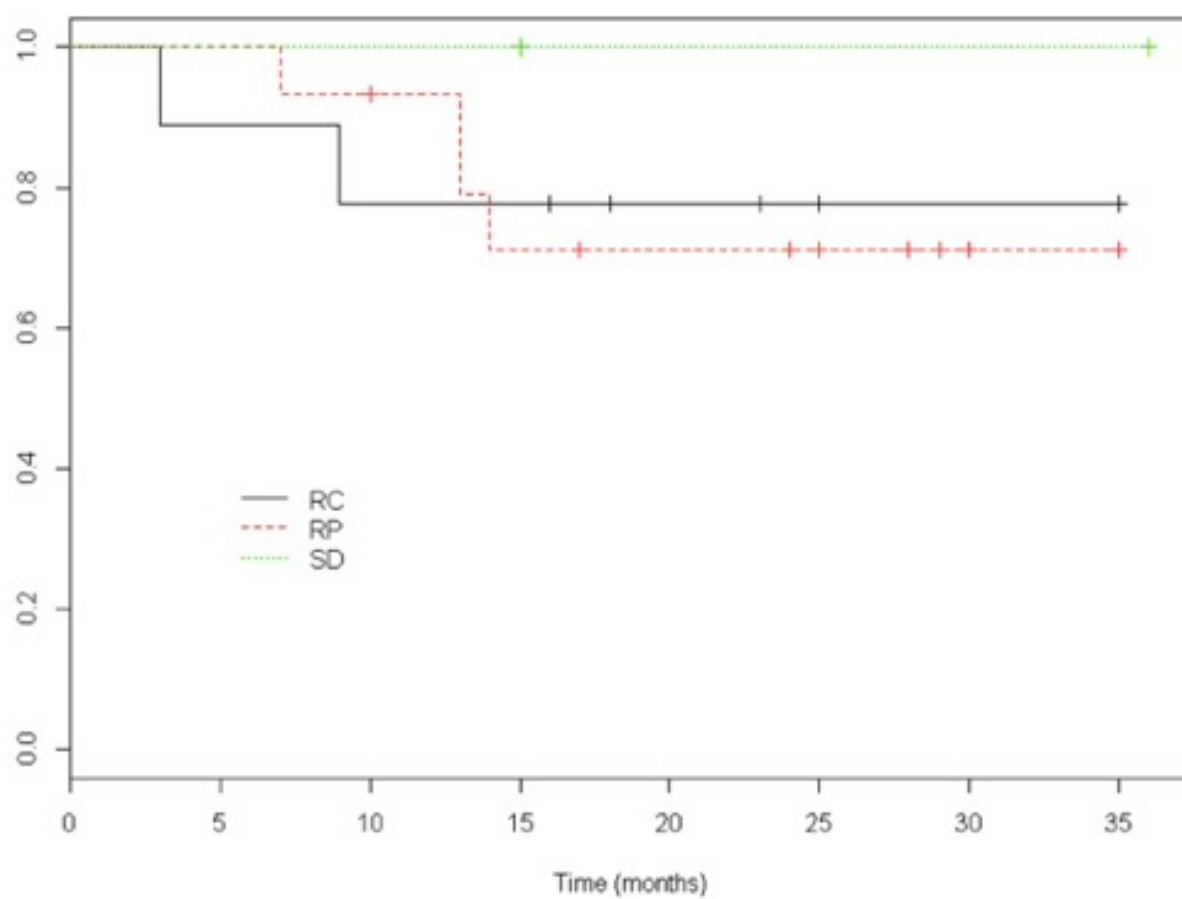
Patients	CT-scan	RECIST	FDG-PET scan	Progression-free survival (month)	Relapse
1	SD	-6%	CMR	36	no
2	PR	-55%	CMR	29	no
3	PR	-87%	CMR	25	no
4	CR	-100%	PMR	3	yes
5	PR	-44%	CMR	30	no
6	PR	-68%	PMR	7	yes
7	PR	-78%	CMR	35	no
8	SD	-1%	CMR	15	no
9	PR	-33%	CMR	28	no
10	PR	-80%	CMR	17	no
11	CR	-100%	CMR	25	no
12	PR	-79%	PMR	14	yes
13	PR	-66%	CMR	28	no
14	PR	-61%	CMR	29	no
15	CR	-100%	CMR	23	no
16	CR	-100%	CMR	9	yes
17	PR	-79%	CMR	10	no
18	CR	-100%	CMR	25	no
19	PR	-44%	PMR	13	yes
20	CR	-100%	CMR	16	no
21	CR	-100%	CMR	18	no
22	PR	-60%	CMR	24	no
23	PR	-30%	PMR	13	yes
24	CR	-100%	CMR	18	no
25	PR	-33%	PMR	13	no
26	CR	-100%	CMR	35	no

Table 3: Factors influencing the relapse (univariate and multivariate analyzes)

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis (adjusting for: age, sex, RECIST)		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Sex	0.72	[0.13-3.92]	0.702	1.28	[0.780-0.098]	0.849
Age	1.08	[0.99-1.18]	0.0604	1.22	[0.78-0.95]	0.118
Breslow index	0.87	[0.61-1.22]	0.424			
Ulceration	6.74	[0.70-65.08]	0.0991			
Number of metastases	0.99	[0.40-2.44]	0.991			
Lymph node metastases	0.54	[0.09-3.01]	0.49			
Lung metastases	1.07	[0.19-5.87]	0.933			
Liver metastases	1.82	[0.33-9.96]	0.488			
Lymphocyte count	0.80	[0.30-2.14]	0.67			
CD4/CD8 ratio	1.58	[1.00-2.49]	0.0484			
Previous treatment	0.67	[0.24-1.84]	0.441			
Ipilimumab	0.67	[0.07-5.80]	0.722			
Dacarbazine	1.91	[0.22-16.38]	0.556			
Treatment duration	1.03	[0.91-1.19]	0.574			
RECIST score	0.79	[0.06-10.54]	0.862	0.01	[2.71 ^{e-05} -8.88]	0.199
RMP on the FDG-PET scan	31.26	[3.42-286]	0.00231	219	[2.85-16,928]	0.015
RMC on the FDG-PET scan	0.032	[0.0035-0.29]	0.00231	0.005	[5.9 ^{e-05} -0.35]	0.015

Figures

Figure 1: Progression-free survival based on the CT-scan assessment (months)



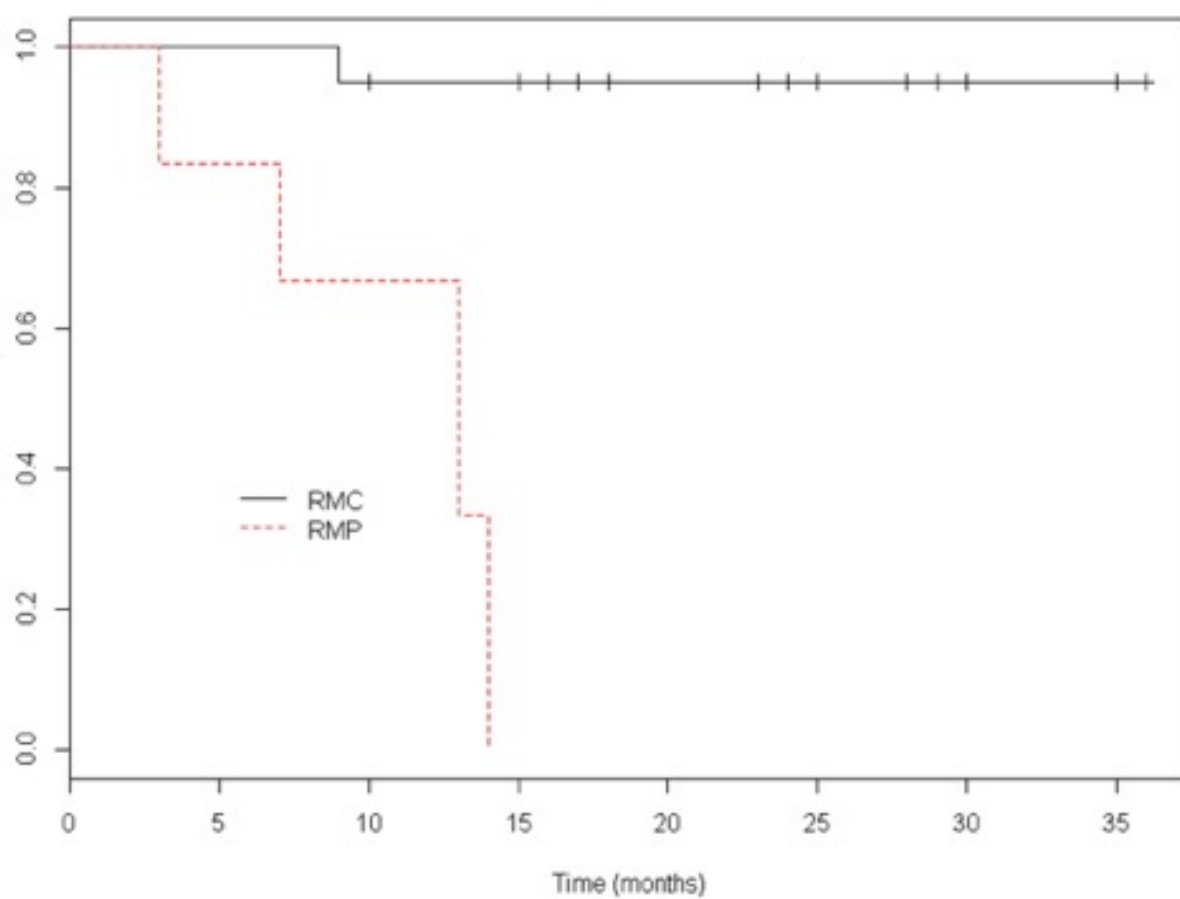
Legend:

RC: complete response

RP: partial response

SD: stable disease

Figure 2: Progression-free survival based on the FDG-TEP scan assessment (months)



Legend:

RMC: complete metabolic response

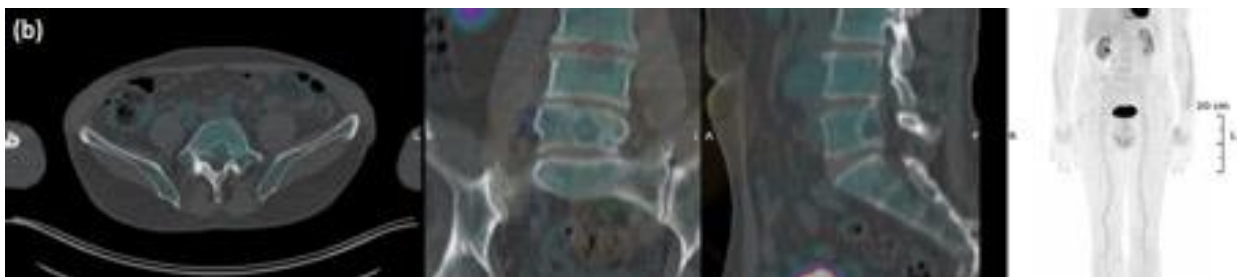
RMP: partial metabolic response

Figure 3: Evolution of a L5 bone lesion on the FDG-PET scan and CT-scan in a patient treated with anti-PD1 for metastatic melanoma.

a- L5 bone hypermetabolism before treatment (SUV max 26).



b- L5 bone hypermetabolism disappeared after 8 infusions of anti-PD1.



c- Persistent L5 bone lesion on the CT-scan after 8 infusions of anti-PD1.



III – CONCLUSION

Nos résultats montrent que le TEP-TDM est un meilleur outil d'imagerie que le TDM pour distinguer une maladie résiduelle d'une rémission complète. En effet, sur la base du TEP-TDM, un seul des 20 patients avec une réponse métabolique complète a présenté une rechute alors que 10 de ces patients avaient une réponse partielle et 2 d'entre eux une maladie stable au TDM. Une réponse métabolique partielle est en revanche fortement associée à un risque de rechute puisque 5 des 6 patients avec une réponse métabolique partielle ont rechuté. L'unique patient n'ayant pas rechuté présentait une hyperfixation sur la cicatrice de son mélanome primitif qui était hyperkératosique et pour laquelle la biopsie cutanée n'avait pas retrouvé de cellule maligne résiduelle. Il s'agissait donc a posteriori d'une réponse métabolique complète. De plus, un de nos patients présentait au TDM une réponse complète et au TEP-TDM une réponse métabolique partielle, et a rechuté à 3 mois suggérant une meilleure sensibilité du TEP-TDM. Ainsi, comparée à une réponse morphologique observée sur le TDM, une réponse métabolique observée sur le TEP-TDM semble être plus prédictive de la réponse thérapeutique à moyen terme.

Nos données sont cohérentes avec celles de Tan *et al.* (44), qui ont montré que l'imagerie par TEP-TDM pouvait être un outil prédictif de la réponse au traitement par immunothérapie, en particulier chez les patients présentant une réponse partielle au TDM. L'ensemble de ces résultats confirme qu'une approche métabolique basée sur l'imagerie par TEP-TDM est plus utile qu'une approche morphologique basée sur le TDM pour évaluer les lésions résiduelles et permet de différencier une maladie persistante de lésions séquellaires. L'information la plus importante de notre étude est que la plupart des patients présentant

une réponse partielle au scanner avec une réponse métabolique complète au TEP-TDM doivent être considérés en rémission complète et que l'arrêt du traitement semble indiqué sans risque de récurrence à moyen terme. Ainsi, l'imagerie par TEP-TDM joue un rôle crucial dans la prévision des bénéfices de l'immunothérapie mais aussi dans la décision d'arrêt du traitement. Nos résultats combinés à ceux de Tan *et al.* (44), suggèrent l'intérêt d'une étude prospective avec la réalisation d'un TEP-TDM tous les deux mois après le début de l'immunothérapie afin de déterminer le plus tôt possible le statut de rémission complète permettant l'arrêt du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Institut national du cancer [Internet]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr>.
2. Incidence et mortalité - Réseau Mélanome Ouest [Internet]. Disponible sur : <https://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/incidence-et-mortalite-672.html>.
3. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma : a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001 ;12(1) :69–82.
4. Boniol M, Autier P, Boyle P, et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 ; 345 : e4757.
5. Ocanha-Xavier JP, Xavier-Junior JCC, Marques MEA. Melanoma: clinical, evolutive and histopathological characteristics of a series of 136 cases. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):373–6.
6. Breslow A. Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol*. 1979 ;6(3) :208–12.
7. Roncati L, Pisciolli F. AJCC 8th Edition (2017) versus AJCC 7th Edition (2010) in thin melanoma staging. *Neoplasma*. 2018 ;65(5) :651–5.
8. Actualisation de la revue de la littérature d'une recommandation en santé publique sur la « Détection précoce du mélanome cutané -HAS [Internet]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>.
9. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol*. 2003 ;4(12):748–59.
10. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000 ;18(1) :158–66.
11. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011 ;364(26) :2507–16.
12. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 ;380(9839):358–65.
13. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma : a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 ;386(9992) :444–51.
14. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 ;371(20) :1867–76.
15. Tolk H, Satzger I, Mohr P, Zimmer L, Weide B, Schäd S, et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment - what happens after discontinuation ? *Melanoma Res*. 2015 ;25(4) :362–6.
16. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, Giannarelli D, Guminski A, Festino L, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*. 2016 ;115(11) :1280–4.

17. Vanhaecke C, Deilhes F, Chanal J, et al. BRAF V600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma : a retrospective analysis of 16 patients. *British Journal of Dermatology*. 2017 ;177(4) : e94–5.
18. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 ;364(26) :2517–26.
19. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 ;363(8) :711–23.
20. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 ;33(17) :1889–94.
21. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 ;18(5):611–22.
22. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 ;372(4) :320–30.
23. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908–18.
24. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019 ;30(4) :582–8.
25. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy : Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2019 ;5(2):187–94.
26. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1668–74.
27. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol*. 2019 ; 30(7):1154-1161
28. Ladwa R, Atkinson V. The cessation of anti-PD-1 antibodies of complete responders in metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2017 ;27(2) :168–70.
29. Guide pour la rédaction de protocoles pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [18F] - Fluorodéoxyglucose (18F-FDG) en Oncologie [Internet]. Disponible sur :<https://www.sfmn.org>.
30. Tamayo P, Martín A, Díaz L, et al. 18F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymphoma. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol*. 2017; 36(5):312–21.
31. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 ; 44(Suppl 1) :97–110.
32. Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, 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*. 2006 ; 24(7) :1178–87.
33. Krug B, Crott R, Lonnew M, et al. Role of PET in the initial staging of cutaneous malignant melanoma : systematic review. *Radiology*. 2008 ;249(3) :836–44.

34. Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, et al. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2014 ;23(1):11–6.
35. Subesinghe M, Marples M, Scarsbrook AF, et al. Clinical impact of (18) F-FDG PET-CT in recurrent stage III/IV melanoma: a tertiary centre Specialist Skin Cancer Multidisciplinary Team (SSMDT) experience. *Insights Imaging*. 2013 ;4(5) :701–9.
36. Wong ANM, McArthur GA, Hofman MS, et al. The Advantages and Challenges of Using FDG PET/CT for Response Assessment in Melanoma in the Era of Targeted Agents and Immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 ;44(Suppl 1) :67–77.
37. Dimitrakopoulou-Strauss A. Monitoring of patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors using PET-CT. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 ;68(5):813–22.
38. Amrane K, Le Goupil D, Quere G, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using 18F-FDG PET/CT in patients with melanoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019 ;98(29): e16417.
39. Sachpekidis C, Larribere L, Pan L, et al. 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*. 2015 ;42(3) :386–96.
40. Cho SY, Lipson EJ, Im H-J, 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*. 2017 ;58(9) :1421–8.
41. Seith F, Forscher A, Schmidt H, et al. 18F-FDG-PET detects complete response to PD1-therapy in melanoma patients two weeks after therapy start. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 ;45(1) :95–101.
42. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, 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.
43. Kong BY, Menzies AM, Saunders CAB, 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.
44. Tan AC, Emmett L, Lo S, et al. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018 ;29(10):2115–20.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

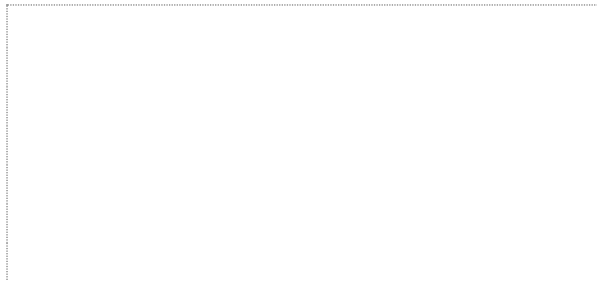
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

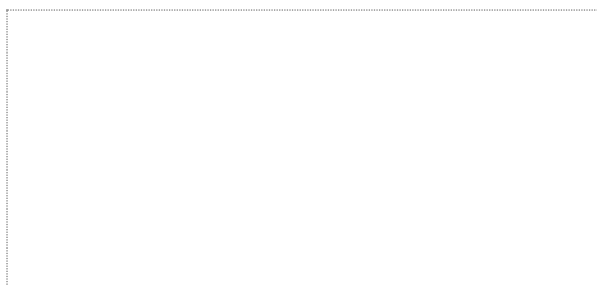
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



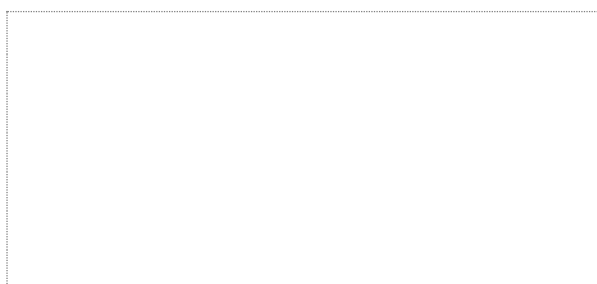
Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Brigitte DRENO

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : MESNARD

PRENOM : Clémence

Titre de Thèse : VALEUR PREDICTIVE DU TEP-TDM SUR LA RECHUTE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR IMMUNOTHERAPIE POUR UN MELANOME METASTATIQUE.

RESUME

L'immunothérapie par anti-PD-1 a montré une activité clinique durable chez les patients atteints de mélanome métastatique. Cependant, il n'existe à ce jour aucun marqueur prédictif fiable de la réponse à long terme ou du risque de rechute. L'objectif de notre étude était de déterminer si l'imagerie par TEP-TDM pouvait être supérieure au TDM en distinguant les maladies résiduelles chez les patients présentant une réponse partielle ou une maladie stable et si une réponse métabolique complète était associée à un meilleur pronostic. Nous avons réalisé une étude rétrospective chez des patients suivis pour un mélanome métastatique traité par anti-PD-1 entre octobre 2014 et octobre 2017 et considérés en rémission complète. Le critère de jugement principal était la survenue d'une rechute au cours du suivi. Le TDM et le TEP-TDM devaient être réalisés dans un délai maximum de 2 mois au moment de l'arrêt du traitement. Vingt-six patients étaient considérés en rémission complète après décision collégiale. Deux patients présentaient une maladie stable au scanner et une réponse métabolique complète au TEP-TDM sans aucune rechute au cours du suivi. Dix patients avaient une réponse partielle au TDM et une réponse métabolique complète au TEP-TDM sans rechute. Enfin, 5 des 6 patients avec une réponse métabolique partielle au TEP-TDM rechutaient. La durée médiane du traitement était de 7 mois. L'analyse univariée montrait qu'une réponse métabolique partielle au TEP-TDM était associée de manière significative à une rechute ($P = 0,00231$). Ainsi, notre étude a montré que l'imagerie par TEP-TDM jouait un rôle crucial dans la prévision des résultats à long terme d'un traitement par immunothérapie et pouvait guider l'arrêt du traitement.

MOTS-CLES

Mélanome, TEP-TDM, Immunothérapie, anti-PD-1, rechute