



HAL
open science

18F-FDG PET/CT versus diagnostic contrast-enhanced CT for follow-up of stage IV melanoma patients treated by tyrosine kinase or immune checkpoint inhibitors: frequency and management of discordances over a 3-year period in a university hospital

Jean-Baptiste Le Goubey

► To cite this version:

Jean-Baptiste Le Goubey. 18F-FDG PET/CT versus diagnostic contrast-enhanced CT for follow-up of stage IV melanoma patients treated by tyrosine kinase or immune checkpoint inhibitors: frequency and management of discordances over a 3-year period in a university hospital. Human health and pathology. 2020. dumas-03220590

HAL Id: dumas-03220590

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03220590v1>

Submitted on 7 May 2021

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 18/12/2020

par

Mr LE GOUBEY Jean-Baptiste

Né (e) le 16/12/1992 à Caen (14)

TITRE DE LA THÈSE :

« ¹⁸F-FDG PET/CT versus diagnostic contrast-enhanced CT for follow-up of stage IV melanoma patients treated by tyrosine kinase or immune checkpoint inhibitors: frequency and management of discordances over a 3-year period in a university hospital »

Présidente : Madame le Professeur DOMPMARTIN Anne

Membres : Monsieur le Professeur Agostini Denis

Monsieur le Professeur AIDE Nicolas

Madame le Dr KOTTLER Diane

Directeurs de thèse :

Dr KOTTLER Diane / Pr AIDE Nicolas

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie

M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia santé et prévention	Epidémiologie, économie de la
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc péri-opératoire	Anesthésie et réa. médecine
M. HITIER Martin Cervico-faciale	Anatomie –ORL Chirurgie
M. HULET Christophe traumatologique	Chirurgie orthopédique et
M. ICARD Philippe vasculaire	Chirurgie thoracique et cardio-
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy santé et prévention	Epidémiologie, économie de la
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine

nucléaire

M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M. DERLON Jean-Michel

Neurochirurgie

M. GUILLOIS Bernard

Pédiatrie

M. HABRAND Jean-Louis

Cancérologie option

Radiothérapie

M. HURALT de LIGNY Bruno

Néphrologie

Mme KOTTLER Marie-Laure

Biochimie et biologie moléculaire

M. LE COUTOUR Xavier

Epidémiologie, économie de la

santé et prévention

M. LEPORRIER Michel

Hématologie

M. RAVASSE Philippe

Chirurgie infantile

M. TROUSSARD Xavier

Hématologie

M. VIADER Fausto

Neurologie

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent moléculaire	Biochimie et Biologie
M. CREVEUIL Christian tech. de communication	Biostatistiques, info. médicale et
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale

Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M. SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. BANSARD Mathieu	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements :

Au professeur Anne Dompmartin, merci Anne pour m'avoir transmis votre savoir tout au long de ces 3 années d'internat, pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre soutien, mais également pour votre investissement et courage à remonter notre beau service de dermatologie.

Au professeur Denis Agostini, merci de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury. Veuillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au professeur Nicolas Aide, merci Nicolas pour ton investissement et ton aide sans laquelle je n'aurai pu réaliser ce travail. Merci de m'avoir fait sourire aussi souvent, c'était un plaisir de travailler avec toi et j'espère pouvoir renouveler cette expérience.

Au Docteur Diane Kottler, pour tes enseignements et ton pragmatisme incomparable. Avec toi, tout est toujours simple. Merci d'avoir rendu mes mois d'hospit' aussi agréables. Mais surtout merci de m'avoir fait confiance pour ce sujet.

Au Docteur Charline Lasnon, merci pour votre aide précieuse à la réalisation de ce travail.

Au professeur Pascal Joly, merci de m'avoir accueilli pendant 6 mois dans votre service, c'était un honneur de pouvoir faire partie de vos internes.

Au Docteur Duval Modeste (Anne Bene), ma Bene, merci de m'avoir appris la dermatologie avec enthousiasme et passion.

Au Docteur Vivien Hébert, mon Vivien, merci pour ces 6 mois passés à tes côtés, pour ton soutien, tes enseignements et pour tous les bons moments passés ensemble à l'hôpital mais aussi à l'extérieur. Bravo pour ton parcours que j'admire.

Merci à tous les PH du service de dermatologie de Caen, pour leur gentillesse, leur pédagogie, leurs enseignements.

L'équipe de dermato : Merci à toute l'équipe de dermatologie, aux plus gentilles et disponibles infirmières, mais également secrétaires et aides-soignantes.

Martin : Mon copain de toujours, merci de m'avoir accompagné pendant ces longues années d'études, pour tous ces bons moments passés en mer, merci de m'avoir partagé ton sens fin de la régates et de la compétition qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici. Du calvini, nautivela, Fra52340, Fra53589, GDS, au Folie d'amour, j'espère avoir encore plein de bateau avec toi !

Baptiste : Batchoc, Choquenot, merci pour ton soutien pendant toutes ces années, merci de m'avoir donné l'envie d'aller toujours plus loin !

Victor : mon frère, Thanks to my French Plastic Surgery in Harvard Boston, pour tous les bons moments passés ensemble qui ont transformé ces longues années d'étude en meilleures années de ma vie. J'espère que tu reviendras vite, tu me manques.

Sam : Mon zamel, tous ces moments à réviser ne sont que de bons souvenirs, les heures à la BU, les soirées au CHU, on s'est quand même bien marré ! Dire qu'on a failli faire carrière dans le RAP... ca me donne envie de ressortir un petit couplet.

Mazel Tov

PH : Merci mon PH pour cette P1 passé tous les deux, c'était chouette !

Alice : Merci de m'avoir accompagné et soutenu de la p1 à l'ECN, j'espère que tu es heureuse aujourd'hui.

Team Ecole de voile de Cherbourg , Julien, Bilou, PIX, Camille et tous les autres, les entraîneurs : Nico, Olivier : Merci les Gars pour tous ces bons moments de régates.

Les potos de Fer : Oliv, Colin, Anto, Antoine, Bapt, Chris, Leo, Nathan, Coco, Tep, Val
La Team Rush : Max, Teo, Rob, Julien, Mamad, Paul, Simon, Romain, Leo, Arthur, Sim.

L'équipe type : Arthur, Helo, Ghirma, Arnaud, Beber, Taylor, Julie, Alexia, Juliette, Kenza, Berg, Hébert

Merci pour toutes ces bêtises ! Je vous aime tous.

Marius : Merci mon Marius de me faire toujours aussi rigoler, j'ouvre le bal c'est toi qui va le refermer (Dans pas trop longtemps j'espère).

Merci à tous mes coïnternes, mais surtout à mon aveyronnaise qui me fait rire tous les jours.

Wafa, Jasmine, Sarah : merci pour ces 6 mois partagé tous les trois, j'espère sincèrement qu'on ne se quittera pas.

Marie : Merci de me supporter tous les jours, de m'encourager, de m'accompagner et de toujours tout faire pour me rendre le plus heureux. Merci.

A mes Grands Parents : merci Mané pour tout ce que tu as fait pour nous, pour toute ta gentillesse, ta joie de vivre et ton amour. Merci Dady, j'espère pouvoir exercer la médecine aussi longtemps que toi. Merci pépère et toutoune pour tout votre amour et d'avoir toujours été votre petit fils préféré.

Maman : Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, je n'aurai jamais pu arriver jusqu'ici sans toi. Merci d'être toujours présente et disponible, d'avoir toujours tout fait pour me permettre de réussir, des participations aux conseils de classe jusqu'à aujourd'hui. Merci de ta gentillesse et de ton amour. J'espère pouvoir être aussi gentil, généreux et dévoué envers les autres que tu ne l'es. Je t'aime

Merci à ma sœur préférée Capucine de me supporter (presque) tous les jours dans tous les sens du terme, pour tous ces bons moments passés ensemble, pour ton stress toujours plus important que le mien pendant mes examens, pour ces vacances inoubliables. J'espère qu'on va enfin pouvoir profiter d'être tous les deux à Caen pour faire plus de chose tous les deux. Je t'aime.

Papa, même si cela sera sûrement plus court que maman, merci pour tout ce que tu as fait pour nous, pour tout ton travail pour que l'on ne manque jamais de rien. Je regrette de ne pas avoir partagé plus de chose avant avec toi, mais aujourd'hui chaque moment passé tous les deux nous rapproche un peu plus. Merci d'avoir su me partager ta passion pour la médecine, pour laquelle tu consacre énormément de temps, et pour laquelle tes patients t'en sont très reconnaissant, j'espère que cette passion m'animera pendant tout mon exercice et que je saurai à mon tour la transmettre à mes enfants.

De Mr Homais à Eugène De Rastignac, j'espère que tu es aussi fier de moi que je ne le suis de toi.

Abréviations :

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

ALM : *acral lentiginous melanoma / Mélanome acro-lentigineux.*

ANC : *Absolute neutrophil count/ Nombre*

CR : *Complete response/réponse complète*

EORTC: *European organisation for research and treatment of cancer*

FDG: Fluorodesoxyglucose ou ^{18}F -FDG: 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose

HPD : *Hyperprogression Disease/ Hyperprogression de la maladie*

ICIs : inhibiteurs de checkpoints immunitaires

ImPERCIST5 : *immune-modified PERCIST 5*

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LM : *Lentiginous melanoma / Mélanomes lentigineux*

MATV : volume tumorale métabolique/ *metabolically active tumor volume*

NM : *nodular melanoma / Mélanome nodulaire*

PD : *Progression Disease/Progression de la maladie*

PD1: *Programmed death 1*

PD-L1: *Programmed death-ligand 1*

PECRIT: *PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy*

PERCIMT: *Pet Reponse Evaluation Criteria for Immunotherapy*

PR : *Partial response/réponse partielle*

SD : *Stable disease/maladie stable*

SFMN : Société Français de Médecine Nucléaire

SSM: *superficial spreading melanoma / Mélanome superficiel extensif.*

SUV: *Standard Uptake Value/ Valeur d'absorption standard*

TEP-TDM : tomographie par émission de positron couplé à la tomodensitométrie

Listes des tableaux et figures

Tableau 1 : Classification AJCC numéro 8 du mélanome.

T	Breslow (mm)	Ulcération
Tx	Non déterminée	
T0	Primitif non retrouvé	
Tis	Mélanome <i>in situ</i>	
T1	≤1,0 < 0,8 < 0,8 0,8 – 1,0	T1 : NC T1A : sans ulcération T1B : avec ulcération T1B : avec ou sans ulcération
T2	> 1,0 – 2,0	T2 : NC T2A : sans ulcération T2B : avec ulcération
T3	> 2,0 – 4	T3 : NC T3A : sans ulcération T3B : avec ulcération
T4	> 4,0	T4 : NC T4A : sans ulcération T4B : avec ulcération
N	Nombre de ganglions métastatiques loco-régionaux	Métastases en transit, satellites ou microsattellites
Nx	Non déterminée	
N0	0	
N1	1 ganglion non détectable cliniquement (sentinelle par exemple) 1 ganglion détectable cliniquement 0 ganglion	N1A : Non N1B : Non N1C : Oui
N2	2 ou 3 ganglions non détectable cliniquement 2 ou 3 ganglions dont ≥1 détectable cliniquement 1 ganglion détectable ou non détectable cliniquement	N2A : Non N2B : Non N2C : Oui
N3	≥4 ganglions non détectable cliniquement ≥4 ganglions dont ≥1 détectable cliniquement ≥2 ganglions détectable ou non cliniquement	N3A : Non N3B : Non N3C : Oui

Annexes de l'article :

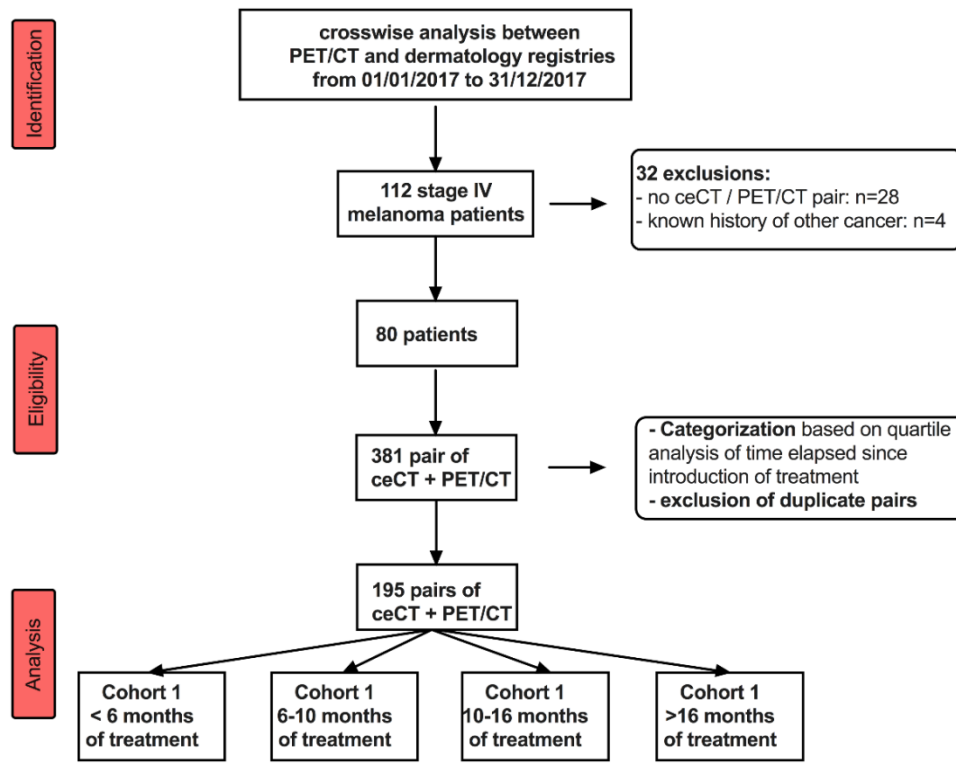


Fig 1. Consort diagram defining the study population

Table 1

Variable\Statistic	Categories	Frequency	Relative frequency (%)
Gender	Female	48	60.0
	Male	32	40.0
Location	Lower limb	20	25
	Upper limb	16	20
	Trunk	15	18.8
	Head and Neck	11	13.7
	No primary lesion	11	13.7
	Others	7	8.8
	<i>Missing</i>		
Stage at diagnostic	IA	4	5.0
	IB	7	8.8
	IIA	6	7.5
	IIB	16	20.0
	IIC	6	7.5
	IIIB	2	2.5
	IIIC	1	1.3
	IIID	4	5.0
	IV	15	18.8
	na	7	8.8
	<i>Missing</i>	12	15.0
Histology	Acral Lentiginous Melanoma	2	2.5
	Lentigo Malignant Melanoma	1	1.3
	Nodular melanoma	16	20.0
	Superficial Spreading Melanoma	30	37.5

	Others	9	11.3
	No primary lesion	11	13.8
	<i>Missing</i>	<i>11</i>	<i>13.8</i>
Breslow	in situ	1	1.3
	0.1 - 1	7	8.8
	1.01 - 2	13	16.3
	> 2	35	43.8
	na	18	22.5
	<i>Missing</i>	6	7.5
Ulceration	No	23	28.8
	Yes	26	32.5
	na	18	22.5
	<i>Missing</i>	13	16.3
Regression	No	40	50.0
	Yes	4	5.0
	na	18	22.5
	<i>Missing</i>	18	22.5
Mitotic index	High	16	20.0
	Low	8	10.0
	na	18	22.5
	<i>Missing</i>	38	47.5
BRAF mutation	Yes	34	42.5
	No	46	57.5

Na, not applicable

Table 2: Corcordance between Ce CT Vs ¹⁸F-FDG PET/CT for treatment response classification

	Concordance (Cohen's Kappa)			
	<6 months	6-10 months	10-16 months	>16 months
Clinical benefit* Vs no clinical benefit**	0.73	0.51	0.67	0.39
CR Vs SD Vs PR Vs PD Vs dissociated response	0.43	0.38	0.68	0.34

CR, complete response; SD, stable disease; PR, partial response; PD, progressive disease.

*Patients with a clinical benefit: complete response, partial response, stable disease. **Patients with no clinical benefit: progressive disease.

Table. 3

Impact of histoprognostic characteristics on the occurrence of discordance between ceCT Vs ¹⁸F-FDG PET/CT for treatment response classification

Variables		Number s of observa tion/ discord ances	<6 mon ths	Number s of observa tion/ discord ances	6 to 10 mon ths	Number s of observa tion/ discord ances	10 to 16 mon ths	Number s of observa tion/ discord ances	>16 mon ths
Locatio n	Head/Neck /Trunk								
	Lower limbs	55 / 18	0.50 0	56 / 20	0.60 0	48 / 13	0.97 0	34 / 15	0.68 8
	Upper limbs								
	Others								
Clinical stage	I/II III/IV	42 / 14	1.00 0	40 / 12	0.72 0	34 / 7	1.00 0	22 / 8	0.64 9
Histolo gical subtyp es	NMM SSM Others	47 / 15	0.49 9	48 / 16	0.59 2	48 / 13	0.72 7	30 / 13	0.31 8
BRAF status	Mutated Non- mutated	55 / 18	0.39 4	56 / 20	0.76 2	41 / 9	0.36 0	34 / 15	0.71 5
Breslo w	≤1mm >1mm	38 / 12	1.00 0	37 / 12	0.65 9	33 / 9	1.00 0	22 / 11	0.61 1
Ulcerat ion	Yes No	33 / 11	0.72 1	31 / 8	1.00 0	27 / 7	1.00 0	17 / 8	0.34 7
Regres sion	Yes No	31 / 10	0.96 7	27 / 7	1.00 0	25 / 6	1.00 0	16 / 8	0.20 0

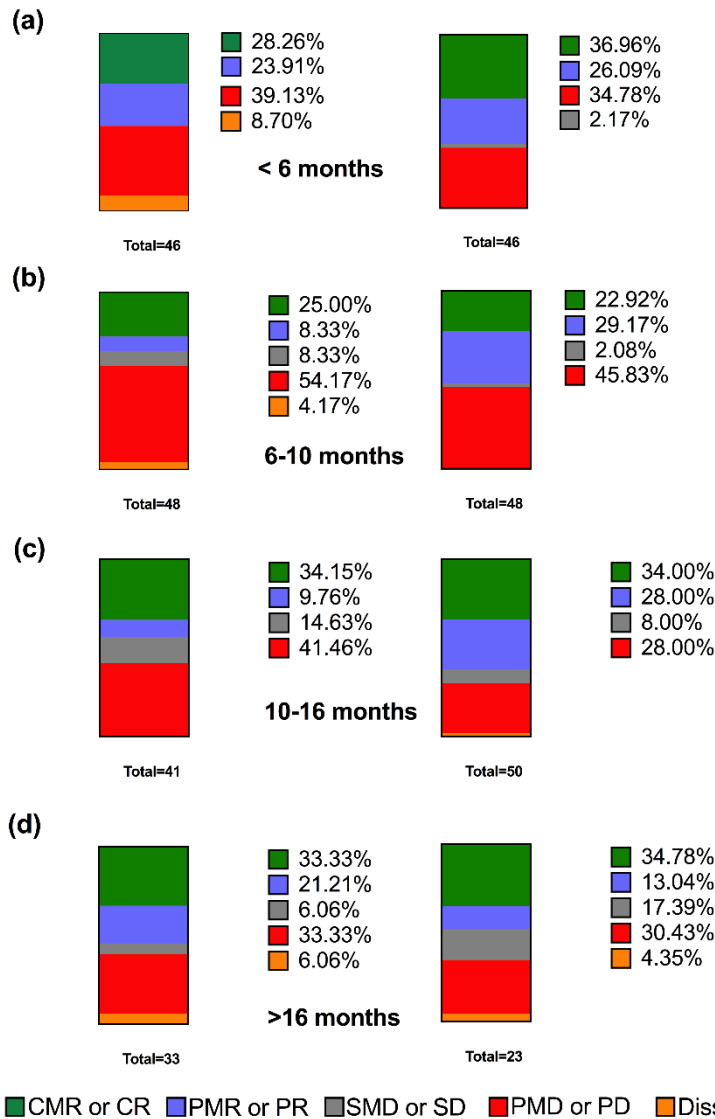


Fig 2. Repartition of imaging response for ¹⁸F-FDG PET/CT (left panels) and ceCT (right panels), categorized based on the time elapsed since introduction of treatment (defined as quartiles).

CMR, complete metabolic response; PMR, partial metabolic response; SMD, stable metabolic disease; PMD, progressive metabolic disease; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease

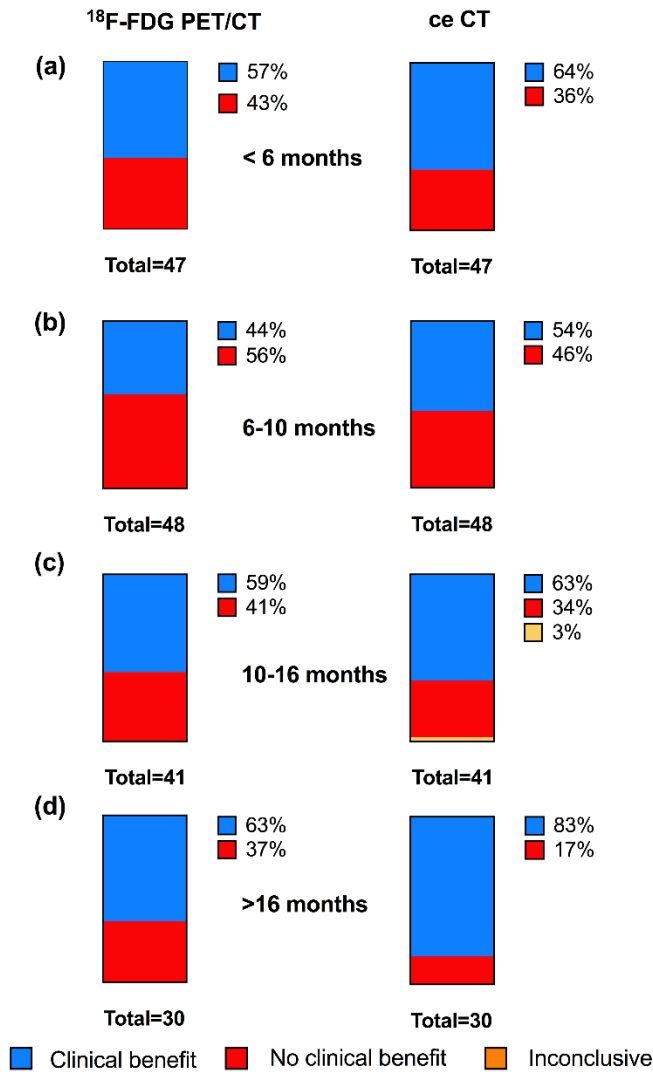


Fig 3. Repartition of imaging response for ¹⁸F-FDG PET/CT (left panels) and ceCT (right panels), categorized based on the time elapsed since introduction of treatment (defined as quartiles). Patients with a clinical benefit: complete response, partial response, stable disease. Patients with no clinical benefit: progressive disease.

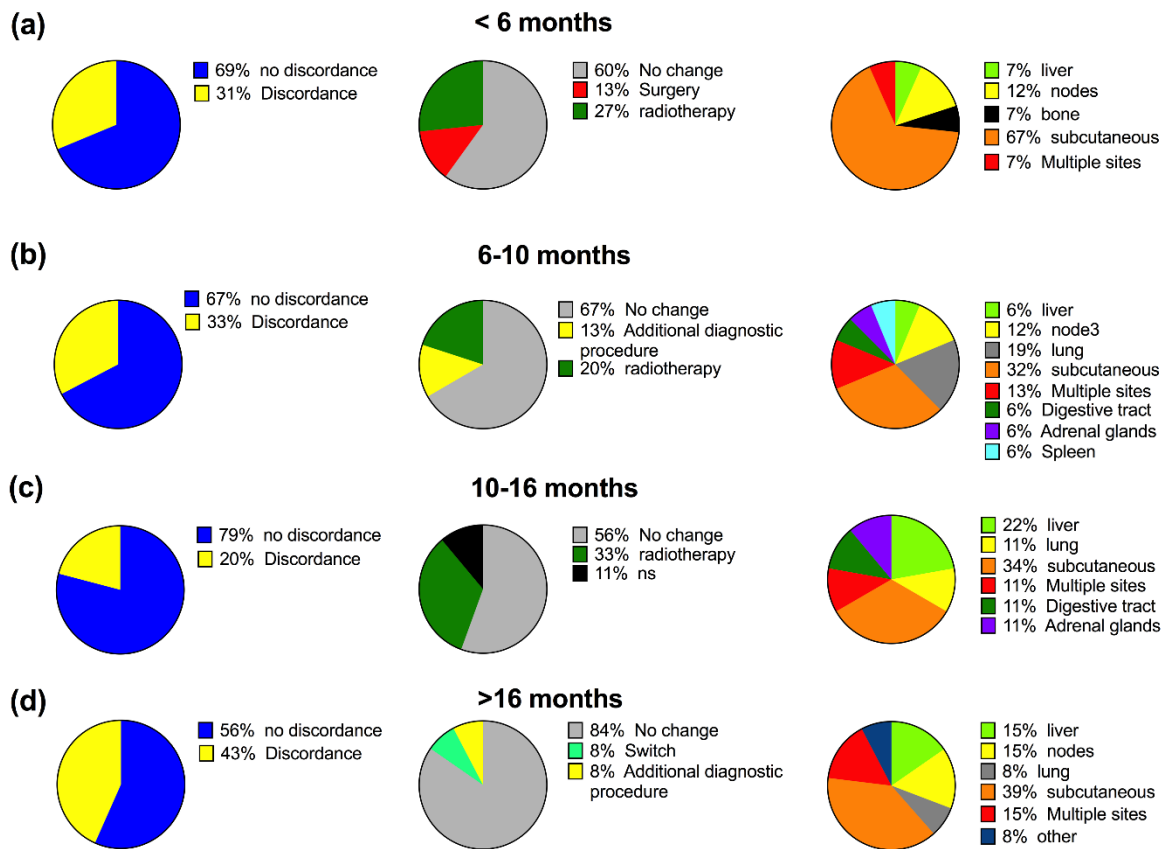


Fig 4 From left to right: repartition of discordance in imaging response between ^{18}F -FDG PET/CT and ceCT, induced changes in patient's management, and anatomical site responsible for the observed discordances

Data are categorized based on the time elapsed since introduction of treatment (defined as quartiles) **(a)** early evaluation, **(b)** and **(c)** interim evaluation, **(d)**, late evaluation.

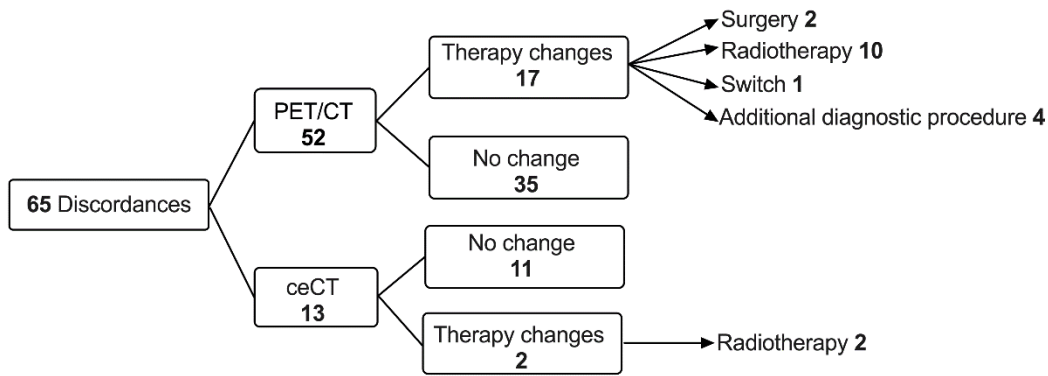


Fig 5: Flowchart of changes in patients' management related to discordances between ^{18}F -FDG PET/CT and ceCT scans.

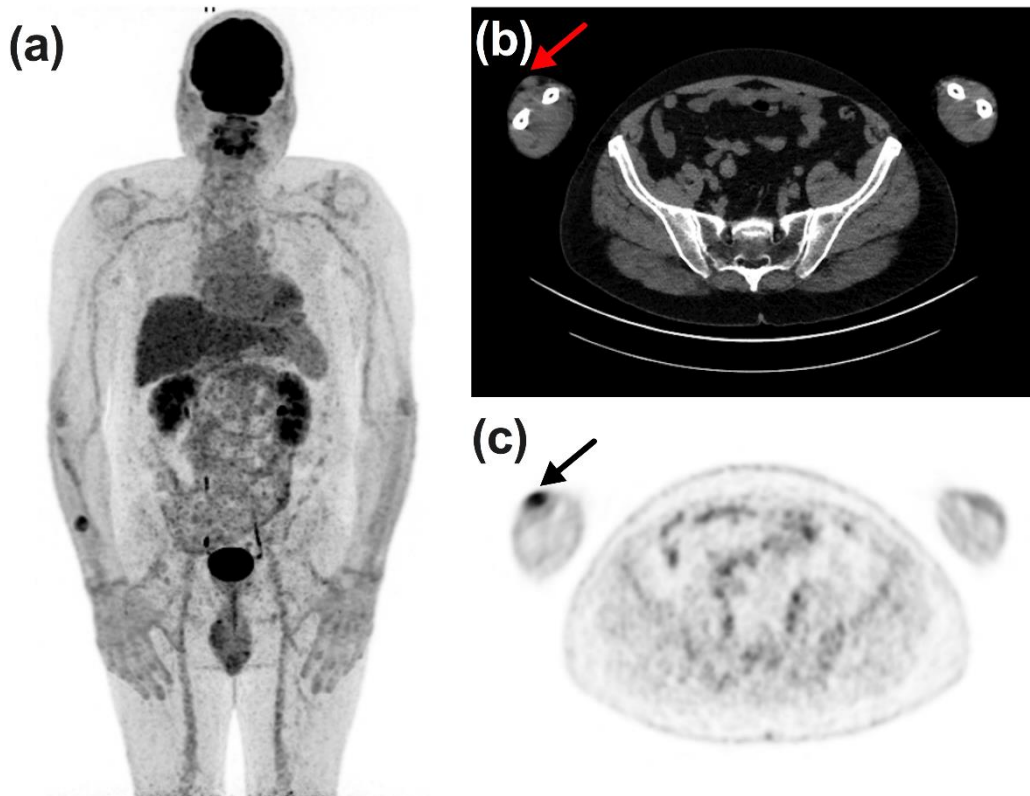


Fig 6: 65-year-old male patients diagnosed with stage IV trunk melanoma (Breslow 0,7mm, BRAF+) and treated with Nivolumab. ^{18}F -FDG PET/CT {(a), maximum intensity view; (b) PET transverse slice; (c) ceCT transverse slice} depicted progression of a subcutaneous nodule after 20 cycles of treatment, while ceCT was described as stable disease. This patient was treated by radiotherapy.

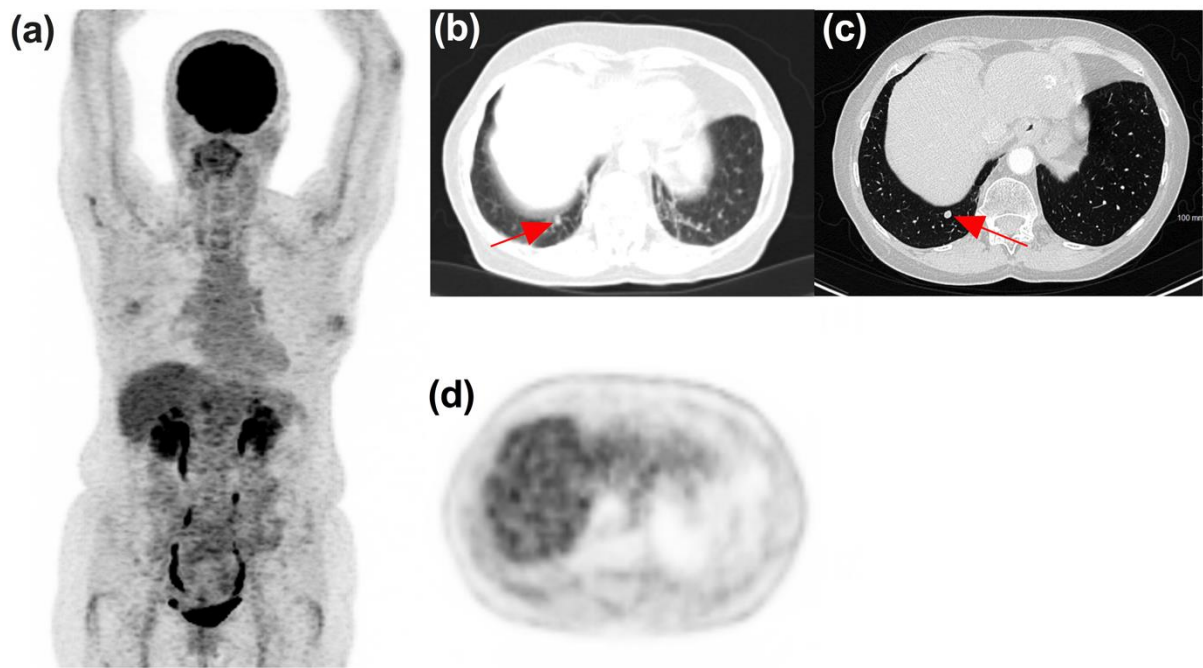


Fig 7: 60-year-old female patients diagnosed with stage IV choroidal melanoma (BRAF-) treated with nivolumab. ceCT {(a), maximum intensity view; (b), low-dose CT from the PET/CT scan transverse slice; (c), diagnostic CT transverse slice; (d), PET transverse slice} depicted progression of one pulmonary nodule after 3 cycles of treatment, while ^{18}F -FDG PET/CT was described as stable disease. Note the nodule overlooked on low-dose CT (b), and not ^{18}F -FDG avid (d).

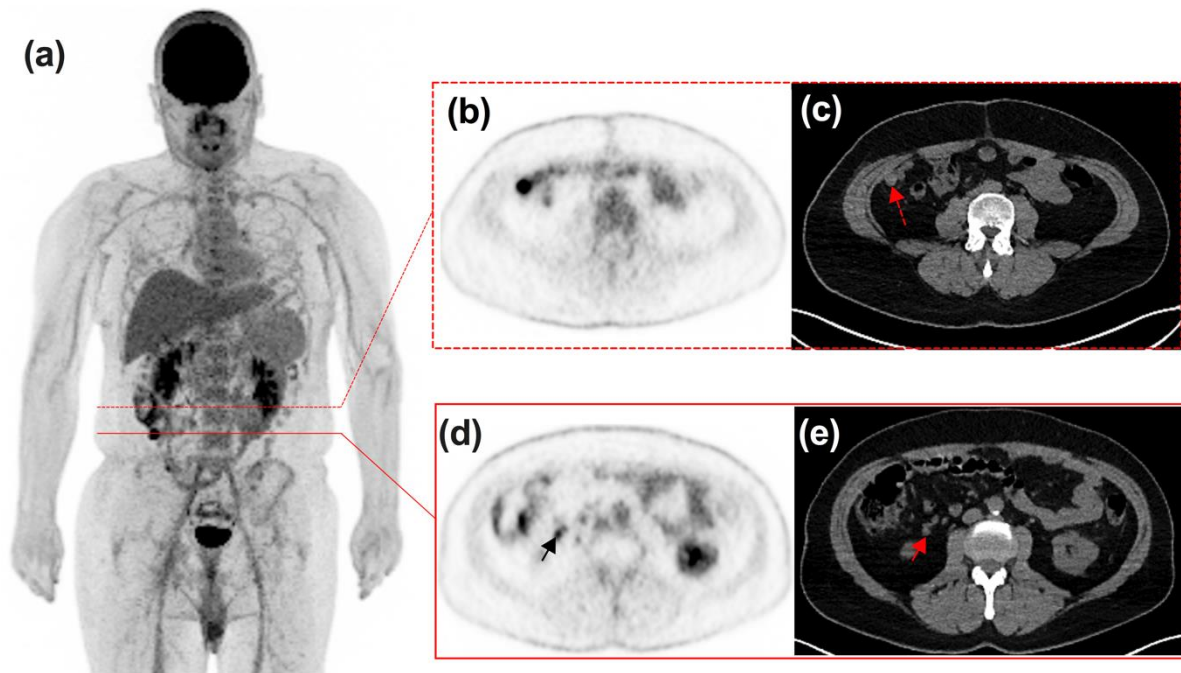


Fig 8: 50-year-old male patients diagnosed with stage IV melanoma of lower limbs (Breslow 0,6 mm, BRAF+) and treated with TKI. ^{18}F -FDG PET/CT ((a), maximum intensity view; (b,d) PET transverse slice; (c/e) CT transverse slice) depicted progression of carcinoma nodule after 19 months of treatment, while ceCT was described as stable disease. This patient was switched to Nivolumab.

Table des matières

I.	Le Mélanome.....	27
A.	Définition	27
B.	Epidémiologie.....	27
C.	Classification.....	28
II.	Principes de prise en charge	29
A.	Les thérapeutiques.....	29
1.	Les inhibiteurs de checkpoints immunitaire.....	29
2.	Les inhibiteurs de BRAF et de MEK	30
B.	Recommandations.....	30
1.	En l'absence de mutation BRAF	30
2.	En présence de mutation BRAF	31
3.	Chirurgie.....	31
4.	Radiothérapie	31
III.	L'imagerie.....	32
A.	L'imagerie par tomographie par émission de positron couplé à la tomodensitométrie	32
B.	Le scanner « corps entier ».....	33
C.	L'IRM cérébrale	34
IV.	Question de l'étude.....	35
V.	Article.....	36
VI.	Bibliographie.....	50

I. Le Mélanome

A. Définition

Le mélanome est une tumeur maligne se développant au dépend des cellules synthétisant la mélanine : les mélanocytes. Les mélanoblastes sont leurs précurseurs embryonnaires, et descendent de la crête neurale. Cette filiation explique la diversité des tissus au sein desquels se développe la tumeur primitive : la peau, mais également les méninges, les muqueuses ou l'œil (les corps ciliaires, la conjonctive, ou l'uvée). De manière physiologique, le mélanocyte est une cellule qui se divise peu, mais de nombreux facteurs peuvent modifier son taux de prolifération. La transformation du mélanocyte peut conduire à un mélanome à partir d'un naevus préexistant, via par exemple la perte de p16, mais dans environ 80 % des cas il se développe de novo (1). On estime également que 5-10% de ces tumeurs correspondraient à des formes familiales. Le mélanome est potentiellement une tumeur très agressive ayant la plus grande mortalité des tumeurs cutanées (90% des décès dus à un cancer de la peau) (2) et un fort potentiel métastatique.

B. Epidémiologie

En France métropolitaine, en 2018, on estimait à 15 513 nouveaux cas de mélanome de la peau selon santé publique France, avec un sex ratio de 1 (1). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'incidence selon l'ASR en Europe, tout âge et tout sexe confondu, est équivalente à celle des États-Unis : respectivement 11.2 et 12,6 pour 100 000 habitants. Le continent le plus touché reste l'Océanie avec 28,3 patients pour 100 000 habitants en Australie et en Nouvelle-Zélande. Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation. Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est la tumeur

qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés en France, celle-ci double tous les 20 ans. Ainsi, entre 1980 et 2012, l'incidence standardisée du mélanome a augmenté chaque année en moyenne de 2,9 % chez l'homme et de 1,7% chez la femme. Sur cette même période, la mortalité a augmenté en moyenne chaque année de 0,1% chez l'homme alors qu'elle a diminué de 1,8% chez la femme.

C. Classification

Différents éléments permettent d'établir la classification AJCC qui a été remise à jour en 2017, définissant ainsi des groupes de pronostic homogène permettant la prise en charge thérapeutique et d'évaluer le pronostic du patient. L'évaluation du stade d'évolution du mélanome est effectuée à partir de la pièce d'exérèse après son examen au laboratoire.

La 8^{ème} édition de l' AJCC prend en considération la stadification pathologique de la tumeur primaire (épaisseur de la tumeur primaire mesurée en millimètres ou indice de Breslow et l'ulcération de la lésion), le statut ganglionnaire avec, si effectué, le statut du ganglion sentinelle, et la présence de lésions métastatiques. Cette classification initialement clinique est affinée par le bilan d'extension initial par imagerie en fonction du grade pathologique de la lésion initiale : échographie de la zone locorégionale de drainage, scanner cérébral ou IRMc et scanner thoracoabdominopelvien ou TEP-scan au 18-FDG afin de permettre une classification en stades pronostiques (Tableau 1)

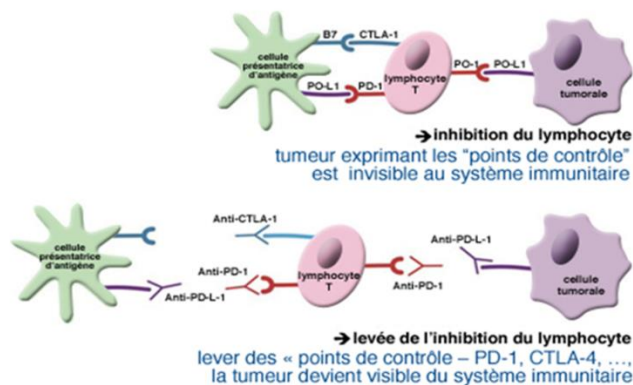
II. Principes de prise en charge

A. Les thérapeutiques

1. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaire

Depuis 2011, 3 agents bloquants les «checkpoints immunologiques» ont obtenu l'AMM en France. L'Ipilimumab est un anticorps monoclonal ciblant les *cytotoxic T lymphocyte associated protein 4* ou anti-CTLA4. Le CTLA4 impose un rétrocontrôle négatif et inactive les lymphocytes T du patient. L'Ipilimumab, en ciblant le CTLA4, interrompt cette régulation négative et permet de restaurer l'activité des lymphocytes T contre le cancer. Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont, quant à eux, deux *programed cell death protein 1 antibodies* ou anti-PD1. Ces derniers bloquent l'interaction entre le PD-1 et ses ligands, PD-L1 et PD-L2; ils lèvent donc l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par la voie du PD-1, et notamment la réponse immunitaire anti-tumorale. Ces traitements ont modifié la prise en charge du mélanome cutané avec l'obtention d'une réponse tumorale prolongée. Les taux de survie à 5 ans sont de 52% pour l'association Ipilimumab / Nivolumab (étude Checkmate-067), 44% pour le Nivolumab seul (étude Checkmate-067) et de 43% pour le Pembrolizumab seul (étude Keynote-024)

mécanisme en immunothérapie



2. Les inhibiteurs de BRAF et de MEK

La survie à 5 ans des patients sous thérapie ciblée est estimée à 34% (étude COMBI-v). Alors que les taux de réponse initiaux sont élevés et rapides, la résistance aux tumeurs et la progression de la maladie se produisent chez la majorité des patients dans un délai moyen de 10 à environ 13-15 mois avec l'association d'une deuxième thérapie ciblée, l'anti-MEK, ciblant la principale voie d'échappement des anti BRAF. Actuellement, uniquement la combinaison des 2 molécules est prescrite.

B. Recommandations

1. En l'absence de mutation BRAF

En première ligne, l'utilisation d'un anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) est aujourd'hui recommandée. L'association nivolumab et ipilimumab a montré un meilleur taux de réponse et une amélioration de la survie globale (bien que les résultats soient encore immatures pour la survie globale) par rapport à l'ipilimumab en monothérapie. Cependant, au vu de la toxicité importante de cette association, il est nécessaire de définir des sous-groupes de patients pour mieux sélectionner ceux qui pourraient bénéficier du traitement combiné. Dans l'étude PIVOT-02, il s'agissait de patients caractérisés notamment par : un performance status ECOG 0 ou 1, l'absence de métastases leptoméningées et cérébrales (sauf si contrôlées depuis 2 mois après traitement spécifique) ; l'absence de co-morbidités notables. Au vu des résultats actuels, et malgré l'absence de résultats en survie globale, le bénéfice de l'association semble plus important chez les patients au statut PD-L1 négatif (<5%).

2. En présence de mutation BRAF

Trois bithérapies ciblées anti BRAF et anti MEK ont aujourd'hui l'AMM en France : vemurafenib + cobimetinib, dabrafenib + trametinib et binimétinib + encorafenib. Un traitement par anti-PD1 peut également être proposé. Ces deux stratégies n'ayant pas été comparées face à face, il faut s'appuyer d'une part sur les différences de profil d'activité de ces deux types de traitement et d'autre part sur le profil de maladie métastatique observé.

3. Chirurgie

La chirurgie garde encore une place prépondérante dans la prise en charge des mélanomes en 2020. L'objectif étant de diminuer la charge tumorale, ainsi la résection chirurgicale complète d'une métastase unique, lorsqu'elle s'avère réalisable avec maintien de la qualité de vie, reste recommandée, quelle que soit sa localisation.

En cas de réponse dissociée ou en cas de persistance d'une cible résiduelle après traitement systémique, il est recommandé de proposer un traitement ablatif. Ce traitement pourra être chirurgical, par radiothérapie stéréotaxique (radiochirurgie) ou le cas échéant par d'autres techniques ablatives après discussion en RCP.

4. Radiothérapie

L'indication préférentielle de la radiothérapie était essentiellement antalgique et préventive des phénomènes de compression. La potentielle synergie d'action entre immunothérapie et radiothérapie est supposée par un effet dit abscopal, c'est à dire à distance du site irradié. Le rationnel derrière cette approche est que la radiothérapie

conventionnelle ou hypofractionnée permet d'induire une mort cellulaire immunogène, c'est à dire déclenchant une réponse immunitaire dirigée contre les cellules tumorales (contrairement à l'apoptose et la nécrose), favorisant la libération antigénique, la présentation antigénique et l'activation lymphocytaire. Elle est utilisée dans cette perspective par différentes équipes.

III. L'imagerie

A. L'imagerie par tomographie par émission de positron couplé à la tomодensitométrie

Le TEP-TDM au ^{18}F -FDG (fluorodesoxyglucose) ou FDG est une technique d'imagerie performante couplant une scintigraphie, permettant d'avoir une information fonctionnelle sur le métabolisme cellulaire, et une tomодensitométrie. Elle est devenue un outil essentiel dans la prise en charge des patients atteints de cancer dit « hypermétabolique » comme le mélanome.

C'est un examen qui s'effectue chez un patient à jeun d'au moins 4h, au repos. Les limites de la résolution dépendent de la taille de la lésion mais également du type de tumeur. Par exemple, le mélanome fait partie des tumeurs les plus avides de glucose et de son analogue le ^{18}F -FDG, ce qui permet d'avoir une visibilité de lésions de très petite taille, aux alentours de 4-5mm (soit environ 10^8 cellules).

Elle dépend également de la concentration de radioactivité tissulaire, mais aussi du bruit de fond.

Une méta-analyse de plus de 10 000 patients a évalué la précision globale de la TEP / TDM pour la surveillance du mélanome. La sensibilité et la spécificité de la TEP-CT ont été respectivement de 86% et 91% (4). Les localisations secondaires pulmonaires

et hépatiques, souvent de petite taille, restent cependant mal détectées par cette technique, sa sensibilité y étant inférieure à celle de la TDM. La taille minimale des lésions en dessous de laquelle la sensibilité de la TEP décroît est évaluée à 8 mm (5). Cela explique sa faible exactitude diagnostique chez les patients classés stade I-II AJCC (7).

B. Le scanner « corps entier »

L'examen scanographique est la référence dans le dépistage des lésions secondaires aux étages thoracique et abdomino-pelvien supplantant, depuis l'avènement du scanner volumique, la radiographie standard et l'échographie hépatique. Examen de grande accessibilité et de faible coût, il est facilement reproductible et fiable. Les durées d'acquisition sont extrêmement courtes, 4 secondes pour un thorax et 6 à 8 secondes pour l'acquisition abdomino-pelvienne, permettant de s'affranchir d'une grande partie des artéfacts des mouvements respiratoires thoraciques et abdominaux. Chaque examen doit être injecté avec un produit de contraste iodé, à une dose moyenne de 2 ml/kg, cette injection est indispensable pour obtenir le contraste nécessaire au diagnostic. Le scanner appelé « corps entier » n'est en fait pas exhaustif car il n'explore pas les membres supérieurs et inférieurs, qui peuvent être un lieu de dissémination métastatique. Selon la même méta-analyse citée précédemment, la sensibilité et la spécificité du scanner dans la surveillance du mélanome serait respectivement de 63% et 78% . Cependant le scanner reste l'examen de référence pour l'exploration du parenchyme pulmonaire. Celui-ci reste aujourd'hui l'examen d'évaluation de nombreux essais cliniques encadrant les nouvelles thérapeutiques du mélanome (CheckMate067, Nirvana...)

C. L'IRM cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est supérieure à la tomodensitométrie pour établir le diagnostic précoce des lésions de petite taille ainsi que leur caractérisation topographique précise. L'examen tomodensitométrique avec injection ne serait indiqué qu'en cas de contre-indication à l'IRM ou si l'IRM ne peut être obtenue dans un délai compatible avec la prise en charge oncologique du patient.

IV. Question de l'étude

Ces avancées thérapeutiques majeures ont conduit à un changement profond dans la prise en charge des patients avec la possibilité de plusieurs lignes de traitement, seules ou en association avec la radiothérapie. L'évaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance chez les patients métastatiques est généralement effectuée tous les trimestres. Cependant, contrairement aux autres tumeurs solides, ni les lignes directrices de l'ESMO (7) ni de l'ASCO (6) ne fournissent de recommandations sur les modalités de surveillance pour le suivi extra-cérébral des patients atteints de mélanome métastatique traités par thérapie ciblée ou immunothérapie.

Dans notre établissement, les patients sont suivis régulièrement par l'association d'une TDM, d'un TEP / TDM au 18F-FDG et d'une IRM cérébrale. Ces modalités d'imagerie sont systématiquement revues lors des réunions de concertation pluridisciplinaires hebdomadaires.

Le but de cette étude rétrospective observationnelle était d'effectuer une analyse des discordances entre la TDM et le TEP/TDM au 18F-FDG, et d'évaluer l'impact de celles-ci dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un mélanome de stade IV, traités par thérapies ciblées ou immunothérapie, au CHU de Caen.

V. Article

¹⁸F-FDG PET/CT versus diagnostic contrast-enhanced CT for follow-up of stage IV melanoma patients treated by tyrosine kinase or immune checkpoint inhibitors: frequency and management of discordances over a 3-year period in a university hospital

Jean-Baptiste Le Goubey^{1*}, Charline Lasnon^{2,3*}, Ines Nakouri¹, Laure Césaire¹, Michel De Pontville¹, Catherine Nganoa⁴, Diane Kottler¹, Nicolas Aide³⁻⁵

*equally contributed

Diane Kottler and Nicolas Aide share senior authorship

¹Dermatology Department, University Hospital, Caen, France

²Nuclear Medicine Department, François Baclesse Cancer Centre, Caen, France

³INSERM ANTICIPE U 1086, Normandy University, Caen, France

⁴Nuclear Medicine Department, University Hospital, Caen, France

⁵Normandie University, Caen, France

Corresponding author:

Prof. Nicolas Aide, M.D, Ph.D

Nuclear Medicine Department, University Hospital

Avenue Côte de Nacre,

14000 Caen Cedex 5, France

e-mail: aide-n@chu-caen.fr

Ph: +33 231063244

Fax: +33 231064927

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9207-0847>

Abstract:**Aim**

To perform a comprehensive analysis of discordances between contrast-enhanced CT (ceCT) and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of the extra-cerebral treatment monitoring in patient with stage IV melanoma.

Materials and methods

We conducted a retrospective monocentric observational study over a 3 years period in patients referred for ^{18}F -FDG PET/CT and ceCT in the framework of therapy monitoring of immune checkpoint or tyrosine kinase inhibitors (ICIs or TKIs) as of January-2017. Imaging reports were analysed by two physicians in consensus. Anatomical site responsible for discordances, as well as induced changes in treatment were noted.

Results

Eighty patients were included and 195 couples of scans analysed. Overall, discordances occurred in 65 cases (33%). Eighty percent of the discordances (52/65) were due to ^{18}F -FDG PET/CT scans upstaging the patient. Amongst these discordances, 17/52 (33%) led to change in patient's management, the most frequent being radiotherapy of a progressing site. ceCT represented 13/65 (20%) of discordances and induced changes in patients' management in 2/13 cases (15%). The more frequent anatomical site involved was subcutaneous for ^{18}F -FDG PET/CT findings and lung or liver for ceCT.

Conclusions

Treatment monitoring with ^{18}F -FDG PET/CT is more efficient and has a greater impact in patient's management than ceCT.

Introduction

Cutaneous melanoma (CM) is an aggressive skin tumor with a high risk of visceral metastasis with a five-year relative survival rates of about 16% in metastatic cases [1]. The incidence of melanoma is increasing worldwide in white populations and is predicted to continue to increase for decades [2].

Over the last 10 years, the emergence of new therapeutics has considerably changed the prognosis of metastatic or unresectable melanoma with a markedly improvement of survival compared to the era of chemotherapy [3-5]. Two main types of systemic treatments are now available depending on the BRAF V600 mutational status of the disease. In one hand, combination of targeted therapy (TT) with BRAF and MEK inhibitors can be proposed for patients with a BRAF V600 mutation-bearing tumor. In the second hand, immunotherapy (IT) with immune checkpoint inhibitor targeting antiprogrammed death 1 (PD-1) or anticytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) are proposed, single or combined, regardless of the BRAF status. These therapeutic advances have led to a profound change in the management of treatment with the possibility of several treatment lines, alone or in combination with radiotherapy, in the event of tumoral progression. Recently, ASCO proposed guidelines for the management of these systemic therapy options according to clinical parameters and BRAF mutational status [6]. Assessment of therapeutic efficacy and tolerance, in metastatic patients, is usually made quarterly, requiring a whole-body imaging including brain imaging, mostly assessed with brain MRI.

However, as opposed to other solid tumours, neither ESMO [7] nor ASCO [6] guidelines provide recommendations regarding which modality should be used for the

extra-cerebral follow-up of metastatic melanoma patients treated with either TKIs or ICIs.

¹⁸F-FDG PET/CT has been proven to have high diagnostic performance for the detection of soft-tissue, nodal and visceral metastases at initial staging or during follow-up [8]. ¹⁸F-FDG PET/CT can identify tumor response early in the course of TKI treatment [9], for example as early as 15 days after initiation of Vemurafenib treatment [10]. In the framework of immunotherapy, ¹⁸F-FDG PET/CT has the unparalleled capability of assessing tumour response on a whole-body basis, and detecting signs of immune activation as well as immune-related adverse effects (irAEs) [11-15]. However, ceCT remains the standard for therapeutic trials, may be more easily available at some centres and ensures lower cost.

At our institution, patients are followed-up on a regular basis with a combination of contrast-enhanced CT scan (ceCT), ¹⁸F-FDG PET/CT and brain MRI. These imaging modalities are systematically reviewed during weekly multidisciplinary staff meetings.

The aim of the present observational study was to perform a comprehensive analysis of discordances in the treatment response extra-cerebral evaluation of stage IV melanoma patients when using a combination of ceCT and ¹⁸F-FDG PET/CT, including the anatomical site(s) of discordance and the change(s) in patients' management induced by these discordances.

Materials and methods

Study design (Fig 1)

We conducted a retrospective monocentric observational study over a 3 years period in metastatic or unresectable melanoma patients aged over 18, and who were referred for ^{18}F -FDG PET/CT and ceCT in the framework of extra-cerebral therapy monitoring of ICIs or TKIs. Inclusion criteria were: (i) stage IV melanoma patients receiving ICIs or TKIs; (ii) availability of baseline ^{18}F -FDG PET/CT and ceCT pair before systemic treatment (iii) first ^{18}F -FDG PET/CT and ceCT treatment monitoring performed between January 1, 2017 and December 31, 2019. Institutional review board approval was obtained (ref CLERS 1690) and waived the need for informed signed consent. In accordance with the European General Data Protection Regulation, we sought approval to collect data for this work from the national committee for data privacy, with the registration no. 2081250 v 0.

^{18}F -FDG PET/CT protocol

Patient's preparation in the PET unit and PET acquisition and reconstructions were performed as per the European Association of Nuclear Medicine (EANM) guidelines for PET tumour imaging [16], our PET unit being EANM research Ltd (EARL) accredited since 2015 [17,18]. ^{18}F -FDG was injected after glucose level had been checked to be < 200 mg/dl in patients who had been fasting for at least 4 hours. Patients were tentatively scanned 60 minutes after tracer injection. Patients were scanned from the base of the skull to mid-thigh with the arms on sides for upper limb

melanoma patients or whole-body scanned for patients with primary melanoma of the lower limb or in patients with known distal subcutaneous metastases.

Two different PET/CT scanners were used: a Vereos system (Philips Medical Systems, Cleveland OH) and a Biograph TrueV with extended field-of-view (Siemens Medical Solutions). Details regarding acquisition and reconstruction parameters can be found elsewhere [19].

Diagnostic CT scan

ceCT scans were performed at our institution according to local protocol involving injection of contrast media except in the case of contraindication, and exploration of the chest and the abdomen.

Extraction and quotation of ^{18}F -FDG PET/CT and ceCT reports

^{18}F -FDG PET/CT and ceCT reports were extracted from the patients' medical records and analysed by 2 physicians in consensus. For patients with dissociated findings, i.e. patients with a mix of responding and non responding target lesions, ^{18}F -FDG PET/CT or CT examinations were reviewed on a dedicated workstation and clinical benefit was evaluated, based on the tumour burden of progressing versus non-progressing lesions.

Examinations finally were classified as follow:

- with a clinical benefit: complete response, partial response, stable disease.
- with no clinical benefit: progressive disease.
- inconclusive

Analysis of discordant findings between ¹⁸F-FDG PET/CT and ceCT scans

Whenever a discordance was observed between ¹⁸F-FDG PET/CT and ceCT reports, the anatomical site responsible for this discordance was noted, and conclusions of the multidisciplinary staff meeting discussing this discordance were noted and categorized as follows:

- Biopsy of one of the anatomical sites/surgery
- Complementary radiological examination (such as MRI or echography)
- No change, follow-up
- Switch from one line of treatment to another
- Radiotherapy

Statistical analysis

Quantitative variables are presented as mean (SD).

Quartiles of the evaluation time from treatment initiation were used to classified examinations as follows: **i)** early assessment: < 6months, **ii)** interim assessments: 6-10 months and 10-16 months and **iii)** late assessments, > 16 months. One examination per patient and per time point was kept. In case of patients multiple examinations per time point, only the earliest was considered.

Concordance between ceCT and ¹⁸F-FDG PET/CT reports were evaluated using the Cohen's kappa and the reported Kappa values were classified according to the Landis & Koch benchmark, as follows: 0.0-0.20: poor agreement

0.21-0.40: fair agreement

0.41-0.60: moderate agreement

0.61-0.80: good agreement

0.81-1.00: very good agreement

Fischer tests were used to seek for associations between histoprognostic characteristics and the occurrence of discordances between ceCT Vs 18 F-FDG PET/CT.

For all statistical tests, a two-tailed P value of less than 0.05 was considered statistically significant. Graphs and statistical analysis were performed on XLSTAT Software (XLSTAT 2017: Data Analysis and Solution for Microsoft Excel, Addinsoft, Paris, France (2017)).

Results

Patients demographics

After searching in our database, out of 132 patients screened, 80 patients met the criteria and were included. A detailed flow chart of patient's inclusion can be seen in Figure 1. Nodular melanoma and superficial Spreading Melanoma were the two more frequent subtypes, accounting for 20% and 37.5%, respectively. BRAF^{V600} mutation was found in 34 patients (42.5%). Patients' characteristics and histopronostic variables from the primary lesion are displayed in table 1.

¹⁸F-FDG PET/CT and ceCT scans

A total of 195 pairs was analysed. Mean (SD) time between each pair of ¹⁸F-FDG PET/CT and ceCT examinations was 10 (9.7) days.

¹⁸F-FDG PET/CT scans were quoted as CMR, PMR, SMD, PMD in 26, 20, 6 and 43 %, respectively. No inconclusive report was noted. Dissociated responses occurred in 5 %.

ceCT scans were quoted as CR, PR, SD, PD in 38, 24, 5 and 32 %, respectively and were considered as inconclusive in 1%. No dissociated responses occurred. Fig.2 displays the repartition of responses for ¹⁸F-FDG PET/CT scans and ce CT. Fig.3 displays the repartition of responses for ¹⁸F-FDG PET/CT scans and ce CT when grouping responses based on clinical benefit.

Corcordance between Ce CT Vs ¹⁸ F-FDG PET/CT for treatment response classification was fair or moderate, except for the late interim evaluation where it was

good (Kappa=0.68). When categorizing responses based on the clinical benefit, agreement between ceCT and ¹⁸F-FDG PET/CT was good, except for the early interim evaluation where it was only moderate. Table 2 displays kappa values in detail.

Timeline, causes and consequences of discordances

Overall, discordances occurred in 65 cases (33%). When categorizing imaging based on the duration of treatment, discordances occurred in around a third of patients scanned for early therapy assessment (Fig 4a) and early interim evaluation (Fig 4b), decreased to 20% for late interim evaluations (Fig4c) and increased to 57% for late evaluation (Fig 4d).

When grouping categories of responses into two main categories (clinical benefit vs no clinical benefit), the number of discordances decreased from 65 (33%) to 38 (19%).

The main anatomical sites of discordances between ¹⁸F-FDG PET/CT and ceCT scans were subcutaneous metastases, with a peak during early evaluation where this site represented 67% of discordances (Fig 4a). This site was followed by liver, with a peak (22%) during late interim evaluation (Fig 4c).

Discordances between ¹⁸F-FDG PET/CT and ceCT scans were followed by no change in patient's management in around two third of cases during the early and interim phase of treatment (Fig 4a-c), with an increase at 80% during late assessment (Fig 4d). In those cases, patients went on with the usual quarterly evaluation.

Neither histoprognostic variables nor location of the primary lesion were associated with the occurrence of discordances between ceCT and ¹⁸F-FDG PET/CT (Table 3).

Impact of discordances on patient's management

Most of the discordances (52/65, 80%) were due to ^{18}F -FDG PET/CT scans upstaging the patient. Amongst these PET-related discordances, 17/52 (33%) led to change in patient's management, the most frequent being radiotherapy of a progressing site. Switch from one line of treatment to another occurred only in one case during the late phase of treatment.

ceCT represented 13/65 (20%) of discordances and as opposed to ^{18}F -FDG PET/CT, ceCT-induced changes in patients' management were fewer (2/13, 15%).

Details regarding patient's management can be found on Fig 5.

Fig 6-8 displays representative examples of PET- or ceCT-related discordances.

Discussion

While the therapeutic strategy is relatively codified by recent guidelines [6,7], treatment monitoring of patients with melanoma remains at the discretion of clinicians and the availability of imaging. Numerous studies have shown the performance of PET in the staging of patients with melanoma (Ref), but few have discussed the added value of its use in treatment monitoring of ICIs and TKIs in clinical routine and CeCT continues to be the gold standard in trials to assess extra-cerebral response.

Our study involved eighty patients and 195 couples of ^{18}F -FDG PET/CT and ceCT scans. Overall, discordances occurred in 65 cases (33%). It is noteworthy that the number of screened couples was higher ($n=381$, see CONSORT flowchart on fig. 1) but we categorized patients referred for early assessment versus those referred for interim or late assessment, and excluded duplicate or triplicate pairs, leading to the final number of 195 pairs of ^{18}F -FDG PET/CT and ceCT scans.

The findings from our study are 4-fold: **(i)** most of the observed discordances (80%) were related to ^{18}F -FDG PET/CT findings and a third of these discordances led to a change in patient's management **(ii)** neither histoprognostic variables nor location of the primary lesion were able to predict the occurrence of discordances between ceCT and ^{18}F -FDG PET/CT **(iii)** ceCT led to fewer discordances and changes in patient's management were scarce **(iiii)** the more frequent anatomical site involved was subcutaneous for ^{18}F -FDG PET/CT and lung or liver for ceCT. The latter finding is due to the fact that subcutaneous lesions are easier to spot on ^{18}F -FDG PET/CT and are often overlooked by CT or are even not part of the regions explored by CT when they are located on the limbs, as shown on Fig. 6. The superiority of ceCT is linked to the

choice for many PET centres to use low-dose CT, i.e to perform CT only for attenuation correction and localization purposes. These low-dose CT are not adapted to the detection of small lung nodules.

Several reports have highlighted an increasing cost of treating melanoma, this increase being driven by an increased incidence of the disease and by introduction of expensive drugs [20-22]. For example, a recent study evaluating the cost of immunotherapies and targeted therapies in metastatic melanoma across 26 centres reported a cost multiplied by 104 since 2004 in France, drugs representing 80% of the total cost [21]. The high cost of treating advanced-stage melanoma warrants obviously the need to promote prevention and early detection but also to optimize the use of systematic treatment, the latter requiring an appropriate use of imaging procedures for follow-up and treatment response evaluation. Indeed, in addition to drug cost, other cost such as extensive laboratories and imaging procedures have to be considered. An early diagnosis of progression will in theory allow withdrawal of an expensive therapy. In this study, therapeutic modifications consisted mostly of adding radiotherapy to non-responder metastatic sites. This management is supported by the search for an abscopal effect in the event of immunotherapy and the maintenance of a line of treatment [23].

Based on these findings, we decided to modify our ^{18}F -FDG PET/CT protocol that now includes an unenhanced lung diagnostic CT scan (acquired in deep inspiration and breath-hold), and to stop systematically performing ceCT except in the case contrast enhancement is required such as for planning a surgery. By proceeding this way, whole-body ^{18}F -FDG PET/CT and brain MRI fully cover the metastatic spread patterns of melanoma. When it comes to the few liver metastases overlooked by ^{18}F -FDG PET/CT, it is expected that advances in PET technology such as digital PET will

improve detectability of such lesions [24]. Moreover, in addition to its capability to perform whole-body assessment of disease extension, ^{18}F -FDG PET/CT is able to detect signs of immune activation and relevant immune related adverse events, which may precede clinical diagnosis [12,14].

This study has several limitations. First, this study was retrospective. However, the series of patients was extracted from a crosswise analysis between the dermatology and nuclear medicine department over a 3 years period and is therefore exhaustive. Also, we did not stratify our results based on the line of treatment or on the type of treatment. Finally, the patient's management in term of rhythm for follow-up at our center does not necessary reflect the situation at other centres. Also, the problematic of using ceCT in addition to ^{18}F -FDG PET/CT does obviously not apply to centres where a "one-stop-shop" ^{18}F -FDG PET/CT examination is performed using contrast enhancement for CT [25].

VI. Bibliographie

1. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians* **2019**, *69*, 7-34.
2. Whiteman, D.C.; Green, A.C.; Olsen, C.M. The growing burden of invasive melanoma: Projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *The Journal of investigative dermatology* **2016**, *136*, 1161-1171.
3. Grob, J.J.; Amonkar, M.M.; Karaszewska, B.; Schachter, J.; Dummer, R.; Mackiewicz, A.; Stroyakovskiy, D.; Drucis, K.; Grange, F.; Chiarion-Sileni, V., *et al.* Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous braf val600-mutation-positive melanoma (combi-v): Results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet. Oncology* **2015**, *16*, 1389-1398.
4. Larkin, J.; Chiarion-Sileni, V.; Gonzalez, R.; Grob, J.J.; Cowey, C.L.; Lao, C.D.; Schadendorf, D.; Dummer, R.; Smylie, M.; Rutkowski, P., *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *The New England journal of medicine* **2015**, *373*, 23-34.
5. Ribas, A.; Puzanov, I.; Dummer, R.; Schadendorf, D.; Hamid, O.; Robert, C.; Hodi, F.S.; Schachter, J.; Pavlick, A.C.; Lewis, K.D., *et al.* Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (keynote-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology* **2015**, *16*, 908-918.
6. Seth, R.; Messersmith, H.; Kaur, V.; Kirkwood, J.M.; Kudchadkar, R.; McQuade, J.L.; Provenzano, A.; Swami, U.; Weber, J.; Alluri, K.C., *et al.* Systemic therapy for melanoma: Asco guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2020**, Jco2000198.
7. Michielin, O.; van Akkooi, A.C.J.; Ascierto, P.A.; Dummer, R.; Keilholz, U. Cutaneous melanoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **2019**, *30*, 1884-1901.
8. Reinhardt, M.J.; Joe, A.Y.; Jaeger, U.; Huber, A.; Matthies, A.; Bucerius, J.; Roedel, R.; Strunk, H.; Bieber, T.; Biersack, H.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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2006**, *24*, 1178-1187.
9. Wong, A.N.M.; McArthur, G.A.; Hofman, M.S.; Hicks, R.J. The advantages and challenges of using fdg pet/ct for response assessment in melanoma in the era of targeted agents and immunotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **2017**, *44*, 67-77.
10. McArthur, G.A.; Puzanov, I.; Amaravadi, R.; Ribas, A.; Chapman, P.; Kim, K.B.; Sosman, J.A.; Lee, R.J.; Nolop, K.; Flaherty, K.T., *et al.* Marked, homogeneous, and early [18f]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography responses to vemurafenib in braf-mutant advanced melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2012**, *30*, 1628-1634.
11. Aide, N.; Hicks, R.J.; Le Tourneau, C.; Lheureux, S.; Fanti, S.; Lopci, E. Fdg pet/ct for assessing tumour response to immunotherapy : Report on the eanm symposium on

- immune modulation and recent review of the literature. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **2019**, *46*, 238-250.
12. Iravani, A.; Osman, M.M.; Weppler, A.M.; Wallace, R.; Galligan, A.; Lasocki, A.; Hunter, M.O.; Akhurst, T.; Hofman, M.S.; Lau, P.K.H., *et al.* Fdg pet/ct for tumoral and systemic immune response monitoring of advanced melanoma during first-line combination ipilimumab and nivolumab treatment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **2020**.
 13. Marandino, L.; Capozza, A.; Bandini, M.; Raggi, D.; Fare, E.; Pederzoli, F.; Gallina, A.; Capitano, U.; Bianchi, M.; Gandaglia, G., *et al.* Incidence and clinical impact of inflammatory fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake after neoadjuvant pembrolizumab in patients with organ-confined bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Eur Urol Focus* **2020**.
 14. Prigent, K.; Lasnon, C.; Ezine, E.; Janson, M.; Coudrais, N.; Joly, E.; Césaire, L.; Stephan, A.; DePontville, M.; Aide, N. Assessing immune organs on 18f-fdg pet/ct imaging for therapy monitoring of immune checkpoint inhibitors: Inter-observer variability, prognostic value and evolution during the treatment course of melanoma patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **2020**, *In press*.
 15. Seban, R.D.; Nemer, J.S.; Marabelle, A.; Yeh, R.; Deutsch, E.; Ammari, S.; Moya-Plana, A.; Mokrane, F.Z.; Gartrell, R.D.; Finkel, G., *et al.* Prognostic and theranostic 18f-fdg pet biomarkers for anti-pd1 immunotherapy in metastatic melanoma: Association with outcome and transcriptomics. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **2019**, *46*, 2298-2310.
 16. Boellaard, R.; Delgado-Bolton, R.; Oyen, W.J.; Giammarile, F.; Tatsch, K.; Eschner, W.; Verzijlbergen, F.J.; Barrington, S.F.; Pike, L.C.; Weber, W.A., *et al.* Fdg pet/ct: Eanm procedure guidelines for tumour imaging: Version 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **2015**, *42*, 328-354.
 17. Aide, N.; Lasnon, C.; Veit-Haibach, P.; Sera, T.; Sattler, B.; Boellaard, R. Eanm/earl harmonization strategies in pet quantification: From daily practice to multicentre oncological studies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **2017**, *44*, 17-31.
 18. Weisman, A.J.; Bradshaw, T.J.; Namías, M.; Jeraj, R. Impact of scanner harmonization on pet-based treatment response assessment in metastatic melanoma. *Physics in medicine and biology* **2020**.
 19. Lasnon, C.; Coudrais, N.; Houdu, B.; Nganoa, C.; Salomon, T.; Enilorac, B.; Aide, N. How fast can we scan patients with modern (digital) pet/ct systems? *Eur J Radiol* **2020**, *129*, 109144.
 20. Franken, M.G.; Leeneman, B.; Jochems, A.; Schouwenburg, M.G.; Aarts, M.J.B.; van Akkooi, A.C.J.; van den Berkmortel, F.; van den Eertwegh, A.J.M.; de Groot, J.W.B.; van der Hoeven, K.J.M., *et al.* Real-world healthcare costs of ipilimumab in patients with advanced cutaneous melanoma in the netherlands. *Anti-cancer drugs* **2018**, *29*, 579-588.
 21. Kandel, M.; Allayous, C.; Dalle, S.; Mortier, L.; Dalac, S.; Dutriaux, C.; Leccia, M.T.; Guillot, B.; Saiag, P.; Lacour, J.P., *et al.* Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the melbase cohort. *Eur J Cancer* **2018**, *105*, 33-40.
 22. Noels, E.; Hollestein, L.; Luijkx, K.; Louwman, M.; de Uyl-de Groot, C.; van den Bos, R.; van der Veldt, A.; Grunhagen, D.; Wakkee, M. Increasing costs of skin cancer due to

- increasing incidence and introduction of pharmaceuticals, 2007-2017. *Acta Derm Venereol* **2020**, *100*, adv00147.
23. Stamell, E.F.; Wolchok, J.D.; Gnjatic, S.; Lee, N.Y.; Brownell, I. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2013**, *85*, 293-295.
 24. Fuentes-Ocampo, F.; Lopez-Mora, D.A.; Flotats, A.; Camacho, V.; Sizova, M.; Abouzian, S.; Duch, J.; Fernandez, A.; Estorch, M.; Carrio, I. Digital versus analog pet/ct in patients with known or suspected liver metastases. *Nucl Med Commun* **2020**.
 25. Pfluger, T.; Melzer, H.I.; Schneider, V.; La Fougere, C.; Coppenrath, E.; Berking, C.; Bartenstein, P.; Weiss, M. Pet/ct in malignant melanoma: Contrast-enhanced ct versus plain low-dose ct. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **2011**, *38*, 822-831.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : LE GOUBEY Jean-Baptiste

TITRE DE LA THESE : ¹⁸F-FDG TEP-TDM versus TDM dans le cadre du suivi des patients atteints d'un mélanome de stade IV traités par thérapies ciblées ou immunothérapie : fréquence et prise en charge des discordances sur une période de 3 ans dans un hôpital universitaire.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Objectif : Analyser les discordances entre la TDM et le ¹⁸F-FDG PET TDM, et évaluer l'impact de celles-ci dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un mélanome de stade IV, traités par thérapies ciblées ou immunothérapie, au CHU de Caen.

Matériels et méthodes :

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique sur une période de 3 ans chez des patients suivis par TDM et PET/TDM dans le cadre de la surveillance de mélanome métastatique sous immunothérapie ou thérapie ciblée à partir de janvier 2017. Pour chaque discordance, la localisation anatomique et la stratégie de prise en charge étaient comparées.

Résultats :

Quatre-vingts patients ont été inclus et 195 couples d'imagerie ont été analysés. Des discordances sont survenues dans 65 cas (33%). Quarante-vingts pour cent des discordances (52/65) étaient dues aux TEP-TDM. Parmi ces discordances, 17/52 (33%) ont conduit à une modification de la prise en charge du patient, la plus fréquente étant la radiothérapie d'un site évolutif. La TDM représentait 13/65 (20%) des discordances et 2/13 (15%) ont induits des changements dans la prise en charge des patients. Le site anatomique le plus fréquent était sous-cutané pour les résultats TEP-TDM et le poumon ou le foie pour la TDM.

Conclusions :

La surveillance des patients sous immunothérapie ou thérapies ciblées par PET-TDM est plus performante et a un impact plus important sur la prise en charge des patients que la TDM.

MOTS CLES : mélanome, TEP-TDM, immunothérapie, thérapie ciblée, imagerie

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : ¹⁸F-FDG PET/CT versus diagnostic contrast-enhanced CT for follow-up of stage IV melanoma patients treated by tyrosine kinase or immune checkpoint inhibitors: frequency and management of discordances over a 3-year period in a university hospital

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Aim To perform a comprehensive analysis of discordances between contrast-enhanced CT (ceCT) and ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of the extra-cerebral treatment monitoring in patient with stage IV melanoma.

Materials and methods We conducted a retrospective monocentric observational study over a 3 years period in patients referred for ¹⁸F-FDG PET/CT and ceCT in the framework of therapy monitoring of immune checkpoint or tyrosine kinase inhibitors (ICIs or TKIs) as of January-2017. Imaging reports were analysed by two physicians in consensus. Anatomical site responsible for discordances, as well as induced changes in treatment were noted.

Results Eighty patients were included and 195 couples of scans analysed. Overall, discordances occurred in 65 cases (33%). Eighty percent of the discordances (52/65) were due to ¹⁸F-FDG PET/CT scans upstaging the patient. Amongst these discordances, 17/52 (33%) led to change in patient's management, the most frequent being radiotherapy of a progressing site. ceCT represented 13/65 (20%) of discordances and induced changes in patients' management in 2/13 cases (15%). The more frequent anatomical site involved was subcutaneous for ¹⁸F-FDG PET/CT findings and lung or liver for ceCT.

Conclusions Treatment monitoring with ¹⁸F-FDG PET/CT is more efficient and has a greater impact in patient's management than ceCT.

KEY WORDS : ¹⁸F-FDG PET/CT, contrast-enhanced CT, melanoma, metastases, tyrosine kinase inhibitors, Immune checkpoint inhibitors