

Mémoire de Maîtrise en médecine No 346

# **Etude pilote par PET-CT de la réponse à l'ipilimumab dans le traitement du mélanome métastatique.**

Response to ipilimumab in metastatic melanoma patients:  
A pilot PET/CT study

## **Etudiante**

Nathalie Rochat

## **Tuteur**

Prof. John Prior  
Médecine nucléaire, CHUV

## **Co-tuteur**

Prof. Olivier Michielin  
Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), CHUV

## **Expert**

Prof. Daniel Speiser  
Ludwig Center for Cancer Research (LICR), Unil

Lausanne, 26 décembre 2012

<b>0</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>0.1</b>	<b>METHODE</b>	<b>2</b>
<b>0.2</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>2</b>
<b>0.3</b>	<b>DISCUSSION – CONCLUSION</b>	<b>2</b>
<b>0.4</b>	<b>MOTS CLES</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>1.1</b>	<b>CONTEXTE</b>	<b>3</b>
<b>1.2</b>	<b>IPILIMUMAB</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>ETUDE</b>	<b>6</b>
<b>2.1</b>	<b>OBJECTIF</b>	<b>6</b>
<b>2.2</b>	<b>PATIENTS ET DESIGN</b>	<b>7</b>
<b>2.3</b>	<b>TECHNIQUE</b>	<b>7</b>
<b>2.4</b>	<b>PET-CT IMAGES</b>	<b>8</b>
<b>2.5</b>	<b>ANALYSE DES DONNEES</b>	<b>9</b>
<b>2.5.1</b>	<b>PERCIST</b>	<b>9</b>
<b>2.5.2</b>	<b>TOTAL LESION GLYCOLYSIS</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>11</b>
<b>3.1</b>	<b>PATIENTS ET TRAITEMENT</b>	<b>11</b>
<b>3.2</b>	<b>IMAGERIE, BIOLOGIE ET CLINIQUE</b>	<b>11</b>
<b>3.3</b>	<b>PERCIST</b>	<b>12</b>
<b>3.4</b>	<b>IMRC</b>	<b>17</b>
<b>3.5</b>	<b>DISCUSSION - LIMITES</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>21</b>

## 0 Abstract

L'incidence du mélanome est en nette augmentation en Europe et aux Etats-Unis. La chirurgie peut être curative au stade précoce de la maladie, la radiothérapie se pratique à visée palliative, les chimiothérapies n'ont montré que peu d'effet. Les progrès actuels se font via l'immunothérapie. Des traitements par l'interleukine-2 et l'interféron- $\alpha$  se sont montrés efficaces chez certains patients, mais leur utilisation est limitée par leur forte toxicité. Depuis 2011, en Suisse, une nouvelle molécule a été mise sur le marché, l'ipilimumab (Yervoy®). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain dirigé contre le CTLA4. Il en résulte une activation non spécifique du système immunitaire. Une étude randomisée de phase IIIa été conduite aux Etats-Unis. Elle démontre une augmentation de la survie chez les patients atteints de mélanome métastatique traités par ipilimumab, sans traitement préalable des métastases.

Le but de cette étude est de déterminer s'il est possible, par le biais de l'imagerie PET-CT au  $^{18}\text{F}$ -FDG, de prédire la réponse individuelle au traitement par ipilimumab, afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

### 0.1 Méthode

Les patients atteints de mélanome métastatique sont exposés au traitement d'ipilimumab selon les recommandations de Bristol-Myers Squibb. Puis ils effectuent des PET-CT au F-18-FDG selon le protocole (CER 400/11, annexé) de l'étude. Les images sont analysées selon les critères PERCIST (PET Response Criteria In Solid Tumors) et le TLG (Total Lesion Glycolysis) est calculé. Parallèlement, des prises de sang sont effectuées et les échantillons sont analysés à l'institut Ludwig (LICR, Unil) selon les critères imRC qui déterminent la réponse immunologique au traitement.

### 0.2 Résultats

Nous notons une discrédance dans les résultats. Lorsque nous observons une maladie stable avec les critères immunologiques imRC, nous observons une maladie progressive avec les critères PERCIST.

### 0.3 Discussion - Conclusion

Nous n'avons pu faire entrer que cinq patients dans l'étude, dont trois étaient vivants à trois mois, ce qui a restreint le nombre de données analysables. Les discrédances que nous observons dans nos résultats pourraient être dues au fait que le PET-CT au  $^{18}\text{F}$ FDG ne nous permet pas de différencier l'activité tumorale de l'activité inflammatoire péri-tumorale. Ce biais pourrait être à l'avenir prévenu en utilisant du  $^{18}\text{F}$ FLT, un marqueur plus sélectif des cellules tumorales. L'analyse des images avec les critères de *total lesion glycolysis* a été impossible au vu du nombre de lésions que présentaient certains patients. Les critères PERCIST exigent un protocole d'acquisition très strict. La corrélation entre les images, les données immunologiques et la clinique mérite d'être suivie sur le long terme, car il pourrait y avoir une réponse positive plus tardive du traitement par ipilimumab.

### 0.4 Mots clés

Mélanome. ipilimumab. PET-CT.  $^{18}\text{F}$ FDG. PERCIST. irRC

# 1 Introduction

## 1.1 Contexte

L'incidence du mélanome est en progression rapide, malgré les efforts fournis en faveur du dépistage précoce. En Suisse, nous enregistrons l'incidence la plus élevée de tous les pays d'Europe, le mélanome représentant le quatrième cancer le plus fréquent.<sup>1</sup> Le taux de survie à cinq ans est de 89%, l'incidence de ce cancer a augmenté ces dernières années, mais la mortalité est restée stable.<sup>1</sup> Le mélanome de stade IV est associé à un taux de survie de 11 à 15% à cinq ans.<sup>2</sup> Les facteurs de risque sont génétiques (ethniques, familiaux) et environnementaux : l'exposition aux rayons ultraviolets (les UV-B semblent plus nocifs que les UV-A), la présence de naevi cutanés, un antécédent personnel de mélanome, et une prédisposition génétique semblent être les facteurs de risque les plus importants.<sup>3</sup>

La croissance du mélanome se fait en deux phases. La première est une phase d'extension horizontale (phase intra-épidermique) et représente peu de risque de métastatisation. La deuxième est une phase d'extension verticale, en profondeur, augmentant le risque de dissémination à distance. L'indice de Breslow décrit l'épaisseur de la lésion, de la couche supérieure de la partie granuleuse épidermique à sa partie la plus profonde. Un indice de Breslow élevé indique une tumeur profonde et donc plus à risque de métastases. Le niveau d'invasion selon Clarke indique également la profondeur du mélanome, mais sa valeur pronostique est moins importante que celle donnée par l'indice de Breslow. L'ulcération est un facteur de mauvais pronostic. La classification TNM indique l'épaisseur tumorale, le nombre de ganglions atteints et la présence de métastases.

Le traitement du mélanome peut comprendre la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et, plus récemment, l'immunothérapie.

La chirurgie peut être un traitement curatif lorsque le mélanome est diagnostiqué à un stade précoce,<sup>4</sup> mais est généralement insuffisante lorsqu'il présente des multiples métastases, rendant une métastasectomie totale impossible. La radiothérapie peut jouer un rôle palliatif, notamment la radiochirurgie stéréotactique des métastases cérébrales.<sup>5</sup>

Dans le domaine des chimiothérapies cytotoxiques, les traitements de dacarbazine, temozolomide ou cisplatine utilisés seuls ou en combinaison ne montrent pas de bénéfice de survie.<sup>6,7</sup>

L'immunothérapie inclut le traitement par interféron- $\alpha$ , de hautes doses d'interleukine-2, l'inhibition de la voie MAP Kinase lorsque le gène BRAF est muté, et un anticorps ciblant le CTLA-4. Ils ont pour but de moduler la réponse immunitaire dirigée contre les cellules tumorales.

L'Interleukine-2 (IL-2) est un facteur de croissance des lymphocytes T. Un traitement à haute dose d'IL-2 permet des effets immunomodulateurs dépendants de la dose et antitumoraux.<sup>8</sup> Une réponse est observée chez 15 à 20% des patients et une réponse complète chez 4 à 6% des patients.<sup>8</sup> Néanmoins, cette réponse totale, bien que rare, démontre le potentiel de l'immunothérapie dans le contrôle du mélanome avancé. Mais, par son activité stimulante de cytokines pro-inflammatoires, ce traitement à haute dose présente une sévère toxicité (hypotension, arythmies, acidose métabolique, fièvre, nausées et vomissements, dyspnée, œdème périphérique, oligurie avec augmentation de la créatinine, élévation des transaminases, neurotoxicité, rash cutané et prurit).<sup>8</sup>

L'interféron- $\alpha$  à hautes doses en traitement adjuvant à la chirurgie chez les patients à haut risque de métastatisation peut présenter un bénéfice.<sup>8</sup> Ce traitement présente également une toxicité importante (granulocytopenie, toxicité hépatique, altérations cognitives, hypo- et hyperthyroïdisme).<sup>9</sup>

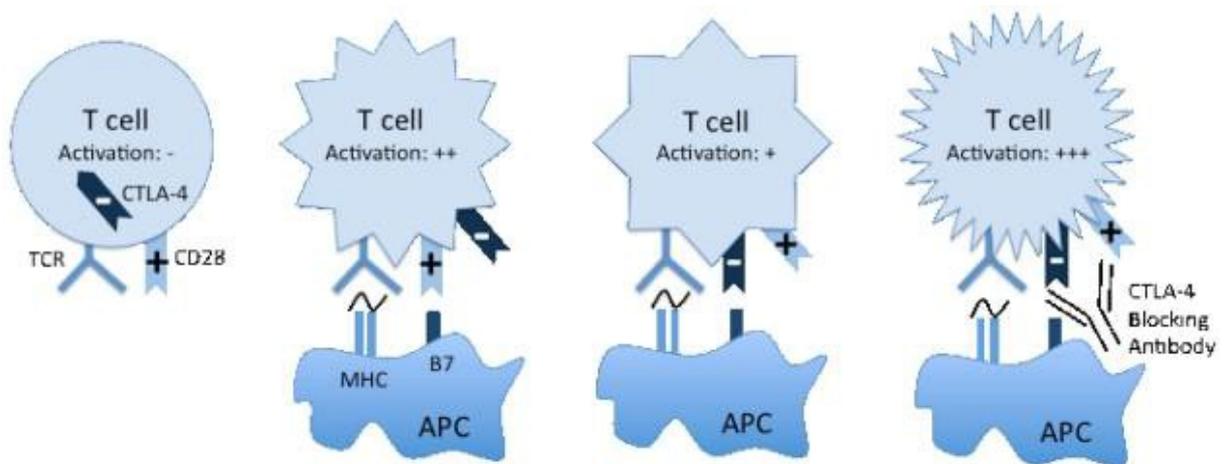
Le vémurafénib est un inhibiteur du BRAF. La moitié des mélanomes ont une mutation activatrice du gène BRAF, activateur de la voie MAPK (voie mitogène). Le traitement par vémurafénib permet une régression tumorale et une augmentation de la survie chez la majorité des patients chez cette mutation est présente.<sup>6</sup> De plus, ces patients répondent mieux au traitement de hautes doses d'IL-2.<sup>6</sup>

## **1.2 Ipilimumab**

L'activation des lymphocytes T du système immunitaire est complexe. Pour qu'ils soient totalement effectifs et qu'ils puissent remplir leur fonction de protection contre les pathogènes et les cellules tumorales ainsi que obtenir la capacité de se diviser, une séquence d'étapes de type interaction ligand-récepteur doit avoir lieu. Le récepteur TCR de la cellule T reconnaît l'antigène porté par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) via

le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette interaction correspond au premier signal activateur. Une co-stimulation est nécessaire pour que le lymphocyte T soit entièrement activé, il s'agit de la liaison entre CD28 (sur le lymphocyte T) et de B7 (sur la CPA). Dès lors, le lymphocyte est actif, peut remplir ses fonctions effectrices contre les pathogènes ou les cellules tumorales, et se répliquer.

Le lymphocyte exprime alors l'antigène-4 propre aux CD4 qui se lie avec B7, mais avec une affinité moindre que le CD28. Cette nouvelle interaction entre le récepteur et son ligand inactive le lymphocyte et permet de moduler la réponse immunitaire.



**CTLA-4 is a negative regulator of T cell activation.<sup>10</sup>**

ipilimumab est un anticorps monoclonal humain IgG1κ se fixant sur la protéine CTLA-4 des lymphocytes T empêchant ainsi la liaison de B7 à CTLA-4 et donc qui inhibe la désactivation des lymphocytes induite par cette liaison. Il en résulte une augmentation de l'activation des lymphocytes T et une réaction immunitaire dirigée contre les cellules tumorales (CF protocole de l'étude).

L'ipilimumab (Yervoy®) a été mis sur le marché en mars 2011 aux Etats-Unis et en juillet de la même année en Suisse.

Une étude de phase III randomisée<sup>11</sup> a été conduite aux Etats-Unis sur l'effet du traitement par ipilimumab et dacarbazine chez des patients atteints de mélanome métastatique. Elle a inclut 502 patients atteints de mélanome métastatique sans traitement préalable. Cette cohorte de patients a été séparée en deux groupes, dans un ration 1:1. L'un des groupes a été traité par ipilimumab et dacarbazine, et l'autre par dacarbazine et placebo. Elle a démontré une augmentation significative de la survie dans

le groupe traité par ipilimumab et dacarbazine face au groupe traité par dacarbazine et placebo. Elle a également mis en avant certains effets secondaires du traitement (56.3% dans le groupe ayant reçu l'ipilimumab et dacarbazine contre 27.5% dans le groupe traité par dacarbazine et placebo).

Une autre étude de phase III randomisée<sup>12</sup> a démontré l'amélioration significative de la survie chez les patients traités par ipilimumab seul ou avec glycoprotéine 100 (gp100) versus traités par gp100 seule. Tout comme la première étude citée, celle-ci a également mis en avant les effets indésirables auto-immuns ou inflammatoires du traitement par ipilimumab, gradés méthodiquement (selon National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0). Les effets indésirables observés sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, constipation, vomissements, douleur abdominale), autres (fatigue, diminution de l'appétit, état fébrile, céphalées, toux, dyspnée, anémie), manifestations immunologiques (dermatologiques, gastro-intestinales, endocriniennes, hépatiques).

L'ipilimumab est également testé dans le cadre d'autres tumeurs<sup>2</sup>, telles que dans les tumeurs rénales, le cancer pulmonaire non à petites cellules ou le cancer de la prostate.

## 2 Etude

### 2.1 Objectif

Grâce à l'imagerie par PET-CT, nous évaluons l'activité de la maladie et la réponse tumorale au traitement par ipilimumab et cherchons à savoir s'il est possible de prédire cette réponse et la survie pronostique des patients. Nous cherchons également à voir si une imagerie PET-CT à 6 semaines après le début du traitement a une valeur pronostique dans la réponse au traitement et dans l'évolution de la maladie.

Nous espérons, via cette technique d'imagerie, pouvoir distinguer les patients répondeurs des patients non-répondeurs au traitement, ceci dans le but d'une amélioration de la prise en charge. En effet, les patients non répondeurs sont soumis inutilement aux effets secondaires et à la toxicité du traitement, ce qui nécessite un changement du schéma thérapeutique. Par la technique d'imagerie PET-CT, nous espérons également évaluer la possibilité de pronostic de la survie à long terme de ces patients.

## 2.2 Patients et design

Les patients sont inclus dans l'étude selon le protocole. Les critères d'inclusion comprennent le mélanome de stade III ou IV confirmé par l'histologie, le traitement par ipilimumab et les patients choisis ne sont que des hommes et des femmes majeurs. Il n'y a pas de critères d'exclusion.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique. Les patients reçoivent le traitement ipilimumab selon le schéma recommandé par Bristol-Myers Squibb. Les doses recommandées d'ipilimumab sont de 3mg/kg chaque trois semaines, 4 doses iv perfusée en 90 minutes. Les doses sont données sur les semaines 1, 4, 7 et 10 (cf. protocole).

Les patients effectuent ensuite cinq examens PET-CT du corps entier au service de médecine nucléaire du CHUV. Les examens doivent être effectués aux semaines 0 (baseline), 6, 12, et 16 ou 24. Les examens doivent autant que possible être réalisés dans les mêmes conditions. Les images sont analysées selon les critères PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors), et, dans la mesure du possible, par la TLG (Total Lesion Glycolysis).<sup>13</sup>

Parallèlement, des prélèvements sanguins sont effectués et analysés par l'institut Ludwig qui évalue la réponse immunologique et inflammatoire au traitement, dont la différenciation, la survie, la fonction et l'expression génique des lymphocytes T. Les données seront analysées selon les critères imRC<sup>14</sup>.

## 2.3 Technique

L'imagerie PET-CT est une technique non invasive qui a été utilisée dans d'autres études<sup>15</sup> pour le monitoring de la réponse thérapeutique de certains cancers, ainsi que pour la prédiction précoce de la réponse à moyen, voire à plus long terme. La technique CT-scan permet de visualiser l'anatomie et, par exemple, le changement de taille tumorale. La tomographie d'émission de positrons (PET) permet de mettre en avant le métabolisme tumoral.

Le <sup>18</sup>fluorodéoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) est une molécule à la pharmacocinétique analogue au glucose, un radionucléide couramment utilisé en médecine nucléaire. Il s'accumule dans les cellules tumorales, caractérisées par une haute consommation de glucose. Cette

molécule peut entrer dans la cellule comme le glucose (transporteur GLUT), y est phosphorylée par l'hexokinase mais ne peut pas subir les étapes suivantes de la glycolyse. Incapable de sortir de la cellule ou d'y être consommée en tant que substrat énergétique, elle reste accumulée sous forme de  $^{18}\text{F}$ FDG-6P (*trapping* métabolique). Les cellules tumorales ont une consommation de glucose élevée par une augmentation des récepteurs GLUT et une augmentation de la glycolyse (dont la surexpression de l'hexokinase).

Le Fluor-18 est un émetteur de positron ( $\beta^+$ ) qui interagit avec un électron ( $e^-$ ), créant deux photons d'annihilation de 511 keV chacun, émis en une direction opposée de  $180^\circ$ . Ceux-ci sont détectés en coïncidence par la caméra PET. Le F-18 a une durée de demi-vie de 110 minutes.

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulé dans la cellule peut donc être détecté par la technique PET, montrant une fixation plus ou moins intense. Sa fixation est physiologique dans certains tissus sains, tels que les neurones, les glandes salivaires, les reins, les uretères, la vessie, muscles laryngés, thyroïde, myocarde, muscles, graisse brune, foie, rate, tube digestif (œsophage, estomac, côlon).

Le  $^{18}\text{F}$ FDG est accumulé dans les cellules tumorales malignes, mais également dans les lymphocytes T présents lors de l'infection ou de l'inflammation.<sup>16</sup> Il peut également y avoir une fixation lors d'autres processus hypermétaboliques (fractures, cicatrices, etc.) La fixation peut être faussement augmentée lors d'hypoxie (car augmentation de la glycolyse et donc du transport transmembranaire de glucose), lors d'hypoglycémie (compétition entre le glucose et le  $^{18}\text{F}$ FDG). Des faux négatifs peuvent se rencontrer, en cas d'hyperglycémie, d'hypovascularisation, dans certains types histologiques ou si la masse tumorale est trop peu importante.

Le métabolisme tumoral est mesuré par la valeur de fixation normalisée (SUV en anglais, « Standardized Uptake Value »). Le SUVmax représente la plus haute activité métabolique dans la lésion.

## 2.4 PET-CT Images

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT est effectué sur un scanner LS Discovery FX690 (GE Healthcare). Les patients sont à jeun depuis 4 à 6 heures. Une mesure de glycémie est effectuée, celle-ci

ne devant pas excéder 11.1 mmol/L. La dose injectée est fixée en fonction de la masse du patient (3.5 MBq/Kg). L'examen est effectué entre 50 et 70 minutes post-injection.

## 2.5 Analyse des données

Les images sont analysées grâce au programme PET VCAR sur une station AW (GE Healthcare). Les critères PERCIST et TLG seront utilisés.<sup>13</sup>

### 2.5.1 PERCIST

Les critères PERCIST (*Positron Emission Tomography Response Criterias In Solid Tumors*), actualisés en 2009, permettent une évaluation de la réponse au traitement de manière standardisée. Ils tiennent compte de la réponse morphologique aux sites de lésions. Ils sont nécessaires car la réponse tumorale peut s'initier par une augmentation de la taille de la lésion, puis une diminution.

En plus de la taille tumorale prise en compte dans les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), les critères PERCIST tiennent compte du métabolisme tumoral, le SUV (Standardized Uptake Value), qui est un meilleur indicateur de la réponse tumorale à la thérapie que le volume tumoral seul. Il recommande néanmoins de prendre en compte le SUVl<sub>bm</sub> (lean body mass) qui est moins dépendant du poids du patient que le SUV<sub>bw</sub> (body weight) standard en cas de changement de poids du patient. Le SUL Peak Value permet de diminuer la variabilité inter-observateur et le bruit.<sup>17</sup>

L'analyse des images avec les critères PERCIST nécessite un protocole standardisé incluant la dose injectée, le délai post-injection, les paramètres de reconstruction. Pour que les images soient analysées selon ces critères, il faut que le patient soit à jeun depuis 4 à 6 heures, qu'il ait une glycémie inférieure à 11.1mmol/L (200mg/dL), que le PET-CT soit fait dans les 50-70 minutes post-injection du traceur, que les PET-CT soient effectués sur la même machine, et que pour chaque examen la dose injectée soit la même ( $\pm 20\%$ ).

L'activité basale du <sup>18</sup>F-FDG est déterminée dans le lobe hépatique droit sain. Une sphère de 1cm<sup>3</sup> y est définie, elle constitue le VOI (*Volume Of Interest*) de référence. Elle sert à définir un seuil de détection des lésions. Le seuil est calculé par la formule  $(1.5 \times \text{SULmean}) + (2 \times \text{SUL SD of mean})$ . En cas d'atteinte hépatique, le VOI de

référence peut aussi être placé dans l'aorte descendante, le seuil dépendra alors de la formule  $(2 \times \text{SUL mean}) + (2 \times \text{SUL SD of mean})$ .

PERCIST donne une réponse au traitement sous forme de variable continue exprimée par le pourcentage de changement du SULpeak des lésions définies avant et après le traitement. La réponse métabolique complète (CMR) est définie comme la disparition visuelle de toute activité métabolique des lésions. La réponse partielle (PMR) est obtenue avec au moins une diminution de 30% et 0.8 points du SUL Peak de la lésion la plus intense pré et post traitement (même s'il ne s'agit pas de la même lésion). Une maladie métabolique progressive (PMD) est décrite lorsqu'il y a une augmentation d'au moins 30% ou 0.8 points du SUL Peak ou l'apparition de nouvelles liaisons ou une augmentation d'au moins 75% du total lesion glycolysis (TLG). La maladie est considérée comme stable (SMD) lorsqu'elle n'entre pas dans ces définitions.

### **2.5.2 Total Lesion Glycolysis**

La Total Lesion Glycolysis (TLG) se calcule par la formule  $\text{SUVmean} \times \text{volume fonctionnel}$ . La TLG est *une évaluation de l'activité métabolique globale dans toutes les cellules viables partout dans la lésion au dessus d'un seuil minimal (...) l'hypothèse formulée est que le TLG pourrait mieux refléter l'activité métabolique (que le SUVmax) en prenant en compte l'intégralité de la tumeur.*<sup>18</sup> Le seuil minimal est fixé pour éviter de prendre en compte l'activité basale. Cette technique a aussi été utilisée dans d'autres tumeurs malignes (mésothéliome, cancer rectal, cancer du sein).<sup>18</sup> Dans notre étude, cette mesure est également effectuée sur le logiciel PET VCAR pour tous les PET-CT des patients inclus.

Une étude conduite en 2009 sur le rôle du PET-CT au 18F-FDG dans le pronostic de survie chez des patients atteints d'ostéosarcome a montré que le changement de la TLG en pré- et post-traitement est un prédicteur de survie sans progression de la maladie. Une TLG élevée dans l'examen de base est quant à elle associée à une faible survie.<sup>18</sup>

## 3 Résultats

### 3.1 Patients et traitement

De janvier à décembre 2012, cinq patients sont entrés dans l'étude. Ils ont tous reçu le traitement ipilimumab selon le schéma. Il s'agit de deux femmes et de trois hommes l'âge moyen est de 59 ans.

### 3.2 Imagerie, biologie et clinique

Nos cinq patients montrent une maladie progressive selon les critères PERCIST à chaque imagerie effectuée après l'examen de base.

Le patient **LAU1397** montre une augmentation du nombre de lésions. Entre le PET-CT BL et le W6, il y a l'augmentation en nombre et en intensité de métastases en transit dans le bras gauche. Il y a également l'apparition de nouvelles métastases notamment ganglionnaires cervicales droites, sus-claviculaires gauches, médiastinales supérieures et mammaires internes. Ainsi qu'entre les examens W16 et W24, où nous constatons une nette augmentation de l'activité des lésions. Ces examens parlent donc pour une maladie progressive bien que l'activité de la lésion 3 indépendante soit en diminution. Les analyses selon le imRC immunologique concluent à une maladie stable. Le score de performance ECOG de ce patient est de 0, l'état clinique est resté stable depuis le début du traitement par ipilimumab. L'effet secondaire principal a été un prurit de grade 3, justifiant l'administration de stéroïdes.

Le patient **LAU1503** n'a eu que deux PET-CT. Il a arrêté le traitement à cause des effets secondaires. Le PET W6 chez ce patient montre une activité stable dans les lésions mais également une maladie progressive car il y a l'apparition de nouvelles lésions, notamment dans la crête iliaque postérieure gauche. Les analyses immunologiques concluent également à une maladie progressive. Le score ECOG de ce patient se situe entre 1 et 2. Le traitement a du être interrompu à cause de l'importance de ses effets secondaires. L'effet secondaire principal a été des troubles du transit gastro-intestinal de type diarrhéique.

Le patient **LAU1394** montre à chaque imagerie une diminution de l'activité métabolique dans chaque lésion, mais également une explosion du nombre de nouvelles lésions. La maladie est donc progressive et la diminution d'activité observée dans les premières lésions est certainement due à un phénomène de dilution. Les analyses immunologiques

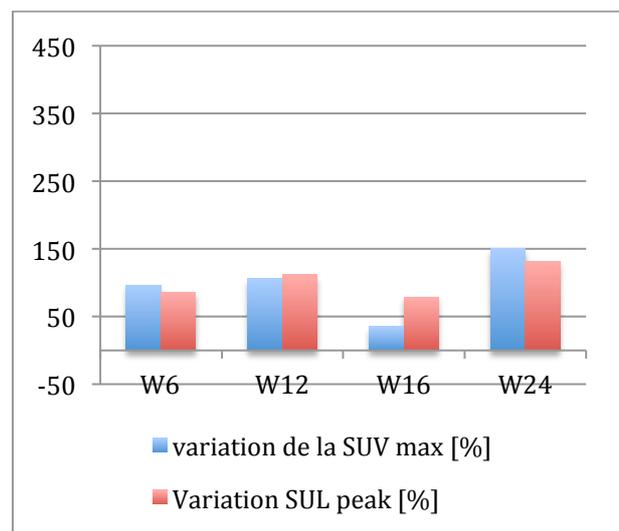
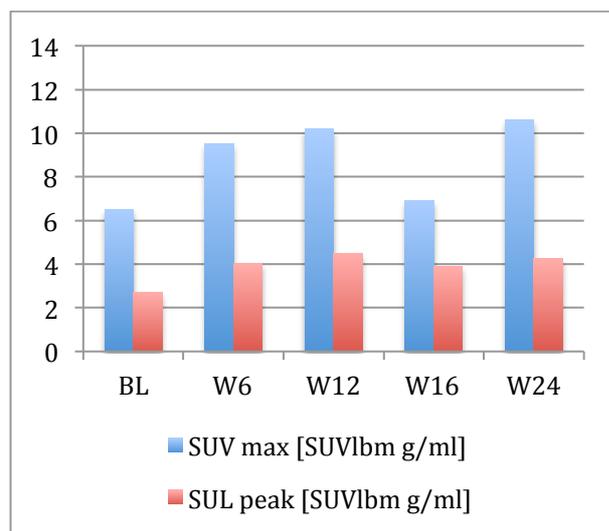
concluent également à une maladie progressive. Le score ECOG de ce patient des compris entre 0 et 1, stable depuis le début du traitement. L'effet secondaire principal a été un rash de grade 2.

Le patient **LAU1488** est décédé après le PET-CT W6 de l'évolution de la maladie. Les deux PET/CT effectués montrent une maladie progressive, par l'apparition de nouvelles lésions musculaires, sous-cutanées, osseuses et pulmonaires. Les analyses selon imRC concluent également à une maladie progressive. Le score ECOG de ce patient se situait entre 1 et 2. Il n'a pas terminé les cycles d'ipilimumab.

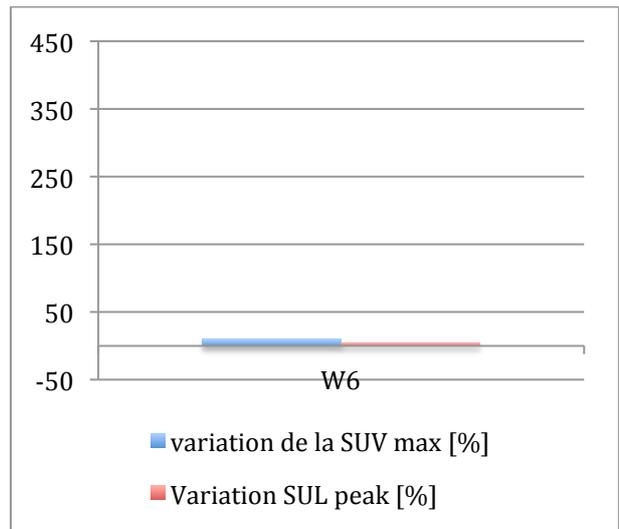
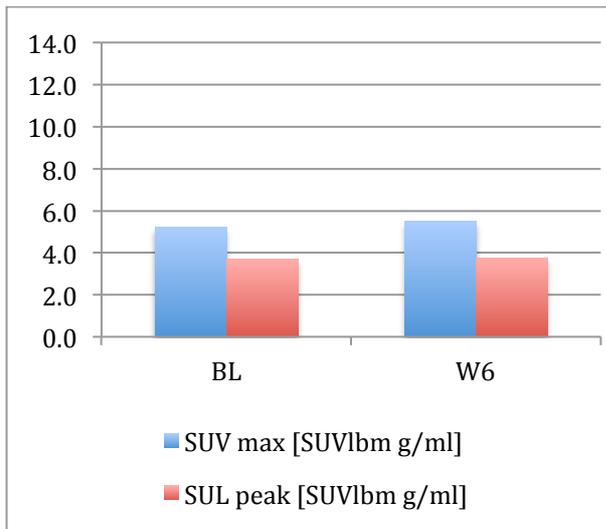
Selon les critères PERCIST, le patient **LAU1517** présente également une maladie progressive, et l'apparition de nouvelles lésions, notamment dès le PET-CT W16, de localisations pulmonaire, musculaire, et vertébrale lombaire. Les analyses imRC concluent à une maladie stable puis à une maladie progressive. Le score ECOG de ce patient est de 1. Il a du être hospitalisé pour progression de la maladie. L'effet secondaire principal au traitement a été une gastrite ulcérate de grade 3, justifiant l'administration de stéroïdes.

### 3.3 PERCIST

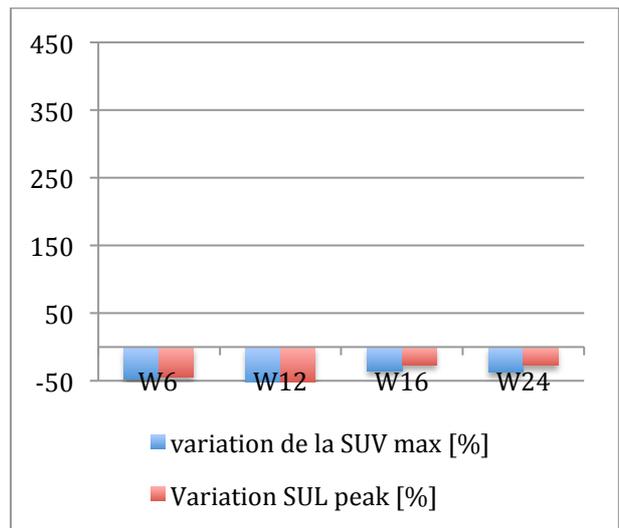
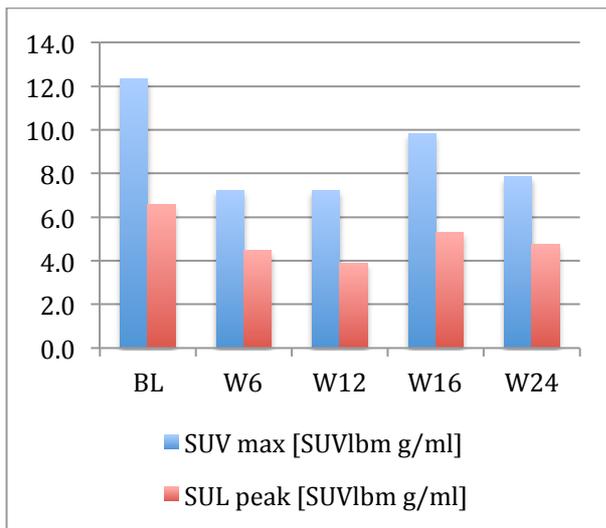
#### LAU1397



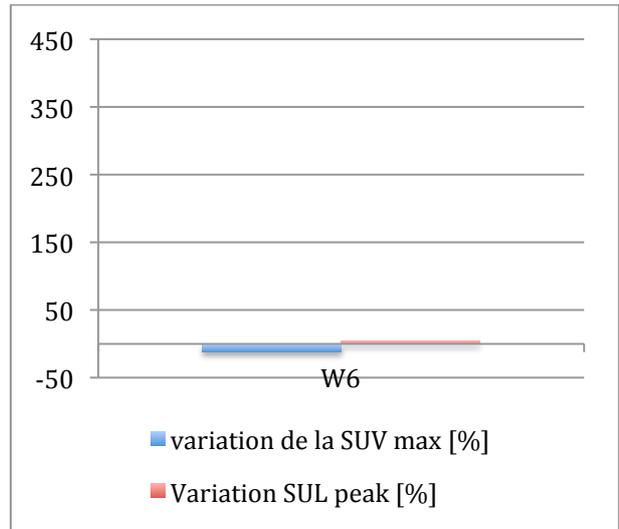
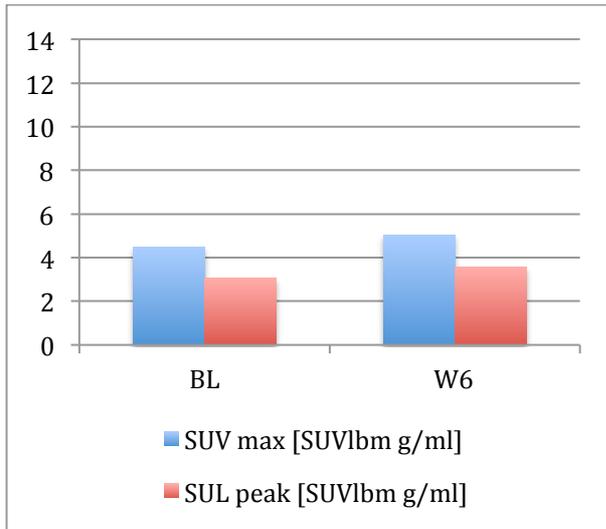
### LAU1503



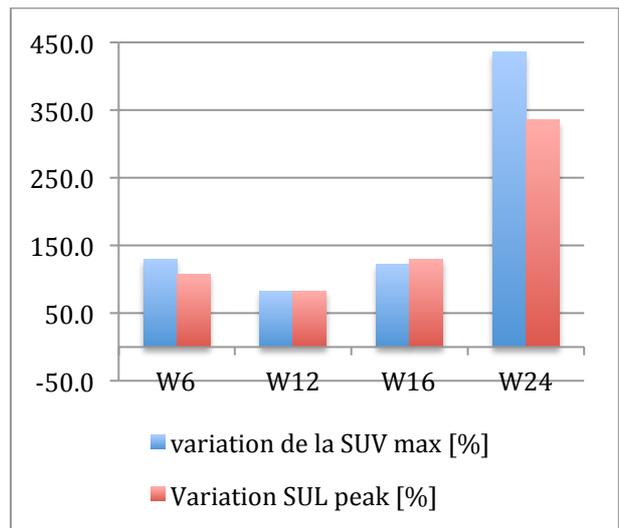
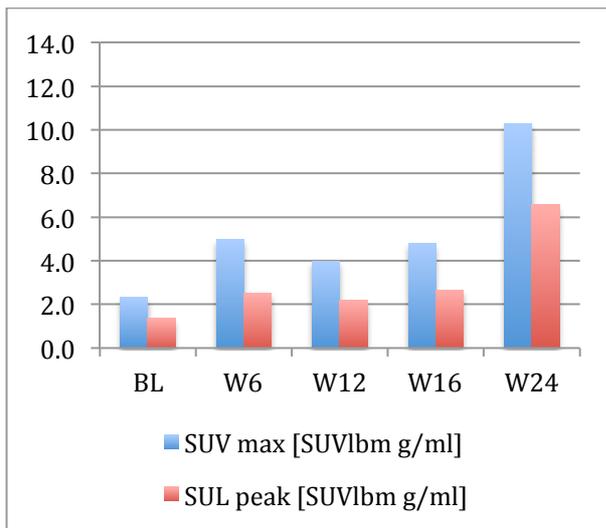
### LAU1394

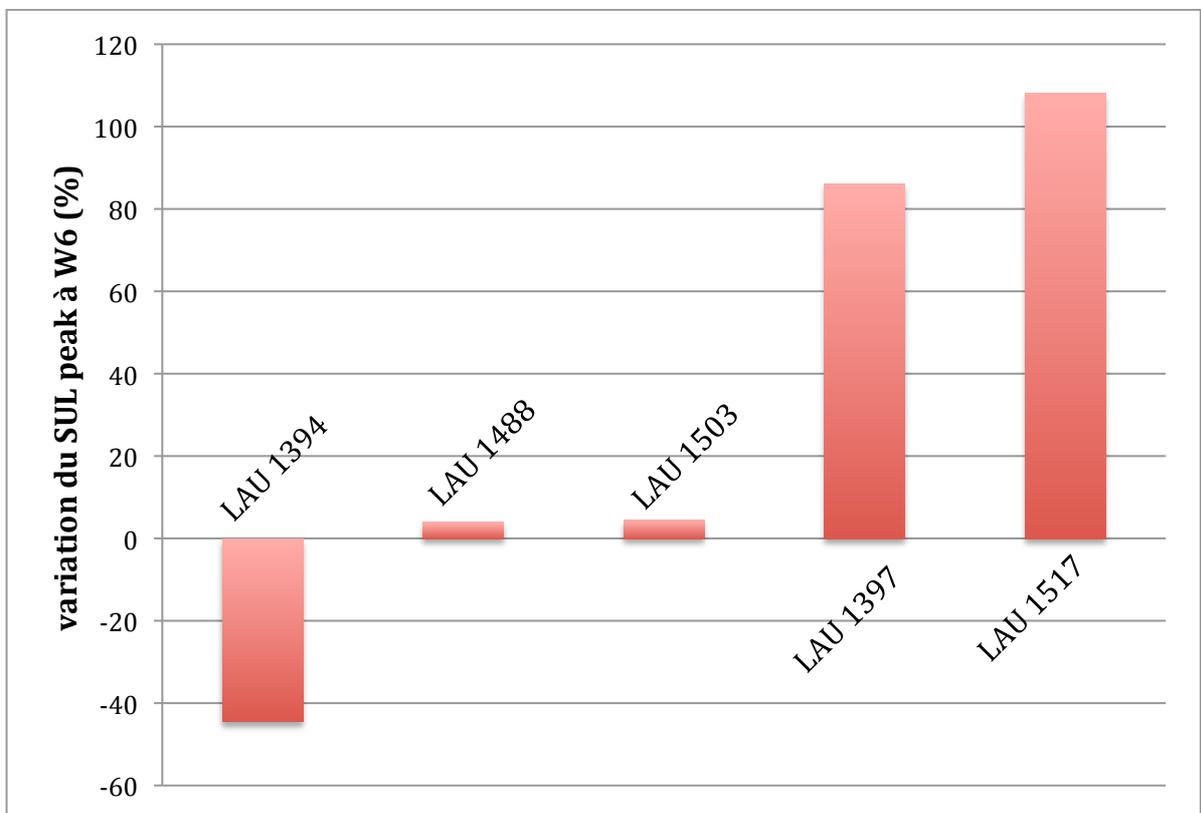
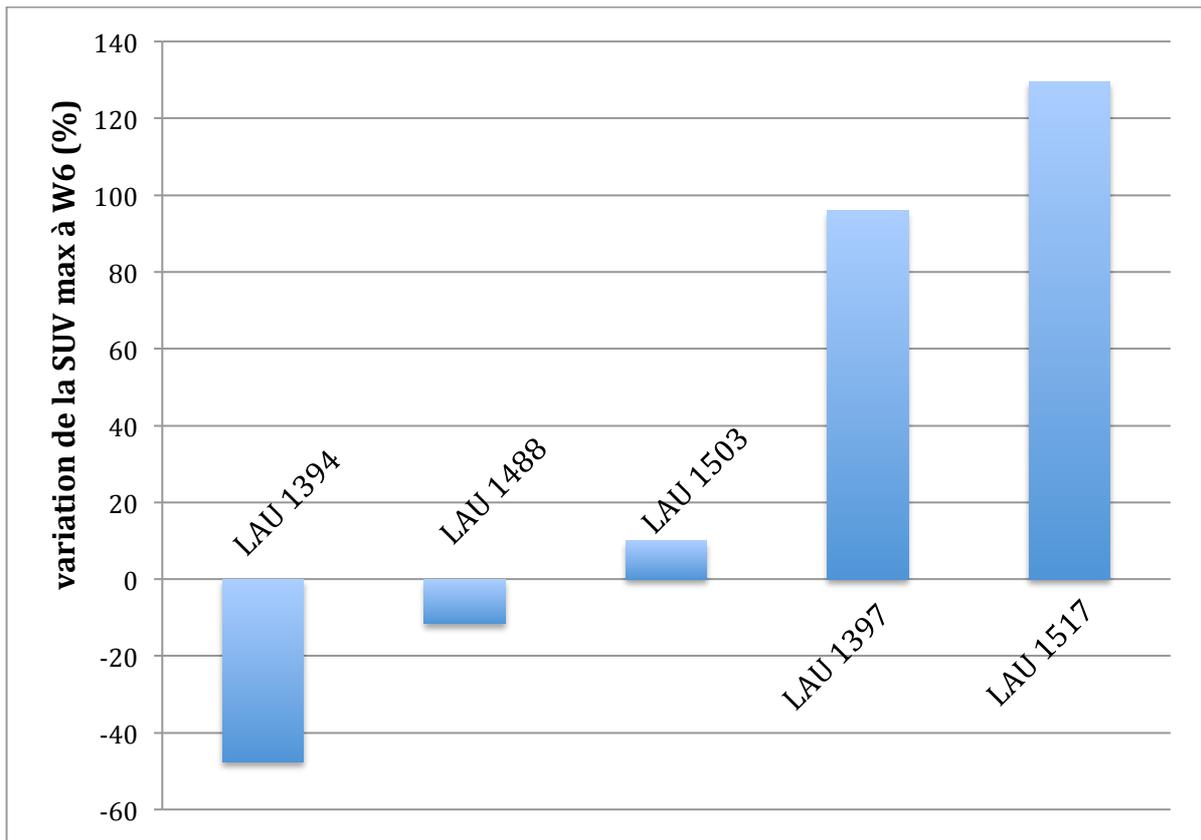


### LAU1488

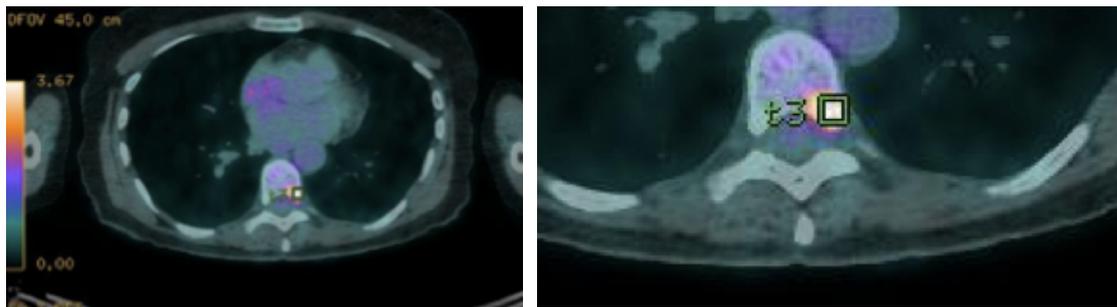


### LAU1517

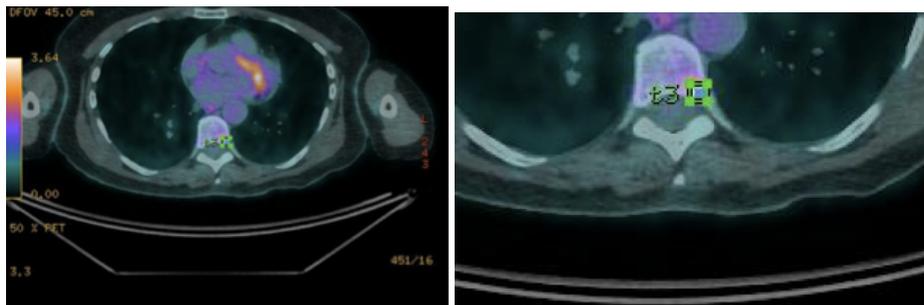




Exemples de réponses : **LAU1503** lésion 3 BL et W6



BL : SUV max [SUVlbm g/ml] : 4.8, SUL peak [SUVlbm g/ml] : 2.7

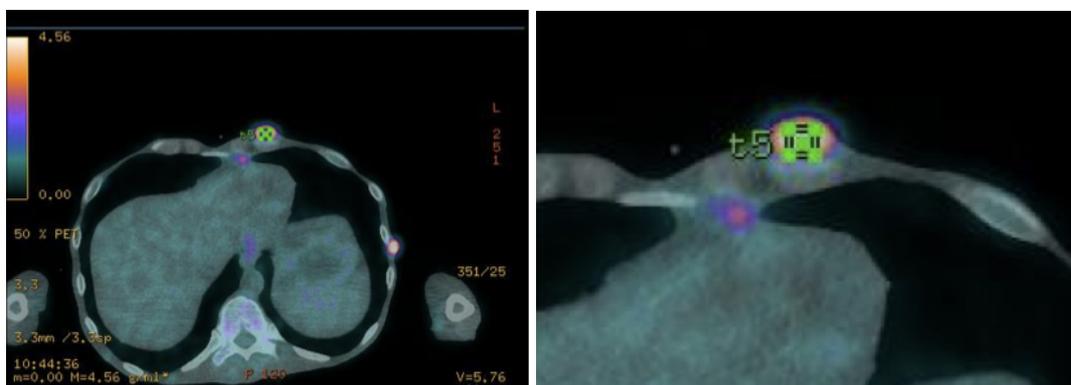


W6 : SUV max [SUVlbm g/ml] : 4.0, SUL peak [SUVlbm g/ml] : 2.3

**LAU1488**, lésion 5, BL et W6



BL : SUV max [SUVlbm g/ml] : 5.1, SUL peak [SUVlbm g/ml] : 4.0



W6 : SUV max [SUVlbm g/ml] : 6.5, SUL peak [SUVlbm g/ml] : 5.2

Progression en fonction du SULpeak (PERCIST)				
LAU	W6	W12	W16	W24
1397	PMD	PMD	PMD	PMD
1503	PMD	stop IPI		
1394	PMD	PMD	PMD	PMD
1488	PMD	†		
1517	PMD	PMD	PMD	PMD

Les images ont également été analysées selon les critères EORTC, concluant également à une maladie progressive pour chaque examen d'imagerie de chaque patient.

Progression en fonction du SUVmax (EORTC)				
LAU	W6	W12	W16	W24
1397	PDM	PMD	PMD	PMD
1503	PMD	stop IPI		
1394	PMD	PMD	PMD	PMD
1488	PMD	†		
1517	PMD	PMD	PMD	PMD

### 3.4 imRC

imRC					
LAU	W6	W12	W16	W24	W30
1397	SD	SD	SD		PD
1503	PD	PD			
1394	PD	PD	PD		
1488	PD	†			
1517	SD	PR	SD		

### 3.5 Discussion - Limites

Le nombre de patients inclus dans l'étude est inférieur à ce que nous attendions. Le traitement étant maintenant remboursé par les assurances maladies, un certain nombre de patients sont pris en charge dans d'autres hôpitaux ou dans des cliniques privées, et n'entrent donc pas dans notre étude. De plus, le mélanome est une pathologie qui se diagnostique souvent tardivement et à un stade très avancé. Nous n'avons donc pu faire entrer que cinq patients dans l'étude dont seulement trois sont vivants à trois mois.

L'utilisation des critères PERCIST nécessite une grande rigueur dans la procédure d'acquisition des images. Il est important que la préparation du patient soit optimale, suivant un protocole rigoureusement standardisé. La position du patient doit être la

même entre les examens, ce qui est souvent limité par état clinique (qui se dégrade avec le temps). L'intervalle de temps entre l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG et l'acquisition doit être le même pour chaque examen. Dans la pratique, nous avons réalisé qu'il varie souvent de plus de 10%.

Nous avons renoncé à analyser les images selon les critères de total lesion glycolysis (TLG), qui va dans les sens de l'irRC, car dans la majorité des examens il était impossible de ne pas prendre en compte la totalité de l'activité physiologique du traceur au vu de l'étendue des lésions.

L'activité inflammatoire, due à l'activation du système immunitaire par le traitement, est certainement importante dans chaque lésion. Hors, celle-ci possède également une consommation augmentée en glucose et est donc certainement interprétée à tort comme activité métabolique tumorale. À l'avenir, ce « *flare* » immunologique qui expliquerait la discrédance de nos résultats pourrait être diminué par l'utilisation du PET-CT au  $^{18}\text{F}$ -FLT ( $^{18}\text{F}$ -fluoro-L-thymidine) un marqueur qui a une sélectivité plus importante pour les cellules tumorales et moindre pour les cellules inflammatoires. Effectivement, une analyse statistique de la prédiction d'une réponse stable (SD) selon imRC à 16 semaines montre qu'une augmentation de l'intensité de la captation métabolique à 6 semaine ( $\Delta\text{SUVmax}$ ) est observée en cas de réponse (77% vs. -7%,  $p=0.08$ , test de rang de Wilcoxon). Néanmoins, ceci est à interpréter avec précaution, car le nombre de patients sur lequel ces analyses se basent est faible ( $n=5$ ).

## 4 Conclusion

La réponse au traitement évaluée par la technique d'imagerie et les critères PERCIST démontre à chaque examen de chaque patient une maladie progressive. Dans la majorité des cas, la maladie bascule dans la classification « maladie progressive » à cause de l'apparition de nouvelles métastases, et ce malgré une diminution de l'activité métabolique dans les autres lésions. De plus, l'activité inflammatoire est considérée à tort comme une activité métabolique tumorale, et pourrait même être prédictive d'une réponse immunitaire précoce.

L'examen PET-CT de la sixième semaine après le début du traitement a montré une progression de la maladie chez tous les patients. De ce fait, toute analyse détaillée pour prédire une réponse est caduque, car nous sommes en présence que d'un groupe (les non-répondeurs).

Deux patients sur cinq ont eu des effets secondaires importants (de grade 3), nécessitant l'administration de stéroïdes.

Les critères PERCIST exigent un protocole strict et sont difficilement applicables en routine clinique (plusieurs heures requises pour l'analyse détaillée des captations au niveau de chaque lésions).

Les patients devraient être suivis à long terme, car ceux qui répondent favorablement au traitement pourraient avoir une bonne réponse sur le long terme. Les marqueurs biologiques intéressants seraient le taux de lymphocytes et le taux d'éosinophiles, prédicteurs d'une réponse immunologique. Pour des raisons logistiques, il n'a pas été possible de les intégrer dans ce compte rendu, mais il serait intéressant de les obtenir auprès de l'institut Ludwig afin de les corrélés à la clinique pour évaluer une réponse à plus long terme. Ces données translationnelles (immunologiques) sont à disposition, mais il est trop tôt pour en tirer des conclusions, et ces analyses n'entrent pas dans le cadre de ce travail.

## 5 Remerciements

Mes remerciements vont au Prof. John Prior pour sa disponibilité, ses éclaircissements, et toute l'énergie fournie dans l'élaboration de ce travail ; au Prof. Olivier Michielin et au Prof. Daniel Speiser pour leurs explications, leurs idées et leur précieux temps; au Dr Emmanuel Deshayes pour son aide, ses compétences et sa patience ; à Mme Laurène Cagnon, Mme Christine Geldhof, Dresse Emmanuela Romano, Dresse Evangelia Tzika, M. Cédric Noe, M. Martin Pappon, au services de médecine nucléaire, au CePO et à l'Institut Ludwig.

## 6 Bibliographie

- 1) Office fédéral de la statistique OFS. *Epidémiologie du cancer. Le mélanome de la peau : état des lieux et prévention*. Neuchâtel, 16.04.2012
- 2) A.Tarhini, E. Lo, D.R. Minor, *Releasing the Brake on the Immune System : Ipilimumab in Melanoma and Other Tumors*. *Cancer Biother Radiopharmaceuticals*, 2010 Dec;25(6):601-13.
- 3) Clara Curiel-Lewandrowski, *Risk factors for the development of melanoma*. In : UpToDate, Basow, DS (ed), UpToDate, Waltham, MA, juillet 2012
- 4) Michael Stone, *surgical management of metastatic melanoma*. In : UpToDate, Basow, DS (ed), UpToDate, Waltham, MA, juillet 2012.
- 5) Marc H Friedberg, Eric T Wong, Julian K Wu, *Management of brain metastases in melanoma*. In : UpToDate, Basow, DS (ed), UpToDate, Waltham, MA, juillet 2012.
- 6) Jeffrey A Sosman, *Overview of the management of advanced melanoma*. In : UpToDate, Basow, DS (ed), UpToDate, Waltham, MA, juillet 2012
- 7) Jeffrey A Sosman, *Cytotoxic chemotherapy for metastatic melanoma*. In : UpToDate, Basow, DS (ed), UpToDate, Waltham, MA, juillet 2012.
- 8) Jeffrey A Sosman, *Interleukin-2 and other immunotherapies for advanced melanoma*. In : UpToDate, Basow, DS (ed), UpToDate, Waltham, MA, juillet 2012.
- 9) Jeffrey A Sosman, *Adjuvant therapy for intermediate- and high-risk melanoma*. In : UpToDate, Basow, DS (ed), UpToDate, Waltham, MA, juillet 2012.
- 10) From Callahan *et al.*, 2010, repris dans le protocole de l'étude.
- 11) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. *Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma*. *The New England Journal of Medicine*. 2011 ; 364(26):2517–2526.
- 12) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma*, *The New England Journal of Medicine*, vol. 363 no. 8, august 19, 2010, p. 711-723.
- 13) Wahl RL et al, *From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors*. *J Nucl Med*, 50, 122S-150S, 2009.
- 14) Jedd D. Wolchok, Axel Hoos, Steven O'Day, et al. *Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria*. *Clin Cancer Research* 2009;15:7412-7420. Published OnlineFirst November 24, 2009.
- 15) Antoni Ribas et ass., *Imaging of CTLA4 Blockade-Induced Cell Replication with <sup>18</sup>F-FLT PET in Patients with Advanced Melanoma Treated with Tremelimumab*, *The Journal Of Nuclear Medicine*, vol 51 no 3 mars 2010, p 340-346

- 16) Peter F Sharp, Howard G Gemmell, Alison D Murray, *Practical nuclear medicine*, third edition, springer 2005,p.359
- 17) Partha Gosh et Matthew Kelly, *Expanding the power of PET with PERCIST*, Siemens medical solutions, USA, Inc. 2010.  
[http://www.medical.siemens.com/siemens/en\\_US/gg\\_nm\\_FBAs/files/whtpap/wp\\_10\\_percist.pdf](http://www.medical.siemens.com/siemens/en_US/gg_nm_FBAs/files/whtpap/wp_10_percist.pdf)
- 18) Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, *18F-FDG PET/CT as an Indicator of Progression-Free and Overall Survival in Osteosarcoma*, The Journal of Nuclear Medicine, vol 50 no. 3, March 2009.

Autres sources :

Eggermont AMM, Robert C, *New drugs in melanoma : It's a whole new world*, European Journal of Cancer, 2011.

Lipson EJ, Drake CG. *Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma*, 2011 Nov 15;17(22):6958-62. Epub 2011 Sep 7.

Amaria RN, Lewis KD, Gonzalez R, *Therapeutic options in cutaneous melanoma: latest developments*. Ther Adv Med Oncol. 2011 Sep;3(5):245-51.

Bastiaannet E, Hoekstra HJ, Hoekstra OS. *Melanoma*. Methods Mol Biol. 2011;727:123-39.

Traynor K, *Ipilimumab approved for metastatic melanoma*. Am J Health Syst Pharm. 2011 May 1;68(9):768.

LAU	DoB	Sexe	Start IPI	Diagnostic	PET-CT	Date	Taille [cm]	Poids [kg]	Tps de métabol. [min]	Dose [MBq]	Glycémie [mmol/l]	ROI ref [SUV/lbm g/ml]
1397	16.03.75	F	19.01.12	SSM bras gauche	BL	09.12.11	158	99	57	325.6	5.5	1.7
					week 6	05.03.12	158	99	59	331.9		1.6
					week 12	20.04.12	158	103	60	360	5	1.5
					week 16	15.05.12	159	100	55	405.1	5.3	1.6
					week 24	23.08.12	158	102	89	353.9	5	1.5

Lésion	volume SULpeak [cm3]					SUV max [SUVlbm g/ml]					variation de la SUV max [%]					SUL peak [SUVlbm g/ml]					Variation SUL peak [%]				
	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24
1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	4.8	12.1	16.3	8.4	21.9	-	153.1	240.6	76.8	359.2	1.6	3.1	5.2	3.9	8.5	-	86.4	219.5	135.8	419.2
3	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	9	7.9	7.2	4.2	5.1	-	-12.1	-20.4	-53.8	-43.6	2.6	2.9	2.9	2.3	2	-	10.2	10.7	-12.5	-23.5
4	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	4.8	11	12.4	7.9	9.2	-	129.9	159.6	65.8	93.2	1.7	4.3	4.8	4	3.3	-	145.1	178.1	133.2	91
5	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	7	12.5	12.7	11	21.4	-	78.8	81.6	57.5	206.6	3.7	5.5	5.9	6.8	9.4	-	46.1	56.9	81.5	152.9
6	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	3.5	9.6	8.8	5.9	15.1	-	173.7	149	67.5	329.2	1.5	3.8	3.9	3.1	4.5	-	159.9	163.3	112.9	206.8
7	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	10	15.3	12.5	9.6	5.7	-	53.7	25.4	-4.1	-42.6	5.2	8.7	7.4	6.4	2.2	-	66.3	40.9	21.6	-57.4
9	-	1.1	1.1	1.1	1.1	-	4.4	6.2	4.7	21.4	-	∞	∞	∞	∞	-	2.3	3.6	2.8	11.5	-	∞	∞	∞	∞
10	-	1.1	1.1	1.1	1.1	-	3.3	5.4	3.6	0.8	-	∞	∞	∞	∞	-	1.6	2.2	1.9	0.5	-	∞	∞	∞	∞
11	-	-	-	-	1.1	-	-	-	-	9.1	-	-	-	-	∞	-	-	-	-	2.8	-	-	-	-	∞
12	-	-	-	-	1.1	-	-	-	-	9.2	-	-	-	-	∞	-	-	-	-	3.2	-	-	-	-	∞
13	-	-	-	-	2.6	-	-	-	-	4.5	-	-	-	-	∞	-	-	-	-	1.2	-	-	-	-	∞
14	-	-	-	-	0.7	-	-	-	-	4.1	-	-	-	-	∞	-	-	-	-	1.8	-	-	-	-	∞
MOYENNE						6.516666667	9.5125	10.1875	6.9125	10.625		96	106	35	150	2.7	4.0	4.5	3.9	4.2		86	112	79	132

LAU	DoB	Sexe	Start IPI	Diagnostic	PET-CT	Date	Taille [cm]	Poids [kg]	Tps de métabol. [min]	Dose [MBq]	Glycémie [mmol/l]	ROI ref [SUVlbm g/ml]
1503	10.051952	F	09.02.12	ALM pied droit	BL	19.03.12	153	53	64	179.4	4.9	1.6
					week 6	24.04.12	153	54	60	184	4.4	1.7
					week 12	STOP						

Lésion	volume du SULpeak [cm3]		SUV max [SUVl/m g/ml]		variation de la SUV max [%]		SUL peak [SUVl/m g/ml]		Variation SUL peak [%]	
	BL	W6	BL	W6	BL	W6	BL	W6	BL	W6
1	1.1	1.1	6.5	8	-	21.5	5.5	5.1	-	-5.6
2	1.1	1.1	3.4	4.2	-	22.2	2	2.9	-	44.4
3	1.1	1.1	4.8	4	-	-16.3	2.7	2.3	-	-16.2
4	1.1	1.1	2.9	3	-	2.6	1.7	1.3	-	-24.2
5	1.1	1.1	8.5	10.3	-	20.4	6.5	8.1	-	24.1
6	-	0.3	-	3.4	-	∞	-	2.8	-	∞
MOYENNE			5.2	5.5		10	3.7	3.8		4.5

LAU	DoB	Sexe	Start IPI	Diagnostic	PET-CT	Date	Taille [cm]	Poids [kg]	Tps de métab. [min]	Dose [MBq]	Gly. [mmol/l]	ROI ref [SUVlbm g/ml]
1394	04.11.46	M	13.03.12	SMM cuisse D	BL	22.02.12	170	92	67	393.1	5.5	1.7
					week 6	24.04.12	170	93	62	332.3	5.4	1.8
					week 12	05.06.12	170	92	58	335	6.8	1.8
					week 16	05.07.12	170	94	73	355.9	6	1.5
					week 24	10.09.12	170	85	60	327	50.3	1.8

Lésion	volume SULpeak [cm3]					SUV max [SUVlbm g/ml]					variation de la SUV max [%]					SUL peak [SUVlbm g/ml]					Variation SUL peak [%]				
	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24
1	-	0	0	0	0	7.9	2.7	2	2	2.1	-	-66	-75.2	-74.6	-73.3	5.7	1.7	1.4	1.4	1.5	-	-70.5	-76.1	-75.3	-74.3
3	-	0	0	0	0	5.4	1.8	1.4	1.7	1.4	-	-66.4	-73.3	-69.2	-74	3.6	1.5	1.1	1.3	1.1	-	-59.4	-69.3	-62.3	-69.1
4	-	0	0	0	0	6.6	4.9	3.5	4.2	3.9	-	-24.5	-46.8	-35.3	-40.5	4.8	2.8	1.8	2	2	-	-42.4	-62.3	-57.9	-59.4
5	-	0	0	0	0	8.5	2.4	0.9	1.7	3.8	-	-72.3	-90	-79.7	-55.1	5.3	1.3	0.6	1.2	2.5	-	-76.3	-89	-76.9	-52.5
6	-	0	0	0	0	33.2	30.3	36.5	61.5	52	-	-8.9	9.8	85	56.3	13.6	17.3	18.2	32.9	30	-	26.8	34.2	141.9	120.2
7	-	∞	∞	∞	∞	-	5.5	8.2	7.3	1.9	-	∞	∞	∞	∞	-	3.4	4	3.5	1.9	-	∞	∞	∞	∞
9	-	∞	∞	∞	∞	-	6.7	2.9	8.2	6.1	-	∞	∞	∞	∞	-	5.6	2.2	4.5	4.8	-	∞	∞	∞	∞
10	-	∞	∞	∞	∞	-	3.6	6.5	6.6	5	-	∞	∞	∞	∞	-	2.1	4	3.5	2.8	-	∞	∞	∞	∞
11	-	-	∞	∞	∞	-	-	4.9	1.1	0.8	-	-	∞	∞	∞	-	-	2.5	0.6	0.5	-	-	∞	∞	∞
12	-	-	∞	∞	∞	-	-	5.5	8.9	11.3	-	-	∞	∞	∞	-	-	3.2	5.5	7.8	-	-	∞	∞	∞
13	-	-	-	∞	∞	-	-	-	4.9	1	-	-	-	∞	∞	-	-	-	1.8	0.5	-	-	-	∞	∞
14	-	-	-	-	∞	-	-	-	-	4.9	-	-	-	∞	∞	-	-	-	-	1.8	-	-	-	∞	∞
MOYENNE						12.3	7.2	7.23	9.83	7.85		-47.62	-55.1	-34.76	-37.32	6.6	4.5	3.9	5.29	4.77		-44.36	-52.5	-26.1	-27.02

LAU	DoB	Sexe	Start IPI	Diagnostic	PET-CT	Date	Taille [cm]	Poids [kg]	Tps de métabol. [min]	Dose [MBq]	Glycémie [mmol/l]	ROI ref [SUVlbm g/ml]
1488	05.05.63	M	15.03.12	ALM scalpe et SSM en région para lombaire	BL	05.03.12	171	48	61	191.6	6	1.3
					week 6	19.04.12	171	46	66	230.4	6.7	0.9
					week 12	STOP DCD (22.04.2012)						

Lésion	volume SULpeak [cm3]		SUV max [SUVl/m g/ml]		variation de la SUV max		SUL peak [SUVl/m g/ml]		Variation SUL peak [%]	
	BL	W6	BL	W6	BL	W6	BL	W6	BL	W6
<b>1</b>	<b>1.1</b>	1.1	<b>7.4</b>	6.2	-	<b>-15.8</b>	<b>5.2</b>	4.9	-	<b>-5.3</b>
<b>2</b>	<b>1.1</b>	1.1	<b>4.3</b>	4.1	-	<b>-4.1</b>	<b>3</b>	2.7	-	<b>-9.4</b>
<b>3</b>	<b>0.7</b>	-	<b>2.6</b>	-	-	<b>-100</b>	<b>1.6</b>	-	-	<b>-100</b>
<b>4</b>	<b>1.1</b>	1.1	<b>3.1</b>	4.2	-	<b>36.2</b>	<b>1.5</b>	3	-	<b>102.8</b>
<b>5</b>	<b>0.7</b>	0.7	<b>5.1</b>	6.5	-	<b>25.9</b>	<b>4</b>	5.2	-	<b>31.5</b>
<b>6</b>	-	1.1	-	5.3	-	<b>∞</b>	-	3.3	-	<b>∞</b>
<b>7</b>	-	1.1	-	4	-	<b>∞</b>	-	2.3	-	<b>∞</b>
<b>MOYENNE</b>			<b>4.5</b>	<b>5.1</b>		<b>-11.56</b>	<b>3.1</b>	<b>3.6</b>		<b>3.92</b>

LAU	DoB	Sexe	Start IPI	Diagnostic	PET-CT	Date	Taille [cm]	Poids [kg]	Tps de métabol. [min]	Dose [MBq]	Glycémie [g/l]	ROI ref [SUVlbm g/ml]
1517	27.06.29	M	03.05.12	ALM main G	BL	18.04.12	155	71	65	210.5	5.1	1.5
					week 6	07.06.12	151	71	56	227.1	5.5	1.5
					week 12	19.07.12	152	72	71	271.4	6	1.2
					week 16	16.08.12	150	74	57	251	5.9	1.5
					week 24	11.10.12	152	77	65	273.5	5.2	1.2

Lésion	volume SULpeak [cm3]					SUV max [SUVlbm g/ml]					variation de la SUV max [%]					SUL peak [SUVlbm g/ml]					Variation SUL peak [%]				
	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24	BL	W6	W12	W16	W24
1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	2.9	3.2	1.9	1.3	2.5	-	8.4	-34.6	-55.8	-16	2	2.2	1.4	0.9	1.7	-	11.1	-29.8	-55.2	-14.7
2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	2.4	3.2	3	1.2	11.2	-	37.4	26.8	-50.6	378.1	1.1	1.4	1.7	0.7	4	-	30.1	56	-35.8	277.1
3	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	2.1	6.8	6.8	8.7	15.6	-	221.4	219.9	310.9	634.8	1.2	3	3.1	4.3	9.7	-	160.6	168.6	269.3	743.1
4	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.9	6.7	4.2	7.4	16.2	-	250.8	120.3	285.4	749.3	1.1	3.5	2.5	4.7	11.9	-	230.9	136.5	340.4	1,026.0
5	-	-	-	0.7	0.7	-	-	-	7.6	16.7	-	-	-	∞	∞	-	-	-	4.3	12.8	-	-	-	∞	∞
6	-	-	-	1.1	1.1	-	-	-	2.7	6.9	-	-	-	∞	∞	-	-	-	1.1	3.7	-	-	-	∞	∞
7	-	-	-	-	1.1	-	-	-	-	2.9	-	-	-	-	∞	-	-	-	-	2.1	-	-	-	-	∞
<b>MOYENNE</b>						<b>2.3</b>	<b>5.0</b>	<b>3.98</b>	<b>4.82</b>	<b>10.29</b>		<b>129.5</b>	<b>83.1</b>	<b>122.475</b>	<b>436.55</b>	<b>1.4</b>	<b>2.5</b>	<b>2.18</b>	<b>2.67</b>	<b>6.56</b>		<b>108.175</b>	<b>82.825</b>	<b>129.675</b>	<b>335.1666667</b>

**Progression en fonction du SULpeak (PERCIST)**

LAU	Patient	W6	W12	W16	W24
1397	PE	PMD	PMD	PMD	PMD
1503	FF	PMD	stop IPI		
1394	SR	PMD	PMD	PMD	PMD
1488	LT	PMD	†		
1517	NM	PMD	PMD	PMD	PMD

**Progression en fonction du SUVmax (EORTC)**

LAU	W6	W12	W16	W24
1397	PMD	PMD	PMD	PMD
1503	PMD	stop IPI		
1394	PMD	PMD	PMD	PMD
1488	PMD	†		
1517	PMD	PMD	PMD	PMD

**imRC**

LAU	W6	W12	W16	W24	W30
1397	SD	SD	SD		PD
1503	PD	PD			
1394	PD	PD	PD		
1488	PD	†			
1517	SD	PR	SD		

BL					
LAU	Nb de lésions	mean SUL	pea mean SUV	ma: ECOG	date ECOG
1397	12	2.7	7	0	??
1503	>20	3.7	5.2	1	??
1394	>20	6.6	12.3	0 à 1	??
1488	>20	3.1	4.5	0 à 1	DCD 22.04.12
1517	12	1.4	2.3	1	??

W6														
LAU	Nb de lésions	mean SUL	pea mean SUV	ma: ECOG	Date ECOG	PERCIST	EORTC	imRC	responder=1	Date	irAE=1	irAE	Grade	Steroïdes=1
1397	>20	4	9.5	0	??	PMD	PMD	SD	1	05.03.12	1	pruritus	3	1
1503	>20	3.8	5.5	1 à 2	??	PMD	PMD	PD	0	24.04.12	1 ?	diarrhea	1	0
1394	>20	4.5	7.2	0 à 1	??	PMD	PMD	PD	0	24.04.12	1	rash	2	0
1488	>20	3.6	5.1	1 à 2	DCD 22.04.12	PMD	PMD	PD	0	19.04.12	0	/	0	0
1517	>20	2.5	5	1	??	PMD	PMD	SD	1	07.06.12	1	ulcerative colitis	3	1

	moy SUL	pea moy SUV	max
Répondeurs	3.25	7.25	
Non répondeurs	3.97	5.93	