



Faculté de médecine

Année 2018/2019

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Victoire MEURISSE

Né(e) le 08/06/1991 à Neuilly-sur-Seine (92)

TITRE

Le ratio neutrophile/lymphocyte chez des patients traités par la combinaison d'un inhibiteur de BRAF (BRAFi) et de MEK (MEKi) pour un mélanome métastatique est-il associé à la survie globale et à la réponse au traitement? Etude CombiRatio.

Présentée et soutenue publiquement le **27/06/2019** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Loic VAILLANT, Dermatologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent MACHET, Dermatologie, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Mahtab SAMIMI, Dermatologie, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Loic VAILLANT, Dermatologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Margaux GARNIER, Dermatologie, CCA, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Professeur Laurent MACHET, Faculté de Médecine -Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND –

1994-2004 Pr Dominique

PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Christian BONNARD

Pr Philippe BOUGNOUX

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr Alain GOUDEAU

Pr Noël HUTEN

Pr Olivier LE FLOCH

Pr Yvon LEBRANCHU

Pr Elisabeth LECA

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Alain ROBIER

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis Cardiologie
AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique Cardiologie
BALLON Nicolas Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora Pharmacologie clinique
BERNARD Anne Cardiologie
BERNARD Louis Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck Urologie
BUCHLER Matthias Néphrologie
CALAIS Gilles Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe Neurologie
COTTIER Jean-Philippe Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand Neurologie
DEQUIN Pierre-François..... Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume..... Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe Anatomie
DIOT Patrice Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan Réanimation
FAUCHIER Laurent Cardiologie
FAVARD Luc Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand Gériatrie
FOUQUET Bernard Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick Neurochirurgie

FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire

WATIER Hervé Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs

POTIER Alain Médecine Générale

ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie

BARBIER Louise..... Chirurgie digestive

BERHOUE Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique

BERTRAND Philippe Biostat., informatique médical et technologies de communication

BRUNAULT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie

CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication

CLEMENTY Nicolas Cardiologie

DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire

FAVRAIS Géraldine Pédiatrie

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques

GATAULT Philippe Néphrologie

GOUILLEUX Valérie..... Immunologie

GUILLON Antoine Réanimation

GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille Immunologie

IVANES Fabrice Physiologie

LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques

MOREL Baptiste Radiologie pédiatrique

PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille Médecine légale

ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire

SAUTENET Bénédicte Néphrologie

TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

ZEMMOURA Ilyess Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences

BOREL Stéphanie Orthophonie

DIBAO-DINA Clarisse Médecine Générale

MONJAUZE Cécile Sciences du langage - orthophonie

PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe Médecine Générale
SAMKO Boris Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes
chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la
probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un
salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront
pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le
crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je
suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes
confrères
si j'y manque.

Résumé :

Introduction : Un ratio neutrophile / lymphocyte (NLR) supérieur à 4 à l'initiation du traitement par immunothérapie ou anti BRAF pour les mélanomes métastatiques (MM) est un facteur indépendant d'évolution péjorative dans le mélanome métastatique. L'objectif de notre étude est de démontrer qu'un NLR supérieur à 4 avant de débiter le traitement combiné par inhibiteur de BRAF (BRAFi) et de MEK (MEKi) pour un MM est un facteur associé à une survie plus courte.

Matériel et méthodes : Dans cette étude rétrospective multicentrique française, nous avons inclus les patients traités par le traitement combiné BRAFi + MEKi entre avril 2015 et Juillet 2018. Pour chaque patient nous avons cherché les données pré thérapeutiques suivantes : hémogramme (NFS), LDH, Performance Status OMS (PS), Stade AJCC (8^{ème} édition) ainsi que la prise de corticoïdes. Les critères d'exclusion étaient l'absence de NFS pré-tthérapeutique ou un délai supérieur à un mois entre le début du BRAFi et du MEKi

Résultats: 76 patients ont été inclus, 19 exclus car le délais entre l'introduction du BRAFi et du MEKi était supérieure à 1 mois. Le Breslow médian était de 3,0mm. Tous les patients étaient mutés BRAF, Chez 50 patients la mutation V600E était présente, la mutation V600K était retrouvée chez 7 patients. 7 patients étaient au stade III inopérable, 50 au stade IV dont 18 M1d. La LDH était élevée dans 28 cas, >2N chez 14 patients. 45 patients ont progressé et 31 sont décédés. La médiane de survie sans progression (PFS) est de 8,4 mois (IQR 4,8-21,6) celle de la survie globale (OS) de 24 mois (IQR 9,6-32,4). La médiane du RNL à M0 est de 3,0 (IQR 1,8-3,9).

En analyse univariée, le $NLR \geq 4$ et le $PS \geq 2$ étaient associés à une PFS et une OS plus courte. En analyse multivariée, le NLR est associé à l'OS mais pas à la PFS. L'amélioration du ratio à M3 en univarié n'est pas associée à l'OS ni à la PFS.

Conclusion : Le NLR pré thérapeutique est un facteur pronostique indépendant associé à une durée réduite de l'OS des malades traités par le traitement combiné BRAFi+MEKi.

Mots clefs : mélanome métastatique, BRAFi, MEKi, facteur pronostic, NLR

Abstract :

Title : A high neutrophil to lymphocyte ratio prior to BRAF + MEK inhibitors treatment is a predictor of poor progression-free survival in patients with metastatic melanoma

Introduction. High neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) indicates poor outcome in melanoma. We aimed to determine whether high pretreatment NLR is associated with overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors.

Methods. A retrospective study was performed in 4 tertiary hospitals in France. Patients were included from April 2015 to July 2018. Inclusion criteria were treatment with BRAFi and MEKi combined for metastatic stage IV or unresectable stage III melanoma. Exclusion criteria were starting MEKi more than 1 month after BRAFi initiation and lack of blood cell count within the month before starting MEKi.

Results. A total of 76 patients were included; 19 patients who started MEKi more than 1 month after starting BRAFi were excluded. Five of the 57 (10%) patients showed complete response to treatment and 28 (57%) partial response; 4 (8%) had stable disease and 12 (24%) progressive disease. During follow-up, 44 (90%) patients had progressive disease; the median PFS duration was 9.7 months (quartile 1 [Q1]–Q3 5.7 to 27.3). In total, 35 (71%) patients died during follow-up. The median OS was 25.7 months (Q1–Q3 11.3 to not reached) after MEKi initiation. On univariate analysis, baseline NLR ≥ 4 was associated with PFS (hazard ratio [HR] 2.39, 95% confidence interval [CI] 1.18 to 4.85, $p=0.02$) and OS (HR 3.14, 95% CI 1.46 to 6.77, $p=0.003$). The relative decrease in NLR at month 3 was not significantly associated with PFS (HR 0.78, 95% CI 0.55 to 1.09, $p=0.15$) or OS (HR 0.67, 95% CI 0.44 to 1.02, $p=0.06$). On multivariable analysis, baseline NLR ≥ 4 was associated with OS (HR 2.59, 95% CI 1.07 to 6.26, $p=0.04$) but not PFS.

Conclusion: NLR at the initiation of BRAFi plus MEKi treatment for advanced melanoma is an inexpensive predictor of OS.

Key words : metastatic melanoma, BRAFi, MEKi, prognostic factor, NLR

Remerciements

A Monsieur le Professeur Laurent Machet, pour m'avoir proposé de réaliser ce travail. Un grand merci pour votre aide, votre sagesse et votre bienveillance tout au long de l'internat.

A Monsieur le Professeur Loic Vaillant, merci de m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de faire partie du jury et d'en être le président.

A Madame le Professeur Mathab Samimi, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, merci de nous faire partager cet amour pour la dermatologie avec toujours beaucoup d'humour et de spontanéité.

Au Docteur Margaux Garnier : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, Merci d'avoir ensoleillé le 11eme étage, d'avoir rendu les moments difficiles toujours plus gais, et merci d'avoir contribué à ma formation dermatologique mais aussi sportive !

Aux docteurs Hervé Maillard, Nathalie Beneton-Benhard, Ewa Heinaut et Guido Bens : un grand merci pour m'avoir aidé à réaliser cette étude.

A tous les dermatologues qui contribuent à ma formation :

Au Professeur Annabel Maruani : merci pour ta passion contagieuse pour la dermatologie pédiatrique et pour ton aide dans nos travaux.

A Madame le Docteur Helene Cornillier : merci pour ta gentillesse, ta pédagogie et toutes les discussions et rires dans le cagibi de la C. Merci aussi pour ces tentatives de formation ongles express!

A Madame le docteur Emmanuelle Le Bidre : merci pour ta patience et ta gentillesse.

Au docteurs Valérie Tauveron, Gabriella Georgesco, merci pour votre gentillesse.

Au docteur Jean Paul Claudel et à Monsieur le Professeur Gerard Lorette : merci de me faire découvrir avec enthousiasme la dermatologie pédiatrique !

A madame le Docteur Julia Zaragoza : merci infiniment pour avoir guidé mes premiers pas en dermato avec le parfait équilibre entre rigueur et jovialité, merci d'être un exemple de force et d'empathie avec les patients.

A l'ensemble des dermatologues du CHRO : merci pour votre accueil et votre encadrement.
Merci aux IDE pour ces deux semestres !

Aux infirmières du CHU Trousseau : Laurence, Valérie, Laetitia, Sandra, Marion, Héloïse, Anne, Manuela, Odile, Cynthia, Célia, Steph ... merci pour votre confiance, votre gentillesse et votre soutien !

A Chrystèle notre deuxième maman au CHU.

A toute l'équipe des consultations de Clocheville : merci de m'accueillir si gentiment parmi vous !

Aux autres services dans lesquels je suis passé qui ont tous été très formateurs :
le service de Chirurgie Plastique et Maxillo Faciale du Docteur Gaelle Martin, le service de Rhumatologie du docteur Carine Salliot et le service de Médecine interne à Orientation Diabétologie du Dr Smati à Blois.

A mes co internes :

Aux peudologues d'Orléans : Alice, Fred, Camille, Juliette, Chakib : à l'Hôpital ou en DU, c'était sympaaaa !

A Xavier, Irene, Sophie, Minaxi, Pierre Antoine, Antoine, Marie, Valérie Anne : merci à ces deux cuvés CHU prestige, grâce à vous ces semestres au CHU étaient intenses mais sources inépuisables de rires et d'entraide.

A toutes ces belles rencontres à Blois et plus tard : Lola, Floriane, PF, Julien, Léa, PAD et Laura, Marine, Nicolas, Marie...

A Soso et Manue qui m'ont accompagné dans cette belle aventure Tourangelle !

Aux Biotyfuls

A Bichat, au BYC

A Marine et Constance pour cette P1!

A Polo, Alix, Adèle, Steph, Vicou

A Maya et Bon Papa qui auraient été fiers de moi, à Mamie et Grand Père,

A mes parents et mes frères et sœurs : merci de m'avoir toujours soutenue !

A Victor : merci pour tout et surtout de me supporter et de m'encourager au quotidien

Table des matières :

I- Introduction	page 15
- Le mélanome, incidence, mortalité, facteurs pronostiques	
- Le ratio neutrophiles/lymphocytes	
- Hypothèse, objectifs	
II- Article soumis pour publication	page 18
III- Conclusion	page 36

I Introduction

Le mélanome (MM) est un cancer assez fréquent (14000 nouveaux cas par an en France). Il est responsable de 1700 décès/an. Le risque pour la population de développer un mélanome au cours de la vie est d'environ 1,5% en France. L'incidence a triplé en 30 ans, y compris chez les jeunes¹.

L'épaisseur tumorale, appelée indice de Breslow, est le critère histopronostique principal du mélanome primitif qui indique un risque plus ou moins élevé de récurrence et de mortalité liée au mélanome². Le traitement consiste en une exérèse avec des marges chirurgicales allant de 5 mm pour les mélanomes intra-épidermiques à 10 mm pour les mélanomes fins (<1 mm), et jusqu'à 2 cm, pour les mélanomes épais (>2 mm). Les mélanomes fins (< 1mm) sont guéris dans plus de 90% des cas, les mélanomes plus épais (>4 mm) ne le sont que dans 50 % des cas. L'ulcération tumorale, l'index mitotique, les embolies vasculaires sont d'autres facteurs histopronostiques, moins importants que l'épaisseur tumorale (AJCC 8th edition)³. Enfin, l'envahissement ganglionnaire régional qu'il soit détecté initialement avec la technique du ganglion sentinelle ou lors de la surveillance, est un facteur de risque élevé d'évolution métastatique et de mortalité. Mais la détection précoce de cette atteinte ganglionnaire par la procédure du ganglion sentinelle en elle-même n'apporte pas de gain de survie globale^{4,5} et cette procédure devrait logiquement être abandonnée, malgré certaines réticences⁶.

Un ratio Neutrophile/lymphocyte (NLR) élevé (>4) est associé à une survie plus courte dans beaucoup de cancers, quelque soit le stade de la maladie⁷. Dans le mélanome, les quelques études réalisées ont montré qu'un NLR élevé au moment du diagnostic est associé à un pronostic plus mauvais^{8,9}. Dans le mélanome métastatique traité par immunothérapie (anti-CTLA4 ou anti-PD1) le ratio NLR pré-thérapeutique élevé (>4 ou >5 selon les séries) est associé à une survie globale plus courte¹⁰⁻¹⁴. Dans le mélanome métastatique avec mutation V600 de BRAF, une étude a montré également que le ratio

pré-thérapeutique élevé était associé à une survie globale plus courte¹⁵. Il n'y a pas eu d'étude publiée à ce jour chez des patients traités par l'association inhibiteurs de BRAF et inhibiteurs de MEK.

Notre hypothèse est qu'un ratio élevé avant de démarrer le traitement combiné par BRAFi et MEKi est un facteur associé à une survie sans progression (PFS) plus courte. Notre 2^{ème} hypothèse est que, chez les patients dont le ratio est élevé avant de démarrer le traitement, la normalisation du ratio après 3 mois de BRAFi est associée à une PFS plus longue. Notre 3^{ème} hypothèse est que la réascension du NLR serait associée à la rechute.

- 1 L'Institut publie L'essentiel des faits et chiffres des cancers en France (édition 2019) - Actualités [WWW Document]. URL <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019> [accessed on 24 May 2019].
- 2 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, *et al.* Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001; **19**:3622–34.
- 3 Melanoma Skin Cancer Stages [WWW Document]. URL <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/melanoma-skin-cancer-stages.html> [accessed on 24 May 2019].
- 4 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, *et al.* Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; **370**:599–609.
- 5 Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; **376**:2211–22.
- 6 Bigby M, Zagarella S, Sladden M, Popescu CM. Time to reconsider the role of sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; **80**:1168–71.
- 7 Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, *et al.* Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014; **106**. doi:10.1093/jnci/dju124.
- 8 Gandini S, Ferrucci PF, Botteri E, *et al.* Prognostic significance of hematological profiles in melanoma patients: Hematological profiles in melanoma patients. *Int J Cancer* 2016; **139**:1618–25.
- 9 Davis JL, Langan RC, Panageas KS, *et al.* Elevated Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Readily Available Biomarker Associated with Death due to Disease in High Risk Nonmetastatic Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2017; **24**:1989–96.
- 10 Zaragoza J, Caille A, Beneton N, *et al.* High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2016; **174**:146–51.
- 11 Ferrucci PF, Gandini S, Battaglia A, *et al.* Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. *Br J Cancer* 2015; **112**:1904–10.
- 12 Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, *et al.* Baseline neutrophil to lymphocyte ratio combined with serum lactate dehydrogenase level associated with outcome of nivolumab immunotherapy in a Japanese advanced melanoma population. *Br J Dermatol* 2018; **179**:213–5.
- 13 Chasseuil E, Saint-Jean M, Chasseuil H, *et al.* Blood Predictive Biomarkers for Nivolumab in Advanced Melanoma. *Acta Derm Venereol* 2018; **98**:406–10.
- 14 Garnier M, Zaragoza J, Béneton N, *et al.* High neutrophil-to-lymphocyte ratio before starting anti-programmed cell death 1 immunotherapy predicts poor outcome in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; **79**:165-167.e2.
- 15 Finon A, Zaragoza J, Maillard H, *et al.* A high neutrophil to lymphocyte ratio prior to BRAF inhibitor treatment is a predictor of poor progression-free survival in patients with metastatic melanoma. *Eur J Dermatol EJD* 2018; **28**:38–43.

II Article soumis pour publication

Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with overall survival in patients with metastatic melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors.

V. Meurisse¹, M. Garnier¹, M. Samimi¹, G. Bens², E. Wierzbicka³, H. Maillard⁴, L. Machet¹

¹ CHU Tours, Department of Dermatology

² CHR Orléans, Department of Dermatology

³ CHU Poitiers, Department of Dermatology

⁴ CH Le Mans, Department of Dermatology

Abstract

Introduction. High neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) indicates poor outcome in melanoma. We aimed to determine whether high pretreatment NLR is associated with progression-free survival (PFS) in patients with metastatic melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors.

Methods. A retrospective study was performed in 4 tertiary hospitals in France. Patients were included from April 2015 to July 2018. Inclusion criteria were treatment with BRAFi and MEKi combined for metastatic stage IV or unresectable stage III melanoma. Exclusion criteria were starting MEKi more than 1 month after BRAFi initiation and lack of blood cell count within the month before starting MEKi.

Results. A total of 76 patients were included; 19 patients who started MEKi more than 1 month after starting BRAFi were excluded. Five of the 57 (10%) patients showed complete response to treatment and 28 (57%) partial response; 4 (8%) had stable disease and 12 (24%) progressive disease. During follow-up, 44 (90%) patients had progressive disease; the median PFS duration was 9.7 months (quartile 1 [Q1]–Q3 5.7 to 27.3). In total, 35 (71%) patients

died during follow-up. The median OS was 25.7 months (Q1–Q3 11.3 to not reached) after MEKi initiation. On univariate analysis, baseline NLR ≥ 4 was associated with PFS (hazard ratio [HR] 2.39, 95% confidence interval [CI] 1.18 to 4.85, $p=0.02$) and OS (HR 3.14, 95% CI 1.46 to 6.77, $p=0.003$). The relative decrease in NLR at month 3 was not significantly associated with PFS (HR 0.78, 95% CI 0.55 to 1.09, $p=0.15$) or OS (HR 0.67, 95% CI 0.44 to 1.02, $p=0.06$). On multivariable analysis, baseline NLR ≥ 4 was associated with OS (HR 2.59, 95% CI 1.07 to 6.26, $p=0.04$) but not PFS.

Conclusion. NLR at the initiation of BRAFi plus MEKi treatment for advanced melanoma is not associated with PFS but is an inexpensive predictor of OS.

Introduction

Currently more than 285 000 melanoma cases are recorded each year worldwide (IARC 2019)¹. Advanced-stage melanoma has a poor prognosis, with a 5-year survival rate of 23% (American Cancer Society, 2008-2014)². Treatment has become more effective with the introduction of targeted therapy and immunotherapy since 2009³. The discovery of the V600E mutation of the B-Raf proto-oncogene (BRAF), which concerns approximately 45% of cutaneous melanoma cases, permitted the development of BRAF and mitogen-activated protein kinase kinase 1 (MEK) inhibitors (MEKi) for these patients^{4,5}. The BRAF inhibitors (BRAFi) vemurafenib, dabrafenib and encorafenib are recommended as first-line therapy for patients with stage IV or unresectable stage III melanoma and harboring the V600E mutation^{6,7}. The addition of MEKi (i.e., cobimetinib, trametinib or cobimetinib) allows for extending the duration of treatment response^{4,8}. Immune check-point inhibitors can be used whether the BRAF mutation is detected or not⁹⁻¹¹.

Predictors of response and outcome are precious tools to choose the best therapeutic option in patients with advanced melanoma. Lactate dehydrogenase (LDH) level, number of metastatic sites, brain metastasis and altered performance status are major factors associated with poor outcome (American Joint Committee on Cancer [AJCC] 8th edition)².

The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been found to predict poor outcome in many cancers¹². The rationale for the implication of NLR with poor prognosis is based on the role of neutrophils in tumor progression, producing vascular endothelial growth factor, which promotes tumor angiogenesis¹³. Moreover, neutrophilia inhibits the immune system by suppressing the cytolytic activity of immune cells such as lymphocytes, activated T cells, and natural killer cells¹². In contrast, lymphocytes are immune cells and seem to exhibit antitumor activity¹⁴. The NLR combines both factors and could be an inexpensive prognostic index. In

2014, a meta-analysis including 40 559 patients found a high NLR (>4) associated with adverse overall survival (OS) in many solid tumors¹². Concerning melanoma, a total of 20 studies, including a meta-analysis of 12 studies, reported that high NLR indicated poor outcome in melanoma. Four studies concerned early-stage melanoma (I-III)^{15–18} and the others concerned advanced-stage melanoma^{19–34}. One study focused on patients receiving BRAFi²² and another one BRAFi plus MEKi³⁴.

The main objective of our study was to determine whether high pretreatment NLR is associated with progression-free survival (PFS) in patients with metastatic melanoma treated with BRAFi plus MEKi. We used univariate and multivariable analysis adjusted on known predictors of poor outcome as well as corticosteroid intake, a potential confounding factor of increased NLR by increasing absolute neutrophil count and decreasing absolute lymphocyte count. Secondary objectives were to determine whether NLR decreased from baseline to month 3 (M3) is associated with PFS and whether high pretreatment NLR is associated with short overall survival (OS).

Patients and methods

Patients

This was a retrospective non-interventional study conducted in 4 dermatology departments in French hospitals (CHRU Poitiers, CH Le Mans, CHR Orléans, CHRU Tours). Inclusion criteria were treatment with BRAFi plus MEKi for metastatic stage IV or unresectable stage III melanoma. Exclusion criteria were starting MEKi more than 1 month after BRAFi initiation and lack of blood cell count within the month before starting MEKi. The inclusion period was from April 2015 to July 2018. The last follow-up was on April 4, 2019.

Data were collected on age, sex, Breslow thickness, ulceration, location (skin or mucosal), AJCC 8th edition staging, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, brain metastases, corticosteroid intake, lines of prior treatment, date of initiation of BRAFi and MEKi, disease progression and death or the latest news for each patient. PFS was defined as the time from initiation of MEKi until objective tumor progression or death, whichever occurred first. Absolute lymphocyte and neutrophil counts were recorded at baseline and 3 months later to calculate the NLR by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes $[(\text{NLR M3-M0})/\text{NLR M0}]$. Response to treatment was assessed every 3 months or earlier in the case of a clinical event, by CT scan or 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT.

Ethics

The study was approved by the ethics committee in human research of the CHRU of Tours (no. 2018 018).

Statistical analysis

Continuous data are described with mean (SD) or median (quartile 1 [Q1]–Q3). Continuous data were compared by non-parametric tests. Categorical variables are described with number (%). Chi-square or Fisher exact test was used to compare categorical data. Median OS and PFS times were estimated by the Kaplan–Meier method. The cutoff value for NLR was 426. A Cox proportional-hazard model was used to assess the association between PFS and NLR (as a continuous variable or dichotomized as <4 or ≥ 4) as well as other known prognostic factors including LDH activity (≥ 2 the upper limit of normal), performance status (≥ 1 vs 0), brain metastasis, number of treatment lines (second-line or higher vs first-line) and corticosteroids intake (yes vs no). The model was adjusted for all variables with p-value <0.2 on univariate analysis and accounting for corticosteroids intake. Hazards ratios (HRs) and

their 95% confidence intervals (CIs) were estimated. Statistical analysis involved use of XLSTAT Biomed 18.06³⁵. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Patients

Between April 2015 and July 2018, 76 patients with metastatic or unresectable stage III melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors combined were included. We excluded 19 patients who started MEKi more than 1 month after starting BRAFi. Baseline patient characteristics are in Table 1. There were 35 males (61.4%), and the mean age at baseline was 57.2 (SD 17.7) years. The median Breslow index was 3.0 (Q1–Q3 2.0–5.0). Ulceration was present in 32 melanomas. At the time of inclusion, 18 (31.6%) patients were at stage IV M1d; 16 (28.1%) stage M1c; 8 (14%) stage M1b; and 8 (14%) stage M1a. Seven (12.3%) patients had unresectable stage III melanoma. The ECOG performance status was 0 for 35 (61.4%) patients, 1 for 17 (29.8%) and 2 for 5 (8.7%). Overall, 8 (14%) patients received systemic corticosteroids before starting BRAFi and MEKi. Combination treatment was used as first-line therapy for 47 (82.4%) patients. Blood cell counts were missing at M3 for 3 patients. The median overall follow-up time was 23.7 (Q1–Q3 9.6–30.3) months.

Therapeutic response and survival

Five (10%) patients showed complete response to treatment and 28 (57%) partial response; 4 (8%) had stable disease and 12 (24%) progressive disease. During follow-up, 44 (90%) patients had progressive disease; the median PFS duration was 9.7 (Q1–Q3 5.7–27.3) months. In total, 35 (71%) patients died during follow-up. The median OS was 25.7 months (Q1–Q3 11.3 to not reached) after MEKi initiation.

NLR before starting BRAFi MEKi and at M3

Mean baseline NLR was 3.7 (SD 3.5) in the 57 patients (Table 1). For 14 (24.6%), the pre-therapeutic NLR was ≥ 4 . Mean NLR ratio at M3 was determined in 54 patients (2 missing data and 1 death) and was decreased as compared with pretreatment NLR: mean 2.1 (SD 1.3) vs 3.4 (SD 3.1) ($p=0.001$). The mean relative decrease in NLR at M3 ranged from -224% to +271%, median 0% (Q1–Q3 -58 to +46).

Association of NLR with PFS and OS

On univariate analysis, baseline NLR ≥ 4 was associated with PFS (HR 2.39, 95% CI 1.18 to 4.85, $p=0.02$) and OS (HR 3.14, 95% CI 1.46 to 6.77, $p=0.003$) (Tables 2 and 3). The relative decrease in NLR at M3 was not significantly associated with PFS (HR 0.78, 95% CI 0.55 to 1.09, $p=0.15$) or OS (HR 0.67, 95% CI 0.44 to 1.02, $p=0.06$). On multivariable analysis, NLR M0 ≥ 4 was associated with OS (HR 2.59, 95% CI 1.07 to 6.26, $p=0.04$) but not PFS (Tables 2 and 3).

Discussion

Objectives

In this study, NLR ≥ 4 before starting BRAFi and MEKi therapy combined in patients with advanced melanoma was associated with shorter PFS on univariate analysis but not multivariable analysis after adjusting for significant prognostic factors and corticosteroids intake. NLR ≥ 4 was significantly associated with poor OS on both univariate and multivariable analysis. The relative decrease in NLR at M3 was not significantly associated with PFS or OS.

Literature review

We found two studies close to our work in the literature. One focused on patients receiving BRAFi²² and another on BRAFi plus MEKi therapy³⁴. In a recent work including 49 patients receiving BRAFi for advanced melanoma, Finon et al. reported an association of NLR and PFS. The NLR cutoff value was also 4. $\text{NLR} \geq 4$ was associated with PFS and OS on univariate analysis in this study (HR 2.74, 95% CI 1.38 to 5.43, $p=0.004$ and 2.46, 1.19-5.07, $p=0.02$). The authors also considered corticosteroid treatment in the multivariable analysis. However, $\text{NLR} \geq 4$ was significantly associated with PFS on multivariable analysis (HR 3.24, 95% CI 1.30 to 8.12, $p=0.01$).

Another study examined the prognostic value of NLR in 215 patients receiving BRAFi and MEKi for advanced-stage melanoma³⁴. $\text{NLR} \geq 4$ was associated with both OS and PFS (HR 2.74, 95% CI 1.56 to 4.82, $p<0.001$ and 2.42, 1.58 to 3.68, $p<0.001$). In the multivariable model adjusted for LDH level, metastatic sites and age, NLR and delay in starting MEKi were associated with PFS (HR 1.81; 95% CI 1.16-2.85; $p=0.009$). However, the study included 48 (22.3%) patients who started MEKi more than 1 month after BRAFi, and we know that BRAFi can change the value of the NLR²⁶. In addition, the study did not consider corticosteroid treatment in the analyses.

Limitations

Our study was conducted in 4 centers and reflects real life, which is a strength. All patients were considered for inclusion. Also, we included in the analysis corticosteroids intake, which is an obvious confounding factor by increasing neutrophil count and decreasing lymphocyte count but is rarely considered in studies of NLR in patients with melanoma, who often receive corticosteroids for symptomatic brain metastasis or in other locations. However, our study results are limited by the size of the population. We excluded 19 (25%) patients because

several had started MEKi more than 1 month after BRAFi because of mandatory pretreatment exams (echocardiography and ophthalmologist consultation) or because they initially received BRAFi monotherapy and MEKi was added after the drug became available. We excluded these patients because a previous study showed that NLR decreases after 3 months of BRAFi treatment²⁶. With a larger sample, the decreased NLR at M3 might be associated with OS. In addition, because of the retrospective design, some data were missing. Finally, we did not account for other factors contributing to elevated neutrophil count, such as smoking.

Pretreatment NLR: is it useful?

Considering our work and the literature 36, we recommend using NLR as an inexpensive predictor of OS at the initiation of BRAFi plus MEKi therapy for advanced melanoma. Similar to LDH level and number and location of metastatic sites, NLR may help to rationalize first-line treatment in BRAF V600E-positive patients. Immunotherapy is better indicated as first-line treatment for patients with V600E mutation and with few metastatic sites and no symptomatic brain metastasis, normal LDH level and $NLR < 4$. Combined BRAFi with MEKi targeted therapy is better indicated for patients with many metastatic sites including symptomatic brain metastasis, high LDH level and $NLR \geq 4$. This recommendation should be established in a prospective study.

Tables and Figures

Table 1: Patient characteristics (n=57)

Age, years, mean (SD)	57.2 (17.7)
Male, n (%)	35 (61.4)
Breslow thickness (median, Q1–Q3)	3.0 (2.0–5.0)
Ulceration of primary tumor, yes, no. of tumors	32
ECOG performance status, n (%)	
0	35 (61.4)
1	17 (29.8)
2	5 (8.7)
AJCC stage, n (%)	
Unresectable stage III	7 (12.3)
Stage IV M1a	8 (14.0)
Stage IV M1b	8 (14.0)
Stage IV M1c	16 (28.1)
Stage IV M1d	18 (31.6)
Brain metastases	
No brain metastases	39 (68.4)
Asymptomatic brain metastases	13 (22.8)
Symptomatic brain metastases	5 (8.8)
Corticosteroids before M0, n (%)	8 (14.0)
LDH level at baseline, n (%) (10 missing values)	
Normal value	19 (40.4)
Between 1 and 2 ULN	14 (29.8)
>2 ULN	14 (29.8)
Number of previous treatments, n (%)	
0	47 (82.4)
≥1	10 (17.6)

NLR at week 1 (n=57)	
Continuous, mean (SD)	3.7 (3.5)
High ≥ 4 , n (%)	14 (24.6)
NLR at month 3 (n=54)	
Continuous, mean (SD)	2.1 (1.3)
High ≥ 4 , n (%)	4 (7.4)

M0, month 0; ULN, upper limit of normal; NLR, neutrophil/lymphocyte ratio; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate dehydrogenase

Table 2: Univariate and multivariable analysis of association between patient characteristics and progression-free survival in patients with melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors (n=57).

	Univariate analysis			Multivariable analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age	0.99	0.97 to 1.01	0.16			
Sex (female)	1.06	0.57 to 1.97	0.86			
NLR M0 continuous	1.01	0.93 to 1.11	0.81			
NLR M0 ≥ 4 (vs <4)	2.39	1.18 to 4.85	0.02	1.39	0.58 to 3.33	0.46
Corticosteroids before M0	2.22	0.96 to 5.13	0.06	1.94	0.75 to 5.01	0.17
LDH level $\geq 2 \times$ ULN	1.81	0.79 to 4.14	0.16			
Brain metastases			0.08			
None	1					
Asymptomatic	1.90	0.93 to 3.89				
Symptomatic	2.59	0.98 to 6.85		1.41	0.67 to 2.97	0.37
ECOG performance status			0.10			
0 (ref)	1					
1	0.88	0.44 to 1.75				
≥ 2	8.18	2.56 to 26.1				
ECOG performance status ≥ 2 (vs <2)	8.53	2.71 to 26.7	<0.001	4.27	0.96 to 18.95	0.06
Second-line therapy	2.6	1.2 to 5.8	0.02	1.89	0.75 to 4.77	0.18

HR, hazard ratio; M0, month 0; AJCC, American Joint Committee on Cancer; ULN, upper limit of normal.

Table 3: Univariate and multivariable analyses of association between patient characteristics and overall survival in patients with melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors (n=57).

	Univariate analysis			Multivariable analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age	0.99	0.97 to 1.01	0.31			
Sex (female)	1.10	0.54 to 2.23	0.80			
NLR M0 continuous	1.03	0.94 to 1.13	0.51			
NLR M0 ≥ 4 (vs <4)	3.14	1.46 to 6.77	0.003	2.59	1.07 to 6.26	0.04
Corticosteroids before M0	1.63	0.67 to 3.97	0.28	0.96	0.34 to 2.69	0.94
LDH $> 2 \times$ ULN	1.34	0.51 to 3.54	0.55			
Brain metastases			0.08			
None	1					
Asymptomatic	1.69	0.74 to 3.84				
Symptomatic	2.20	0.74 to 6.52		1.53	0.67 to 3.50	0.32
ECOG performance status			0.10			
0 (ref)	1					
1	1.40	0.65 to 3.01				
≥ 2	4.97	1.36 to 18.1				
ECOG performance status ≥ 2 (vs <2)	4.42	1.25 to 15.6	0.02	1.77	0.41 to 7.74	0.45
Second-line therapy	1.18	0.45 to 3.07	0.74	1.11	0.40 to 3.05	0.84

*Ten missing val

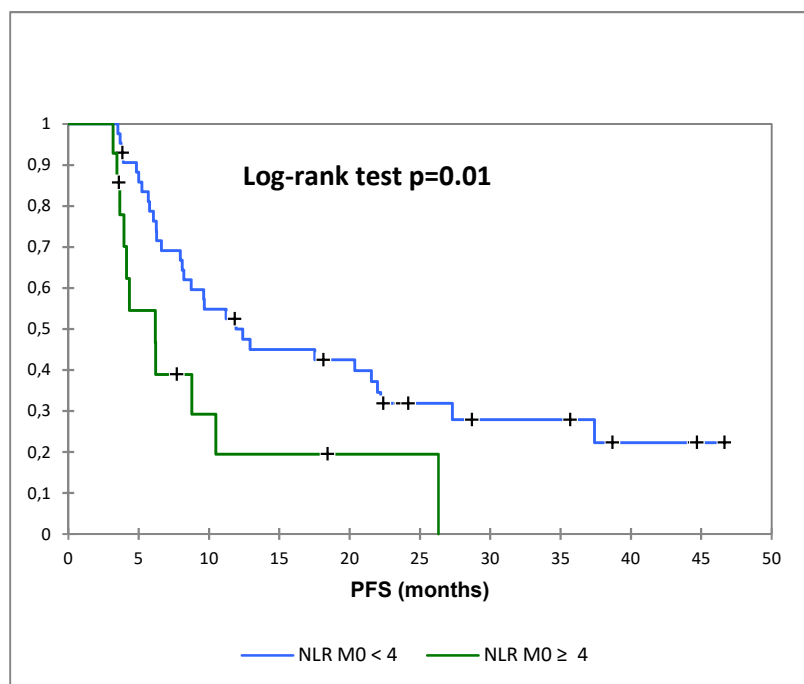
Table 4

Characteristics of the included studies for meta-analysis

Study	Year	Country	Sample size	Study period	Study design	Stage	Treatment	NLR cut-off	Survival analysis	Type of melanoma
Cananzi	2014	UK	44	1998-2011	Retrospective	IV	Surgery	5	OS	All
Ferrucci	2015	Italy	69	2010-2013	Retrospective	IV	Ipilimumab	5	OS,PFS	All
Gandini	2016	Italy	127	2000-2010	Retrospective	IV	NA	5	OS	All
Zaragoza	2016	France	58	2008-2014	Retrospective	IV	Ipilumab	4	OS	All
Cassidy	2017	USA	197	2006-2011	Retrospective	III-IV	Ipilumab	5	OS, PFS	All
Davis	2017	USA	1431	1996-2012	Retrospective	I-III	NA	3	OS	All
Jung	2017	Korea	104	2014-2015	Retrospective	IV	Ipilimumab	5	OS, PFS	All
Lino-Silva	2017	Mexico	742	1995-2015	Retrospective	I-IV	Mixed	2	OS	All
Yu	2017	China	226	2010-2016	Retrospective	II-III	IFN- α	2,35	OS,PFS	Acral MM
Finon	2018	France	49	2012-2014	Retrospective	IV	BRAF α	4	PFS	All
Ma	2018	USA	107	2002-2016	Retrospective	III	Mixed	2,5	PFS	All
Rosner	2018	USA	209	NA	Retrospective	III-IV	Mixed Nivolumab + Ipilimumab	4,73	OS	All
Teterycz	2018	Poland	215	2015-2017	Retrospective	IIIc-IV	BRAF α +MEKi	4	OS ,PFS	All
Kanatsios	2018	Australia	95	1982-2016	Retrospective	IV	Surgery	5	OS,	All
Wade	2018	UK	1351	2006-2016	Retrospective	I-III	Mixed	2,5	OPPOSE	All
Capone	2018	Italy	97	2015-2017	Retrospective	IV	Nivolumab	5	OS, PFS	All
Garnier	2018	France	101	2014-2016	Retrospective	IV OR IIIC	Nivolumab, Pembrolizumab	5	OS	All
Minowa	2018	Japan	21	2014-2016	Retrospective	IV	Nivolumab, Pembrolizumab	3,4	OS	All
Fujisawa	2018	Japan	90	NA	Retrospective	IV	Nivolumab	2,2	NA	NA
Nakamura		Japan	NA	NA	Retrospective	NA	Nivolumab, Pembrolizumab	2,8	PFS, OS,	NA

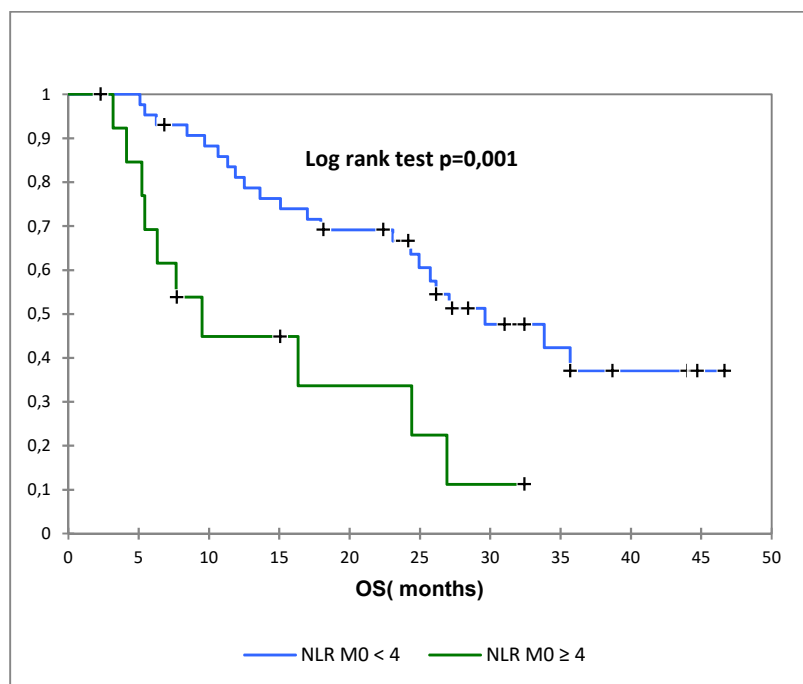
MM : metastatic melanoma, NA : not available, OS: overall survival, PFS : progression-free survival

Fig. 1: Kaplan–Meier curves for Progression Free Survival by pretreatment NLR M0 < or $\geq$ 4



M0, month 0

Fig. 2: Kaplan–Meier curves for overall survival by pretreatment NLR M0 < or $\geq$ 4



Bibliographie

1. IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER [WWW Document]. URL <https://www.iarc.fr/fr/> [accessed on 24 May 2019].
2. Survival Rates for Melanoma Skin Cancer [WWW Document]. URL <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html> [accessed on 24 May 2019].
3. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer* 2016; 63:201–17.
4. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867–76.
5. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877–88.
6. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 380:358–65.
7. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15:323–32.
8. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372:30–9.
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711–23.
10. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32:1020–30.
11. Hodi FS, Ribas A, Daud A, et al. Evaluation of immune-related response criteria (irRC) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. *J Clin Oncol* 2014; 32:3006–3006.
12. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014; 106. doi:10.1093/jnci/dju124.
13. Jablonska J, Leschner S, Westphal K, et al. Neutrophils responsive to endogenous IFN- β regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. *J Clin Invest* 2010; 120:1151–64.
14. Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, et al. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol* 1997; 182:318–24.
15. Davis JL, Langan RC, Panageas KS, et al. Elevated Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Readily Available Biomarker Associated with Death due to Disease in High Risk Nonmetastatic Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:1989–96.
16. Yu J, Wu X, Yu H, et al. Systemic Immune-Inflammation Index and Circulating T-Cell Immune Index Predict Outcomes in High-Risk Acral Melanoma Patients Treated with High-Dose Interferon. *Transl Oncol* 2017; 10:719–25.

17. Ma J, Kuzman J, Ray A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) as a predictor for recurrence in patients with stage III melanoma. *Sci Rep* 2018; 8. doi:10.1038/s41598-018-22425-3.
18. Wade RG, Robinson AV, Lo MCI, et al. Baseline Neutrophil–Lymphocyte and Platelet–Lymphocyte Ratios as Biomarkers of Survival in Cutaneous Melanoma: A Multicenter Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:3341–9.
19. Cananzi FCM, Dalgleish A, Mudan S. Surgical Management of Intraabdominal Metastases From Melanoma: Role of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Potential Prognostic Factor. *World J Surg* 2014; 38:1542–50.
20. Ferrucci PF, Gandini S, Battaglia A, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. *Br J Cancer* 2015; 112:1904–10.
21. Gandini S, Ferrucci PF, Botteri E, et al. Prognostic significance of hematological profiles in melanoma patients: Hematological profiles in melanoma patients. *Int J Cancer* 2016; 139:1618–25.
22. Zaragoza J, Caille A, Beneton N, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2016; 174:146–51.
23. Cassidy MR, Wolchok RE, Zheng J, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Associated With Outcome During Ipilimumab Treatment. *EBioMedicine* 2017; 18:56–61.
24. Jung M, Lee J, Kim TM, et al. Ipilimumab Real-World Efficacy and Safety in Korean Melanoma Patients from the Korean Named-Patient Program Cohort. *Cancer Res Treat* 2017; 49:44–53.
25. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, et al. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma: *Melanoma Res* 2017; 27:140–4.
26. Finon A, Zaragoza J, Maillard H, et al. A high neutrophil to lymphocyte ratio prior to BRAF inhibitor treatment is a predictor of poor progression-free survival in patients with metastatic melanoma. *Eur J Dermatol EJD* 2018; 28:38–43.
27. Rosner S, Kwong E, Shoushtari AN, et al. Peripheral blood clinical laboratory variables associated with outcomes following combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in melanoma. *Cancer Med* 2018; 7:690–7.
28. Kanatsios S, Melanoma Project M, Li Wai Suen CSN, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is an independent predictor of outcome for patients undergoing definitive resection for stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 2018; 118:915–21.
29. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer* 2018; 6:74.
30. Garnier M, Zaragoza J, Bénétón N, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio before starting anti-programmed cell death 1 immunotherapy predicts poor outcome in patients with metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79:165-167.e2.
31. Minowa T, Kato J, Hida T, et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in advanced melanoma treated with anti-programmed death-1 therapy. *J Dermatol* 2018; 45:e250–1.
32. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al. Baseline neutrophil to lymphocyte ratio combined with serum lactate dehydrogenase level associated with outcome of nivolumab immunotherapy in a Japanese advanced melanoma population. *Br J Dermatol* 2018; 179:213–5.

33. Nakamura Y, Tanaka R, Maruyama H, et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. *Jpn J Clin Oncol* 2019. doi:10.1093/jjco/hyy201.
34. Teterycz P, Jagodzińska-Mucha P, Cybulska-Stopa B, et al. High baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts worse outcome in patients with metastatic BRAF-positive melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors: *Melanoma Res* 2018; :1.
35. Addinsoft (2019). XLSTAT statistical and data analysis solution. Long Island, NY, USA. <https://www.xlstat.com> (<https://t.e2ma.net/click/xit24/l1bszj/d3vu5h>)
36. Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e11446.

Conclusion

A travers cette étude nous avons montré qu'un ratio neutrophile sur lymphocyte ≥ 4 , dans les mélanomes de stade III inopérable ou IV, n'était pas un facteur prédictif de réponse au traitement par inhibiteurs de BRAF et de MEK mais qu'il était associé à une survie globale plus mauvaise. C'est un outil peu onéreux qui peut s'ajouter aux autres facteurs pronostics existants pour la prise en charge thérapeutique des ces patients.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Pr L. MACHET
Service de Dermatologie
Hôpital Trousseau
37044 TOURS CEDEX 09

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

Meurisse Victoire

Pages : 39

Tableaux : 4

Figures : 2

Résumé :

Introduction : Un ratio neutrophile / lymphocyte (NLR) supérieur à 4 à l'initiation du traitement par immunothérapie ou anti BRAF pour les mélanomes métastatiques (MM) est un facteur indépendant d'évolution péjorative dans le mélanome métastatique. L'objectif de notre étude est de démontrer qu'un NLR supérieur à 4 avant de débiter le traitement combiné par inhibiteur de BRAF (BRAFi) et de MEK (MEKi) pour un MM est un facteur associé à une survie plus courte.

Matériel et méthodes : Dans cette étude rétrospective multicentrique française, nous avons inclus les patients traités par le traitement combiné BRAFi + MEKi entre avril 2015 et Juillet 2018. Pour chaque patient nous avons cherché les données pré thérapeutiques suivantes : hémogramme (NFS), LDH, Performance Status OMS (PS), Stade AJCC (8^{ème} édition) ainsi que la prise de corticoïdes. Les critères d'exclusion étaient l'absence de NFS pré-thérapeutique ou un délai supérieur à un mois entre le début du BRAFi et du MEKi

Résultats : 76 patients ont été inclus, 19 exclus car le délais entre l'introduction du BRAFi et du MEKi était supérieure à 1 mois. Le Breslow médian était de 3,0mm. Tous les patients étaient mutés BRAF, Chez 50 patients la mutation V600E était présente, la mutation V600K était retrouvée chez 7 patients. 7 patients étaient au stade III inopérable, 50 au stade IV dont 18 M1d. La LDH était élevée dans 28 cas, >2N chez 14 patients. 45 patients ont progressé et 31 sont décédés. La médiane de survie sans progression (PFS) est de 8,4 mois (IQR 4,8-21,6) celle de la survie globale (OS) de 24 mois (IQR 9,6-32,4). La médiane du RNL à M0 est de 3,0 (IQR 1,8-3,9).

En analyse univariée, le $NLR \geq 4$ et le $PS \geq 2$ étaient associés à une PFS et une OS plus courte. En analyse multivariée, le NLR est associé à l'OS mais pas à la PFS. L'amélioration du ratio à M3 en univarié n'est pas associée à l'OS ni à la PFS.

Conclusion : Le NLR pré thérapeutique est un facteur pronostique indépendant associé à une durée réduite de l'OS des malades traités par le traitement combiné BRAFi+MEKi.

Jury :

Président du Jury : Professeur Loic VAILLANT

Directeur de thèse : Professeur Laurent MACHET

Membres du Jury : Professeur Mahtab SAMIMI

Docteur Margaux GARNIER

Date de soutenance : 27/06/2019