



HAL
open science

Utilisation de méthodes radiomiques pour la prédiction des réponses à l'immunothérapie et combinaisons de radioimmunothérapie chez des patients atteints de cancers

Roger Sun

► **To cite this version:**

Roger Sun. Utilisation de méthodes radiomiques pour la prédiction des réponses à l'immunothérapie et combinaisons de radioimmunothérapie chez des patients atteints de cancers. Cancer. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASL023 . tel-03799572

HAL Id: tel-03799572

<https://theses.hal.science/tel-03799572>

Submitted on 6 Oct 2022

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

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

Utilisation de méthodes radiomiques pour la prédiction des réponses à l'immunothérapie et combinaisons de radioimmunothérapie chez des patients atteints de cancers

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°582 : oncologie : biologie - médecine - santé (CBMS)
Spécialité de doctorat : Sciences de la vie et de la santé
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, Institut Gustave Roussy, Inserm,
Radiothérapie Moléculaire et Innovation Thérapeutique, 94800, Villejuif, France.
Réfèrent : Faculté de médecine

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 5 octobre 2020, par

Roger SUN

Composition du Jury

Jean-Charles SORIA

PU-PH, Université Paris-Saclay, Gustave Roussy, Villejuif

Président

Marie-Pierre REVEL

PU-PH, Université Paris Descartes, Hôpital Cochin, Paris

Rapporteur &
Examinatrice

Mathieu HATT

Chargé de recherche (CR1) INSERM, HDR, UMR 1101, Brest

Rapporteur &
Examineur

Fernanda HERRERA

Docteur, Centre hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Examinatrice

Emanuela ROMANO

Docteur, Université de recherche Paris Sciences et Lettres, Institut Curie, Paris

Examinatrice

Vincent LEBON

PU-PH, Université Paris-Saclay, UMR 1281, Orsay

Examineur

Eric DEUTSCH

PU-PH, Université Paris-Saclay, UMR 1030, Villejuif

Directeur de thèse

Nikos PARAGIOS

Professeur, Université Paris Saclay, CentraleSupélec, Thérapancéa

Co-Directeur de
thèse

Christophe MASSARD

PU-PH, Université Paris-Saclay, Gustave Roussy, Villejuif

Invité

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Éric Deutsch

Merci pour m'avoir proposé et guidé dans ce travail. Merci également pour votre disponibilité, votre soutien et votre confiance, que ce soit du côté de la recherche ou de la clinique.

À Monsieur le Professeur Nikos Paragios

Merci pour votre encadrement dans ce travail et pour la rigueur que vous y avez apporté. Votre expertise, vos conseils et vos relectures m'ont été précieux.

À Monsieur Charles Ferté

Merci pour m'avoir initié à cette thématique, et encadré dans ce travail. Tes intuitions, ta persévérance et tes conseils avisés m'ont beaucoup appris et inspiré.

À Monsieur le Professeur Jean-Charles Soria

Merci pour avoir accepté de présider mon jury de soutenance de thèse. Merci également pour votre soutien qui a permis la réalisation de ce travail, et pour votre accueil lors de mon passage au DITEP.

À Madame la Professeure Marie-Pierre Revel et Monsieur Mathieu HATT

Merci pour avoir accepté d'évaluer ce manuscrit, pour votre relecture attentive, vos corrections et vos précieux conseils.

À Madame Fernanda HERRERA, Madame Emanuela ROMANO, Monsieur le Professeur Vincent LEBON

Merci pour l'intérêt que vous avez porté pour ce travail, et pour avoir accepté de l'évaluer dans le cadre de mon jury de thèse.

À Monsieur le Professeur Christophe Massard

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci également pour votre enthousiasme et votre soutien dans les différents projets en cours ou à venir.

À l'unité de recherche U1030 et département de radiothérapie :

À Émilie, Alexandre, Enzo, Théo, Marvin, Stéphane, Samir, Théophraste, Marion, Cristina, Ibrahima, Jade, Nathan, Elaine, Sylvain et Daphnée, merci à tous pour votre bonne humeur, vos conseils et votre soutien quotidien.

À Angéla, merci beaucoup pour ton aide et ton soutien dans les différents projets.

À Charlotte, merci pour ton soutien, ta gentillesse, ta rigueur et ton expertise qui m'ont beaucoup appris.

Au personnel médical et paramédical du département de radiothérapie de Gustave Roussy

Merci à tous pour votre bonne humeur, votre aide et votre bienveillance.

À mes amis et à ma famille

Merci à tous pour votre soutien indéfectible et vos encouragements durant ces longues années. Merci en particulier à mes sœurs, Sophie, pour ta disponibilité et ta relecture attentive, et Cécile pour avoir toujours été ma première supportrice.

À Sophie,

Merci pour tout.

RÉSUMÉ

Depuis l'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, l'immunothérapie a profondément modifié la prise en charge de nombreux cancers, permettant parfois des réponses tumorales prolongées chez des patients atteints de cancers aux stades très avancés. Cependant, malgré des progrès thérapeutiques constants et des associations de traitements combinant par exemple radiothérapie et immunothérapie, la majorité des patients traités ne présentent pas de bénéfices à ces traitements. Ceci explique l'importance de la recherche de biomarqueurs innovants de réponse à l'immunothérapie.

L'application de l'intelligence artificielle en imagerie est une discipline récente et en pleine expansion. L'analyse informatique de l'image, appelée également radiomique, permet d'extraire des images médicales de l'information non exploitable à l'œil nu, potentiellement représentative de l'architecture des tissus sous-jacents et de leur composition biologique et cellulaire, et ainsi de développer des biomarqueurs grâce à l'apprentissage automatique (« machine learning »). Cette approche permettrait d'évaluer de façon non invasive la maladie tumorale dans sa globalité, avec la possibilité d'être répétée facilement dans le temps pour appréhender les modifications tumorales survenant au cours de l'histoire de la maladie et de la séquence thérapeutique.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons évalué si une approche radiomique permettait d'évaluer l'infiltration tumorale lymphocytaire, et pouvait être associée à la réponse de patients traités par immunothérapie. Dans un deuxième temps, nous avons évalué si cette signature permettait d'évaluer la réponse clinique de patients traités par radiothérapie et immunothérapie, et dans quelle mesure elle pouvait être utilisée pour évaluer l'hétérogénéité spatiale tumorale. Les défis spécifiques posés par les données d'imagerie de haute dimension dans le développement d'outils prédictifs applicables en clinique sont discutés dans cette thèse.

ABSTRACT

With the advent of immune checkpoint inhibitors, immunotherapy has profoundly changed the therapeutic strategy of many cancers. However, despite constant therapeutic progress and combinations of treatments such as radiotherapy and immunotherapy, the majority of patients treated do not benefit from these treatments. This explains the importance of research into innovative biomarkers of response to immunotherapy.

Computational medical imaging, known as radiomics, analyzes and translates medical images into quantitative data with the assumption that imaging reflects not only tissue architecture, but also cellular and molecular composition. This allows an in-depth characterization of tumors, with the advantage of being non-invasive allowing evaluation of tumor and its microenvironment, spatial heterogeneity characterization and longitudinal assessment of disease evolution.

Here, we evaluated whether a radiomic approach could be used to assess tumor infiltrating lymphocytes and whether it could be associated with the response of patients treated with immunotherapy. In a second step, we evaluated the association of this radiomic signature with clinical response of patients treated with radiotherapy and immunotherapy, and we assessed whether it could be used to assess tumor spatial heterogeneity.

The specific challenges raised by high-dimensional imaging data in the development of clinically applicable predictive tools are discussed in this thesis.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES LIÉES À LA THÈSE

Publications directement en rapport avec le travail de thèse (publiées) :

1. Limkin EJ*, Sun R*, Dercle L, Zacharaki EI, Robert C, Reuzé S, Schernberg A, Paragios N, Deutsch E, Ferté C. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1191-1206. *co-premiers auteurs.
2. **Sun R**, Limkin EJ, Dercle L, Reuzé S, Zacharaki EI, Chargari C, Schernberg A, Dirand AS, Alexis A, Paragios N, Deutsch É, Ferté C, Robert C. Imagerie médicale computationnelle (radiomique) et potentiel en immuno-oncologie. *Cancer Radiother*. 2017 Oct;21(6-7):648-654.
3. **Sun R**, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, Verlingue L, Brandao D, Lancia A, Ammari S, Hollebecque A, Scoazec JY, Marabelle A, Massard C, Soria JC, Robert C, Paragios N, Deutsch E, Ferté C. Radiomics to assess tumor infiltrating CD8 T-cells and response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in cancer patients: an imaging biomarker multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1180-1191.
4. Tselikas L, **Sun R**, Ammari S, Dercle L, Yevich S, Hollebecque A, Ngo-Camus M, Nicotra C, Deutsch E, Deschamps F, de Baere T. Role of image-guided biopsy and radiomics in the age of precision medicine. *Chin Clin Oncol*. 2019 Dec;8(6):57.
5. Limkin EJ and **Sun R**. Radiomics to predict response to immunotherapy: an imminent reality? [published online ahead of print, 2020 May 23]. *Future Oncol*. 2020.
6. **Sun R**, Sundahl N, Hecht M, Putz F, Lancia A, Rouyar A, Milic M, Carré A, Battistella E, Andres Emilie, Niyoteka S, Romano E, Louvel G, Durand-Labrunie J, Bockel S, Bahleda R, Robert C, Boutros C, Vakalopoulou M, Paragios N, Frey B, Soria JC, Massard C, Ferté C, Fietkau R, Ost P, Gaipf US, Deutsch E. Radiomics to predict outcomes and abscopal response of cancer patients treated with immunotherapy combined with radiotherapy using a validated signature of CD8 cells. *J Immunother Cancer*. 2020. doi: 10.1136/jitc-2020-001429.

Brevet lié au travail de thèse :

1. Ferté C, Limkin EJ, **Sun R**, Deutsch E. (2019-01-17). Outil d'imagerie basée sur la radiomique pour surveiller l'infiltration et de lymphocytes tumoraux et le résultat chez des patients cancéreux traités par agents anti-pd-1/pd-l1 (WO2019012147 A1, EP3652534 A1).

Publications indirectement en rapport avec le travail de thèse :

1. **Sun R**, Sbai A, Ganem G, Boudabous M, Collin F, Marcy PY, Doglio A, Thariat J. Effets non ciblés (bystander, abscopal) de la radiothérapie externe : potentielles implications pour le clinicien ? *Cancer Radiother.* 2014 Dec;18(8):770–8
2. Schernberg A, Reuze S, Orhac F, Buvat I, Dercle L, **Sun R**, Limkin E, Escande A, Haie-Meder C, Deutsch E, Chargari C, Robert C. A score combining baseline neutrophilia and primary tumor SUV(peak) measured from FDG PET is associated with outcome in locally advanced cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Sep 15.
3. **Sun R**, Champiat S, Dercle L, Aspeslagh S, Castanon E, Limkin EJ, Baldini C, Postel-Vinay S, Hollebécque A, Massard C, Ammari S, Deutsch E, Soria JC, Marabelle A, Ferté C. Baseline lymphopenia should not be used as exclusion criteria in early clinical trials investigating immune checkpoint blockers (PD-1/PD-L1 inhibitors). *Eur J Cancer.* 2017 Oct;84:202–211.
4. **Sun R**, Danlos FX, Ammari S, Louvel G, Dhermain F, Champiat S, Lambotte O, Deutsch E. Anti-PD-1 Vasculitis of the central nervous system or radionecrosis? *J Immunother Cancer.* 2017 Dec 19;5(1):96.
5. Mirghani H, Lacroix L, Rossoni C, **Sun R**, Aupérin A, Casiraghi O, Villepelet A, Lacave R, Faucher G, Marty V, Ferté C, Soria JC, Even C. Does smoking alter the mutation profile of human papillomavirus-driven head and neck cancers? *Eur J Cancer.* 2018 Mar 10
6. Reuzé S, Schernberg A, Orhac F, **Sun R**, Chargari C, Dercle L, Deutsch E, Buvat I, Robert C, Radiomics in Nuclear Medicine applied to Radiation Therapy: methods, pitfalls and challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018.
7. Limkin EJ, Reuzé S, Carré A, **Sun R**, Schernberg A, Alexis A, Deutsch E, Ferté C, Robert C. The complexity of tumor shape, spiculatedness, correlates with tumor radiomic shape features. *Sci Rep.* 2019 Mar 13;9(1):4329.
8. Seban RD, Robert C, Dercle L, Yeh R, Dunant A, Reuze S, Schernberg A, **Sun R**, Mignot F, Terroir M, Schlumberger M, Haie-Meder C, Chargari C, Deutsch E. Increased bone marrow SUVmax on 18F-FDG PET is associated with higher pelvic treatment failure in patients with cervical cancer treated by chemoradiotherapy and brachytherapy. *Oncoimmunology.* 2019 Mar 6;8(5):e1574197.

9. Estienne T, Lrousseau M, Vakalopoulou M, Alvarez Andres E, Battistella E, Chandra S, Christodoulidis S, Sahasrabudhe M, **Sun R**, Robert C, Talbot H. Deep Learning-Based Concurrent Brain Registration and Tumor Segmentation. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2020;14:17.
10. Andres EA, Fidon L, Vakalopoulou M, Andres EA, Fidon L, Vakalopoulou M, Lrousseau M, Carré A, **Sun R**, Klausner G, Ammari S, Benzazon N, Reuzé S, Estienne T, Niyoteka S, Battistella E, Rouyar A, Noël G, Beaudre A, Dhermain F, Deutsch E, Paragios N, Robert C Dosimetry-driven quality measure of brain pseudo Computed Tomography generated from deep learning for MRI-only radiotherapy treatment planning [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;S0360-3016(20)31130-5.
11. Liu C, **Sun R**, Wang J, Ning F, Wang Z, Luo J, et al. Combination of DCE-MRI and DWI in Predicting the Treatment Effect of Concurrent Chemoradiotherapy in Esophageal Carcinoma. Vol. 2020, *BioMed Research International*. Hindawi; 2020
12. Boutros C, Chaput N, Lanoy E, Larive A, Mateus C, Routier E, Roy S, **Sun R**, Tao YG, Massard C, Bahleda R, Schwob D, Ibrahim N, Abboud Khoury RM, Caramella C, Lancia A, Cassard L, Soria JC, Robert C, Deutsch E. A dose escalation phase 1 study of radiotherapy in combination with anti-cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2020.
13. Carré A, Klausner G, Edjilali M Lrousseau M, Briend-Diop J, **Sun R**, Ammari S, Reuze , Alvarez-Andres E, Estienne T, Niyoteka S, Battistella E, Vakalopoulou M, Dhermain F, Paragios N, Deustch E, Oppenheim C, Pallud J, Robert C. Standardization of brain MR images across machines and protocols: bridging the gap for MRI-based radiomics, *Sci Rep*. 2020.

Communication orale :

1. Sun R, Limkin EJ, Derclé L, Champiat S, Reuzé S, Brandao D, Verlingue L, Ammari S, Aspeslagh S, Hollebecque A, Massard C, Marabelle A, Robert C, Soria JC, Deutsch E, Féré C. Prediction of clinical outcomes of cancer patients treated with anti PD 1/PD L1 using a radiomics-based imaging score of immune infiltrate, AACR-NCI-EORTC International conference on molecular targets, Philadelphia 2017.

Communications affichées :

1. **Sun R**, Limkin EJ, Dercle L, Champiat S, Reuzé S, Brandao D, Verlingue L, Ammari S, Aspeslagh S, Schernberg A, Postel-Vinay S, Hollebecque A, Massard C, Marabelle A, Robert C, Soria JC, Deutsch E, Féré C. Monitoring spatial heterogeneity and temporal evolution of tumor immune infiltrate and clinical outcomes using a radiomics-based imaging tool in cancer patients treated by anti PD 1/PD L1, International conference on immunotherapy radiotherapy combinaisons, New York 2017.
2. **Sun R***, Limkin EJ, Dercle L, Champiat S, Reuzé S, Brandao D, Verlingue L, Ammari S, Aspeslagh S, Schernberg A, Postel-Vinay S, Hollebecque A, Massard C, Marabelle A, Robert C, Soria JC, Deutsch E, Féré C. 1632PDA novel radiomic based imaging tool to monitor tumor lymphocyte infiltration and outcome of patients treated by anti-PD-1/PD-L1, ESMO, Madrid 2017. *Poster Discussion*.
3. **Sun R***, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, Verlingue L, Brandao D, Lancia A, Ammari S, Hollebecque A, Scoazec JY, Marabelle A, Massard C, Soria JC, Robert C, Paragios N, Deutsch E, Féré C. Medical image computing to assess tumor infiltrating CD8 T cells, tumor immune phenotype and response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in prospective phase 1 trials, ASCO, Chicago 2018. *Poster Discussion*.
4. **Sun R**, Lancia A, Sundahl NL, Milic M, Carre A, Lerousseau M, Estienne T, Battistella E, Klausner G, Bahleda R, Alvarez-Andres E, Robert C, Boutros C, Vakalopoulou M, Paragios N, Ost P, Massard C, Deutsch E. Evaluation of a radiomic signature of CD8 cells in patients treated with immunotherapy-radiotherapy in three clinical trials. ESMO 2019.
5. **Sun R**, Sundahl N, Hecht M, Putz F, Lancia A, Rouyar A, Milic M, Carré A, Battistella E, Andres Emilie, Niyoteka S, Romano E, Louvel G, Durand-Labrunie J, Bockel S, Bahleda R, Robert C, Boutros C, Vakalopoulou M, Paragios N, Frey B, Soria JC, Massard C, Féré C, Fietkau R, Ost P, Gaipl US, Deutsch E. Radiomics for selection of patients treated with immuno-radiotherapy: pooled analysis from 6 studies. ESTRO 2020. *Poster Discussion*

Conférences invitées :

1. **Sun R**, « L'apport de la radiomique pour l'évaluation des immunothérapies », *Journées du groupe Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique d'UNICANCER*. Novembre 2018, Villejuif.
2. **Sun R**, « L'intelligence artificielle appliquée à l'aide à la décision dans les pratiques quotidiennes », *4ème édition des journées nationales en oncologie thoracique*. Janvier 2019, Paris.
3. **Sun R**, « Radiomique : Principes et applications en immunothérapie », *Intelligence Artificielle & dév. Immunothérapies, Lyonbiopôle*. Avril 2019, Lyon.

4. **Sun R**, « Radiomique et immunothérapie », *Journées scientifiques du Cancéropôle Nord-Ouest*. Mai 2019, Deauville.
5. **Sun R**, « Quels marqueurs pour mieux prédire les patients répondeurs à l'immunothérapie ? », *5e édition du congrès de la Société Française de Médecine Prédicative et Personnalisée*. Juin 2019, Paris.
6. **Sun R**, « Radiomics, principles and application for immunotherapy » *Strahlenklinik Erlangen continuing education*, Juillet 2019, Erlangen, Allemagne.
7. **Sun R**, « Radiomique et immunothérapie », *Workshop Oncologie 4.0 du Cancéropôle Grand Ouest*. Novembre 2019, Nantes.
8. **Sun R**, Deutsch E, « Radiomics approach in relation to immunotherapy », *ESMO Immunology Congress*, Décembre 2019, Genève, Suisse.
9. **Sun R**, « Radiomics in medicine, » 1st Pavia Radionics Workshop. Février 2020, Pavia, Italie.
10. **Sun R**, « Radiomics approach to assess tumor-infiltrating immune cells and response to immune- and/or radiotherapy », *ESTRO 2020 pre-meeting course on Interaction between the tumor ecosystem (microenvironment) and radiation*, Décembre 2020, Vienne, Autriche.

ABRÉVIATIONS PRINCIPALES

AUC : area under the curve

CBNPC : cancers broncho-pulmonaires non à petite cellule

CD : cellules dendritiques

CMH-I : complexe majeur d'histocompatibilité de classe I

CMH-II : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

CR : complete response (réponse complète)

CT : computed-tomography (scanner)

CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4

DAMP : damage associated molecular pattern

FDA : Food and Drug Administration

HR : hazard ratio

ICI : immune checkpoint inhibitor (inhibiteur de points de contrôle immunitaire)

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

IIQ : intervalle interquartile

IFN : interféron

IHC : immunohistochimie

IL : interleukine

IO : immuno-oncologie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NK : lymphocytes Natural Killers

p : degré de signification d'un test d'hypothèse statistique

PD : progressive disease (progression de la maladie)

PD-1 : programmed cell death protein-1

PD-L1 : programmed cell death ligand 1

PR : partial response (réponse partielle)

ROC : received operating characteristic

ROI : region of interest (region d'intérêt)

VOI : volume of interest (volume d'intérêt)

RT : radiothérapie

SD : stable disease (maladie stable)

TDM : tomodensitométrie

TEP : tomographie par émission de positons

TIL : lymphocytes infiltrant la tumeur

Remarques

Certaines figures sont reproduites des articles liés à la thèse et n'ont pas été traduites. Les termes nécessaires à la compréhension de la figure sont explicités dans la légende. Les nombres y sont présentés au format anglo-saxon, avec un point à la place de la virgule.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	1
RÉSUMÉ.....	3
ABSTRACT.....	5
PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES LIÉES À LA THÈSE.....	7
ABRÉVIATIONS PRINCIPALES.....	13
TABLE DES MATIÈRES.....	15
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	17
1 INTRODUCTION.....	19
1.1 CONTEXTE.....	19
1.2 PROBLÉMATIQUE ACTUELLE - OBJECTIFS DE LA THÈSE.....	20
2 INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE.....	23
2.1 MÉCANISMES D'ACTION DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE.....	23
2.1.1 Système immunitaire.....	23
2.1.2 Points de contrôle immunitaire.....	26
2.2 BIOMARQUEURS DE RÉPONSE.....	30
2.2.1 Contexte et rationnel.....	30
2.2.2 Le microenvironnement tumoral.....	31
2.2.3 Biomarqueurs génomiques de la tumeur.....	35
2.2.4 Biomarqueurs mini- ou non-invasifs.....	38
2.2.5 Synthèse.....	40
3 ANALYSE RADIOMIQUE.....	41
3.1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS.....	41
3.2 ACQUISITION ET SEGMENTATION D'IMAGES.....	42
3.3 EXTRACTION DES INDEX D'IMAGERIE.....	43
3.3.1 Pré-traitement des images.....	43
3.3.2 Caractéristiques d'imagerie computationnelle (ou index radiomiques).....	44
3.4 APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE.....	46
3.4.1 Implications de la haute dimension des variables radiomiques.....	46
3.4.2 Méthodes de réduction de dimension.....	47
3.4.3 Apprentissage automatique supervisé et non supervisé.....	48
3.4.4 Apprentissage profond – deep learning.....	50
3.4.5 Évaluation de la qualité des études radiomiques.....	51
4 INFILTRATION TUMORALE LYMPHOCYTAIRE T CD8 ET RADIOMIQUE.....	53
4.1 CONTEXTE.....	53
4.2 MÉTHODOLOGIE.....	55
4.2.1 Jeux de données.....	55
4.2.2 Index radiomiques.....	59
4.2.3 Analyse transcriptomique pour la quantification des cellules T CD8.....	60
4.2.4 Sélection de variables, apprentissage automatique.....	61

4.2.5	Analyse anatomo-pathologique	61
4.2.6	Analyse statistique	62
4.3	RÉSULTATS.....	64
4.3.1	Développement d'une signature radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8	68
4.3.2	Validation de la signature radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8.....	71
4.3.3	Pertinence clinique de la signature radiomique	73
4.4	DISCUSSION	75
5	RADIOIMMUNOTHÉRAPIE ET RADIOMIQUE	81
5.1	CONTEXTE.....	81
5.1.1	Effets immunologiques de la radiothérapie	81
5.1.2	Optimisation de la radioimmunothérapie.....	83
5.2	MÉTHODES.....	84
5.2.1	Données et conception de l'étude	84
5.2.2	Analyse d'images.....	85
5.3	RÉSULTATS.....	88
5.3.1	Caractéristiques des patients et lésions analysées	88
5.3.2	Traitement.....	91
5.3.3	Réponse au traitement.....	91
5.3.4	Score radiomique et hétérogénéité pour prédire la réponse clinique	92
5.3.5	Profils de réponse en fonction du traitement et de l'hétérogénéité des lésions	97
	Facteurs prédictifs cliniques et biologiques de réponse et analyse multivariée	102
5.4	DISCUSSION	106
6	PERSPECTIVES.....	111
6.1	DYNAMIQUE ET ÉTAT DE L'ART DE LA RECHERCHE RADIOMIQUE EN IMMUNOTHÉRAPIE	111
6.2	DÉFIS ET PERSPECTIVES	117
	CONCLUSION.....	121
	RÉFÉRENCES	123
	ANNEXES	149
	ANNEXE 1 : INDEX RADIOMIQUES CALCULÉS PAR LE LOGICIEL LIFEX	149
	ANNEXE 2 : CODE R POUR LA CONSTRUCTION D'UN MODÈLE ELASTIC-NET.....	153

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Les figures et tableaux sont appelés par le numéro de chapitre suivi du numéro de la figure ou du tableau dans le chapitre en question.

Figure 2.1 : Cycle cancer-immunité, d'après Chen DS et Mellman I. <i>Immunity</i> . 2013 (22).....	25
Figure 2.2 : Devenir des lymphocytes T en fonction des signaux de co-stimulation des cellules présentatrices d'antigènes, Alegre M <i>et al.</i> <i>Nat Rev Immunol</i> . 2001 (24).....	25
Figure 2.3 : Représentation schématique des principaux points de contrôle immunitaires entre une cellule tumorale et un lymphocyte T, Vuagnat P et Champiat S, <i>MCED</i> . 2018 (25).....	26
Figure 2.4 : Spectre d'activité des anti-PD-1/PD-L1, d'après Hirsch L et al, <i>Br J Cancer</i> 2019 (41).....	29
Figure 3.1 : Processus de l'analyse d'imagerie computationnelle (radiomique).....	41
Figure 3.2 : Index radiomiques de premier ordre	45
Figure 3.3 : Principes de calcul des index de second ordre (index de textures), adapté de Reuzé et al. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2018 (168).....	45
Figure 3.4 : Algorithmes de sélection de variables	48
Figure 3.5 : Entraînement et validation d'un modèle par apprentissage automatique	49
Figure 4.1 : Description des cohortes d'entraînement et de validations.	55
Figure 4.2 : Sélection des patients de la cohorte TCGA.....	58
Figure 4.3 : Procédure radiomique pour la prédiction de l'infiltration lymphocytaire T CD8	60
Figure 4.4 : Performance de la signature radiomique dans les cohortes d'entraînement et de validations.....	71
Figure 4.5 : Association entre le score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 dans la cohorte TCGA et évaluation anatomopathologique.....	74
Figure 4.6 : Performance des signatures radiomiques en fonction de l'inclusion de variables non radiomiques dans le modèle (localisation kVp et VOI).....	77
Figure 5.1 : Procédure de l'analyse radiomique de l'étude radioimmunothérapie.	86
Figure 5.2 : Courbes de survies de Kaplan-Meier.....	92
Figure 5.3 : Association entre le score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 des lésions sur le scanner de référence et leur réponse.....	93
Figure 5.4 : Réponse de la lésion en fonction du volume initial de la lésion analysée.	94
Figure 5.5 : Représentation graphique de l'association des paramètres de distribution et d'hétérogénéité du score radiomique initial et survie du patient.....	95

Figure 5.6 : Profils de réponses des patients et survie associée.....	98
Figure 5.7 : Association entre les profils de réponse clinique et la distribution des scores radiomiques des lymphocytes T CD8.....	99
Figure 5.8 : Réponse des lésions en dehors du champ d'irradiation.....	100
Figure 5.9 : Courbes de survie globale en fonction de la réponse selon RECIST 1.1	101
Figure 6.1 : Nombre d'entrées pubmed concernant « radiomics » et « radiomics+immunotherapy ».	111
Tableau 4.1 : Résumé des critères d'évaluation et des tests statistiques de chaque cohorte.....	63
Tableau 4.2 : Caractéristiques des patients de la cohorte MOSCATO	64
Tableau 4.3 : Caractéristiques des patients de la cohorte TCGA.....	65
Tableau 4.4 : Caractéristiques des patients de la cohorte « phénotype ».....	66
Tableau 4.5 : Caractéristiques des patients de la cohorte « immunothérapie ».....	67
Tableau 4.6 : Métadonnées des imageries utilisées.....	68
Tableau 4.7 : Signature radiomique des lymphocytes T CD8.....	69
Tableau 4.8 : Évaluation de l'association entre le volume analysé et le score radiomique de l'infiltration lymphocytaires T CD8.....	69
Tableau 4.9 : Réponse objective et contrôle de la maladie après monothérapie anti-PD-1/anti-PD-L1, à 3 et 6 mois, en fonction du score radiomique avant traitement.....	72
Tableau 4.10 : Analyse multivariée de la survie globale dans la cohorte « immunothérapie ».....	72
Tableau 5.1 : Caractéristiques des patients de l'étude radioimmunothérapie	89
Tableau 5.2 : Caractéristiques des lésions analysées sur le scanner de référence	91
Tableau 5.3 : Paramètre de distribution du score radiomique initial et survie.....	96
Tableau 5.4 : Répartition des patients en fonction du profil de réponse globale, et de la réponse abscopale, en dehors du champ d'irradiation	101
Tableau 5.5 : Analyse univariée de la survie globale.....	103
Tableau 5.6 : Analyse univariée de la survie sans progression	104
Tableau 5.7 : Analyse multivariée de l'OS et de la PFS.....	105
Tableau 5.8 : Analyse multivariée de l'OS et de la PFS incluant le centre d'inclusion	105
Tableau 6.1 : Liste des études cliniques radiomiques publiées en rapport avec l'immunothérapie ou le microenvironnement immunitaire.	113
Tableau 6.2 : Cohortes de données disponibles pour les suites du projet.....	120

1 INTRODUCTION

1.1 CONTEXTE

Avec plus de 380 000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2018 en France, et 157 000 décès la même année, le cancer est un enjeu majeur de santé publique (1).

Les progrès récents de la recherche ont permis une meilleure compréhension de la biologie des cancers et des mécanismes oncogéniques à l'origine du développement et de la progression de la maladie. Il est maintenant reconnu qu'il n'existe pas « un cancer » mais plusieurs sous-types de cancers différents caractérisés par des anomalies biologiques particulières conférant aux cellules tumorales des propriétés de croissance ou d'interaction avec leur microenvironnement qui peuvent être différentes d'un individu à un autre, mais également au sein d'un même individu avec une hétérogénéité intra-tumorale et inter-lésionnelle (2). Avec l'amélioration des technologies, une caractérisation précise des tumeurs est possible permettant ainsi la détection de cibles thérapeutiques propres à un individu et la possibilité d'un traitement personnalisé dans le cadre d'une médecine dite de précision (3). Un portrait moléculaire d'une tumeur est classiquement possible par biopsie conventionnelle. Cependant, cette technique est invasive et ne permet d'analyser que la pièce prélevée, avec le risque de ne pas refléter toute l'information de la maladie du fait de limites techniques, ou de l'hétérogénéité tumorale (4).

En parallèle, l'imagerie médicale est devenue incontournable dans la prise en charge du patient, que ce soit au diagnostic, pour le bilan d'extension de la maladie ou le suivi. Différentes modalités d'imagerie comme la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par émission de positons (TEP) permettent une caractérisation anatomique, fonctionnelle et métabolique des lésions, de façon non invasive et répétable. Le développement des outils informatiques et de l'intelligence artificielle en médecine, permet d'entrevoir de nouvelles utilisations de l'imagerie.

L'imagerie médicale computationnelle appelée également radiomique est une discipline récente et extrêmement prometteuse (5). Elle consiste à traduire informatiquement les images en données quantitatives et d'en extraire de l'information non exploitable à l'œil nu,

potentiellement représentative de l'architecture des tissus sous-jacents et de leur composition biologique et cellulaire (5–7). Grâce à l'apprentissage automatique (« *machine learning* »), cette approche permet de développer des biomarqueurs apportant une aide à la décision médicale et permettant de mieux comprendre la biologie du cancer (8–10). Cette approche présente plusieurs avantages : (i) elle est non-invasive, (ii) elle permet d'évaluer la tumeur et son microenvironnement dans sa globalité, caractérisant ainsi son hétérogénéité spatiale, et (iii) peut être répétée dans le temps, permettant d'appréhender les modifications tout au long de l'histoire de la maladie et de la séquence thérapeutique. Ainsi, ces approches s'avèreraient particulièrement intéressantes dans une démarche de médecine de précision, d'autant plus dans les situations où les biomarqueurs « conventionnels » semblent mis à défaut, comme en immunothérapie.

Avec l'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI : *immune checkpoints inhibitor*), l'immunothérapie a profondément modifié la prise en charge de multiples cancers tels que les lymphomes (11), les mélanomes (12,13), les cancers pulmonaires (14), et rénaux (15), avec des résultats jusqu'alors inespérés chez des patients aux stades très avancés : de 10 à 40% de réponses tumorales objectives en fonction des types tumoraux, avec des réponses qui sont parfois très prolongées (16–18). Cependant, malgré des progrès thérapeutiques constants, la majorité des patients traités ne présentent pas de bénéfices de l'immunothérapie. Ainsi, l'identification de biomarqueurs innovants permettant de cibler les patients susceptibles de répondre à ces traitements est un enjeu majeur.

1.2 PROBLÉMATIQUE ACTUELLE - OBJECTIFS DE LA THÈSE

Plusieurs études ont montré que l'infiltration tumorale lymphocytaire préexistante, en particulier par les lymphocytes T CD8, était associée à la réponse aux anti-*programmed cell death protein* (PD)-1 et anti-*programmed cell death ligand 1* (PD-L1) (16,19–21).

Dans le cadre de cette thèse, l'objectif était d'évaluer dans quelle mesure une méthode radiomique permettait de prédire l'infiltration tumorale lymphocytaire T CD8, et si une telle signature était associée au phénotype immunitaire des tumeurs, et à la réponse clinique des patients traités par immunothérapie seule ou en association avec la radiothérapie.

Nous aborderons dans une première partie les mécanismes d'action des immunothérapies par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et les biomarqueurs actuellement validés ou explorés.

Dans une seconde partie, nous verrons les principes d'une analyse radiomique, depuis l'acquisition de l'imagerie, jusqu'au développement d'une signature par apprentissage automatique.

Nous présenterons dans une troisième partie l'application d'une approche radiomique pour le développement d'une signature de l'infiltration lymphocytaire T CD8 et son association avec le phénotype immunitaire tumoral ainsi que la réponse clinique de patients traités par immunothérapie.

Nous présenterons dans une quatrième partie le rationnel des combinaisons de radiothérapie et immunothérapie, puis nous évaluerons dans quelle mesure la signature radiomique précédemment développée peut permettre de prédire la réponse de patients traités par radioimmunothérapie et d'évaluer l'hétérogénéité spatiale de la maladie.

Enfin, nous discuterons des différentes perspectives et défis à relever avant de permettre avant une intégration en routine clinique de ces biomarqueurs d'imagerie pour la personnalisation des traitements.

2 INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

2.1 MÉCANISMES D'ACTION DES INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

2.1.1 SYSTÈME IMMUNITAIRE

L'immunothérapie a apporté un changement de paradigme dans les traitements contre le cancer, en ne ciblant pas directement les cellules tumorales, mais en stimulant les cellules immunitaires du patient afin qu'elles identifient mieux les cellules cancéreuses ou qu'elles soient plus efficaces pour les détruire.

Le système immunitaire, composé d'un ensemble de cellules articulées autour de différents tissus et organes, a un rôle de protection de l'organisme en identifiant, en maîtrisant et en détruisant les particules étrangères (comme les bactéries ou virus) et les cellules anormales, comme les cellules cancéreuses. Deux types de réponses immunitaires sont classiquement décrites :

- Une réponse immunitaire innée : immédiate, et transitoire, et non spécifique, faisant intervenir les barrières physiques comme la peau et les muqueuses, l'inflammation, les protéines du complément et les cellules de l'immunité innée représentées en particulier par les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes *natural killers* (NK).
- Une réponse immunitaire adaptative, un peu plus tardive, mais spécifique. C'est ce type de réponse qui est activée pour permettre une réponse efficace et potentiellement durable contre les cellules cancéreuses.

Schématiquement, une réponse immunitaire adaptative fait intervenir plusieurs étapes qui doivent se répéter sous forme d'un cycle pour être efficace (Figure 2.1) (22). Les antigènes tumoraux créés lors de l'oncogenèse sont libérés et captés par les cellules dendritiques (CD). Un signal danger doit être reconnu par les CD. Ces signaux dangers endogènes (DAMP : *danger associated molecular pattern*) peuvent correspondre à des cytokines pro-inflammatoires ou à des facteurs libérés par les cellules tumorales mourantes ou le microbiote intestinal (23).

Ces antigènes sont ensuite apprêtés et présentés par les CD matures, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), dans les organes lymphoïdes secondaires aux lymphocytes T via :

- le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) pour les lymphocytes T CD8 qui matureront en lymphocytes cytotoxiques, capables de tuer leurs cibles via la production de cytokines inflammatoires comme l'interféron gamma (IFN- γ)
- le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) pour les lymphocytes T CD4 qui se polariseront principalement en fonction de l'équilibre des cytokines du milieu en :
 - o lymphocytes T *helper* 1 (Th1) exprimant le facteur de transcription Tbet. Ils stimulent la réponse cytotoxique en produisant une vaste gamme de cytokines qui servent de médiateurs aux réponses immunitaires inflammatoires et effectrices. Elles facilitent également l'activation des lymphocytes T CD8 grâce à la production d'interleukine 2 (IL-2), les macrophages et les lymphocytes NK avec l'IFN- γ et le *tumor necrosis factor* (TNF).
 - o lymphocytes T régulateurs, (Treg) qui inhibent les réponses immunitaires. Ils sont caractérisés par l'expression du facteur de transcription *forkhead box P3* (FOXP3), l'absence d'expression de cytokines effectrices telles que IFN- γ et la production de cytokines inhibitrices telles que *transforming growth factor β* (TGF β), IL-10 et IL-35.

L'activation des lymphocytes naïfs en cellules effectrices nécessite cependant la présentation d'un deuxième signal de co-stimulation par les CPA (par exemple via le point de contrôle CDB8/B7.1) (Figure 2.3 et section 2.1.2) (24).

Ensuite, les lymphocytes T activés migrent et infiltrent la tumeur. Ils vont reconnaître les cellules tumorales et s'y fixer par l'interaction entre le récepteur antigénique des lymphocytes T (TCR), le CMH-I de la cellule tumorale et l'antigène correspondant pour pouvoir les détruire en l'absence de signal co-inhibiteur. Les cellules tumorales détruites relarguent leurs antigènes permettant de perpétuer le cycle de la réponse immunitaire.

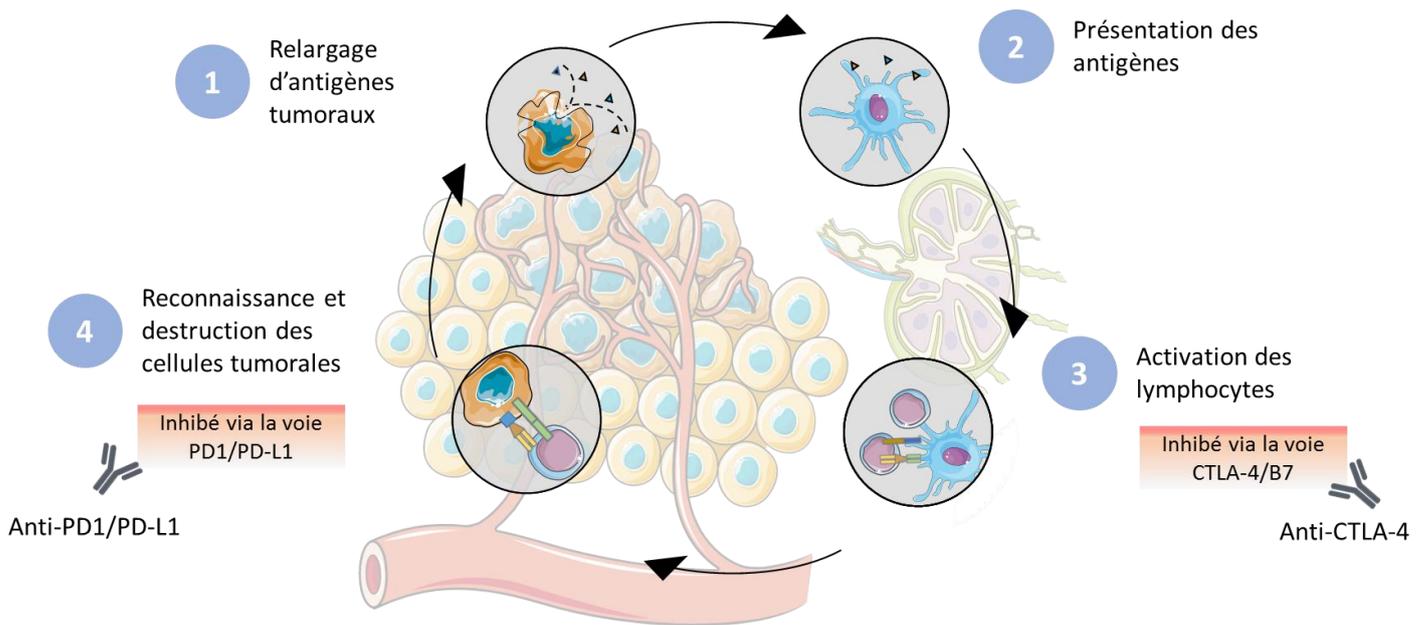


Figure 2.1 : Cycle cancer-immunité, adapté de Chen DS et Mellman I. Immunity. 2013 (22)

CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 ; PD-1 = programmed death 1, PD-L1 = programmed death-ligand 1.

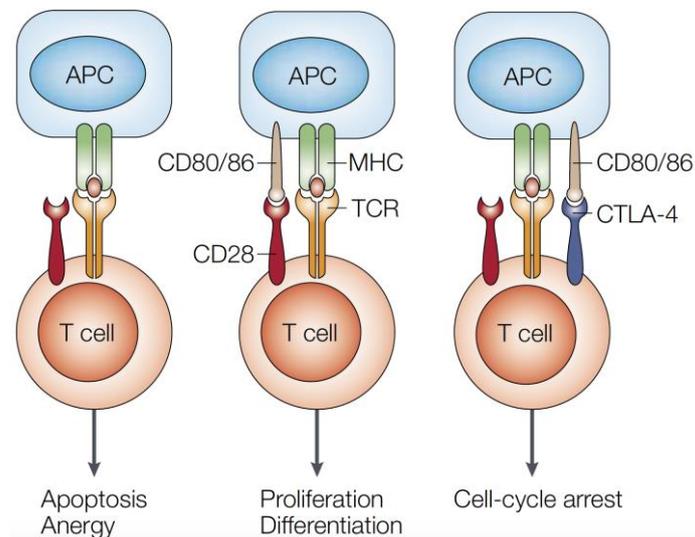


Figure 2.2 : Devenir des lymphocytes T en fonction des signaux de co-stimulation des cellules présentatrices d'antigènes, Alegre M *et al.* Nat Rev Immunol. 2001 (24)

APC = cellule présentatrice d'antigène.

2.1.2 POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

Les points de contrôle immunitaire sont les récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires évoquées précédemment, permettant la modulation de l'activation des cellules immunitaires afin de contrôler la durée et l'intensité de la réaction immune. Des récepteurs co-activateurs et co-inhibiteurs existent simultanément sur les cellules immunitaires, et un équilibre complexe entre les signaux de co-stimulation et les signaux inhibiteurs permet de déterminer l'activation ou non de la cellule immunitaire, afin de détruire le pathogène ou de réduire le risque d'auto-immunité (Figure 2.2 et Figure 2.3).

Les cellules tumorales sont capables de détourner les points de contrôle immunitaire en sur-exprimant les ligands des récepteurs inhibiteurs afin de se « camoufler » du système immunitaire. En oncologie, les principales voies ayant montré un intérêt clinique impliquaient les récepteurs *Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4* (CTLA-4) et PD-1 avec son ligand PD-L1.

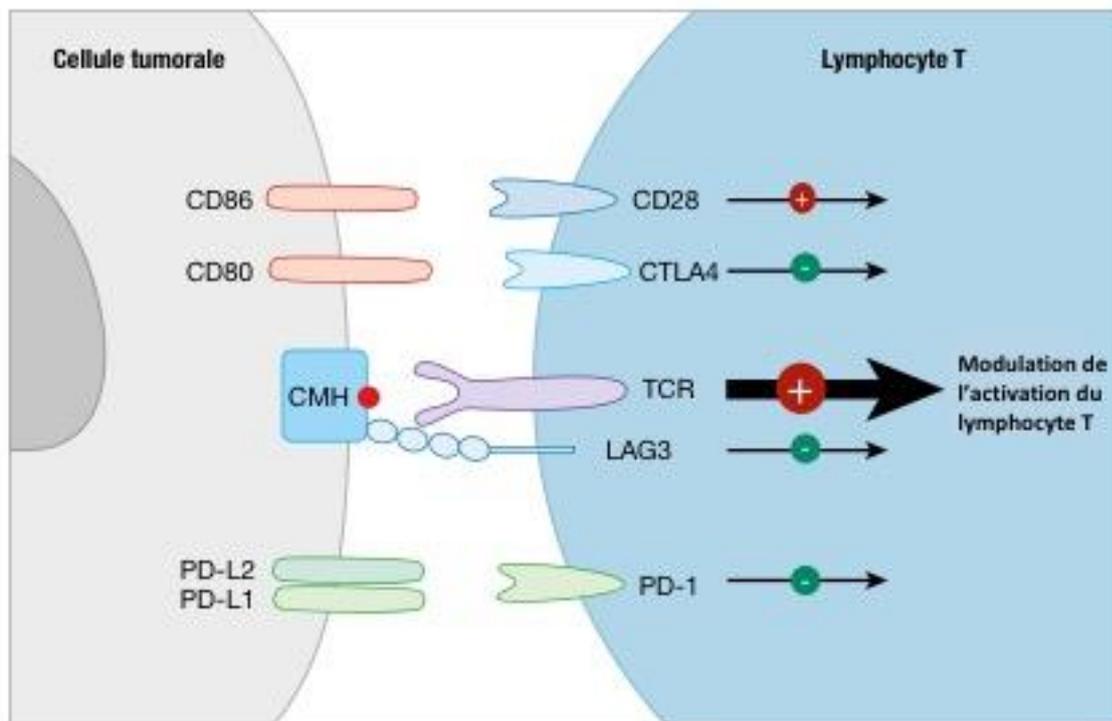


Figure 2.3 : Représentation schématique des principaux points de contrôle immunitaires entre une cellule tumorale et un lymphocyte T, Vuagnat P et Champiat S, MCED. 2018 (25)

2.1.2.1 CTLA-4

Le CTLA-4 est exprimé au niveau de la surface des lymphocytes T CD8 mais surtout au niveau des lymphocytes T CD4 et Treg, lors de la présentation des antigènes tumoraux par les CPA dans les organes lymphoïdes secondaires (Figure 2.2). Sa production est proportionnelle à l'importance de la stimulation du TCR. Il contrebalance les effets du récepteur co-activateur CD28 avec qui il partage les mêmes ligands : CD80 (B7.1) et CD86 (B7.2), mais avec une plus grande affinité, entraînant une inhibition des lymphocytes (26).

2.1.2.2 PD-1/PD-L1

La voie du PD-1/PD-L1 intervient plus tardivement, au niveau des tissus périphériques. Son principal rôle est de limiter les risques d'auto-immunité au moment de la réponse inflammatoire dans les infections. Comme le CTLA-4, PD-1 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD8, CD4 et surtout Treg. Il possède deux ligands : PD-L1 et PD-L2 (26). PD-L1 est exprimé dans une large variété de types tumoraux, contrairement à B7.1 et B7.2. L'interaction entre PD-1 et PD-L1 au niveau des cellules tumorales provoque l'apoptose des lymphocytes T, limite l'expansion des cellules T et inhibe la production d'IL-2 et d'IFN- γ (27,28).

2.1.2.3 Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

L'utilisation d'anticorps dirigés contre ces principaux points de contrôles, les anti-CTLA-4, anti-PD1 ou anti-PD-L1, permet de restaurer les fonctions immunitaires en bloquant l'immunosuppression induite par la tumeur.

L'ipilimumab, un anti-CTLA-4, est ainsi devenu le premier traitement en 2010 à montrer un bénéfice en survie globale dans les mélanomes métastatiques dans un essai clinique randomisé de phase 3, avec une survie de 10 mois dans les bras traités par ipilimumab (seul et avec un vaccin peptidique, le gp100), versus 6,4 mois dans le bras traité par le vaccin peptidique seul (hazard ratio (HR) = 0,68 ; $p < 0,001$) (29). Mais surtout, des réponses prolongées sont observées dans le groupe ipilimumab, avec 18 % des patients présentant une survie de plus de deux ans (contre 5 % des patients dans le groupe vaccin peptidique seul). Cependant les toxicités étaient relativement fréquentes, avec des toxicités graves chez 10 à 20 % des patients

(29,30). À noter que le profil de toxicité était complètement différent de celui des chimiothérapies, avec des manifestations d'ordre immunologique (31).

Un traitement par anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1, ciblant la voie PD-1/PD-L1, s'est avéré plus efficace et mieux toléré qu'un traitement par anti-CTLA-4 (32–37). De plus, le spectre d'activité était très large, contrairement aux thérapies conventionnelles, avec des réponses observées dans de nombreux types tumoraux. Cela suggère pour l'immunothérapie une activité qui dépend plutôt du mécanisme de résistance de la cellule tumorale envers le système immunitaire, que du type tumoral. Les lymphomes de Hodgkin et les mélanomes font partie des tumeurs avec les meilleurs taux de réponse (environ 60 et 40 % de répondeurs respectivement) (12,38–40) alors que les autres tumeurs ont une réponse relativement faible (entre 10 et 40 %) (Figure 2.4). Néanmoins, les répondeurs à ces traitements ont tendance à présenter des réponses prolongées, avec des réponses qui pouvaient perdurer malgré l'arrêt des traitements (pour toxicité par exemple), illustrant l'effet mémoire de ces traitements (26). Ainsi, l'identification des biomarqueurs de réponse aux ICI représente un enjeu important pour permettre une médecine de précision en immunothérapie, et pour mieux comprendre et déjouer les mécanismes de résistance.

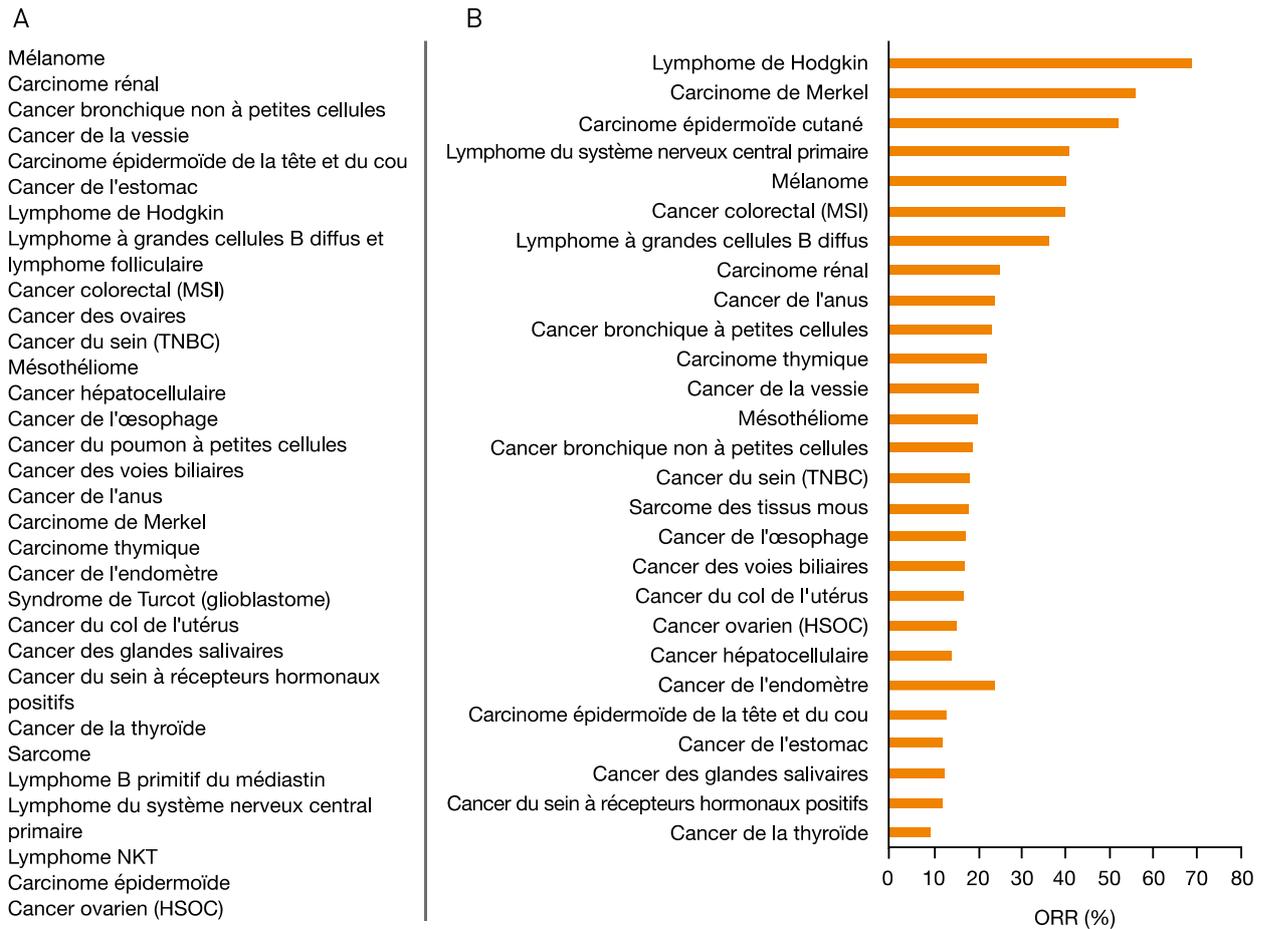


Figure 2.4 : Spectre d'activité des anti-PD-1/PD-L1, d'après Hirsch L et al, Br J Cancer 2019 (41)

(A) Tumeurs pour lesquels a été rapporté un bénéfice clinique aux anti-PD-1/PD-L1. (B) Taux de réponse objectif (ORR) rapporté.

2.2 BIOMARQUEURS DE RÉPONSE

2.2.1 CONTEXTE ET RATIONNEL

L'importance d'une sélection efficace des patients basée sur des biomarqueurs a été soulignée dans différents essais cliniques. Par exemple, dans les cancers broncho-pulmonaires non à petite cellule (CBNPC) en première ligne métastatique, alors que les essais de phase I/II étaient tout aussi prometteurs concernant deux anti-PD-1 (pembrolizumab et nivolumab (42,43)), la phase III n'était positive que pour le pembrolizumab (KEYNOTE 024 (14)) et négative pour le nivolumab (CheckMate 026 (44)). Les différences dans les tests utilisés et dans le seuil d'expression de PD-L1 (clone 22C3 et seuil de 50 % pour le pembrolizumab vs. clone 28-8 et seuil de 5 % avec le nivolumab) pourraient avoir contribué aux résultats discordants entre les essais (45). De plus, bien que les anti-PD-1/PD-L1 soient relativement bien tolérés avec moins de 5 % de toxicités sévères (asthénie, éruption cutanée, diarrhées, dysthyroïdies en principalement), les patients peuvent parfois développer des maladies inflammatoires sévères (pneumopathies, colites, hépatites) et des réponses atypiques sans facteur prédictif clairement identifié, et au pronostic parfois très défavorable (46–48). En effet, des hyperprogressions ont été décrites chez environ 10 % des patients traités par immunothérapie, correspondant à une accélération de la vitesse de progression de la maladie à l'initiation du traitement, en rupture par rapport à la cinétique naturelle de la maladie avant traitement (classiquement définie par une cinétique supérieure à 2 fois celle prévisible (46)) et représentatif d'un possible effet délétère de l'immunothérapie chez ces patients (49). D'autres profils de réponses atypiques ont été observées sous immunothérapie : les pseudo-progressions, correspondant à une progression initiale d'une lésion (généralement détectée à l'imagerie) suivie d'une diminution (moins de 10 % des patients) dont la difficulté est de les différencier des véritables progressions ; et les réponses dissociées, correspondant à la présence simultanée de lésions répondeuses et progressives sous traitement (entre 7,5 et 22 % des patients (50–52) dont le pronostic est encore discuté, mais semblait toutefois supérieur aux patients progressseurs dans le cas de CBNPC (50–52).

Une meilleure connaissance des mécanismes de résistances impliqués dans la tumeur et une identification des biomarqueurs de réponse ou de toxicité permettraient d'optimiser les

stratégies thérapeutiques et les combinaisons de traitement, d'améliorer le contrôle de la maladie, de réduire les effets secondaires et de minimiser les coûts des traitements (53,54).

2.2.2 LE MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

2.2.2.1 PD-L1

L'efficacité des traitements anti-PD-1/PD-L1 suppose l'expression de PD-L1, inhibant les lymphocytes T CD8 par l'activation de la voie PD-1/PD-L1. Ainsi, plusieurs tests compagnons ont été développés et approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour un usage clinique, comme le test PD-L1 IHC 22C3 pour le traitement par pembrolizumab des patients atteints de CBNPC (avec une expression de PD-L1 sur au moins 50% des cellules tumorales en première ligne, et au moins 1 % en seconde ligne) ou le Ventana PD-L1 SP142 pour l'atezolizumab dans les carcinomes urothéliaux (seuil d'au moins 5% sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur) ou les CBNPC (seuil d'au moins 50% sur les cellules tumorales, ou 10% sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur). Cependant, PD-L1 reste un prédicteur imparfait de la réponse aux ICI, avec des études contradictoires concernant l'existence d'une association entre l'expression de PD-L1 et la réponse aux ICI ou la survie globale (14,32,37,42,55,56), ou non (15,44,57). En plus des différences de tests et de seuils évoqués précédemment, l'hétérogénéité spatiale et temporelle de l'expression de PD-L1 peuvent expliquer les résultats discordants. En effet la lésion biopsiée peut ne pas être représentative de toute la lésion ou de toute la maladie, et l'expression de PD-L1 peut être secondairement induite par l'activation de voies de signalisation oncogénique comme la voie PI3K/AKT via la perte du gène *phosphatase and tensin homolog (PTEN)* (58). Par ailleurs, le type de cellule sur lequel PD-L1 est exprimé a également une influence, avec par exemple un caractère prédictif de l'expression de PD-L1 des cellules immunitaires infiltrant la tumeur seulement (et non des cellules tumorales) dans des cohortes indépendantes de patients atteints de mélanomes et de carcinomes urothéliaux traités par anti-PD1 ou anti-PD-L1 (19,37,59).

Une méta-analyse conduite sur 4174 patients présentant différentes tumeurs solides avancées ou métastatiques et issus de 8 essais randomisés a montré que les ICI étaient associés à une meilleure survie par rapport aux traitements conventionnels, que ce soit pour les patients

avec des tumeurs PD-L1 positives (HR = 0,66 ; IC95 % [0,59 ; 0,74]), ou PD-L1 négatives (HR = 0,80 ; IC95 % [0,71 ; 0,9]) (60). Bien que l'expression de PD-L1 était associée à un bénéfice en survie plus important qu'en l'absence de PD-L1 ($p = 0,02$), ces résultats suggèrent que l'expression de PD-L1 n'est pas un biomarqueur suffisant à lui seul pour sélectionner les patients susceptibles de répondre au traitement.

2.2.2.2 L'infiltration tumorale lymphocytaire

Plusieurs études cliniques ont montré que le profil de l'infiltration immunitaire tumorale et péri-tumorale préexistante est corrélé avec la réponse du patient aux ICI (16,19–21,61). Trois phénotypes immunitaires sont classiquement décrits : l'inflammation immunitaire, le désert immunitaire, et l'exclusion immunitaire (16) :

- Le phénotype d'inflammation immunitaire est caractérisé par la présence de lymphocytes T-CD4 et CD8 dans le parenchyme tumoral, à proximité des cellules tumorales, et classiquement d'une expression des points de contrôle immunitaire comme PD-L1 à la surface des cellules immunitaires et tumorales (62), évocateur d'une réponse immunitaire préexistante. Il a été associé à une meilleure réponse clinique aux anti-PD-1/PD-L1 (19,37,63), que ce soit dans les mélanomes (64), les cancers ovariens (65), les cancers colorectaux (66), ou ceux de la tête et du cou (67–69).
- Le phénotype de désert immunitaire est caractérisé par l'absence de lymphocytes T dans le stroma et le parenchyme de la tumeur, suggérant l'absence d'immunité anti-tumorale préexistante et était associé à une réponse faible aux anti-PD-1/PD-L1 (19,70,71).
- Le phénotype d'exclusion immunitaire est caractérisé par des cellules immunitaires ne pouvant pas pénétrer le parenchyme tumoral, et qui sont restreintes au stroma péri-tumoral (16,19,72). Après traitement par anti-PD-1/PD-L1, les lymphocytes T associés au stroma peuvent présenter des signes d'activation et de prolifération mais pas d'infiltration, et les réponses cliniques sont rares (16). Différents signaux responsables de l'exclusion ont été identifiés, comme l'activation de la voie de

signalisation Wnt/ β -caténine par la tumeur (73) ou l'activation de la voie du TGF β (59,74). Ainsi dans des modèles précliniques, le blocage de TGF β restaurait une susceptibilité aux anti-PD-1/PD-L1 (59,74).

À côté du phénotype de l'infiltration lymphocytaire, la densité et la diversité des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) ont également été explorées.

Une forte densité en TIL est un facteur connu pour être pronostic, même en dehors d'un traitement par immunothérapie (75). Dans les cancers colorectaux, l'Immunoscore évaluant la densité du CD3 (marqueur générique des lymphocytes T) et du CD8 en immunohistochimie (IHC) dans le centre et la périphérie de la tumeur, est un facteur pronostic fort des cancers colorectaux (76). Dans le cadre de traitement par immunothérapie, il a été rapporté que la densité des TIL évaluée par IHC au niveau de la marge d'invasion d'une tumeur, était plus fortement associée à la réponse anti-PD1 que la densité de l'infiltration centrale (63).

Concernant la diversité du répertoire des lymphocytes, il est attendu qu'une réponse efficace entraîne une multiplication de clones lymphocytaires T spécifiques d'un antigène tumoral. Elle peut être analysée en estimant la richesse des clones (c'est-à-dire le nombre unique de séquences de TCR) ou la clonalité (c'est-à-dire la distribution des séquences, une clonalité élevée étant le reflet de la distribution asymétrique, ou oligoclonale, avec des clones prédominants), dans le sang périphérique ou en intra-tumoral (77). Les résultats des études sont cependant disparates, avec des études retrouvant des associations positives avec le niveau de clonalité des TIL pré-thérapeutiques (63) ou post-thérapeutiques (78), alors que d'autres ne trouvaient une association qu'avec la clonalité des TIL en cours de traitement (77,79). D'autres encore ne montraient pas d'association avec la clonalité des TIL mais une association négative avec la clonalité des lymphocytes périphériques en cas de traitement par anti-CTLA-4 seulement (non retrouvé en cas de traitement par anti-PD-1) (80). Des études plus approfondies sont donc nécessaires.

2.2.2.3 Influence des autres cellules immunitaires du microenvironnement tumoral

D'autres cellules immunitaires du microenvironnement pourraient être intéressantes. En particulier, les macrophages associés à la tumeur (TAM) (81,82) et les cellules myéloïdes suppressives intra-tumorales (83) ou périphériques (84,85), ont été décrits comme des facteurs de mauvaise réponse aux ICI.

2.2.2.4 Signatures transcriptomiques de l'inflammation

L'analyse transcriptomique des tumeurs confirme l'importance de l'infiltration immunitaire. Par exemple, l'analyse du profil d'expression génique (GEP) de tumeurs de patients traités par pembrolizumab, retrouvait spontanément une forte présence de gènes de l'inflammation dont l'expression différait significativement entre les répondeurs et les non-répondeurs (86). Les auteurs ont ainsi développé une signature de 18 gènes de l'inflammation, comprenant des gènes reflétant une activité des lymphocytes T Th1 et CD8 cytotoxiques (dont des gènes de la voie de signalisation de l'IFN- γ , de l'activité cytolitique, de la présentation de l'antigène et de la migration des lymphocytes T). Cette signature a été validée dans plusieurs études successives composées de larges cohortes de cancers différents (87,88). D'autres signatures génomiques de l'inflammation composées de moins de gènes se sont révélées un peu moins intéressantes : dans l'essai de phase II POPLAR évaluant l'atezolizumab en seconde ligne chez des patients atteints de CBNPC, une signature Teff/IFN- γ de 8 gènes était associée à la survie globale (OS) mais pas à la survie sans progression (PFS) ou au taux de réponse objective (ORR) (89).

Une signature "Teff" de 3 gènes (*PD-L1*, *IFNG*, *CXCL9*) développée dans l'essai de phase III OAK avait montré une meilleure sensibilité que PD-L1 (SP142 IHC) pour prédire la PFS des patients (90). L'association de cette signature Teff avec la PFS était confirmée dans l'essai IMpower150, mais sa performance était finalement du même ordre que celui de PD-L1 (91).

Une autre étude a identifié une signature pré-thérapeutique regroupant 26 signatures transcriptomiques associées à une résistance aux anti-PD1 dans une cohorte de 28 patients atteints d'un mélanome (signature « IPRES » : *innate anti-PD-1 resistance*) (21). Cependant, cette signature n'était pas associée à la réponse au traitement anti-CTLA-4 ou anti-PD1 dans

deux autres cohortes indépendantes de mélanomes, soulignant l'intérêt des validations externes des signatures (77,92).

2.2.3 BIOMARQUEURS GÉNOMIQUES DE LA TUMEUR

2.2.3.1 Charge mutationnelle tumorale et néo-antigènes

Il semble que les meilleurs taux de réponses aux ICI passent par la reconnaissance par les lymphocytes T de néo-antigènes tumoraux, qui sont des antigènes spécifiques aux tumeurs provenant de mutations somatiques (93). Un nombre élevé de variants mononucléotidiques non synonymes (SNV : *single nucleotide variants*) – appelé également charge mutationnelle tumorale (TMB : *tumor mutational burden*) – pourrait augmenter les probabilités de générer des peptides immunogènes, ce qui corrèle avec l'observation de meilleures réponses dans les mélanomes et les CBNPC qui ont généralement des TMB élevées en raison des effets mutagènes de la lumière ultraviolette et de la fumée de cigarette (94). Ainsi, de nombreuses études montrent de façon robuste une association dans plusieurs types de cancers comme montré par une analyse des données publiées de 27 tumeurs (95) avec en particulier, les carcinomes urothéliaux (37), les CBNPC (18,78), les cancers du poumon à petites cellules (96) et les mélanomes (21,77,97). L'étude KEYNOTE-158 regroupant 10 cohortes de patients traités par pembrolizumab, avait analysé de façon prospective la TMB chez 790 patients. Parmi eux, 102 (13%) avaient des tumeurs identifiées comme TMB-élevée (TMB supérieure ou égale à 10 mutations par mégabase (Mb)). Le taux de réponse globale chez ces patients était de 29% (IC95 % [21 ; 39]) contre 6% chez les patients avec une TMB inférieure à 10 mutations/Mb). Sur la base de ces résultats, la FDA a récemment approuvé en juin 2020 son utilisation comme test compagnon pour le traitement par pembrolizumab des patients atteints de tumeur solide, en échec de traitement et en l'absence d'alternative thérapeutique, quel que soit le type tumoral (98,99).

On notera toutefois que la TMB ne semblait pas associée à la réponse des ICI dans certaines situations particulières : les patients atteints de cancer rénal à cellules claires (83), ou de carcinome épidermoïde de la tête et du cou lié au papillomavirus humain (HPV) (100), ou d'un mélanome pré-exposé aux anti-PD-1 (77). Il semblerait également que les mutations provoquées par des altérations du nombre de copie (cancers du pancréas, et cancers du sein)

ne soient pas associées à l'infiltration immunitaire, contrairement aux tumeurs présentant des mutations récurrentes (101).

Une autre stratégie consiste à quantifier la charge néoantigénique elle-même, grâce à la modélisation bio-informatique et des algorithmes d'apprentissage. Cependant, ces modèles se concentrent principalement sur la prédiction de la liaison entre le CMH-I et le peptide, et non sur la liaison TCR – complexe peptide / CMH en raison de la trop grande diversité intra- et inter-individuelle des répertoires TCR (102). Cela peut expliquer le fait que la prédiction de la réponse aux ICI en utilisant la charge néo-antigénique n'est généralement pas supérieure à la TMB seule (103–107). L'hétérogénéité intra-tumorale peut également influencer l'immunogénicité des néo-antigènes, en fonction de la hiérarchie du néo-antigène dans la tumeur (mutation clonale (tumeur plutôt homogène) ou subclonale (tumeur hétérogène)). Ainsi, les néo-antigènes dérivés de mutations clonales pourraient induire des réponses immunitaires anti-tumorales plus efficaces que ceux issus de mutations subclonales (108).

2.2.3.2 Instabilité des microsatellites

Des mutations à l'origine de syndromes d'hypermutations génomiques sont également associées à une augmentation de néo-antigènes et à une meilleure réponse à l'immunothérapie. Un déficit dans le système de réparation des mésappariements (MMR : mismatch repair) à l'origine d'une instabilité des microsatellites (MSI-high), a été associé à une forte TMB avec en particulier des mutations de type insertion et délétion (indel) (109), une infiltration lymphocytaire CD8 importante (110) et des niveaux élevés de multiples molécules de points de contrôle immunitaire, dont PD-1, PD-L1, CTLA-4, *lymphocyte activating 3* (LAG3) et indoleamine 2,3-dioxygénase 1 (IDO1) une enzyme métabolique inhibitrice inductible par IFN- γ (62). Ainsi, il a été montré que ces tumeurs présentaient des forts taux de réponses aux ICI, quel que soit le type tumoral (109). Ces résultats ont permis l'approbation du nivolumab et du pembrolizumab par la FDA pour le traitement des cancers MSI-élevé, quel que soit l'histologie (111).

D'autres syndromes à l'origines d'hypermutations comme des altérations des voies de recombinaison homologue de la réparation de l'ADN avec BRCA 1/2 et les mutations de *POLE/D* qui code pour les ADN polymérase, sont également étudiés (112,113).

2.2.3.3 Indels et altérations du nombre de copies

Les mutations de type insertion et délétion (indel) sont également à l'origine de nombreux néoantigènes immunogéniques mais leur association avec la réponse aux ICI reste débattue. En particulier dans les cancers du rein à cellules claires, bien qu'ils présentent un fort taux d'indels et de bonnes réponses aux ICI malgré une TMB relativement modeste, il n'avait pas été mis en évidence de relation entre l'importance des mutations (SNV ou indels) et la réponse au traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 dans des études indépendantes (83,114). Dans les mélanomes, les indels étaient associées à la réponse aux anti-PD-1 et anti-CTLA-4, sans bénéfice sur la survie globale (115).

Les altérations du nombre de copies de gènes pourraient impacter négativement la réponse aux ICI (77,116) en interférant avec la présentation des néo-antigènes par les CMH (117) ou par la perte de gènes nécessaires à la réponse immunitaire, comme les gènes du système Human Leucocyte Antigen (HLA), qui résident sur le chromosome 6 classiquement supprimé.

2.2.3.4 Facteurs liés à l'hôte

La diversité génétique germinale de l'hôte peut également influencer la survie liée à l'ICI. L'hétérozygotie HLA de classe I est notamment associée à une augmentation de la survie, ce qui pourrait s'expliquer par une quantité accrue de néoantigènes présentés aux cellules T (118,119).

2.2.4 BIOMARQUEURS MINI- OU NON-INVASIFS

2.2.4.1 Biomarqueurs circulants

Des biomarqueurs accessibles par prélèvements sanguins ont l'avantage d'être simples et répétables de façon mini-invasive, bien que la relation avec l'infiltration tumorale puisse ne pas être tout à fait parfaite.

Un ratio neutrophiles sur lymphocytes (NLR) périphériques supérieur à 5 a été associé à une diminution de la PFS et de l'OS dans de multiples études évaluant des anti-CTLA-4 et des anti-PD1/PD-L1 dans un large éventail de types tumoraux (120–122).

Un taux absolu des lymphocytes périphériques de plus de 1 G/l a été associé à une meilleure OS et PFS dans une étude de 134 patients présentant un CBNPC traités par nivolumab (123). Cependant, dans une cohorte de 167 patients sélectionnés présentant diverses tumeurs solides, traités par anti-PD-1/PD-L1 dans le cadre d'essais de phase I, nous n'avons pas mis en évidence de différences de réponse et de survie globale à ce même seuil (124).

L'intégration du NLR avec le taux de lactate déshydrogénase (LDH) et d'albumine dans un score clinique (Gustave Roussy Immune Score (GRIm-Score)) a été associée à la réponse et au pronostic des patients traités par ICI dans des essais de phase I (125). Ce score a également été validé dans une étude indépendante de patients présentant un CBNPC traité en dehors d'un essai de phase I (126). Cette étude évaluait également le score pronostique du Royal Marsden Hospital (intégrant l'albumine, les LDH, et le nombre de site métastatiques), un autre score initialement créé pour la sélection de patients en phase 1, montrant également une association avec le pronostic des patients (126,127).

Toutefois, ces marqueurs ont également été associés au pronostic de patients non traités par immunothérapie et pourraient ainsi n'être que des biomarqueurs pronostiques généraux, et non prédictifs (128–130).

Le dosage de certaines cytokines a également été associé à la réponse des ICI, comme l'IL-8 dans les CBNPC et les mélanomes, et l'IL-6 dans les CBNPC. Cependant IL-2 et IFN- γ n'étaient pas associés à la réponse (131,132).

2.2.4.2 Microbiote intestinal

Plusieurs études ont montré une influence de la composition du microbiote intestinal dans la réponse des ICI dans différents types tumoraux chez l'homme (133–136). Le ratio entre les « bonnes » et les « mauvaises » bactéries pourraient permettre de stratifier les patients dans des études d'ICI (134). Le transfert des bactéries identifiées comme associées à la réponse chez des souris exemptes de germes ou traitées par antibiotiques a pu conférer une sensibilité aux ICI (137). Par ailleurs, ces résultats suggèrent que des modifications du microbiote par des traitements comme des antibiotiques ou des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pourraient avoir une influence sur la réponse aux ICI (133).

2.2.4.3 Imagerie

Récemment l'utilisation de l'imagerie s'est développée pour l'évaluation du pronostic et la prédiction de la réponse des patients traités par ICI.

Une approche d'imagerie computationnelle (ou radiomique) pourrait être particulièrement intéressante pour l'évaluation, à partir d'images médicales classiques, des différents éléments moléculaires, cellulaires et/ou tissulaires prédictifs de réponse aux ICI décrits précédemment (Chapitre 3).

Par ailleurs, des techniques avancées d'imagerie fonctionnelle par TEP utilisant pour traceurs des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 radio-marqués semblent également prometteuses pour évaluer l'hétérogénéité spatiale de l'expression de PD-1/PD-L1 et la réponse au traitement (138–140).

2.2.5 SYNTHÈSE

La recherche de biomarqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie est complexe et peu d'entre eux se sont montrés convaincants. La difficulté du développement de ces biomarqueurs réside en particulier dans le fait que l'interaction entre la tumeur et le système immunitaire du patient est un phénomène dynamique et complexe (141).

Toutefois, l'approbation récente des deux seules indications de traitement basé sur les résultats d'un biomarqueur (MSI et TMB) quel que soit le type histologique est un pas de plus vers une médecine de précision en immuno-oncologie, et confirme l'importance de l'intégration des données « omics » pour la caractérisation de la maladie du patient (111). Par ailleurs, la combinaison de différents biomarqueurs indépendants et leur suivi dynamique sera probablement la clé pour améliorer l'identification des patients potentiellement répondeurs (98,142).

Des outils non-invasifs comme l'imagerie, permettant d'intégrer les informations des données biologiques ou moléculaires, pourraient ainsi s'avérer particulièrement utiles afin d'apprécier les différences spatiales et les évolutions temporelles de ces phénomènes biologiques (5).

3 ANALYSE RADIOMIQUE

3.1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS

L'analyse d'image en oncologie repose principalement sur l'analyse de critères facilement quantifiable, en particulier la mesure des dimensions des lésions selon RECIST 1.1 et SUV en TEP.

Le processus de l'analyse en imagerie médicale computationnelle consiste en plusieurs étapes distinctes : acquisition et segmentation d'images, extraction des caractéristiques, apprentissage automatique (Figure 3.1).

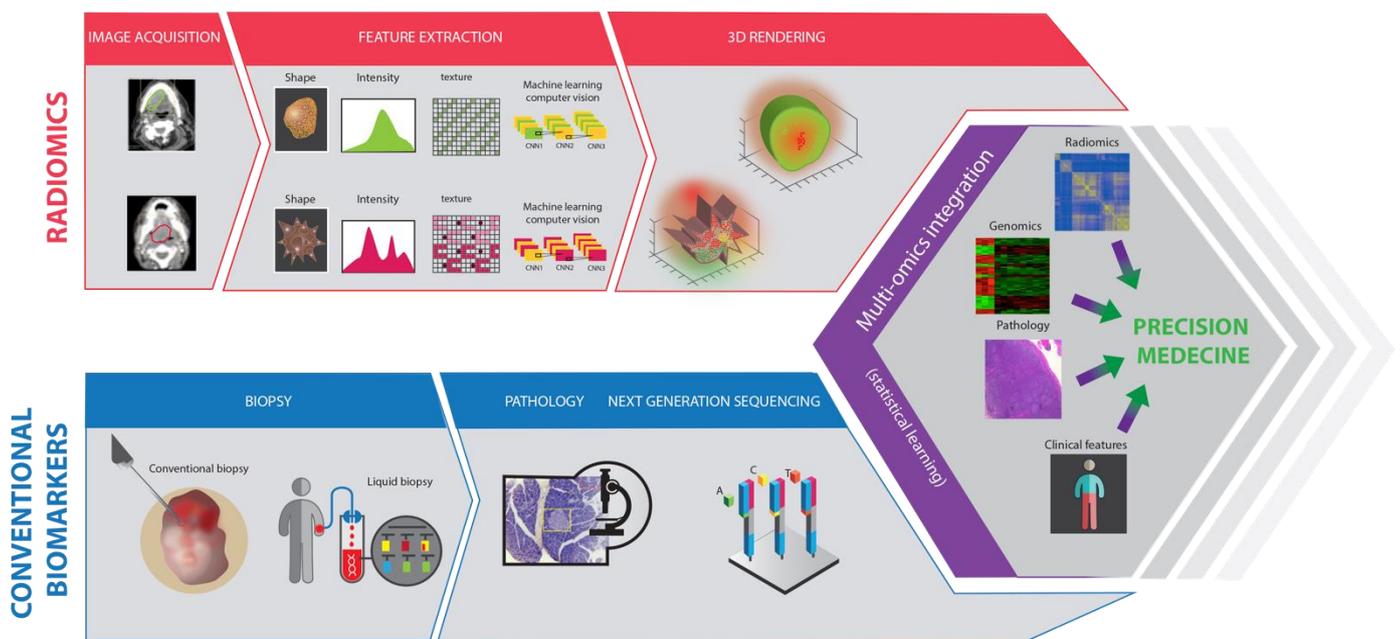


Figure 3.1 : Processus de l'analyse d'imagerie computationnelle (radiomique)

Acquisition de l'image et segmentation, extraction des caractéristiques d'imagerie ou index, et apprentissage automatique. L'analyse des données intègre les données de la clinique, de l'anatomo-pathologie, de la génomique en vue d'une médecine de précision

3.2 ACQUISITION ET SEGMENTATION D'IMAGES

La radiomique analyse quantitativement la répartition des intensités du signal d'une image dans une région ou un volume d'intérêt (ROI / VOI). Elle peut ainsi s'appliquer à différentes modalités d'imageries qui présentent chacune des avantages et des inconvénients. Tout d'abord, la résolution spatiale des images varie selon les modalités. Elle est égale à environ 1 mm pour le scanner et l'IRM, et 5 mm pour le TEP. De ce fait, les ROI trop petites (nodules infra-centimétriques par exemple) peuvent ne pas fournir d'informations suffisantes pour une analyse radiomique, alors que les ROI trop volumineuses peuvent être affectées par l'hétérogénéité des tumeurs (comme dans le cadre de tumeurs avec un centre nécrotique). Les mouvements du patient et de sa respiration pendant l'acquisition affectent également la qualité des images reconstruites, particulièrement sur un examen TEP qui dure plusieurs minutes, alors qu'un examen scanner est généralement acquis en quelques secondes. Ainsi, pour les premiers, l'acquisition représente un signal moyenné sur l'ensemble des positions de la tumeur, contre un seul temps pour le scanner. Finalement, pour une même modalité d'examen, les différents paramètres d'acquisition et de reconstruction peuvent varier considérablement, ce qui peut être à l'origine de variations de signal non dues aux effets biologiques étudiés (143–145). Ce dernier point est important à prendre en compte, en particulier lors d'études de cohortes rétrospectives afin de limiter les risques de biais. Sans protocole de standardisation des données, les études actuelles sont en effet souvent restreintes à de faibles nombres de patients pour lesquels des données homogènes ont été acquises. Une autre option consiste à considérer de très larges cohortes, moins sensibles aux variations liées aux paramètres d'acquisition et de reconstruction.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour définir les ROI à analyser. Les méthodes de segmentation automatique sont préférables pour la précision et la reproductibilité. Il a été prouvé que les variabilités inter- et intra-observateurs sont plus faibles grâce aux outils de segmentation automatique par rapport aux méthodes de délimitation semi-automatique ou manuelle (145–148). La reproductibilité de la segmentation est importante afin de diminuer une source de variabilité des index radiomiques extraites, bien qu'il soit surtout important que

ces caractéristiques extraites ne soient pas dépendantes de la variabilité à la segmentation (149).

Il existe plusieurs plateformes libres permettant de réaliser des contours automatiques et semi-automatiques, comme 3DSlicer (algorithme Growcut) (150). Les contours générés peuvent être sauvés sous différents formats pour leur analyse. Le DICOM-RTSTRUCT est un format simple et courant pour le transfert des données en radiothérapie, et contient des informations sur les images et les ROI (151). D'autres formats tels que Analyze (152) et NIfTI sont également utilisés (153).

3.3 EXTRACTION DES INDEX D'IMAGERIE

3.3.1 PRÉ-TRAITEMENT DES IMAGES

Les données brutes d'imagerie nécessitent un traitement préalable pour diminuer l'effet du bruit. Une étape facultative consiste à filtrer le signal contenu dans la ROI pour obtenir des images caractérisées par des résolutions spatiales différentes (lissage des images par filtres gaussiens par exemple), potentiellement utiles pour des analyses ultérieures (154). Une autre étape consiste en la discrétisation ou le rééchantillonnage des intensités du signal pour le calcul des index de second ordre. Il s'agit de diviser les valeurs continues potentiellement affectées aux voxels en plusieurs intervalles appelés « *bins* » (155,156). Cette discrétisation peut être soit absolue (taille de *bins* fixe – par exemple 10 unités-Hounsfield (UH) pour un scanner), soit relative (nombre de *bins* fixe pour une même étude mais dont la taille varie en fonction des valeurs minimale et maximale prises par la tumeur). Le choix de la méthode est crucial car les index extraits varient en conséquence (149,157). Plusieurs études ont montré qu'une discrétisation absolue permet d'extraire des index plus reproductibles et avait un potentiel discriminant plus important pour la caractérisation des tissus, avec l'avantage de ne pas dépendre du volume (155,156,158).

3.3.2 CARACTÉRISTIQUES D'IMAGERIE COMPUTATIONNELLE (OU INDEX RADIOMIQUES)

Les caractéristiques sont classiquement divisées en plusieurs catégories : 1) les index quantitatifs de forme, relatifs à la taille, la forme, le volume et la surface de la tumeur, 2) les index de premier ordre (ou index d'histogramme), étudiant la distribution des valeurs des voxels sans considérer les relations spatiales (ex : moyenne, médiane, minimum, maximum, kurtosis, asymétrie, entropie...) (159) (Figure 3.2), 3) les index de second ordre (ou index de texture), caractérisant les relations spatiales entre les voxels, principalement calculés à partir des matrices décrites par Haralick *et al.* (160) (ex : matrice de co-occurrence [*gray-level co-occurrence matrix*, GLCM], matrice des longueurs des séries homogènes (*gray-level run length matrix*, GLRLM) (161), matrice des longueurs des zones homogènes (*gray-level size zone matrix*, GLZLM) (162), matrice de différence de niveaux de gris (*neighborhood gray-level different matrix*, NGLDM) (163) (Figure 3.3). Des transformées de Fourier (164) et des filtres linéaires comme le filtre de Gabor (165) peuvent être utilisés à la fois dans l'étape de prétraitement et pour l'extraction de caractéristiques spatiales ou fréquentielles (166,167). Les caractéristiques extraites peuvent être globales (une valeur pour l'ensemble de la ROI) ou locales (une valeur par parcelle de la zone tumorale).

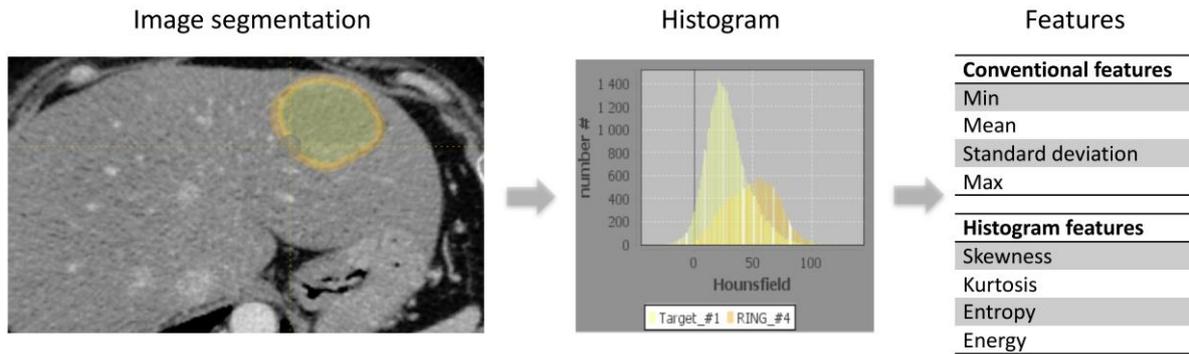


Figure 3.2 : Index radiomiques de premier ordre

Ils sont calculés à partir de l'intensité des voxels des volumes d'intérêts, sans prendre en compte leur distribution spatiale.

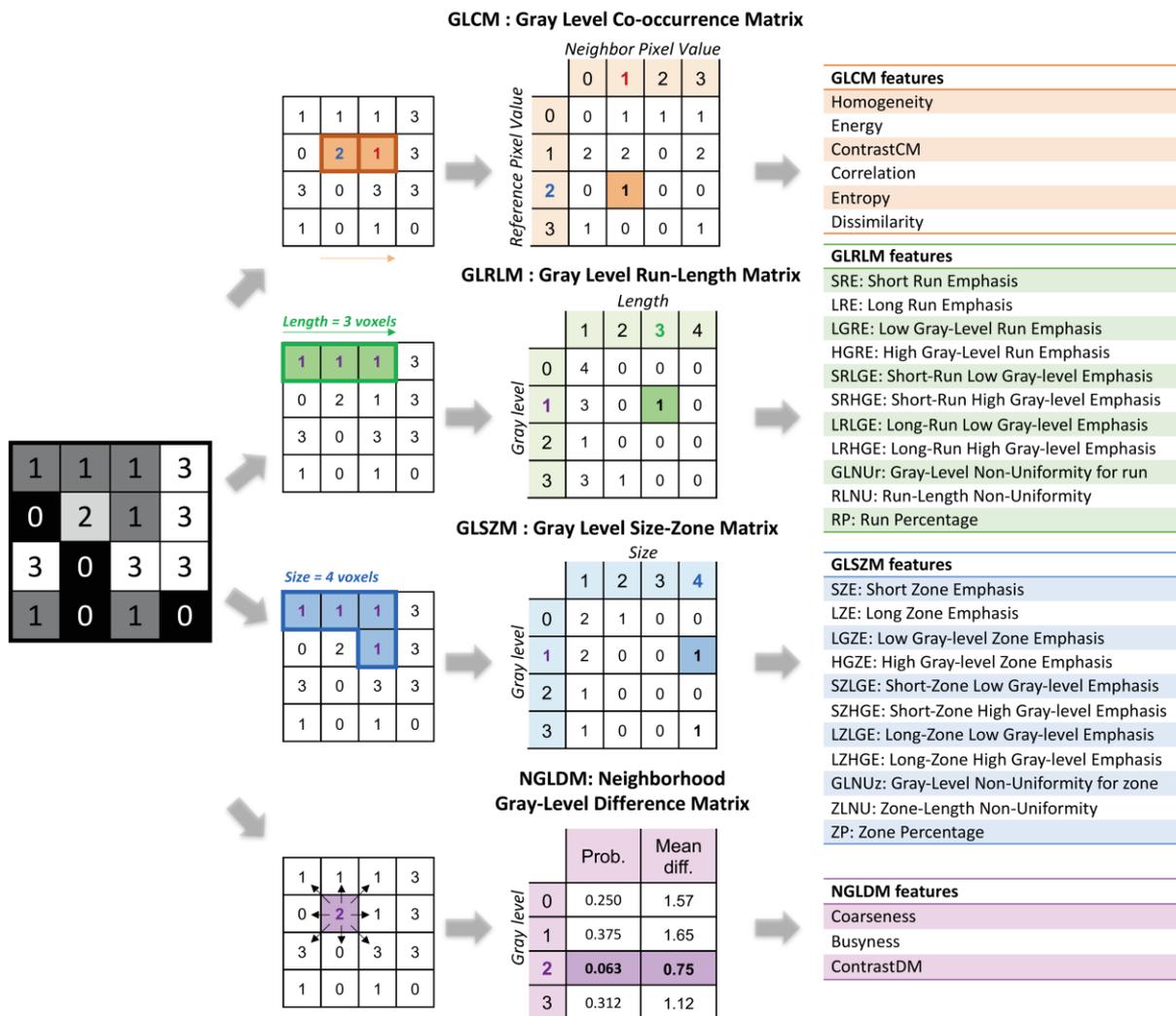


Figure 3.3 : Principes de calcul des index de second ordre (index de textures), adapté de Reuzé et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 (168)

GLCM et GLRLM sont calculés dans les 13 directions de l'espace pour une analyse en 3 dimensions.

3.4 APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE

3.4.1 IMPLICATIONS DE LA HAUTE DIMENSION DES VARIABLES RADIOMIQUES

L'imagerie médicale computationnelle intègre actuellement classiquement environ 50 à 500 caractéristiques quantitatives par patient (6,169), et certaines études vont jusqu'à 5000 caractéristiques (170). Leur nombre devrait encore augmenter, alors que le nombre de patients analysés est souvent largement inférieur. Cette situation de "malédiction de la dimension", classique dans le domaine des *omics* (génomique, protéomique...), conduit à une probabilité forte d'obtenir des résultats faussement positifs (171–173). Les ajustements pour les comparaisons multiples (correction de Bonferroni (174)) et le contrôle du taux de fausses découvertes (Benjamini-Hochberg (175)) sont des méthodes couramment utilisées pour en tenir compte. Le nombre important de variables entraîne aussi un risque de sur-apprentissage, se traduisant par un modèle parfait sur les données d'apprentissage mais sans aucune capacité de généralisation sur d'autres jeux de données. Ce risque peut être estimé par des méthodes de validation croisée pour l'apprentissage, et contrôlé par les méthodes de réduction de dimension (176). À noter que l'utilisation de bases de données *test-retest*, où deux acquisitions par patient sont réalisées à quelques minutes d'intervalle, peut permettre d'éliminer dans un premier temps les index qui se révèlent peu robustes dans le temps (146,177).

3.4.2 MÉTHODES DE RÉDUCTION DE DIMENSION

L'éventail des différentes méthodes est large mais peut être classé en deux grandes catégories : la sélection de variables et l'extraction de caractéristiques construites à partir des variables initiales.

La première catégorie ne conserve qu'un sous-ensemble de variables, classées selon un critère de performance, éliminant ainsi les variables non-pertinentes et redondantes. La sélection des variables peut être effectuée selon trois approches (Figure 3.4) :

- Approches « filtres » : la sélection des variables est réalisée dans une première étape de pré-traitement des données, indépendamment de la méthode d'apprentissage envisagée (par exemple, minimum Redundance Maximum Relevance [mRMR] (178), ReliefF (179)).
- Approches « wrapper » : la sélection des variables est aussi réalisée dans une première étape de pré-traitement des données, mais le score de performance des variables est optimisé pour l'algorithme d'apprentissage spécifiquement envisagé qui va par exemple chercher un compromis entre le nombre de variables éliminées et le taux de réussite de classification sur un sous-ensemble test. Ainsi les variables sont spécifiquement sélectionnées pour une méthode d'apprentissage, et pourraient être différentes si une autre méthode d'apprentissage était choisie. (par exemple, régression pas à pas descendante , ascendante ou stepwise, fonctionnant par éliminations et/ou ajouts successifs de variables (180,181)).
- Approches « intégrées » : la sélection des variables et l'algorithme d'apprentissage sont combinés en un seul problème mathématique (par exemple, régression linéaires régularisées Ridge, Lasso, ElasticNet (182)).

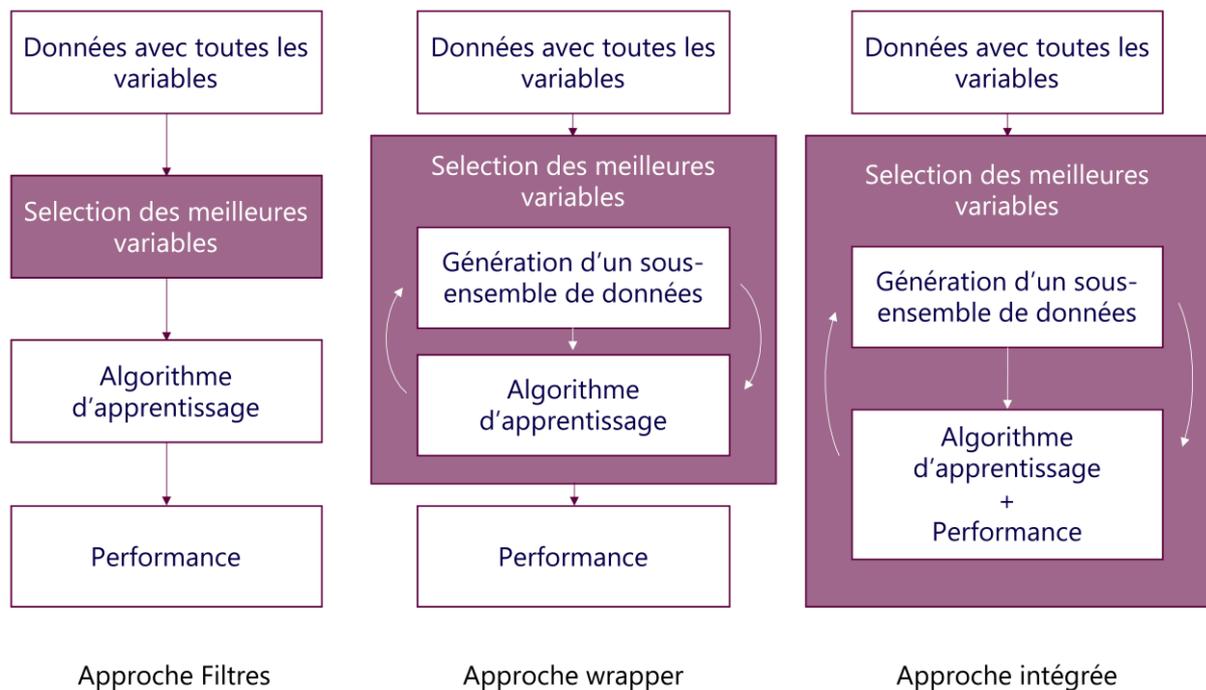


Figure 3.4 : Algorithmes de sélection de variables

La deuxième catégorie de réduction de dimension utilise toute l'information de la base de données initiale pour la compresser et produire de nouvelles caractéristiques projetées dans un espace de dimensions plus petites, mais qui ne sont pas interprétables en tant que tel (par exemple, méthodes linéaires : analyse en composantes principales, analyse discriminante linéaire de Fisher (183), méthodes non linéaires : Isomap (184), plongement localement linéaire - *Locally Linear Embedded (LLE)* (185), réseaux de neurones auto-encodeurs (186)...).

3.4.3 APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE SUPERVISÉ ET NON SUPERVISÉ

Les approches d'apprentissage automatique les plus fréquentes sont les méthodes d'apprentissage supervisé (Figure 3.5). L'algorithme cherche à prédire une variable explicite dite variable de sortie (variable catégorielle pour les tâches de classification : bénin vs. malin, ou continue pour les tâches de régression : survie par exemple) à partir de variables d'entrées. Il est classiquement entraîné sur un premier jeu de données (*training set*), optimisé sur un deuxième jeu de données (*validation set*) et validé sur un troisième (*test set*) qui doit être indépendant du premier (187). Des méthodes de partition du jeu de données initial ou de validation croisée sont souvent utilisées lorsqu'une cohorte indépendante n'est pas disponible,

mais l'interprétation des résultats doit être très prudente (188). Les modèles de régression (176), les forêts aléatoires (189–194), les machines à vecteurs de support – *support vector machine (SVM)* (176,195,196) et plus récemment les réseaux de neurones profonds (197) semblent prometteurs dans le domaine de l'imagerie médicale computationnelle.

Les méthodes non supervisées n'utilisent pas de variable de sortie prédéfinie. Brièvement, leur objectif est de modéliser la structure sous-jacente des données pour en apprendre plus d'information. Il n'y a pas de « bonne réponse » sur laquelle entrainer le modèle. Ce sont les méthodes de partition de données – *clustering*, et les méthodes d'apprentissage des règles d'associations (198).

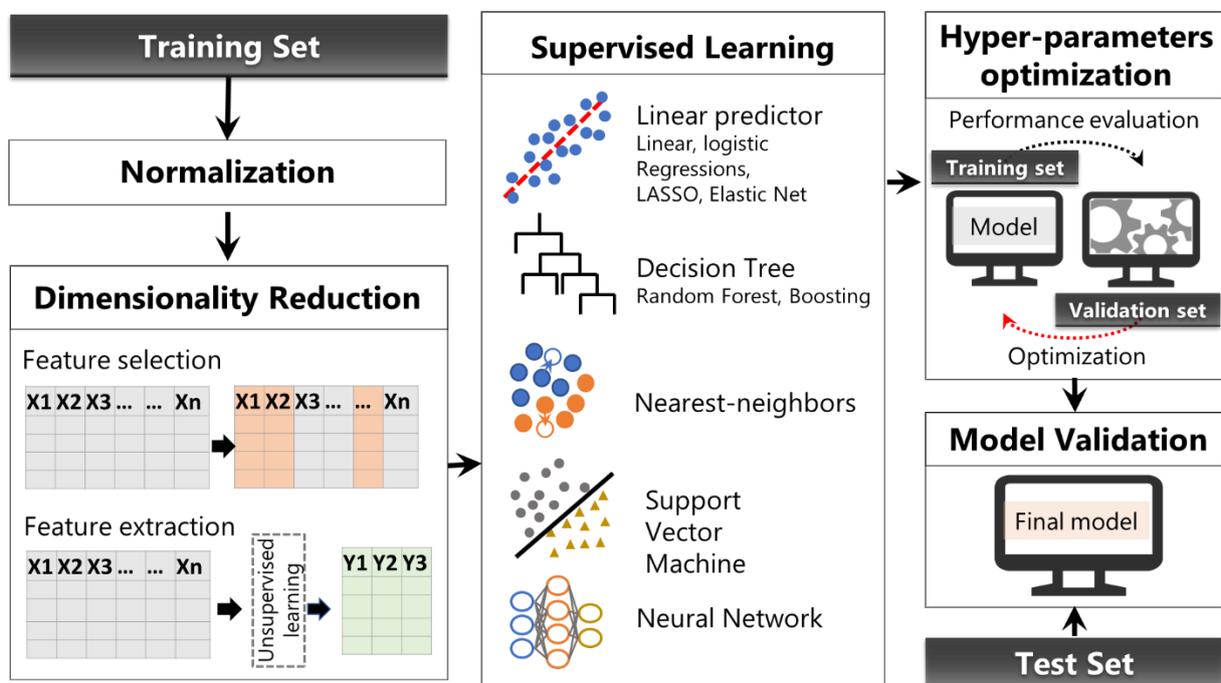


Figure 3.5 : Entraînement et validation d'un modèle par apprentissage automatique

Après application de normalisation des variables et réduction de dimensions, différents algorithmes d'apprentissage supervisés peuvent être entraînés sur un jeu de données d'entraînement, et optimisé dans un jeu de données de validation. La généralisabilité du modèle final doit être évalué dans un dernier jeu de données indépendant (jeu de test).

3.4.4 APPRENTISSAGE PROFOND – DEEP LEARNING

L'apprentissage profond fait référence à des méthodes avancées d'apprentissage automatique organisées en plusieurs couches, pour extraire des représentations des données sur de multiples niveaux, et dont les couches ne sont pas prédéfinies par l'utilisateur mais apprises directement depuis les données par l'algorithme, mimant ainsi le fonctionnement neuronal humain (199). Ces méthodes récentes se sont montrées prometteuses dans chacune des étapes de l'apprentissage précédemment décrites.

Dans le domaine de l'imagerie médicale computationnelle, des méthodes de réseaux de neurones convolutifs profonds (CNN) (200) ou d'auto-encodeurs (201) se sont révélées performantes pour l'apprentissage hiérarchique non supervisé de caractéristiques d'imagerie de plus en plus complexes directement à partir de données brutes de l'image, permettant ainsi de « découvrir » les caractéristiques pertinentes, au lieu d'extraire des caractéristiques définies *a priori* par l'utilisateur. Une sélection de variables peut être réalisée de façon intégrée avec l'apprentissage des caractéristiques, et ce, à la fois sur les données brutes et sur les caractéristiques apprises. De même, la classification supervisée peut aussi s'intégrer dans une même architecture avec les deux précédentes étapes pour optimiser et automatiser le processus (201,202). Des études ont comparé les méthodes d'imagerie computationnelle « classiques » multi-étapes avec les méthodes d'apprentissage profond, et ont montré un meilleur pouvoir de classification et de prédiction de la mortalité avec les méthodes d'apprentissage profond dans le cas de nodules pulmonaires (202) ou de mammographies de dépistage du cancer du sein (201).

3.4.5 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES RADIOMIQUES

De nombreux risques de biais sont possibles dans les études radiomiques, que ce soit aux étapes d'acquisition et pré-traitement des images, de délinéation, d'extraction et de sélection des index radiomiques, de l'apprentissage automatique ou de la validation clinique (203,204).

Par exemple, une signature radiomique composée de quatre index de texture permettant de prédire le pronostic des patients présentant un cancer du poumon ou un cancer de la sphère ORL (oto-rhino-laryngée), avait initialement été développée en 2014 par Aerts et al (6), et avait été validée dans plusieurs études successives, indépendantes (205,206). Cependant il a été montré par la suite que cette signature reflétait en fait la taille tumorale, et que les index retenus dans la signature n'apportaient pas plus d'information pour le pronostic (203).

Ainsi, de plus en plus d'initiatives et de recommandations sont émises afin de s'assurer de la qualité et de la validité méthodologique de ces études radiomiques. On peut citer par exemple un score de qualité (Radiomic Quality Score) qui permet à l'aide d'une check-list composée de 16 points, d'évaluer les divers aspects techniques, statistiques et la validité clinique de la méthode d'analyse radiomique (207), et une initiative d'homogénéisation des pratiques et de standardisation des index radiomiques extraits permettant d'augmenter la reproductibilité et la comparaison des logiciels et des études (208).

4 INFILTRATION TUMORALE LYMPHOCYTAIRE T CD8 ET RADIOMIQUE

4.1 CONTEXTE

Nous avons vu précédemment dans quelle mesure le microenvironnement tumoral et en particulier l'infiltration lymphocytaire T CD8 jouait un rôle important dans la réponse anti-tumorale, et en particulier en immunothérapie. Ainsi, l'évaluation de l'infiltrat immunitaire tumoral par imagerie médicale computationnelle semble être une piste prometteuse pour la recherche de nouveaux marqueurs d'efficacité de ces immunothérapies.

Au moment de la publication de ce premier travail, aucune étude radiomique n'avait été conduite chez des patients traités par immunothérapie, mais quatre études avaient évalué l'imagerie comme biomarqueur de l'infiltration immunitaire ou des voies de signalisation immunitaire (209–212). Parmi elles, deux étudiaient l'imagerie scanner (209,211).

Grossmann *et al.* avaient analysé deux cohortes indépendantes de 262 et 89 patients avec un cancer du poumon opéré afin de déterminer les associations entre les index radiomiques et les voies de signalisation moléculaire sous-jacentes (211). Par des méthodes de *biclustering*, ils avaient ainsi identifié trois *clusters* composés de 58, 8 et 32 index radiomiques, associés respectivement à 5, 30 et 27 voies de signalisations moléculaires liées au système immunitaire ou p53 (AUC entre 0,64 et 0,69 dans la cohorte de validation). Ils avaient ensuite effectué une coloration immunohistochimique de l'antigène CD3 sur 22 tumeurs dont l'infiltration immunitaire était prédite comme faible ou élevée selon l'index radiomique issus des trois *clusters* précédents qui était le plus associé à la voie inhibitrice du CTLA-4. Ils ont mis en évidence une association significative entre cet index radiomique et la quantification anatomopathologique (test de Wilcoxon unilatéral, $p = 0,008$). Cependant, la sélection de l'index radiomique en fonction de son association *a posteriori* avec la voie du CTLA-4 impose une interprétation prudente de ces résultats du fait du risque important de biais de confusion, d'autant que la voie du CTLA-4 ne faisait pas partie des voies de signalisations moléculaires immunitaires qui étaient associés aux clusters radiomiques décrits précédemment, et qu'il n'y a donc pas de cohorte de validation (ni de test) à cette analyse. Tang *et al.* ont utilisé une

méthode d'apprentissage automatique non supervisé pour identifier une signature composée de quatre index radiomiques chez des patients atteints d'un cancer du poumon opérés (209). Cette signature séparait les patients en quatre clusters (A à D) en fonction de leur expression de PD-L1 et de l'infiltration lymphocytaire tumorale (évaluée par le CD3 en immunohistochimie) : PD-L1^{haut}TIL^{haut} (A), PD-L1^{bas}TIL^{bas} (B), PD-L1^{haut}TIL^{bas} (C), PD-L1^{bas}TIL^{haut} (D). Ces groupes étaient associés à la survie globale dans les cohortes d'entraînement (OS à 5 ans : 61 %, 41 %, 50 % et 91 % pour A à D, respectivement, $p = 0,04$) et de validation (OS à 5 ans : 55 %, 72 %, 75 % et 86 % pour A à D, respectivement, $p = 0,002$). Il est intéressant de noter que le groupe D présentait la plus faible proportion de cellules tumorales PD-L1+ et la plus forte proportion de lymphocytes T CD3.

Ces études, préliminaires pour la plupart, ont ainsi montré le potentiel de la radiomique pour l'évaluation de l'infiltration tumorale lymphocytaire.

L'objectif de notre étude était de développer une signature radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 et d'évaluer sa capacité à prédire les résultats des patients traités avec des anti-PD-1/PD-L1 (213).

4.2 MÉTHODOLOGIE

4.2.1 JEUX DE DONNÉES

Quatre cohortes indépendantes de patients âgés de plus de 18 ans atteints de tumeurs solides ont été utilisées pour l'analyse radiomique (Figure 4.1), dont trois étaient constituées de patients traités à Gustave Roussy, et une provenait de bases de données publiques *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) (<https://cancergenome.nih.gov/>) et *The Cancer Imaging Archive* (TCIA) (<http://www.cancerimagingarchive.net/>).

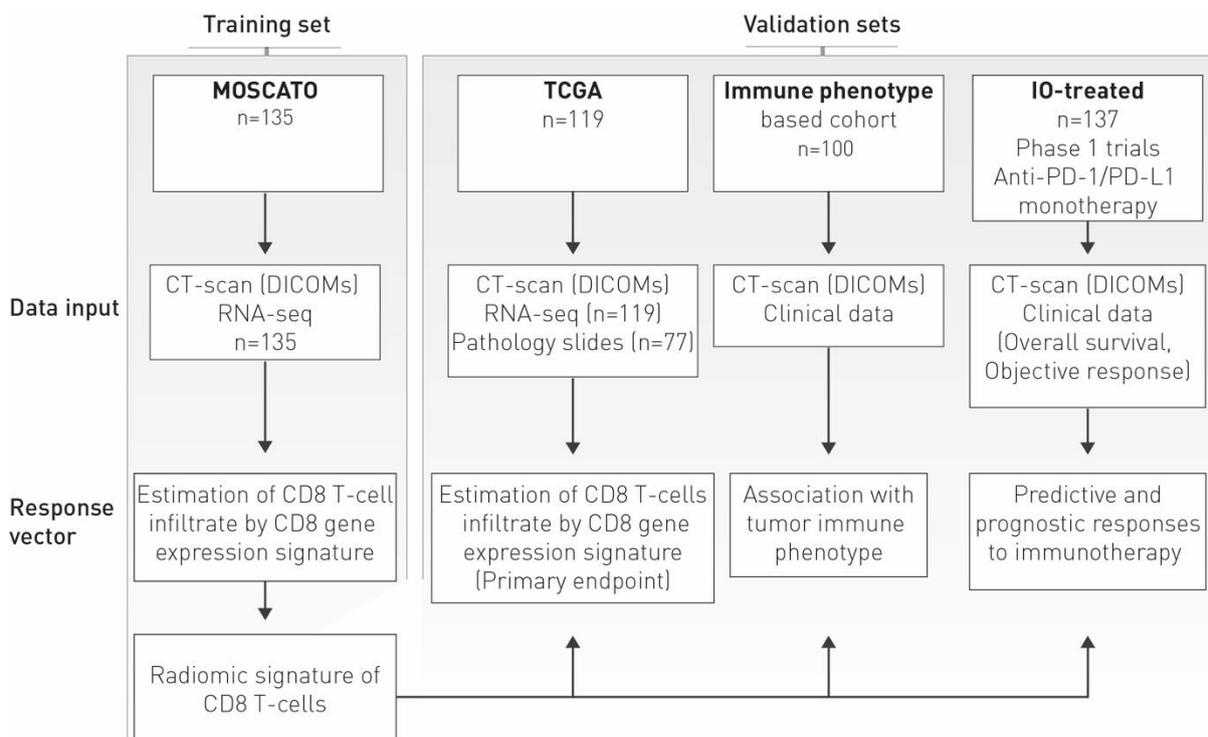


Figure 4.1 : Description des cohortes d'entraînement et de validations

Le jeu de données MOSCATO est constitué des données de patients ayant participé à l'essai clinique de médecine de précision (3) et a été utilisé pour entraîner la signature radiomique. Trois cohortes ont été utilisées pour la validation. Le jeu de données TCGA comprenait des données ARN, des données d'imagerie scanographique et de lames anatomopathologiques. La cohorte « phénotype immunitaire » contenait des tumeurs étiquetées de désert immunitaire, ou d'inflammation. Le jeu de données « Immunothérapie » (*IO-treated*) était constitué de patients inclus dans des essais de phase 1 de monothérapie anti-PD-1/PD-L1.

4.2.1.1 Cohorte d'entraînement

Le jeu de données utilisé pour entraîner la signature radiomique des cellules T CD8 était constitué de patients de l'essai prospectif MOSCATO (NCT01566019) où des données d'expression génétique ont été obtenues par biopsies radioguidées (3). Les données de séquençage ARN (RNA-seq) permettaient ainsi la quantification des lymphocytes T CD8. L'imagerie CT disponible a permis l'analyse radiomique des lésions biopsiées correspondantes.

4.2.1.2 Cohorte de validation

Trois cohortes différentes ont été utilisées pour évaluer la validité de la signature radiomique.

La cohorte du TCGA comprenait des patients pour lesquels nous disposions de données d'imagerie préopératoire de référence avec les normes de qualité requises et les données transcriptomiques correspondantes (Figure 4.2) (214,215). Cinq collections ont été utilisées : carcinome épidermoïde de la tête et du cou (TCGA-HNSC), carcinome épidermoïde du poumon (TCGA-LUSC), adénocarcinome du poumon (TCGA-LUAD), carcinome hépatocellulaire (TCGA-LIHC) et carcinome endothélial de la vessie (TCGA-BLCA). Cette cohorte a été utilisée pour valider l'association de la signature radiomique avec l'expression lymphocytaire T CD8.

La cohorte « immuno-phénotype » était constituée de patients sélectionnés au hasard depuis la base de données de notre institut, et atteints de tumeurs considérées comme présentant une inflammation immunitaire ou un désert immunitaire (les deux phénotypes immunitaires tumoraux extrêmes), indépendamment du traitement administré. Les tumeurs avec inflammation immunitaire correspondaient aux cancers connus pour être sensibles à l'immunothérapie (lymphome, mélanome, cancer du poumon, de la vessie, du rein et cancers avec instabilité des microsatellites (MSI+)). Les VOI correspondaient aux tumeurs primitives ou aux adénopathies. Les tumeurs avec désert immunitaire correspondaient aux tumeurs connues pour présenter une faible infiltration lymphocytaire (carcinome adénoïde kystique (216), tumeurs neuroendocrines de bas grade (217) et léiomyome utérin (218)). Ce jeu de données a été utilisé pour évaluer l'association de la signature radiomique avec le phénotype immunitaire des tumeurs.

La cohorte « Immunothérapie » était composée de patients inclus de façon consécutive dans cinq essais d'immunothérapie de phase I (anti-PD-1/PD-L1 en monothérapie) à Gustave Roussy (NCT01375842, NCT01358721, NCT01295827, NCT02054806, NCT01693562). Elle avait fait l'objet d'analyses cliniques dans des études précédentes (46,124). Cette cohorte a été utilisée pour évaluer l'association de la signature radiomique appliquée sur le scanner pré-immunothérapie, avec la réponse clinique du patient selon les critères RECIST version 1.1, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS).

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'établissement et a été conduite conformément aux règles éthiques en vigueur, à la déclaration d'Helsinki de 1964 et de ses amendements ultérieurs. Les patients ont fourni un consentement éclairé signé dans le cadre du protocole de leurs essais cliniques respectifs.

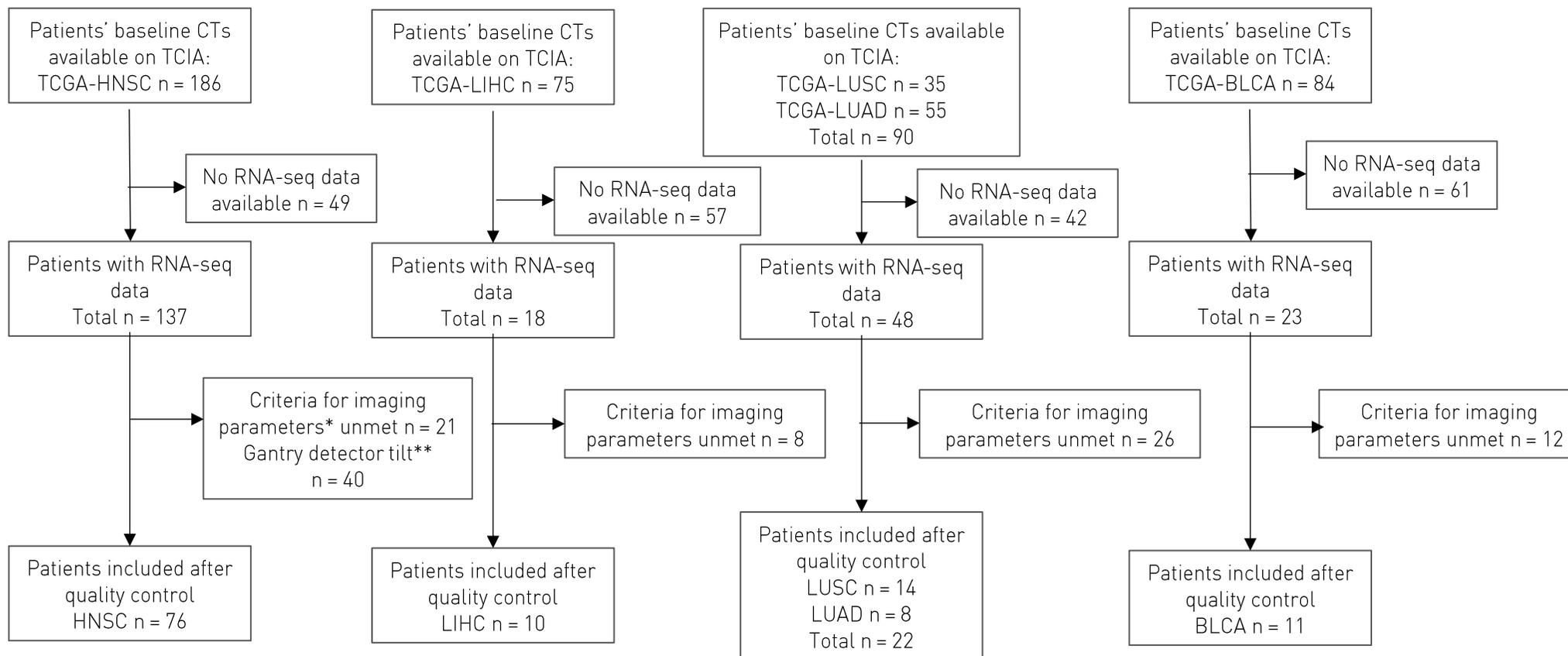


Figure 4.2 : Sélection des patients de la cohorte TCGA.

*Paramètres d'imagerie : CT injecté, filtre de reconstruction « standard » ou « tissus mou », épaisseur de coupe $\leq 5\text{mm}$, absence d'artefacts.

**La segmentation et l'extraction des index radiomiques à partir des VOI n'étaient pas possibles lorsque l'imagerie avait été acquise avec une inclinaison en raison des limitations du logiciel

TCGA : The Cancer Genome Atlas (<https://cancergenome.nih.gov/>), TCIA : The Cancer Imaging Archive (<http://www.cancerimagingarchive.net/>)

TCGA-HNSC : carcinome épidermoïde de la tête et du cou, TCGA-LIHC : carcinome hépatocellulaire, TCGA-LUSC : carcinome épidermoïde du poumon, TCGA-LUAD : adénocarcinome du poumon, TCGA-BLCA : carcinome de la vessie

Les données de RNA-seq correspondaient aux données figées V4.6 du projet TCGA Pan-cancer (<https://www.synapse.org/#!Synapse:syn1701959>).

4.2.2 INDEX RADIOMIQUES

Pour toutes les cohortes, les index de texture ont été extraits à partir d'images de scanners injectés. L'épaisseur de coupe était inférieure ou égale à 5 mm et le filtre de reconstruction était standard ou « tissu mou ». Les tumeurs ont été segmentées semi-automatiquement à l'aide du logiciel ISOgray® (Dosisoft, Cachan, France). Les lésions segmentées correspondaient à la lésion biopsiée dans la cohorte MOSCATO, à la lésion primaire pour la cohorte TCGA, à la plus grande lésion (primaire ou métastatique) pour la cohorte « phénotype immunitaire », et à l'une des lésions cibles définies selon RECIST 1.1 par le radiologue, en aveugle des données cliniques, pour la cohorte « immunothérapie ».

Pour évaluer l'intérêt d'une analyse radiomique des régions péri-tumorales, une expansion automatique 3D de 2 mm de part et d'autre (externe et interne) des marges de la tumeur a été effectuée, réalisant un anneau 3D de 4 mm d'épaisseur. Les gros vaisseaux, les organes adjacents et les régions aériques ont été exclus s'ils n'étaient pas envahis (Figure 4.3). La localisation des VOI a été introduite comme paramètre. Les labels étaient « adénopathie » pour les métastases ganglionnaires, « tête et cou » pour les lésions primaires ou secondaires de la sphère ORL (pharynx, larynx, cavité buccale ou glandes salivaires), « poumon » et « foie » pour les lésions primaires ou secondaires du poumon ou du foie respectivement, et « autres » pour les lésions sous-cutanées ou abdominales. Le volume de la tumeur a été inclus dans les analyses en tant que facteur de confusion potentiel (205,219).

L'extraction des index radiomiques a été effectuée à l'aide du logiciel LIFEx version 3.44 (Local Image Feature Extraction, freeware, www.lifexsoft.org (220)). Les images ont été rééchantillonnées en voxels de 1x1x1 mm³ par interpolation lagrangienne 3D. Les valeurs des unités Hounsfield (UH) de toutes les images ont ensuite été rééchantillonnées en 400 valeurs discrètes (appelées "*bins*") en utilisant une discrétisation absolue de -1000 à 3000 UH, conduisant à des tailles de *bins* fixes de 10 UH (155). Quatre matrices de niveau de gris ont été calculées en 3D, avec une extraction de 39 index radiomiques (caractéristiques et volume de premier et de second ordre) pour chacune des deux VOI (tumeur et anneau) (Annexe 1). Les valeurs des index radiomiques extraits ont été normalisées de 0 à 1.

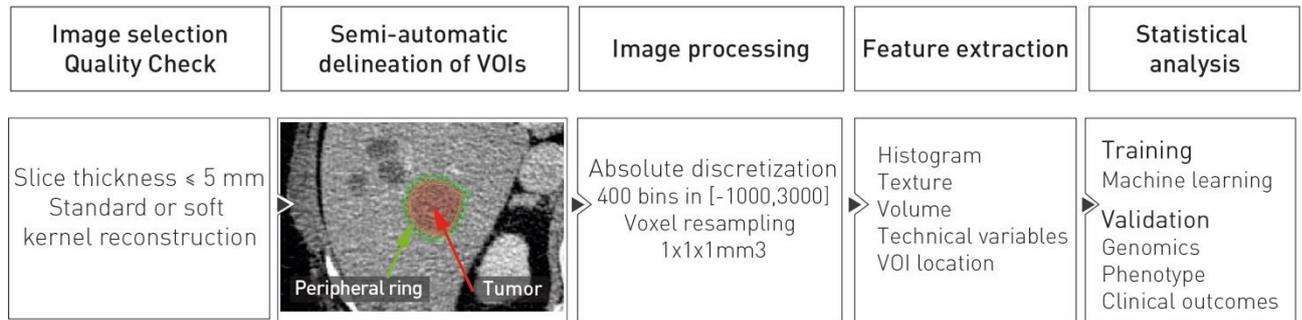


Figure 4.3 : Procédure radiomique pour la prédiction de l'infiltration lymphocytaire T CD8

Les index radiomiques étaient extraits de la tumeur et d'un anneau périphérique. Les variables étaient ensuite normalisées et intégrées dans l'algorithme d'apprentissage pour la prédiction de l'infiltration lymphocytaire T CD8 avec les données de localisation du volume analysé, et la tension maximale du tube à rayons X : kilovoltage peak (kVp),

4.2.3 ANALYSE TRANSCRIPTOMIQUE POUR LA QUANTIFICATION DES CELLULES T CD8

Dans la cohorte MOSCATO, les données de RNA-seq ont été quantifiées par la méthode TPM (Transcript Per Million) avec l'outil Salmon© (221). Pour la cohorte TCGA, les données figées de RNA-seq du projet TCGA Pan-cancer (V4.6) ont été utilisées (<https://www.synapse.org/#!/Synapse:syn1701959>) (215). Les données consistaient en 20530 gènes obtenus par Illumina HiSeq RNASeqV2 (Illumina, San Diego, CA, USA) et quantifiés en RPKM (Reads Per Kilobase Million). Les données RNA-seq ont été normalisées afin d'obtenir la même moyenne et la même variance que celle du jeu d'entraînement, stratifié par la localisation du VOI. Pour chacune des deux cohortes, après la transformation \log_2 , la quantification des cellules T CD8 a été effectuée en utilisant la signature d'expression génétique basée sur le gène *CD8B*, disponible dans la librairie R MCPcounter de Becht *et al.* (222). Cette librairie a également permis l'estimation de l'abondance d'autres populations de cellules immunitaires et stromales infiltrant les tissus, comme les neutrophiles et les fibroblastes.

4.2.4 SÉLECTION DE VARIABLES, APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE

Les variables d'entrée de l'algorithme d'apprentissage automatique consistaient en 84 variables : 78 index radiomiques, cinq variables binaires de localisation et une variable technique liée au protocole d'acquisition, le kilovoltage (*kilovoltage peak*, kVp), étant donné son impact potentiel sur les index radiomiques (223). Un modèle de régression linéaire de type *elastic-net* a été utilisé pour la sélection des index et la construction du modèle, via la librairie R GLMNET version 2.0-10 (182). Le paramètre de régularisation λ a été défini en utilisant une validation croisée et la pénalité α a été fixée à 0,5 après une recherche par quadrillage (Annexe 2). L'algorithme d'apprentissage automatique fournit ainsi le score radiomique, qui résulte d'une équation permettant de prédire la quantité de cellules T CD8 estimée par la signature d'expression génique, à partir des données d'imagerie, définie comme suit :

$$\hat{y} = a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_iX_i + b \quad \text{Équation 1}$$

Avec :

\hat{y} = score radiomique

a_i = coefficient de la variable i

X_i = valeur de la variable i extraite de l'image

b = ordonnée à l'origine (intercept)

Une analyse de sensibilité de l'impact des caractéristiques non radiomiques sur la performance de la signature a été effectuée.

4.2.5 ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Pour évaluer l'association entre la signature radiomique et une analyse anatomopathologique, les lames des tumeurs primitives des patients de la cohorte TCGA ont été récupérées depuis la base de données publique *Cancer Digital Slide Archive* (<http://cancer.digitalslidearchive.net/>) (224). Soixante-dix-sept lames de tissus fixés au formol et incluses en paraffine colorées à l'hématoxyline et à l'éosine étaient disponibles, et ont été analysées par un anatomopathologiste indépendant, en aveugle des résultats radiomiques, pour quantifier les lymphocytes infiltrants la tumeur (TIL) par rapport à la surface de la tumeur

(LIHC = 10, HNSC = 38, LUSC = 12, LUAD = 6, BLCA = 11). Aucune imputation multiple n'a été effectuée pour les données manquantes.

4.2.6 ANALYSE STATISTIQUE

Des tests non-paramétriques ont été utilisés pour les comparaisons de variables : le test des rangs de Wilcoxon ou le test de Kruskal-Wallis pour les variables numériques, et le test de Fisher pour les variables catégorielles. Les associations entre les populations cellulaires du microenvironnement (estimées d'après les signatures génomiques (222)) et les lymphocytes T CD8 (estimés d'après la signature génomique et la signature radiomique) ont été évaluées dans les cohortes TCGA et MOSCATO.

La performance du score radiomique pour discriminer les patients en fonction de l'infiltration lymphocytaire T CD8 a été évaluée par AUC des courbes ROC. L'intervalle de confiance a été calculé selon la méthode de Delong. Plus précisément, dans les cohortes MOSCATO et TCGA, la valeur médiane de l'expression du gène *CD8B* était utilisée pour séparer les patients (expression forte vs. faible). Dans la cohorte « phénotype », les patients étaient séparés en fonction de leur tumeur, considérée comme désert immunitaire ou inflammation immunitaire.

Dans la cohorte « immunothérapie », la valeur médiane du score radiomique a été utilisée pour définir les patients ayant un score élevé ou faible. Les durées de suivi et de survie ont été calculés à partir de la première administration de l'immunothérapie. Les réponses cliniques ont été définies selon RECIST v1.1 comme une réponse complète (CR), une réponse partielle (PR), une maladie stable (SD) ou une maladie progressive (PD), et ont été évaluées à 3 et 6 mois. L'OS et la PFS ont été calculées selon le modèle des risques proportionnels de Cox. Les événements étaient définis comme la survenue d'un décès de toute cause pour l'OS, et la survenue d'une récurrence ou d'un décès pour la PFS. Une analyse multivariée incluait le volume de la tumeur analysée, mais également le nombre de lignes de traitement précédant l'immunothérapie et le score pronostique du Royal Marsden Hospital (225), qui avaient été précédemment décrits comme facteurs pronostiques dans cette cohorte (124). Les critères d'évaluation de chaque cohorte sont résumés dans le Tableau 4.1.

Une valeur seuil de 0,05 a été définie pour la significativité de la valeur p des tests réalisés en condition bilatérale. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.4.1 (<https://www.r-project.org/>) (226).

Tableau 4.1 : Résumé des critères d'évaluation et des tests statistiques de chaque cohorte.

Cohorte	Critère d'évaluation	Association avec le score radiomique
MOSCATO	Signature génomique des lymphocytes T CD8 : Expression faible <i>vs.</i> élevée (entraînement)	AUC
TCGA	Signature génomique des lymphocytes T CD8 : Expression faible <i>vs.</i> élevée (validation)	AUC
Phénotype	Désert immunitaire <i>vs.</i> inflammation immunitaire	Test de Wilcoxon
Immunothérapie	Survie globale	Modèle de Cox
Immunothérapie	Réponse au traitement à 3 et 6 mois : PD <i>vs.</i> SD CR PR SD PD <i>vs.</i> CR PR	Test de Wilcoxon

Abréviations : AUC = *area under the curve of the receiver operating characteristic curve*, PD = *progressive disease*, SD = *stable disease*, CR = *complete response*, PR = *partial response*

4.3 RÉSULTATS

La cohorte d'entraînement MOSCATO utilisée pour développer la signature radiomique était composée de 135 patients inclus dans l'essai clinique entre le 1er mai 2012 et le 31 mars 2016 (Tableau 4.2)

Tableau 4.2 : Caractéristiques des patients de la cohorte MOSCATO

	Groupe	Total
N patients		135
Age (médiane [IIQ])		55,57 [41,39 - 64,66]
Sexe (%)	Femme	73 (54,1)
	Homme	62 (45,9)
Histologie (%)	Carcinome adénoïde kystique	1 (0,7)
	Cancer du sein	17 (12,6)
	Cancer colorectal	8 (5,9)
	Cancer gynécologique	18 (13,3)
	Cancer de la tête et du cou	14 (10,4)
	Cancer du Rein	1 (0,7)
	Cancer du foie	9 (6,7)
	Cancer du poumon	30 (22,2)
	Carcinome neuroendocrine	2 (1,5)
	Autre*	4 (3)
	Autre carcinome épidermoïde**	2 (1,5)
	Cancer de prostate	7 (5,2)
	Sarcome	6 (4,4)
	Cancer du tractus digestif supérieur	8 (5,9)
	Carcinome urothélial	8 (5,9)
Localisation du volume d'intérêt (%)	Adénopathie	22 (16,3)
	Foie	54 (40,0)
	Tête et cou	6 (4,4)
	Abdomen ou sous-cutané	13 (9,6)
	Poumon	40 (29,6)
Score génomique des lymphocytes T CD8 (médiane [IIQ])		1,60 [0,89 - 2,47]

*Autre : Tumeur épithéliale à cellules fusiformes à différenciation d'allure thymique (SETTLE), Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes du péritoine, hépatoblastome, néphroblastome.

** Autre carcinome épidermoïde : cancer du canal anal, cancer du pénis

IIQ : intervalle interquartile

La cohorte de validation TCGA retenait 119 patients après analyse des critères d'inclusion, parmi les 435 patients disponibles avant screening (détail de la sélection dans la Figure 4.2, et caractéristiques des patients dans le Tableau 4.3).

La cohorte « phénotype » était composée de 100 patients sélectionnés au hasard dans la base de données institutionnelle et traités entre le 24 août 2005 et le 19 novembre 2015. Parmi eux, 70 (70 %) présentaient une tumeur considérée comme « inflammation immunitaire », et 30 (30 %) présentaient une tumeur considérée comme « désert immunitaire » (Tableau 4.4).

La cohorte « immunothérapie » était composée de 137 patients inclus consécutivement dans des essais de phase I évaluant des anti-PD-1/PD-L1 entre le 1er décembre 2011 et le 31 janvier 2014 (Tableau 4.5).

Le détail des caractéristiques des scanners analysés pour chaque cohorte est disponible dans le Tableau 4.6.

Tableau 4.3 : Caractéristiques des patients de la cohorte TCGA

	Groupe	Total
N patients		119
Age (médiane [IIQ])		61,00 [53,00 - 70,00]
Sexe (%)	Femme	34 (28,6)
	Homme	85 (71,4)
Histologie (%)	Cancer de vessie	11 (9,2)
	Cancer tête et cou	76 (63,9)
	Carcinome hépatocellulaire	10 (8,4)
	Adénocarcinome pulmonaire	8 (6,7)
	Carcinome épidermoïde pulmonaire	14 (11,8)
Score génomique des lymphocytes T CD8 (médiane [IIQ])		1,00 [0,52 - 1,56]

IIQ : intervalle interquartile

Tableau 4.4 : Caractéristiques des patients de la cohorte « phénotype »

Groupe		Désert immunitaire	Inflammatoire
N patients		30	70
Age (médiane [IIQ])		54,00 [46,00 - 67,75]	56,00 [38,50 - 67,75]
Sexe (%)	Femme	20 (66,7)	38 (54,3)
	Homme	10 (33,3)	32 (45,7)
Histologie (%)	Carcinome adénoïde kystique	4 (13,3)	0 (0,0)
	Cancer colorectal	2 (6,7)	25 (35,7)
	Cancer gynécologique	0 (0,0)	1 (1,4)
	Cancer du rein	0 (0,0)	3 (4,3)
	Léiomyome	7 (23,3)	0 (0,0)
	Cancer du poumon	0 (0,0)	6 (8,6)
	Lymphome	0 (0,0)	25 (35,7)
	Mélanome	0 (0,0)	8 (11,4)
	Carcinome neuroendocrine	17 (56,7)	0 (0,0)
	Cancer du canal anal	0 (0,0)	1 (1,4)
	Carcinome urothélial	0 (0,0)	1 (1,4)
Localisation du volume d'intérêt (%)	Adénopathie	0 (0,0)	39 (55,7)
	Foie	10 (33,3)	10 (14,3)
	Tête et cou	4 (13,3)	0 (0,0)
	Abdomen ou sous-cutané	8 (26,7)	18 (25,7)
	Poumon	8 (26,7)	3 (4,3)
MSI (%)	Non	30 (100,0)	58 (82,9)
	Oui	0 (0,0)	12 (17,1)
Score radiomique des lymphocytes T CD8 (médiane [IIQ])		1,55 [1,50 - 1,74]	1,99 [1,59 - 2,02]

IIQ : intervalle interquartile, MSI : instabilité des microsatellites

Tableau 4.5 : Caractéristiques des patients de la cohorte « immunothérapie »

Groupe		Total	Score radiomique des lymphocytes T CD8		p
			Bas	Élevé	
N patients		137	69	68	
Age (médiane [IIQ])		58,00 [45,00 - 66,00]	55,00 [42,00 - 65,00]	61,00 [48,50 - 66,25]	0,161
Sexe (%)	Femme	60 (43,8)	29 (42,0)	31 (45,6)	0,732
	Homme	77 (56,2)	40 (58,0)	37 (54,4)	
Score RMH (%)	0	32 (23,4)	15 (21,7)	17 (25,0)	0,930
	1	48 (35,0)	24 (34,8)	24 (35,3)	
	2	47 (34,3)	24 (34,8)	23 (33,8)	
	3	10 (7,3)	6 (8,7)	4 (5,9)	
Suivi - mois (médiane [IIQ])		16,53 [6,57 - 38,90]	10,58 [4,73 - 26,05]	23,51 [9,50 - 44,51]	0,002
Nombre de lignes antérieures (Médiane [IIQ])		2,00 [1,00 - 4,00]	2,00 [1,00 - 3,00]	2,00 [2,00 - 4,00]	0,118
Histologie (%)	Mélanome	45 (32,8)	23 (33,3)	22 (32,4)	0,298
	Poumon	17 (12,4)	6 (8,7)	11 (16,2)	
	Urothélial	12 (8,8)	7 (10,1)	5 (7,4)	
	Rein	11 (8,0)	5 (7,2)	6 (8,8)	
	Autres	11 (8,0)	6 (8,7)	5 (7,4)	
	Gynécologique	9 (6,6)	6 (8,7)	3 (4,4)	
	Foie	8 (5,8)	6 (8,7)	2 (2,9)	
	Lymphome	7 (5,1)	1 (1,4)	6 (8,8)	
	Sein	6 (4,4)	2 (2,9)	4 (5,9)	
	Colorectal	6 (4,4)	5 (7,2)	1 (1,5)	
	Tête et cou	5 (3,6)	2 (2,9)	3 (4,4)	
	Localisation du volume d'intérêt (%)	Adénopathie	53 (38,7)	8 (11,6)	
Foie		37 (27,0)	37 (53,6)	0 (0,0)	
Abdomen ou sous-cutané		23 (16,8)	20 (29,0)	3 (4,4)	
Poumon		22 (16,1)	2 (2,9)	20 (29,4)	
Tête et cou		2 (1,5)	2 (2,9)	0 (0,0)	
Score radiomique des lymphocytes T CD8 (médiane [IIQ])		1,91 [1,67 - 2,11]	1,67 [1,63 - 1,85]	2,12 [2,06 - 2,29]	<0,001

IIQ : intervalle interquartile, RMH : score pronostique du Royal Marsden Hospital,

Tableau 4.6 : Métadonnées des imageries utilisées

	Groupe	MOSCATO	TCGA	Immunothérapie	Phénotype	p
Patients (n)		135	119	137	100	
Constructeur (%)	GE MEDICAL SYSTEMS	92 (68,1)	51 (42,9)	109 (79,6)	39 (39,0)	<0,01
	PHILIPS	23 (17,0)	30 (25,2)	21 (15,3)	8 (8,0)	
	SIEMENS	18 (13,3)	33 (27,7)	6 (4,4)	53 (53,0)	
	TOSHIBA	2 (1,5)	5 (4,2)	1 (0,7)	0 (0,0)	
kVp (%)	80	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,01
	100	31 (23,0)	0 (0,0)	34 (24,8)	11 (11,0)	
	110	3 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	120	94 (69,6)	102 (85,7)	86 (62,8)	82 (82,0)	
	130	3 (2,2)	4 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,0)	
	140	3 (2,2)	13 (10,9)	17 (12,4)	6 (6,0)	
Epaisseur de coupe (mm)	(médiane [IIQ])	1,25 [1,25, 2,00]	3,00 [2,00, 3,75]	1,25 [1,25, 2,00]	2,00 [1,25, 3,00]	<0,01
	range	0,625-5,0	1,0-5,0	0,625-3,0	0,625-4,0	
Espacement des pixels (mm)	(médiane [IIQ])	0,73 [0,67, 0,82]	0,55 [0,49, 0,70]	0,78 [0,70, 0,87]	0,81 [0,71, 0,98]	<0,01
	range	0,4355-0,9766	0,330-1,3672	0,4316-0,9766	0,3711-1,6016	

kVp: kilovoltage peak

4.3.1 DÉVELOPPEMENT D'UNE SIGNATURE RADIOMIQUE DE L'INFILTRATION LYMPHOCYTAIRE T CD8

Le score génomique médian des lymphocytes T CD8 dans la cohorte MOSCATO était de 1,60 (intervalle interquartile IIQ [0,89 ; 2,47]). La signature radiomique finale pour l'estimation des lymphocytes T CD8 retenue par l'algorithme *elastic-net* ($\alpha = 0,5$, $\lambda = 0,2$) était composée de huit variables, dont cinq index radiomiques (un index de premier ordre et quatre de second ordre issus de la matrice *Gray-Level Run Length*), deux variables de localisation (adénopathie, tête et cou), et la variable kVp (Tableau 4.7).

Cette signature radiomique parvenait à discriminer les expressions fortes d'infiltration lymphocytaire T CD8 par rapport aux faibles, avec une AUC de 0,74 (IC95 % [0,66 ; 0,82], $p < 0,0001$) dans la cohorte d'entraînement MOSCATO (Figure 4.4.A). Le score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 n'était pas corrélé au volume de la lésion analysée (Rho de Spearman = 0,10 ; p -value = 0,26) (Tableau 4.8).

Tableau 4.7 : Signature radiomique des lymphocytes T CD8

Index	Coefficient	P-value *
tum_minValue	-0,5133	0,00086
tum_GLRLM_SRHGE	-0,1380	0,10
ring_GLRLM_LGRE	0,0839	0,10
ring_GLRLM_SRLGE	0,1049	0,044
ring_GLRLM_LRLGE	0,1216	0,013
VOI_Adenopathy	0,4286	0,020
VOI_head_and_neck	-0,3673	<0,0001
kVp	-0,0109	0,44

Tum : caractéristique radiomique de la tumeur ; Ring : caractéristique radiomique de l'anneau périphérique autour de la tumeur ; VOI : localisation du volume d'intérêt ; GLRLM: *Gray-Level Run Length Matrix*; SRHGE: *short-run high gray-level emphasis*; LGRE: *low gray-level run emphasis*; SRLGE: *short-run low gray-level emphasis*; LRLGE: *long-run low gray-level emphasis*; kVp: *kilovoltage peak*.

*Les p-values des coefficients ont été calculées selon la méthode bootstrap et sont présentées à titre indicatif uniquement. Étant donné la nature de la régression pénalisée, leur interprétation doit être faite avec prudence car l'estimation pourrait ne pas être aussi fiable que dans le cas de la régression linéaire à faible dimension.

Tableau 4.8 : Évaluation de l'association entre le volume analysé et le score radiomique de l'infiltration lymphocytaires T CD8

Volume de la lésion analysée	Corrélation avec le score génomique des lymphocytes T CD8	Corrélation avec le score radiomique des lymphocytes T CD8
Cohorte d'entraînement MOSCATO	Rho = 0,04 (p = 0,65)	Rho = -0,10 (p = 0,26)
Cohorte de validation TCGA	Rho : -0,003 (p = 0,98)	Rho = 0,46 (p < 0,01) *
Cohorte « immunothérapie »	-	Rho = -0,06 (p = 0,44)
Cohorte « phénotype »	-	Rho = 0,01 (p = 0,90)

*Une régression linéaire entre le score radiomique des lymphocytes T CD8 dans la cohorte TCGA et le volume des lésions n'a pas confirmé cette association, ni en analyse univariée (p = 0,19) ni en analyse multivariée intégrant la localisation de la lésion (p = 0,91).

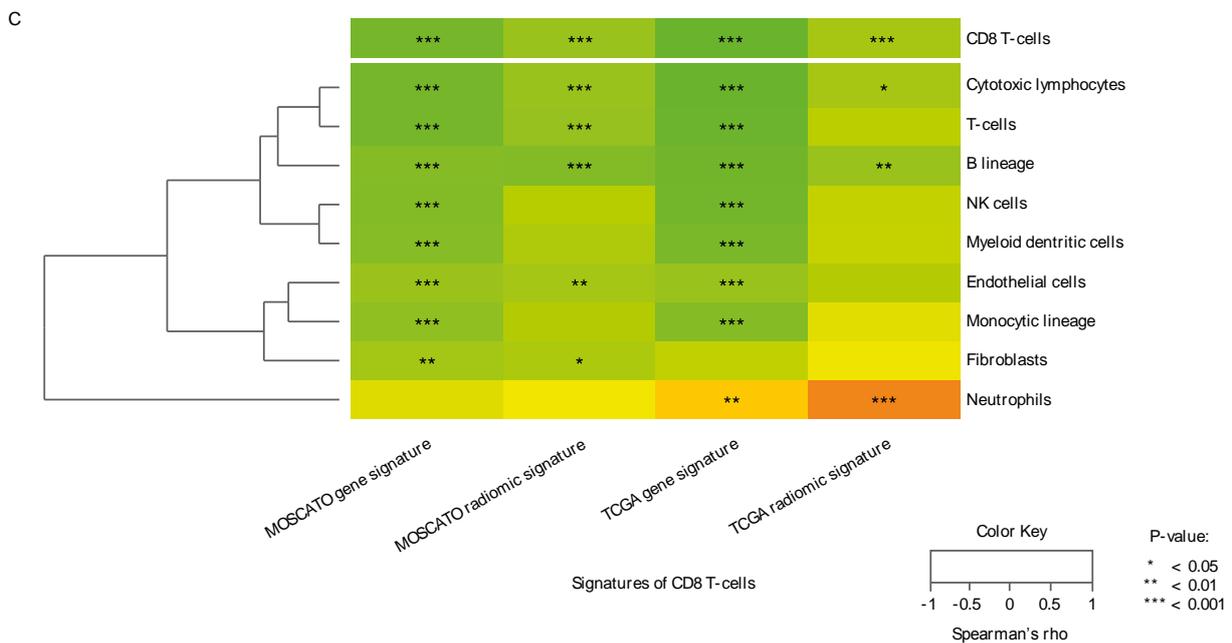
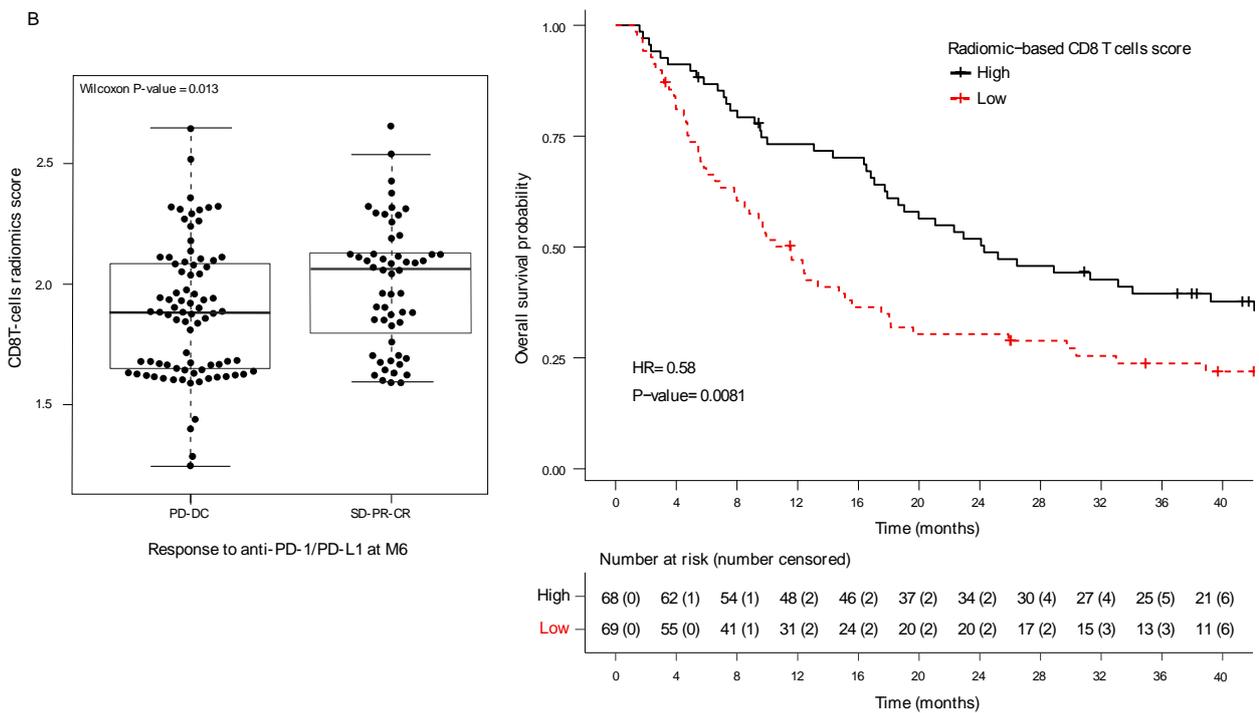
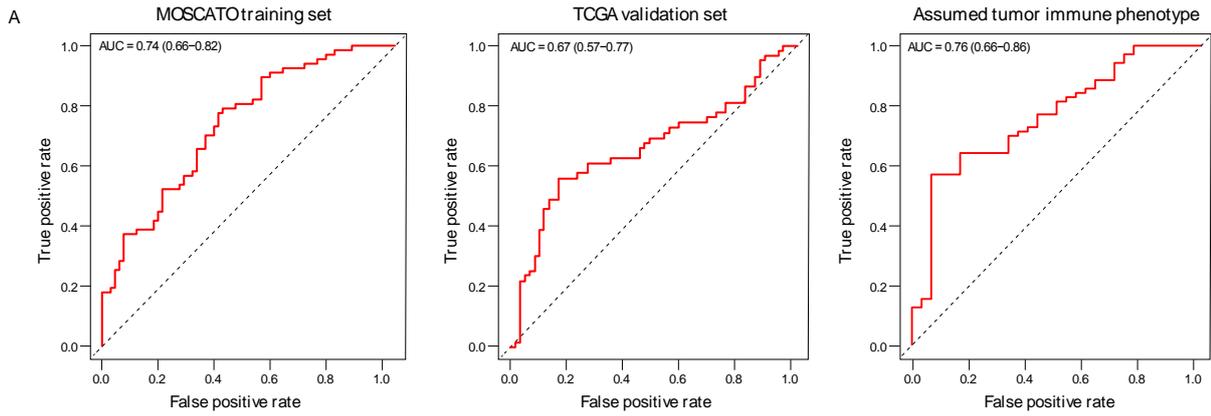


Figure 4.4 : Performance de la signature radiomique dans les cohortes d'entraînement et de validations

(A) AUC des courbes ROC des scores radiomiques des cohortes d'entraînement MOSCATO, et des cohortes de validation TCGA et « phénotype ». (B) Réponse objective à 6 mois d'une monothérapie anti-PD-1/PD-L1 en fonction du score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8, et survie globale des patients par rapport au score radiomique (élevé ou faible, selon la valeur médiane). (C) Matrice des corrélations entre les signatures génomiques et radiomiques des cellules T CD8, et l'estimation des autres populations cellulaires immunitaires et stromales disponibles d'après les signatures génomiques du MCPcounter (222).

AUC : *area under the curve*. TCGA : *The Cancer Genome Atlas*. PD-1: *programmed cell death protein-1*. PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*.

4.3.2 VALIDATION DE LA SIGNATURE RADIOMIQUE DE L'INFILTRATION LYMPHOCYTAIRE T CD8

L'association du score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 avec la signature génomique dans la cohorte de validation TCGA était significative, avec une AUC de 0,67 ; IC95 % [0,57 ; 0,77] ; $p = 0,0019$. Le score radiomique était également significativement plus élevé dans le groupe des tumeurs inflammatoires que dans les tumeurs de type désert immun : AUC = 0,76 ; IC95 % [0,66 ; 0,86], $p < 0,0001$ dans la cohorte « phénotype » (Figure 4.4.A). Concernant la cohorte « immunothérapie », le suivi médian était de 16,5 mois (IIQ [6,6 ; 38,9]). Le score radiomique avant immunothérapie était plus élevé chez les 31 (22,6 %) patients ayant obtenu une réponse objective (CR+PR) à 3 mois, que chez les 106 (77,4 %) autres patients (PD+SD) ($p = 0,049$). La tendance n'était pas significative si l'on considérait les 63 (46,0 %) patients présentant une maladie contrôlée (SD+CR+PR) par rapport aux patients progressseurs (74 [54 %] patients ; $p = 0,050$). Concernant les patients avec une réponse objective ou une maladie contrôlée à 6 mois, le score radiomique avant traitement était significativement plus élevé que chez les autres patients ($p = 0,025$ et $p = 0,013$, respectivement) (Figure 4.4.B, Tableau 4.9). La survie globale était significativement plus élevée dans le groupe à score radiomique élevé (HR = 0,58 ; IC95 % [0,39 ; 0,87] ; $p = 0,0081$), avec une survie globale médiane de 24,3 mois (IC95 % [18,63 ; 42,1]) contre 11,5 mois (IC95 % [7,98 ; 15,6]) dans le groupe à faible score radiomique (Figure 4.4.B). Ce score était le facteur pronostic indépendant le plus significativement associé en analyse multivariée (HR = 0,52 ; IC95 % [0,35 ; 0,79] ; $p = 0,0022$) (Tableau 4.10).

Tableau 4.9 : Réponse objective et contrôle de la maladie après monothérapie anti-PD-1/anti-PD-L1, à 3 et 6 mois, en fonction du score radiomique avant traitement

À 3 mois	Réponse objective N (%)			p	N patients (%)	Maladie contrôlée N (%)		p
	PD + SD	CR + PR				PD	SD + CR + PR	
N patients (%)	106 (77,4)	31 (22,6)		0,049	74 (54,0 %)	63 (46,0 %)	0,050	
Score radiomique (médiane [IIQ])	1,89 [1,67-2,11]	2,06 [1,85-2,13]			Score radiomique (médiane [IIQ])	1,88 [1,65-2,1]		1,97 [1,74-2,12]

À 6 mois	Réponse objective N (%)			p	N patients (%)	Maladie contrôlée N (%)		p
	PD + SD	CR + PR				PD	SD + CR + PR	
N patients (%)	98 (71,5)	39 (28,5)		0,025	82 (59,9)	55 (40,1)	0,013	
Score radiomique (médiane [IIQ])	1,89 [1,66-2,11]	2,06 [1,86-2,12]			Score radiomique (médiane [IIQ])	1,88 [1,65-2,08]		2,06 [1,8-2,13]

PD : *stable disease* ; DC : *disease control* ; SD : *stable disease* ; PR : *partial response* ; CR : *complete response*.

Tableau 4.10 : Analyse multivariée de la survie globale dans la cohorte « immunothérapie »

	HR	IC 95 %	p
Score pronostique du Royal Marsden Hospital ≥ 2	1,56	1,03 - 2,35	0,034
Nombre de lignes antérieures ≥ 2	2,05	1,27 - 3,31	0,0032
Volume de la lésion analysée	1,00	1 - 1	0,19
Score radiomique des lymphocytes T CD8 élevé	0,52	0,35 - 0,79	0,0022

4.3.3 PERTINENCE CLINIQUE DE LA SIGNATURE RADIOMIQUE

Les corrélations entre les signatures des lymphocytes T CD8 (signatures génomiques et radiomiques) et les autres populations cellulaires immunitaires et stromales estimées par les signatures génomiques de Becht *et al.*, ont été évaluées dans les cohortes MOSCATO et TCGA (Figure 4.4.C). Une association significative a été observée pour la plupart des populations cellulaires et la signature génomique des lymphocytes T CD8, mais cette association était plus marquée entre le score radiomique et les signatures génomiques des lymphocytes T et B dans les deux cohortes. Dans la cohorte de validation TCGA, des associations négatives étaient observées entre les neutrophiles infiltrant la tumeur et les lymphocytes T CD8 que ce soit avec les signatures génomiques ou radiomiques ($p = 0,0079$ et $p < 0,0001$, respectivement).

Les corrélations entre la quantification des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) par l'anatomo-pathologiste et le score radiomique dans la cohorte de validation TCGA étaient significatives pour les sous-groupes BLCA, LUAD, LUSC et LIHC ($n = 39/77$ [50,6 %]) (rho de Spearman = 0,56 ; $p = 0,00022$) (Figure 4.5.A), mais non significatives pour le sous-groupe HNSC ($n = 38/77$ [49,4 %]) ($p = 0,18$). Nous avons donc effectué une analyse post-hoc regroupant 93 tumeurs de la tête et du cou avec des histologies différentes (carcinomes épidermoïdes (HNSCC) dans MOSCATO ($n = 6$ [6,5 %] et TCGA ($n = 76$ [81,7 %]), carcinomes adénoïdes kystiques de la cohorte « phénotype » ($n = 4$ [4,3 %]), et un échantillon de patients atteints de carcinomes indifférenciés du nasopharynx (UCNT) issus de notre centre ($n = 7$ [7,5 %]). La signature radiomique permettait de distinguer de manière significative les différentes histologies, de façon concordante par rapport au niveau d'infiltration lymphocytaire tumorale attendu en anatomopathologie : les ACC présentaient une infiltration prédite inférieure à celle des HNSCC, et les UCNT présentaient une infiltration supérieure à ces derniers (Figure 4.5.B) (216,227).

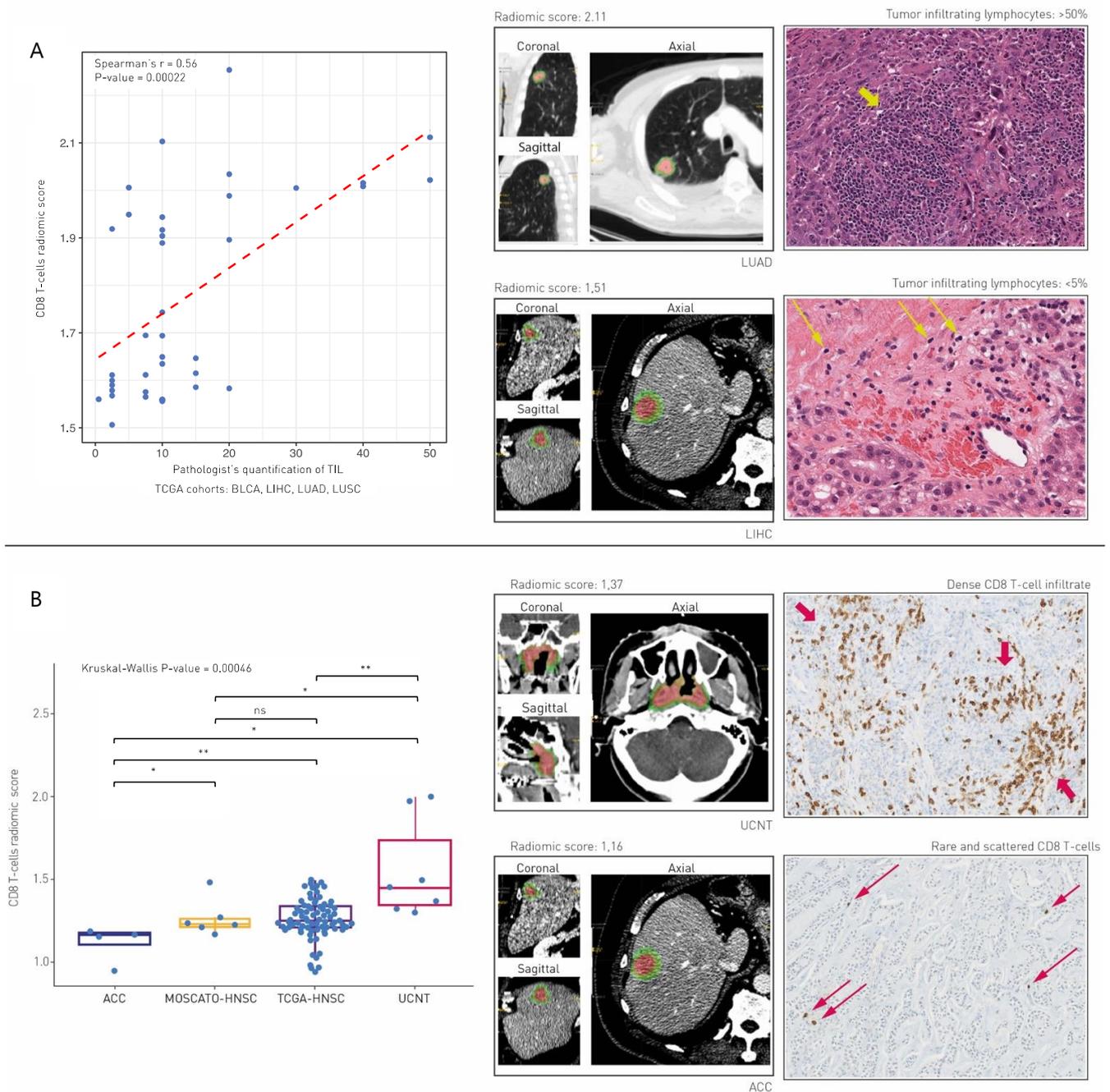


Figure 4.5 : Association entre le score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 dans la cohorte TCGA et évaluation anatomopathologique

(A) Gauche : Score radiomique et quantification par un pathologiste des lymphocytes infiltrants la tumeur (TIL) pour les sous-groupes des cancers de vessie (BLCA), des carcinomes hépatocellulaires (LIHC), des adénocarcinomes du poumon (LUAD) et des carcinomes épidermoïdes du poumon (LUSC).

Droite : illustration de la concordance entre l'analyse radiomique et l'évaluation des TIL (flèches jaunes) sur tissus fixés au formol et inclus en paraffine avec coloration à l'hématoxyline et à l'éosine pour un LUAD et un LIHC. Les images numérisées des lames proviennent du Cancer Digital Slide Archive.

(B) Gauche : analyse post-hoc du score radiomique selon le type de tumeur dans les tumeurs de la tête et du cou, regroupant les carcinomes épidermoïdes (HNSC) de MOSCATO ($n = 6$) et du TCGA ($n = 76$), les carcinomes adénoïdes kystiques (ACC) de la cohorte « phénotype » ($n = 4$). Sept patients présentant un carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) ont été ajoutés.

Droite : coloration immunohistochimique des lymphocytes T CD8 (points bruns, flèches roses) et scanner correspondant de patients avec UCNT au-dessus, et ACC en dessous.

4.4 DISCUSSION

Avec l'augmentation de l'utilisation de l'immunothérapie, une meilleure connaissance du phénotype immunitaire de la maladie d'un individu pourrait aider à identifier les personnes qui répondent au traitement (19,63). Nous avons développé dans cette étude une signature radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 de la tumeur à partir de scanners. Les différentes cohortes de validations ont permis d'évaluer les liens entre les caractéristiques d'imagerie, les données transcriptomiques, le phénotype immunitaire de la tumeur et les réponses cliniques à l'immunothérapie, et de montrer ainsi pour la première fois que l'imagerie avec une approche radiomique basée sur un rationnel biologique pouvait potentiellement permettre de prédire les réponses des patients traités par immunothérapie.

L'infiltration immunitaire a été modélisée en utilisant le gène *CD8B* selon la signature génomique développée par Becht *et al.* qui était spécifique à l'estimation des lymphocytes T CD8. Cette signature était distincte de la signature des "lymphocytes T cytotoxiques" (qui englobe les lymphocytes NK), et de la signature des "lymphocytes T" (qui englobe les lymphocytes T CD4 et les lymphocytes T naïfs) présentes dans la même librairie R (222). L'extraction des index radiomiques de la tumeur et de sa périphérie a potentiellement permis d'intégrer des informations sur la tumeur et son microenvironnement péri-tumoral qui ont été retenus dans la signature finale (63,210).

Cette signature comprend des index de texture issus de la matrice GLRLM (161). Cette matrice reflète l'homogénéité ou l'hétérogénéité d'une image. Ainsi, d'après les coefficients de la signature radiomique, le score est inversement proportionnel à la valeur minimale de l'histogramme de la tumeur ainsi qu'à la valeur de GLRLM_SRHGE dans la tumeur, et proportionnelle aux valeurs de GLRLM_SRLGE, GLRLM_LGRE, GLRLM_LRLGE dans l'anneau périphérique (Annexe 1). Une interprétation intuitive de la signature est que des tumeurs et des anneaux périphériques relativement homogènes et hypodenses étaient associés à un score élevé de lymphocytes T CD8. L'hétérogénéité et les niveaux de gris élevés pourraient être plutôt représentatifs de processus hétérogènes comme une vascularisation et une nécrose anarchique. Il est intéressant de noter qu'une étude évaluant des index radiomiques intra- et péri-tumoraux dans le contexte de la chimiothérapie néoadjuvante pour le cancer du sein a

montré une association entre la réponse complète pathologique (pCR) et des index radiomiques du même ordre (210).

Il est à noter que cette signature intégrait des informations liées à la localisation du volume d'intérêt, et une variable technique, le kVp. Le maintien du kVp dans la signature finale souligne l'importance de la prise en compte dans les cohortes hétérogènes, de la variabilité des protocoles d'acquisition d'images qui est connue pour influencer la valeur des index de texture (223,228). Les localisations des VOI ont été incluses pour tenir compte des informations radiomiques potentiellement liées uniquement à l'organe analysé, car il est reconnu que l'origine des tissus exerce un impact majeur sur le contexte immunitaire de la tumeur (229). Le modèle d'apprentissage automatique a retenu trois groupes : (1) les adénopathies : qui sont plutôt fortement infiltrées, (2) les tumeurs de la tête et du cou : qui étaient plutôt pénalisées, mais dont l'interprétation est limitée car ce type de tumeurs était peu fréquent dans la cohorte d'entraînement, (3) et le reste. Une analyse de sensibilité a été réalisée sans les variables non radiomiques et a donné des résultats moins bons, ce qui souligne l'importance de s'adapter à ces paramètres lors de la mise au point d'outils de prédiction radiomiques (Figure 4.6).

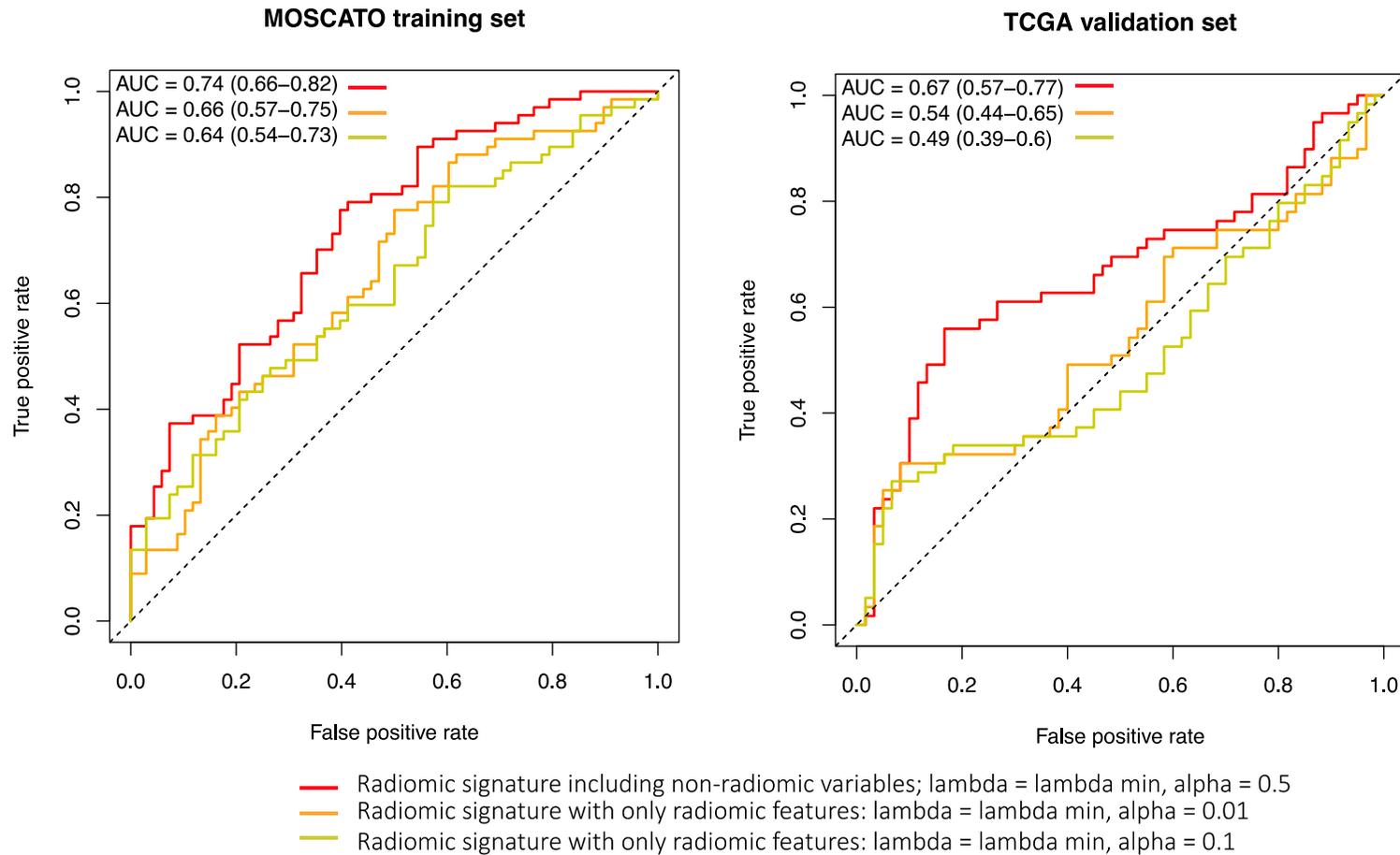


Figure 4.6 : Performance des signatures radiomiques en fonction de l'inclusion de variables non radiomiques dans le modèle (localisation kVp et VOI).

Ligne rouge : signature décrite dans le manuscrit, incluant la localisation du VOI et le kVp (référence). Orange et jaune : signature radiomique sans variables non radiomiques, pour différentes valeurs de pénalisation alpha (pénalisation inférieure du modèle lorsque l'alpha tend vers 0). Ces données montrent que sans les variables non radiomiques, les performances de la signature radiomique sont plus faibles, même avec une pénalisation plus faible du modèle.

Concernant la pertinence biologique, nous avons montré que l'abondance des lymphocytes T CD8 (estimée soit par la signature de l'expression génique, soit par la signature radiomique) a été corrélée avec l'abondance d'autres populations immunitaires dans les cohortes MOSCATO et TCGA (en particulier les lymphocytes cytotoxiques – qui englobent les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes NK –, et les lymphocytes B). Cette corrélation pourrait être liée à la présence de structures lymphoïdes tertiaires (TLS) dans la tumeur, caractérisées par l'association de lymphocytes T, de cellules dendritiques matures, d'un centre folliculaire avec des cellules dendritiques folliculaires, de lymphocytes B en prolifération et de veinules endothéliales élevées, et qui sont associées à un pronostic favorable (230,231). Il a également été décrit que les cellules tumorales pouvaient attirer et activer des cellules immunitaires immunosuppressives, comme les neutrophiles associés aux tumeurs (TAN), ce qui peut expliquer l'association décrite dans la cohorte TCGA(232,233). En ce qui concerne la pertinence clinique, dans la cohorte « immunothérapie », alors que la distribution du type histologique des tumeurs primitives n'était pas différente entre les groupes à score radiomique élevé et faible, les patients présentant des lésions hépatiques se trouvaient dans le groupe score radiomique faible, correspondant à une moins bonne survie. Ceci concorde avec une étude de Tumei *et al.* qui avait montré que les patients présentant des métastases hépatiques secondaires d'un mélanome ou d'un CBNPC, avaient des réponses faibles aux anti-PD-1, en lien avec une infiltration réduite en lymphocytes T CD8 marginaux (234).

Cette étude présente toutefois quelques limites, dont la première est l'hétérogénéité des cohortes. Ce choix était motivé par la volonté de développer une signature générique pour la caractérisation de tumeurs et la sélection de cohortes statistiquement différentes pour l'entraînement et la validation limitait le risque de sur-apprentissage sur un sous-groupe particulier de tumeurs ou de localisations tumorales. Nous avons donc essayé d'homogénéiser les données en effectuant une pré-sélection des images en tenant compte des paramètres d'acquisition des images et de leur qualité. Cette sélection a eu pour conséquence une réduction du nombre de patients inclus, notamment pour la cohorte publique du TCGA qui provenait de différents centres. Bien que nous ayons essayé de tenir compte de la répartition spatiale des lymphocytes dans le microenvironnement de la tumeur, avec une analyse incluant la tumeur et les bords périphériques, la signature développée produit un score global, et n'a pas été évaluée à l'échelle du voxel pour permettre par exemple la production de « cartes » de

la répartition spatiale du score radiomique. Cette limitation empêchait ainsi par exemple la discrimination des tumeurs inflammatoire, des tumeurs de type « exclusion immunitaire » (16). De la même façon, le statut fonctionnel des lymphocytes (c'est-à-dire l'interaction PD-1/PD-L1) n'avait pas été évalué du fait de la limitation des données. Cette étude ne permettait pas l'évaluation de l'hétérogénéité spatiale des tumeurs car une seule lésion était évaluée par patient. Enfin, en raison de la nature rétrospective de cette étude, une validation de ces résultats dans d'autres études indépendantes, et au mieux prospectives, est nécessaire avant une utilisation en routine.

Pour ces raisons, nous avons poursuivi nos recherches avec une seconde étude, évaluant si cette signature pouvait également être validée dans le cadre de patients traités par combinaison d'immunothérapie et de radiothérapie, et dans quelle mesure elle pouvait être intéressante dans l'évaluation de l'hétérogénéité spatiale de la maladie.

5 RADIOIMMUNOTHÉRAPIE ET RADIOMIQUE

5.1 CONTEXTE

Afin d'améliorer les taux de réponse des traitements par immunothérapie, un nombre croissant d'études évaluent différentes combinaisons ou stratégies de traitement, dont l'une est l'association d'une immunothérapie systémique et d'un traitement local par radiothérapie (235,236). En effet, de nombreuses évidences indiquent que la radiothérapie induit des phénomènes de stimulation immunitaire aux niveaux local et systémique, par un relargage d'antigènes tumoraux et de cytokines pro-inflammatoires, et pourrait ainsi agir de façon synergique avec l'immunothérapie dans le contrôle systémique de cancers avancés (235,237–240).

5.1.1 EFFETS IMMUNOLOGIQUES DE LA RADIOTHÉRAPIE

Plusieurs mécanismes impliqués dans les suites d'une irradiation localisée indiquent que les effets de la radiothérapie passent également par une réponse immunitaire anti-tumorale innée et adaptative (239). Les cellules tumorales exposées à des doses cytotoxiques de radiothérapie subissent une variante de mort cellulaire stimulant fortement les réponses immunitaires, dite mort cellulaire immunogène, aboutissant aux relargage de DAMPs (calréticuline, ATP (Adénosine triphosphate), « high-mobility group box B1 » (HMGB1) entre autres) (241).

Le relargage d'ADN et d'ARN dans le cytoplasme des cellules active la voie de signalisation STING et la production d'IFN de type I (242–244). Associé aux relargage des DAMPs, ceci permet en particulier le recrutement et l'activation de cellules dendritiques BATF3-dépendentes, spécialisées dans la présentation croisée de pathogènes intracellulaires ou d'antigènes tumoraux aux lymphocytes T CD8 et dans la production d'IL-12 (245,246). La radiothérapie favorise ainsi l'activation d'une réponse lymphocytaire T CD8 agissant au niveau local mais aussi systémique :

- Au niveau systémique, une réponse anti-tumorale peut ainsi être observée sur des lésions non-irradiées, ce qui est classiquement désigné sous le nom de réponse abscopale (237,247). Les traitements d'immunothérapies permettraient ainsi de favoriser la survenue de réponses en dehors du champ d'irradiation (248).
- Au niveau local, la réponse immunitaire peut entraîner une forte régulation négative par l'activation de la voie du TGF β et de PD-1 (249,250). Le TGF β 1 augmente dans les tissus irradiés, à l'origine de la sécrétion de collagène par les fibroblastes, responsable de fibrose entre autres, mais également d'une exclusion des lymphocytes T CD8 (Section 2.2.2.2) (59,251). Une inhibition du TGF β 1 associée à un anti-PD-1/PD-L1 et une radiothérapie pourraient ainsi être synergiques pour l'amélioration de la réponse locale (252).

De plus, la radiothérapie augmente aussi l'expression des molécules du CMH-I et II à la surface des cellules irradiées, élargissant le répertoire des peptides exposés et favorisant leur reconnaissance par le système immunitaire (253–255).

La radiothérapie induit également le recrutement de cellules immunosuppressives, comme les macrophages associées aux tumeurs (TAMs) (256,257), les lymphocytes Treg (258), ou les cellules myéloïdes suppressives (259,260), responsables en partie des toxicités et des résistances à la radiothérapie (261). Des thérapies ciblées contre ces populations cellulaires permettraient ainsi d'améliorer la réponse à la radiothérapie en diminuant les toxicités (256).

5.1.2 OPTIMISATION DE LA RADIOIMMUNOTHÉRAPIE

Les modalités d'irradiation permettant d'optimiser l'obtention d'une réponse immunitaire anti-tumorale systémique font l'objet de nombreuses études (239,261,262)..

Plusieurs études ont montrés l'importance de la dose délivrée et du fractionnement (dose par séance) sur l'obtention d'une réponse abscopale (263–266). Par exemple, une réponse abscopale était obtenue chez des souris immunocompétentes porteuses de greffes syngéniques de cellules tumorales mammaires et colorectales après radiothérapie hypofractionnée (3 séances de 8 Gy délivrées 3 jours de suite), mais n'était pas obtenue avec une radiothérapie en une seule fraction de 20 Gy (263). Des doses supérieures à 12 Gy augmentent l'activité de la *3' repair exonuclease 1* (TREX1), une ADN exonucléase qui dégrade l'ADN s'accumulant dans le cytosol des cellules irradiées, diminuant l'activation de STING et le recrutement des cellules dendritiques Batf3-dépendentes (243). Ces études suggéreraient que la dose optimale en radioimmunothérapie pourrait être inférieure aux doses maximales tolérées utilisées en radiothérapie seule (261).

Par ailleurs, la question du nombre et du choix des lésions à irradier reste ouverte (267,268). En effet, l'hétérogénéité tumorale d'une maladie étendue pourrait limiter la probabilité d'une réponse immunitaire anti-tumorale systémique (abscopale) induite par la radiothérapie, en particulier en cas d'irradiation d'un site unique (262).

Dans ce contexte où la maladie et le traitement sont tous deux caractérisés par une hétérogénéité, les biomarqueurs issus de l'imagerie présentent un potentiel particulièrement important car les images permettent l'analyse de l'ensemble de la masse tumorale et des lésions individuelles, contrairement aux biopsies traditionnelles (5). En effet, chaque lésion peut avoir un microenvironnement différent et peut recevoir des effets de traitement différents, locaux et/ou systémiques, conduisant à des profils de réponses hétérogènes (2).

Devant les résultats favorables de notre première étude, nous avons voulu évaluer si la signature radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 permettait de prédire la réponse des lésions des patients traités par combinaison de radiothérapie et immunothérapie, et si elle pouvait permettre d'évaluer l'hétérogénéité spatiale dans le but de prédire les résultats cliniques des patients traités par radioimmunothérapie.

5.2 MÉTHODES

5.2.1 DONNÉES ET CONCEPTION DE L'ÉTUDE

Les patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques et traités dans des essais cliniques de radioimmunothérapie conduits dans trois centres, ont été sélectionnés rétrospectivement pour être inclus dans cette analyse.

Les patients pour lesquels des scanners injectés de référence (*baseline*) et d'évaluation à environ 3 mois, étaient disponibles ont été inclus dans l'analyse. Le protocole de cette étude a été approuvé par le comité d'éthique médicale de chaque centre. Les patients ont donné leur consentement éclairé pour l'étude rétrospective de leurs imageries, conformément au protocole de leur essai respectif.

Six essais cliniques ont été rassemblés dans cette étude (SABR-PDL1 : NCT02992912, MEL-IPI-RX : NCT01557114, "Gand-Nivo" : NCT02821182, [19] "Gand-Ipi" : NCT02406183, [20] "Gand-Pembro" : NCT02826564, [21] et ST-ICI : NCT03453892). Le traitement par immunothérapie comprenait des anti-CTLA-4 (ipilimumab), des anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) ou des anti-PD-L1 (atezolizumab), en monothérapie. Le principal schéma de radiothérapie consistait en une radiothérapie stéréotaxique en trois fractions après le début de l'immunothérapie. Les données cliniques, biologiques et d'imagerie de référence et au suivi à 3 mois, ainsi que l'expression de la PD-L1 ont été récupérées lorsqu'elles étaient disponibles.

L'objectif principal était d'évaluer l'association entre le score radiomique précédemment validé de l'infiltration lymphocytaire T CD8 d'une lésion (213), et la réponse de cette lésion lors du premier scanner de suivi. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'association des scores radiomiques des lésions, analysés à l'échelle du patient (voir ci-dessous), avec la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) des patients traités par radioimmunothérapie, et d'identifier les autres facteurs pronostique cliniques et biologiques (PFS, OS) et les facteurs prédictifs de réponse abscopale.

5.2.2 ANALYSE D'IMAGES

5.2.2.1 Définition des lésions analysées

Les lésions analysées correspondaient aux tumeurs (primaires ou secondaires) identifiables à la fois sur les scanners de références et de suivi, avec un diamètre initial supérieur à 5 mm. Les lésions qui ne pouvaient pas être distinguées des tissus environnants (exemple : nodule pulmonaire adjacent ou situé dans une zone d'atélectasie) ou des autres lésions adjacentes sur l'un des scanners (métastases confluentes par exemple) n'ont pas été segmentées et ont été exclues. Les lésions irradiées et non-irradiées ont été annotées pour des analyses de sous-groupes.

5.2.2.2 Extraction des index et calcul du score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8

Les index radiomiques ont été extraits des scanners injectés. L'épaisseur de coupes des images était inférieure ou égale à 5 mm et les images ont été reconstruites en utilisant des filtres de reconstruction de type mou ou standard. Deux volumes d'intérêt (VOI) ont été segmentés pour chaque lésion de façon semi-automatique : une lésion tumorale et un anneau périphérique selon la méthode publiée dans l'étude précédente pour calculer la signature radiomique (paragraphe 4.2.2) (213). L'extraction des index radiomiques a été réalisée à l'aide du logiciel LIFEx version 3.44 (Local Image Feature Extraction, freeware, www.lifexsoft.org (220)). Les images ont été rééchantillonnées en voxels de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ par interpolation lagrangienne 3D et 400 *bins* de 10 UH ont été définies par discrétisation absolue de l'image entre -1000 et 3000 UH (155).

La localisation du VOI a été étiquetée comme « adénopathie », « tête et cou », « poumon », « foie », ou « autre » (lésions sous-cutanées ou abdominales) et le kVp a été extrait des métadonnées des scanners. Les huit variables de la signature radiomique ont été extraits (Tableau 4.7), et après normalisation des valeurs entre 0 et 1, les coefficients de la signature validées ont été appliqués pour obtenir le score radiomique de chaque lésion analysée (Figure 5.1).

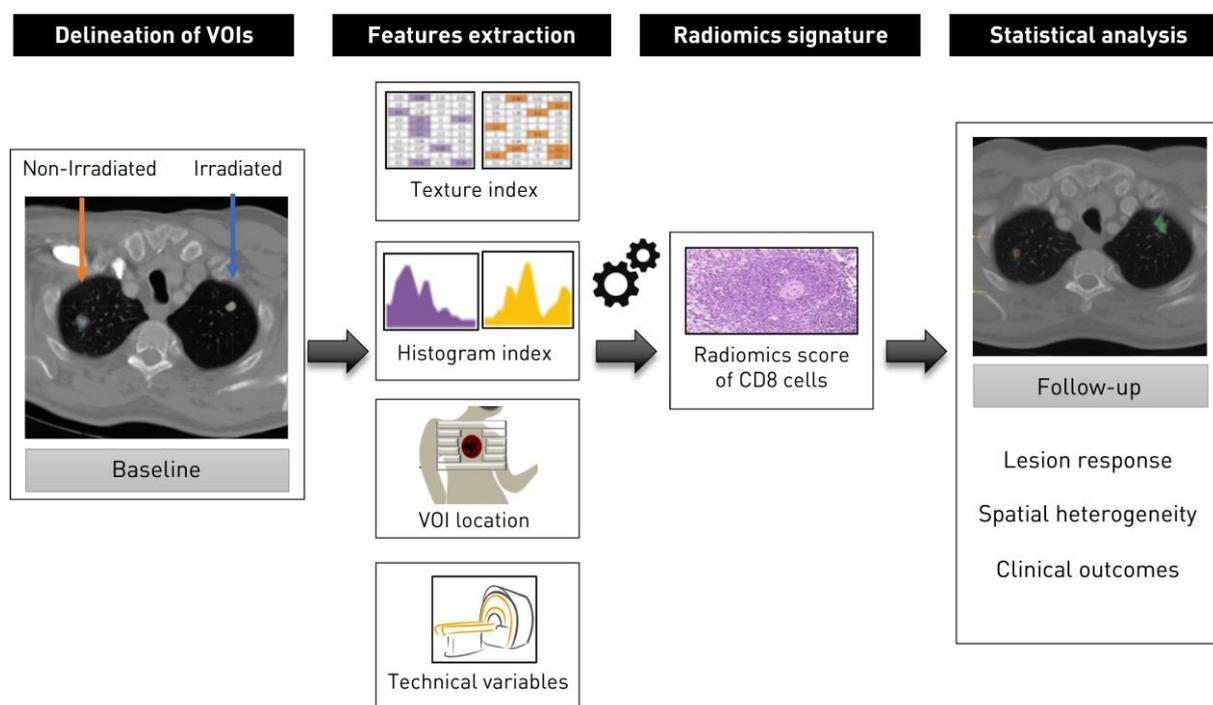


Figure 5.1 : Procédure de l'analyse radiomique de l'étude radioimmunothérapie.

Les lésions irradiées et non-irradiées ont été segmentées. Après un pré-traitement des images par discrétisation et rééchantillonnage des voxels, les variables de la signature radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 publiée précédemment ont été extraites, permettant l'estimation de l'infiltration lymphocytaire T CD8 (213).

5.2.2.3 Évaluation de la réponse clinique

La réponse des lésions sur le scanner de suivi était définie selon les critères RECIST 1.1 par rapport au scanner de référence. Une lésion répondeuse était définie par une diminution de la taille de la lésion de plus de 30 %, et une lésion progressive par une augmentation de la taille de plus de 20 %. Les lésions présentant une variation de taille entre ces deux valeurs seuils étaient considérées comme stables.

Afin d'évaluer les différents profils de réponse à l'échelle du patient, la réponse dissociée a été définie comme la présence concomitante de lésions progressives et de lésions répondeuses chez un même patient, par opposition aux patients présentant uniquement des lésions répondeuses (réponse uniforme) ou progressives (progression uniforme) – indépendamment de la présence de lésions stables –, ou uniquement des lésions stables (maladie stable [SD]). Pour comparer les profils de réponse des lésions non-irradiées,

l'apparition d'au moins une lésion répondeuse parmi les lésions non-irradiées a été définie comme une réponse abscopale lésionnelle, tandis qu'une diminution de plus de 30 % de la somme du plus grand diamètre des lésions non-irradiées a été définie comme une réponse abscopale RECIST.

5.2.2.4 Évaluation de l'hétérogénéité spatiale

Afin d'évaluer l'impact de de l'hétérogénéité des score radiomiques de l'infiltration lymphocytaire T CD8 intra-patient / inter-lésion, des paramètres de position et de dispersion ont été recueillis afin d'évaluer la distribution des différents scores des lésions d'un patient : la valeur minimale, la valeur maximale, la valeur moyenne, l'écart type et l'entropie des scores des lésions. Pour l'analyse des sous-groupes de lésions irradiées et non-irradiées, lorsque le nombre de lésions était supérieur à 1, le paramètre exploré était la valeur minimale.

5.2.2.5 Analyse statistique

Les comparaisons entre les variables ont été effectuées avec le test de rang de Wilcoxon ou le test de Kruskal-Wallis pour les variables continues, et le test de Fisher pour les variables catégorielles. La valeur médiane des paramètres de distribution des scores radiomiques analysés a été utilisée pour séparer les patients en deux groupes. Une analyse post-hoc a explorée les patients pour lesquels la valeur minimale du score radiomique de leurs lésions faisait partie des extrêmes de la cohorte (inférieures au 1^{er} quartile ou supérieures 3^{ème} quartile) (269). Le taux de fausses découvertes (FDR) était de 0,2 pour prendre en compte les comparaisons multiples. Le seuil de significativité de la valeur p en analyse bilatérale était de 0,05. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 3.6.0 du logiciel R (<https://www.r-project.org/>). [25] L'OS et la PFS ont été calculées selon le modèle des risques proportionnels de Cox. Les évènements étaient définis comme la survenue d'un décès de toute cause pour l'OS, et la survenue d'une récurrence ou d'un décès pour la PFS. Les modèles multivariés incluaient les variables cliniquement pertinentes qui ont atteint le seuil de significativité en analyse univariée.

5.3 RÉSULTATS

5.3.1 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET LÉSIONS ANALYSÉES

Quatre-vingt-quatorze patients ont été inclus du 1^{er} juillet 2011 au 31 mars 2019. Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le Tableau 5.1. Tous les patients présentaient une tumeur solide au stade avancé ou métastatique. L'âge médian était de 60,4 ans (IIQ [50,7 ; 69,0]).

Deux patients (2,1 %) présentant des métastases cérébrales irradiées ne disposaient pas de scanner cérébral injecté pour l'analyse de la réponse de la lésion-irradiée, mais ont été conservés pour l'analyse de la réponse des lésions non-irradiées. À l'inverse, trois patients (3,2 %) ne présentaient pas de lésion non-irradiée identifiable, mais ont été inclus pour l'analyse de la réponse des lésions irradiées. Ainsi, 100 lésions irradiées et 189 lésions non-irradiées ont été analysées sur le scanner de référence et de suivi, pour un total de 578 lésions. La taille médiane des lésions irradiées sur le scanner de référence était supérieure à celle des lésions non-irradiées (26,9 mm (IIQ [17,6 ; 37,7]) contre 21,5 mm (IIQ [15,2 ; 31,9]) respectivement, $p = 0,034$) (Tableau 5.2).

Tableau 5.1 : Caractéristiques des patients de l'étude radioimmunothérapie

	Groupe	Total	GR	Erlangen	Gand	p
n		94	38	16	40	
Age, années (médiane [IIQ])		60,38 [50,68 ; 69,04]	57,38 [48,75 ; 67,77]	64,04 [55,84 ; 69,12]	62,80 [50,28 ; 71,36]	0,320
Genre (%)	Femme	26 (27,7)	14 (36,8)	2 (12,5)	10 (25,0)	0,179
	Homme	68 (72,3)	24 (63,2)	14 (87,5)	30 (75,0)	
Score OMS (%)	0	53 (56,4)	18 (47,4)	0 (0,0)	35 (87,5)	<0,001
	1	24 (25,5)	19 (50,0)	0 (0,0)	5 (12,5)	
	2	1 (1,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	NA	16 (17,0)	0 (0,0)	16 (100,0)	0 (0,0)	
Histologie (%)	Colorectal	21 (22,3)	21 (55,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
	HNSCC	5 (5,3)	0 (0,0)	5 (31,2)	0 (0,0)	
	Mélanome	39 (41,5)	14 (36,8)	0 (0,0)	25 (62,5)	
	CBNPC	14 (14,9)	3 (7,9)	11 (68,8)	0 (0,0)	
	Urothélial	13 (13,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (32,5)	
	Primitif	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,0)	
	inconnu					
Nombre de lignes antérieures (médiane [IIQ])		1,00 [0,00 ; 1,00]	1,00 [1,00 ; 2,00]	NA	0,00 [0,00 ; 1,00]	<0,001
Intervalle entre les scanners, jours (médiane [IIQ])		85,50 [61,75 ; 103,75]	63,00 [44,25 ; 89,75]	128,00 [106,25 ; 141,00]	83,50 [69,75 ; 102,00]	<0,001
N VOI par patients (médiane [IIQ])		3,00 [2,00 ; 4,00]	3,00 [2,00 ; 4,00]	3,00 [3,00 ; 4,25]	3,00 [2,00 ; 3,00]	0,089
N VOI de lésion-irradiée par patients (médiane [IIQ])		1,00 [1,00 ; 1,00]	1,00 [1,00 ; 1,00]	1,00 [1,00 ; 2,00]	1,00 [1,00 ; 1,00]	0,012
N VOI de lésions non-irradiées par patients (médiane [IIQ])		2,00 [1,00 ; 3,00]	2,00 [1,00 ; 3,00]	2,50 [1,00 ; 3,00]	2,00 [1,00 ; 2,00]	0,583
N organes envahis (%)	≤2	56 (59,6)	20 (52,6)	3 (18,8)	33 (82,5)	<0,001
	≥ 3	38 (40,4)	18 (47,4)	13 (81,2)	7 (17,5)	
IO (%)	atezolizumab	24 (25,5)	24 (63,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
	ipilimumab	25 (26,6)	14 (36,8)	0 (0,0)	11 (27,5)	
	nivolumab	29 (30,9)	0 (0,0)	13 (81,2)	16 (40,0)	
	pembro-lizumab	16 (17,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	13 (32,5)	
N cycles IO (médiane [IIQ])		4,00 [3,00 ; 10,00]	4,00 [3,00 ; 6,00]	3,00 [0,00 ; 12,00]	5,50 [4,00 ; 16,00]	0,016
Délai entre RT et IO (%)	≤14j	35 (37,2)	0 (0,0)	14 (87,5)	21 (52,5)	<0,001
	> 14j	59 (62,8)	38 (100,0)	2 (12,5)	19 (47,5)	
RT hypo-fractionnée (%)	0	3 (3,2)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	0,004
	1	91 (96,8)	38 (100,0)	13 (81,2)	40 (100,0)	
RT stéréotaxique (%)	0	7 (7,4)	0 (0,0)	7 (43,8)	0 (0,0)	<0,001
	1	87 (92,6)	38 (100,0)	9 (56,2)	40 (100,0)	
N fractions (médiane [IIQ])		3,00 [3,00 ; 3,00]	3,00 [3,00 ; 3,00]	12,00 [10,75 ; 15,00]	3,00 [3,00 ; 3,00]	<0,001
Dose par fraction, Gy (médiane [IIQ])		8,00 [6,00 ; 12,00]	13,00 [5,00 ; 15,00]	3,50 [3,00 ; 6,00]	8,00 [8,00 ; 8,00]	<0,001
Dose totale EQD2, Gy (médiane [IIQ])		36,00 [36,00 ; 69,00]	75,00 [18,75 ; 93,75]	51,55 [41,25 ; 70,00]	36,00 [36,00 ; 36,00]	0,010
Suivi, jours (médiane [IIQ])		451,50 [256,50 ; 633,75]	360,50 [243,00 ; 624,75]	277,50 [187,50 ; 394,25]	540,00 [376,00 ; 817,75]	0,004

PD -L1 (cellules tumorales), % (médiane [IIQ])		5,00 [0,00 ; 33,75]	NA	30,00 [12,50 ; 80,00]	1,00 [0,00 ; 10,00]	0,012
PD -L1 (cellules immunitaires), % (médiane [IIQ])		5,00 [0,00 ; 12,50]	NA	8,75 [5,00 ; 17,50]	1,00 [0,00 ; 10,00]	0,109
Neutrophiles périphériques baseline (%)	≤7,5 G/l	68 (72,3)	27 (71,1)	5 (31,2)	36 (90,0)	<0,001
	>7,5 G/l	17 (18,1)	11 (28,9)	2 (12,5)	4 (10,0)	
	NA	9 (9,6)	0 (0,0)	9 (56,2)	0 (0,0)	
Lymphocytes périphériques baseline (%)	≤1 G/l	64 (68,1)	30 (78,9)	1 (6,2)	33 (82,5)	<0,001
	<1 G/l	21 (22,3)	8 (21,1)	6 (37,5)	7 (17,5)	
	NA	9 (9,6)	0 (0,0)	9 (56,2)	0 (0,0)	
Rapport neutrophiles / lymphocytes	≤6	65 (69,1)	29 (76,3)	2 (12,5)	34 (85,0)	<0,001
	>6	20 (21,3)	9 (23,7)	5 (31,2)	6 (15,0)	
	NA	9 (9,6)	0 (0,0)	9 (56,2)	0 (0,0)	
LDH baseline (%)	≤250	56 (59,6)	21 (55,3)	6 (37,5)	29 (72,5)	<0,001
	>250	30 (31,9)	17 (44,7)	2 (12,5)	11 (27,5)	
	NA	8 (8,5)	0 (0,0)	8 (50,0)	0 (0,0)	
Albumine baseline (%)	≥35	58 (61,7)	32 (84,2)	11 (68,8)	15 (37,5)	<0,001
	<35	6 (6,4)	5 (13,2)	1 (6,2)	0 (0,0)	
	NA	30 (31,9)	1 (2,6)	4 (25,0)	25 (62,5)	
CRP baseline (%)	≤10 mg/l	58 (61,7)	18 (47,4)	9 (56,2)	31 (77,5)	0,001
	>10 mg/l	32 (34,0)	20 (52,6)	7 (43,8)	5 (12,5)	
	NA	4 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (10,0)	
score RMH (%)	0	23 (24,5)	10 (26,3)	0 (0,0)	13 (32,5)	NA
	1	25 (26,6)	18 (47,4)	5 (31,2)	2 (5,0)	
	2	7 (7,4)	6 (15,8)	1 (6,2)	0 (0,0)	
	3	3 (3,2)	3 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	NA	36 (38,3)	1 (2,6)	10 (62,5)	25 (62,5)	
GRIIm-Score (%)	Faible	26 (27,7)	16 (42,1)	0 (0,0)	10 (25,0)	<0,001
	Élevé	29 (30,9)	21 (55,3)	3 (18,8)	5 (12,5)	
	NA	39 (41,5)	1 (2,6)	13 (81,2)	25 (62,5)	

IIQ = intervalle interquartile ; VOI = *volume of interest* ; IO = immunothérapie ; RT = radiothérapie ; EQD2 = équivalent de dose 2Gy par fraction ; LDH = lactate déshydrogénase ; CRP = *C-reactive protein* ; RMH = Royal Marsden Hospital ; GRIIm-Score = Gustave Roussy immunoscore ; HNSCC = *head and neck squamous cell cancer* ; CBNPC = cancer bronchique non à petite cellule

Tableau 5.2 : Caractéristiques des lésions analysées sur le scanner de référence

	Groupe	Lésion-irradiée	Non-irradiée	p
N lésions		100	189	
Localisation (%)	Adénopathie	38 (38,0)	64 (33,9)	0,015
	Cerveau	1 (1,0)	0 (0,0)	
	Foie	14 (14,0)	42 (22,2)	
	Tête et cou	1 (1,0)	0 (0,0)	
	Os	4 (4,0)	0 (0,0)	
	Autre	17 (17,0)	42 (22,2)	
	Poumon	25 (25,0)	39 (20,6)	
	Surrénales	0 (0,0)	2 (1,1)	
Taille de la lésion (médiane [IIQ])		26,92 [17,55 - 37,71]	21,54 [15,23 - 31,89]	0,034
Volume de la lésion (médiane [IIQ])		4,84 [1,26 - 15,74]	2,83 [0,99 - 9,26]	0,093
Score radiomique des lymphocytes T CD8 (médiane [IIQ])		1,75 [1,55 - 1,97]	1,74 [1,54 - 1,97]	0,756

5.3.2 TRAITEMENT

La quasi-totalité des patients ont bénéficié d'une radiothérapie hypofractionnée (n = 91/94 [96,9 %]). Six patients ont eu 2 lésions irradiées (6,4 %), et un patient a eu 3 lésions irradiées (1,1 %). Le nombre médian de fractions et de dose par fraction délivrée étaient de 3 fractions (IIQ [3 ; 3]) de 8 Gy (IIQ [6 ; 12]). Le nombre médian de cycles d'immunothérapie était de 4 (IIQ [3 ; 10]). Le délai médian du début de la RT après l'immunothérapie était de 21 jours (IIQ [8 ; 24]). Seize patients ont commencé la RT avant l'immunothérapie (délai médian : 5,5 jours, IIQ [1,75 ; 7]). Le suivi médian était de 14,8 mois (IIQ [8,4 ; 20,8]). Le délai médian entre le scanner de référence et le scanner de suivi était de 2,8 mois (IIQ [2,0 ; 3,4]).

5.3.3 RÉPONSE AU TRAITEMENT

Au total, 6 réponses complètes, 22 réponses partielles, 24 stabilités et 42 progressions ont été observées, ce qui donne un taux de réponse objective de 29,9 % (28/94 patients). Le pourcentage médian de variation du diamètre de la lésion était de -13,0 % (IIQ [-28,9 ; +10,1]) pour les métastases irradiées contre +11,2 % (IIQ [- 1,0 ; +40,5]) pour les métastases non-irradiées (p < 0,0001), avec respectivement 16 % de lésions progressives (n = 16/100 lésions) et 23 % de lésions répondeuses (n = 23/100) pour les métastases irradiées ; et 38 % de lésions

progressives (n = 72/189) et 17 % de lésions répondeuses (n = 32/189) pour les métastases non-irradiées. L'OS médiane était de 25,2 mois (IC95 % [17,3 ; NA]) et la PFS médiane était de 4,7 mois (IC95 % [3,5 ; 6,7]) (Figure 5.2).

5.3.4 SCORE RADIOMIQUE ET HÉTÉROGÉNÉITÉ POUR PRÉDIRE LA RÉPONSE CLINIQUE

Sur le scanner de référence, la valeur médiane du score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 n'était pas significativement différente entre les deux groupes de lésions (irradiées et non-irradiées) (1,75 ; IIQ [1,55 ; 1,97] contre 1,74 ; IIQ [1,54 ; 1,97], respectivement, p = 0,76), et n'était pas corrélé avec la taille des lésions (rho de Spearman = 0,005 ; p = 0,93).

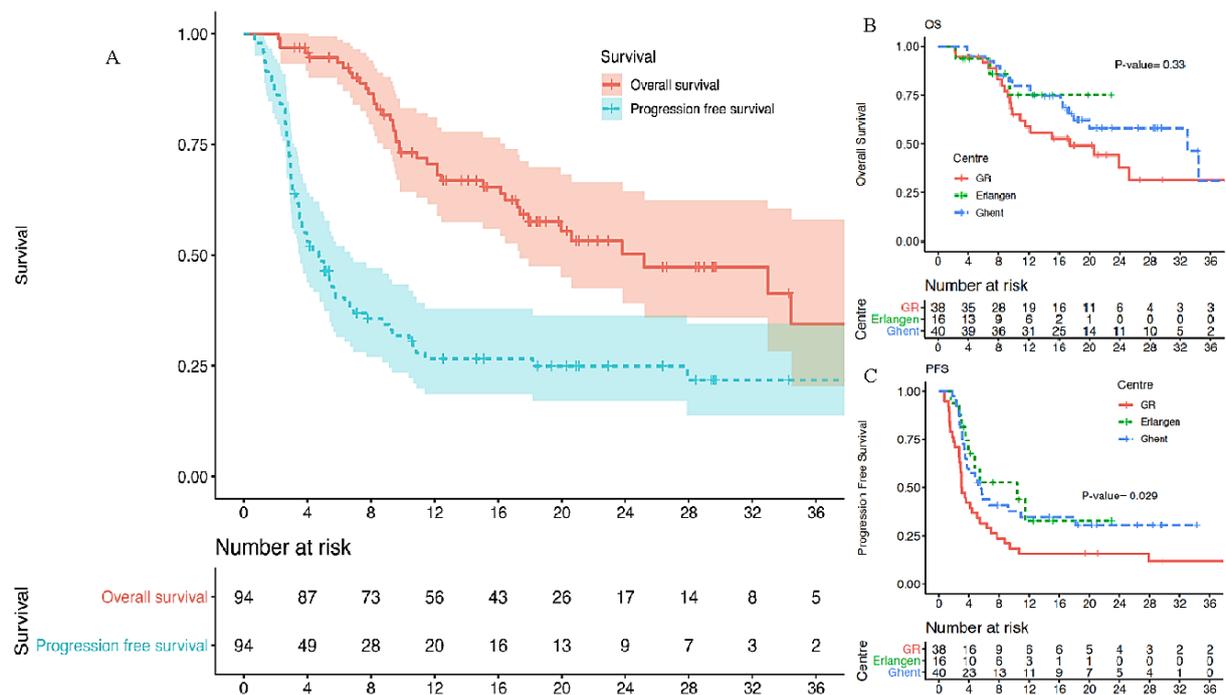


Figure 5.2 : Courbes de survies de Kaplan-Meier
 (A) Survie globale et survie sans progression de la cohorte entière. (B) Survie globale par centre.
 (C) Survie sans progression par centre.

5.3.4.1 Réponse des lésions

Le score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 d'une lésion sur le scanner de référence était associé significativement avec sa réponse selon RECIST 1.1 sur le scanner de réévaluation ($p = 0,0066$), les lésions répondeuses ayant un score radiomique plus élevé (médiane = 1,95 ; IIQ [1,64 ; 1,98], par rapport aux lésions stables ou progressives (1,72 ; IIQ [1,53 ; 1,97] ; AUC = 0,63 ; IC95 % [0,56 ; 0,71] ; $p = 0,0020$) (Figure 5.3). En analyse de sous-groupe, on retrouvait une différence significative des scores radiomiques des lésions répondeuses par rapport aux lésions progressives, pour les lésions irradiées et non-irradiées (AUC = 0,75, IC95 % [0,58 ; 0,92], $p = 0,0090$ et AUC = 0,75, IC95 % [0,51 ; 0,74], $p = 0,040$, respectivement). À noter qu'il n'y avait pas de différence de volume significative initialement entre les lésions répondeuses et les lésions progressives (Figure 5.4).

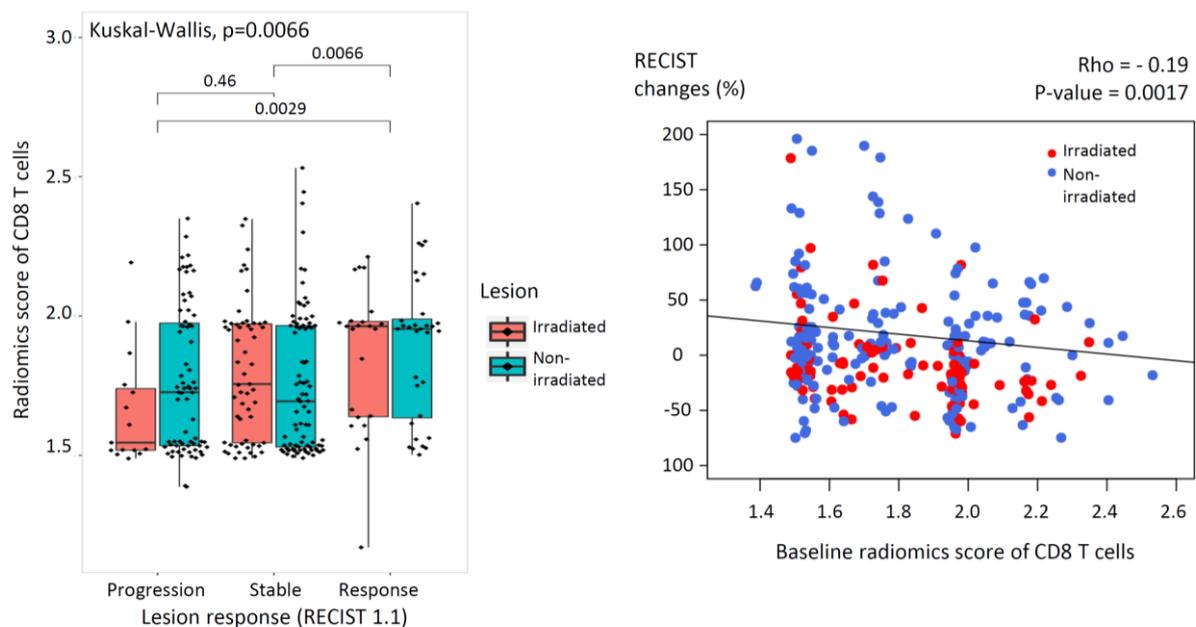


Figure 5.3 : Association entre le score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 des lésions sur le scanner de référence et leur réponse

(A) Réponse de la lésion évaluée selon RECIST 1.1 (B) Réponse évaluée en fonction de la variation de taille de la lésion (%) par rapport au scanner de référence.

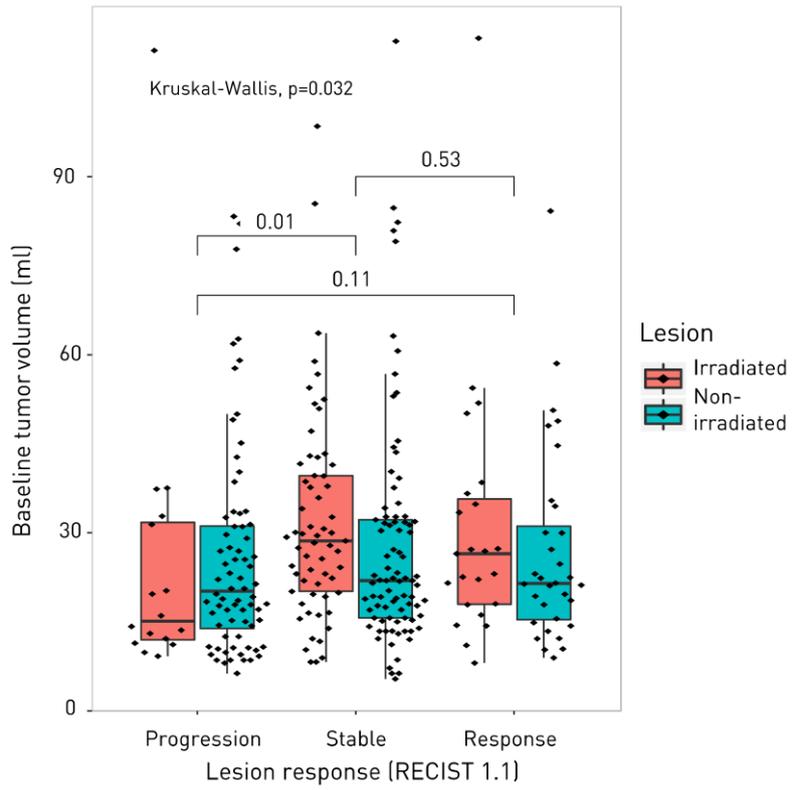


Figure 5.4 : Réponse de la lésion en fonction du volume initial de la lésion analysée

5.3.4.2 Réponse du patient

Plusieurs paramètres de distribution du score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 ont été évalués pour déterminer dans quelle mesure l'hétérogénéité du score radiomique des lésions à l'échelle d'un patient est associée à la réponse clinique (Figure 5.5 et Tableau 5.3).

Sur le scanner de référence, la valeur minimale du score radiomique des lymphocytes T CD8 des lésions non-irradiées était significativement associée à la PFS (HR = 0,37 ; IC95 % [0,18 ; 0,76] ; p = 0,0067 ; FDR = 0,022), une valeur élevée étant associée à une meilleure survie. Ce paramètre n'était cependant pas significatif pour les lésions irradiées (HR = 0,62 ; IC95 % [0,38 ; 1,02] ; p = 0,059 ; FDR = 0,10). Toutefois, lorsqu'on sélectionnait les patients avec les valeurs extrêmes (valeur minimale du score radiomique inférieure ou supérieure au 1^{er} et 3^{ème} quartile de la cohorte), l'association avec la PFS était significative pour les lésions irradiées et non-irradiées (p = 0,0011 et p = 0,0067, respectivement).

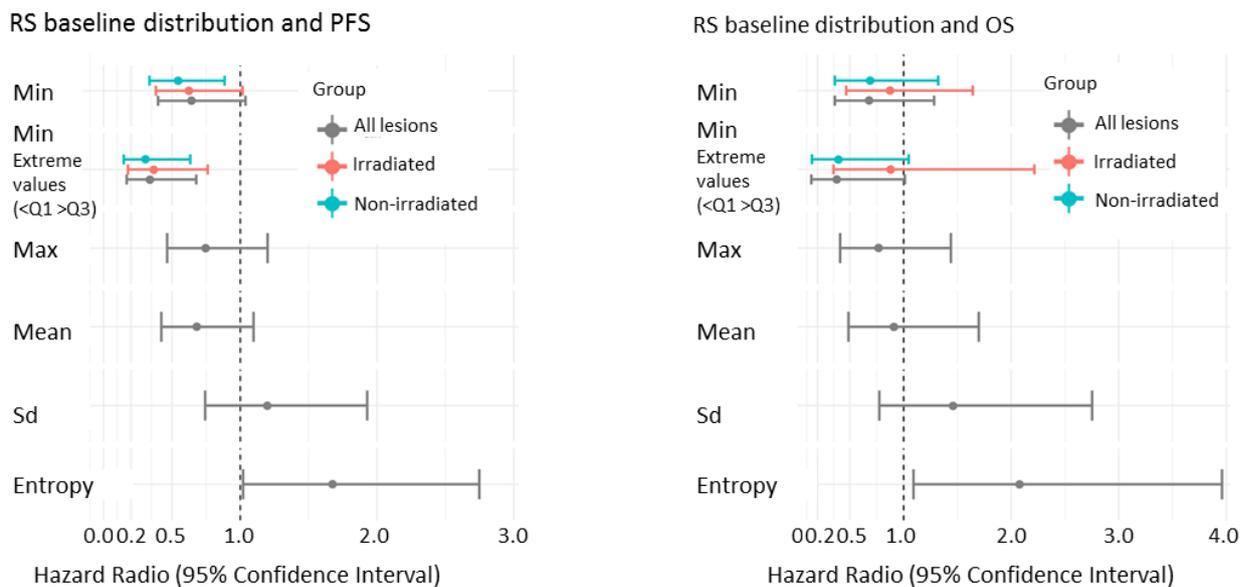


Figure 5.5 : Représentation graphique de l'association des paramètres de distribution et d'hétérogénéité du score radiomique initial et survie du patient

(Gauche) Survie sans progression. (Droite) Survie globale. Le hazard-ratio du paramètre évalué selon un modèle de Cox (points), et l'intervalle de confiance à 95 % (barres) sont représentés.

Également sur le scanner de référence, l'entropie de la distribution des scores radiomiques, mesurant le degré d'hétérogénéité entre les différentes lésions, était inversement corrélée à la PFS, les patients présentant une entropie élevée (c.-à-d. une hétérogénéité élevée) ayant une PFS plus faible (HR = 1,67 ; IC95 % [1,02 ; 2,75] ; p = 0,040 ; FDR = 0,080). L'entropie de la distribution des scores radiomiques était également significativement associée à la survie globale (HR = 2,08 ; IC95 % [1,09 ; 3,96], p = 0,023 ; FDR = 0,17).

Nous n'avions pas mis en évidence de variations significatives des scores radiomiques entre les scanners de références et les scanners de suivi.

Tableau 5.3 : Paramètre de distribution du score radiomique initial et survie

PFS		Variable testée	n	n evnt	Hazard Ratio	IC Inf	IC Sup	p	FDR
Toutes lésions	Min	>1,56	94	69	0,64	0,40	1,04	0,07*	0,10
	Min (valeurs extrêmes)	high	48	35	0,34	0,17	0,68	0,0021***	0,011
	Max	>1,96	94	69	0,75	0,46	1,20	0,23	0,26
	Moyenne	>1,75	94	69	0,68	0,42	1,10	0,11	0,14
	Déviation standard	>0,1	93	68	1,20	0,74	1,93	0,46	0,46
	Entropie	>1,09	87	65	1,67	1,02	2,75	0,04**	0,080
Irradiées	Min	>1,73	88	65	0,62	0,38	1,02	0,059*	0,10
	Min (valeurs extrêmes)	high	44	32	0,37	0,18	0,76	0,0067***	0,022
Non-irradiées	Min	>1,61	91	68	0,54	0,34	0,88	0,014**	0,035
	Min (valeurs extrêmes)	high	46	33	0,31	0,15	0,63	0,0011***	0,011

OS		Variable testée	n	n evnt	Hazard Ratio	IC Inf	IC Sup	p	FDR
Toutes lésions	Min	>1,56	94	40	0,68	0,36	1,28	0,23	0,43
	Min (valeurs extrêmes)	high	48	18	0,38	0,14	1,01	0,045**	0,17
	Max	>1,96	94	40	0,77	0,41	1,44	0,41	0,59
	Moyenne	>1,75	94	40	0,91	0,49	1,7	0,77	0,78
	Déviation standard	>0,1	93	39	1,46	0,77	2,75	0,24	0,43
	Entropie	>1,09	87	40	2,08	1,09	3,96	0,023**	0,17
Irradiées	Min	>1,73	88	39	0,87	0,47	1,64	0,68	0,78
	Min (valeurs extrêmes)	high	44	18	0,88	0,35	2,22	0,78	0,78
Non-irradiées	Min	>1,61	91	39	0,69	0,36	1,32	0,26	0,43
	Min (valeurs extrêmes)	high	46	19	0,39	0,15	1,05	0,052*	0,17

PFS = survie sans progression, OS = survie globale, evnt = évènement, IC = intervalle de confiance, FDR = taux de fausse découverte, min = valeur minimale du score radiomique des lésions, max = valeur maximale, valeurs extrêmes = valeurs supérieures ou inférieures au 3^e et au 1^{er} quartile respectivement.

5.3.5 PROFILS DE RÉPONSE EN FONCTION DU TRAITEMENT ET DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DES LÉSIONS

En ce qui concerne les profils de réponses des patients au premier scanner d'évaluation, 24,5 % (n = 23) des patients ont présenté une réponse uniforme, 38,3 % (n = 36) une progression uniforme, 12,8 % (n = 12) une réponse dissociée et 24,5 % (n = 23) une maladie stable. Les patients présentant une réponse uniforme avaient une survie globale significativement plus élevée (HR = 0,20, IC95 % [0,08 ; 0,53], p = 0,0011), alors que les patients présentant une réponse dissociée avaient une survie globale qui n'était pas significativement différente de celle des patients avec une progression uniforme (p = 0,84) (Figure 5.6).

La valeur minimale du score radiomique des lésions non-irradiées analysées d'un patient était plus élevée chez les patients présentant une réponse clinique, qu'elle soit uniforme (p = 0,012) ou dissociée (p = 0,0073), par rapport à ceux présentant une progression. L'entropie de la distribution des scores radiomiques parmi toutes les lésions d'un patient tendait à être plus élevée chez les patients présentant une progression par rapport aux patients présentant une réponse uniforme ou une maladie stable (p = 0,0037 et p = 0,00031 respectivement pour la progression uniforme et p = 0,067 et p = 0,020 respectivement pour la réponse dissociée) (Figure 5.7).

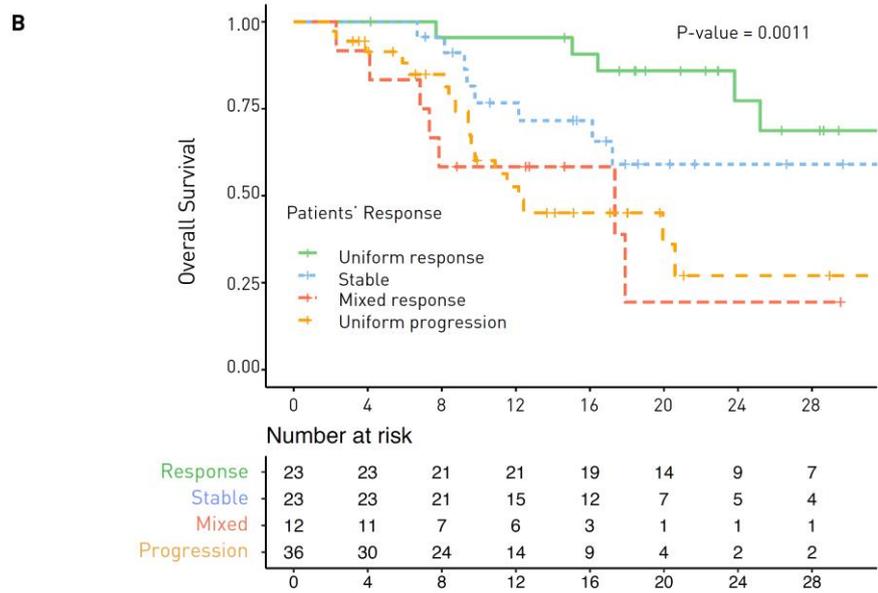
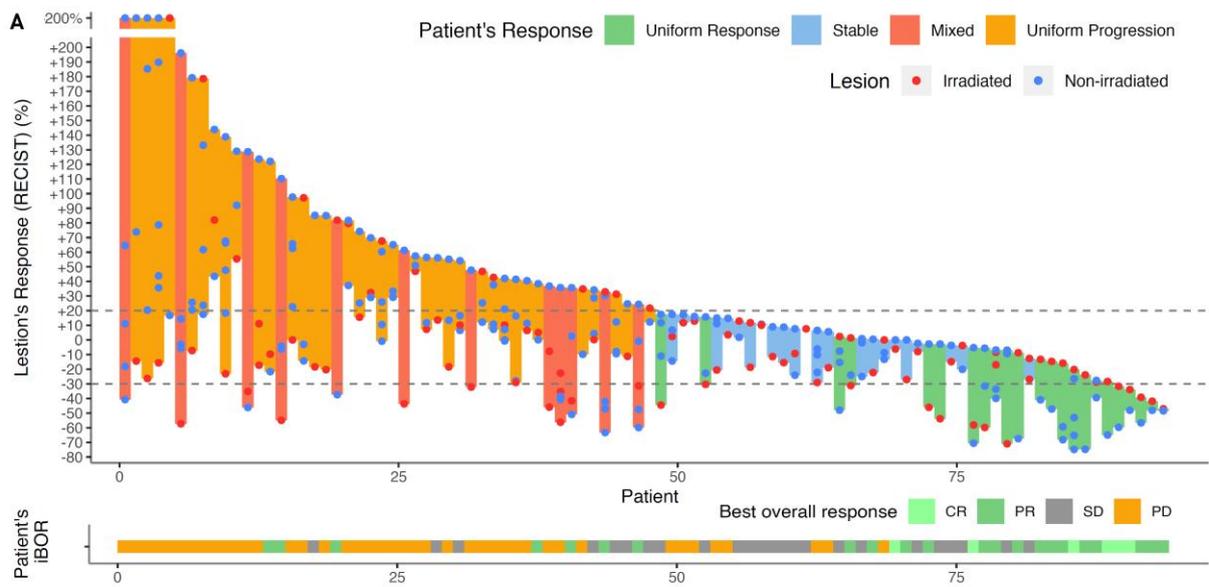


Figure 5.6 : Profils de réponses des patients et survie associée

(A) Amplitude des réponses des lésions analysées par patient (points rouges correspondant aux lésions irradiées, points bleus correspondant aux lésions non-irradiées). (B) Survie globale en fonction des profils de réponse des patients.

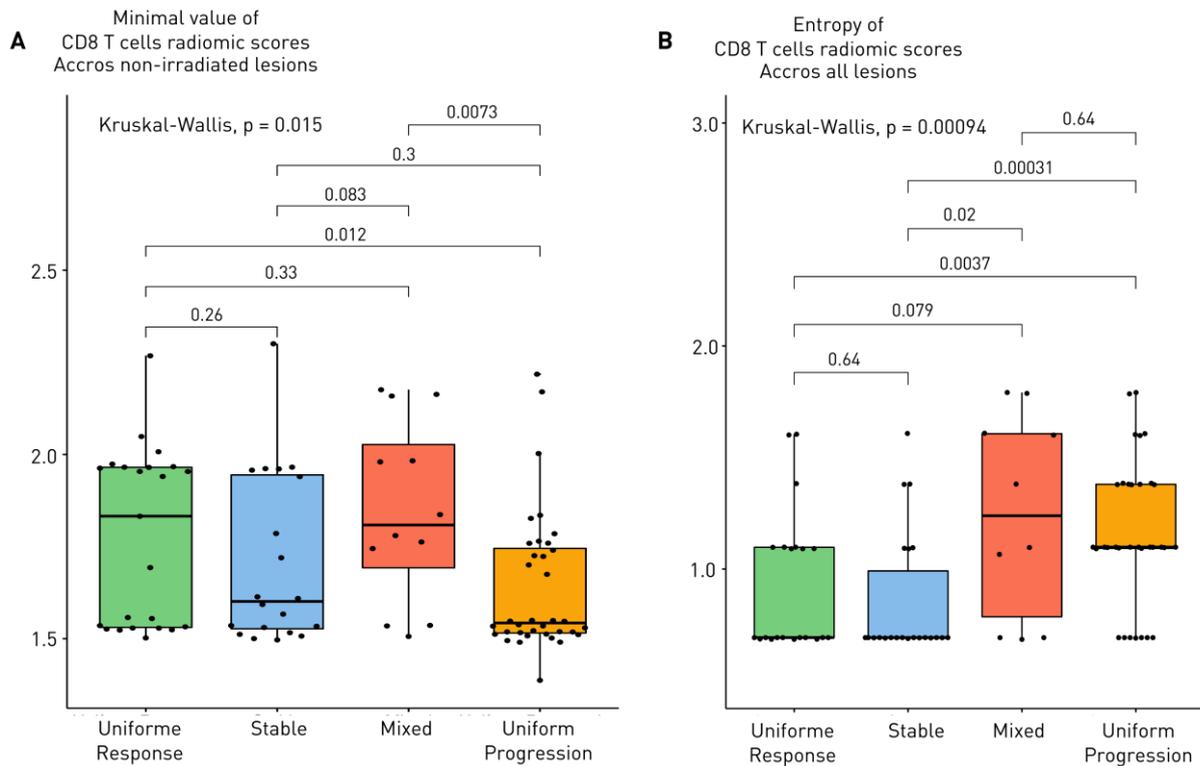


Figure 5.7 : Association entre les profils de réponse clinique et la distribution des scores radiomiques des lymphocytes T CD8

(A) Valeur minimale du score radiomique des lésions non-irradiées. (B) Entropie de la distribution du score radiomique sur l'ensemble des différentes lésions.

Mixed = réponse dissociée

Pour les 91 patients présentant des lésions non-irradiées analysables, 26,4 % ($n = 24$) présentaient au moins une lésion en dehors du champ d'irradiation (non-irradiée) dont le plus grand diamètre diminuait de plus de 30% sur le premier scanner d'évaluation (réponse abscopale lésionnelle). Si l'on considérait une réponse en dehors du champ d'irradiation selon RECIST 1.1, incluant l'ensemble des lésions analysées non-irradiées du patient (réponse abscopale RECIST), le taux était de 16,5 % ($n = 15$). Alors que les deux définitions étaient significativement associées à une meilleure survie globale en analyse univariée (HR = 0,46 ; IC95 % [0,21 ; 1,02] ; $p = 0,041$ et HR = 0,31 ; IC95 % [0,11 ; 0,88] ; $p = 0,011$, respectivement), les patients ayant une réponse abscopale selon les critères RECIST avaient une survie globale significativement plus élevée que ceux n'ayant pas de réponse en dehors du champ d'irradiation (HR = 0,31, IC95 % [0,11 ; 0,88], $p = 0,027$), contrairement aux neuf patients ayant une réponse lésionnelle abscopale (HR = 0,93, IC95 % [0,33 ; 2,64], $p = 0,89$) (Figure 5.8 A). Ceci

était probablement expliquée par la présence plus importante de réponses dissociées dans le groupe des patients avec une réponse en dehors du champ d'irradiation ne répondant pas aux critères de réponse selon RECIST 1.1 ($n = 6/9$ (67%) vs. $n = 1/15$ (7%) ; $p = 0,0037$) (Tableau 5.4).

Des scores radiomiques d'infiltration lymphocytaire T CD8 hétérogènes évalués sur l'entropie étaient associés à la réponse abscopale selon RECIST 1.1 (AUC = 0,70 ; IC95 % [0,56 ; 0,84] ; $p = 0,014$).

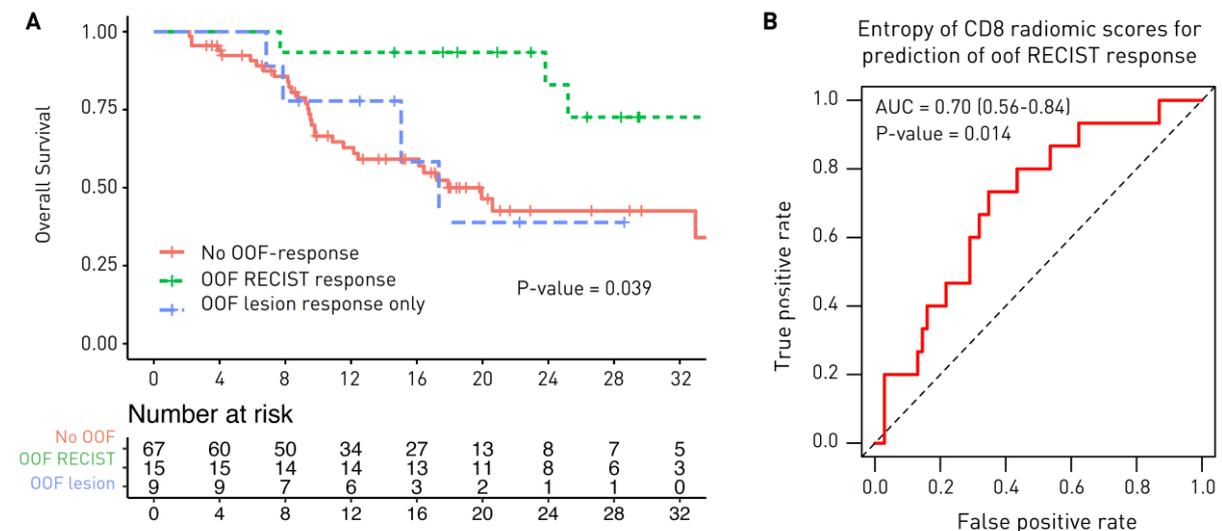


Figure 5.8 : Réponse des lésions en dehors du champ d'irradiation

(A) Survie globale en fonction de la réponse en dehors du champ d'irradiation, selon qu'elle remplisse ou non les critères RECIST 1.1. (B) Association entre l'entropie de la distribution des scores radiomiques de l'infiltration lymphocytaires T CD8 et la réponse RECIST abscopale (en dehors du champ d'irradiation). OOF = en dehors du champ d'irradiation (*out-of-field*). Le groupe des patients « OOF lesion response only » correspondait aux patients avec une réponse d'au moins une lésion non-irradiée, sans que les critères de réponse selon RECIST 1.1 ne soient atteints.

Tableau 5.4 : Répartition des patients en fonction du profil de réponse globale, et de la réponse abscopale, en dehors du champ d'irradiation

	Absence de RA	RA RECIST	RA lésionnelle non RECIST	Total
Réponse uniforme	6 (9 %)	14 (93,3 %)	3 (33,3 %)	23 (25,3 %)
Stable	20 (29,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	20 (22 %)
Réponse Dissociée	5 (7,5 %)	1 (6,7 %)	6 (66,7 %)	12 (13,2 %)
Progression uniforme	36 (53,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	36 (39,6 %)
Total	67 (100 %)	15 (100 %)	9 (100 %)	91 (100 %)

RA = réponse abscopale (correspondant à une réponse en dehors du champ d'irradiation)

Le groupe des patients « RA lésionnelle non RECIST » correspondait aux patients avec une réponse d'au moins une lésion non-irradiée, sans que les critères de réponse selon RECIST 1.1 ne soient atteints.

Contrairement aux lésions non-irradiées, la réponse des lésions irradiées (évaluée selon RECIST 1.1 en cas de plusieurs lésions irradiées) n'étaient pas associées à la survie globale ($p = 0,72$) (Figure 5.9).

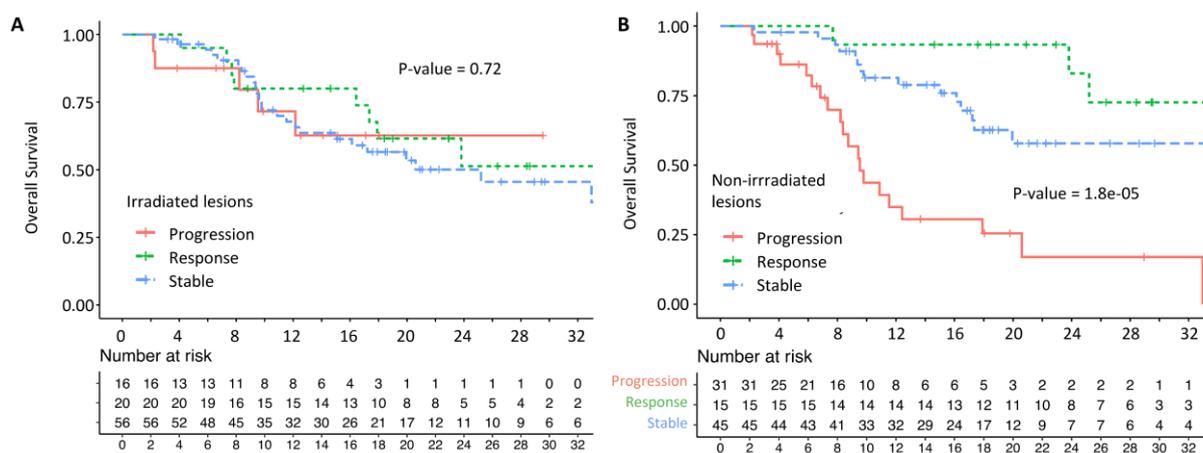


Figure 5.9 : Courbes de survie globale en fonction de la réponse selon RECIST 1.1

(A) des lésions irradiées ou (B) des lésions non-irradiées

FACTEURS PRÉDICTIFS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE RÉPONSE ET ANALYSE MULTIVARIÉE

Les analyses univariées de l'OS et de la PFS sont présentées dans les Tableau 5.5 et Tableau 5.6. Un indice de performance selon le score OMS supérieur à zéro, un intervalle entre l'immunothérapie et le début de la radiothérapie de plus de 14 jours, une élévation des LDH (lactate déshydrogénases) (>250 UI/l), de la CRP (protéine C-réactive) (>10 mg/l) et une entropie élevée de la distribution des scores radiomiques de l'infiltration lymphocytaire T CD8 des lésions analysées (irradiées et non-irradiées) étaient associés de manière significative à une OS et une PFS plus faibles. L'analyse multivariée de ces facteurs pour l'OS retenait une association significative de la CRP (HR = 3,34 ; IC95 % [1,48 ; 7,52] ; p = 0,0036) et de l'entropie des scores radiomiques (HR = 2,64 ; IC95 % [1,21 ; 5,75] ; p = 0,015) (Tableau 5.7). Concernant la PFS, seul l'indice de performance OMS est resté significatif en analyse multivariée (HR = 4,6 ; IC95 % [2,28 ; 9,28] ; p < 0,0001) (Tableau 5.7). Le centre d'origine des patients n'était pas un facteur de confusion significatif en analyse multivariée (Tableau 5.8). Dans cette cohorte, nous n'avons pas identifié de rôle pronostique de l'expression PD-L1, que ce soit pour la PFS ou l'OS (Tableau 5.5 et Tableau 5.6). Les scores cliniques du Royal Marsden Hospital et le GRim-Score (Gustave Roussy Immunoscore) ainsi qu'un envahissement hépatique étaient associés à la PFS mais pas à l'OS (125–127,234).

Tableau 5.5 : Analyse univariée de la survie globale

	Variable testée	n	n evnmts	Hazard Ratio [IC95 %]	p
Cohorte	Erlangen	94	40	0,57 [0,17 ; 1,95]	0,37
(référence=Gustave Roussy)	Gand	94	40	0,64 [0,33 ; 1,22]	0,17
Age	> 60,38	94	40	1,15 [0,62 ; 2,15]	0,66
Sexe	M	94	40	0,85 [0,44 ; 1,64]	0,63
Score OMS	OMS 1-2	78	37	2,65 [1,33 ; 5,29]	0,0082
Histologie	HNSCC	94	40	2 [0,43 ; 9,38]	0,38
(référence = colorectal)	Mélanome	94	40	0,64 [0,28 ; 1,44]	0,28
	CBNPC	94	40	0,15 [0,02 ; 1,16]	0,069
	Urothélial	94	40	1,12 [0,43 ; 2,92]	0,81
	Primitif inconnu	94	40	0,49 [0,06 ; 3,92]	0,50
Nombre de lignes antérieures	> 1	54	28	1,17 [0,44 ; 3,12]	0,76
Nombre de cycles d'immunothérapie (IO)	> 4	93	40	0,54 [0,28 ; 1,04]	0,059
Délai entre radiothérapie (RT) et IO	RT > 14j après IO	94	40	2,67 [1,18 ; 6,07]	0,010
Radiothérapie : nombre de fractions	> 3	94	40	0,48 [0,12 ; 2,03]	0,27
dose par fraction	> 8	94	40	1,54 [0,82 ; 2,91]	0,19
dose totale EQD2	> 36	94	40	1,12 [0,59 ; 2,12]	0,72
Nombre d'organes envahis	≥ 3	94	40	1,14 [0,6 ; 2,18]	0,69
Envahissement : adénopathie	Oui	94	40	1,51 [0,74 ; 3,09]	0,24
cerveau	Oui	94	40	1,56 [0,37 ; 6,51]	0,57
foie	Oui	94	40	1,6 [0,83 ; 3,09]	0,17
tête et cou	Oui	94	40	8,09 [1,87 ; 35,12]	0,031
os	Oui	94	40	0,53 [0,13 ; 2,22]	0,34
sous-cutané	Oui	94	40	0,63 [0,31 ; 1,3]	0,20
autre	Oui	94	40	2,11 [1,11 ; 3,99]	0,027
poumon	Oui	94	40	1,19 [0,63 ; 2,23]	0,59
surrénales	Oui	94	40	0,94 [0,13 ; 6,85]	0,95
Lésion-irradiée : adénopathie	Oui	94	40	1,3 [0,69 ; 2,44]	0,42
cerveau	Oui	94	40	1,9 [0,26 ; 14,02]	0,57
foie	Oui	94	40	1,15 [0,45 ; 2,96]	0,77
tête et cou	Oui	94	40	57 [5,04 ; 644,6]	0,017
os	Oui	94	40	NC	0,13
sous-cutanée	Oui	94	40	0,85 [0,39 ; 1,86]	0,68
autre	Oui	94	40	2,13 [0,29 ; 15,69]	0,51
poumon	Oui	94	40	0,71 [0,33 ; 1,55]	0,38
Expression PD-L1 : cellules tumorales	> 5 %	40	10	0,84 [0,24 ; 3]	0,79
cellules immunitaires	> 5 %	39	10	1,11 [0,31 ; 3,93]	0,87
Bilan sanguin : neutrophiles	> 7,5 G/l	85	39	2,36 [1,15 ; 4,84]	0,028
lymphocytes	< 1 G/l	85	39	2,26 [1,11 ; 4,62]	0,035
LDH	> 250 UI/l	86	39	2,48 [1,3 ; 4,73]	0,0074
Albumine	< 35 g/l	64	30	2,85 [1,08 ; 7,52]	0,060
CRP	> 10 mg/l	90	38	2,74 [1,4 ; 5,35]	0,0039
NLR	> 6	85	39	1,2 [0,55 ; 2,62]	0,66
Score du Royal Marsden Hospital (RMH)	RMH > 0	58	29	1,55 [0,73 ; 3,32]	0,25
Gustave Roussy immuno-score	Élevé	55	28	1,47 [0,69 ; 3,12]	0,32
Entropie des scores radiomiques des lésions	> 1,09	87	40	2,08 [1,09 ; 3,96]	0,023
Valeur minimale de scores radiomiques des lésions non-irradiées	> 1,61	91	39	0,69 [0,36 ; 1,32]	0,26
	> Q3 vs. < Q1	46	19	0,39 [0,15 ; 1,05]	0,052

EQD2 = équivalence de dose 2 Gy ; LDH = *lactate déshydrogénase* ; CRP = *C-reactive protein* ; NLR = *neutrophil to lymphocyte ratio* ; Q3 = 3ème quartile, Q1 = 1er quartile, CBNPC = cancer bronchique non à petite cellules, HNSCC = carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Gras = significatif en PFS également

Tableau 5.6 : Analyse univariée de la survie sans progression

	Variable testée	n	n evnmts	Hazard Ratio [95% CI]	p
Cohorte	Erlangen	94	69	0,47 [0,22 ; 0,98]	0,044
(référence=Gustave Roussy)	Gand	94	69	0,55 [0,33 ; 0,91]	0,021
Age	> 60,38	94	69	0,95 [0,6 ; 1,53]	0,85
Sexe	M	94	69	0,84 [0,5 ; 1,42]	0,52
Score OMS	OMS 1-2	78	60	5,66 [3,18 ; 10,08]	1,90E-08
Histologie	HNSCC	94	69	0,91 [0,3 ; 2,72]	0,86
(référence = colorectal)	Mélanome	94	69	0,39 [0,21 ; 0,71]	0,002
	CBNPC	94	69	0,3 [0,13 ; 0,7]	0,0052
	Urothélial	94	69	0,45 [0,21 ; 0,97]	0,042
	Primitif inconnu	94	69	0,26 [0,04 ; 1,99]	0,20
Nombre de lignes antérieures	> 1	54	39	0,91 [0,38 ; 2,17]	0,82
Nombre de cycles d'immunothérapie (IO)	> 4	93	69	0,43 [0,26 ; 0,7]	0,00062
Délai entre radiothérapie (RT) et IO	RT > 14j après IO	94	69	2,13 [1,24 ; 3,66]	3,90E-03
Radiothérapie : nombre de fractions	> 3	94	69	0,55 [0,25 ; 1,2]	0,11
dose par fraction	> 8	94	69	2,83 [1,74 ; 4,62]	5,40E-05
dose totale EQD2	> 36	94	69	1,79 [1,11 ; 2,9]	0,017
Nombre d'organes envahis	≥ 3	94	69	1,23 [0,77 ; 1,99]	0,39
Envahissement : adénopathie	Oui	94	69	0,98 [0,58 ; 1,65]	0,94
cerveau	Oui	94	69	1,75 [0,7 ; 4,41]	0,27
foie	Oui	94	69	2,65 [1,63 ; 4,33]	0,00019
tête et cou	Oui	94	69	2,59 [0,63 ; 10,7]	0,25
os	Oui	94	69	1,1 [0,53 ; 2,31]	0,80
sous-cutané	Oui	94	69	0,79 [0,46 ; 1,35]	0,38
autre	Oui	94	69	0,93 [0,55 ; 1,57]	0,79
poumon	Oui	94	69	1,28 [0,79 ; 2,06]	0,31
surrénales	Oui	94	69	1,03 [0,32 ; 3,27]	0,97
Lésion-irradiée : adénopathie	Oui	94	69	0,78 [0,47 ; 1,28]	0,31
cerveau	Oui	94	69	1,81 [0,56 ; 5,8]	0,36
foie	Oui	94	69	2,49 [1,32 ; 4,67]	0,010
tête et cou	Oui	94	69	11,12 [1,39 ; 88,89]	0,089
os	Oui	94	69	0,29 [0,04 ; 2,08]	0,13
sous-cutanée	Oui	94	69	0,96 [0,51 ; 1,8]	0,91
autre	Oui	94	69	1,41 [0,34 ; 5,78]	0,65
poumon	Oui	94	69	0,75 [0,42 ; 1,34]	0,32
Expression PD-L1 : cellules tumorales	> 5 %	40	21	0,52 [0,21 ; 1,25]	0,14
cellules immunitaires	> 5 %	39	21	0,57 [0,23 ; 1,42]	0,21
Bilan sanguin : neutrophiles	> 7,5 G/l	85	63	1,2 [0,66 ; 2,18]	0,57
lymphocytes	< 1 G/l	85	63	1,31 [0,74 ; 2,32]	0,36
LDH	> 250 UI/l	86	66	2,15 [1,3 ; 3,55]	0,0041
Albumine	< 35 g/l	64	51	2,03 [0,86 ; 4,83]	0,14
CRP	> 10 mg/l	90	66	1,77 [1,07 ; 2,92]	0,028
NLR	> 6	85	63	1,61 [0,9 ; 2,85]	0,12
Score du Royal Marsden Hospital (RMH)	RMH > 0	58	48	2,31 [1,25 ; 4,28]	0,0055
Gustave Roussy immuno-score	Élevé	55	45	3,29 [1,74 ; 6,21]	0,00018
Entropie des scores radiomiques des lésions	> 1,09	87	65	1,67 [1,02 ; 2,75]	0,040
Valeur minimale de scores radiomiques des lésions non-irradiées	> 1,61	91	68	0,54 [0,34 ; 0,88]	0,014
	> Q3 vs. < Q1	46	33	3,27 [1,58 ; 6,77]	0,0011

EQD2 = équivalence de dose 2 Gy ; LDH = *lactate déshydrogénase* ; CRP = *C-reactive protein* ; NLR = *neutrophil to lymphocyte ratio* ; Q3 = 3ème quartile, Q1 = 1er quartile, CBNPC = cancer bronchique non à petite cellules, HNSCC = carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Gras = significatif en OS également

Tableau 5.7 : Analyse multivariée de l'OS et de la PFS

OS	Variable testée	Hazard Ratio [IC95 %]	p
Score OMS	OMS 1-2	1,57 [0,72 ; 3,45]	0,26
Délai entre RT et IO	> 14 jours	2,38 [0,68 ; 8,37]	0,18
LDH	> 250	2,07 [0,99 ; 4,31]	0,052
CRP	> 10 mg/l	3,34 [1,48 ; 7,52]	0,0036
Entropie des scores radiomiques des lésions	> 1,09	2,64 [1,21 ; 5,75]	0,015

PFS	Variable testée	Hazard Ratio [IC95 %]	p
Score OMS	OMS 1-2	4,6 [2,28 ; 9,28]	0,000021
Délai entre RT et IO	> 14 jours	1,82 [0,86 ; 3,85]	0,12
LDH	> 250	1,82 [0,99 ; 3,34]	0,054
CRP	> 10 mg/l	1,16 [0,61 ; 2,21]	0,65
Entropie des scores radiomiques des lésions	> 1,09	1,23 [0,68 ; 2,21]	0,49

OS = survie globale ; PFS = survie sans progression ; IO = immunothérapie ; RT = radiothérapie ; LDH = *Lactate déshydrogénase* ; CRP = *C-reactive protein* ; NLR = *neutrophil to lymphocyte ratio*

Tableau 5.8 : Analyse multivariée de l'OS et de la PFS incluant le centre d'inclusion

OS	Variable testée	Hazard Ratio [IC95 %]	p
Score OMS	OMS 1-2	1,70 [0,76 ; 3,81]	0,20
Délai entre RT et IO	> 14 jours	2,86 [0,77 ; 10,60]	0,12
LDH	> 250	2,11 [1,03 ; 4,33]	0,004
CRP	> 10 mg/l	3,54 [1,55 ; 8,06]	0,0026
Entropie des scores radiomiques des lésions	> 1,09	2,59 [1,19 ; 5,62]	0,016
Centre : Erlangen	Ref : Gustave Roussy	NC	NC
Ghent		1,42 [0,64 ; 3,16]	0,38

PFS	Variable testée	Hazard Ratio [IC95 %]	p
Score OMS	OMS 1-2	4,59 [2,27 ; 9,31]	0,000023
Délai entre RT et IO	> 14 jours	1,81 [0,77 ; 4,25]	0,18
LDH	> 250	1,82 [0,99 ; 3,35]	0,054
CRP	> 10 mg/l	1,16 [0,60 ; 2,24]	0,67
Entropie des scores radiomiques des lésions	> 1,09	1,23 [0,68 ; 2,22]	0,49
Centre : Erlangen	Ref : Gustave Roussy	NC	NC
Ghent		0,99 [0,51 ; 1,94]	0,98

OS = survie globale ; PFS = survie sans progression ; IO = immunothérapie ; RT = radiothérapie ; LDH = *Lactate déshydrogénase* ; CRP = *C-reactive protein* ; NLR = *neutrophil to lymphocyte ratio* ;

5.4 DISCUSSION

La radioimmunothérapie est une modalité de plus en plus utilisée pour potentialiser la réponse immunitaire en cancérologie. Les biomarqueurs d'imagerie s'avèreraient particulièrement intéressant dans ce contexte car ils permettraient d'évaluer l'ensemble de la maladie tumorale et son hétérogénéité spatiale, et pourraient aider au choix de la ou des lésions cibles à irradier afin d'optimiser la synergie entre immunothérapie et radiothérapie. En effet, certaines études ont suggéré que le site de l'irradiation pourrait avoir un impact sur la manière dont la réponse immunitaire est déclenchée, mais il n'y a toujours pas de preuves concernant la stratégie optimale (270).

Dans cette étude, nous avons confirmé la valeur prédictive du score radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 en radioimmunothérapie (213). En effet, les lésions présentant un score radiomique élevé initialement étaient associées à une plus grande diminution de taille lors du scanner d'évaluation. Récemment, Korpics *et al.* ont également validé cette signature radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8 dans une population de patients traités par radioimmunothérapie, confortant la validité externe de cette signature (269). Ils ont analysés les 139 tumeurs irradiées par radiothérapie stéréotaxique de 68 patients traités par pembrolizumab et ont montré des associations avec la réponse tumorale locale (Odds Ratio [OR] = 10,2 ; IC95 % [1,76 ; 59,17] ; p = 0,012), l'OS (HR = 0,39 ; IC95 % [0,20 ; 0,75] ; p = 0,005), et la PFS (HR = 0,4 ; IC95 % [0,26 ; 0,85] ; p = 0,013), en comparant les patients présentant des valeurs extrêmes des scores radiomiques (supérieur ou inférieurs aux 3^e et 1^{er} quartiles). En variable continue, l'association n'était significative que pour la PFS (HR = 0,12 ; IC95 % [0,03 ; 0,51] ; p = 0,004), mais pas pour l'OS (HR = 0,28 ; IC95 % [0,05 ; 1,55] ; p = 0,144). Leur étude n'avait pas analysé les lésions non-irradiées.

À notre connaissance, la signature radiomique publiée précédemment de l'infiltration lymphocytaire T CD8 est la première signature radiomique associée à la réponse clinique de patients traités à base d'immunothérapie à être validée par plusieurs études indépendantes successives (213,269).

Par ailleurs, nos résultats suggèrent que cet outil pourrait également avoir un intérêt dans l'évaluation de l'hétérogénéité spatiale de la maladie tumorale à visée pronostique. En effet, le

score radiomique le plus bas des lésions non-irradiées d'un patient était associé à une meilleure PFS pour les patients chez qui cette « valeur seuil » était élevée. Comme nous avons également montré dans cette cohorte que le pronostic des patients dépendait plutôt de la réponse des lésions non-irradiées que des lésions irradiées, une hypothèse de recherche pourrait être d'utiliser cet indice radiomique pour l'identification des lésions présentant la plus faible infiltration tumorale CD8 afin de les sélectionner pour une irradiation. En effet, l'irradiation était associée à un meilleur taux de réponse, et les lésions non-irradiées ayant les scores radiomiques les plus élevés seraient quant à elles susceptibles de présenter une réponse immuno-médiée, en dehors du champ d'irradiation. L'analyse des patients dont les valeurs du score étaient extrêmes confirme une association plus importante avec la PFS et l'OS, bien que non significative pour l'OS. L'entropie de la distribution des scores radiomiques de l'infiltration lymphocytaire T CD8 au sein d'un patient était associée à la réponse en dehors des champs d'irradiation, à la PFS et à l'OS et pourrait distinguer les patients qui présenteraient une réponse uniforme de ceux qui auraient une progression ou une réponse dissociée.

Ces résultats confirment ainsi le potentiel de la radiomique pour l'évaluation de l'hétérogénéité de la tumeur par imagerie afin d'évaluer le pronostic du patient et donc l'importance d'analyser l'ensemble de la maladie plutôt qu'une seule lésion en radiomique par le biais de ces « biopsies virtuelles multiples » (51). Toutefois, l'analyse de l'hétérogénéité spatiale dans cette étude est limitée compte tenu du nombre relativement faible de patients et de lésions évaluées par patient, et ne doit être considérée que comme exploratoire avec une interprétation prudente. Par conséquent, ces données nécessitent une validation dans le cadre d'essais prospectifs et, si possible, randomisés. De plus, la variabilité des associations de radioimmunothérapie et des types tumoraux en rapport avec les différents essais cliniques peut avoir entraîné des facteurs de confusion potentiels limitant l'analyse des facteurs prédictifs.

La prise en compte de l'hétérogénéité spatiale en radiomique pour la prédiction de la réponse à l'immunothérapie a également été évaluée par Trebeschi et al. (51). Leur étude incluait 1055 lésions (primaires et secondaires) de 203 patients atteints de mélanome (n = 483 lésions) et de CBNPC (n = 572 lésions) traités par anti-PD-1. Les scanners d'évaluation et à 3 mois ont été analysés. La cohorte a été divisée en cohortes d'entraînement (133 patients) et de test (70 patients). Les lésions tumorales étaient analysées individuellement pour entraîner un modèle radiomique de prédiction de la progression des lésions. La signature radiomique

permettait de prédire significativement la progression des métastases pulmonaires et ganglionnaires des CBNPC (AUC = 0,83 et 0,78, $p < 0,001$) et était à la limite de la significativité pour lésions primitives pulmonaires (AUC = 0,79, $p = 0,05$) et les métastases ganglionnaires du mélanome (AUC = 0,64, $p = 0,05$). Il n'était pas significatif pour les lésions secondaires hépatiques et surrenaliennes des CBNPC (AUC = 0,75 ; $p = 0,13$ et AUC = 0,70 ; $p = 0,18$ respectivement) et n'était pas performant pour les métastases pulmonaires et hépatiques des mélanomes (AUC = 0,55). Cependant, à l'échelle du patient, l'absence de lésions prédites comme à risque de progression était significativement associée aux patients considérés comme uniformément répondeur (c'est-à-dire sans progression ou réponse dissociée) (AUC = 0,7 ; $p < 0,01$) et était associée significativement à une meilleure survie globale à 1 an (77% versus 52%, $p = 0,02$). À noter que les performances étaient bonnes pour les CBNPC (AUC = 0,76, $p < 0,01$) mais également pour les mélanomes (AUC = 0,77, $p < 0,01$) alors que le modèle à l'échelle des lésions n'était que peu performant, suggérant de potentiels biais et nécessitant une interprétation prudente des résultats.

Par ailleurs, notre étude a également permis de souligner d'autres points permettant d'améliorer la compréhension des associations de radioimmunothérapie. La réponse "abscopale" en dehors du champ d'irradiation ne devrait pas être basée uniquement sur la réponse d'une seule lésion non-irradiée, comme cela est fréquemment rapportée (271). En effet, cette définition pourrait ignorer la présence d'une réponse dissociée par ailleurs, dont le pronostic était plus réservé dans notre cohorte. Nous devrions ainsi nous en tenir aux critères RECIST 1.1 qui recommandent de ne pas considérer les lésions irradiées comme lésions cibles pour l'analyse de la réponse au traitement, et analyser plusieurs lésions en dehors du champ d'irradiation pour évaluer l'hétérogénéité de la maladie (272–274). De même, le pronostic des patients présentant des réponses dissociées n'était pas différent de celui des patients progressseurs dans notre cohorte, ce qui était cohérent avec l'étude de Trebeschi *et al.* (51). En effet, les auteurs décrivaient une survie significativement supérieure chez les patients avec réponses uniformes par rapport aux réponses dissociées et progressions ($p < 0,01$), et en particulier avec les patients présentant un mélanome ($p < 0,01$).

En ce qui concerne les modalités de la radiothérapie, un intervalle de moins de 2 semaines entre la radiothérapie et l'immunothérapie a été associé à une meilleure PFS et une meilleure OS en analyse univariée, mais ne ressortait pas en analyse multivariée. Il est intéressant de

noter que certains facteurs reconnus comme pronostiques dans les traitements d'immunothérapie seule, tels que les scores cliniques du Royal Marsden Hospital, le GRIm-Score, ou la présence de métastases hépatiques n'étaient associées qu'à la PFS et n'étaient pas significatif pour l'OS dans cette cohorte de patients traités par radioimmunothérapie (125–127,234). Cela pourrait être le reflet d'une réponse immunitaire induite ou compensée par la radiothérapie pour laquelle il faudrait identifier de nouveaux biomarqueurs spécifiquement validés pour les stratégies de radioimmunothérapie.

6 PERSPECTIVES

6.1 DYNAMIQUE ET ÉTAT DE L'ART DE LA RECHERCHE RADIOMIQUE EN IMMUNOTHÉRAPIE

Depuis les premières études sur le microenvironnement immunitaire en 2017 (211), un nombre croissant d'études radiomiques est venu confirmer le potentiel des biomarqueurs d'imagerie pour une utilisation en immuno-oncologie (Figure 6.1, Tableau 6.1).

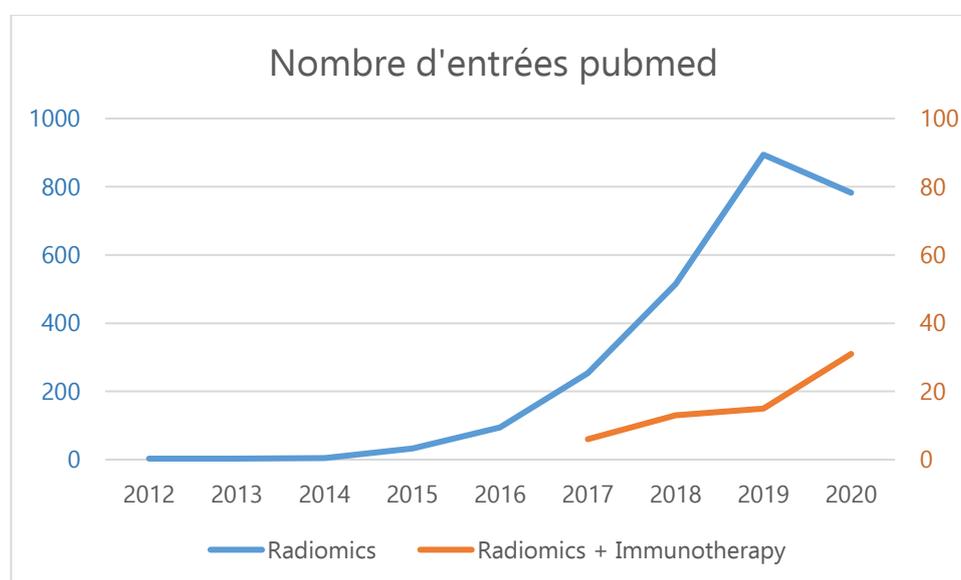


Figure 6.1 : Nombre d'entrées pubmed concernant « radiomics » et « radiomics+immunotherapy »

Ainsi, plusieurs études ont récemment montré avec des approches très variées, des résultats prometteurs concernant l'association d'une signature radiomique avec le pronostic des patients traités par immunothérapie, en particulier dans les cancers du poumons (51,275–279). Une étude intéressante a utilisé une méthode d'apprentissage profond dans une cohorte de 327 patients avec CBNPC permettant de prédire la charge mutationnelle des tumeurs (TMB) (AUC = 0,81, IC95 % [0.77 ; 0.85] dans la cohorte de test) (280). Cette signature radiomique du TMB était associée à la survie globale, dans une cohorte indépendante de patients présentant un CBNPC traités par immunothérapie (OS : HR = 0,54 ; IC95 % [0.31 ; 0.95] ; p = 0,030, et PFS :

HR = 1.78 ; IC95 % [1,07 ; 2,95] ; p = 0,023) (Tableau 6.1). D'autres études radiomiques, bien que conduites sans immunothérapie, ont montré des résultats intéressants dans des grandes cohortes pour la prédiction de l'infiltration lymphocytaire selon l'Immunoscore sur des images IRM (281,282), de PD-L1 sur des images PET (283), ou encore de l'instabilité des microsatellites sur des images scanners (284), et pourraient également être prometteuses pour la prédiction de la réponse à l'immunothérapie. Par ailleurs, d'autres études ont confirmé l'importance de l'analyse des zones péri-tumorales pour l'évaluation de l'infiltration tumoral lymphocytaire ou le pronostic des patients traités par immunothérapie (213,275,276,281).

Cependant, le niveau de preuve des études radiomiques reste faible avec de nombreuses études réalisées sur de faibles effectifs, et certaines sans cohorte de validation indépendante. (278,279,285,286). À ce jour, une seule étude présente une cohorte de validation prospective (277), et seule notre signature de l'infiltration lymphocytaire T CD8 a bénéficié d'une validation par une équipe extérieure (269). Ainsi, de nombreux efforts restent à faire avant une implémentation en routine clinique.

Tableau 6.1 : Liste des études cliniques radiomiques publiées en rapport avec l'immunothérapie ou le microenvironnement immunitaire.

Reference	Cancer type	Patients	Modality	Endpoints	Features	Machine learning	Findings
Biologically driven radiomic biomarker for immunotherapy response prediction							
Sun et al. 2018 (213)	Solid tumors	Training: N = 135 for CD8 cells prediction Validation: N = 119 (CD8 cells validation), N = 100 (immunophenotype) and N = 137 (ICI response)	CT	- CD8 cells (RNAseq) - Phenotype - ICI response	78 radiomic features from tumor + border , 5 location variables, and 1 technical variable	Elastic-net regularized regression 8 variables retained	Validation of CD8 cells prediction: AUC=0.67; 95% CI 0.57-0.77; p=0.0019 Association with immune inflamed tumors: AUC = 0.76; 0.66-0.86; p<0.0001 Association with IO response and OS (HR 0.58, 95% CI 0.39-0.87; p=0.0081)
Korpics et al. 2020 (269)	Solid tumor	68 pts with solid tumors SBRT (30-50 Gy, 3-5 fractions) + pembrolizumab combination	CT	RT+ICI response	Published radiomic signature of CD8 cells (Sun et al. Lancet oncol 2018 (213)) Cut-off = 1st and 3rd quartiles No machine learning		Association with tumor response: OR = 10.2; 95% CI 1.76-59.17; p = 0.012. PFS (HR 0.47, 95% CI, 0.26-0.85; P = .013) and OS (HR 0.39, 95% CI, 0.20-0.75; P = .005).
He et al. 2020 (280)	NSCLC	N=327 pts with complete resection of lung ADK for TMBRB (TMB radiomic biomarker) development (Tr/V/Te : 236/26/65 pts) N=123 NSCLC: ICI response	CT	TMB ICI response	1020 deep learning features	Feature extraction: 3D-densenet Classification: fully connected network	TMB prediction: AUC = 0.81, 95% CI: 0.77 - 0.85 in test cohort TMBRB was associated with ICI treated patients OS: HR = 0.54, 95% CI: 0.31 - 0.95; p=0.030, and PFS = HR: 1.78, 95% CI: 1.07 - 2.95; p=0.023
Immunotherapy response prediction							
Tunali et al. 2019 (275)	NSLCC	N= 228 NSCLC patients treated with single agent or double agent immunotherapy,	CT	Rapid progression phenotypes	600 features from tumor + border Logistic regression. No validation		AUC 0.804 to 0.865 to predict rapid disease progression phenotypes (TTP < 2 months or hyperprogressive disease)
Trebeschi et al. 2019 (51)	NSCLC & Melanoma	N = 203 patients with advanced melanoma and NSCLC undergoing anti-PD-1 therapy. Accounting for 1055 target lesions Training, tuning and test sets	CT	Lesion progression	Features extracted from original CT and image transformations, with different scales.	Comparisons of different feature selection methods and 8 trained Classifiers	Associations with: NSCLC lesions progression (AUC up to 0.83; p < 0.001) and melanoma lymph nodes progression (0.64 AUC, p = 0.05) Patient response prediction: AUC of up to 0.76 for both cancer types (P < 0.001)
Alessandrino et al. 2019 (287)	Urothelial	N = 31 pts with metastatic urothelial cancer treated with anti-PD-1/PD-L1 65 lesions analyzed at baseline, 72 at the first evaluation	CT 2D	PFS <12mo	Features from single slice. Logistic regression – No validation No clear spatial heterogeneity assessment		Entropy and mean were associated with patients with PFS < 12 months

Khorrami et al. 2019 (276)	NSCLC	N = 139 patients with NSCLC treated with ICI. discovery set (D1 = 50) and two validation sets (D2 = 62, D3 = 27) 36 pts for TILs evaluation	CT	- RECIST response to ICI and OS - TILs	495 delta texture features 2D+ 49 shape features (DelRADx) (Intranodular and perinodular)	linear discriminant analysis (LDA) classifier was trained with 8 DelRADx features	Responders vs. non responders: AUC of 0.88, 0.85 and 0.81 in D1, D2 and D3 OS: HR = 1.64; 95% CI, 1.22-2.21; p = 0.0011; Peritumoral Gabor features were associated with the density of TILs on diagnostic biopsy samples.
Mu et al. 2020 (277)	NSCLC	N = 194 stage IIIB-IV NSCLC pts treated with ICI Tr: 99 retrospective patients V: retrospective (N = 47) and prospective test cohorts (N = 48)"	PET	Durable clinical benefit (DCB) (6 months PFS)	790 features from PET, CT, and PET+CT fusion images	Feature selection Pearson LASSO with 100 times 5-fold CV 8 features retained	Prediction of DCB = AUC 0.86 (95%CI 0.79-0.94), 0.83 (95%CI 0.71-0.94), and 0.81 (95%CI 0.68-0.92) Association with OS and PFS.
Khatua et al. 2020 (285)	medulloblastoma & ependymoma	N = 12 pediatric pts treated with intraventricular infusions of ex-vivo expanded autologous NK cells (7 pts for the radiomic study)	MRI	Responders	Features not detailed LASSO No validation		Exploratory results: Accuracy and specificity 100% but not significant (only 5 patients analyzed)
Polverari et al. 2020 (278)	NSCLC	N = 57 NSLSC pts (stage IIIB/c or IV) Treated with ICI	PET	Progression	PET parameters and radiomic features (shape, histogram, texture) Univariate analysis (Fisher, Wilcoxon) No validation		Metabolic tumor volume (MTV) (p = 0.028) and total lesion glycolysis (TLG) (p = 0.035) were associated with progression. High tumor volume, TLG and heterogeneity ("skewness" and "kurtosis") had a higher probability of failing immunotherapy.
Park et al. 2020 (288)	Urothelial carcinoma	N = 62 pts with metastatic urothelial carcinoma treated with ICI. Tr: N = 41/ V: N= 21 224 lesions analyzed	CT	objective response and disease control	49 RFs (histogram, GLCM, GLRLM)	LASSO 5 features and the presence of visceral organ involved	A radiomics signature for each lesion was built. The median signature was used at the patient level. Objective response: AUC 0.87 (95% CI, 0.65–0.97) disease control: AUC 0.88 (95% CI, 0.67–0.98) Association with OS and PFS.
Khene et al. 2020 (289)	mRCC	N = 48 mRCC pts treated with nivolumab 1-5 lesions per pt Random split for Tr and V	CT 2D	PD vs SD/PR/CR	279 RFs histogram, GLCM, GLRLM, autoregressive model features, Haar wavelet	Feature selection: LASSO: 5 RFs 4 models tested	Prediction of PD: Accuracy of 0.82, 0.71, 0.91 and 0.81 ((KNN, random forest tree, logistic regression and SVM respectively) AUC of 0.79, 0.67, 0.92 and 0.71 respectively
Valentinuzzi et al. 2020 (279)	NSCLC	N = 30 pts with NSCLC treated with pembrolizumab	PET	Responders (OS>median)	5 preselected features at baseline, month 1 and 4. logistic regression analyses and 5-fold cross-validation. No test set		Association between features and OS.
Immune microenvironment							
Grossmann et al. 2017 (211)	NSCLC	2 independent cohorts of N = 262 and N = 89 patients	CT	molecular pathways and clinical factors	636 RFs, histogram, texture, shape, Laplace of Gaussian and wavelet features	Unsupervised bi-clustering	Thirteen radiomic-pathway modules were identified. Imaging features were associated with immune response, inflammation, and survival.

Tang et al. 2018 (290)	NSCLC	N = 290 resected NSCLC Tr : N = 114 / V : N = 176	CT	PDL1 expression and TILs (4 clusters)-	490 features	Unsupervised clustering.	A radiomic signature of 4 RFs was associated with PDL1 and TILs clusters, and with OS Favorable outcome group characterized by low CT intensity and high heterogeneity that exhibited low PDL1 and high CD3 infiltration,
Chen et al. 2019 (281)	HCC	N =207 HCC patients with hepatectomy who underwent preoperative Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. Tr: N = 150 / V: N = 57	MRI	Prediction of immunoscore (0-2 vs. 3-4) in HCC.	1044 quantitative intratumoral and peritumoral radiomics features	Extremely randomized tree method	Combining intratumoral and peritumoral RFs showed better performance than intra-tumoral RFs only for immunoscore prediction (AUC, 0.904 ; 95% CI 0.855-0.953 in the Tr cohort and 0.899 ; 95% CI 0.804–0.993 in the V cohort)
Jiang et al. 2020 (283)	NSCLC	N = 399 stage I-IV NSCLC patients Tr: 2/3 pts / V: 1/3 pts	PET	PD-L1 expression > 1% and > 50%	3392 features from CT, PET, and PET/CT images	Automatic relevance determination + LASSO 24 RFs selected Five-fold cross validation	radiomic features from the CT, the PET, and the PET/CT images were associated with PD-L1 expression .
Golia Pernicka et al. 2019 (284)	CRC	N = 198 patients who underwent resection of stage II-III colon cancer 134 (68%) patients had MSS tumors 64 (32%) patients had MSI tumors. Tr : N = 139 / Te : N = 59	CT	Microsatellite instability (MSI)	254 Intensity-based radiomic features - pre-operative CT	Random forest	Combined clinical and RFs model predicted MSI with an AUC of 0.80 (Tr) and 0.79 (Te) (specificity = 96.8% and 92.5%, respectively) vs AUC = 0.76 with only radiomic features and AUC = 0.74 with clinical features only.
Liao et al. 2019 (291)	HCC	142 pts hepatocellular carcinoma Tr : N = 100 / V : N = 42 pts	CT	CD8+ T-cell infiltration (IHC)	385 RFs (histogram, GLCM, GLRLM)	elastic-net regularized regression analysis, seven variables retained	Prediction of CD8 cells: Tr : AUC = 0.751, 95% CI 0.656-0.846; V: AUC = 0.705, 95% CI 0.547-0.863 Correlated with OS, DFS (p = 0.012 and 0.0088), TILs (Spearman rho = 0.51, p < 0.0001), inflamed tumors, PD1 and PD-L1.
Yoon et al. 2020 (292)	NSCLC	N= 153 patients with advanced stage (>IIIA by TNM classification) lung adenocarcinoma PD-L1 positive: N = 53 pts PD-L1 negative: N= 100 pts	CT	PD-L1	58 radiomic features histogram, GLCM, GLRLM, moment features, shape features, fractal features	LASSO three-fold cross validation - No Test set	Rad-score by radiomic analysis was higher in the PD-L1 positive group than in the PD-L1 negative group with a statistical significance (-0.378 ± 1.537 vs. -1.171 ± 0.822, P = 0.0008).
Lin et al. 2020 (293)	Glioma	166 diffuse gliomas.	MRI	Clinical and molecular characteristics	704 radiomic features	Consensus clustering on survival-associated radiomic features	2 subgroups of high and low survival; with significant difference in IDH status and MGMT promoter methylation. Gene functional enrichment analysis and immune infiltration pattern analysis suggested that

poor prognosis subtype may be more likely to respond to immunotherapy.

Hectors et al. 2020 (286)	HCC	N = 48 patients with HCC who underwent hepatic resection or transplant	MRI.	Immunoprofiling and genomics features early recurrence of HCC at 12 months.	218 features: 196 texture features (14 Haralick features × 7 imaging sequences × 2 grey level scales) + 14 qualitative features + 8 quantitative features Binary logistic regression and correlation analyses. No validation		Radiomics features correlated with immunohistochemical cell type markers for T-cells (CD3), macrophages (CD68) and endothelial cells (CD31), PD-L1 at protein level and PD1 and CTLA4 at mRNA expression level. Association between radiomic features with early HCC recurrence (AUC 0.76-0.80, p < 0.043)
Sun Z et al. (294)	NSCLC	N = 390 NSCLC pts Tr: N = 260 / V: N = 130 pts	CT	PD-L1 expression (IHC)	200 radiomic features	LASSO 9 RFs retained	A prediction model combining radiomics signature and clinicopathologic features resulted in AUCs of 0.829 (Tr) and 0.848 (V) for PD-L1 prediction.
Yoon et al. 2020 (295)	NSCLC	N = 149 patients Tr: N 89 / V : N = 60 pts	CT	Th1, Th2, and cytotoxic T cells (GSEA)	239 radiomic features	linear discriminant analysis	Th2 cell signatures : AUC 0.684. NS for Th1 and Cytotoxic cells
Yu et al. 2020 (296)	TNBC	43 triple-negative breast cancer pts	Rx	low vs. high TIL groups	204 features from mammography Univariate analysis – No validation		High TIL tumors had a more non-uniform density and a smoother gradient than low TIL tumors.
Gao et al. (297)	Gastric	165 Gastric cancer Tr : N 90 / V : N = 45 pts Test set : N = 30 pts from TCGA	CT	TITreg (RNA CIBERSORT) OS	859 features (first-order, shape, texture, and wavelet features)	LASSO 6 RFs retained	Estimation of TITreg in the Tr/V/Te cohorts, AUC of 0.884, 0.869 and 0.847 respectively. independent risk factor of unfavorable OS
Mazzaschi et al. (298)	NSCLC	60 surgically resected NSCLC	CT	hot inflamed vs cold inactive according to CD3/CD8 and PD-L1 (IHC)	841 features	PCA Unsupervised clustering	Dataset article hot inflamed (PD-L1high, CD8/CD3high and PD-1/CD8low) as opposed to cold inactive (PD-L1low, CD8/CD3low and PD-1/CD8high)

Recherche pubmed actualisée au 30 juillet 2020 avec les mot clés « radiomics » and « immunotherapy » or « immune ».

Tr = training set ; V = validation set ; Te = test set ; RFs = radiomic features ; GLCM gray-level co-occurrence matrix ; GLRLM gray-level run-length matrix ; GSEA = gene set enrichment analysis ; LASSO = least absolute shrinkage and selection operator logistic regression model.; TCGA = The Cancer Genome Atlas

NSCLC= non small cell lung cancer ; HCC = hepatocarcinoma ; RCC = renal cell carcinoma ; CRC = colorectal cancer ; TNBC = Triple negative breast cancer

NK = natural killer cells ; TIL = tumor-infiltrating lymphocytes; TITreg = Tumor infiltrating regulatory T cells ; PD-L1: programmed death ligand 1 , PD-1: programmed death 1; Th1 = type 1 helper T cells ; Th2 = type 2 helper T cells

6.2 DÉFIS ET PERSPECTIVES

Des progrès significatifs ont été réalisés dans le domaine de la radiomique au cours des dernières années, et on peut supposer que la place des biomarqueurs d'imagerie en clinique à l'ère de la médecine de précision se renforcera rapidement.

Néanmoins, une qualité stricte des études réalisées est nécessaire pour assurer la validité des données (207).

Il est de la plus grande importance d'utiliser systématiquement des cohortes distinctes pour l'entraînement, la validation et les tests, en particulier lorsque des données d'une même origine sont utilisées. L'absence de cohortes de test et de validation externe augmente le risque de sur-apprentissage et diminue la généralisabilité. Par exemple, une étude sur 31 patients atteints de cancers urothéliaux et traités par immunothérapie visait à prédire une PFS inférieure à 12 mois à partir de coupes scanners (analyse 2D). En l'absence de validation, les résultats de cette étude ne peuvent qu'être interprétés avec prudence (287). La taille des cohortes est également importante à prendre en compte. Une autre étude radiomique a été conduite sur seulement 5 patients pédiatriques pour prédire la réponse à une injection intraventriculaire de lymphocytes NK autologues dans des médulloblastomes et épendymomes (285). Bien que les auteurs rapportent une précision de 100%, les résultats ne sont pas significatifs du fait du faible nombre de données. Ainsi, le partage des données d'imagerie sur des plateformes publiques comme le TCIA (The Cancer Imaging Archive) est particulièrement utiles et peut servir à constituer rapidement des grandes cohortes indépendantes de validation (214). Des listes des différentes archives disponibles sont également disponibles (299–301). Enfin, à mesure que les études progressent, des validations prospectives des signatures développées devront être conduites, avec au mieux des essais randomisés stratifiés selon les scores radiomiques, et des bras contrôles pour évaluer le caractère prédictif ou pronostic de ces biomarqueurs.

Une harmonisation des protocoles d'acquisitions d'imagerie, des méthodologies d'analyse et des index calculés, comme déjà mentionné avec l'initiative IBSI (208), avec une restitution robuste des méthodes utilisées dans les articles scientifiques (207), et un partage des codes et

des données sont la clé pour assurer la reproductibilité des études et l'accélération du développement des biomarqueurs radiomiques (302).

La radiomique est un outil puissant qui offre la possibilité d'évaluer et d'analyser la maladie tumorale dans son ensemble, et dans le temps, de façon non invasive, contrairement aux biopsies conventionnelles. Cependant, les études qui se sont intéressées à l'analyse de l'hétérogénéité spatiale de la maladie, inter-lésionnelle intra-patient, sont peu nombreuses (51,269,287,288), et les méthodes optimales d'intégration de l'information provenant de différentes lésions, dont la localisation et le nombre peuvent varier entre les patients, restent à définir. L'intérêt de l'analyse de l'hétérogénéité spatiale intra-tumorale à l'aide d'approche de radiomique « locale » reste également à évaluer, et pourrait permettre de diriger des traitements ciblés sur certaines lésions. De même, le nombre d'études évaluant de façon longitudinale les variations des index radiomiques est faible (51,276,279), et le bénéfice d'un suivi par radiomique de la maladie par rapport aux critères radiologiques actuels (RECIST 1.1, iRECIST...) reste à démontrer. Ces évaluations nécessitent un grand nombre d'images à annoter et à analyser. L'annotation de ces volumes est une étape limitante dans les études radiomiques, chronophage et nécessitant une certaine expertise radiologique. Le développement d'outils de segmentation automatique, notamment par l'utilisation de techniques d'apprentissage profond est ainsi un enjeu important pour accélérer l'exploitation des données d'imagerie disponibles.

Enfin, l'intégration des données radiomiques dans une approche multi-omic avec des données de génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, ou pathomique ...) semble primordial pour améliorer la compréhension des systèmes biologiques complexes en particulier en cancérologie (303). Ainsi des équipes de recherche multidisciplinaires sont nécessaires afin de fluidifier les différentes approches et l'articulation des projets entre eux, dans une perspective de médecine de précision en routine clinique.

Nous avons dans cette thèse développé une signature radiomique de l'infiltration lymphocytaire T CD8, avec l'objectif de permettre une meilleure sélection des patients traités par immunothérapie avec ou sans radiothérapie. Cependant le nombre de données analysées était relativement faible :

- Les cohortes étaient constituées de patients présentant des types tumoraux hétérogènes, ce qui était un avantage pour le développement et la validation d'une signature générale, mais le nombre de patients avec un type tumoral spécifique étant limité, les performances de la signature dans une cohorte homogène de patients pourraient être plus faibles.
- Le nombre de lésions analysées par patient dans notre seconde étude était faible, limitant l'analyse et l'interprétation de l'hétérogénéité spatiale. Les critères initiaux étaient en effet d'évaluer les lésions cibles selon RECIST 1,1 défini dans le suivi radiologique des patients, dont le nombre est le plus souvent inférieur à cinq.

Afin de confirmer ces résultats et d'optimiser les performances de la signature en fonction du type histologique de la tumeur primitive du patient, nous avons mis en place plusieurs collaborations permettant de constituer de grandes bases homogènes de données (Tableau 6.2). Les données d'une cohorte de patients atteints de mélanomes localement avancés ou métastatiques traités à Gustave Roussy mais aussi dans le cadre des essais KEYNOTE-002 et KEYNOTE-006 (36,304) est disponible grâce à une collaboration avec l'université de Columbia et du *biomarkers Consortium* - Vol-PACT (305). Une cohorte de patients présentant des cancers ORL est disponible grâce à une collaboration avec Unicancer d'une part et le GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou) d'autre part, permettant d'accéder aux données des études TOPNIVO (NCT03226756), PEMBRORAD (306) et REACH (NCT02999087). Enfin des données de l'étude CD-ON-MEDI4736-1108 (NCT01693562), en collaboration avec AstraZeneca, permettront l'analyse de patients présentant des CBNPC avancés.

Ces cohortes de données permettront une analyse plus approfondie de l'hétérogénéité spatiale et temporelle, de développer des approches d'apprentissage profond pour l'automatisation des procédures d'analyses, et la présence de bras contrôle sans immunothérapie permettra de différencier le caractère prédictif du caractère pronostique des signatures radiomiques.

L'objectif final sera de mettre en place un essai clinique prospectif évaluant les bénéfices d'une sélection guidée par radiomique, des lésions à irradier dans le cadre de traitement par radioimmunothérapie.

Tableau 6.2 : Cohortes de données disponibles pour les suites du projet

Cohorte	Origine des données	Description	N pts	Type des données
Mélanome	KEYNOTE-002	Pembrolizumab vs chimiothérapie chez des patients avec mélanomes réfractaires à ipilimumab	540	Données cliniques Imagerie
	KEYNOTE-006	Pembrolizumab vs Ipilimumab chez des patients avec mélanomes avancés	834	Données cliniques Imagerie
	Gustave Roussy	Patients avec mélanomes avancés traités par immunothérapie 1 ^{ère} ligne	170	Données cliniques Imagerie
ORL	TOPNIVO	Patients avec cancer ORL récidivants ou métastatiques traité par Nivolumab en 2 ^e ligne	300	Données cliniques Imagerie Biologie Anatomopathologie
	PEMBRORAD	Pembrolizumab + radiothérapie (RT) vs Cetuximab+RT chez des patients avec cancer ORL localement avancé	133	Données cliniques Imagerie
	REACH	Avelumab-Cétuximab-RT vs traitements standards dans le cancer épidermoïde localement avancé de la tête et du cou	En cours -688 estimés	Données cliniques Imagerie
Poumon	MEDI-1108	Durvalumab chez des patients avec cancers du poumon avancés ou métastatiques	300	Données cliniques Imagerie Biologie

CONCLUSION

L'amélioration des connaissances dans le domaine de la cancérologie a permis de nombreuses innovations dans la prise en charge des patients, orientée de plus en plus vers une médecine de précision. En parallèle, les progrès technologiques, informatiques et l'arrivée de l'intelligence artificielle ont permis d'entrevoir de nouveaux biomarqueurs à partir de l'imagerie des patients. Le nombre de données disponibles en oncologie, que ce soit les données d'imagerie, mais également les données biologiques et moléculaires, est de plus en plus important et permet le développement de biomarqueurs innovants permettant une évaluation précise des patients, et de l'hétérogénéité spatiale et temporelle de leur maladie.

Dans ce travail de thèse, nous avons fait la preuve de concept du potentiel de l'imagerie pour prédire l'infiltration lymphocytaire T CD8 à l'aide de données génomiques et son intérêt pour l'évaluation de la réponse de patients traités par immunothérapie. Cette signature pourrait ainsi permettre de sélectionner les patients susceptibles de répondre à l'immunothérapie.

Une deuxième étude évaluant cette signature dans le contexte de traitement par radiothérapie et immunothérapie suggère une potentielle utilisation pour l'évaluation de l'hétérogénéité spatiale et la sélection des lésions à irradier.

La validation de ces algorithmes dans des études prospectives reste une étape primordiale avant d'entrevoir une implémentation en clinique. Toutefois l'évolution rapide de la recherche dans le domaine, avec de nombreuses initiatives de partage et d'homogénéisation des méthodes, laisse présager dans un futur proche une place centrale des biomarqueurs d'imagerie pour la prise en charge personnalisée du patient, en permettant d'orienter le clinicien dans la sélection des modalités de traitement permettant l'obtention d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace et optimisée.

RÉFÉRENCES

1. Defossez G, Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir
2. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med*. 8 mars 2012;366(10):883-92.
3. Massard C, Michiels S, Ferte C, Le Deley M-C, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov*. 1 avr 2017;
4. Pritzker KPH, Nieminen HJ. Needle Biopsy Adequacy in the Era of Precision Medicine and Value-Based Health Care. *Arch Pathol Lab Med*. nov 2019;143(11):1399-415.
5. Limkin EJ, Sun R, Dercle L, Zacharaki EI, Robert C, Reuzé S, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2017 [cité 27 févr 2017]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28168275>
6. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 3 juin 2014;5:4006.
7. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 18 nov 2015;151169.
8. O'Connor JPB, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker GJM, Jackson A. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 janv 2015;21(2):249-57.
9. Reuzé S, Orhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18 F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget* [Internet]. 15 mai 2017 [cité 27 mai 2017];5(0). Disponible sur: [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=17856](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=17856)
10. Sun R, Orhac F, Robert C, Reuzé S, Schernberg A, Buvat I, et al. In Regard to Mattonen et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(5):1544.

11. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* nov 2015;90(11):1574-83.
12. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):320-30.
13. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2013;31(34):4311-8.
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 2016;375(19):1823-33.
15. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1803-13.
16. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 19 janv 2017;541(7637):321-30.
17. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2006-17.
18. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol.* 1 janv 2017;18(1):31-41.
19. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 27 nov 2014;515(7528):563-7.
20. Kim JM, Chen DS. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann Oncol.* 8 janv 2016;27(8):1492-504.
21. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskovan S, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell.* mars 2016;165(1):35-44.
22. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity.* 25 juill 2013;39(1):1-10.
23. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* déc 2011;480(7378):480-9.
24. Alegre M-L, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol.* déc 2001;1(3):220-8.

25. Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints: aspects fondamentaux. *MCED*. déc 2018;(95).
26. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. avr 2012;12(4):252-64.
27. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. août 2002;8(8):793-800.
28. Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol*. 1 juill 2014;153(1):145-52.
29. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
30. Johnson DB, Peng C, Sosman JA. Nivolumab in melanoma: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. mars 2015;7(2):97-106.
31. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2016;54:139-48.
32. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2443-54.
33. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2017;377(19):1824-35.
34. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2455-65.
35. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):122-33.
36. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. sept 2019;20(9):1239-51.
37. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 7 mai 2016;387(10031):1909-20.

38. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA*. 19 avr 2016;315(15):1600-9.
39. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. sept 2016;17(9):1283-94.
40. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2017;35(19):2125-32.
41. Hirsch L, Zitvogel L, Eggermont A, Marabelle A. PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade. *Br J Cancer*. janv 2019;120(1):3-5.
42. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 mai 2015;372(21):2018-28.
43. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, Borghaei H, Brahmer J, Ready N, et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 sept 2016;34(25):2980-7.
44. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 juin 2017;376(25):2415-26.
45. Remon J, Besse B, Soria J-C. Successes and failures: what did we learn from recent first-line treatment immunotherapy trials in non-small cell lung cancer? *BMC Med* [Internet]. déc 2017 [cité 2 août 2020];15(1). Disponible sur: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0819-3>
46. Champiat S, Derclé L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive disease (HPD) is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 8 nov 2016;
47. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2016;27(4):559-74.
48. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 14 févr 2018;36(17):1714-68.
49. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria J-C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol*. déc 2018;15(12):748-62.

50. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer*. janv 2018;88:38-47.
51. Trebeschi S, Drago SG, Birkbak NJ, Kurilova I, Călin AM, Pizzi AD, et al. Predicting Response to Cancer Immunotherapy using Non-invasive Radiomic Biomarkers. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 21 mars 2019;
52. Tozuka T, Kitazono S, Sakamoto H, Yoshida H, Amino Y, Uematsu S, et al. Dissociated responses at initial computed tomography evaluation is a good prognostic factor in non-small cell lung cancer patients treated with anti-programmed cell death-1/ligand 1 inhibitors. *BMC Cancer* [Internet]. déc 2020 [cité 4 août 2020];20(1). Disponible sur: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-6704-z>
53. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. mars 2019;19(3):133-50.
54. Bellesoeur A, Torossian N, Amigorena S, Romano E. Advances in theranostic biomarkers for tumor immunotherapy. *Curr Opin Chem Biol*. juin 2020;56:79-90.
55. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1856-67.
56. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 1 mai 2015;33(13):1430-7.
57. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 9 juill 2015;373(2):123-35.
58. Crane CA, Panner A, Murray JC, Wilson SP, Xu H, Chen L, et al. PI(3) kinase is associated with a mechanism of immunoresistance in breast and prostate cancer. *Oncogene*. 15 janv 2009;28(2):306-12.
59. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, Castiglioni A, Yuen K, Wang Y, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*. févr 2018;554(7693):544-8.
60. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ*. 10 sept 2018;362:k3529.
61. Ribas A, Shin DS, Zaretsky J, Frederiksen J, Cornish A, Avramis E, et al. PD-1 Blockade Expands Intratumoral Memory T Cells. *Cancer Immunol Res*. 1 mars 2016;4(3):194-203.
62. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The Vigorous Immune Microenvironment of Microsatellite Instable Colon Cancer Is Balanced by Multiple Counter-Inhibitory Checkpoints. *Cancer Discov*. janv 2015;5(1):43-51.

63. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 27 nov 2014;515(7528):568-71.
64. Clemente CG, Mihm MC, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1 avr 1996;77(7):1303-10.
65. Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F, et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 déc 2005;102(51):18538-43.
66. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 22 déc 2005;353(25):2654-66.
67. Ogino T, Shigyo H, Ishii H, Katayama A, Miyokawa N, Harabuchi Y, et al. HLA class I antigen down-regulation in primary laryngeal squamous cell carcinoma lesions as a poor prognostic marker. *Cancer Res*. 15 sept 2006;66(18):9281-9.
68. Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, Seitz O, Weiss C, Rödel F, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 21 janv 2014;110(2):501-9.
69. Wansom D, Light E, Thomas D, Worden F, Prince M, Urba S, et al. Infiltrating lymphocytes and human papillomavirus-16-associated oropharyngeal cancer. *The Laryngoscope*. 2012;122(1):121-7.
70. Gajewski TF, Woo S-R, Zha Y, Spaapen R, Zheng Y, Corrales L, et al. Cancer immunotherapy strategies based on overcoming barriers within the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. avr 2013;25(2):268-76.
71. Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 avr 2016;22(8):1865-74.
72. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):74-80.
73. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature*. juill 2015;523(7559):231-5.
74. Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, Berenguer-Llergo A, Badia-Ramentol J, Iglesias M, et al. TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature*. févr 2018;554(7693):538-43.
75. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. avr 2012;12(4):298-306.

76. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou F-S, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *The Lancet*. 26 mai 2018;391(10135):2128-39.
77. Riaz N, Havel JJ, Makarov V, Desrichard A, Urba WJ, Sims JS, et al. Tumor and Microenvironment Evolution during Immunotherapy with Nivolumab. *Cell*. nov 2017;171(4):934-949.e16.
78. Forde PM, Chaft JE, Pardoll DM. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 30 2018;379(9):e14.
79. Inoue H, Park J-H, Kiyotani K, Zewde M, Miyashita A, Jinnin M, et al. Intratumoral expression levels of PD-L1, GZMA, and HLA-A along with oligoclonal T cell expansion associate with response to nivolumab in metastatic melanoma. *Oncoimmunology* [Internet]. 2016 [cité 2 août 2020];5(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5048759/>
80. Hopkins AC, Yarchoan M, Durham JN, Yusko EC, Rytlewski JA, Robins HS, et al. T cell receptor repertoire features associated with survival in immunotherapy-treated pancreatic ductal adenocarcinoma. *JCI Insight* [Internet]. 12 juill 2018 [cité 2 août 2020];3(13). Disponible sur: <https://insight.jci.org/articles/view/122092>
81. Arlauckas SP, Garris CS, Kohler RH, Kitaoka M, Cuccarese MF, Yang KS, et al. In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med*. 10 mai 2017;9(389):eaal3604.
82. Neubert NJ, Schmittnaegel M, Bordry N, Nassiri S, Wald N, Martignier C, et al. T cell-induced CSF1 promotes melanoma resistance to PD1 blockade. *Sci Transl Med*. 11 avr 2018;10(436):eaan3311.
83. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*. juin 2018;24(6):749-57.
84. Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, Baumgaertner P, Montandon N, Leyvraz L, et al. Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother CII*. mars 2014;63(3):247-57.
85. Sade-Feldman M, Kanterman J, Klieger Y, Ish-Shalom E, Olga M, Saragovi A, et al. Clinical Significance of Circulating CD33+CD11b+HLA-DR- Myeloid Cells in Patients with Stage IV Melanoma Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 déc 2016;22(23):5661-72.
86. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest*. 127(8):2930-40.
87. Ott PA, Bang Y-J, Piha-Paul SA, Razak ARA, Bennouna J, Soria J-C, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational

Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol*. 13 déc 2018;37(4):318-27.

88. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, Albright A, Murphy E, Yearley J, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade–based immunotherapy. *Science* [Internet]. 12 oct 2018 [cité 2 août 2020];362(6411). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718162/>
89. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 30 avr 2016;387(10030):1837-46.
90. Kowanetz M, Zou W, McClelland M, Gandara DR, Gadgeel S, Rittmeyer A, et al. MA 05.09 Pre-existing immunity measured by teff gene expression in tumor tissue is associated with atezolizumad efficacy in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):S1817–S1818.
91. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* [Internet]. 4 juin 2018 [cité 3 août 2020]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716948>
92. Chen P-L, Roh W, Reuben A, Cooper ZA, Spencer CN, Prieto PA, et al. Analysis of Immune Signatures in Longitudinal Tumor Samples Yields Insight into Biomarkers of Response and Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Discov*. 2016;6(8):827-37.
93. Tran E, Ahmadzadeh M, Lu Y-C, Gros A, Turcotte S, Robbins PF, et al. Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers. *Science*. 11 déc 2015;350(6266):1387-90.
94. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 22 août 2013;500(7463):415-21.
95. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 21 déc 2017;377(25):2500-1.
96. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, Calvo E, Ascierto PA, Atmaca A, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. mai 2018;33(5):853-861.e4.
97. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. nov 2017;16(11):2598-608.
98. Marabelle A, Fakih MG, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. 1192O - Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with select advanced solid tumours treated with pembrolizumab in KEYNOTE-158. *Ann Oncol*. 1 oct 2019;30:v477-8.

99. FDA Approves Second Biomarker-Based Indication for Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab), Regardless of Tumor Type [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.mrknewsroom.com/newsroom/news-releases/news-details/2020/FDA-Approves-Second-Biomarker-Based-Indication-for-Mercks-KEYTRUDA-pembrolizumab-Regardless-of-Tumor-Type/default.aspx>
100. Hanna GJ, Lizotte P, Cavanaugh M, Kuo FC, Shivdasani P, Frieden A, et al. Frameshift events predict anti-PD-1/L1 response in head and neck cancer. *JCI Insight* [Internet]. 22 févr 2018 [cité 3 août 2020];3(4). Disponible sur: <https://insight.jci.org/articles/view/98811>
101. McGrail DJ, Federico L, Li Y, Dai H, Lu Y, Mills GB, et al. Multi-omics analysis reveals neoantigen-independent immune cell infiltration in copy-number driven cancers. *Nat Commun* [Internet]. déc 2018 [cité 3 août 2020];9(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41467-018-03730-x>
102. Snyder A, Chan TA. Immunogenic peptide discovery in cancer genomes. *Curr Opin Genet Dev*. 1 févr 2015;30:7-16.
103. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 4 déc 2014;371(23):2189-99.
104. van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, Velds A, Toebes M, Heemskerk B, et al. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2013;31(32):e439-442.
105. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):124-8.
106. Allen EMV, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 9 oct 2015;350(6257):207-11.
107. Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 14 mai 2018;33(5):843-852.e4.
108. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 25 mars 2016;351(6280):1463-9.
109. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 28 2017;357(6349):409-13.
110. Drescher KM, Sharma P, Watson P, Gatalica Z, Thibodeau SN, Lynch HT. Lymphocyte recruitment into the tumor site is altered in patients with MSI-H colon cancer. *Fam Cancer*. 2009;8(3):231-9.

111. Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality—tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun* [Internet]. 31 mars 2018 [cité 5 août 2020];38. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953403/>
112. Chabanon RM, Pedrero M, Lefebvre C, Marabelle A, Soria J-C, Postel-Vinay S. Mutational Landscape and Sensitivity to Immune Checkpoint Blockers. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 sept 2016;22(17):4309-21.
113. Wang F, Zhao Q, Wang Y-N, Jin Y, He M-M, Liu Z-X, et al. Evaluation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types. *JAMA Oncol*. 15 août 2019;
114. Miao D, Margolis CA, Gao W, Voss MH, Li W, Martini DJ, et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma. *Science*. 16 févr 2018;359(6377):801-6.
115. Turajlic S, Litchfield K, Xu H, Rosenthal R, McGranahan N, Reading JL, et al. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1009-21.
116. Roh W, Chen P-L, Reuben A, Spencer CN, Prieto PA, Miller JP, et al. Integrated molecular analysis of tumor biopsies on sequential CTLA-4 and PD-1 blockade reveals markers of response and resistance. *Sci Transl Med*. 01 2017;9(379).
117. Davoli T, Uno H, Wooten EC, Elledge SJ. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy. *Science*. 20 2017;355(6322).
118. Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, Weber JK, Samstein RM, Makarov V, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*. 2 févr 2018;359(6375):582-7.
119. Kvistborg P, Yewdell JW. Enhancing responses to cancer immunotherapy. *Science*. 2 févr 2018;359(6375):516-7.
120. Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, Del Vecchio M, Maio M, Antonini Cappellini GC, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2016;27(4):732-8.
121. Jiang T, Qiao M, Zhao C, Li X, Gao G, Su C, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of advanced-stage cancer patients treated with immunotherapy: a meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother CII*. mai 2018;67(5):713-27.
122. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. 2017;106:1-7.

123. Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Nakamura Y, Yonesaka K, et al. Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*. 1 janv 2018;13(1):97-105.
124. Sun R, Champiat S, Dercle L, Aspeslagh S, Castanon E, Limkin EJ, et al. Baseline lymphopenia should not be used as exclusion criteria in early clinical trials investigating immune checkpoint blockers (PD-1/PD-L1 inhibitors). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 18 août 2017;84:202-11.
125. Bigot F, Castanon E, Baldini C, Hollebecque A, Carmona A, Postel-Vinay S, et al. Prospective validation of a prognostic score for patients in immunotherapy phase I trials: The Gustave Roussy Immune Score (GRIm-Score). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;84:212-8.
126. Minami S, Ihara S, Ikuta S, Komuta K. Gustave Roussy Immune Score and Royal Marsden Hospital Prognostic Score Are Biomarkers of Immune-Checkpoint Inhibitor for Non-Small Cell Lung Cancer. *World J Oncol*. avr 2019;10(2):90-100.
127. Garrido-Laguna I, Janku F, Vaklavas C, Falchook GS, Fu S, Hong DS, et al. Validation of the Royal Marsden Hospital prognostic score in patients treated in the Phase I Clinical Trials Program at the MD Anderson Cancer Center. *Cancer*. 1 mars 2012;118(5):1422-8.
128. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *ecancermedicallscience* [Internet]. 12 déc 2016 [cité 13 févr 2017];10. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5221645/>
129. Garrido-Laguna I, Janku F, Vaklavas C, Falchook GS, Fu S, Hong DS, et al. Validation of the Royal Marsden Hospital prognostic score in patients treated in the Phase I Clinical Trials Program at the MD Anderson Cancer Center. *Cancer*. 1 mars 2012;118(5):1422-8.
130. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. LYMPHOPENIA AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR OVERALL SURVIVAL IN ADVANCED CARCINOMAS, SARCOMAS AND LYMPHOMAS. *Cancer Res*. 1 juill 2009;69(13):5383-91.
131. Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, Fusco JP, Gonzalez A, Rodriguez-Ruiz ME, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 1 août 2017;28(8):1988-95.
132. Ozawa Y, Amano Y, Kanata K, Hasegawa H, Matsui T, Kakutani T, et al. Impact of early inflammatory cytokine elevation after commencement of PD-1 inhibitors to predict efficacy in patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* [Internet]. avr 2019 [cité 3 août 2020];36(4). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-019-1255-3>
133. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 5 janv 2018;359(6371):91-7.

134. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre M-L, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 05 2018;359(6371):104-8.
135. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 05 2018;359(6371):97-103.
136. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juin 2017;28(6):1368-79.
137. Zitvogel L, Ma Y, Raoult D, Kroemer G, Gajewski TF. The microbiome in cancer immunotherapy: Diagnostic tools and therapeutic strategies. *Science*. 23 2018;359(6382):1366-70.
138. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, Jorritsma-Smit A, Boellaard R, Kok IC, et al. ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med*. déc 2018;24(12):1852-8.
139. Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, Bahce I, Hoekstra OS, van Dongen GAMS, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Nat Commun*. 7 nov 2018;9(1):4664.
140. Larimer BM, Bloch E, Nesti S, Austin EE, Wehrenberg-Klee E, Boland G, et al. The Effectiveness of Checkpoint Inhibitor Combinations and Administration Timing Can Be Measured by Granzyme B PET Imaging. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2019;25(4):1196-205.
141. Lesterhuis WJ, Bosco A, Millward MJ, Small M, Nowak AK, Lake RA. Dynamic versus static biomarkers in cancer immune checkpoint blockade: unravelling complexity. *Nat Rev Drug Discov*. avr 2017;16(4):264-72.
142. Yarchoan M, Albacker LA, Hopkins AC, Montesion M, Murugesan K, Vithayathil TT, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight [Internet]*. [cité 5 août 2020];4(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6482991/>
143. Bushberg JT, Boone JM. *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
144. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol Stockh Swed*. oct 2010;49(7):1012-6.
145. Zhao B, Tan Y, Tsai W-Y, Qi J, Xie C, Lu L, et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep*. 2016;6:23428.
146. Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, Liu Y, et al. Test-Retest Reproducibility Analysis of Lung CT Image Features. *J Digit Imaging*. déc 2014;27(6):805-23.

147. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust Radiomics Feature Quantification Using Semiautomatic Volumetric Segmentation. PLoS ONE [Internet]. 15 juill 2014 [cité 6 janv 2016];9(7). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4098900/>
148. Rios Velazquez E, Aerts HJWL, Gu Y, Goldgof DB, De Ruyscher D, Dekker A, et al. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. nov 2012;105(2):167-73.
149. Orhac F, Soussan M, Maisonobe J-A, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mars 2014;55(3):414-22.
150. Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, Mak RH, van Baardwijk A, Fennessy FM, et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. *Sci Rep* [Internet]. 18 déc 2013 [cité 6 janv 2016];3. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866632/>
151. Gorthi S, Bach Cuadra M, Thiran J-P. Exporting Contours to DICOM-RT Structure Set. *Insight J* [Internet]. 2009 [cité 28 avr 2016];(1). Disponible sur: <http://infoscience.epfl.ch/record/133543>
152. FormatAnalyze - MRC CBU Imaging Wiki [Internet]. [cité 16 janv 2017]. Disponible sur: <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/FormatAnalyze>
153. mjenkinson. NIfTI-1 Data Format — Neuroimaging Informatics Technology Initiative [Internet]. [cité 5 sept 2016]. Disponible sur: <http://nifti.nih.gov/nifti-1>
154. Wells WM. Efficient Synthesis of Gaussian Filters by Cascaded Uniform Filters. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. mars 1986;PAMI-8(2):234-9.
155. Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJC, Troost EGC, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep* [Internet]. 5 août 2015 [cité 6 janv 2016];5. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525145/>
156. Orhac F, Soussan M, Chouahnia K, Martinod E, Buvat I. 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small Cell Lung Cancer. *PloS One*. 2015;10(12):e0145063.
157. Brooks FJ, Grigsby PW. The effect of small tumor volumes on studies of intratumoral heterogeneity of tracer uptake. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janv 2014;55(1):37-42.
158. van Velden FHP, Kramer GM, Frings V, Nissen IA, Mulder ER, de Langen AJ, et al. Repeatability of Radiomic Features in Non-Small-Cell Lung Cancer [(18)F]FDG-PET/CT Studies: Impact of Reconstruction and Delineation. *Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging*. 26 févr 2016;

159. El Naqa I, Grigsby PW, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit.* juin 2009;42(6):1162-71.
160. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* nov 1973;SMC-3(6):610-21.
161. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Comput Graph Image Process.* 1 juin 1975;4(2):172-9.
162. Thibault G, Angulo J, Meyer F. Advanced Statistical Matrices for Texture Characterization: Application to Cell Classification. *IEEE Trans Biomed Eng.* mars 2014;61(3):630-7.
163. Sun C, Wee WG. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification. *Comput Vis Graph Image Process.* 1 sept 1983;23(3):341-52.
164. Kalatsky VA. Fourier Approach for Functional Imaging. In: Frostig RD, éditeur. *In Vivo Optical Imaging of Brain Function* [Internet]. 2nd éd. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009 [cité 4 août 2020]. (Frontiers in Neuroscience). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20236/>
165. Kamarainen J-K, Kyrki V, Kalviainen H. Invariance properties of Gabor filter-based features-overview and applications. *IEEE Trans Image Process.* mai 2006;15(5):1088-99.
166. Narang S, Lehrer M, Yang D, Lee J, Rao A. Radiomics in glioblastoma: current status, challenges and potential opportunities. *Transl Cancer Res.* 8 août 2016;5(4):383-97.
167. Zheng Y, Englander S, Baloch S, Zacharaki EI, Fan Y, Schnall MD, et al. STEP: Spatiotemporal enhancement pattern for MR-based breast tumor diagnosis. *Med Phys.* 1 juill 2009;36(7):3192-204.
168. Reuzé S, Schernberg A, Orhac F, Sun R, Chargari C, Derclé L, et al. Radiomics in Nuclear Medicine Applied to Radiation Therapy: Methods, Pitfalls, and Challenges. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 15 nov 2018;102(4):1117-42.
169. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, Rios Velazquez E, Leijenaar RTH, Hermann G, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mars 2015;114(3):345-50.
170. Kickingeder P, Götz M, Muschelli J, Wick A, Neuberger U, Shinohara RT, et al. Large-scale Radiomic Profiling of Recurrent Glioblastoma Identifies an Imaging Predictor for Stratifying Anti-Angiogenic Treatment Response. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 déc 2016;22(23):5765-71.
171. Bellman R. *Adaptive control processes: a guided tour.* Princeton: Princeton university press; 1961.

172. Clarke R, Ressom HW, Wang A, Xuan J, Liu MC, Gehan EA, et al. The properties of high-dimensional data spaces: implications for exploring gene and protein expression data. *Nat Rev Cancer*. janv 2008;8(1):37-49.
173. Ferte C, Trister AD, Huang E, Bot BM, Guinney J, Commo F, et al. Impact of Bioinformatic Procedures in the Development and Translation of High-Throughput Molecular Classifiers in Oncology. *Clin Cancer Res*. 15 août 2013;19(16):4315-25.
174. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand J Stat*. 1979;6(2):65-70.
175. Y HY and B. More powerful procedures for multiple significance testing. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 janv 2017]. Disponible sur: <https://vpn.igr.fr/pubmed/,DanaInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov,SSL+2218183>
176. Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep* [Internet]. 17 août 2015 [cité 6 janv 2016];5. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538374/>
177. Armato SG, Meyer CR, Mcnitt-Gray MF, McLennan G, Reeves AP, Croft BY, et al. The Reference Image Database to Evaluate Response to therapy in lung cancer (RIDER) project: a resource for the development of change-analysis software. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2008;84(4):448-56.
178. Peng H, Long F, Ding C. Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. août 2005;27(8):1226-38.
179. Kononenko I. Estimating attributes: Analysis and extensions of RELIEF. In: *Machine Learning: ECML-94* [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 1994 [cité 6 juin 2017]. p. 171-82. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-57868-4_57
180. Kohavi R, John GH. Wrappers for feature subset selection. *Artif Intell*. 1 déc 1997;97(1):273-324.
181. Hosmer DW, Wang CY, Lin IC, Lemeshow S. A computer program for stepwise logistic regression using maximum likelihood estimation. *Comput Programs Biomed*. juin 1978;8(2):121-34.
182. Zou H, Hastie T. Regularization and Variable Selection via the Elastic Net. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*. 2005;67(2):301-20.
183. Fisher RA. THE USE OF MULTIPLE MEASUREMENTS IN TAXONOMIC PROBLEMS. *Ann Eugen*. sept 1936;7(2):179-88.
184. Tenenbaum JB, de Silva V, Langford JC. A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. *Science*. 22 déc 2000;290(5500):2319-23.

185. Roweis ST, Saul LK. Nonlinear dimensionality reduction by locally linear embedding. *Science*. 22 déc 2000;290(5500):2323-6.
186. Hinton GE. Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks. *Science*. 28 juill 2006;313(5786):504-7.
187. Handbook of Biomedical Imaging - Methodologies and Clinical | Nikos Paragios | Springer [Internet]. [cité 9 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.springer.com/us/book/9780387097480>
188. Shao J. Linear Model Selection by Cross-validation. *J Am Stat Assoc*. 1 juin 1993;88(422):486-94.
189. Kumar D, Shafiee MJ, Chung AG, Khalvati F, Haider MA, Wong A. Discovery Radiomics for Computed Tomography Cancer Detection. *ArXiv150900117 Cs* [Internet]. 31 août 2015 [cité 27 avr 2016]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1509.00117>
190. Hawkins S, Wang H, Liu Y, Garcia A, Stringfield O, Krewer H, et al. Predicting Malignant Nodules from Screening CT Scans. *J Thorac Oncol* [Internet]. juill 2016 [cité 30 août 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086416306001>
191. Shen W, Zhou M, Yang F, Yang C, Tian J. Multi-scale Convolutional Neural Networks for Lung Nodule Classification. In: Ourselin S, Alexander DC, Westin C-F, Cardoso MJ, éditeurs. *Information Processing in Medical Imaging* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 11 août 2016]. p. 588-99. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-19992-4_46
192. Zacharaki EI, Morita N, Bhatt P, O'Rourke DM, Melhem ER, Davatzikos C. Survival Analysis of Patients with High-Grade Gliomas Based on Data Mining of Imaging Variables. *AJNR Am J Neuroradiol*. juin 2012;33(6):1065.
193. Zacharaki EI, Kanas VG, Davatzikos C. Investigating machine learning techniques for MRI-based classification of brain neoplasms. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 1 nov 2011;6(6):821-8.
194. al LY et. Radiological Image traits Predictive of Cancer Status in Pulmonary Nodules. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 2 déc 2016]. Disponible sur: <https://vpn.igr.fr/pubmed/,DanaInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov,SSL+27663588>
195. Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, Soo Yoo D, Wolf R, Melhem ER, et al. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med*. 1 déc 2009;62(6):1609-18.
196. Wang J, Liu X, Dong D, Song J, Xu M, Zang Y, et al. Prediction of malignant and benign of lung tumor using a quantitative radiomic method. In: 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2016. p. 1272-5.

197. Nie K, Shi L, Chen Q, Hu X, Jabbour S, Yue N, et al. Rectal Cancer: Assessment of Neoadjuvant Chemo-Radiation Outcome Based on Radiomics of Multi-Parametric MRI. *Clin Cancer Res* [Internet]. 16 mai 2016 [cité 18 mai 2016]; Disponible sur: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-15-2997>
198. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. Unsupervised learning. In: *The elements of statistical learning*. Springer; 2009. p. 485-585.
199. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 28 mai 2015;521(7553):436-44.
200. Zhang Q, Xiao Y, Dai W, Suo J, Wang C, Shi J, et al. Deep learning based classification of breast tumors with shear-wave elastography. *Ultrasonics*. déc 2016;72:150-7.
201. Cheng J-Z, Ni D, Chou Y-H, Qin J, Tiu C-M, Chang Y-C, et al. Computer-Aided Diagnosis with Deep Learning Architecture: Applications to Breast Lesions in US Images and Pulmonary Nodules in CT Scans. *Sci Rep*. 15 avr 2016;6:24454.
202. Carneiro G, Oakden-Rayner L, Bradley AP, Nascimento J, Palmer L. Automated 5-year Mortality Prediction using Deep Learning and Radiomics Features from Chest Computed Tomography. 1 juill 2016 [cité 8 déc 2016]; Disponible sur: <https://vpn.igr.fr/abs/,DanaInfo=arxiv.org,SSL+1607.00267>
203. Welch ML, McIntosh C, Haibe-Kains B, Milosevic MF, Wee L, Dekker A, et al. Vulnerabilities of radiomic signature development: The need for safeguards. *Radiother Oncol*. 1 janv 2019;130:2-9.
204. Fornaçon-Wood I, Faivre-Finn C, O'Connor JPB, Price GJ. Radiomics as a personalized medicine tool in lung cancer: Separating the hope from the hype. *Lung Cancer Amst Neth*. 2 juin 2020;146:197-208.
205. Vallières M, Kay-Rivest E, Perrin LJ, Liem X, Furstoss C, Aerts HJWL, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Sci Rep*. 31 août 2017;7(1):10117.
206. Leijenaar RTH, Carvalho S, Hoebbers FJP, Aerts HJWL, van Elmpt WJC, Huang SH, et al. External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2015;54(9):1423-9.
207. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. déc 2017;14(12):749-62.
208. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*. 10 mars 2020;295(2):328-38.
209. Tang C, Amer A, Hobbs B, Li X, Behrens C, Cuentas EP, et al. Pathology-Based Non-Small Cell Lung Cancer Radiomics Signature Describing the Local Tumor Immune Environment: Discovery and Validation. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1 oct 2016;96(2):S42-3.

210. Braman NM, Etesami M, Prasanna P, Dubchuk C, Gilmore H, Tiwari P, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI. *Breast Cancer Res BCR*. 18 2017;19(1):57.
211. Grossmann P, Stringfield O, El-Hachem N, Bui MM, Rios Velazquez E, Parmar C, et al. Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer. *eLife*. 21 juill 2017;6.
212. Chen R-Y, Lin Y-C, Shen W-C, Hsieh T-C, Yen K-Y, Chen S-W, et al. Associations of Tumor PD-1 Ligands, Immunohistochemical Studies, and Textural Features in 18F-FDG PET in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Sci Rep*. 08 2018;8(1):105.
213. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol*. sept 2018;19(9):1180-91.
214. Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository. *J Digit Imaging*. déc 2013;26(6):1045-57.
215. Chang K, Creighton CJ, Davis C, Donehower L, Drummond J, Wheeler D, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet*. 26 sept 2013;45(10):1113-20.
216. Sridharan V, Gjini E, Liao X, Chau NG, Haddad RI, Severgnini M, et al. Immune Profiling of Adenoid Cystic Carcinoma: PD-L2 Expression and Associations with Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(8):679-87.
217. Grabowski P, Joehrens K, Arsenic R, Kaemmerer D, Hummel M, Scheibenbogen C, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression differ in low and high grade neuroendocrine tumors. In: *NEUROENDOCRINOLOGY. KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND; 2015*. p. 107–108.
218. Crow J. 3 Pathology of uterine fibroids. *Baillière Clin Obstet Gynaecol*. 1 juin 1998;12(2):197-211.
219. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, Tixier F, Rest CCL, Groheux D, et al. 18F-FDG PET Uptake Characterization Through Texture Analysis: Investigating the Complementary Nature of Heterogeneity and Functional Tumor Volume in a Multi-Cancer Site Patient Cohort. *J Nucl Med*. 1 janv 2015;56(1):38-44.
220. Nioche C, Orhac F, Boughdad S, Reuze S, Soussan M, Robert C, et al. A freeware for tumor heterogeneity characterization in PET, SPECT, CT, MRI and US to accelerate advances in radiomics. *J Nucl Med*. 5 janv 2017;58(supplement 1):1316-1316.
221. Patro R, Duggal G, Love MI, Irizarry RA, Kingsford C. Salmon provides fast and bias-aware quantification of transcript expression. *Nat Methods*. avr 2017;14(4):417-9.

222. Becht E, Giraldo NA, Lacroix L, Buttard B, Elarouci N, Petitprez F, et al. Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression. *Genome Biol.* 2016;17:218.
223. Miles KA, Ganeshan B, Griffiths MR, Young RCD, Chatwin CR. Colorectal Cancer: Texture Analysis of Portal Phase Hepatic CT Images as a Potential Marker of Survival. *Radiology.* 1 févr 2009;250(2):444-52.
224. Gutman DA, Cobb J, Somanna D, Park Y, Wang F, Kurc T, et al. Cancer Digital Slide Archive: an informatics resource to support integrated in silico analysis of TCGA pathology data. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* déc 2013;20(6):1091-8.
225. Arkenau H-T, Barriuso J, Olmos D, Ang JE, de Bono J, Judson I, et al. Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2009;27(16):2692-6.
226. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2008. Disponible sur: <http://www.R-project.org/>
227. Jayasurya A, Bay BH, Yap WM, Tan NG. Lymphocytic infiltration in undifferentiated nasopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* nov 2000;126(11):1329-32.
228. Fletcher JG, Leng S, Yu L, McCollough CH. Dealing with Uncertainty in CT Images. *Radiology.* 18 mars 2016;279(1):5-10.
229. Pao W, Ooi C-H, Birzele F, Ruefli-Brasse A, Cannarile MA, Reis B, et al. Tissue-Specific Immunoregulation: A Call for Better Understanding of the « Immunostat » in the Context of Cancer. *Cancer Discov.* 2018;8(4):395-402.
230. Goc J, Fridman W-H, Hammond SA, Sautès-Fridman C, Dieu-Nosjean M-C. Tertiary lymphoid structures in human lung cancers, a new driver of antitumor immune responses. *Oncoimmunology* [Internet]. 29 mai 2014 [cité 15 juill 2020];3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106161/>
231. Teillaud J-L, Dieu-Nosjean M-C. Tertiary Lymphoid Structures: An Anti-tumor School for Adaptive Immune Cells and an Antibody Factory to Fight Cancer? *Front Immunol* [Internet]. 2017 [cité 15 juill 2020];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00830/full>
232. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest.* 1 sept 2015;125(9):3356-64.
233. Lanitis E, Dangaj D, Irving M, Coukos G. Mechanisms regulating T-cell infiltration and activity in solid tumors. *Ann Oncol.* 1 déc 2017;28(suppl_12):xii18-32.
234. Tumeh PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA, et al. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res.* mai 2017;5(5):417-24.

235. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. avr 2015;520(7547):373-7.
236. Theurich S, Rothschild SI, Hoffmann M, Fabri M, Sommer A, Garcia-Marquez M, et al. Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res*. 02 2016;4(9):744-54.
237. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2004;58(3):862-70.
238. Bockel S, Antoni D, Deutsch É, Mornex F. [Immunotherapy and radiotherapy]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. mai 2017;21(3):244-55.
239. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu Y-X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2017;14(6):365-79.
240. Herrera FG, Irving M, Kandalaf LE, Coukos G. Rational combinations of immunotherapy with radiotherapy in ovarian cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(8):e417-33.
241. Kepp O, Senovilla L, Vitale I, Vacchelli E, Adjemian S, Agostinis P, et al. Consensus guidelines for the detection of immunogenic cell death. *Oncoimmunology*. oct 2014;3(9):e955691.
242. Vanpouille-Box C, Demaria S, Formenti SC, Galluzzi L. Cytosolic DNA Sensing in Organismal Tumor Control. *Cancer Cell*. 10 2018;34(3):361-78.
243. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun*. 09 2017;8:15618.
244. Diamond JM, Vanpouille-Box C, Spada S, Rudqvist N-P, Chapman JR, Ueberheide BM, et al. Exosomes Shuttle TREX1-Sensitive IFN-Stimulatory dsDNA from Irradiated Cancer Cells to DCs. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(8):910-20.
245. Hildner K, Edelson BT, Purtha WE, Diamond M, Matsushita H, Kohyama M, et al. Batf3 deficiency reveals a critical role for CD8alpha+ dendritic cells in cytotoxic T cell immunity. *Science*. 14 nov 2008;322(5904):1097-100.
246. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell*. 19 mars 2010;140(6):798-804.
247. Sun R, Sbai A, Ganem G, Boudabous M, Collin F, Marcy P-Y, et al. [Non-targeted effects (bystander, abscopal) of external beam radiation therapy: an overview for the clinician]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. déc 2014;18(8):770-8.

248. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(5):313-22.
249. Vanpouille-Box C, Diamond JM, Pilonis KA, Zavadil J, Babb JS, Formenti SC, et al. TGF β Is a Master Regulator of Radiation Therapy-Induced Antitumor Immunity. *Cancer Res*. 1 juin 2015;75(11):2232-42.
250. Deng L, Liang H, Burnette B, Beckett M, Darga T, Weichselbaum RR, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest*. 3 févr 2014;124(2):687-95.
251. Meng X-M, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):325-38.
252. Bouquet F, Pal A, Pilonis KA, Demaria S, Hann B, Akhurst RJ, et al. TGF β 1 inhibition increases the radiosensitivity of breast cancer cells in vitro and promotes tumor control by radiation in vivo. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 nov 2011;17(21):6754-65.
253. Galluzzi L, Yamazaki T, Kroemer G. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(11):731-45.
254. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley EK, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med*. 15 mai 2006;203(5):1259-71.
255. Chakraborty M, Abrams SI, Coleman CN, Camphausen K, Schlom J, Hodge JW. External beam radiation of tumors alters phenotype of tumor cells to render them susceptible to vaccine-mediated T-cell killing. *Cancer Res*. 15 juin 2004;64(12):4328-37.
256. Jones KI, Tiersma J, Yuzhalin AE, Gordon-Weeks AN, Buzzelli J, Im JH, et al. Radiation combined with macrophage depletion promotes adaptive immunity and potentiates checkpoint blockade. *EMBO Mol Med*. 2018;10(12).
257. Wunderlich R, Ernst A, Rödel F, Fietkau R, Ott O, Lauber K, et al. Low and moderate doses of ionizing radiation up to 2 Gy modulate transmigration and chemotaxis of activated macrophages, provoke an anti-inflammatory cytokine milieu, but do not impact upon viability and phagocytic function. *Clin Exp Immunol*. janv 2015;179(1):50-61.
258. Kachikwu EL, Iwamoto KS, Liao Y-P, DeMarco JJ, Agazaryan N, Economou JS, et al. Radiation enhances regulatory T cell representation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2011;81(4):1128-35.
259. Crittenden MR, Cottam B, Savage T, Nguyen C, Newell P, Gough MJ. Expression of NF- κ B p50 in tumor stroma limits the control of tumors by radiation therapy. *PLoS One*. 2012;7(6):e39295.
260. Xu J, Escamilla J, Mok S, David J, Priceman S, West B, et al. CSF1R signaling blockade stanches tumor-infiltrating myeloid cells and improves the efficacy of radiotherapy in prostate cancer. *Cancer Res*. 1 mai 2013;73(9):2782-94.

261. Deutsch E, Chargari C, Galluzzi L, Kroemer G. Optimising efficacy and reducing toxicity of anticancer radioimmunotherapy. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):e452-63.
262. Brooks ED, Chang JY. Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects. *Nat Rev Clin Oncol.* févr 2019;16(2):123-35.
263. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but not single dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 sept 2009;15(17):5379-88.
264. Verbrugge I, Hagekyriakou J, Sharp LL, Galli M, West A, McLaughlin NM, et al. Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies. *Cancer Res.* 1 juill 2012;72(13):3163-74.
265. Filatenkov A, Baker J, Mueller AMS, Kenkel J, Ahn G-O, Dutt S, et al. Ablative Tumor Radiation Can Change the Tumor Immune Cell Microenvironment to Induce Durable Complete Remissions. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 août 2015;21(16):3727-39.
266. Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood.* 16 juill 2009;114(3):589-95.
267. Frey B, Rückert M, Deloch L, Rühle PF, Derer A, Fietkau R, et al. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev.* 2017;280(1):231-48.
268. Rückert M, Deloch L, Fietkau R, Frey B, Hecht M, Gaipl US. Immune modulatory effects of radiotherapy as basis for well-reasoned radioimmunotherapies. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2018;194(6):509-19.
269. Korpics MC, Polley M-Y, Bhave SR, Redler G, Pitroda SP, Luke JJ, et al. A Validated T Cell Radiomics Score Is Associated With Clinical Outcomes Following Multisite SBRT and Pembrolizumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet].* 19 juin 2020 [cité 29 juill 2020];0(0). Disponible sur: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)31313-4/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)31313-4/abstract)
270. Tang C, Welsh JW, Groot P de, Massarelli E, Chang JY, Hess KR, et al. Ipilimumab with Stereotactic Ablative Radiation Therapy: Phase I Results and Immunologic Correlates from Peripheral T Cells. *Clin Cancer Res.* 15 mars 2017;23(6):1388-96.
271. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol.* juill 2015;16(7):795-803.

272. Sundahl N, Seremet T, Dorpe JV, Neyns B, Ferdinande L, Meireson A, et al. Phase 2 Trial of Nivolumab Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Metastatic or Locally Advanced Inoperable Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2019;104(4):828-35.
273. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 1 janv 2009;45(2):228-47.
274. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, Pitroda SP, Melotek JM, Zha Y, et al. Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 13 févr 2018;36(16):1611-8.
275. Tunali I, Gray JE, Qi J, Abdalah M, Jeong DK, Guvenis A, et al. Novel clinical and radiomic predictors of rapid disease progression phenotypes among lung cancer patients treated with immunotherapy: An early report. *Lung Cancer*. 1 mars 2019;129:75-9.
276. Khorrami M, Prasanna P, Gupta A, Patil P, Velu PD, Thawani R, et al. Changes in CT radiomic features associated with lymphocyte distribution predict overall survival and response to immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 12 nov 2019;
277. Mu W, Tunali I, Gray JE, Qi J, Schabath MB, Gillies RJ. Radiomics of 18F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 mai 2020;47(5):1168-82.
278. Polverari G, Ceci F, Bertaglia V, Reale ML, Rampado O, Gallio E, et al. 18F-FDG Pet Parameters and Radiomics Features Analysis in Advanced Nsclc Treated with Immunotherapy as Predictors of Therapy Response and Survival. *Cancers*. 5 mai 2020;12(5).
279. Valentinuzzi D, Vrankar M, Boc N, Ahac V, Zupancic Z, Unk M, et al. [18F]FDG PET immunotherapy radiomics signature (iRADIOMICS) predicts response of non-small-cell lung cancer patients treated with pembrolizumab. *Radiol Oncol*. 29 juill 2020;54(3):285-94.
280. He B, Dong D, She Y, Zhou C, Fang M, Zhu Y, et al. Predicting response to immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer using tumor mutational burden radiomic biomarker. *J Immunother Cancer*. juill 2020;8(2).
281. Chen S, Feng S, Wei J, Liu F, Li B, Li X, et al. Pretreatment prediction of immunoscore in hepatocellular cancer: a radiomics-based clinical model based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI imaging. *Eur Radiol*. août 2019;29(8):4177-87.
282. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol*. janv 2014;232(2):199-209.
283. Jiang M, Sun D, Guo Y, Guo Y, Xiao J, Wang L, et al. Assessing PD-L1 Expression Level by Radiomic Features From PET/CT in Nonsmall Cell Lung Cancer Patients: An Initial Result. *Acad Radiol*. 27 mai 2019;

284. Golia Pernicka JS, Gagniere J, Chakraborty J, Yamashita R, Nardo L, Creasy JM, et al. Radiomics-based prediction of microsatellite instability in colorectal cancer at initial computed tomography evaluation. *Abdom Radiol N Y.* 2019;44(11):3755-63.
285. Khatua S, Cooper LJN, Sandberg DI, Ketonen L, Johnson JM, Rytting ME, et al. Phase I study of intraventricular infusions of autologous ex-vivo-expanded NK cells in children with recurrent medulloblastoma and ependymoma. *Neuro-Oncol.* 10 mars 2020;
286. Hectors SJ, Lewis S, Besa C, King MJ, Said D, Putra J, et al. MRI radiomics features predict immuno-oncological characteristics of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* juill 2020;30(7):3759-69.
287. Alessandrino F, Gujrathi R, Nassar AH, Alzaghal A, Ravi A, McGregor B, et al. Predictive Role of Computed Tomography Texture Analysis in Patients with Metastatic Urothelial Cancer Treated with Programmed Death-1 and Programmed Death-ligand 1 Inhibitors. *Eur Urol Oncol.* 9 mars 2019;
288. Park KJ, Lee J-L, Yoon S-K, Heo C, Park BW, Kim JK. Radiomics-based prediction model for outcomes of PD-1/PD-L1 immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *Eur Radiol.* 12 mai 2020;
289. Khene Z-E, Mathieu R, Peyronnet B, Kokorian R, Gasmi A, Khene F, et al. Radiomics can predict tumour response in patients treated with Nivolumab for a metastatic renal cell carcinoma: an artificial intelligence concept. *World J Urol.* 6 juill 2020;
290. Tang C, Hobbs B, Amer A, Li X, Behrens C, Canales JR, et al. Development of an Immune-Pathology Informed Radiomics Model for Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep.* 31 2018;8(1):1922.
291. Liao H, Zhang Z, Chen J, Liao M, Xu L, Wu Z, et al. Preoperative Radiomic Approach to Evaluate Tumor-Infiltrating CD8+ T Cells in Hepatocellular Carcinoma Patients Using Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Ann Surg Oncol.* déc 2019;26(13):4537-47.
292. Yoon J, Suh YJ, Han K, Cho H, Lee H-J, Hur J, et al. Utility of CT radiomics for prediction of PD-L1 expression in advanced lung adenocarcinomas. *Thorac Cancer.* 2020;11(4):993-1004.
293. Lin P, Peng Y-T, Gao R-Z, Wei Y, Li X-J, Huang S-N, et al. Radiomic profiles in diffuse glioma reveal distinct subtypes with prognostic value. *J Cancer Res Clin Oncol.* mai 2020;146(5):1253-62.
294. Sun Z, Hu S, Ge Y, Wang J, Duan S, Song J, et al. Radiomics study for predicting the expression of PD-L1 in non-small cell lung cancer based on CT images and clinicopathologic features. *J X-Ray Sci Technol.* 1 janv 2020;28(3):449-59.
295. Yoon HJ, Kang J, Park H, Sohn I, Lee S-H, Lee HY. Deciphering the tumor microenvironment through radiomics in non-small cell lung cancer: Correlation with immune profiles. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231227.

296. Yu H, Meng X, Chen H, Han X, Fan J, Gao W, et al. Correlation Between Mammographic Radiomics Features and the Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:412.
297. Gao X, Ma T, Bai S, Liu Y, Zhang Y, Wu Y, et al. A CT-based radiomics signature for evaluating tumor infiltrating Treg cells and outcome prediction of gastric cancer. *Ann Transl Med.* avr 2020;8(7):469.
298. Mazzaschi G, Milanese G, Pagano P, Madeddu D, Gnetti L, Trentini F, et al. Dataset on the identification of a prognostic radio-immune signature in surgically resected Non Small Cell Lung Cancer. *Data Brief.* août 2020;31:105781.
299. Data S. Scientific Data recommended repositories [Internet]. 2020 [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://figshare.com/articles/dataset/Scientific_Data_recommended_repositories_June_2015/1434640
300. Murphy A. Imaging data sets (artificial intelligence) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/imaging-data-sets-artificial-intelligence>
301. Data Sharing Resources [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [cité 31 juill 2020]. Disponible sur: https://www.nlm.nih.gov/NIHbmic/nih_data_sharing_repositories.html
302. Kolker E, Özdemir V, Martens L, Hancock W, Anderson G, Anderson N, et al. Toward More Transparent and Reproducible Omics Studies Through a Common Metadata Checklist and Data Publications. *OMICS J Integr Biol.* 1 janv 2014;18(1):10-4.
303. Subramanian I, Verma S, Kumar S, Jere A, Anamika K. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinforma Biol Insights* [Internet]. 31 janv 2020 [cité 31 juill 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003173/>
304. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEY-NOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* août 2015;16(8):908-18.
305. Dercle L, Connors DE, Tang Y, Adam SJ, Gönen M, Hilden P, et al. Vol-PACT: A Foundation for the NIH Public-Private Partnership That Supports Sharing of Clinical Trial Data for the Development of Improved Imaging Biomarkers in Oncology. *JCO Clin Cancer Inform.* déc 2018;(2):1-12.
306. Sun XS, Sire C, Tao Y, Martin L, Alfonsi M, Prevost JB, et al. A phase II randomized trial of pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): First results of the GORTEC 2015-01 "PembroRad" trial. *J Clin Oncol.* 20 mai 2018;36(15_suppl):6018-6018.

ANNEXES

ANNEXE 1 : INDEX RADIOMIQUES CALCULÉS PAR LE LOGICIEL LIFEX

<i>1st order features</i>			
Conventional Indices	minValue	minValue = min(HISTO)	Valeur minimale de l'intensité
	meanValue	meanValue = mean(HISTO)	Valeur moyenne de l'intensité
	stdValue	stdValue = std(HISTO)	Écart-type de l'intensité
	maxValue	maxValue = max(HISTO)	Valeur maximale de l'intensité
Histogram	SkewnessH	$\mathbf{SkewnessH} = \frac{\frac{1}{E} \sum_i (\text{HISTO}(i) - \overline{\text{HISTO}})^3}{\left(\sqrt{\frac{1}{E} \sum_i (\text{HISTO}(i) - \overline{\text{HISTO}})^2} \right)^3}$	Mesure l'asymétrie de la distribution
	KurtosisH	$\mathbf{KurtosisH} = \frac{\frac{1}{E} \sum_i (\text{HISTO}(i) - \overline{\text{HISTO}})^4}{\left(\frac{1}{E} \sum_i (\text{HISTO}(i) - \overline{\text{HISTO}})^2 \right)^2}$	Mesure l'aplatissement de la distribution
	Entropy_log2	$\mathbf{Entropy_log2} = - \sum_i p(i) \times \log_2(p(i) + \epsilon)$	Mesure du désordre
	EnergyH	$\mathbf{EnergyH} = \sum_i p(i)^2$	Mesure de l'uniformité de la distribution
Shape	Volume (ml)	$\mathbf{Volume} = \sum_i V_i$	Volume de la région d'intérêt
<i>2nd order features</i>			
Gray-Level Co-occurrence Matrix (GLCM)	Homogeneity	$\mathbf{Homogeneity} = \text{average} \left(\sum_i \sum_j \frac{\text{GLCM}(i,j)}{1 + i - j } \right)$	Mesure l'homogénéité de la distribution, et vaut 1 pour une image constante
	Energy	$\mathbf{Energy} = \text{average} \left(\sum_i \sum_j \text{GLCM}(i,j)^2 \right)$	Mesure l'uniformité de la texture et augmente pour une distribution constante de niveaux de gris
	ContrastCM	$\mathbf{Contrast} = \text{average} \left(\sum_i \sum_j (i - j)^2 \times \text{GLCM}(i,j) \right)$	Mesure le contraste dans l'image

Correlation	$\mathbf{Correlation} = \text{average} \left(\frac{\sum_i \sum_j (1 - \mu_i) \times (1 - \mu_j) \times \text{GLCM}(i, j)}{\sigma_i \times \sigma_j} \right)$	Mesure la dépendance linéaire des niveaux de gris dans l'image
Entropy_log2	$\mathbf{Entropy_log2} = \text{average} \left(- \sum_i \sum_j \text{GLCM}(i, j) \times \log_2(\text{GLCM}(i, j) + \varepsilon) \right)$	Mesure le désordre : des valeurs élevées correspondent à une texture aléatoire
Dissimilarity	$\mathbf{Dissimilarity} = \text{average} \left(\sum_i \sum_j i - j \times \text{GLCM}(i, j) \right)$	Mesure de la variation des niveaux de gris

3rd order features

Gray-Level Run Length Matrix (GLRLM)

SRE: Short Run Emphasis	$\mathbf{SRE} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i, j)}{j^2} \right)$	Mesure la distribution des courtes séries
LRE: Long Run Emphasis	$\mathbf{LRE} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \text{GLRLM}(i, j) \times j^2 \right)$	Mesure la distribution des longues séries
LGRE: Low Gray-Level Run Emphasis	$\mathbf{LGRE} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i, j)}{i^2} \right)$	Mesure la distribution des séries de bas niveaux de gris
HGRE: High Gray-Level Run Emphasis	$\mathbf{HGRE} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \text{GLRLM}(i, j) \times i^2 \right)$	Mesure la distribution des séries de hauts niveaux de gris
SRLGE: Short-Run Low Gray-level Emphasis	$\mathbf{SRLGE} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i, j)}{i^2 \times j^2} \right)$	Mesure la distribution des courtes séries de bas niveaux de gris
SRHGE: Short-Run High Gray-level Emphasis	$\mathbf{SRHGE} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i, j) \times i^2}{j^2} \right)$	Mesure la distribution des courtes séries de hauts niveaux de gris
LRLGE: Long-Run Low Gray-level Emphasis	$\mathbf{LRLGE} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLRLM}(i, j) \times j^2}{i^2} \right)$	Mesure la distribution des longues séries de bas niveaux de gris
LRHGE: Long-Run High Gray-level Emphasis	$\mathbf{LRHGE} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_i \sum_j \text{GLRLM}(i, j) \times i^2 \times j^2 \right)$	Mesure la distribution des longues séries de hauts niveaux de gris
GLNUr: Gray-Level Non-Uniformity for run	$\mathbf{GLNUr} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_i \left(\sum_j \text{GLRLM}(i, j) \right)^2 \right)$	Mesure la non-uniformité des niveaux de gris
RLNU: Run-Length Non-Uniformity	$\mathbf{RLNU} = \text{average} \left(\frac{1}{H} \sum_j \left(\sum_i \text{GLRLM}(i, j) \right)^2 \right)$	Mesure la non-uniformité des longueurs de séries homogènes
RP: Run Percentage	$\mathbf{RP} = \text{average} \left(\frac{H}{\sum_i \sum_j \text{GLRLM}(i, j) \times j} \right)$	Mesure l'homogénéité de la distribution des séries homogènes

Neighborhood Gray-Level Different Matrix (NGLDM)	Coarseness	$\text{Coarseness} = \frac{1}{\sum_i \text{NGLDM}(i, 1) \times \text{NGLDM}(i, 2)}$	Mesure la rugosité d'une texture
	ContrastDM	$\text{Contrast} = \left(\sum_i \sum_j \text{NGLDM}(i, 1) \times \text{NGLDM}(j, 1) \times (i - j)^2 \right) \times \frac{\text{NGLDM}(i, 2)}{E \times G \times (G - 1)}$	Mesure le contraste sur l'image
Gray-Level Size Zone Matrix (GLSZM)	SZE: Short Zone Emphasis	$\text{SZE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLSZM}(i, j)}{j^2}$	Mesure la distribution des petites zones homogènes
	LZE: Long Zone Emphasis	$\text{LZE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \text{GLSZM}(i, j) \times j^2$	Mesure la distribution des grandes zones homogènes
	LGZE: Low Gray-level Zone Emphasis	$\text{LGZE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLSZM}(i, j)}{i^2}$	Mesure la distribution des zones de bas niveaux de gris
	HGZE: High Gray-level Zone Emphasis	$\text{HGZE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \text{GLSZM}(i, j) \times i^2$	Mesure la distribution des zones de hauts niveaux de gris
	SZLGE: Short-Zone Low Gray-level Emphasis	$\text{SZLGE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLSZM}(i, j)}{i^2 \times j^2}$	Mesure la distribution des petites zones homogènes de bas niveaux de gris
	SZHGE: Short-Zone High Gray-level Emphasis	$\text{SZHGE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLSZM}(i, j) \times i^2}{j^2}$	Mesure la distribution des petites zones homogènes de hauts niveaux de gris
	LZLGE: Long-Zone Low Gray-level Emphasis	$\text{LZLGE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \frac{\text{GLSZM}(i, j) \times j^2}{i^2}$	Mesure la distribution des grandes zones homogènes de bas niveaux de gris
	LZHGE: Long-Zone High Gray-level Emphasis	$\text{LZHGE} = \frac{1}{H} \sum_i \sum_j \text{GLSZM}(i, j) \times i^2 \times j^2$	Mesure la distribution des grandes zones homogènes de hauts niveaux de gris
	GLNUz: Gray-Level Non-Uniformity for zone	$\text{GLNUz} = \frac{1}{H} \sum_i \left(\sum_j \text{GLSZM}(i, j) \right)^2$	Mesure de la non-uniformité des niveaux de gris
	ZLNU: Zone-Length Non-Uniformity	$\text{ZLNU} = \frac{1}{H} \sum_j \left(\sum_i \text{GLSZM}(i, j) \right)^2$	Mesure de la non-uniformité des tailles de zones
ZP: Zone Percentage	$\text{ZP} = \frac{1}{\sum_i \sum_j \text{GLSZM}(i, j) \times j}$	Mesure de l'homogénéité des zones homogènes	

ANNEXE 2 : CODE R POUR LA CONSTRUCTION D'UN MODÈLE ELASTIC-NET

```
#### Library
library(glmnet)

#####
##### Train the model #####

## define the input and output variables
X_train <- Train_Inputvariables_matrix
Y <- Train_Variable_to_predict

set.seed(0)

## define alpha
alpha = 0.5

## use cross validation to look for the  $\lambda$  that gives minimum mean cross-validated error.
# "gaussian" parameter is use to fit continuous variables
cv.fit <- cv.glmnet(x=as.matrix(X_train), y=Y, ,alpha=alpha, family="gaussian")
plot(cv.fit)

## The trained model is made based on the fitted cv.glmnet object
fit <- glmnet(x=as.matrix(X_train), y=Y, alpha=alpha, family="gaussian",lambda =
cv.fit$lambda.min)

#####
##### Apply the fitted model on the validation set #####

X_valid <- Valid_Inputvariables_matrix
yhat <- predict.glmnet(fit,newx = as.matrix(valid),type = "response", s=fit$lambda)
```


Titre : Utilisation de méthodes radiomiques pour la prédiction des réponses à l'immunothérapie et combinaisons de radioimmunothérapie chez des patients atteints de cancers

Mots clés : radiomique, immunothérapie, radiothérapie, biomarqueurs, cancer

Résumé : Depuis l'arrivée des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, l'immunothérapie a profondément modifié la prise en charge de nombreux cancers, permettant parfois des réponses tumorales prolongées chez des patients atteints de cancers aux stades très avancés. Cependant, malgré des progrès thérapeutiques constants et des associations de traitements combinant par exemple radiothérapie et immunothérapie, la majorité des patients traités ne présentent pas de bénéfices à ces traitements. Ceci explique l'importance de la recherche de biomarqueurs innovants de réponse à l'immunothérapie.

L'intelligence artificielle appliquée en santé, et en particulier en imagerie, est une discipline en pleine expansion. L'analyse informatique de l'image, appelée également radiomique, permet d'extraire des images médicales de l'information non exploitable à l'œil nu, potentiellement représentatives de l'architecture des tissus sous-jacents et de leur composition biologique et cellulaire, et ainsi de développer des biomarqueurs grâce à l'apprentissage automa-

tique (« machine learning »). Cette approche permettrait d'évaluer de façon non invasive la maladie tumorale dans sa globalité, avec la possibilité d'être répétée facilement dans le temps pour appréhender les modifications tumorales survenant au cours de l'histoire de la maladie et de la séquence thérapeutique.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons évalué si une approche radiomique permettait d'évaluer l'infiltration tumorale lymphocytaire, et pouvait être associée à la réponse de patients traités par immunothérapie. Dans un deuxième temps, nous avons évalué si cette signature permettait d'évaluer la réponse clinique de patients traités par radiothérapie et immunothérapie, et dans quelle mesure elle pouvait être utilisée pour évaluer l'hétérogénéité spatiale tumorale. Les défis spécifiques posés par les données d'imagerie de haute dimension dans le développement d'outils prédictifs applicables en clinique sont discutés dans cette thèse.

Title: Radiomics approach to predict response to immunotherapy and immuno-radiotherapy combinations in patients with cancer

Keywords: radiomics, immunotherapy, radiotherapy, biomarkers, cancer

Abstract: With the advent of immune checkpoint inhibitors, immunotherapy has profoundly changed the therapeutic strategy of many cancers. However, despite constant therapeutic progress and combinations of treatments such as radiotherapy and immunotherapy, the majority of patients treated do not benefit from these treatments. This explains the importance of research into innovative biomarkers of response to immunotherapy.

Computational medical imaging, known as radiomics, analyzes and translates medical images into quantitative data with the assumption that imaging reflects not only tissue architecture, but also cellular and molecular composition. This allows an in depth characterization of tumors, with the advantage of being non-invasive allowing evaluation of tumor and

its microenvironment, spatial heterogeneity characterization and longitudinal assessment of disease evolution.

Here, we evaluated whether a radiomic approach could be used to assess tumor infiltrating lymphocytes and whether it could be associated with the response of patients treated with immunotherapy. In a second step, we evaluated the association of this radiomic signature with clinical response of patients treated with radiotherapy and immunotherapy, and we assessed whether it could be used to assess tumor spatial heterogeneity. The specific challenges raised by high-dimensional imaging data in the development of clinically applicable predictive tools are discussed in this thesis.