



# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2024

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement  
le Vendredi 11 octobre 2024 à Poitiers  
par Mr Nicolas LEMEE  
né le 21 juin 1997

**Validation externe d'un modèle de prédiction du statut PDL-1 des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) utilisant les radiomiques dérivées de la TEP/TDM au [<sup>18</sup>F]FDG.**

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT

**Membres** : Madame le Professeur Catherine CHEZE LE REST

Monsieur le Docteur Moran BERRAHO

Monsieur le Docteur Julien DUTILH

**Directeur de thèse** : Madame le Professeur Catherine CHEZE LE REST





# Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2024

## **THESE** **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement  
le Vendredi 11 octobre 2024 à Poitiers  
par Mr Nicolas LEMEE  
né le 21 juin 1997

**Validation externe d'un modèle de prédiction du statut PDL-1 des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) utilisant les radiomiques dérivées de la TEP/TDM au [<sup>18</sup>F]FDG.**

### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT

**Membres** : Madame le Professeur Catherine CHEZE LE REST

Monsieur le Docteur Moran BERRAHO

Monsieur le Docteur Julien DUTILH

**Directeur de thèse** : Madame le Professeur Catherine CHEZE LE REST





LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

*Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers*

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémy, médecine intensive-réanimation – **Assesueur 2<sup>nd</sup> cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesueur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesueur 2<sup>nd</sup> cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesueur 1<sup>er</sup> cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesueur pédagogique médecine**
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesueur L.AS et 1<sup>er</sup> cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologie
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesueur 3<sup>e</sup> cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesueur 1<sup>er</sup> cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **assesueur 1<sup>er</sup> cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

*Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers*

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie – **assesueur 1<sup>er</sup> cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesueur 2<sup>nd</sup> cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique

- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

**Maitre de Conférences des universités de médecine générale**

- MIGNOT Stéphanie

**Professeur associé des universités des disciplines médicales**

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

**Professeur associé des universités des disciplines odontologiques**

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

**Professeurs associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

**Professeurs émérites**

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)

- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## SECTION PHARMACIE

### *Professeurs des universités-praticiens hospitaliers*

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

### *Professeurs des universités*

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

### *Maitres de conférences des universités-praticiens hospitaliers*

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

### *Maitres de conférences*

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

### *Maitres de conférences associés - officine*

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### *A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)*

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENÁ Rodolfo, pharmacie galénique

### *Professeur émérite*

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

### *Professeurs et Maitres de Conférences honoraires*

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAERKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

## CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

## ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

## CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT, je suis heureux d'avoir pu intégrer le service de médecine nucléaire et d'avoir partagé ces quelques moments en TEP avec vous. Merci de présider mon jury de thèse.

A Madame le Professeur CHEZE LE REST, merci pour les connaissances que vous m'avez transmises et merci pour le temps que vous m'avez accordé pour ce travail.

A Olena TANKYEVYCH, merci pour ton aide qui m'a été plus qu'indispensable pour construire cet écrit.

Aux médecins du service de médecine nucléaire de Poitiers, Marie-Hélène, Moran, Claire, Thierry, Luc, Aurélie, un grand merci pour tous vos conseils, vos apprentissages, votre bienveillance.

A l'équipe des manipulateurs, infirmières et secrétaires du service de médecine nucléaire de Poitiers, merci pour votre accompagnement notamment les premiers mois, alors que j'étais complètement perdu et découvrais cette spécialité qui m'était encore inconnue, votre bonne humeur, votre engagement et votre efficacité.

Aux médecins du service de radiothérapie de Poitiers, Florence, Stéphane, Antoine, Clément, Johan et Sarah ainsi qu'aux manipulateurs.

Aux médecins du service de radiologie de la Rochelle, Benjamin, Nadeem, Rémi, Yannick, Mathilde, Pierre, Lucille, Bruno, Philippe, Anne et Thierry, merci pour votre accueil chaleureux et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. Je vous promets que j'essaierai d'en faire le meilleur usage possible.

Aux médecins du service de médecine nucléaire du centre Eugène Marquis à Rennes, Clémence, Pierre, Allan, Julien, Kévin, Julie, Xavier et tous les autres, merci pour votre bonne humeur communicative à (presque) toutes épreuves, pour votre faculté à transmettre votre passion, pour la facilité d'intégration dans votre équipe et pour bien d'autres choses qui ont fait que j'ai adoré travailler avec vous. Merci aussi pour votre ponctualité (notamment lorsque midi approche) : lors de mon passage chez vous je n'ai jamais ressenti le « petit creux de fin de matinée » que l'on peut avoir parfois lorsque l'heure du petit déjeuner s'éloigne de trop. Vous avez bien raison, après l'heure, c'est plus l'heure.

A Ségolène, probablement la plus belle rencontre de mon internat : celle avec la définition même du sourire (et du rire) communicatif. Une bonne humeur à toute épreuve, une bienveillance et une implication qui font de toi un médecin admirable et un exemple à suivre.

A Anthony, mon éternel co-Saclayiste avec qui j'ai testé tous les air-bnb les plus moisissés de la région parisienne. Merci de rendre les journées au -3 moins pénibles. Merci de m'apprendre tout un tas d'histoires, mêmes si certaines fois je préférerais rester ignorant...

A mes co-internes au fil de ces années, Bastien, Clélie, Mathilde, Roch, Chloé, Joffrey, Jérôme, Florentin, Yassine, Léa, Lucas, merci pour ces bons moments de partage et ces quelques bières partagées en terrasse à critiquer tout ce qui peut être critiquable dans nos vies d'internes.

A Nils, mon premier contact à Poitiers, celui sans qui cet internat de médecine nucléaire ne serait pas toujours si agréable, un grand merci pour tout ce que tu as fait, et ce que tu fais encore pour nous, ton implication est très précieuse.

A Flora, merci pour tes nombreux conseils. Merci aussi de m'avoir fait rêver avec le récit de tes vacances à l'autre bout du globe lorsque le temps se faisait long en TEP.

A ma mère, celle sans qui je ne serais pas où j'en suis aujourd'hui. Un soutien de chaque instant, toujours la main tendue pour m'aider à me relever, toujours à l'écoute. Merci de m'avoir donné les armes pour affronter ces longues années d'études.

A mon frère, petit fripon aux cheveux bouclés devenu homme fort que rien n'arrête, tu fais et feras toujours la fierté de toute la famille.

A mon père, merci de m'avoir appris la persévérance, il m'en aura fallu pendant ces longues années.

A ma famille, merci pour votre soutien et vos encouragements au long cours, soyez sûrs qu'ils sont indispensables.

A mes amis de longue date, de la fac, du lycée et même du collège, ce document est trop court pour vous remercier un par un, mais j'aurai l'occasion de le faire de vive voix au fil du temps. Merci de m'avoir poussé vers le haut.

Et enfin à toi, Julie, l'amour de ma vie. Merci pour ta présence et ton soutien indéfectibles. Merci pour le calme que ta compagnie me procure. Merci pour les rires, les discussions, les merveilleux moments passés ensemble, tous plus inoubliables les uns que les autres. Merci d'être celle qui transforme les jours de pluie en arc-en-ciel, celle dont le simple regard réchauffe mon cœur, celle qui me permet de briller. En bref, merci d'être celle que tu es, ne change rien. Je t'aime.

(Et merci à toi Ella, mon petit chien, alias la terreur des bacs à sables).

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
I - LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE .....	11
A- <i>Généralités</i> .....	11
1/Epidémiologie .....	11
2/Histologies.....	13
3/Classification TNM .....	14
4/Facteurs pronostiques du CBNPC .....	16
5/Apport de l'oncogénétique dans le CBNPC .....	17
a- Expression de PDL1 .....	17
b- Mutations et facteurs d'addiction oncogénique : EGFR, BRAF, ALK, ROS1 et bien d'autres .....	20
B- <i>Prise en charge du CBNPC</i> .....	21
1/Stratégies diagnostiques (2), (10) .....	21
2/Stratégies thérapeutiques (2), (3), (10) .....	22
a- Stades « localisés » .....	23
b- Stades « localement avancés » .....	23
c- Traitement néoadjuvant .....	24
d- Stades métastatiques .....	24
e- Soins de support.....	25
II - TEP-[ <sup>18</sup> F]FDG .....	26
A- <i>Technique (30), (31)</i> .....	26
B- <i>Physiologie du traceur</i> .....	27
C- <i>Déroulement de l'examen</i> .....	28
D- <i>Intérêt dans le CBNPC</i> .....	29
III - INTRODUCTION A LA RADIOMIQUE .....	31
A- <i>Considérations générales</i> .....	31
B- <i>Point sur le SUV : définition, avantages et limites</i> .....	32
C- <i>Paramètres de forme</i> .....	33
D- <i>Paramètres radiomiques de 1<sup>er</sup> ordre</i> .....	33
E- <i>Paramètres radiomiques de 2<sup>nd</sup> ordre</i> .....	34
IV – RADIOMIQUE ET PDL1 DANS LES CANCERS DU POUMON : REVUE DE LA LITTERATURE .....	35
<b>ETUDE.....</b>	<b>38</b>
I - OBJECTIF .....	38
II - MATERIEL ET METHODE .....	38
A- <i>Population</i> .....	38
B- <i>Acquisition des images et technique de segmentation</i> .....	39
C- <i>Prétraitement des images et extraction des paramètres</i> .....	40
D- <i>Analyse statistique</i> .....	41
1/Analyse univariée .....	41
2/Analyse multivariée.....	42
3/Optimisation des hyperparamètres .....	42
III - RESULTATS .....	44
A- <i>Analyse univariée</i> .....	44
B- <i>Analyse multivariée</i> .....	48
IV – DISCUSSION .....	57
V - CONCLUSION .....	60
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>61</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>65</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>66</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>68</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>69</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>76</b>

# Introduction

## I - Le cancer broncho-pulmonaire

### A-Généralités

#### 1/Epidémiologie

Selon les données du GLOBOCAN 2020 (global cancer observatory), environ 2,2 millions de nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués dans le monde en 2020, ce qui en fait le deuxième cancer le plus fréquent après le cancer du sein (1). Ce chiffre restait stable en 2023, avec une incidence estimée à 2,1 millions de cancers broncho-pulmonaires nouvellement diagnostiqués dans le monde.

Parmi les 52 777 nouveaux cas en France en 2023 (33 438 hommes et 19 339 femmes) selon l'INCa, environ 85% sont des CBNPC (2).

En France, les cancers broncho-pulmonaires constituent la première cause de mortalité toutes causes confondues chez l'homme entre 45 et 64 ans, la 1ère cause de mortalité par cancer (33 000 décès par an) (d'après l'item 309 du *collège des enseignants en pneumologie*), et la seconde cause de mortalité par cancer chez la femme, après celui du sein (1).

La survie à 5 ans tous stades et histologies confondus, est d'environ 15 à 20%.

Historiquement, le cancer du poumon était plus fréquent chez les hommes en raison des taux de tabagisme plus élevés. Cependant, l'écart entre les sexes se réduit au fil du temps, en partie à cause de l'augmentation du tabagisme chez les femmes dans la seconde moitié du XXe siècle (3).

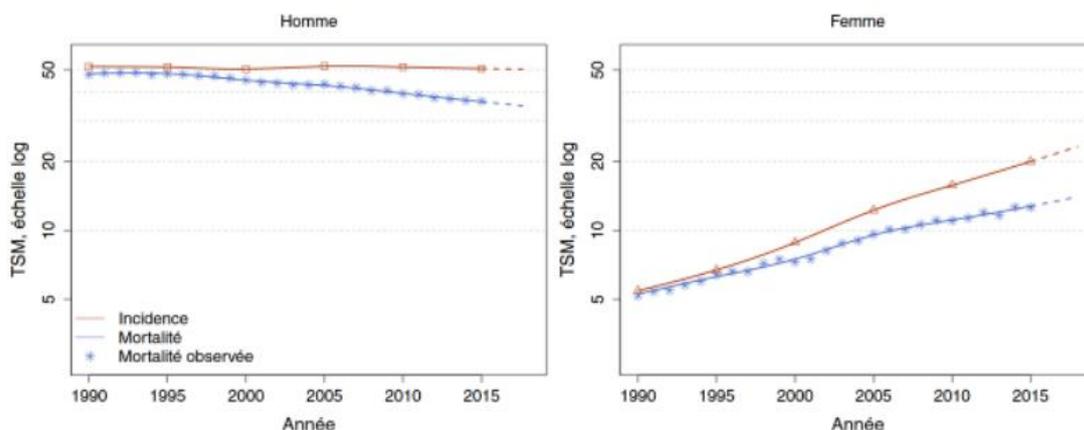


FIGURE 1 - EVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE (TAUX STANDARDISE MONDE C.A.D PAR 100 000 PERSONES) PAR CANCER PULMONAIRE SELON LE SEXE. ECHELLE LOGARITHMIQUE.

SOURCE : CEP 2023, ITEM 309.

Le CBNPC est principalement diagnostiqué chez les personnes âgées, l'âge médian au moment du diagnostic étant d'environ 70 ans. Moins de 2% des cas surviennent chez des personnes de moins de 45 ans (1).

Le principal facteur de risque reste le tabagisme, responsable d'environ 85 % des cas de cancer du poumon. Le risque est proportionnel à la quantité et à la durée de l'exposition au

tabac (4). Le tabagisme passif semble également jouer un rôle crucial dans le développement de nombreux cancers, notamment celui du poumon (5). Les études suggèrent que 15 à 35 % des cas de cancer du poumon chez les non-fumeurs sont dus à l'exposition à la fumée secondaire (5). Des différences notables ont été observées entre les cancers pulmonaires développés chez les patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs, comme par exemple le type histologique (l'adénocarcinome reste le type histologique le plus fréquent dans les deux populations, tandis que les CBPC et les CE sont bien plus rares chez les non-fumeurs) ou encore la mise en évidence plus fréquente de mutations génétiques spécifiques (EGFR, translocation ALK, ROS1...) chez les patients non-fumeurs (6).

En outre, des facteurs tels que l'exposition à l'amiante, au chrome, à l'arsenic, à la pollution de l'air intérieure et extérieure, ainsi que l'exposition chronique aux fumées de cuisson dans les pays en développement, ont été associés à un risque accru de cancer du poumon (6).

Le radon, produit de décomposition de l'uranium-238, est connu pour endommager l'épithélium respiratoire et peut s'accumuler dans les habitations, contribuant à un surrisque du cancer du poumon. Le radon serait responsable d'environ 21 000 décès annuels par cancer du poumon, se classant ainsi comme deuxième facteur de risque le plus significatif après le tabagisme (7).

Une susceptibilité génétique a également été mise en évidence. En effet, on observe une plus grande incidence de cancer du poumon et notamment de CBNPC chez les patients présentant des antécédents familiaux de cancer du poumon et/ou des mutations germinales spécifiques, telles que celles du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (5) ou encore KRAS, BRAF, HER2 ou ALK (2).

Les maladies pulmonaires préexistantes, la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent également augmenter le risque de cancer du poumon (5).

D'autres facteurs tels que les virus oncogènes et l'exposition aux œstrogènes sont également impliqués dans la carcinogénèse pulmonaire (8).

Ces différentes notions soulignent bien la nature multifactorielle du cancer du poumon et notamment du CBNPC.

## 2/Histologies

L'analyse anatomopathologique et histologique des pièces biopsiques ou d'exérèse tumorale distingue 2 grands types histologiques (9) :

- Les cancers « non à petites cellules » (CBNPC) qui représentent 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire, eux-mêmes classés en :
  - *Adénocarcinomes* : histologie la plus fréquente, séparée en plusieurs sous-types en fonction de l'architecture cellulaire prédominante (acinaire, papillaire, lépidique, solide...). Le plus souvent localisés en périphérie du poumon, leur diagnostic formel repose sur l'analyse morphologique (architecture glandulaire) souvent complétée par l'immunohistochimie (le plus souvent avec un marquage par le Thyroid Transcription Factor-1 positif (TTF-1 +). Une « addiction oncogénique » est parfois associée (mutation EGFR, ALK, ROS1, KRAS...).

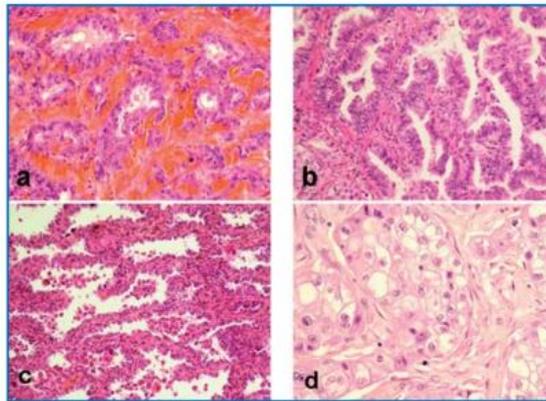


FIGURE 2 - (9). HISTOLOGIES D'ADÉNOCARCINOMES D'ARCHITECTURE ACINAIRE (A), PAPILLAIRE (B), LÉPIDIQUE (C), SOLIDE (D) EN COLORATION HES.

- *Carcinomes épidermoïdes* ou *malpighiens* : le plus souvent de localisation proximale, ils sont caractérisés par un marquage p40 positif sur le plan immunohistochimique.

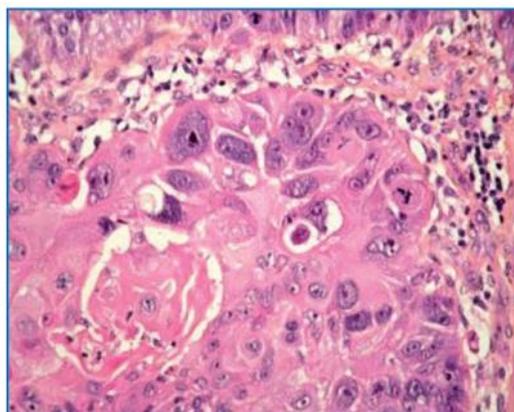


FIGURE 3 - (9). HISTOLOGIE DE CARCINOME MALPIGHIEN, FAIT DE CELLULES DE GRANDE TAILLE, ELABORANT DE LA KERATINE.

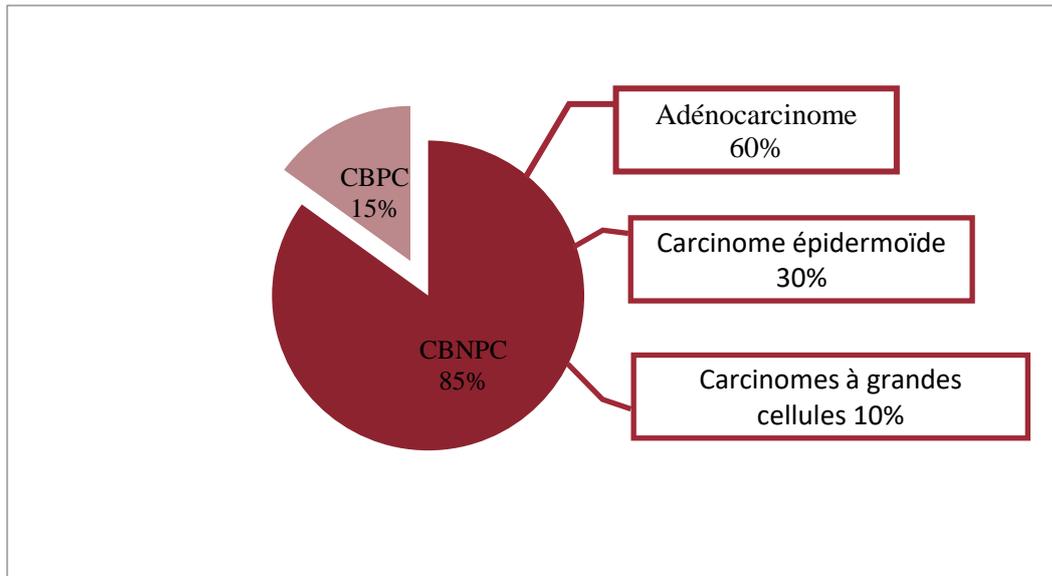


FIGURE 4 - REPARTITION DES SOUS-TYPES HISTOLOGIQUES DE CANCER DU POUMON

- Les carcinomes « à petites cellules » (CBPC) : leur diagnostic survient plus fréquemment alors que le volume tumoral est déjà important. Leur principale caractéristique en analyse immunohistochimique est révélée par un marquage du tissu neuroendocrine. Ils sont préférentiellement développés à partir des voies aériennes proximales et possèdent une propension à l'extension médiastinale par contiguïté, pouvant mener à une compression extrinsèque des filières aéro-digestives et une infiltration de l'arbre bronchique. Un syndrome paranéoplasique est plus fréquemment observé.

Il existe quelques autres histologies particulières, nettement minoritaires, comme les carcinomes sarcomatoïdes à évolution très agressive avec une médiane de survie comprise entre 6 et 20mois (10), les tumeurs SMARCA4 déficientes ou encore les carcinomes « NUT », que nous ne détaillerons pas ici.

### 3/Classification TNM

Comme pour la grande majorité des cancers, le cancer broncho-pulmonaire est sujet à une stadification tumorale à l'aide de la classification TNM (pour Tumor Node Metastasis), définie pour chaque cas à partir du bilan d'extension initial de la maladie. La classification TNM des cancers broncho-pulmonaires a été révisée en octobre 2023 à la faveur de sa 9<sup>ème</sup> édition (10), (11).

Le « T » correspond ici à la taille tumorale primitive et/ou à l'envahissement local de la tumeur primitive.

Le « N » traduit l'envahissement ganglionnaire loco-régional, avec distinction entre l'atteinte ganglionnaire péri-bronchique ou hilare homolatérale classée N1, de l'atteinte ganglionnaire médiastinale homolatérale ou sous-carénaire classée N2 et de l'atteinte médiastino-hilaire controlatérale, scalénique ou sus-claviculaire homo- ou controlatérale.

Enfin, le « M » correspond à l’envahissement métastatique à distance. A noter qu’une atteinte secondaire des chaînes ganglionnaires sous-diaphragmatiques sera classée « M+ » et non « N+ ».

T – Tumeur (plus grande dimension)	<b>Tx</b>	Tumeur primitive non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.	
	<b>T0/Tis</b>	Absence de tumeur identifiable/ Carcinome <i>in situ</i> .	
	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).	
	<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome à invasion minime.	
	<b>T1a</b>	≤ 1cm	
	<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm	
	<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm	
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm</b> OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive	
	<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm	
	<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
N - Adénopathies	<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de moins de 7 cm</b> , OU associée à un(des) <b>nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe</b> , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.	
	<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).	
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.	
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.	
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux	
	<b>N2a</b>	Une seule station envahie	
	<b>N2b</b>	Plusieurs stations envahies	
	<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
	Métastases	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
		<b>M1</b>	Existence de métastases :
<b>M1a</b>		Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne	
<b>M1b</b>		Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe	
<b>M1c1</b>		Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul organe	
<b>M1c2</b>	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans plusieurs organes		

FIGURE 5 – CLASSIFICATION TNM, 9<sup>EME</sup> EDITION

La classification TNM est une classification clinique. En post-opératoire, l’apport des données anatomopathologiques permettra un reclassement de la maladie en « pTNM » selon les mêmes critères qu’évoqués plus haut, avec l’ajout d’une information concernant l’évaluation de la maladie résiduelle (R0 à R2). De même, après traitement d’induction, il convient d’utiliser la terminologie ypTNM, suivant les mêmes critères que précédemment (10).

La caractérisation TNM permet par la suite une classification par stade (12). C'est en se basant sur cette dernière que le clinicien pourra adapter la prise en charge thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire.

	N0	N1	N2a	N2b	N3	M1a-b Tout N	M1c1 Tout N	M1c2 Tout N
T1a	IA-1	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T1b	IA-2	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T1c	IA-3	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IV-A	IV-B	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B	IV-B

FIGURE 6 – CLASSIFICATION TNM, 9<sup>EME</sup> EDITION

Le cancer broncho-pulmonaire est un cancer de mauvais pronostic, avec une survie à 5ans tous stades confondus estimée à 20% (d'après le *guide du parcours de soins* : « *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancers broncho-pulmonaires.* », HAS, INCa, 2013). Le stade est un important facteur pronostique. En effet, les cancers identifiés stade IA, localisés, auront une meilleure survie à 5ans en comparaison à ceux classés stade IV, métastatiques (50% vs 2%) (13). Malheureusement, encore de nos jours 70 à 80 % des cancers pulmonaires sont diagnostiqués à des stades avancés. De nouvelles recommandations sont en cours d'élaboration concernant le dépistage organisé du cancer pulmonaire par TDM « low-dose » chez les patients fumeurs. Un diagnostic aux stades initiaux de la maladie permettrait une prise en charge précoce, idéalement locale à visée curative, et ainsi de retarder l'introduction de thérapeutiques générales (chimiothérapies, immunothérapies, etc.) potentiellement pourvoyeuses d'effets secondaires délétères altérant la qualité de vie des patients.

Les patients considérés comme mono-métastatiques ou atteints d'une maladie à extension thoracique pure (M1a ou M1b) donc stade IV-A ont été identifiés comme à meilleur pronostic que les patients poly-métastatiques, stade IV-B (14).

#### 4/Facteurs pronostiques du CBNPC

D'autres facteurs pronostiques ont été mis en évidence au fil des années, avec l'avancée des connaissances sur l'oncogénèse et l'évolution des pathologies néoplasiques,

notamment broncho-pulmonaires, ainsi que l'arrivée de nouvelles techniques d'imagerie ou d'analyse bio-moléculaire.

On pourra ainsi garder en mémoire les points suivants comme principaux déterminants de l'avenir d'un patient atteint de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (13), (15) :

- *L'état général du patient*, apprécié en pratique courante par les scores PS, ECOG/WHO, ou encore OMS. Le PS est particulièrement discriminant dans les stades plus avancés (IIB et supérieurs). La dégradation de cet état général au cours de la maladie et à l'occasion des thérapeutiques successives est un facteur de mauvais pronostic qui assombrit significativement le devenir des patients à moyen voire court terme.
- *L'âge*.
- *Le genre* : les femmes semblent avoir un meilleur pronostic, notamment pour les cancers inaccessibles à la chirurgie.
- *Le tabagisme actif*, et notamment sa poursuite après le diagnostic et au cours du traitement, en raison de toutes les comorbidités qu'il engendre.
- *Les troubles biologiques* : altérations de la NFS (anémie, thrombocytose, leucocytose), troubles ioniques (hypercalcémie, hypernatrémie), l'inflammation chronique (CRP augmentée via la production d'IL-6 par les cellules du CBNPC, qui pourrait traduire un haut volume tumoral).
- *L'infiltration pleurale et lympho-vasculaire*.
- *Le sous-type histologique et le degré de différenciation*.
- *Les marqueurs biologiques tumoraux* : une surexpression de Bcl-2 serait un facteur de bon pronostic.
- *Les marqueurs métaboliques* : SUVmax, MTV, TLG notamment.

## **5/ Apport de l'oncogénétique dans le CBNPC**

### ***a- Expression de PDL1***

Le système immunitaire, en conditions physiologiques, reconnaît et élimine les cellules anormales ou tumorales. Certains mécanismes de régulation sont mis en place pour éviter que ce système de défense ne s'attaque aux cellules saines de l'organisme. Lorsque ce système et ces mécanismes de régulation dysfonctionnent, des pathologies auto-immunes ou cancéreuses peuvent apparaître, soit par déviation du système immunitaire vers les cellules saines dans le premier cas, soit par défaut d'élimination cellulaire dans le second cas (d'après les items 202 et 294 du *collège national de pharmacologie médicale*).

Au sein des nombreux moyens de régulation de la réponse immunitaire on retrouve les « points de contrôle immunitaires », parmi lesquels figurent certaines protéines exprimées à la surface des cellules immunitaires, comme notamment CTLA-4 (« Cytotoxic T Lymphocyte-Associated protein 4 ») ou encore PD1 (pour « programmed cell death protein 1 »).

PD1 est une protéine transmembranaire exprimée à la surface des lymphocytes T, exerçant le rôle de co-inhibiteur de la réponse immunitaire. Sa liaison avec son ligand PDL1 déclenche un signal intracellulaire inhibant transitoirement ou définitivement les capacités

cytotoxiques des lymphocytes T CD8+, permettant d'éviter un emballement de la réponse immunitaire en cas d'agression par un pathogène externe.

Ce mécanisme d'inactivation du système immunitaire est détourné par certaines cellules tumorales exprimant PDL1 afin d'échapper aux phénomènes d'apoptose et d'élimination cellulaire. Environ 80% des carcinomes pulmonaires expriment PDL1, mais à des degrés divers (16), (17).

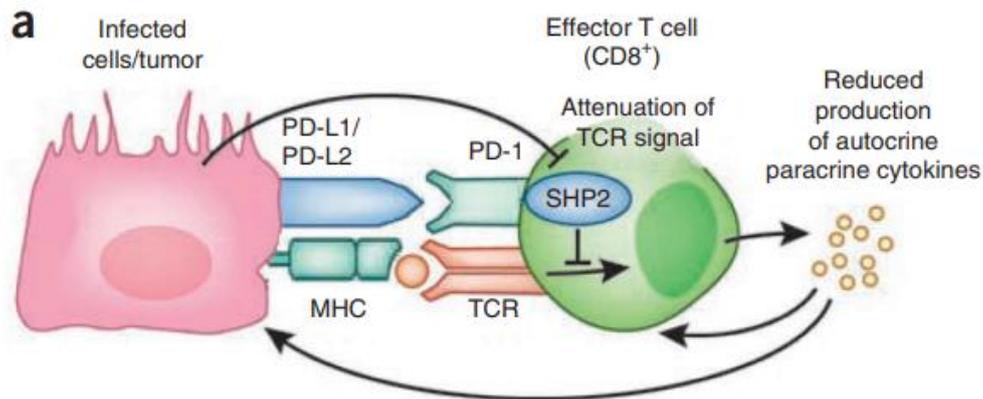


FIGURE 7 – SCHEMA REPRESENTANT L'INTERACTION DE PDL1 AVEC SON RECEPTEUR PD1.  
SOURCE : NATURE IMMUNOLOGY VOLUME14, PAGES1212–1218 (2013) DOI:10.1038/NI.2762

C'est dans ce contexte que s'inscrit la recherche pharmacologique en immunothérapie autour des « checkpoint inhibitors » dans le but de restaurer une réponse inflammatoire à visée anti-tumorale. Des anticorps monoclonaux ont été développés ces dernières années dans le cadre du cancer broncho-pulmonaire et sont employés dans la prise en charge thérapeutique des patients en fonction du degré d'expression de PDL1 à la surface des cellules tumorales (d'après les items 202 et 294 du *collège national de pharmacologie médicale*).

Ce statut « PDL1 positif » ou « PDL1 négatif » est déterminé par analyse immunohistochimique (IHC) sur échantillon histologique obtenu par biopsie ou exérèse de la lésion primitive ou de lésions secondaires. Les études distinguent pour la plupart 3 seuils de positivité de PDL1, correspondant à la proportion des cellules tumorales analysées exprimant PDL1 : > 1%, > 10% et > 50%.

Cette méthode invasive possède cependant certaines limites, notamment du fait qu'elle offre une vue très partielle de l'ensemble de la maladie, d'autant plus lorsque celle-ci est déjà disséminée dans l'organisme. En effet de nombreuses études ont montré une importante variabilité oncogénétique et architecturale au sein de la tumeur primaire ainsi qu'entre lésion primitive et métastases (18).

La recherche en imagerie médicale s'attache donc à développer des modèles de détermination du statut PDL1 de manière non invasive. Ainsi, l'étude des radiomiques (caractéristiques des tumeurs et du microenvironnement tumoral en imagerie) dérivées de la TEP-TDM pourrait permettre une cartographie non invasive de l'expression de PDL1 par la pathologie néoplasique, aboutissant au développement de plans de soins adaptés à chaque patient en s'inscrivant dans le cadre d'une médecine personnalisée (19).

Différents anticorps ont obtenu l'AMM pour le traitement des CBNPC métastatiques, sous certaines conditions liées notamment à l'expression de PDL1.

### Anticorps anti-PD1 :

Le NIVOLUMAB est indiqué en monothérapie en seconde ligne de traitement après une chimiothérapie antérieure dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique (20).

Le PEMBROLIZUMAB est un traitement de première ligne dans les cas suivants (21) :

- En monothérapie, chez les patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont la maladie exprime PDL1 au seuil  $\geq 50\%$ , sans mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK,
- En association à la chimiothérapie, quel que soit l'expression de PD-L1 :
  - En association à une chimiothérapie de pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde,
  - En association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel dans le CBNPC épidermoïde.

Il peut être proposé en seconde ligne après chimiothérapie dans le cas de tumeurs exprimant PDL1  $\geq 1\%$ . Concernant les tumeurs mutées EGFR, les patients devront avoir bénéficié d'une ligne de thérapie ciblée au préalable.

### Anticorps anti-PDL1 :

Le DURVALUMAB a obtenu l'AMM en deuxième ligne de traitement du CBNPC localement avancé et non opérable, n'ayant pas progressé à la fin de la chimio-radiothérapie concomitante chez des patients en bon état général et dont les tumeurs expriment PD-L1  $\geq 1\%$  (22).

L'ATEZOLIZUMAB est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1  $\geq 50\%$  sur les cellules tumorales ou  $\geq 10\%$  sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, sans mutation EGFR ni réarrangement ALK (23).

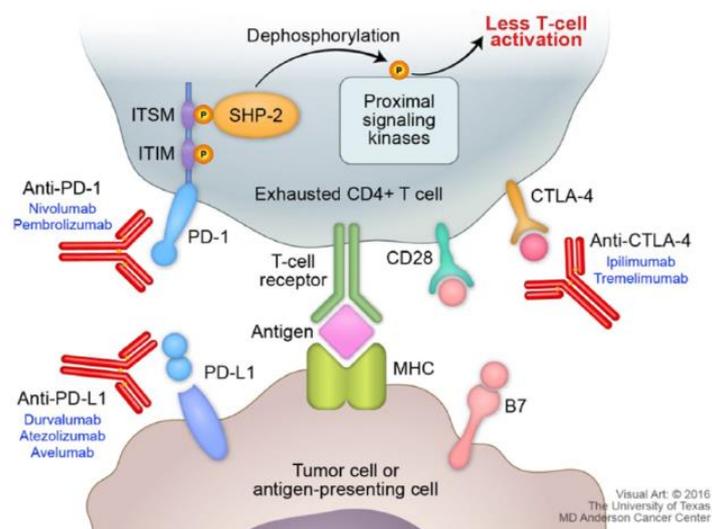


FIGURE 8 – INHIBITEURS DE CHECKPOINT DANS LE CANCER DU POUMON : DERNIERES AVANCEES ET POTENTIEL CLINIQUE

***b- Mutations et facteurs d'addiction oncogénique : EGFR, BRAF, ALK, ROS1 et bien d'autres***

Il avait été recommandé en 2020 par l'ESMO la recherche de 4 altérations moléculaires dans le cadre du CBNPC stade IV (translocation ALK, mutation V600 de BRAF, mutation d'EGFR et translocation de ROS1), ces altérations pouvant être ciblées par des thérapies ciblées commercialisées.

Parmi elles, les mutations oncogéniques d'EGFR (*epithelial growth factor receptor*) comme les délétions dans l'exon 19 ou la substitution L858R dans l'exon 21 représentent les altérations moléculaires les plus fréquentes dans le CBNPC. Elles sont à l'origine d'une activation constitutive du récepteur EGFR et d'un emballement de l'activation des voies de signalisation intracellulaires, ayant pour conséquence une stimulation du cycle cellulaire tumoral favorisant ainsi sa survie et son développement. Il a été montré que ces altérations étaient plus fréquemment observées chez les non-fumeurs, les femmes, les patients d'origine asiatique et dans le cadre d'adénocarcinomes bronchiques (24). Le traitement des CBNPC EGFR-mutés repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) qui ont démontré leur supériorité à la chimiothérapie.

Néanmoins de nombreuses autres altérations moléculaires peuvent être recherchées (RET, MET, ERBB2, NF1, etc.), notamment dans le cadre d'inclusions des patients dans des protocoles de recherche clinique ou encore dans le cadre de l'accès précoce ou de l'accès compassionnel à de nombreuses autres thérapies ciblées, en cours d'élaboration ou de commercialisation ou n'ayant pas apporté la preuve formelle d'une amélioration de la prise en charge des patients par rapport aux traitements connus.

## **B- Prise en charge du CBNPC**

### **1/Stratégies diagnostiques (2), (10)**

Le diagnostic formel repose, comme pour toutes les néoplasies, sur l'analyse histologique ou anatomopathologique soit de matériel prélevé par biopsie, soit de tissus d'exérèse chirurgicale. Celle-ci peut être complétée par une analyse immuno-histochimique en l'absence d'architecture glandulaire ou malpighienne évidente.

Ces données peuvent être recueillies sur des lésions pulmonaires, ou des lésions suspectes de localisations secondaires à distance (hépatiques, osseuses, ganglionnaires...), notamment dans le cas où la lésion primitive est inaccessible à un geste biopsique.

Parfois, le diagnostic du CBNPC est fortuit, le plus souvent devant la découverte d'une lésion pulmonaire suspecte ou de lésions d'allure métastatique sur un examen d'imagerie (TDM, radiographie...) réalisé dans un autre contexte (explorations diverses, bilan d'imagerie dans une situation d'urgence ne faisant pas suspecter en premier lieu une origine néoplasique).

Une fois le diagnostic de CBNPC posé, ou dès lors que la suspicion clinique est élevée, un bilan d'extension de la maladie est amorcé afin de déterminer le stade TNM. Celui-ci comprend :

- Une TDM-TAP avec injection de produit de contraste iodé en l'absence de contre-indication,
- Une imagerie cérébrale : TDM ou IRM avec injection de produit de contraste,
- Une TEP au [<sup>18</sup>F]FDG : en cas de pathologie à priori localisée, avant prise en charge chirurgicale. Elle n'est donc pas recommandée en première intention pour les pathologies d'emblée plus avancées.
- Une IRM thoracique peut être réalisée pour préciser un envahissement vasculaire, neurologique ou pariétal suspecté en TDM, notamment dans le cas de tumeurs de l'apex pulmonaire ou de tumeurs paravertébrales.

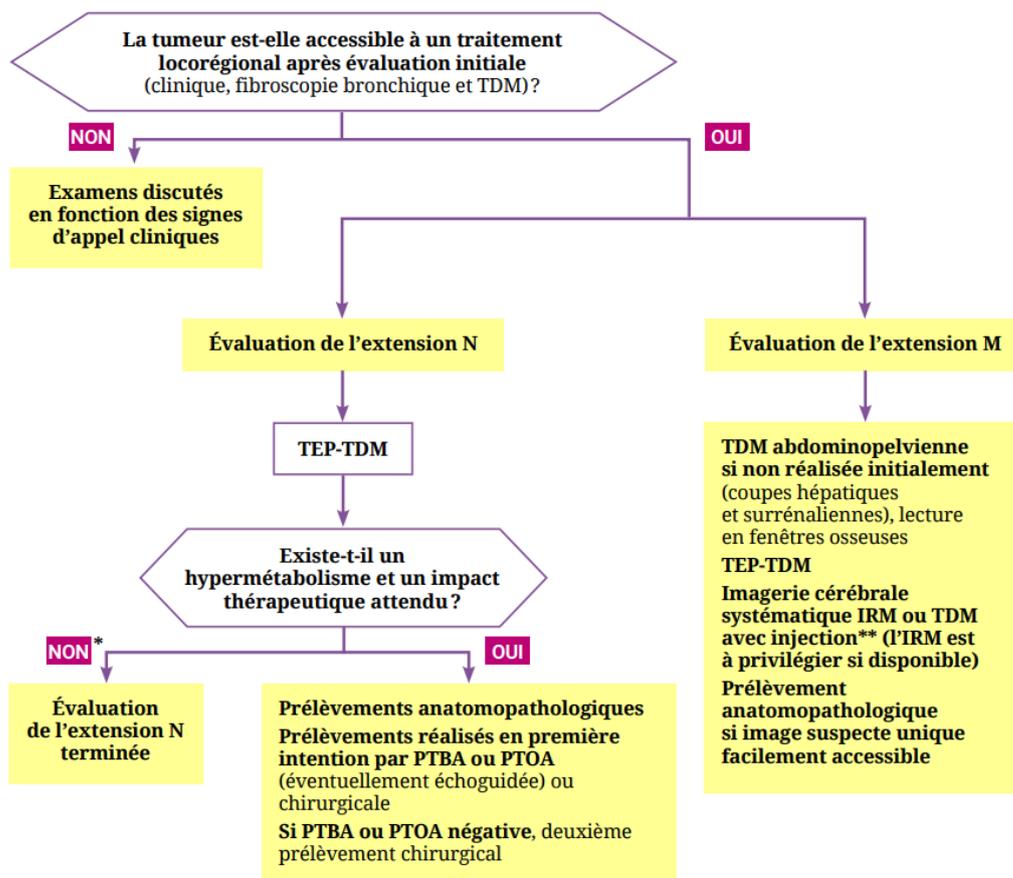


FIGURE 9 – RECOMMANDATIONS POUR L'ÉVALUATION INITIALE DE L'EXTENSION N ET M DU CBNPC. SOURCE : INCA, ADAPTE DE INCA 2011

Dans le cas d'une tumeur localisée a priori opérable, un bilan d'opérabilité sera également réalisé, comprenant au minimum une spirométrie et une mesure de la DLCO.

En cas d'anomalie il sera complété par une épreuve d'effort cardio-respiratoire (avec mesure de la VO<sub>2</sub>max) et une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion pour évaluer le VEMS prévisible en post-opératoire en fonction de l'intervention envisagée (lobectomie ou pneumonectomie).

En pratique, une chirurgie d'exérèse n'est pas envisageable si le VEMS prédit en post-opératoire est < 1 litre ou < 30% de la théorique.

## 2/Stratégies thérapeutiques (2), (3), (10)

Les modalités de prise en charge thérapeutique sont ensuite définies après présentation du dossier en RCP en tenant compte de plusieurs paramètres afin d'envisager le patient dans sa globalité, et d'adapter au mieux les traitements :

- Le stade TNM,
- L'âge, les comorbidités et l'état général du patient,
- La possibilité d'une anesthésie générale,
- L'état cardio-respiratoire du patient,

- La possibilité d'inclusion dans un protocole de recherche,
- Pour les cancers métastatiques, le niveau d'expression de PDL1 ou la mise en évidence de réarrangements moléculaires ou génétiques (EGFR, BRAF, ALK et ROS1 notamment).

Une prise en charge « locale » (chirurgie, exérèse ganglionnaire...) sera toujours préférée, dans les limites de la faisabilité. Par exemple, chez les patients oligométastatiques (patient présentant seulement une ou quelques lésions secondaires), la prise en charge locale de chaque localisation pourra être discutée, ceci afin d'envisager une solution curative du cancer et non seulement une solution suspensive.

#### **a- Stades « localisés »**

Sont considérés comme « localisés » les cancers de stade I et II, ils représentent environ 15 à 30 % des cas de CBNPC. Dans ce cas de figure, une stratégie thérapeutique à visée curative est privilégiée (cf. figure 7 en annexe) :

- ❖ Si le patient est opérable, une chirurgie d'exérèse complète anatomique associée à un curage ganglionnaire hilair et médiastinal est recommandée. La lobectomie reste la règle, bien que quelques études récentes aient montré l'intérêt d'un geste plus limité, la segmentectomie par abord thoracoscopique (25), (26), (27), notamment pour les tumeurs périphériques de taille inférieure ou égale à 2cm sans atteinte ganglionnaire (cN0).  
En post-opératoire, des traitements complémentaires (« adjuvants ») pourront être proposés selon le stade pTNM déterminé par l'analyse de la pièce d'exérèse et le caractère « R0 » ou non de la résection, c'est-à-dire si l'exérèse a effectivement emporté toute la tumeur ou non.
- ❖ Si le patient n'est pas opérable une radiothérapie à visée curative est recommandée, de préférence en condition stéréotaxique. Une autre option consiste en l'ablation thermique de la tumeur sous contrôle scanographique si elle mesure moins de 3cm. En cas de contre-indication à toute forme de radiothérapie et de tumeur inaccessible à l'ablation thermique, une chimiothérapie peut être proposée s'il existe une preuve histocytologique de cancer.

#### **b- Stades « localement avancés »**

Sont considérés comme « localement avancés » les cancers de stade III, ils représentent environ 20% des cas de CBNPC.

- ❖ Stades IIIA résécables (cf. figures 8, 9 et 10 en annexe) : une chirurgie d'exérèse complète anatomique avec curage ganglionnaire radical complet est recommandée, plus ou moins précédée d'un traitement néoadjuvant selon les cas. La suite de la prise en charge consistera en une chimiothérapie adjuvante à base de sel de platine.
- ❖ Stades IIIA non résécables : La prise en charge comprend une radiochimiothérapie qui pourra s'articuler de deux manières différentes : radiochimiothérapie concomitante chez les patients de moins de 70ans en bon état

général, sans comorbidités ou chimiothérapie + radiothérapie séquentielle chez les patients ayant un PS $\geq$ 2 ou fragiles.

- ❖ Stades IIIB (cf. figure 11 en annexe) : ils sont la plupart du temps non résecables, sauf rares cas d'exception discutés en RCP. Leur traitement initial repose sur une association chimiothérapie + radiothérapie suivie d'une immunothérapie.

### ***c- Traitement néoadjuvant***

Dans le cas des tumeurs volumineuses de stade II à IIIA, une chimiothérapie, voire une chimio-immunothérapie avec un sel de platine associé au NIVOLUMAB chez les patients PD-L1 positifs, peuvent être envisagées en situation néoadjuvante et donc en pré-opératoire, dans l'optique de diminuer le volume tumoral et ainsi faciliter la chirurgie à venir.

Les résultats des essais de phase III « CheckMate-816 » (28) et « Keynote-671 » (29) montrent une survie sans progression (PFS) et un taux de réponse complète significativement plus élevés dans le groupe traité par chimio-immunothérapie en situation néoadjuvante par rapport au groupe traité uniquement par chimiothérapie néoadjuvante.

Concernant les stades III résecables, la radio-chimiothérapie néoadjuvante n'a pas d'indication, hormis pour les tumeurs de l'apex pulmonaire pour lesquelles elle peut être discutée.

### ***d- Stades métastatiques***

Les CBNPC stade IV représentent 50 % des cas au diagnostic. Ils relèvent d'un traitement systémique exclusif (cf. figures 33 et 34 en annexe), en dehors des cas de cancer mono-métastatique pour lesquels un traitement des deux sites à visée curative doit être discuté en RCP. Le choix du traitement de première ligne dépend de l'âge du patient, de son état général (PS 0-1 vs PS 2), du niveau d'expression de PD-L1 par la tumeur, et de la présence d'une altération moléculaire ciblable, ou « addiction oncogénique ».

En effet, la prise en charge des CBNPC métastatiques a significativement évolué ces dernières années avec l'avènement des thérapies ciblées, et notamment le fort développement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), et de l'immunothérapie. Ainsi, il convient désormais d'adapter le traitement selon cette donnée apportée par l'analyse moléculaire :

- ❖ Stade IV sans addiction oncogénique (pas d'altération EGFR, ALK, ROS1) :
  - Expression de PDL1  $\geq$  50% : immunothérapie en monothérapie (PEMBROLIZUMAB, ATEZOLIZUMAB, CEMIPIMAB).
  - En l'absence de surexpression de PDL1 :
    - CBNPC non épidermoïdes : association PEMBROLIZUMAB + chimiothérapie (PEMETREXED + sel de platine).
    - CBNPC épidermoïdes : association PEMBROLIZUMAB + chimiothérapie (CARBOPLATINE + PACLITAXEL).

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, une chimiothérapie par sel de platine reste indiquée.

- ❖ Stade IV avec addiction oncogénique :

- Mutation activatrice « commune » de l'EGFR : OSIMERTINIB (ITK de 3<sup>ème</sup> génération) en première ligne de traitement, quel que soit le statut PDL1.
- Réarrangement de ALK : ALECTINIB, BRIGATINIB (ITK de 2<sup>ème</sup> génération) ou LORLATINIB (ITK de 3<sup>ème</sup> génération) qui ont chacun montré leur supériorité face au CRIZOTINIB en première ligne de traitement dans des essais de phase III (27), (28), (29).
- Réarrangement de ROS1 : CRIZOTINIB (ITK de 1<sup>ère</sup> génération), de préférence dans le cadre d'essais cliniques.

Les altérations génétiques connues et cliniquement pertinentes à ce jour sont très nombreuses. Nous n'aborderons pas ici la prise en charge du reste des CBNPC métastatiques présentant des altérations telles que la mutation BRAF, le réarrangement RET, les mutations KRAS, les mutations de MET, ou bien d'autres.

En cas de réponse ou de stabilité de la maladie, un traitement de maintenance est indiqué. Dans le cas contraire, un traitement de deuxième ligne est discuté.

#### ***e- Soins de support***

Les soins de support et les soins palliatifs doivent être discutés, anticipés et organisés dès le début de la prise en charge et se veulent évolutifs afin de préserver une qualité de vie optimale. Ils ne consistent pas seulement à un accompagnement de la fin de vie du patient.

## II - TEP-[<sup>18</sup>F]FDG

### A-Technique (30), (31)

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui connaît un essor considérable depuis le début du siècle, notamment dans le parcours des patients suivis en cancérologie. De nombreux radiotraceurs sont développés dans le but d'explorer *in vivo* et de manière non invasive les mécanismes physiopathologiques des affections rencontrées en pratique clinique.

Ces radiotraceurs sont constitués d'un vecteur et d'un radio-isotope. Le vecteur cible la fonction à étudier, tandis que le radionucléide émet un rayonnement  $\beta^+$  (positon) dans le cadre de sa désintégration. Ce positon, après interactions avec la matière sur un faible parcours, rencontrera un électron de faible énergie, ce qui donnera lieu à un phénomène d'annihilation avec émission instantanée de deux rayons  $\gamma$  de 511keV à 180° l'un de l'autre.

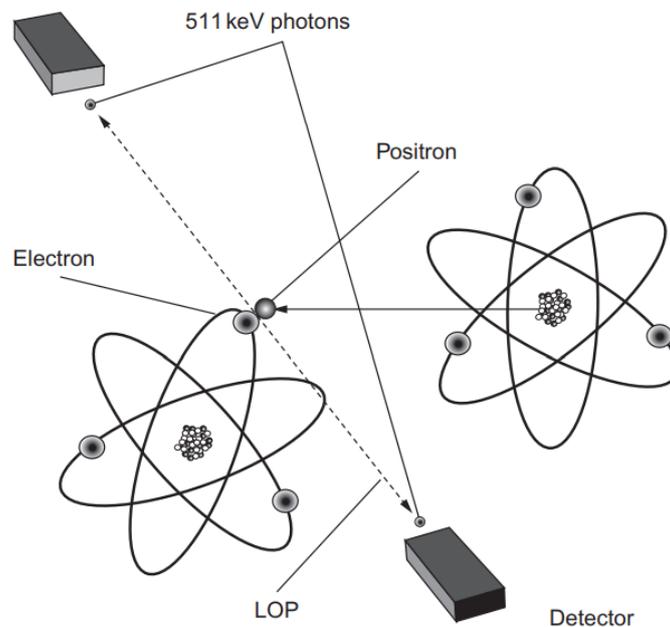


FIGURE 10 – PRINCIPES DE DETECTION EN TEP (30).

La détection quasi-simultanée (fenêtre de coïncidence de 10ns) de ces deux photons  $\gamma$  de 511keV par une couronne de détection placée autour du patient va permettre de définir une ligne de projection (LOP) également appelée ligne de réponse (LOR). Les algorithmes de reconstruction d'images restituent, à partir de l'ensemble des lignes de réponse acquises, la distribution 3D des émissions photoniques et donc des émissions  $\beta^+$  au vu du faible parcours moyen parcouru par le positon (de l'ordre du millimètre pour le positon du <sup>18</sup>F), ce qui permet indirectement la visualisation et la cartographie de l'accumulation du vecteur dans le volume exploré.

La TEP est depuis plusieurs années systématiquement couplée à une tomодensitométrie à rayons X (TDM), ce qui permet de préciser la localisation et de caractériser les anomalies observées et ainsi d'améliorer les performances diagnostiques.

Cette association à la TDM est mise en œuvre pour corriger l'atténuation subie par les rayons  $\gamma$  de 511keV lors de leur traversée des tissus. Ceci est réalisé en appliquant les coefficients d'atténuation  $\mu$  mesurés en TDM dépendants de la densité des tissus qui sont présents sur une ligne de coïncidence (LOR), pondéré par la distance d'émission photonique sur la LOR. Cette correction d'atténuation permet d'obtenir une imagerie quantitative.

## B-Physiologie du traceur

La TEP au [ $^{18}\text{F}$ ]FDG utilise un analogue du glucose marqué au fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ), le fluoro-déoxyglucose, afin d'étudier le métabolisme glucidique, connu pour être accru dans les processus tumoraux. Ce radiotraceur n'est pas spécifique du cancer. On pourra fréquemment observer un hypermétabolisme glucidique au niveau de tissus inflammatoires, de processus infectieux, ou encore d'anomalies bénignes.

Une fois injecté par voie veineuse périphérique, le traceur va être internalisé par les cellules avides de glucose via le transporteur membranaire GLUT-1. Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG est phosphorylé par l'hexokinase et bloqué dans la cellule, son métabolisme s'arrêtant à cette étape contrairement à celui du glucose.

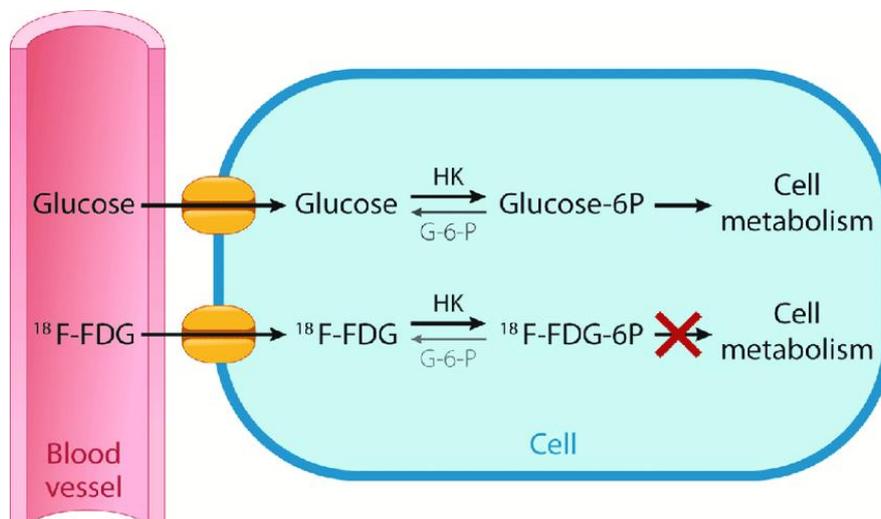


FIGURE 11 – SCHEMA SIMPLIFIE DU BLOCAGE INTRACELLULAIRE DU FDG APRES INTERNALISATION PAR LE TRANSPORTEUR GLUT-1. TIREE DE « THE IMPACT OF INFECTION AND INFLAMMATION IN ONCOLOGIC  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT IMAGING », RAHMAN ET AL.

Le  $^{18}\text{F}$  est un noyau instable qui se désintègre à 97% par voie  $\beta^+$  et à 3% par capture électronique, vers le niveau fondamental de l'oxygène 18 ( $^{18}\text{O}$ ). Sa période physique est de 110minutes. Sa période biologique varie principalement selon la fonction rénale du sujet, du fait de son élimination urinaire quasi-exclusive.

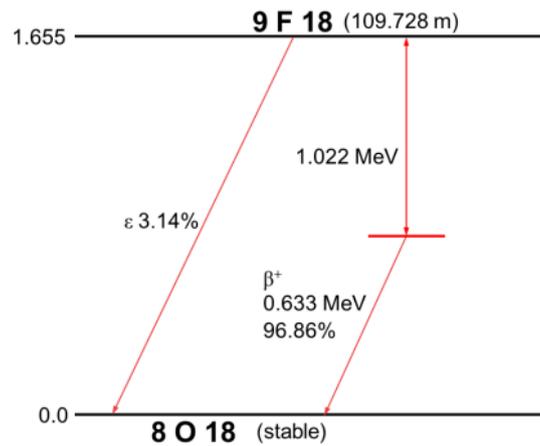


FIGURE 12 – SCHEMA DE DESINTEGRATION DU F18. TIRE DES COURS DE DES DE MEDECINE NUCLEAIRE D'ALBERTINE DUBOIS, CEA SACLAY.

Le [<sup>18</sup>F]FDG a une distribution cérébrale, myocardique et urinaire physiologique. Une activité salivaire aspécifique est également systématiquement observée. Les anses digestives peuvent montrer un hypermétabolisme segmentaire ou diffus du fait du péristaltisme. On observe un bruit de fond hépatique puisque le foie est le siège d'une grande part du métabolisme glucidique.

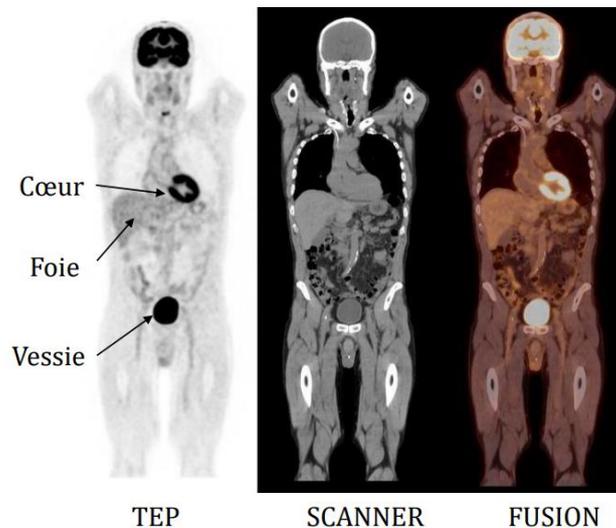


FIGURE 13 - TEP-[<sup>18</sup>F]FDG NORMALE, TIREE DES COURS DE DES DE MEDECINE NUCLEAIRE D'ALBERTINE DUBOIS, CEA SACLAY.

## C-Déroulement de l'examen

Le patient doit respecter un jeun d'au moins 4 à 6 heures pour limiter la compétition du glucose alimentaire avec le FDG marqué pour l'internalisation cellulaire par les transporteurs GLUT, et limiter la pénétration musculaire de ce dernier en lien avec la réponse

insulinique post-prandiale. Toute perfusion de soluté glucosé doit être suspendue en amont et pendant l'examen pour la même raison. Toute activité physique doit être évitée dans les heures qui précèdent l'injection du radiopharmaceutique, ceci afin de limiter une internalisation musculaire artéfactuelle du FDG marqué après l'effort. De même, la dernière injection d'insuline chez les patients diabétiques insulino-requérants doit être faite à distance de l'examen.

La glycémie capillaire est mesurée à l'arrivée du patient, celle-ci doit être inférieure à 2g/dL.

Après injection intraveineuse du 18F-FDG (environ 2 à 5 MBq/kg de poids de corps selon la caméra TEP utilisée), un repos de 1 heure est respecté avant le passage sous caméra pour permettre la distribution du radiotraceur dans l'organisme.

L'acquisition des images TEP + TDM dure entre 5 et 40 minutes selon la machine utilisée et l'étendue du champ exploré.

## D-Intérêt dans le CBNPC

Un certain nombre d'études ont montré l'intérêt de la TEP-[<sup>18</sup>F]FDG dans la prise en charge des patients atteints de CBNPC. De ces études et de l'avis d'experts spécialisés ont découlé des recommandations de bonne pratique actualisées en 2019 (32). A chacune de ces recommandations est attribué un niveau de preuve, qui reflète le type et la qualité des études scientifiques ayant mené à ces recommandations. Ce dernier diffère selon le système considéré. Nous considérerons la classification « HAS » pour la suite de ce chapitre (voir *tableau 9*).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

FIGURE 14 - GRADES DE RECOMMANDATION SELON L'HAS (2013).

La TEP-[<sup>18</sup>F]FDG est recommandée dans les cas de figure suivants :

- Caractérisation d'un nodule pulmonaire de taille supérieure ou égale à 8mm (Niveau A).

- Bilan d'extension des CBNPC en l'absence de localisation à distance avérée (Niveau A).
- Suspicion de récurrence des CBNPC, et plus largement des cancers broncho-pulmonaires (Niveau A).

Elle « peut être proposée », c'est-à-dire qu'elle n'a pas été retenue de façon unanime comme examen de référence mais a été jugée comme acceptable d'après la revue des données de la littérature et l'avis d'experts, dans les cas de figure suivants :

- Bilan d'une maladie oligométastatique chez les patients potentiellement éligibles à un traitement (Niveau C).
- Optimisation des champs de radiothérapie : caractérisation du volume tumoral à irradier (Niveau B).
- Evaluation de la réponse tumorale aux traitements systémiques (Niveau B).
- Diagnostic différentiel entre récurrence ou maladie résiduelle et fibrose post-radique (Niveau B).
- Caractérisation de lésions pleurales (Niveau B).

La TEP-[<sup>18</sup>F]FDG apporte également d'autres informations aux cliniciens, qui modifient la stratégie et le parcours du patient, avec notamment :

- Pas d'indication à une exploration médiastinale histo-cytologique en cas d'absence d'hypermétabolisme ganglionnaire pour les tumeurs ≤ 3 cm (T1) et classées N0 (Niveau A).

Dans le cadre d'une évaluation thérapeutique ou de la suspicion d'une récurrence, un délai devra être respecté entre la date de fin du traitement et l'examen TEP-[<sup>18</sup>F]FDG. Ce délai est d'au moins 3 mois après radiothérapie (33), des artefacts post-radiques pouvant être observés jusqu'à 15 mois après la fin de l'irradiation. Il est d'au moins 2 à 6 semaines après chimiothérapie.

L'examen devra également être réalisé à distance de toute prise de facteurs de croissance hématopoïétiques, fréquemment prescrits au décours des cures de chimiothérapie afin de contrecarrer les effets myélotoxiques du traitement, à l'origine d'un renfort métabolique ostéomédullaire diffus rendant notamment l'analyse du compartiment osseux plus complexe et moins fiable.

A noter également que dans l'état actuel des connaissances, « *l'utilisation de paramètres quantitatifs de fixation du FDG par la tumeur n'est pas recommandée pour une évaluation pronostique dans le but de modifier les traitements ultérieurs* » (32) (Niveau B).

### ***III - Introduction à la radiomique***

#### **A- Considérations générales**

L'un des principaux enjeux actuels de la prise en charge en oncologie est la personnalisation des traitements dans le but d'optimiser la réponse thérapeutique tout en limitant les effets indésirables des thérapeutiques proposées. Une des limites à cette prise en charge personnalisée est l'hétérogénéité tumorale. En effet l'analyse des pièces d'exérèse chirurgicale ou des pièces biopsiques révèle une hétérogénéité intra-tumorale et inter-tumorale variable, que ce soit sur le plan architectural, métabolique ou même oncogénétique (34). Or il serait illusoire et délétère pour le patient de réaliser une biopsie sur l'ensemble des lésions mises en évidence, notamment dans le cas de cancers multi-métastatiques. De plus, une biopsie n'emporte généralement qu'un faible volume de tissu, ce qui mène à l'analyse d'une information très partielle, qui ne saurait refléter l'ensemble de la lésion biopsiée.

C'est dans ce contexte que le développement de biomarqueurs, et notamment de paramètres radiomiques extraits des examens d'imagerie médicale s'inscrit, en proposant une caractérisation tumorale quantitative non invasive, qui se veut reproductible et exhaustive.

Couplées aux données cliniques, biologiques et histologiques disponibles, ces marqueurs ont pour but de fournir des informations diagnostiques, prédictives de réponse thérapeutique et pronostiques complémentaires.

La construction de modèles prédictifs à base de radiomiques est constituée des étapes suivantes (35) :

- 1) L'acquisition des images,
- 2) La segmentation du volume cible, manuelle, semi-automatique ou automatique,
- 3) Le prétraitement,
- 4) L'extraction des radiomiques,
- 5) La sélection des paramètres les plus pertinents,
- 6) L'entraînement d'algorithmes de classification par recherche des meilleurs hyperparamètres et radiomiques,
- 7) La validation du modèle choisi à l'étape précédente.

Les paramètres radiomiques décrits à ce jour sont très nombreux. Ils sont répartis en différentes classes et sous-groupes :

- Paramètres de forme (« shape »),
- Paramètres statistiques, eux-mêmes distingués en paramètres de 1<sup>er</sup> ordre et paramètres de 2<sup>nd</sup> ordre ou supérieurs (autrement appelés paramètres de texture).

## B- Point sur le SUV : définition, avantages et limites

L'acronyme « SUV » fait référence au « standardized uptake value », reflétant l'intensité de l'accumulation du radiotracer dans un volume donné. En TEP-[<sup>18</sup>F]FDG il permet une quantification relative du métabolisme glycolytique dans ce volume.

Cette analyse semi-quantitative, très répandue en pratique courante, est un complément souvent utile de l'analyse qualitative basée sur l'interprétation visuelle.

En pratique, le SUV normalisé par l'activité de radiotracer injectée est le plus souvent normalisé sur le poids du patient. On parle de SUV<sub>BW</sub> (pour « standardized uptake value bodyweight »).

Le SUV<sub>BW</sub> est calculé selon la formule suivante :

$$SUV_{BW} = \frac{\text{Concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{Activité injectée (kBq)} / \text{Poids du patient (g)}}$$

En considérant que la masse volumique du patient se rapproche de celle de l'eau (1g.mL<sup>-1</sup>). Le poids du patient est donc considéré en millilitres. La valeur du SUV est ainsi donnée sans unité.

Il existe plusieurs manières de mettre en œuvre le calcul du SUV. La plus répandue est le calcul du SUV<sub>max</sub>, qui caractérise l'intensité métabolique dans le voxel le plus intense au sein du volume d'intérêt (VOI). D'autres mesures peuvent être réalisées telles que le SUV<sub>mean</sub> reflétant l'intensité moyenne sur le volume d'intérêt ou encore le SUV<sub>peak</sub> reflétant l'intensité moyenne dans un volume de 1mL autour du point le plus intense.

Le SUV est sujet à de nombreuses variations en lien avec (36) :

- L'activité injectée,
- Le délai injection - acquisition,
- La glycémie du patient lors de l'injection,
- Les mouvements du patients (respiratoires, mouvements volontaires ou non sous la caméra),
- La machine utilisée et ses caractéristiques,
- Le protocole d'acquisition des images,
- La méthode de reconstruction,
- La taille de la lésion.

## C-Paramètres de forme

Ils décrivent une lésion par ses contours, sa forme et ses dimensions, sans tenir compte des niveaux de gris ni de l'intensité du signal dans l'image. Leur fiabilité dépend de la qualité de la segmentation.

Exemples :

- Nombre d'*Euler* : soustraction du nombre de trous dans le volume d'intérêt au nombre d'objets connectés.
- Solidité : reflète la convexité du volume d'intérêt.
- Asphéricité : caractérise l'écart du volume d'intérêt à une sphère parfaite.

## D-Paramètres radiomiques de 1<sup>er</sup> ordre

Les plus utilisés sont les paramètres de type SUV ( $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{peak}$ ) et le volume tumoral ainsi que ses dérivées (*MTV* : *metabolic tumoral volume*, *TLG* : *total lesion glycolysis*).

D'autres paramètres résultent de l'analyse de l'histogramme d'intensités (30). Ils ne prennent pas en compte les relations spatiales entre les voxels.

Exemples :

- Minimum : minimum d'intensité dans l'histogramme.
- Ecart type : dispersion des valeurs autour de la moyenne.
- Coefficient d'aplatissement ou « kurtosis » : mesure l'aplatissement de la distribution des valeurs d'intensité des voxels.
- Coefficient de dissymétrie ou « skewness » : mesure l'asymétrie de la distribution des valeurs d'intensité des voxels.
- Energie : mesure l'uniformité de la distribution des valeurs d'intensité des voxels.
- Entropie : mesure du désordre.

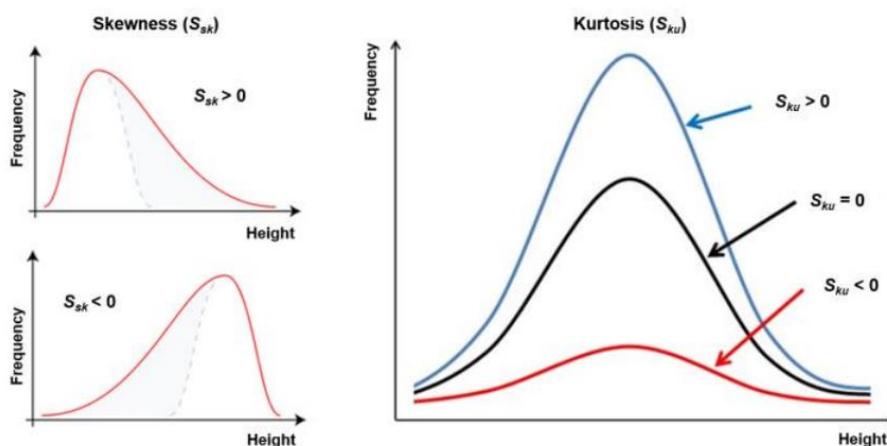


FIGURE 15 - ILLUSTRATION DU SKEWNESS ET KURTOSIS, D'APRES A.BONYAR, 2015.

## E- Paramètres radiomiques de 2<sup>nd</sup> ordre

Autrement appelés paramètres de texture, ils décrivent la distribution des intensités ou des niveaux de gris dans un volume, et la relation des voxels par rapport à leurs voisins.

Ils sont très nombreux, et sont catégorisés selon la matrice de texture utilisée pour les calculer.

A titre d'exemple, on peut citer :

- **Matrice de co-occurrence** (37), permet l'étude des relations entre voxels voisins.

Exemples :

- *Homogénéité,*
- *Corrélation,*
- *Contraste.*

- **Matrice de différence de niveaux de gris** (38), de l'anglais *Neighborhood Gray-Level Different Matrix* (NGLDM), qui décrit la distribution des différences d'intensité entre un voxel et ses 26 voisins.

Exemples :

- « Coarseness » : rugosité d'une texture,
- « Busyness » : changements rapides d'intensité entre un voxel et ses voisins.

- **Matrice des « longueurs des séries homogènes »** (39), de l'anglais *Gray-Level Run Length Matrix* (GLRLM), qui décrit la longueur des séries de voxels de même intensité.

Exemples :

- « Short run emphasis » : reflète la distribution des courtes séries.
- « Long run emphasis » : reflète la distribution des longues séries.
- « High gray-level run emphasis » : reflète la distribution des séries de voxels d'intensité élevée.

- **Matrice des « longueurs des zones homogènes »** (18), de l'anglais *Gray-Level Zone Length Matrix* (GLZLM). Calculée dans les trois dimensions, elle est une variante de la GLRLM pour les zones homogènes.

## ***IV – Radiomique et PDL1 dans les cancers du poumon : revue de la littérature***

Cette dernière décennie, on observe un réel engouement pour l'étude radiomique en TEP et en CT dans la pathologie cancéreuse, avec le recensement de plusieurs centaines de publications sur le sujet (*source Pubmed avec les mots clés « radiomics », « pet », « cancer »*), dont un tiers environ porte sur les cancers broncho-pulmonaires.

Certaines publications ont évalué l'apport diagnostique de l'étude des paramètres radiomiques, explorant entre autres la capacité de la TEP- $^{18}\text{F}$ FDG ou du CT à prédire le statut mutationnel tumoral concernant les principales addictions oncogéniques recensées ce jour (EGFR, KRAS) et l'éventuelle surexpression de PDL1 par la tumeur.

D'autres études ont quant à elles exploré l'apport des caractéristiques radiomiques et de texture dans l'évaluation thérapeutique du CBNPC, notamment après immunothérapie.

Takada et al. (40) et Jiang et al. (19) ont rapporté respectivement en 2017 et 2020 un métabolisme glycolytique significativement plus important dans les tumeurs pulmonaires exprimant le PDL1 à plus de 50%. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus par Hannequin et al. (41) sur une cohorte de 212 CBNPC. Dans cette étude rétrospective, les radiomiques dérivées de la TEP/TDM étaient certes différentes selon le type histologique et le stade, mais n'étaient pas liées à l'expression de PDL1.

En 2021, Mu et al. (42) ont proposé une étude multicentrique réunissant les images TEP/TDM et les données cliniques de 697 patients originaires de 3 centres. Ils ont développé un score de prédiction de l'intensité d'expression de PDL1 (DLS, pour « deep-learned score ») par les CBNPC, basé sur modèle deep-learning construit par SResCNN (« small-residual-convolutional-network »). Dans ce travail, le DLS permettait une discrimination significative des tumeurs « PDL1 positives » des tumeurs n'exprimant pas PDL1 ( $\text{AUC} \geq 0,82$ ) dans la cohorte d'entraînement, la cohorte de validation et deux cohortes de test externes.

Plus récemment, les travaux encourageants de Monaco et al. (43) en 2023 ont montré dans une étude pilote menée sur 86 sujets une capacité de discrimination satisfaisante des radiomiques pour identifier des tumeurs exprimant fortement le PDL1 (>50%) en analyse univariée. En revanche, le modèle proposé par ces auteurs n'était pas performant pour dépister l'ensemble des tumeurs exprimant PDL1 ( $\text{PDL1} \geq 1\%$ ). Dans cette étude les paramètres les plus efficaces étaient les suivants : High Gray Level Zone Emphasis (HGLZE) caractérisant la distribution des zones de haute intensité dans le volume d'intérêt, la corrélation de la matrice de co-occurrence (GLCM) et Short Zone Emphasis (SZE) dérivé de la matrice (GLSZM).

La prise en compte de ces 3 paramètres a permis de discriminer les tumeurs surexprimant PDL1 à plus de 50% avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 82%.

L'étude plus large menée en 2023 par Zhao et al. (44) a considéré 334 patients et l'extraction de 63 paramètres TEP et 61 paramètres CT. En utilisant un modèle de régression LASSO pour identifier les paramètres les plus pertinents, ces auteurs ont développé un modèle basé sur les radiomiques pour prédire l'expression PDL1 plus efficace que la considération des paramètres cliniques (AUC de 0.706 vs 0.638 dans le groupe d'entraînement et 0.761 vs 0.640 dans le groupe de validation). La combinaison des données cliniques et radiomiques permettait d'améliorer les performances de la prédiction (AUC respectivement de 0.718 et 0.769 pour le groupe d'entraînement et le groupe de validation).

Début 2024, l'étude publiée dans le « European Journal of Radiology Open » par Li et al. (45) a évalué l'apport d'un modèle de deep-learning dans l'étude des paramètres de texture en TEP/TDM en se basant sur l'analyse de 136 patients atteints d'un CBNPC. Les paramètres de texture les plus intéressants ont été déterminés par le test de Mann-Whitney, la méthode LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) et le test de corrélation de Spearman. 2446 paramètres radiomiques et 4096 paramètres deep-learning ont été extraits par patient au total.

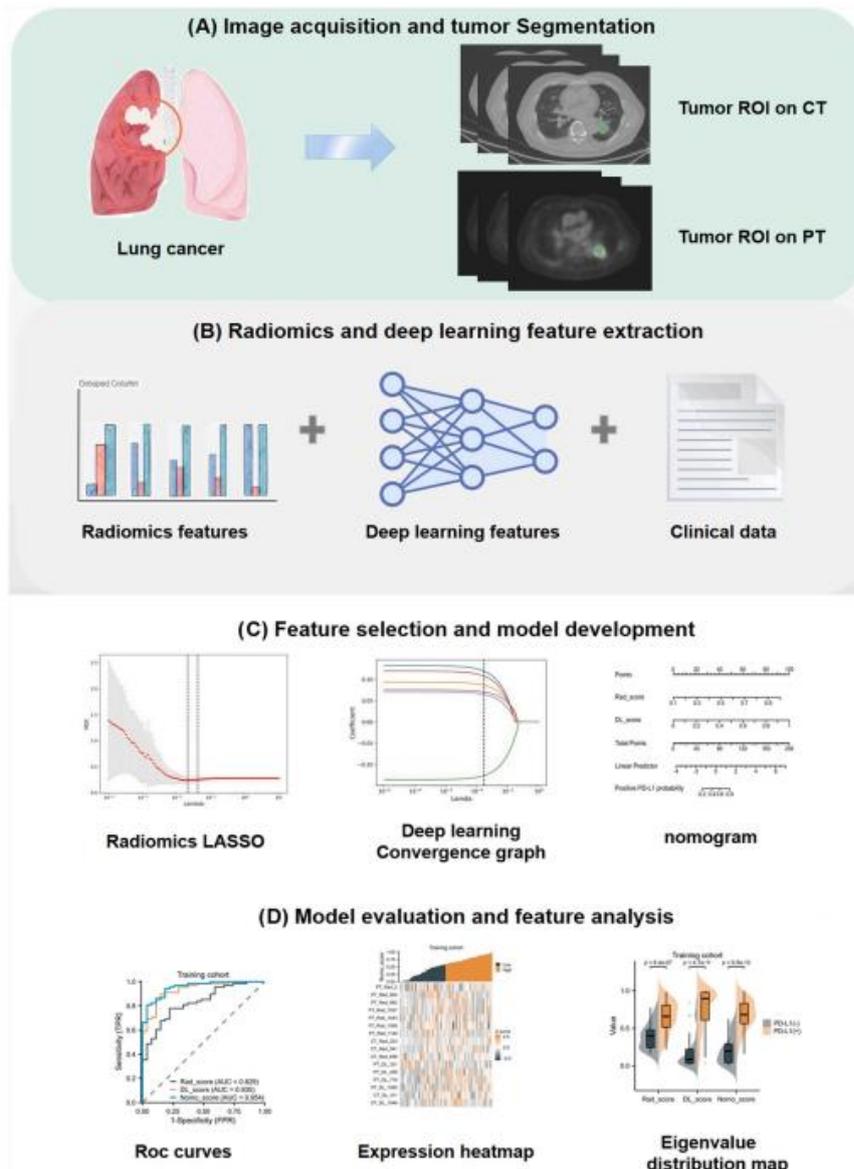


FIGURE 16 – DESCRIPTION SCHEMATIQUE DU MODELE DE L'ETUDE DE LI ET AL. (45).

Leur conclusion était en faveur d'une meilleure valeur prédictive du statut PDL1 des CBNPC par le modèle deep-learning en comparaison avec le modèle radiomique « standard » (AUC 0,867, IC95% [0,724-0,952] pour le modèle deep learning dans la cohorte de validation contre AUC 0,785, IC95% [0,628-0,897] dans le modèle radiomique « standard »). L'association des deux modèles procurait des résultats encore meilleurs.

Lim et al. (46) rapportaient dans leur article publié en 2022 l'intérêt d'un modèle radiomique construit en machine learning en incluant la TEP/TDM de 312 patients atteints de CBNPC dans une étude rétrospective monocentrique. 46 paramètres CT et 48 paramètres TEP avaient été extraits. Quatre paramètres TDM (*long run high grey-level emphasis, homogeneity, mean Hounsfield unit* et *long run emphasis*) et un paramètre TEP (SUVmax) semblaient les plus intéressants pour construire leur modèle. Ils obtenaient une AUC de 0,712 pour la prédiction du statut PDL1 $\geq$ 50% avec leur modèle PET/CT. Le reste des valeurs obtenues, notamment pour PDL1 $\geq$ 1%, n'était pas statistiquement significatif.

# Etude

## *I - Objectif*

Notre objectif était d'évaluer les valeurs prédictives des paramètres radiomiques dérivés de la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG pour la détermination non invasive du statut PDL1 dans le CBNPC. Cette étude s'inscrit dans un contexte de promotion de la médecine et des prises en charges thérapeutiques personnalisées. En effet, comme mentionné plus haut, la caractérisation du statut PDL1 des tumeurs broncho-pulmonaires permet d'individualiser a priori les patients bon répondeurs à l'immunothérapie anti-PD1 des patients mauvais répondeurs, pour lesquels la stratégie thérapeutique différera.

## *II - Matériel et méthode*

### **A-Population**

Dans cette étude observationnelle, rétrospective et bicentrique, ont été inclus 341 patients atteints d'un CBNPC ayant bénéficié d'une TEP-[<sup>18</sup>F]FDG pré-thérapeutique entre le 28/03/2014 et le 19/09/2023 et pour lesquels des données concernant le statut mutationnel PDL1 étaient disponibles. Ces patients ont été extraits de bases de données, l'une locale (CHU de Poitiers, n = 194) et l'autre externe (School of medicine University of Patras, n = 147). Les caractéristiques de la population d'étude sont répertoriées dans le tableau 1.

Le caractère rétrospectif et observationnel de l'étude nous affranchissait de l'aval d'un comité d'éthique.

L'âge retenu est celui du patient au moment du diagnostic de la maladie. Le stade de la maladie a été déterminé à partir de la 9<sup>ème</sup> édition de la classification TNM des cancers pulmonaires, en condition pré-thérapeutique.

	Poitiers (n = 194)	Grèce (n = 147)	Variation
Age	68,7±7,8	64,9±9,2	p = 0,0001
Sexe (%)			p = 0,0008
H	123 (63,4)	117 (79,5)	
F	71 (36,6)	30 (21,5)	
Histologie (%)			p < 0,0001
Adénocarcinome	152 (78,3)	73 (49,6)	
Carcinome épidermoïde	14 (7,2)	58 (39,5)	
Autres	28 (14,4)	16 (10,9)	
Stade (%)			p = 0,89
I	41 (21,1)	23 (15,6)	
II	24 (12,4)	16 (10,9)	
III	59 (30,4)	62 (42,2)	
IV	70 (36,1)	46 (31,3)	
PDL1 (%)			p = 0,42
<1%	95 (49)	59 (40,1)	
1-10%	18 (9,3)	22 (15)	
10-50%	35 (18)	39 (26,5)	
>50%	47 (24,2)	27 (18,4)	

TABEAU 1 - CARACTERISTIQUES DE POPULATION

## B- Acquisition des images et technique de segmentation

Les acquisitions TEP-TDM ont été réalisées 60 ± 5 minutes après l'administration intraveineuse de 2,25 à 3 MBq/kg de [18F]FDG. Un protocole de routine standard basé sur les directives de l'EANM (de la base du crâne jusqu'au milieu des cuisses, à jeun pendant au moins 6 heures, taux de glucose <2 g/L) a été appliqué sur une caméra hybride *Biograph mCT40 ToF* (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) à Poitiers et sur une caméra *GE discovery 710* (GE HealthCare, United States) à Patras.

Une tomодensitométrie faible dose a été acquise pour la correction d'atténuation et la corrélation anatomique des anomalies TEP (courant du tube 120 kV, reconstruction avec une épaisseur de coupe de 5 mm à Poitiers et 3,75mm à Patras). Les acquisitions TEP ont été réalisées à raison de 3 à 3,5 minutes par position de lit, et les images ont été reconstruites à l'aide de l'algorithme OSEM-TrueX-TOF (3 itérations et 21 sous-ensembles, 2 itérations et 24 sous-ensembles à Patras).

La plus grande lésion pulmonaire ou la lésion la plus avide en FDG était par la suite segmentée semi-automatiquement à l'aide de l'algorithme FLAB (Fuzzy Locally Adaptive Bayesian) (Hatt, Cheze le Rest et al. 2009). Lorsque la segmentation semi-automatique n'était pas satisfaisante (nécrose étendue, métabolisme peu intense, petite lésion, etc.), une correction manuelle était apportée par l'opérateur, coupe par coupe, avec le logiciel 3D Slicer.

La segmentation tumorale sur les images TDM a été effectuée en appliquant le volume d'intérêt TEP (VOI) sur les images TDM à l'aide de 3D Slicer (Fedorov, Beichel et al. 2012).

Une correction manuelle pouvait également être apportée par l'opérateur lorsqu'il le jugeait nécessaire.

## **C-Prétraitement des images et extraction des paramètres**

Des opérations de prétraitement ont été effectuées sur les images TEP et TDM avant l'extraction des caractéristiques, afin de prendre en compte la variabilité de l'acquisition des images, y compris le rééchantillonnage de la taille des voxels, diverses quantifications et divers filtrages. Les paramètres métaboliques conventionnels ont été extraits des images TEP, notamment le SUV max, le SUV moyen, le volume tumoral métabolique (MTV) et la glycolyse tumorale totale (TLG). De plus, 2430 paramètres radiomiques ont été extraits des VOI des images TEP et TDM en utilisant Pyradiomics (van Griethuysen, Fedorov et al. 2017). 107 étaient dérivées des images originales et 2323 des images prétraitées en utilisant différentes combinaisons d'interpolation, de rééchantillonnage et de filtrage, comprenant : des paramètres de forme 2D et 3D, des caractéristiques du premier ordre (basées sur l'histogramme) et des caractéristiques du second ordre (paramètres de texture). Les définitions détaillées des paramètres sont disponibles sur le site web de pyradiomics (<https://github.com/Radiomics/pyradiomics>).

## D-Analyse statistique

Les caractéristiques des 2 sous-groupes de patients de Poitiers et de Patras ont été comparées en utilisant un test de Mann et Whitney. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le langage de programmation Python et ses bibliothèques, telles que Scikit-learning, Pandas et autres.

Trois seuils d'expression de PDL1 ont été utilisés (1%, 10% et 50%) afin d'individualiser les différents sous-groupes de patients à comparer. Le t-test de Student a été utilisé pour les variables continues et le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour les variables dichotomiques, avec une valeur  $p < 0,05$  considérée comme statistiquement significative.

### 1/Analyse univariée

Nous avons évalué la puissance prédictive des paramètres cliniques et de ceux issus de l'imagerie en mode univarié grâce à la méthode de régression logistique avec une technique de Bootstrap. La méthode Leave-One-Out Bootstrap retenue (LOOB) utilise des échantillons "out-of-bag" comme ensembles de test. Ces échantillons "out-of-bag" sont les ensembles uniques d'observations qui ne sont pas utilisés pour l'ajustement du modèle, comme indiqué dans la figure ci-dessous.



FIGURE 17 - ILLUSTRATION DE LA TECHNIQUE LEAVE-ONE-OUT BOOTSTRAP (LOOB)

La régression logistique univariée a été mise en œuvre avec 1000 Bootstraps.

Nous avons utilisé l'aire sous la courbe ROC (AUC) comme critère de mesure pour comparer les performances des modèles prédictifs. L'AUC est une mesure de la précision d'un test diagnostique. Les valeurs d'AUC les plus élevées indiquent de meilleures performances.

## 2/Analyse multivariée

Dans le cadre de notre application clinique, il nous a semblé intéressant de déterminer s'il existait une complémentarité des paramètres cliniques et radiomiques dans la prédiction du statut PDL1 et ainsi un intérêt à combiner ces paramètres afin d'améliorer leurs valeurs prédictives.

Nous avons donc construit 5 modèles multivariés à partir des paramètres les plus prometteurs :

- Modèle PC : paramètres cliniques,
- Modèle PET : radiomiques dérivés de la TEP,
- Modèle CT : radiomiques dérivés de TDM,
- Modèle PET-CT : radiomiques de la TEP et de la TDM combinés.
- Modèle PC-PET-CT : paramètres cliniques et ceux dérivés de la TEP et de la TDM.

Pour éviter le surapprentissage lié au nombre important de paramètres initial, nous avons éliminé les variables fortement corrélées entre elles en utilisant la corrélation de rang de Spearman (indice de Spearman  $> 0,9$ ), puis nous avons testé différentes méthodes de sélection de paramètres : méthode « Least Absolute Shrinkage and Selection Operator » (LASSO) (Tibshirani 1996), méthode « Ridge », méthode « Maximum Relevance Minimum Redundancy » (MRMR), « Fast Correlation Based Filter » (FCBF), et la sélection par variance.

Par la suite, à partir des variables sélectionnées, nous avons cherché à construire des modèles de prédictions de la réponse en utilisant différentes méthodologies : LASSO, les forêts aléatoires (en anglais Random Forests (RF)), Extreme Gradient Boost (XGBoost), Support Vector Machines (SVM), Naive Bayes Classifieur.

Les performances de chaque modèle pour prédire l'expression de PD-L1 ont été évaluées par la méthode des courbes ROC. Un paramètre ou un modèle était considéré comme cliniquement significatif si sa valeur d'AUC était supérieure à 0,70.

## 3/Optimisation des hyperparamètres

Quelle que soit la méthode de machine learning utilisée, la construction d'un modèle repose sur l'estimation et l'optimisation d'hyperparamètres tels que : le nombre d'arbres (`n_estimators`) dans la méthode de forêts aléatoires, la profondeur maximale de l'arbre (`max_depth`), le nombre minimum d'échantillons requis pour diviser un nœud interne (`min_sample_split`). Pour cela, nous avons utilisé une recherche avec la validation croisée de 10 folds et la méthode grid search appliquée à l'ensemble d'apprentissage constitué de 75% des données de notre base initiale.

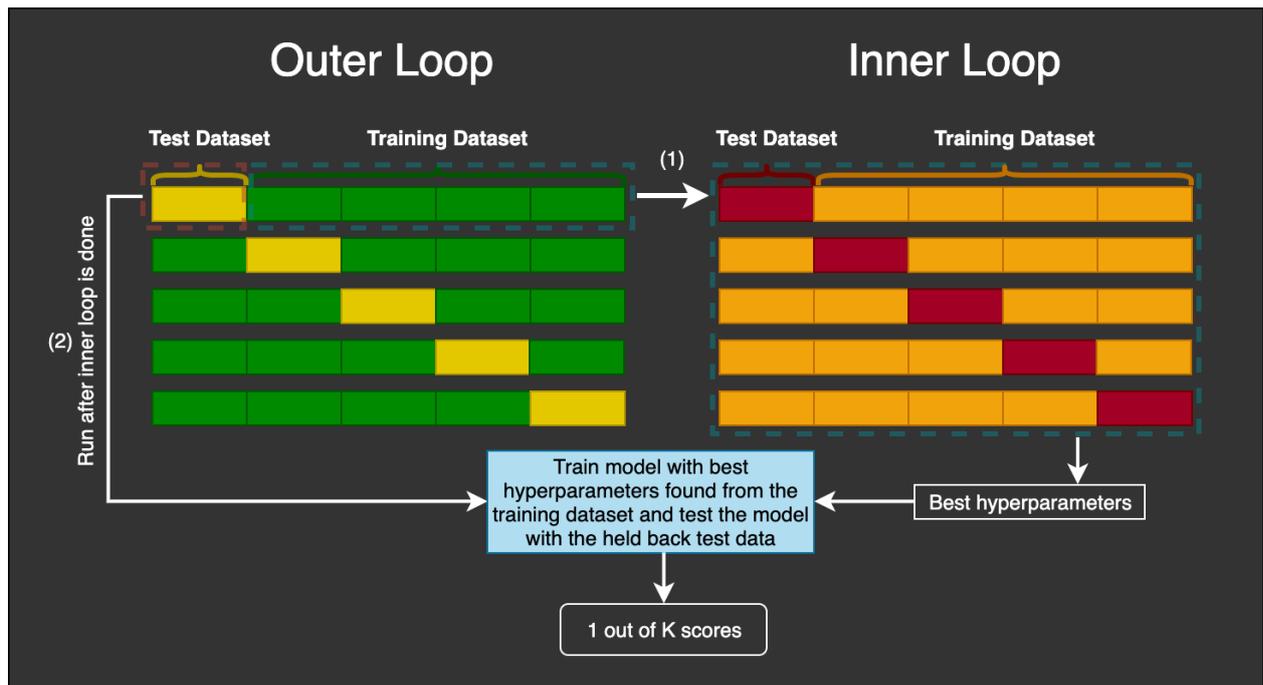


FIGURE 18 - PROCEDURE DE VALIDATION CROISEE IMBRIQUEE

L'AUC de la courbe ROC a été utilisée comme critère d'évaluation pour l'optimisation des hyperparamètres. Nous avons fait une estimation des AUC sur l'ensemble d'apprentissage, en utilisant la validation croisée imbriquée (nested cross-validation (NCV)).

Les combinaisons des caractéristiques sélectionnées et des hyperparamètres qui maximisent la moyenne de la validation croisée en termes d'AUC ont été identifiés et retenus pour définir nos modèles finaux. Ces modèles finalisés ont été appliqués sur notre ensemble de test (25% de données de la base de Poitiers) afin de classer les patients et de prédire le statut PDL1. Les modèles finaux ont été également testés sur la base de données de Patras.

Nous avons par ailleurs déterminé la contribution respective des caractéristiques retenues dans chacun des modèles en étudiant l'évolution des valeurs obtenues en cas de permutation.

### III - Résultats

#### A-Analyse univariée

Nous avons recherché dans un premier temps un éventuel lien entre la présence de certains paramètres cliniques d'intérêt et l'expression de PDL1, PDL10 et PDL50. Il s'est révélé qu'aucune des caractéristiques cliniques évaluées n'était significativement liée au statut PDL1, comme le montrent les figures 19 et 20.

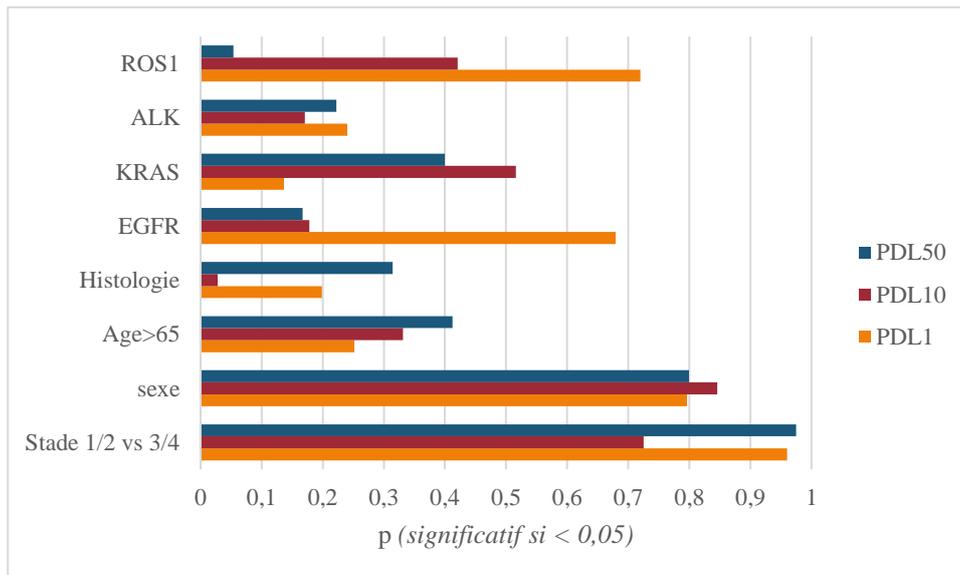


FIGURE 19 - RESULTATS DU T-TEST DE STUDENT POUR LES PATIENTS DE POITIERS

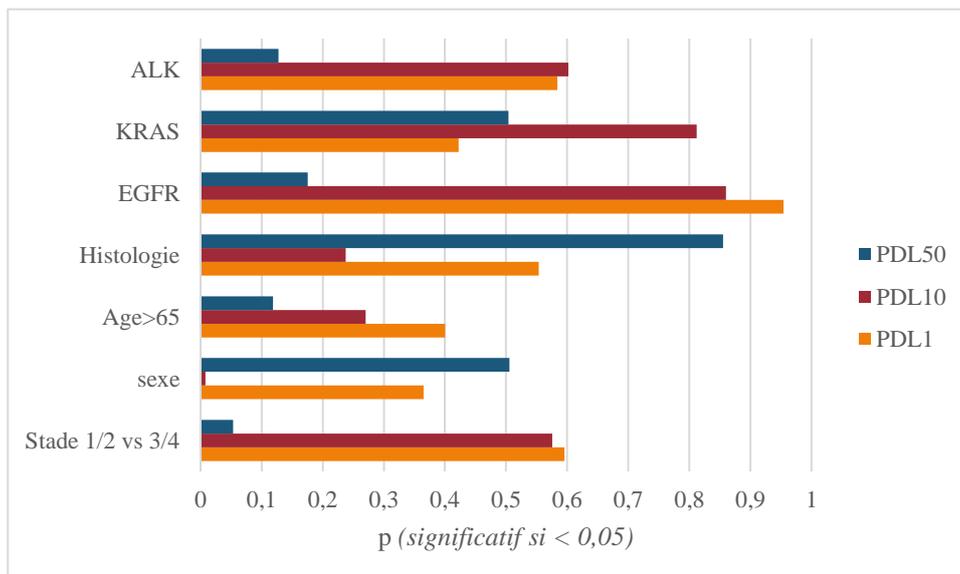


FIGURE 20 - RESULTATS DU T-TEST DE STUDENT POUR LES PATIENTS DE PATRAS

Aucun paramètre clinique ne s'est révélé performant pour prédire le statut PDL1, dans l'échantillon de Poitiers comme dans celui de Patras, avec des AUC toutes inférieures à 0,6 comme le montre la figure 21.

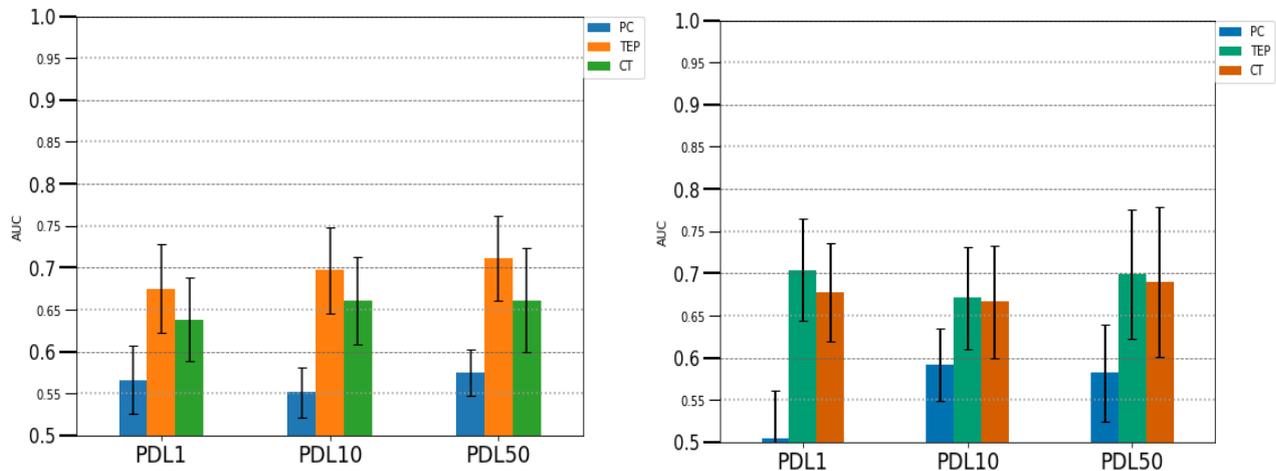


FIGURE 21 – PERFORMANCE DU MEILLEUR PARAMETRE PC, TEP ET TDM, POUR LES PATIENTS DE POITIERS (A GAUCHE) ET LES PATIENTS DE PATRAS (A DROITE).

Les performances des meilleurs paramètres TDM et TEP considérés séparément sont présentées dans les tableaux 2 et 3, pour les deux populations tests.

En TDM, les principaux paramètres retenus étaient des paramètres de texture. Il n'a toutefois pas été détecté de paramètre significativement performant pour la prédiction du statut PDL1, les AUC dans les deux populations tests restant inférieures à 0,7 (seuil considéré comme significatif pour la pratique clinique).

En TEP, certains paramètres ont montré des valeurs d'AUC approchant voire dépassant 0,7 dans les deux populations tests. Nous avons notamment pu relever concernant la population de Poitiers une performance à la limite de la significativité de paramètres tels que le LGLZE (*Low Gray Level Zone Emphasis*) ou le LGLRE (*Low Gray Level Run Emphasis*), issus des matrices GLZLM et GLRLM, reflétant respectivement l'homogénéité des zones de faible niveau d'intensité et la distribution des longues séries de faible niveau d'intensité dans l'image. Concernant la population de Patras, le paramètre SAE (*small area emphasis*) semblait montrer une certaine constance dans la prédiction du statut PDL1 peu importe le seuil choisi (PDL1, PDL10 ou PDL50), avec des valeurs d'AUC supérieures à 0,65.

	PDL1		PDL10		PDL50
<i>Paramètres TDM</i>					
Short Run Low Gray Level Emphasis	0,68±0,06	Joint Average	0,67±0,07	Dependence Non Uniformity Normalized	0,69±0,09
Low Gray Level Run Emphasis	0,67±0,06	Sum Average	0,66±0,06	Long Run Emphasis	0,68±0,07
Low Gray Level Emphasis	0,67±0,05	Cluster Shade	0,65±0,08	Maximum Probability	0,68±0,07
<i>Paramètres TEP</i>					
Cluster Tendancy	0,70±0,06	Cluster Prominence	0,67±0,06	Low Gray Level Zone Emphasis	0,70±0,08
Cluster Prominence	0,70±0,06	Cluster Tendancy	0,67±0,07	Size Zone Non Uniformity Normalized	0,68±0,07
Dependence Entropy	0,70±0,06	Gray Level Non Uniformity Normalized	0,66±0,06	Correlation	0,67±0,07

TABLEAU 2 - PARAMETRES TDM ET TEP LES PLUS PERFORMANTS POUR LA PREDICTION DU STATUT PDL1 : RESULTATS POUR LA POPULATION TEST DE PATRAS

	PDL1		PDL10		PDL50
<i>Paramètres TDM</i>					
MCC	0,64±0,05	Dependence Entropy	0,66±0,05	Firstorder Skewness	0,66±0,06
Dependence Entropy	0,63±0,07	Firstorder Uniformity	0,66±0,05	Dependence Entropy	0,66±0,08
Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0,63±0,06	Joint Entropy	0,66±0,05	Zone Entropy	0,65±0,06
<i>Paramètres TEP</i>					
IDMN	0,67±0,05	Long Run Low Gray Level Emphasis	0,70±0,05	Small Dependence High Gray Level Emphasis	0,71±0,05
Long Run Low Gray Level Emphasis	0,67±0,04	Low Gray Level Zone Emphasis	0,70±0,06	Long Run Low Gray Level Emphasis	0,70±0,05
Small Dependence High Gray Level Emphasis	0,66±0,05	Low Gray Level Emphasis	0,69±0,06	Large Dependence Low Gray Level Emphasis	0,70±0,05

TABLEAU 3 - PARAMETRES TDM ET TEP LES PLUS PERFORMANTS POUR LA PREDICTION DU STATUT PDL1 : RESULTATS POUR LA POPULATION TEST DE POITIERS

## B- Analyse multivariée

Nous avons évalué les mêmes tâches de prédiction de PDL1, PDL10 et PDL50 en construisant des modèles prédictifs considérant plusieurs paramètres d'un même type ou de types différents.

### PDL1

Les paramètres retenus pour la construction des modèles sont rapportés sur la figure 22.

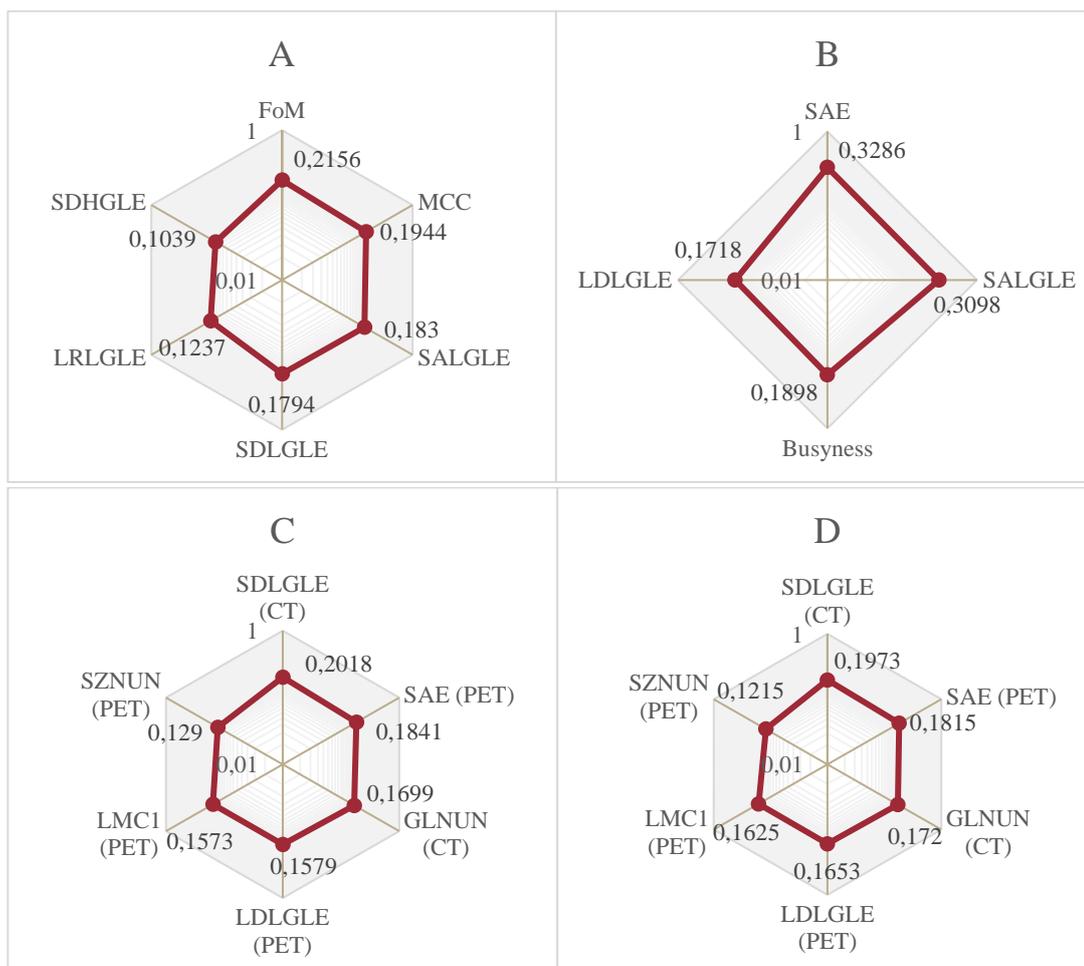


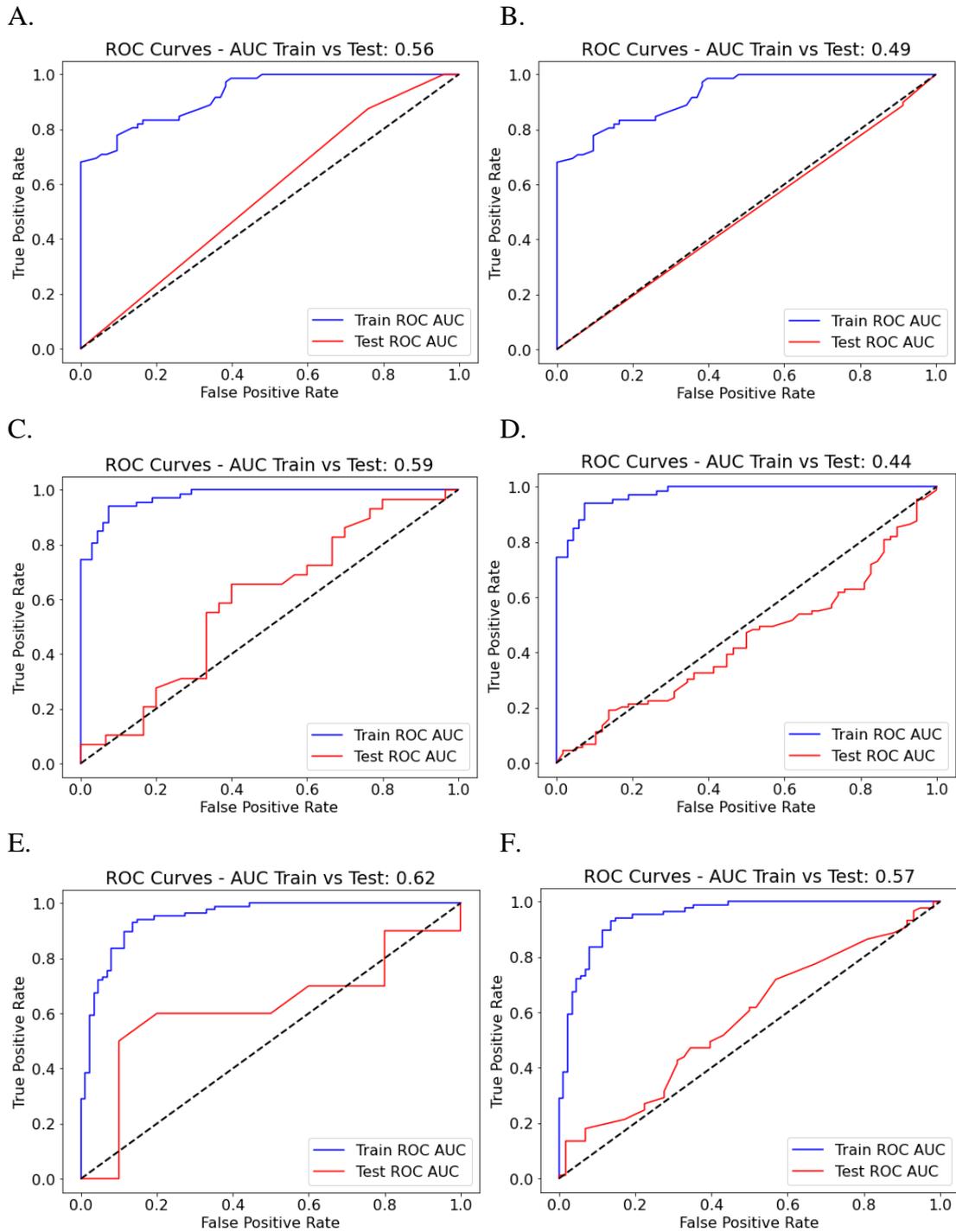
FIGURE 22 - PARAMETRES RETENUS ET LEUR POIDS DANS LA CONSTRUCTION DES MODELES MULTIVARIÉS POUR LA PREDICTION DE PDL1 (VALEURS COMPRIS ENTRE 0 ET 1, ECHELLE LOGARITHMIQUE), RESPECTIVEMENT POUR LES MODELES CT (A), PET (B), PET+CT (C) ET PC+PET+CT (D).

PDL1	
PC	0,59 ± 0,02
PET	0,92 ± 0,01
CT	0,97 ± 0,005
PET + CT	0,95 ± 0,008
PC + PET + CT	0,96 ± 0,007

TABEAU 4 - PREDICTION DE PDL1 : AUC OBTENUES LORS DE L'APPRENTISSAGE SUR LA BASE DE DONNEES LOCALE

Alors que les performances des différents modèles (PC, PET, CT, PET+CT, PET+CT+PC) étaient satisfaisantes lors de la phase d'apprentissage (tableau 4), l'ensemble des modèles se sont révélés peu performants lorsqu'ils ont été testés sur la population de Poitiers et de Patras avec des AUC < 0.7.

Les résultats des tests des modèles prédictifs construits sont présentés dans la figure 23 et le tableau 5.



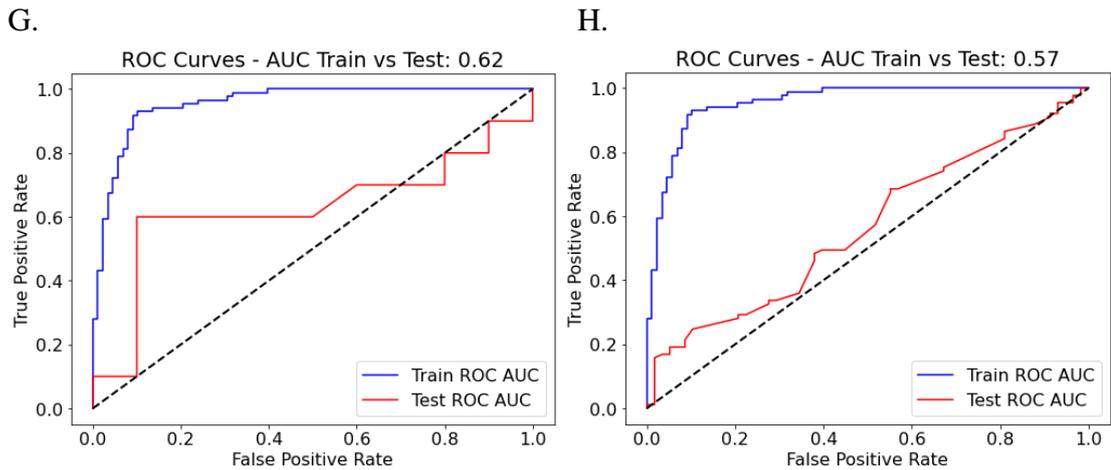


FIGURE 23 – COURBES ROC REPRESENTANT LES PERFORMANCES DES MODELES PET (A ET B), CT (C ET D), PET + CT (E ET F) ET PC + PET + CT (G ET H) POUR LA PREDICTION DU STATUT PDL1 RESPECTIVEMENT DANS LA POPULATION DE POITIERS ET DE PATRAS.

Nous avons toutefois observé une amélioration modeste des performances de prédiction du statut PDL1 lorsque l'on associe les paramètres TEP et les paramètres TDM dans le modèle PET + CT, notamment pour la population externe. Celles-ci ne sont pas améliorées par la prise en compte des paramètres cliniques, qui ne sont pas performants lorsqu'ils sont considérés seuls.

PDL1	Poitiers	Patras
PC	0,50	0,50
PET	0,56	0,49
CT	0,59	0,44
PET + CT	0,62	0,57
PC + PET + CT	0,62	0,57

TABEAU 5 – PREDICTION DE PDL1 : AUC OBTENUES LORS DES TESTS DE VALIDATION

*PDL10*

Les paramètres retenus et leurs contributions dans les modèles prédictifs de PDL10 sont rapportés dans la figure 24.

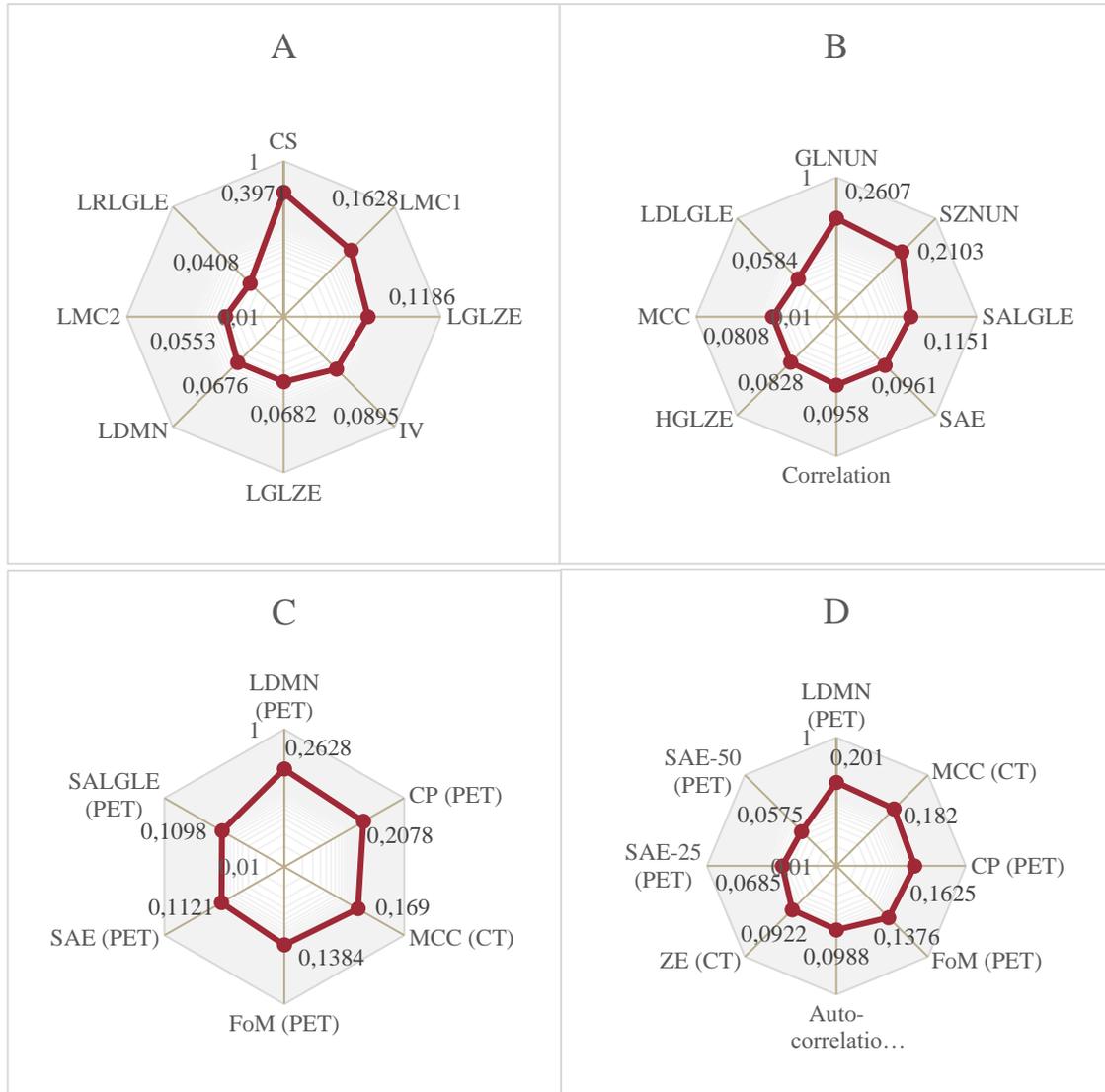


FIGURE 24 - PARAMETRES RETENUS ET LEUR POIDS DANS LA CONSTRUCTION DES MODELES MULTIVARIÉS POUR LA PREDICTION DE PDL10 (VALEURS COMPRISES ENTRE 0 ET 1, ECHELLE LOGARITHMIQUE), RESPECTIVEMENT POUR LES MODELES CT (A), PET (B), PET+CT (C) ET PC+PET+CT (D).

<b>PDL10</b>	
PC	0,54 ± 0,01
PET	0,98 ± 0,004
CT	0,81 ± 0,01
PET + CT	0,99 ± 0,003
PC + PET + CT	0,98 ± 0,004

TABEAU 6 - PREDICTION DE PDL10 : AUC OBTENUES LORS DE L'APPRENTISSAGE SUR LA BASE DE DONNEES LOCALE

Les modèles basés sur l'imagerie montraient d'excellentes performances, notamment lorsqu'ils étaient combinés, pour prédire PDL10 lors de la phase d'apprentissage (tableau 6).

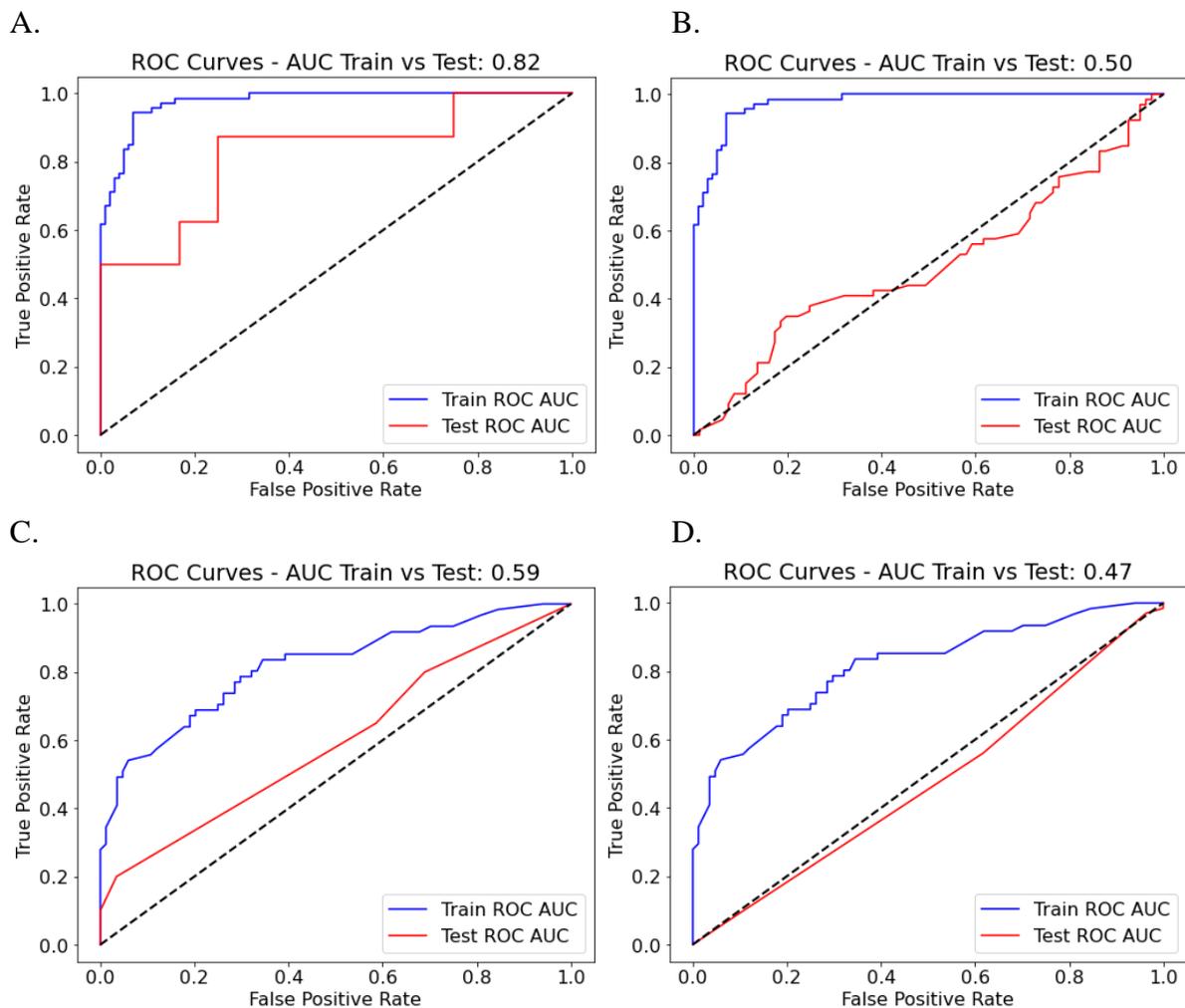
Nous avons observé de meilleurs résultats pour la prédiction d'une expression de PDL1 au-delà du seuil de 10% dans la population test de Poitiers, notamment avec les

modèles intégrant les paramètres de la TEP et les modèles mixtes PET + CT et PC + PET + CT, avec des AUC supérieures à 0,7, atteignant jusqu'à 0,84 pour le dernier modèle cité (tableau 7).

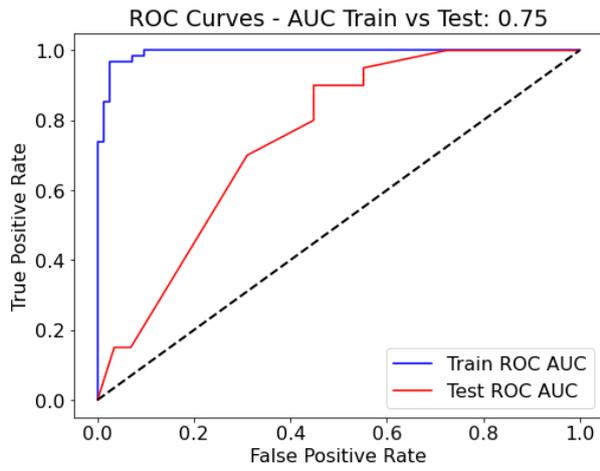
En revanche, lorsque les modèles ont été testés sur la population externe, les performances se sont dégradées, avec des AUC avoisinant les 0,5 et sans franche amélioration des performances lors de la combinaison des paramètres cliniques et d'imagerie (figure 25).

<b>PDL10</b>	<b>Poitiers</b>	<b>Patras</b>
PC	0,50	0,50
PET	0,82	0,50
CT	0,59	0,47
PET + CT	0,75	0,47
PC + PET + CT	0,84	0,51

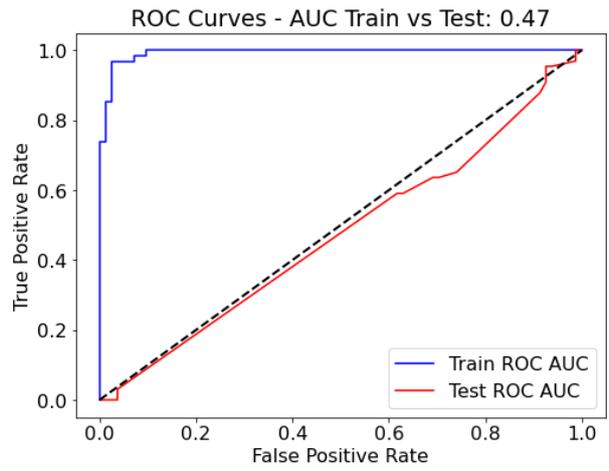
TABEAU 7 - PREDICTION DE PDL10 : AUC OBTENUES LORS DES TESTS DE VALIDATION



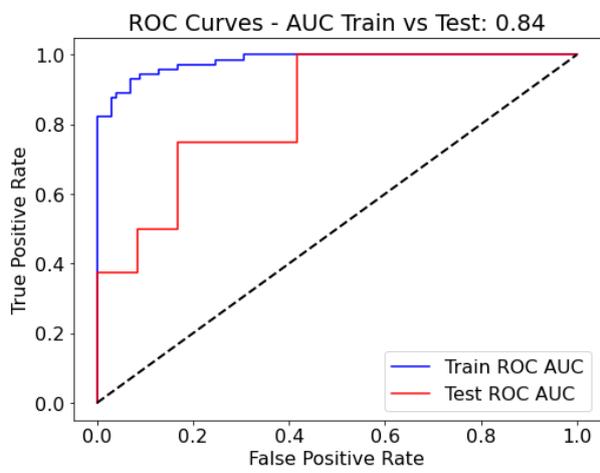
E.



F.



G.



H.

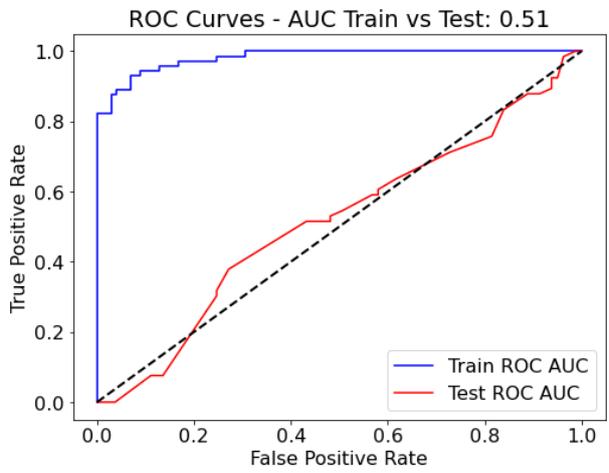


FIGURE 25 - COURBES ROC REPRESENTANT LES PERFORMANCES DES MODELES PET (A ET B), CT (C ET D), PET + CT (E ET F) ET PC + PET + CT (G ET H) POUR LA PREDICTION DU STATUT PDL10 RESPECTIVEMENT DANS LA POPULATION DE POITIERS ET DE PATRAS.

*PDL50*

Les paramètres retenus dans les modèles de prédiction de PDL50 sont rapportés dans la figure 26.



FIGURE 26 - PARAMETRES RETENUS ET LEUR POIDS DANS LA CONSTRUCTION DES MODELES MULTIVARIES POUR LA PREDICTION DE PDL50 (VALEURS COMPRISES ENTRE 0 ET 1, ECHELLE LOGARITHMIQUE), RESPECTIVEMENT POUR LES MODELES CT (A), PET (B), PET+CT (C) ET PC+PET+CT (D).

<b>PDL50</b>	
PC	0,68 ± 0,02
PET	0,84 ± 0,01
CT	0,99 ± 0,002
PET + CT	0,97 ± 0,008
PC + PET + CT	0,97 ± 0,004

TABEAU 8 - PREDICTION DE PDL50 : AUC OBTENUES LORS DE L'APPRENTISSAGE SUR LA BASE DE DONNEES LOCALE

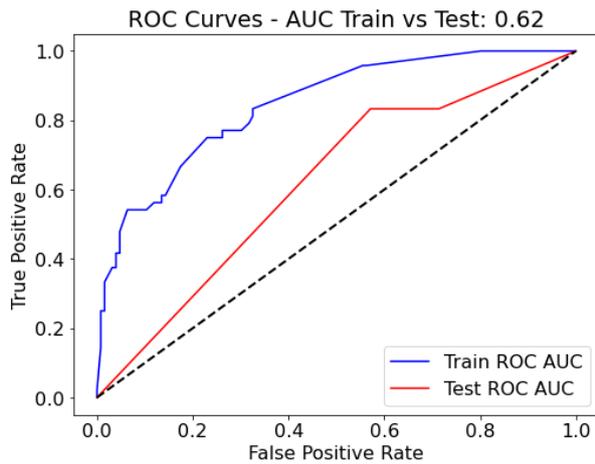
Les modèles construits pour prédire une expression de PDL1 ≥ 50% étaient plus performants lorsqu'ils étaient basés sur les données de l'imagerie que sur les paramètres cliniques (figure 27 et tableau 8 et 9). Lors de l'étape test, nous avons obtenu des performances plus élevées pour les modèles mixtes PET + CT et PC + PET + CT sur la population de Poitiers. Ces résultats n'ont pas été transposables sur la population de Patras.

En effet, alors que les AUC atteignaient 0,82 dans la population test de Poitiers, elles étaient au mieux de 0,58 dans la population de Patras.

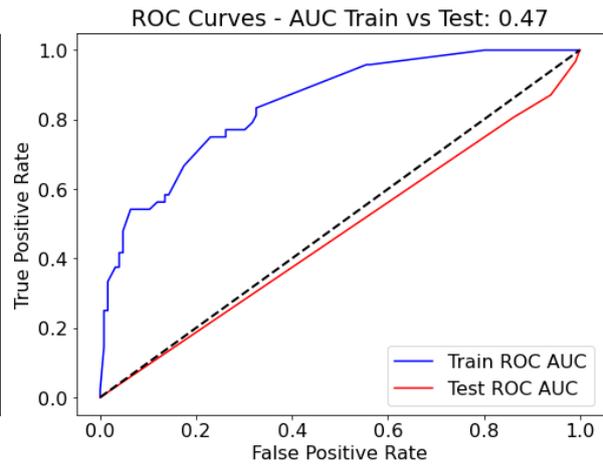
PDL50	Poitiers	Patras
PC	0,50	0,50
PET	0,62	0,47
CT	0,64	0,54
PET + CT	0,82	0,43
PC + PET + CT	0,73	0,58

TABLEAU 9 - PREDICTION DE PDL50 : AUC OBTENUES LORS DES TESTS DE VALIDATION

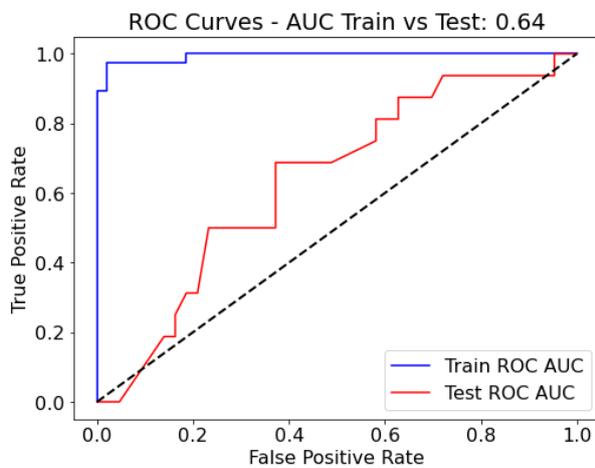
A.



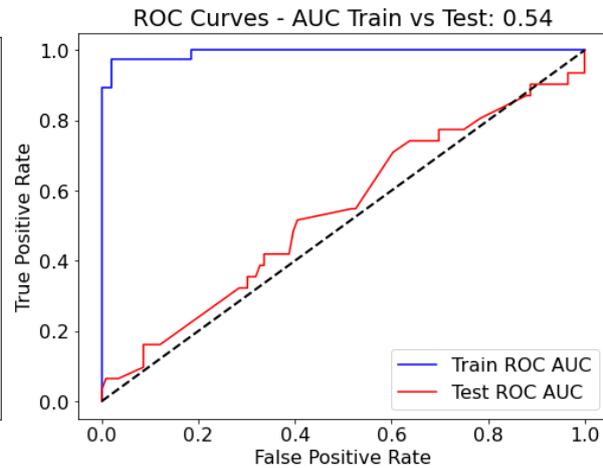
B.



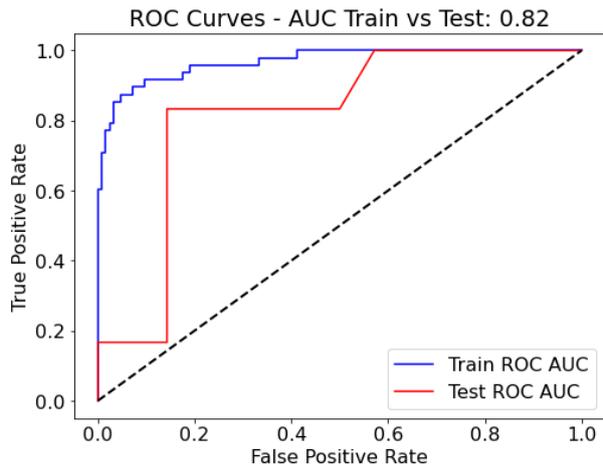
C.



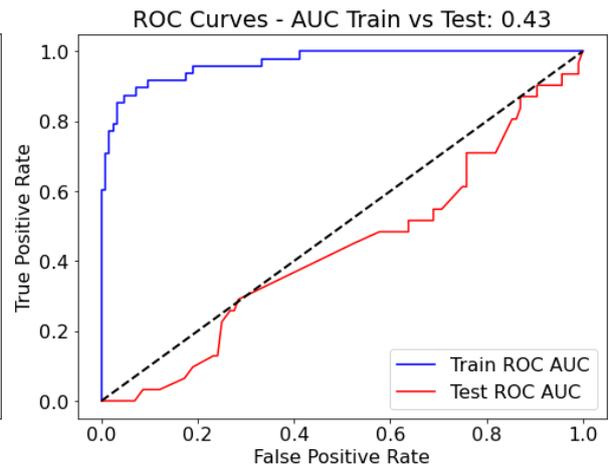
D.



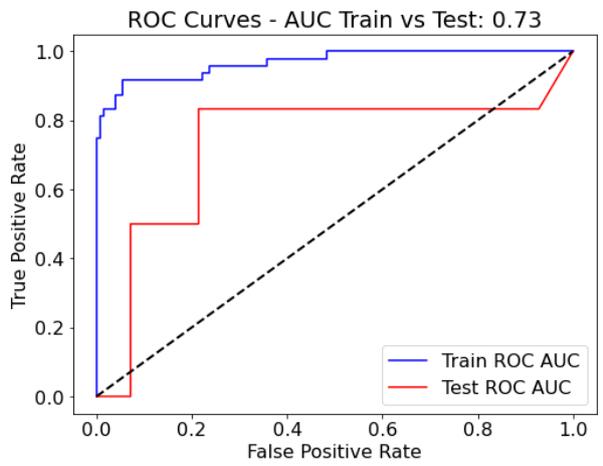
E.



F.



G.



H.

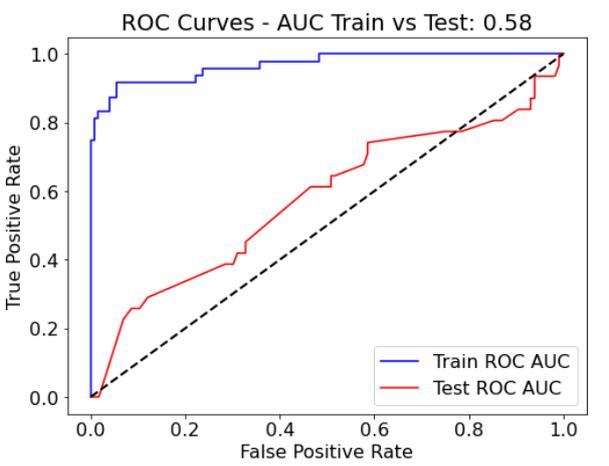


FIGURE 27 - COURBES ROC REPRESENTANT LES PERFORMANCES DES MODELES PET (A ET B), CT (C ET D), PET + CT (E ET F) ET PC + PET + CT (G ET H) POUR LA PREDICTION DU STATUT PDL50 RESPECTIVEMENT DANS LA POPULATION DE POITIERS ET DE PATRAS.

## *IV – Discussion*

Avec plus de 52000 nouveaux cas par an en France, le cancer broncho-pulmonaire est le cancer le plus fréquent. Il est à l'origine du plus grand nombre de décès par cancer, tous sexes confondus, ce qui en fait un réel enjeu de santé publique. Le CBNPC, souvent déjà métastatique au moment du diagnostic, représente 85% des cancers broncho-pulmonaires.

Il est devenu crucial dans la prise en charge des CBNPC métastatiques de définir le statut mutationnel de nombreux acteurs moléculaires entrant en jeu dans la carcinogenèse pulmonaire, la résistance tumorale ou encore la prolifération cellulaire, avant la mise en route du traitement, afin de proposer à chaque patient un plan de soin personnalisé.

En effet les progrès les plus récents dans la lutte contre le cancer ont permis d'élaborer de nombreuses thérapies ciblées et traitements d'immunothérapie. Cette approche permet un traitement de précision et une diminution des effets secondaires par rapport aux chimiothérapies habituellement instaurées.

Parmi les anomalies moléculaires à cibler, la surexpression de PDL1 représente un axe fort de la recherche en oncologie de ces dernières années. Avec l'avènement des anticorps monoclonaux anti-PD1 tels que PEMBROLIZUMAB ou NIVOLUMAB, et anti-PDL1 tels que DURVALUMAB ou ATEZOLIZUMAB, l'immunothérapie a permis une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression des patients atteints de CBNPC stade IV présentant une surexpression de PDL1 au niveau tumoral.

Le gold standard pour la caractérisation du statut PDL1 reste encore aujourd'hui l'immunohistochimie. Il est alors nécessaire d'avoir recours à une biopsie et donc un geste invasif n'apportant qu'un aperçu partiel de l'ensemble de la maladie.

C'est dans ce contexte que de nombreuses études portant sur l'analyse des paramètres radiomiques, notamment à partir d'examens TEP-[<sup>18</sup>F]FDG, et sur son intérêt dans la caractérisation des lésions pulmonaires ont récemment vu le jour. La radiomique propose un grand potentiel de caractérisation des lésions car elle permet d'extraire de nombreuses informations à partir des images de routine, informations qui vont au-delà des paramètres conventionnels tels que le SUVmax, souvent utilisé en imagerie TEP. L'analyse texturale, en particulier, procure des informations sur l'hétérogénéité de la distribution du radiotraceur utilisé qui serait le reflet de l'hétérogénéité intra-tumorale, un facteur crucial dans l'immunogénicité des tumeurs. Cette hétérogénéité pourrait ainsi être un indicateur indirect de l'expression de PDL-1 et donc de la sensibilité des tumeurs à l'immunothérapie, comme le suggèrent plusieurs études, dont celle de Trebeschi et al. publiée en 2019 (47).

Après avoir construit notre modèle de prédiction du statut PDL1 sur une population d'apprentissage locale, nous l'avons testé tout d'abord sur une population test locale similaire présentant les mêmes caractéristiques, pour laquelle les examens étaient réalisés sur la même machine TEP-TDM et dans les mêmes conditions (méthodes d'acquisition et de reconstruction identiques), pour réaliser une validation interne. Nous l'avons ensuite testé sur une population issue d'un autre centre pour réaliser une validation externe.

Les performances obtenues sur la population d'apprentissage, mesurées par l'aire sous la courbe ROC (AUC), montraient une bonne capacité à prédire le statut PDL1 des tumeurs

étudiées. Ces résultats étaient concordants avec les précédentes études démontrant que les caractéristiques radiomiques extraites des images TEP/TDM au [18F]FDG, notamment celles relatives à la texture, à l'hétérogénéité et à la morphologie des tumeurs, sont corrélées avec la mise en évidence d'addiction oncogéniques ou la surexpression de certains facteurs intervenant dans l'oncogenèse tels que PDL1 (21), (41), (44), (45).

Alors que les résultats en analyse univariée sur les échantillons tests n'ont pas permis d'individualiser de paramètre clinique, TDM ou TEP significativement performant pour la prédiction du statut PDL1, les résultats obtenus en analyse multivariée semblent valider l'intérêt d'une approche multimodale combinant des paramètres TEP et TDM avec des performances significativement meilleures pour ces modèles mixtes notamment concernant la prédiction d'une expression de PDL1  $\geq 10\%$  et  $\geq 50\%$ .

Cependant, il est essentiel de noter que les performances obtenues lors de la construction du modèle d'apprentissage peuvent parfois être surestimées. L'un des principaux défis de l'apprentissage automatique, surtout dans les modèles complexes comme ceux utilisant les données radiomiques, est d'éviter de retenir des informations trop spécifiques à la cohorte d'apprentissage, un phénomène connu sous le nom de surapprentissage. Cela rend nécessaire une validation externe rigoureuse pour vérifier la généralisabilité du modèle.

Lors de la validation externe sur l'échantillon de Patras, notre modèle n'a pas réussi à reproduire les mêmes performances que celles obtenues lors de l'entraînement. Ces résultats ne sont pas non plus comparables à ceux obtenus lors de la validation interne sur la population test de Poitiers. Les AUC obtenues sur la cohorte de Patras étaient nettement inférieures, avoisinant 0,5 en analyse multivariée pour PDL1, PDL10 et PDL50, ce qui soulève des questions sur la transposabilité du modèle. Ce résultat met en évidence l'un des principaux obstacles à la mise en pratique clinique des modèles radiomiques : leur capacité à s'adapter à des populations indépendantes et diverses.

Concernant notre étude, cette différence significative d'AUC entre les groupes de Poitiers et les groupes de Patras, ainsi qu'avec les données de la population d'apprentissage, pourrait s'expliquer par des différences dans le matériel utilisé (Siemens biograph à Poitiers vs GE discovery à Petras) impliquant notamment des différences de résolution spatiale et temporelle, des populations étudiées différentes (notamment concernant le stade TNM et le degré de surexpression de PDL1), un volume d'échantillon vraisemblablement trop faible, ou encore des méthodes d'acquisition ou de reconstruction des images légèrement différentes.

Les différences obtenues lors de la construction du modèle et lors du test sur la population interne pourraient être expliquées par la faible taille des échantillons. Ces résultats encouragent également à élargir les recherches sur de plus grands échantillons afin d'améliorer la puissance des tests.

La différence entre les 2 populations tests est vraisemblablement en lien avec l'existence de différences dans les données utilisées. Celles-ci tiennent à la population étudiée et aux données d'imagerie.

Les études similaires publiées dans la littérature confirment ces difficultés. Trebeschi et al. (47) ont souligné l'impact des différences dans les protocoles d'acquisition d'images sur la

robustesse de leur modèle radiomique. Ces résultats mettent en lumière l'importance de standardiser les protocoles d'imagerie et d'utiliser des méthodes d'harmonisation des données pour minimiser la variabilité des résultats entre différents centres.

Ces méthodes visent à corriger les variations techniques introduites par les différences d'acquisition des images TEP/TDM, qu'il s'agisse des paramètres de reconstruction des images ou des protocoles d'injection du [18F]FDG. Ces variations peuvent introduire des biais et affecter la robustesse des caractéristiques radiomiques extraites, rendant les modèles vulnérables lors de la validation externe sur des cohortes provenant d'autres centres.

En 2018 Orlhac et al. (48) ont appliqué la méthode ComBat pour l'harmonisation des caractéristiques radiomiques issues des images TEP dans une étude multicentrique. ComBat, initialement développée pour les données génomiques, permet de corriger les effets de lot tout en préservant les informations biologiquement pertinentes. Cette approche a montré une amélioration significative de la reproductibilité des caractéristiques radiomiques, réduisant ainsi la variabilité inter-centre et améliorant la robustesse des modèles prédictifs. L'usage d'une telle méthode pourrait permettre d'éviter la baisse de performances observée en validation externe, tel qu'avancé par Traverso et al. en 2020 (49).

Par ailleurs, les meilleurs résultats obtenus en analyse multivariée, notamment avec une approche multimodale avec cumul des paramètres cliniques et radiomiques est en accord avec les données de la littérature suggérant une amélioration de la robustesse des prédictions. Par exemple, Kumar et al. (35) ont intégré des données génomiques à leur modèle radiomique, ce qui a permis d'atteindre une AUC de 0,86 lors de la validation externe. Ces approches multimodales semblent prometteuses, car elles permettent d'isoler des informations complémentaires et de mieux refléter la complexité biologique et l'hétérogénéité des tumeurs.

En définitive, l'harmonisation des données devient donc une étape cruciale pour permettre aux modèles radiomiques de passer du laboratoire à la clinique. En effet, la mise en place de protocoles de standardisation dans l'acquisition et le traitement des images TEP/TDM est essentielle pour rendre les modèles robustes et capables de s'adapter aux différences inter-centres, mais elle n'est pas toujours suffisante. L'intégration de ces méthodes dans les futures études pourrait constituer une avancée majeure pour la radiomique, et donc pour la prise en charge des patients en pratique clinique.

Il serait également intéressant à l'avenir d'inclure d'autres populations de test afin de s'assurer que la transposition des modèles soit correcte et ne soit pas simplement le fruit du hasard.

L'intégration de données génomiques, cliniques ou issues d'autres modalités d'imagerie (IRM, TEP avec d'autres traceurs, TDM) semble renforcer la capacité des modèles radiomiques à prédire l'expression tumorale de biomarqueurs complexes tels que PDL-1. L'analyse multimodale semble donc un incontournable de l'étude des paramètres radiomiques.

Au-delà des approches de machine learning, des approches de deep-learning pourraient être envisagées afin de créer de nouveaux modèles, potentiellement plus robustes voire adaptatifs en fonction des sous-groupes étudiés. Ces approches auraient l'avantage de pouvoir

s'affranchir des étapes de pré-traitement et de segmentation laborieuses et sources de variabilité lors de l'extraction des paramètres d'intérêt.

## ***V - Conclusion***

Nos résultats ont montré qu'il est possible d'utiliser les données d'imagerie TEP/TDM pour prédire le statut PDL1 des patients atteints d'un cancer du poumon. Notre travail tend à valider l'intérêt de cette approche dans le cadre d'une validation interne sur des patients similaires et avec des données d'imagerie comparables. Nous avons cependant vérifié que la transposition d'un tel modèle n'est pas directement possible sur une population externe. En effet les performances obtenues sur cette dernière se sont avérées bien inférieures à celles attendues. Ces résultats confirment qu'il faut être très prudent dans la transposition d'un modèle de prédiction et que l'étape de validation externe est un impératif pour avancer vers une médecine personnalisée pour tous les patients. Pour envisager une généralisation d'un tel modèle de prédiction, l'option la plus prometteuse est sans doute d'envisager une harmonisation des données d'imagerie.

## Références bibliographiques

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
2. Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP - Ref : RECOKBRNONPETCEL15 [Internet]. [cité 31 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-Referentiel-national-de-RCP>
3. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 mai 2024]. Cancer broncho-pulmonaire : le parcours de soins doit préserver en priorité une qualité de vie. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974771/fr/cancer-broncho-pulmonaire-le-parcours-de-soins-doit-preserver-en-priorite-une-qualite-de-vie](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974771/fr/cancer-broncho-pulmonaire-le-parcours-de-soins-doit-preserver-en-priorite-une-qualite-de-vie)
4. Jassem E, Szymanowska A, Siemińska A, Jassem J. [Smoking and lung cancer]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77(5):469-73.
5. Hackshaw AK. Lung cancer and passive smoking. *Stat Methods Med Res.* juin 1998;7(2):119-36.
6. Dubin S, Griffin D. Lung Cancer in Non-Smokers. *Mo Med.* 2020;117(4):375-9.
7. Vogeltanz-Holm N, Schwartz GG. Radon and lung cancer: What does the public really know? *J Environ Radioact.* 1 déc 2018;192:26-31.
8. Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer.* 2020;146(9):2376-82.
9. Lantuéjoul S, Salameire D, Brambilla E. Classification histologique des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Rev Mal Respir Actual.* 1 sept 2011;3(4):295-301.
10. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2024;
11. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* mai 2024;19(5):766-85.
12. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* nov 2015;10(11):1515-22.
13. Gester F, Paulus A, Sibille A, Corhay JL, Duysinx B, Louis R. FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES. *Rev Med Liège.*

14. Blél S, Joobeur S, Mribah H, Ben Saad A, Jabli S, Cheikh Mhamed S, et al. Survie du cancer bronchique non à petites cellules : étude comparative mono-métastatique vs. poly-métastatique. *Rev Mal Respir.* janv 2017;34:A76-7.
15. Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers.* 9 mars 2022;14(6):1400.
16. Lei Q, Wang D, Sun K, Wang L, Zhang Y. Resistance Mechanisms of Anti-PD1/PDL1 Therapy in Solid Tumors. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 21 juill 2020 [cité 14 juill 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2020.00672/full>
17. Pardoll D. Cancer and the Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention. *Semin Oncol.* août 2015;42(4):523-38.
18. Orhac F. Au-delà de la mesure de SUV en imagerie TEP : propriétés et potentiel des paramètres de texture pour caractériser les tumeurs [Internet] [phdthesis]. Université Paris Sud - Paris XI; 2015 [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01390197>
19. 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.* févr 2020;27(2):171-9.
20. Haute Autorité de Santé HAS. OPDIVO - cancer bronchique non à petites cellules 2ème ligne (nivolumab) [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2612055/fr/opdivo-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-2eme-ligne-nivolumab](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2612055/fr/opdivo-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-2eme-ligne-nivolumab)
21. Haute Autorité de Santé HAS. KEYTRUDA - Cancer bronchique non à petites cellules 1ère ligne (pembrolizumab) [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2017. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2774645/fr/keytruda-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-1ere-ligne-pembrolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2774645/fr/keytruda-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-1ere-ligne-pembrolizumab)
22. Haute Autorité de Santé HAS. IMFINZI (durvalumab) - cancer bronchique non à petites cellules 2ème ligne [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2019. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2908478/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-2eme-ligne](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908478/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-2eme-ligne)
23. Haute Autorité de Santé HAS. TECENTRIQ 840 - 1200 mg (atezolizumab) (monothérapie CBNPC) [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2021. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3298586/fr/tecentriq-840-1200-mg-atezolizumab-monotheapie-cbnpc](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3298586/fr/tecentriq-840-1200-mg-atezolizumab-monotheapie-cbnpc)
24. Johnson BE, Jänne PA. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* 1 sept 2005;65(17):7525-9.
25. Seguin-Givelet A, Lutz J, Brian E, Grigoroïu M, Gossot D. [Surgical treatment of early stage non-small cell lung cancer by thoracoscopic segmental resection]. *Rev Mal Respir.* mai 2018;35(5):521-30.

26. Pricopi C, Rivera C, Abdennadher M, Arame A, Foucault C, Dujon A, et al. [Place of limited resections and prognostic factors in non-small lung cancer]. *Rev Pneumol Clin*. août 2015;71(4):207-16.
27. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 31 août 2017;377(9):829-38.
28. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in *ALK* -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 nov 2018;379(21):2027-39.
29. Shaw AT, Bauer TM, De Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced *ALK* -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 19 nov 2020;383(21):2018-29.
30. Mikla VI, Mikla VV. 4 - Positron Emission Tomography. In: Mikla VI, Mikla VV, éditeurs. *Medical Imaging Technology* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2014 [cité 17 juin 2024]. p. 53-64. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124170216000046>
31. Spinks TJ. PET, Theory\*. In: Lindon JC, éditeur. *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Academic Press; 1999 [cité 17 juin 2024]. p. 2119-27. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123744135002475>
32. Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. mars 2019;106(3):262-74.
33. Larici AR, Del Ciello A, Maggi F, Santoro SI, Meduri B, Valentini V, et al. Lung Abnormalities at Multimodality Imaging after Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *RadioGraphics*. mai 2011;31(3):771-89.
34. Billaud M. L'hétérogénéité intratumorale: Un obstacle darwinien à la médecine personnalisée ? (1). *médecine/sciences*. déc 2012;28(12):1116-9.
35. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. QIN "Radiomics: The Process and the Challenges". *Magn Reson Imaging*. nov 2012;30(9):1234-48.
36. Buvat I. Les limites du SUV. *Médecine Nucl*. avr 2007;31(4):165-72.
37. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. nov 1973;SMC-3(6):610-21.
38. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. sept 1989;19(5):1264-74.
39. Xu R, Kido S, Suga K, Hirano Y, Tachibana R, Muramatsu K, et al. Texture analysis on (18)F-FDG PET/CT images to differentiate malignant and benign bone and soft-tissue lesions. *Ann Nucl Med*. nov 2014;28(9):926-35.

40. Takada K, Toyokawa G, Okamoto T, Baba S, Kozuma Y, Matsubara T, et al. Metabolic characteristics of programmed cell death-ligand 1-expressing lung cancer on 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Cancer Med.* nov 2017;6(11):2552-61.
41. Hannequin P, Decroisette C, Kermanach P, Berardi G, Bourbonne V. FDG PET and CT radiomics in diagnosis and prognosis of non-small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* oct 2022;11(10):2051-63.
42. Mu W, Jiang L, Shi Y, Tunali I, Gray JE, Katsoulakis E, et al. Non-invasive measurement of PD-L1 status and prediction of immunotherapy response using deep learning of PET/CT images. *J Immunother Cancer.* juin 2021;9(6):e002118.
43. Monaco L, De Bernardi E, Bono F, Cortinovis D, Crivellaro C, Elisei F, et al. The “digital biopsy” in non-small cell lung cancer (NSCLC): a pilot study to predict the PD-L1 status from radiomics features of [18F]FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 août 2022;49(10):3401-11.
44. Zhao X, Zhao Y, Zhang J, Zhang Z, Liu L, Zhao X. Predicting PD-L1 expression status in patients with non-small cell lung cancer using [18F]FDG PET/CT radiomics. *EJNMMI Res.* 22 janv 2023;13(1):4.
45. Li B, Su J, Liu K, Hu C. Deep learning radiomics model based on PET/CT predicts PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol Open.* 19 janv 2024;12:100549.
46. Lim CH, Koh YW, Hyun SH, Lee SJ. A Machine Learning Approach Using PET/CT-based Radiomics for Prediction of PD-L1 Expression in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 1 déc 2022;42(12):5875-84.
47. Trebeschi S, Drago SG, Birkbak NJ, Kurilova I, Călin AM, Delli Pizzi A, et al. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 juin 2019;30(6):998-1004.
48. Orhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, et al. A Postreconstruction Harmonization Method for Multicenter Radiomic Studies in PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2018;59(8):1321-8.
49. Traverso A, Wee L, Dekker A, Gillies R. Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2018;102(4):1143-58.

## Liste des abréviations

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**AUC** : area under the curve (aire sous la courbe).

**CBPC** : cancer bronchique à petites cellules

**CBNPC** : cancer bronchique non à petites cellules

**CE** : carcinome épidermoïde

**CHU** : centre hospitalo-universitaire

**CP** : cluster prominence

**CRP** : C-reactiv protein (protéine C-réactive)

**CS** : cluster shade

**CT** : computed tomography

**DLCO** : diffusion du monoxyde de carbone

**DV** : dependence variance

**EGFR** : epithelial growth factor receptor

**ESMO** : european society for medical oncology

**FDG** : fluoro-désoxy-glucose

**FoM** : first order median

**GLNUN** : gray level non uniformity normalized

**GLUN** : gray level uniformity normalized

**HAS** : haute autorité de santé

**HGLZE** : high gray level zone emphasis

**IHC** : immunohistochimie

**INCa** : institut national de cancérologie

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**IV** : inverse variance

**LOP** : line of projection (ligne de projection)

**LOR** : line of response (ligne de réponse)

**LDLGLE** : long dependence low gray level emphasis

**LGLE** : low gray level emphasis

**LGLZE** : low gray level zone emphasis

**LRGLE** : long run low gray level emphasis

**MTV** : metabolic tumor volume

**NFS** : numération formule sanguine

**PC** : paramètre clinique

**PD1** : programmed cell death protein 1

**PDL1** : programmed death ligand 1

**PFS** : progression free survival

**PS** : performance status

**RCP** : réunion de concertation pluridisciplinaire

**ROC** : receiver operating characteristic

**SAE** : small area emphasis

**SAHGLE** : small area high gray level emphasis

**SALGLE** : small area low gray level emphasis

**SDHGLE** : small dependence high gray level emphasis

**SDLGLE** : small dependence low gray level emphasis

**SUV** : standard uptake value

**SZNUN** : size zone non uniformity normalized

**TAP** : thoraco-abdomino-pelvien

**TDM** : tomodensitométrie

**TEP (=PET)** : tomographie par émission de positons

**TKI (=ITK)** : inhibiteur de tyrosine kinase

**TLG** : total lesion glycolysis

**TTF1** : thyroïd transcription factor 1

**VEMS** : volume maximal expiré à la première seconde

**VOI** : volume of interest (volume d'intérêt)

**ZE** : zone emphasis

## Liste des figures

Figure 6 - Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardise monde c.a.d par 100 000 personnes) par cancer pulmonaire selon le sexe. Echelle logarithmique. Source : cep 2023, item 309.

Figure 7 – Histologie d'adénocarcinomes d'architecture acinaire (a), papillaire (b), lépidique (c), solide (d) en coloration HES (9).

Figure 8 – Histologie de carcinome malpighien, fait de cellules de grande taille, élaborant de la kératine (9).

Figure 9 - Répartition des sous-types histologiques de cancer du poumon.

Figure 10 et 6 – Classification TNM, 9<sup>EME</sup> édition.

Figure 7 – Schéma représentant l'interaction de PDL1 avec son récepteur PD1. Source : Nature Immunology volume14, pages1212–1218 (2013) doi:10.1038/ni.2762.

Figure 8 – Inhibiteurs de checkpoint dans le cancer du poumon : dernières avancées et potentiel clinique.

Figure 9 – Recommandations pour l'évaluation initiale de l'extention N et M du CBNPC. Source : Inca, adapté de inca 2011.

Figure 10 – Principes de détection en TEP (30).

Figure 11 – Schéma simplifié du blocage intracellulaire du FDG après internalisation par le transporteur GLUT-1. Tirée de « The impact of infection and inflammation in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging », Rahman et al.

Figure 12 – Schéma de désintégration du F18. Tiré des cours de *DES de médecine nucléaire* d'Albertine Dubois, CEA Saclay.

Figure 13 - TEP-[<sup>18</sup>F]FDG normale, tirée des cours de *DES de médecine nucléaire* d'Albertine Dubois, CEA Saclay.

Figure 14 - Grades de recommandation selon l'HAS (2013).

Figure 15 - Illustration du skewness et kurtosis, d'après A.Bonyar, 2015.

Figure 16 – Description schématique du modèle de l'étude de Li et al. (45).

Figure 17 - Illustration de la technique leave-one-out Bootstrap (LOOB).

Figure 18 - Procédure de validation croisée imbriquée.

Figure 19 - Résultats du t-test de Student pour les patients de Poitiers.

Figure 20 - Résultats du t-test de Student pour les patients de Patras.

Figure 21 – Performance du meilleur paramètre PC, TEP et TDM, pour les patients de Poitiers (à gauche) et les patients de Patras (à droite).

Figure 22 - Paramètres retenus et leur poids dans la construction des modèles multivariés pour la prédiction de PDL1 (valeurs comprises entre 0 et 1, échelle logarithmique), respectivement pour les modèles CT (A), PET (B), PET+CT (C) et PC+PET+CT (D).

Figure 23 – Courbes ROC représentant les performances des modèles PET (A et B), CT (C et D), PET+CT (E et F) et PC+PET+CT (G et H) pour la prédiction du statut PDL1 respectivement dans la population de Patras et de Poitiers.

Figure 24 - Paramètres retenus et leur poids dans la construction des modèles multivariés pour la prédiction de PDL10 (valeurs comprises entre 0 et 1, échelle logarithmique), respectivement pour les modèles CT (A), PET (B), PET+CT (C) et PC+PET+CT (D).

Figure 25 – Courbes ROC représentant les performances des modèles PET (A et B), CT (C et D), PET+CT (E et F) et PC+PET+CT (G et H) pour la prédiction du statut PDL10 respectivement dans la population de Patras et de Poitiers.

Figure 26 - Paramètres retenus et leur poids dans la construction des modèles multivariés pour la prédiction de PDL50 (valeurs comprises entre 0 et 1, échelle logarithmique), respectivement pour les modèles CT (A), PET (B), PET+CT (C) et PC+PET+CT (D).

Figure 27 – Courbes ROC représentant les performances des modèles PET (A et B), CT (C et D), PET+CT (E et F) et PC+PET+CT (G et H) pour la prédiction du statut PDL50 respectivement dans la population de Patras et de Poitiers.

Figure 28 – Prise en charge initiale des CBNPC stades I et II selon l'Inca, 2015.

Figure 29 – Prise en charge initiale des CBNPC stade IIIa selon l'Inca, 2015.

Figure 30 – Prise en charge initiale des CBNPC stade IIIA cN2 selon l'Inca 2015, basée sur l'avis de l'ACCP 2013.

Figure 31 - Résécabilité des cancers N2 selon l'ACCP 2013.

Figure 32 – Prise en charge initiale des CBNPC stade IIIB selon l'Inca, 2015.

Figure 33 – Prise en charge initiale des CBNPC non épidermoïdes stade IV selon l'Inca, 2015.

Figure 34 – Prise en charge initiale des CBNPC stade IV épidermoïdes selon l'Inca, 2015.

# Liste des tableaux

Tableau 10 - Caractéristiques de population.

Tableau 11 - Paramètres TDM et TEP les plus performants pour la prédiction du statut PDL1 : résultats pour la population test de Patras.

Tableau 12 - Paramètres TDM et TEP les plus performants pour la prédiction du statut PDL1 : résultats pour la population test de Poitiers.

Tableau 13 - Prédiction de PDL1 : AUC obtenues lors de l'apprentissage sur la base de données locale.

Tableau 14 – Prédiction de PDL1 : AUC obtenues lors des tests de validation.

Tableau 15 - Prédiction de PDL10 : AUC obtenues lors de l'apprentissage sur la base de données locale.

Tableau 16 - Prédiction de PDL10 : AUC obtenues lors des tests de validation.

Tableau 17 - Prédiction de PDL50 : AUC obtenues lors de l'apprentissage sur la base de données locale.

Tableau 18 - Prédiction de PDL50 : AUC obtenues lors des tests de validation.

# Annexes

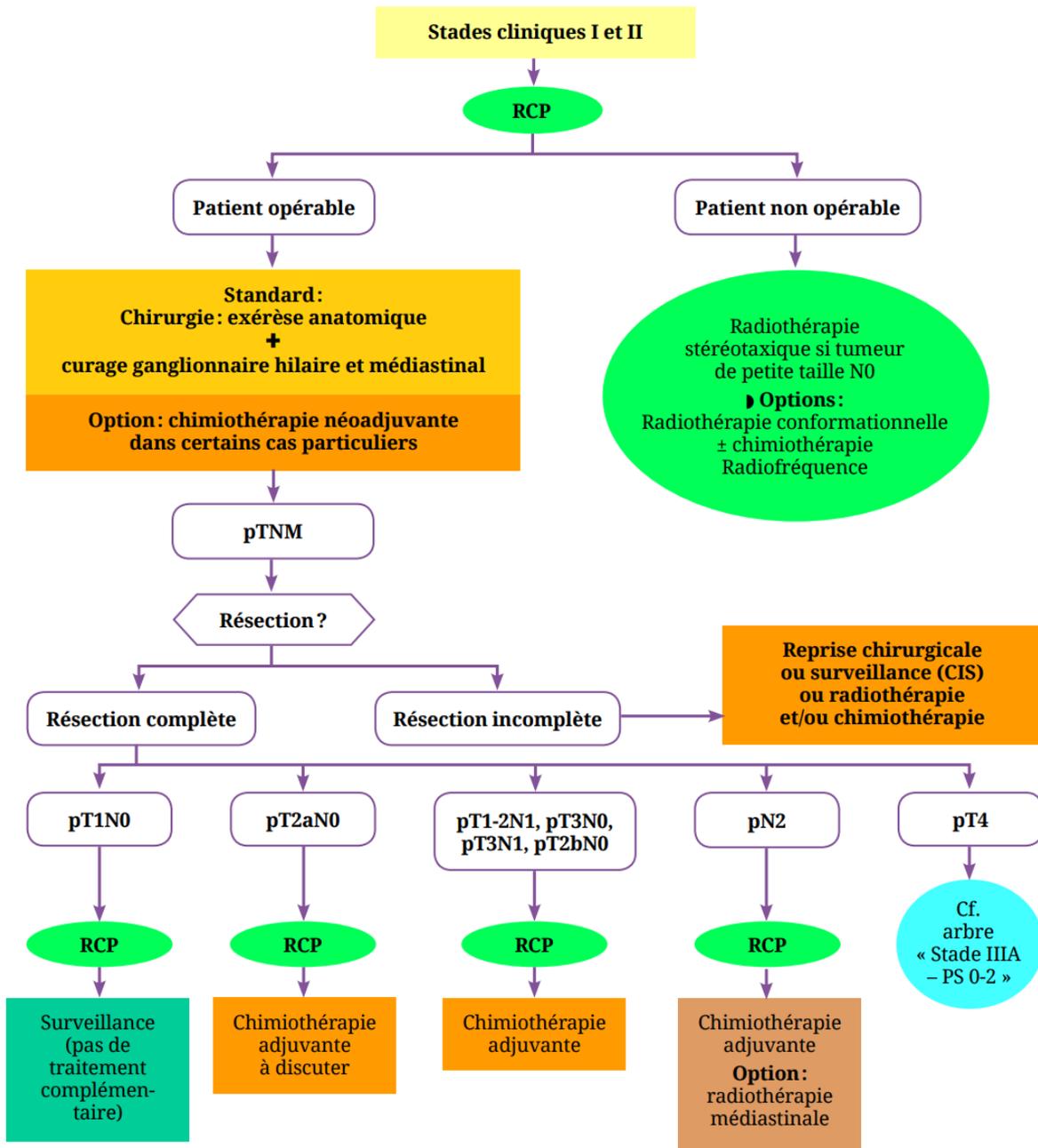


FIGURE 28 – PRISE EN CHARGE INITIALE DES CBNPC STADES I ET II SELON L'INCA 2015.

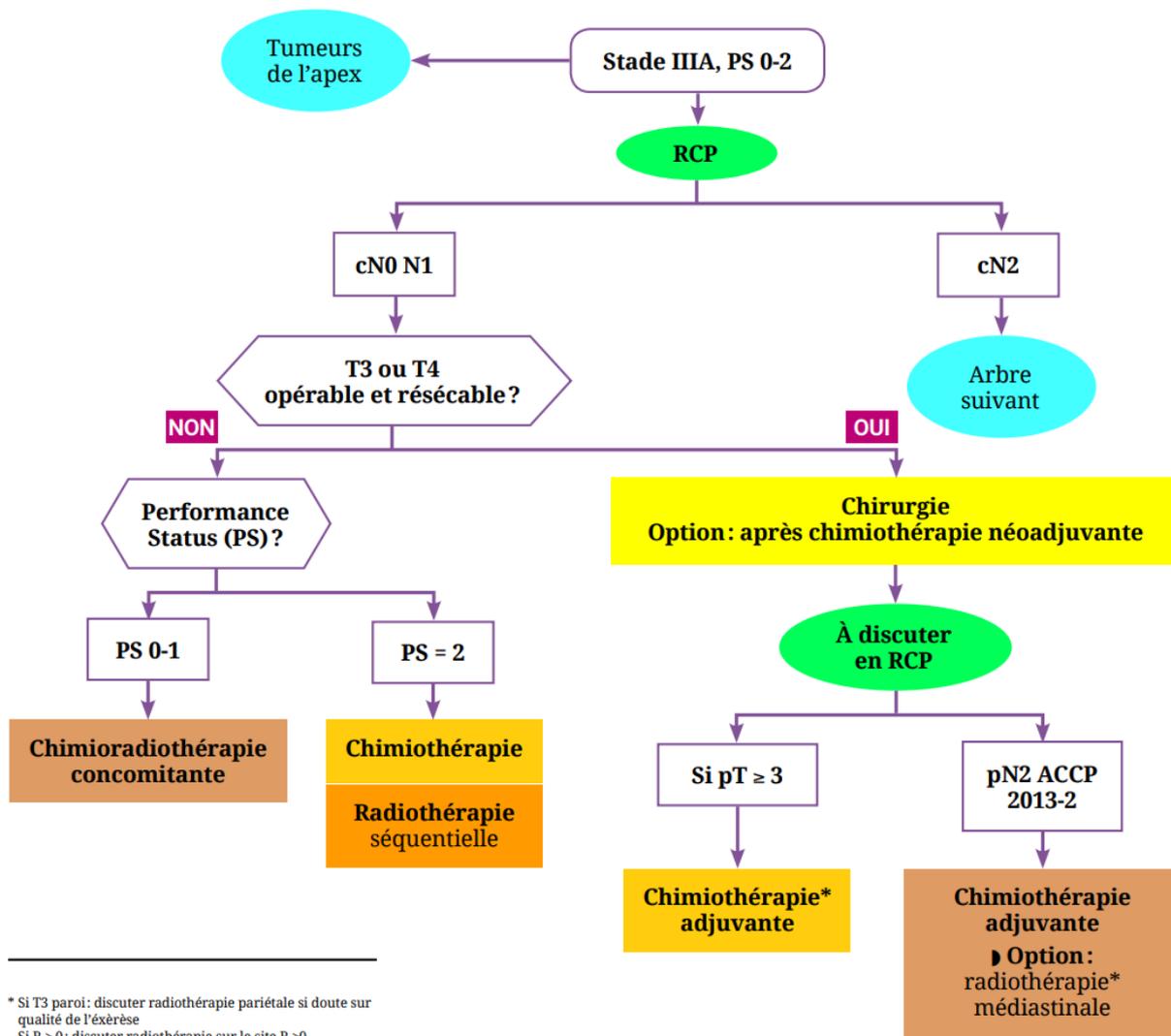
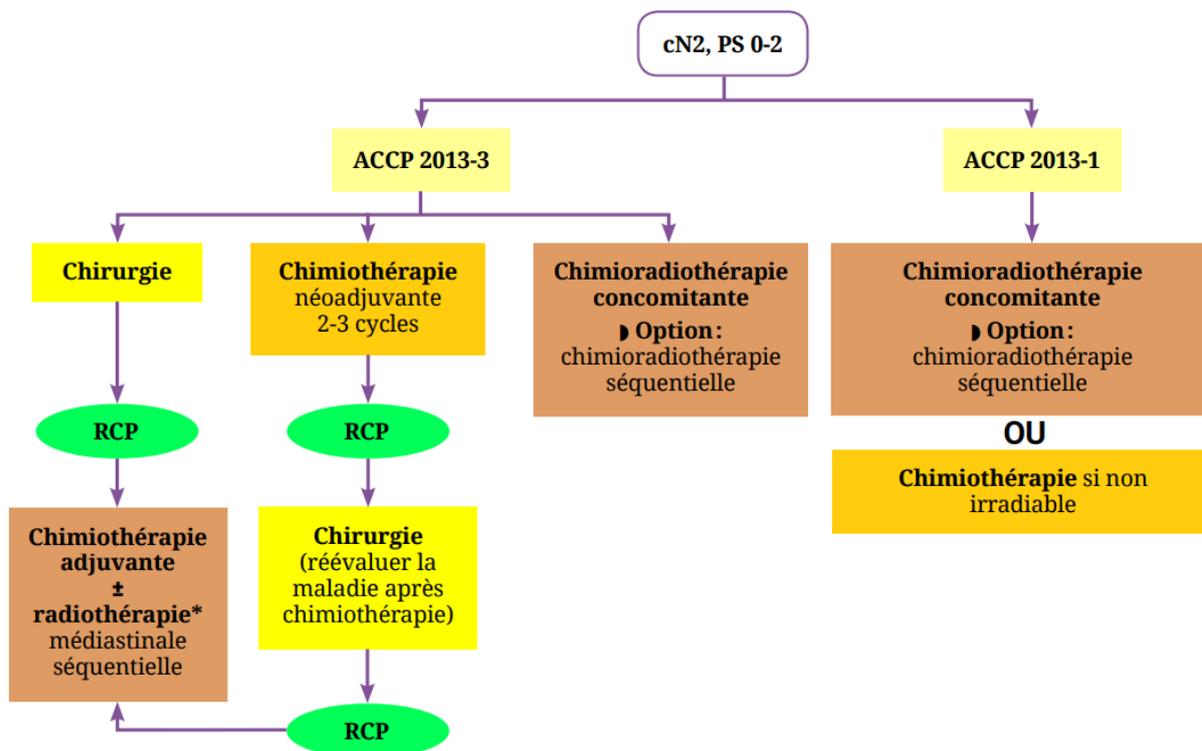


FIGURE 29 – PRISE EN CHARGE INITIALE DES CBNPC STADE IIIA SELON L'INCA 2015.



\* Si R > 0 : discuter radiothérapie sur le site R > 0

FIGURE 30 – PRISE EN CHARGE INITIALE DES CBNPC STADE IIIA CN2 SELON L'INCA 2015, BASEE SUR L'AVIS DE L'ACCP 2013.

CLASSIFICATION DES IIIA N2 (2013)		
ACCP	Diagnostic N2	Résécabilité
1	Infiltrant	Pas d'exérèse
2	Lors de la thoracotomie (peropératoire) malgré un bilan préopératoire bien conduit	Continuer l'exérèse si la résection complète est réalisable. Si résection complète non réalisable, se reporter aux modalités de prise en charge des stades « non opérables »
3	Atteinte N2 évidente au scanner ou à la TEP-TDM, n'entrant pas dans le cadre du groupe 1	Résécabilité à discuter au cas par cas

FIGURE 31 - RESECABILITE DES CANCERS N2 SELON L'ACCP 2013.

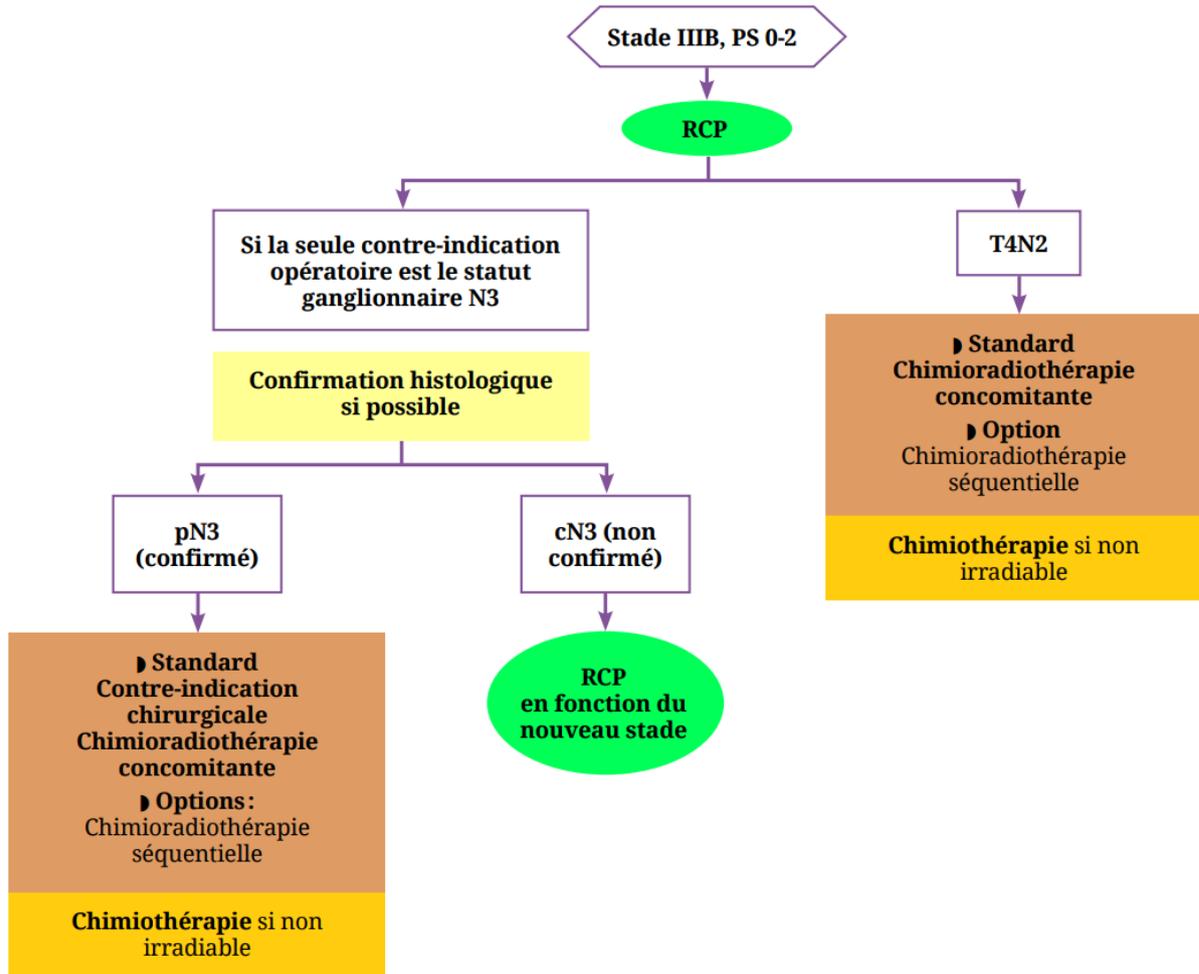
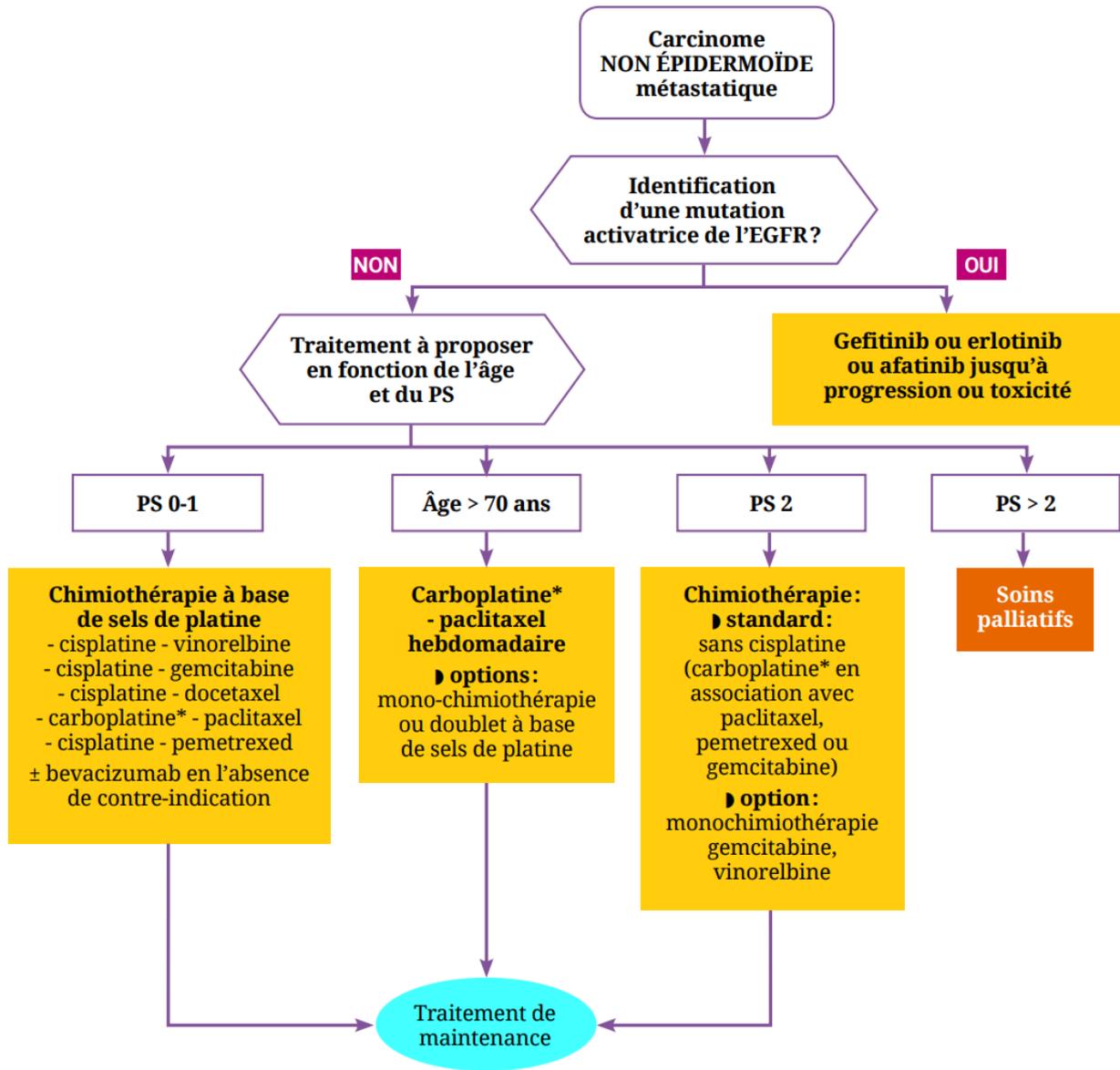


FIGURE 32 – PRISE EN CHARGE INITIALE DES CBNPC STADE IIIB SELON L'INCA, 2015.



\* La dose de carboplatine doit être plafonnée (400 mg/m<sup>2</sup>) chez les patients âgés et/ou dénutris pour réduire la toxicité

FIGURE 33 – PRISE EN CHARGE INITIALE DES CBNPC NON EPIDERMOÏDES STADE IV SELON L'INCA, 2015.

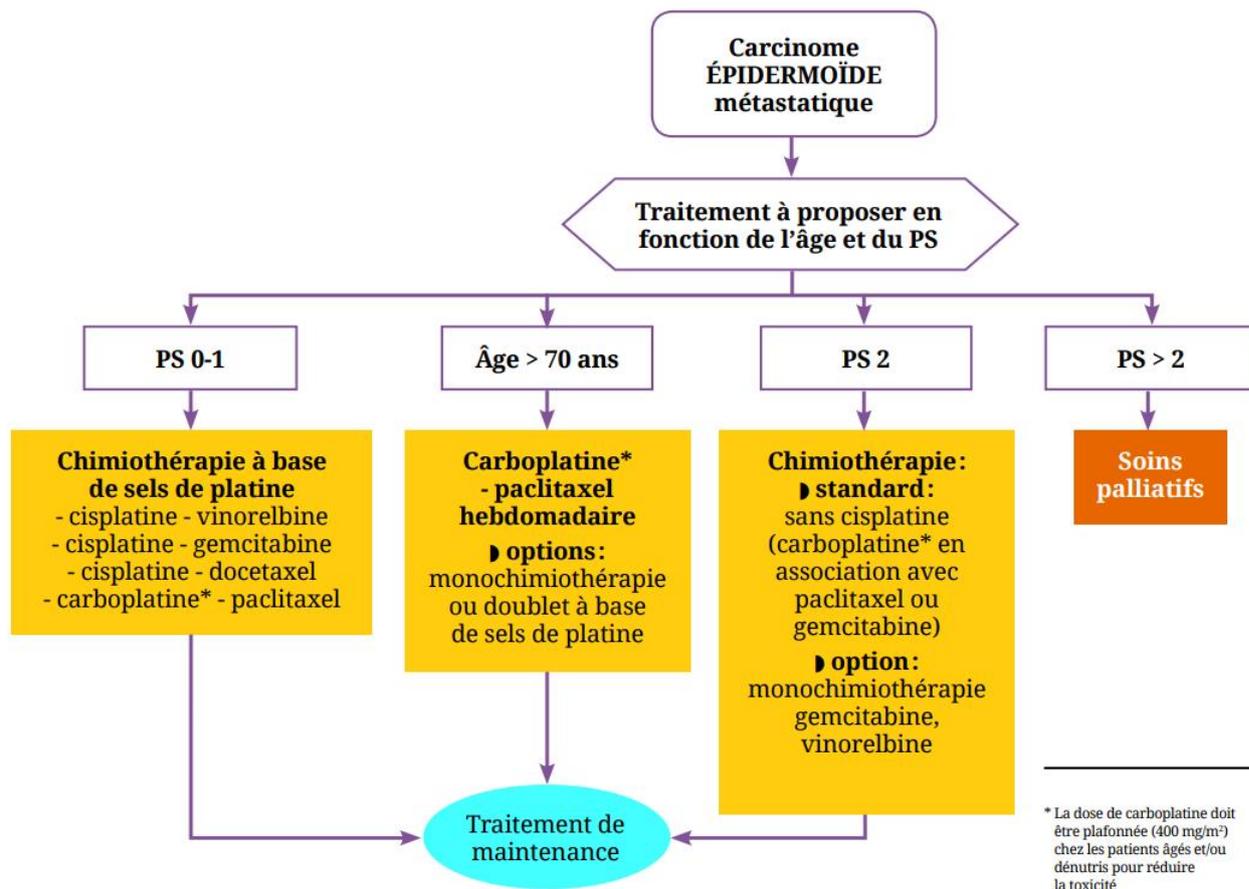


FIGURE 34 – PRISE EN CHARGE INITIALE DES CBNPC STADE IV EPIDERMOÏDES SELON L'INCA, 2015.

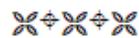


UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie

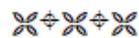


## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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



## Résumé

**TITRE** : « Validation externe d'un modèle de prédiction du statut PDL-1 des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) utilisant les radiomiques dérivées de la TEP/TDM au [<sup>18</sup>F]FDG ».

**OBJECTIF** : Le CBNPC est un problème de santé publique majeur, avec plus de 50 000 nouveaux cas et 30 000 décès par an en France. Son traitement a largement évolué ces dernières années, avec pour objectif de tendre vers des prises en charges thérapeutiques personnalisées et adaptées à chaque patient, avec notamment l'avènement des immunothérapies et des thérapies ciblées. L'utilisation de ces nouvelles lignes de traitement implique de connaître le statut mutationnel ou l'expression voire la surexpression de certains acteurs de l'oncogénèse (proto-oncogènes, protéines de la tolérance immunitaire, récepteurs impliqués dans la survie et la croissance tumorales, etc.). Parmi les nombreuses variabilités oncogéniques observables dans le CBNPC, le statut d'expression de PDL1 tient un rôle central dans la stratégie thérapeutique, car il préjuge de l'intérêt de l'introduction d'une immunothérapie type NIVOLUMAB ou PEMBROLIZUMAB en première ou deuxième ligne de traitement chez les patients métastatiques. Nous avons évalué les valeurs prédictives des paramètres radiomiques dérivés de la TEP au [<sup>18</sup>F]FDG pour la détermination non invasive du statut PDL1 dans le CBNPC.

**MATERIEL ET METHODE** : 341 patients atteints d'un CBNPC ayant bénéficié d'une TEP-[<sup>18</sup>F]FDG pré-thérapeutique entre le 28/03/2014 et le 19/09/2023 et pour lesquels des données concernant le statut mutationnel PDL1 étaient disponibles ont été inclus dans l'étude. Ces patients ont été extraits de bases de données, l'une locale (CHU de Poitiers, n = 194) et l'autre externe (School of medicine University of Patras, n = 147). L'algorithme semi-automatique FLAB a été utilisé pour segmenter les lésions primitives sur les images TEP et 3D-Slicer a été utilisé pour segmenter les lésions sur les images TDM. Les paramètres radiomiques les plus intéressants ont été extraits et leur performance pour la prédiction du statut PDL1 a été évaluée par la méthode des courbes ROC, pour différents seuils d'expression (PDL $\geq$ 1%,  $\geq$ 10%,  $\geq$ 50%).

**RESULTATS** : En analyse univariée aucun paramètre ne s'est révélé probant pour les deux populations tests, avec des AUC inférieures au seuil minimal de 0,7 considéré comme acceptable pour une utilisation en routine clinique.

En analyse multivariée, les modèles mixtes combinant les techniques d'imagerie PET + CT appliqués à la population test de Poitiers ont obtenu les meilleurs résultats, notamment pour PDL10 et PDL50 avec des AUC atteignant respectivement 0,75 et 0,82. L'apport des paramètres cliniques dans les modèles était négligeable pour PDL1 et PDL50. Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans la population de Patras, avec des AUC avoisinant 0,5 pour la majorité des modèles pour les 3 niveaux d'expression de PDL1 (PDL1, PDL10 et PDL50).

**CONCLUSION** : L'utilisation des données d'imagerie TEP/TDM pour prédire le statut PDL1 des patients atteints d'un cancer du poumon a été validée dans le cadre d'une validation interne sur des patients similaires et avec des données d'imagerie comparable. En revanche la transposition des modèles sur une population externe sans harmonisation des données s'est révélée non concluante.