



# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

#### **(décret du 25 novembre 2016)**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 09, octobre, 2023 à Poitiers  
Par Yacine ZEMMOUR

**Prédiction de l'expression de PD-L1 sur scanner pré-  
thérapeutique dans une cohorte rétrospective de patients  
atteints d'adénocarcinome gastrique avancé**

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur David TOUGERON (PU-PH)

**Membres** : Monsieur le Professeur Jean Michel GOUJON (PU-PH)  
Madame le Docteur Marie FLORES (PH)

**Directrice de thèse** : Madame le Docteur Violaine RANDRIAN (MCU-PH)





# Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

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

Présentée et soutenue publiquement  
Le 09, octobre, 2023 à Poitiers  
Par Yacine ZEMMOUR

**Prédiction de l'expression de PD-L1 sur scanner pré-thérapeutique  
dans une cohorte rétrospective de patients atteints  
d'adénocarcinome gastrique avancé**

## COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur David TOUGERON (PU-PH)

**Membres** : Monsieur le Professeur Jean Michel GOJJON (PU-PH)  
Madame le Docteur Marie FLORES (PH)

**Directrice de thèse** : Madame le Docteur Violaine RANDRIAN (MCU-PH)



## 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 Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2<sup>nd</sup> cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 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 – **Assesseur 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 – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT 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 – **Assesseur L.AS et 1<sup>er</sup> cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- 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 – **Assesseur 3<sup>e</sup> cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1<sup>e</sup> cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

#### Maitres 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 Kevin, 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
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 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 (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- 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
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- 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 – **référent relations internationales**
- PAGE Guyène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (**retraite au 01/12/2023**)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

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

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

### *Maîtres 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)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (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

### *Maîtres 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 PENA Rodolfo, pharmacie galénique

### *Professeur émérite*

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

## 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 mon Président de thèse, monsieur le Professeur David TOUGERON**

C'est pour moi un grand honneur de vous avoir comme président de ce jury. Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, d'y avoir apporté votre expérience dans les domaines de l'oncologie et de la recherche et de m'avoir guidé durant la recherche de sujet de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

### **A ma directrice de thèse, madame la Docteure Violaine RANDRIAN,**

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien, vos conseils précieux et votre patience tout au long de la réalisation de ce projet. Votre expertise et votre vision m'ont permis d'approfondir mes recherches. Grâce à vous, j'ai pu surmonter les défis et persévérer dans les moments de doute. Votre dévouement en tant que directrice de cette thèse a été essentiel pour l'achèvement de ce travail, et pour cela, je vous en serai éternellement reconnaissant.

### **Aux membres du jury, monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON**

Je vous remercie de prendre part à ce jury, d'y apporter votre regard et expérience sur mon travail, de votre accueil bienveillant au sein du service. Je vous remercie également pour votre enseignement de l'anatomie et cytologie pathologiques, pour votre aide, disponibilité et soutien durant tout mon internat. Merci pour votre bonne humeur. Veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

### **Aux membres du jury, madame La docteure Marie FLORES**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter votre expérience. Merci pour votre bienveillance, bonne humeur au sein du service, votre enseignement et confiance. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

**Au docteur Pierre-Henri,** merci d'avoir accepté de participer à ce projet et d'avoir fait la partie informatique sans laquelle ce projet n'aurait pas vu le jour. Veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

**Au Professeur TASU,** merci d'avoir accepté de participer à ce projet. Veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

Merci à Amina, ce fut un grand plaisir de travailler avec toi durant tout le long de ce projet.

Au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU de Poitiers :

Merci au Docteur Olivier RENAUD chef de service, d'avoir accepté de m'aider dans les demandes techniques et de m'avoir transmis votre savoir durant cet internat.

Merci à Kahina de m'avoir aidé à relire certaines lames.

Merci à Émilie, notre aide laboratoire qui m'a permis de faciliter le désarchivage des blocs et des lames.

Merci aux techniciennes du service d'avoir accepté de faire la partie technique et ce malgré le peu de temps qu'elles avaient.

A Céline, Caroline, Serge, Éric, merci de m'avoir transmis votre savoir durant cet internat. Ce fut un réel plaisir d'apprendre à vos côtés durant ces semestres.

Au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CH de La Rochelle :

A Marie-Luce, François, Alix, Mercédès, je vous remercie de votre enseignement.

Merci à l'équipe technique et aux secrétaires.

Au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHR de Niort :

Merci à Karine, Lumi, Raluca, Rony, pour votre enseignement et votre gentillesse. Merci aux techniciennes et secrétaires.

À l'ensemble de l'équipe médicale et technique du service de cancérologie biologique du CHU de Poitiers, merci, plus particulièrement à Claire pour son enseignement de la pathologie moléculaire.

Centre MEDIPATH Mougins :

Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir tant appris. C'était un semestre riche en expérience médicales et non médicales.

A mes anciens et co internes,

Merci à Sophie, Myriam, Auriane, Hugo, Yusuf, Brice, Mickael, Fatou, Pierre, Yvan, Agathe, Laurence, Baptiste, Damien, Guillaume, Paul. Ce fut un vrai plaisir de travailler avec vous.

A toute ma famille. En particulier à ma petite famille, ma moitié et femme de ma vie Dina et mon adorable petit ange Aria. A mes parents, beaux-parents, mes sœurs, mon beau-frère Samy, mon cousin Sofiane et tous mes amis, en particulier Justine.

## TABLES DES MATIERES

ABREVIATIONS .....	11
I. Généralités sur le cancer gastrique.....	12
A. Épidémiologie : .....	12
B. Facteurs de risques : .....	13
C. Classifications : .....	14
1. Classification de Lauren : .....	15
2. Classification de l'OMS 2019 : .....	15
3. Classifications moléculaires : .....	18
D. Principes de traitement : .....	19
1. La chirurgie : .....	19
2. La chimiothérapie : .....	20
3. Thérapies ciblées : .....	20
a) Traitement anti-HER2 : .....	21
b) Traitement anti-claudine 18.2 : .....	21
4. Autres thérapies ciblées : .....	21
II. Le biomarqueur PDL-1 et l'immunothérapie dans le cancer gastrique : .....	22
A. Le biomarqueur PD-L1 : .....	22
1. Mécanismes d'action : .....	22
2. Méthodes de détermination : .....	23
B. Immunothérapie : .....	30
1. Des résultats discordants de l'immunothérapie dans le cancer de l'estomac avancés : 31	
III. Les différents biomarqueurs actuels et d'avenir dans les cancers gastriques .....	32
A. Le biomarqueur HER2 : .....	32
1. Mécanisme d'action : .....	32
2. Méthodes de détermination : .....	32
3. Incidence thérapeutique : .....	33
B. Instabilité des séquences microsatellites : .....	34
1. Mécanisme d'action : .....	34
2. Méthodes de détermination : .....	35
3. Incidence thérapeutique : .....	36
C. Le biomarqueur Epstein Barr Virus : .....	36
1. Mécanisme d'action : .....	36
2. Méthode de détermination : .....	37
D. Les biomarqueurs d'avenir : .....	37
1. La claudine 18.2 : .....	37

2. Recherche de fusions de gènes NTRK.....	37
IV. Généralités sur l'intelligence artificielle en imagerie médicale : .....	39
A. Intelligence artificielle en anatomie pathologique : .....	39
B. Intelligence artificielle en radiologie : .....	40
1. La radiomique et ses applications : .....	40
2. Apprentissage profond – deep learning et ses applications : .....	42
<b>ETUDE PORTANT SUR LA PREDICTION DE L'EXPRESSION DE PD-L1 SUR SCANNER PRE-THERAPEUTIQUE DANS UNE COHORTE RETROSPECTIVE DE PATIENTS ATTEINTS D'ADENOCARCINOME GASTRIQUE AVANCE</b> .....	47
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	65
Annexes .....	77

## **ABBREVIATIONS :**

GC : Cancer gastrique  
OR : Odds Ratio  
H pylori : Helicobacter pylori  
JGCA : Japanese Gastric Cancer Association  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
TCGA : The Cancer Genome Atlas  
EBV : Epstein Barr Virus  
MSI : Microsatellite instability  
GS : Génome stable  
CIN : Chromosomal instability  
ACRG : Asian Cancer Research Group  
MSS : Microsatellite stable  
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2  
ANSM : Agence nationale de la sureté du médicament  
IHC : Immunohistochimie  
IHS : Hybridation in situ  
MLH1 MutL protein homolog 1  
PMS2 : postmeiotic segregation increased 2  
MSH6 : MutS homolog 6  
MSH2 : MutS homolog 2  
BRAF : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1  
FEVG : Fraction d'éjaculation du ventricule gauche  
GEJ : Gastric oeso-jonction  
CLDN 18.2 : Claudine 18.2  
EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor  
PD-L1 : Program Death Ligand  
CGA : Cancer gastric adenocarcinoma  
ICI : Inhibiteurs de checkpoint immunitaire  
CPS : Combined Positive Score  
TPS : Tumor proportion score  
TNM : Tumor/ Node/ Metastasis  
IT : Immunothérapie  
OS : Survie globale  
PFS : Survie sans progression  
LT : Lymphocytes T  
IL : Interleukines  
TILS : Lymphocytes infiltrants la tumeur  
TDM : Tomodensitométrie  
PCR : Polymerase chain reaction  
IA : Intelligence Artificielle  
CNN : Convolutional Neural Network  
DenseNet : Densely connected Convolutional Network  
SENet : Squeeze and Excitation Network

## I. Généralités sur le cancer gastrique

### A. Épidémiologie :

Le cancer gastrique (GC) est un problème de santé publique majeur dans le monde. Il est considéré comme le cinquième cancer le plus fréquent et la quatrième cause de décès chez les patients atteints de cancer dans le monde (1).

Au total, environ 1,1 million de nouveaux cas et 770 000 décès par cancer gastrique ont été estimés en 2020. Les taux d'incidence étaient en moyenne 2 fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes (15,8 et 7,0 pour 100 000, respectivement) avec des variations d'un continent à l'autre et d'un pays à l'autre.

En Europe, les taux d'incidence les plus élevés de cas de cancer ont été observés en Europe de l'Est pour les hommes et les femmes, avec des taux de 17,7 et 7,9 pour 100 000 respectivement. De plus, les taux de mortalité les plus élevés dans la même région concernaient également les hommes (13,1) et les femmes (5,1). (2)

En Asie, les taux d'incidence les plus élevés ont été observés en Asie de l'Est pour les hommes et les femmes, avec des taux de 32,5 et 13,2 respectivement pour 100 000. Les taux de mortalité les plus élevés dans cette région étaient également plus élevés pour les hommes (21,1) et les femmes (8,8). (2)

En Afrique, les taux d'incidence les plus élevés ont été observés en Afrique de l'Est pour les hommes et les femmes, avec des taux de 4,9 et 4,2 respectivement pour 100 000. Les taux de mortalité les plus élevés concernaient les hommes (4,3) et les femmes (3,7). (2)

En Amérique, les taux d'incidence les plus élevés ont été observés dans les Caraïbes pour les hommes et les femmes, avec des taux de 9 et 5 respectivement pour 100 000. Les taux de mortalité les plus élevés étaient de 7,3 pour les hommes et de 3,7 pour les femmes. (2)

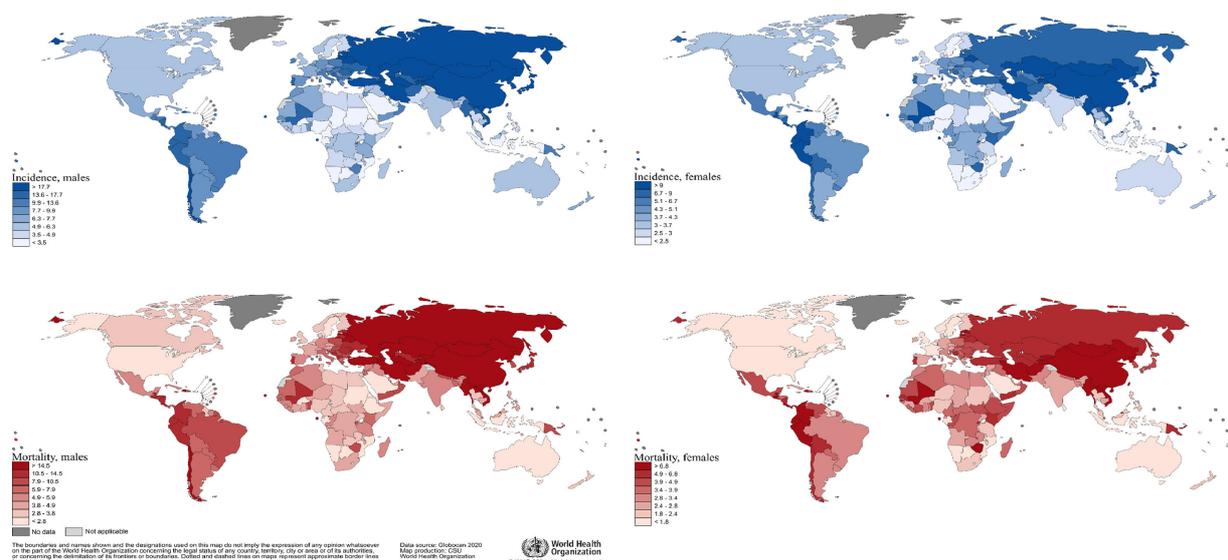


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer gastrique dans le monde (ajustés selon l'âge selon la population mondiale standard, pour 100 000) chez les hommes et les femmes en 2020. (2)

En France métropolitaine, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer gastrique en 2018 était de 6 557, dont 4 264 hommes et 2 293 femmes, et le nombre estimé de décès par cancer gastrique était de 4 272, dont 2 794 hommes et 1 478 femmes. En termes d'incidence, le

cancer gastrique se classe au cinquième rang des cancers en France et au deuxième rang derrière le cancer colorectal parmi les cancers du tube digestif (3). La France a l'un des taux de mortalité par cancer gastrique les plus bas au monde, avec l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et l'Océanie (4). Cependant, malgré quelques progrès dans le traitement du cancer gastrique, son pronostic reste sombre(5,6).

	Homme	Femme	Ensemble
Nombre de cas	6 588	3 610	10 198
Nombre de décès à 5 ans	4 995	2 571	7 566
Age médian au diagnostic (percentiles 5 et 95), en années	72 (49-88)	77 (46-92)	74 (48-90)

Tableau 1 : Descriptif des données analysées (tous registres) (7).

Le pronostic du cancer gastrique en France reste mauvais, avec des estimations de survie nette standardisées de 60 % et 30 % à 1 et 5 ans après le diagnostic, respectivement, et qui sont systématiquement plus élevées chez les femmes que chez les hommes. La survie observée et la survie nette à 5 ans après le diagnostic sont similaires (23 % et 27 %, respectivement). Le taux net de survie diminue avec l'âge au moment du diagnostic chez les hommes comme chez les femmes, passant de 36 % à 24 % à 5 ans de 50 à 80 ans (7).

	1 an			5 ans		
	Homme	Femme	Ensemble	Homme	Femme	Ensemble
Survie observée	54 [53 ; 55]	54 [53 ; 56]	54 [53 ; 55]	22 [21 ; 23]	26 [25 ; 28]	23 [23 ; 24]
Survie nette	56 [55 ; 57]	56 [54 ; 57]	56 [55 ; 57]	25 [24 ; 27]	30 [29 ; 32]	27 [26 ; 28]
Survie nette standardisée	58 [57 ; 60]	62 [61 ; 64]	60 [59 ; 61]	27 [26 ; 29]	35 [33 ; 37]	30 [29 ; 31]
Survie nette par âge						
50 ans	67 [64 ; 69]	72 [69 ; 75]	69 [67 ; 70]	33 [30 ; 35]	43 [39 ; 46]	36 [34 ; 38]
60 ans	65 [63 ; 67]	71 [68 ; 74]	67 [65 ; 68]	31 [29 ; 33]	40 [37 ; 44]	33 [31 ; 35]
70 ans	62 [60 ; 63]	67 [64 ; 69]	63 [62 ; 65]	30 [28 ; 32]	38 [35 ; 41]	32 [31 ; 34]
80 ans	50 [48 ; 52]	54 [52 ; 57]	52 [50 ; 53]	21 [19 ; 23]	29 [27 ; 32]	24 [23 ; 26]

Tableau 2 : Survie observée nette, nette standardisée et nette par âge à 1 an et 5 ans (en %) et intervalle de confiance à 95% (7).

## B. Facteurs de risques :

Une méta-analyse conduite par Poorolajal et son équipe a évalué 33 831 063 participants issus de 232 études, en utilisant des rapports de cotes ajustés ou des données de risque relatif ajusté pour chaque groupe. Les résultats ont été présentés dans le Tableau suivant 3 :

Risk factors	Asia	Latin America	Africa	United States	Caucasian
<i>Helicobacter pylori</i> Infection	2.68 [2.23, 3.22]	2.77 [1.21, 6.31]	4.08 [2.10, 7.94] **	2.13 [1.53, 2.97]	2.38 [2.23, 3.22]
Current cigarette smoking	1.70 [1.52, 1.91]	1.68 [1.33, 2.12]		1.53 [1.19, 1.96]	1.46 [1.23, 1.74]
Former cigarette smokers	1.67 [1.39, 2.00]	1.17 [0.90, 1.54]		1.47 [1.24, 1.75]	1.33 [1.09, 1.62]
Current alcohol consumption	1.20 [1.08, 1.34]	1.64 [1.25, 2.16]	3.24 [1.22, 8.59] *	0.96 [0.72, 1.27]	1.07 [0.92, 1.25]
Former alcohol drinking	1.91 [1.52, 2.40]	3.64 [2.61, 5.20] **		0.87 [0.66, 1.16] *	0.66 [0.41, 1.06] *
Body mass index	0.78 [0.57, 1.07]			1.06 [0.88, 1.27] **	0.97 [0.72, 1.33]
Sufficient physical activity	0.62 [0.39, 1.00] *			0.67 [0.28, 1.61] *	0.87 [0.70, 1.07]
fruit intake ≥ 3 times/wk	0.63 [0.47, 0.84]	0.58 [0.38, 0.89]			0.68 [0.57, 0.80]
Fruit intake	0.66 [0.56, 0.78]	0.46 [0.39, 0.54]	0.17 [0.09, 0.32] *		0.48 [0.32, 0.71]
Vegetable intake ≥ 3 times/wk	0.68 [0.47, 1.00]	0.75 [0.50, 1.11]			0.59 [0.42, 0.82]
Vegetable intake	0.59 [0.45, 0.77]	0.62 [0.39, 0.98]	0.31 [0.17, 0.57] *		0.96 [0.46, 2.00]
Pickled vegetable intake	1.27 [1.10, 1.46]	2.18 [1.29, 3.71] *			0.62 [0.32, 1.21] *
Drinking black tea	0.99 [0.82, 1.18]		1.35 [0.26, 6.83] **		0.89 [0.70, 1.14]
Drinking green tea	0.88 [0.80, 0.98]				0.80 [0.56, 1.15] *
Drinking coffee	0.90 [0.79, 1.02]	1.69 [0.93, 3.06] *	0.46 [0.19, 1.12] *	1.04 [0.64, 1.71] *	1.07 [0.94, 1.21]
Fish intake ≥ 1 times/wk	0.59 [0.38, 0.91]	0.91 [0.51, 1.62]	0.33 [0.18, 0.61] *		1.00 [0.66, 1.53]
Red meat intake ≥ 4 times/wk	1.08 [0.40, 2.96]	1.50 [1.03, 2.20]			1.36 [0.59, 3.15] **

Tableau 3 : Analyse de facteurs de risques du cancer gastrique dans différentes groupes géographiques. Analysis of influence of several risk factors in gastric cancer in several geographical groups (8). Codes couleurs : Vert, facteur protecteur; rouge, facteur de risque; blanc, facteur de risque non significatif; Gris, données non analysables. \*, data provenant d'une étude; \*\*data provenant de deux études.

Comme illustré sur le tableau précédent, les principaux facteurs de risque sont différents selon la région de population concerné.

Le principal facteur de risque pour le cancer gastrique dans la population caucasienne est l'infection à *H. pylori*, avec un Odds Ratio (OR) de 2,38. Ensuite, le tabagisme actif présente un OR de 1,46, suivi du tabagisme ancien avec un OR de 1,33. En ce qui concerne la consommation d'alcool, une consommation courante présente un OR de 1,07. D'autre part, la consommation de fruits a été identifiée comme un facteur de protection avec un OR de 0,48.

Les principaux facteurs de risque pour le cancer gastrique dans la population asiatique sont l'infection à *H. pylori* avec un OR de 2,68, suivi de la consommation ancienne d'alcool avec un OR de 1,91, et du tabagisme actif avec un OR de 1,70, ou ancien avec un OR de 1,67. En revanche, les facteurs de protection les plus forts pour cette population sont la consommation de poisson, de légumes et de fruits. Il est également important de noter que la consommation de légumes marinés à haute teneur en sel est un facteur de risque connu dans ce groupe ethnique.

La forte consommation d'alcool est le principal facteur de risque pour le cancer gastrique dans la population latino-américaine, avec un OR de 3,64. Ensuite, l'infection à *H. pylori* présente un OR de 2,77, suivi du tabagisme actif avec un OR de 1,68. Enfin, la consommation de légumes marinés est un autre facteur de risque élevé dans ce groupe.

Les facteurs de risque pour le cancer gastrique dans la population américaine incluent l'infection à *H. pylori* avec un OR de 2,13, le tabagisme actif avec un OR de 1,53, et le tabagisme dans le passé avec un OR de 1,47. Cependant, la consommation d'alcool n'a pas montré une augmentation significative du risque de cancer gastrique dans cette population.

Les principaux facteurs de risque pour le cancer gastrique dans la population africaine sont l'infection à *H. pylori* avec un OR de 4,08, et la consommation chronique d'alcool avec un OR de 3,24. D'autre part, la forte consommation de fruits présente un OR de protection remarquable de 0,17, tout comme la consommation de légumes avec un OR de 0,31, de poisson avec un OR de 0,33, et de café avec un OR de 0,46.

### C. Classifications :

L'adénocarcinome gastrique est le type histologique le plus fréquent (environ 95 %) de toutes les tumeurs malignes de l'estomac.

Plusieurs classifications ont été utilisées pour caractériser les cancers gastriques sur le plan histologique, notamment les classifications de Lauren, de Nakamura, de la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA), de l'OMS et de Ming (Tableaux 4) (9–15).

Pour les adénocarcinomes gastriques, la classification de Lauren est largement utilisée car elle offre une catégorisation simplifiée des types courants de carcinome gastrique par rapport à la classification de l'OMS. Toutefois, elle ne prend pas en compte certains sous-types histologiques rares. Afin d'assurer la cohérence des comptes-rendus anatomo-pathologiques, il est recommandé d'utiliser la classification histologique de l'OMS.

## 1. Classification de Lauren :

Elle divise les adénocarcinomes gastriques en deux sous-types histologiques : le sous-type intestinal et le sous-type diffus. Les carcinomes gastriques qui ne correspondent à aucun de ces deux types sont catégorisés comme étant mixtes ou indéterminés. Cette classification permet une meilleure estimation du pronostic, car l'adénocarcinome de type diffus est associé à un pronostic moins favorable que l'adénocarcinome de type intestinal (16). Aussi, il a été récemment démontré que la diminution de l'incidence du cancer gastrique est spécifique au sous-type intestinal, tandis que le sous-type diffus augmente progressivement (17).

- Le sous-type intestinal est le plus fréquent (environ 80% des cas), se développe lentement en formant des glandes. Il est souvent localisé à la partie distale de l'estomac et touche d'avantage les personnes âgées et de sexe masculin (18). Et il est habituellement associé à une infection par *Helicobacter pylori*(19). Les cancers gastriques intégrant le syndrome de Lynch sont souvent de type intestinal.



Figure 2 : montrant une photo macroscopique d'un cancer gastrique de sous-type intestinal(20).

- Le sous-type diffus, (environ 15% des cas) également appelé linite gastrique, est caractérisé par des cellules peu différenciées qui se dispersent de manière diffuse dans l'estomac. Il est plus agressif que le sous-type intestinal. Il se situe généralement dans la partie proximale de l'estomac, affecte autant les sexes masculin et féminin et survient chez des personnes jeunes et du groupe sanguin A (18,21,22).

- Le sous-type mixte (environ 5% des cas), consiste en un mélange de différents types d'adénocarcinome gastrique, avec environ 50% de chaque sous-type.

## 2. Classification de l'OMS 2019 :

Cette classification est plus détaillée que la classification de Lauren. Elle divise le cancer gastrique en 5 principaux sous-types :

- Adénocarcinome tubuleux reste le plus fréquent : composé de petits tubes (tubules) ramifiés et de différents diamètres.

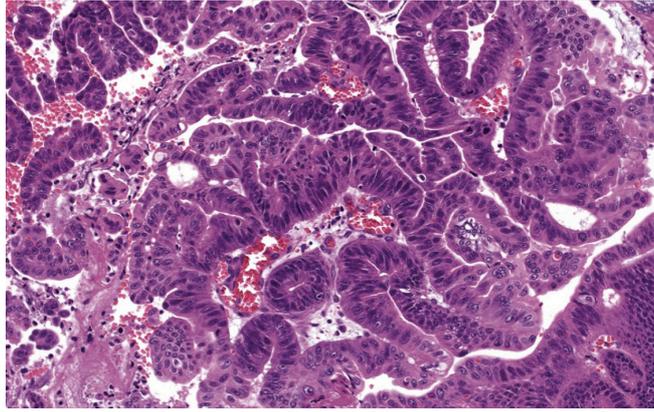


Figure 3 : montrant l'image histologique d'un adénocarcinome tubuleux(20).

- Adénocarcinome papillaire : croît hors de la paroi gastrique et comporte des excroissances en doigts de gant pointant vers l'intérieur de la cavité de l'estomac. Ces cellules ont habituellement l'apparence et le comportement de cellules normales.

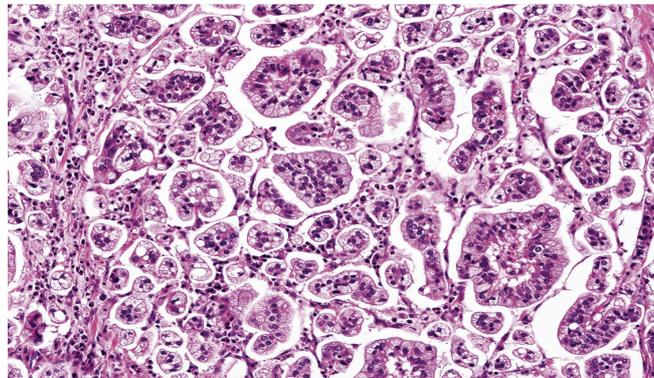


Figure 4 : montrant l'image histologique d'un adénocarcinome micropapillaire (20).

- Adénocarcinome mucineux (>50 % colloïde muqueux) : est constitué principalement de mucine, entourant les cellules cancéreuses.

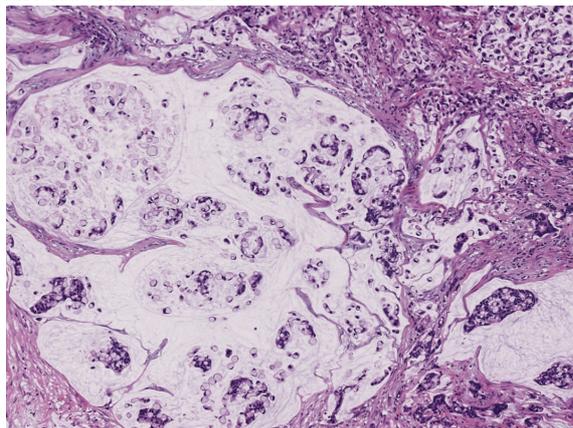


Figure 5 : montrant l'image histologique d'un adénocarcinome mucineux (20).

- Adénocarcinome à cellules indépendantes (>50 % de cellules en bague à chaton/peu cohésives ou isolées) : Ce sous-type présente les cellules cancéreuses regroupées en paquets. D'un point de vue histologique ce sous-type ressemble au sous-type diffus de la classification de Lauren.

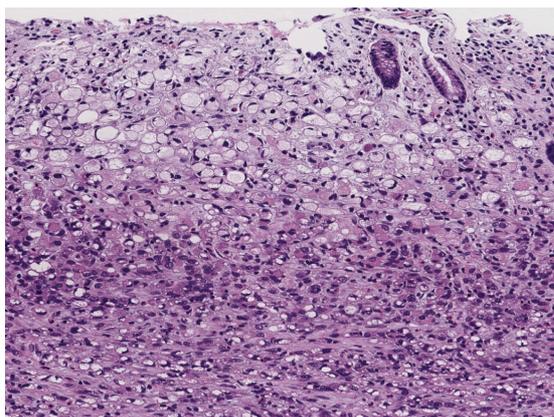


Figure 6 : montrant l'image histologique d'un adénocarcinome à cellules indépendantes (20).

- Adénocarcinomes mixtes – Composés de cellules en bague à chaton/peu cohésives et d'un ou plusieurs autres sous-types histologiques distincts tels que le carcinome tubulaire/papillaire.

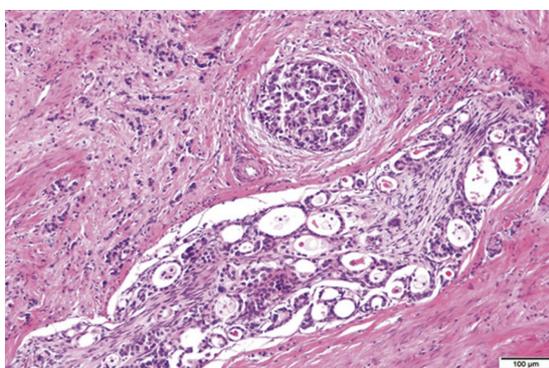


Figure 7 : montrant l'image histologique d'un adénocarcinome mixte (20).

Lauren (1965)	Nakamura (1968)	JGCA (2017)	OMS (2019)
Intestinal	Différencié	- Papillaire - Tubulaire 1, bien différencié - Tubulaire 2, moyennement différencié	- Papillaire - Tubulaire, bien différencié - Tubulaire, moyennement différencié
Indéterminé	Indifférencié	- Faiblement différencié (type solide)	- Tubulaire (solide), faiblement différencié
Diffus	Indifférencié	- Cellules en bague à chaton - Faiblement différencié (type non-solide)	- Peu cohésive, cellules en bague à chaton - Peu cohésive, autres types de cellules
Intestinal/ Diffus/indéterminé	Différencié/ Indifférencié	- Mucineux	- Mucineux
Mixte		- Description selon la proportion	- Mixte

Tableau 4 : Comparaison des classifications histologiques du cancer gastrique selon Lauren, Nakamura, la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) et l'OMS (Cisto et al., 2018; Gullo et al., 2018; Japanese Gastric Cancer Association, 2017; Lauren, 1965; Lokuhetty et al., 2019; Ming, 1977; Nakamura et al., 1968 et Classification de l'OMS 2019)(23).

### 3. Classifications moléculaires :

- Classification du projet The Cancer Genome Atlas (TCGA) : Ce projet (TCGA) a mené une analyse moléculaire complète qui a permis de classer le cancer gastrique en 4 sous-types, appelée classification TCGA (Tableau 5) :

- Les tumeurs infectées par l'EBV (EBV+).
- Les tumeurs à forte instabilité des microsatellites (MSI).
- Les tumeurs génomiquement stables (GS).
- Les tumeurs chromosomiquement instables (CIN).

Toutefois, les données de cette classification ne contenaient pas de données cliniques, ce qui a empêché d'établir clairement la signification pronostique des différents sous-types moléculaires proposés par la TCGA

	EBV+	MSI	GS	CIN
Fréquence	9%	22 %	20 %	50 %
Démographie	Homme > Femme, Patients jeunes	Patients âgés	Patients jeunes	Homme > Femme
Histologie	Sous-type intestinal	Sous-type intestinal (60 %)	Sous-type diffus (80 %)	Sous-type intestinal
Anatomie	Fundus ou corps	Absence de données	Absence de données	JGE / cardia (65)
Altération moléculaire	Méthylation de l'ADN importante (CDKN2A, etc.) Mutations de P13KCA, ARIDIA, etc. Amplification de JAK2, PD-LI, PD-L2 Activation des voies de signalisation immunitaire	Charge mutationnelle élevée (TP53, ARIDIA, KRAS, PIK3CA, ALK, PTEN, ERBB3, etc.) Amplification de PD-LI Méthylation de MLHI Activation des voies de signalisation mitotique	Charge mutationnelle basse Mutation de CDHI, ARIDIA, RHOA, etc. Perte de l'adhésion cellulaire, de l'angiogenèse, etc.	Délétion CDHI, Rb, etc. Mutation de TP53 Amplification de RTK, KRAS, CCND1, PD-L2, PBKCA, MYC etc. Activation des voies de signalisation RAS, et de l'évasion immunitaire
Caractéristiques cliniques / Pronostic	Meilleur pronostic PD-LI ↑, Immunogénicité ↑	Pronostic intermédiaire PD-LI ↑, Immunogénicité ↑	Mauvais pronostic PD-LI ↓, Immunogénicité ↓	Pronostic intermédiaire Taux de rechute intermédiaire PD-LI ↓, Immunogénicité ↓

Tableau 5 : La classification du projet The Cancer Genome Atlas et ses différentes caractéristiques (TCGA) (23).

CIN; Chromosomal Instability, EMT; Epithelial-Mesenchymal Transition, JGE; Jonction Gastro-Œsophagienne, GS Genome Stable, MSS; Microsatellite Stable, MSI; Microsatellite Instability ; RTK: Receptor Tyrosine Kinase ; PD-L2: Programmed Cell Death Ligand 2;PBKCA: Protein Kinase C Alpha ;MYC: Myelocytomatosis Oncogene; CDHI Mutation: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Mutation ; ARIDIA: AT-Rich Interaction Domain 1A ; RHOA: Ras Homolog Family Member A ; TP53: Tumor Protein 53; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog; ERBB3: Receptor Tyrosine-Protein Kinase ErbB-3;CDHI Deletion: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Deletion; Rb: Retinoblastoma Protein; CDKN2A: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A; P13KCA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha;JAK2: Janus Kinase 2.

#### - Classification de l'Asian Cancer Research Group (ACRG) :

Cette classification a permis d'établir quatre sous-types moléculaires également mais différents de la précédente (Tableau 6) :

- Les tumeurs stables au niveau des microsatellites avec un TP53 intact (MSS/TP53+).
- Les tumeurs à forte instabilité des microsatellites (MSI-high).
- Les tumeurs stables au niveau des microsatellites et exprimant des signatures de transition épithéliale-mésenchymateuse (MSS/EMT).
- Les tumeurs stables au niveau des microsatellites avec mutations du TP53 (MSS/TP53-).

	MSS/TP53+	MSI-high	MSS/EMT	MSS/TP53-
Fréquence	26 %	23 %	15 %	36 %
Démographie	Homme > Femme	Absence de données	Patients jeunes	Homme > Femme
Histologie	Sous-type intestinal	Sous-type intestinal (>60 %)	Sous-type diffus ('80 %)	Sous-type intestinal
Anatomie	Absence de données	Absence de données	Absence de données	Absence de données
Altération moléculaire	Mutations fréquentes de ARIDIA, PIK3CA, SMAD4, APC etc. Amplification CCNE1 TP53 intact	Charge mutationnelle élevée (ARIDIA, KRAS, PIK3CA, ALK, PTEN, voie mTOR, etc.) Amplification de PD-L1 Infiltration par des Lymphocytes T Méthylation de MLH1	Charge mutationnelle basse Mutation de CDHI, ARIDIA, etc. Perte de l'adhésion cellulaire, de l'angiogenèse, etc.	Mutations des gènes TP53 et RHOA fréquentes Amplification de RTK, HER2, EGFR, CCNE1, CCND1, GATA6 et MYC
Caractéristiques cliniques / Pronostic	Pronostic intermédiaire Taux de rechute intermédiaire EBV+ (66%)	Meilleurs pronostics Taux de rechute le plus bas Diagnostic précoce, au stade localisé	Mauvais pronostic Taux de rechute le plus haut Diagnostic tardif, au stade localement avancé/métastatique	Pronostic intermédiaire Taux de rechute intermédiaire

Tableau 6 : La classification The Asian Cancer Research Group et ses différents caractéristiques (ARCC) (23).

CIN; chromosomal instability, EMT; epithelial-mesenchymal transition, JGE; Jonction gastro-œsophagienne, GS; genome stable, MSS; microsatellite stable, MSI; microsatellite instability. Chaque sous-type moléculaire dans chacune des deux classifications présentées ci-dessus porte une couleur. Au niveau des classifications TCGA et ACRG, les sous-types moléculaires ayant la même couleur sont comparables en termes de caractéristiques. RTK: Receptor Tyrosine Kinase ; PD-L2: Programmed Cell Death Ligand 2;PBKCA: Protein Kinase C Alpha ;MYC: Myelocytomatosis Oncogene; CDHI Mutation: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Mutation ; ARIDIA: AT-Rich Interaction Domain 1A ; RHOA: Ras Homolog Family Member A ; TP53: Tumor Protein 53; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase PTEN: Phosphatase and Tensin Homolog; ERBB3: Receptor Tyrosine-Protein Kinase ErbB-3;CDHI Deletion: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Deletion; Rb: Retinoblastoma Protein; CDKN2A: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A; P13KCA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha;JAK2: Janus Kinase 2.

## D. Principes de traitement :

Le traitement du GC a connu des avancées spectaculaires au cours des dernières années, surtout avec l'arrivée de l'immunothérapie et il est différent selon le stade et les caractéristiques de la tumeur, ainsi que les caractéristiques individuelles du patient.

### 1. La chirurgie :

La chirurgie est un traitement validé des cancers gastriques non métastatiques. Il existe différentes modalités chirurgicales, telles que la résection par endoscopie pour les tumeurs superficielle pour les stades T1aN0M0, ou l'ablation chirurgicale par laparoscopie ou laparotomie pour les tumeurs plus importantes.

La chirurgie laparoscopique présente l'avantage potentiel de réduire la morbidité post-opératoire et la durée d'hospitalisation avec un curage ganglionnaire et un taux de résection complète comparables à la laparotomie. Le traitement chirurgical peut être palliatif lorsque la tumeur est au stade avancé, voire métastatique, et en cas de complications de type hémorragie ou occlusion. Néanmoins, il a été démontré que la chirurgie seule sans traitement péri-opératoire est liée à un taux de récurrence élevé, d'où l'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante ou de radio-chimiothérapie post-chirurgicale(24).

## 2. La chimiothérapie :

La chimiothérapie est le principal traitement pour le cancer gastrique de stade avancé ou récidivant. Elle peut être administrée avant ou après la chirurgie et peut être utilisée en association avec d'autres traitements.

Il existe de nombreuses molécules telles que les platines (cisplatine et oxaliplatine), les fluoropyrimidines (5-fluorouracile, S-1 et capécitabine), l'irinotécan et les taxanes (docétaxel et paclitaxel). Ces dernières sont souvent administrées en première ligne selon différents protocoles (25) :

Les protocoles de bi-chimiothérapie utilisant des fluoropyrimidines et des sels de platine sont considérés comme des standards thérapeutiques. Des essais ont démontré une équivalence d'efficacité entre le 5FU et la capécitabine, ainsi qu'entre le cisplatine et l'oxaliplatine (26,27). Chez les patients âgés, l'oxaliplatine semble mieux toléré que le cisplatine et peut être associé à une meilleure survie (27).

Les protocoles de tri-chimiothérapie à base d'anthracycline a été utilisée historiquement comme traitement standard, mais son intérêt n'a jamais été réellement démontré. La place des anthracyclines reste donc controversée. Une étude récente a montré que le protocole XELOX était non inférieur à l'EOX en termes d'efficacité, avec un meilleur profil de tolérance et de qualité de vie (28).

Une tri-chimiothérapie à base de taxane, combinant le cisplatine, le 5FU et le docetaxel a été validée dans un essai de phase III, mais sa toxicité limite son utilisation en pratique clinique(29). Également, l'utilisation de l'oxaliplatine en remplacement du cisplatine ont montré une efficacité équivalente avec une toxicité réduite(29).

A noter qu'un essai de phase III, évaluant le Folfox seul ou avec Docétaxel (TFox) en 1ère ligne de chimiothérapie des adénocarcinomes oeso-gastriques localement avancés ou métastatiques est en cours (Étude GASTFOX – PRODIGE 51).

## 3. Thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées représentent une classe de médicaments anticancéreux qui se distinguent par leur capacité à spécifiquement cibler des molécules ou des protéines spécifiques impliquées dans la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. Contrairement à la chimiothérapie traditionnelle, qui peut également affecter les cellules saines en raison de son action non spécifique, les thérapies ciblées offrent l'avantage de limiter les dommages aux cellules normales, réduisant ainsi les effets secondaires indésirables. La caractérisation complète du profil moléculaire et de l'environnement immunitaire des tumeurs gastriques a permis aux chercheurs d'identifier des biomarqueurs prometteurs pour le traitement du cancer de l'estomac.

a) *Traitement anti-HER2 :*

L'un de ces biomarqueurs importants est le récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), une protéine qui régule la prolifération cellulaire (détaillée dans le chapitre 2).

L'étude de phase III ToGA a démontré que l'ajout du trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal ciblant HER2, à une bi-chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) plus cisplatine était associé à une augmentation de la survie globale chez les patients atteints d'une tumeur HER2 positive (IHC3+ ou hybridation in situ HIS+). En effet, il est important de noter que le trastuzumab est cardiotoxique, et par conséquent, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommande de surveiller la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échographie ou scintigraphie tous les 3 mois chez les patients traités avec trastuzumab (30).

D'autres thérapies ciblant HER2 ont été évaluées dans des essais de phase III, mais n'ont pas montré d'augmentation significative de la survie. Par exemple, le lapatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase anti-HER1 et HER2, a été testé en combinaison avec le XELOX et n'a pas démontré de bénéfice en termes de survie (31). De même, le pertuzumab, un anticorps monoclonal anti-HER2, a été évalué en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie, mais n'a pas conduit à une augmentation significative de la survie (32).

b) *Traitement anti-claudine 18.2 :*

La claudine 18.2 est un biomarqueur découvert récemment (détaillée dans chapitre 2), pour lequel une thérapie ciblée est déjà validé par l'étude SPOTLIGHT. Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, et menée sur des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (GEJ) localement avancé non résecable ou métastatique, et dont les tumeurs étaient positives pour CLDN18.2 et HER2 négatif.

Elle a démontré que le zolbetuximab, un anticorps monoclonal ciblant l'isoforme 2 de la claudine-18 (CLDN18.2), a significativement prolongé la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS). Cette amélioration a été observée lorsque le zolbetuximab était administré en association avec la chimiothérapie mFOLFOX6, par rapport à un placebo plus mFOLFOX6(32).

4. *Autres thérapies ciblées :*

L'ajout d'un anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) ou d'un anti-angiogénique (bévaccizumab ou ramucirumab) à une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine ne montre pas d'amélioration significative de la survie des patients (25).

En plus de ces différents traitements cités précédemment, et grâce aux deux chercheurs James P. Allison, PhD du MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas et au Dr Tasuku Honjo de l'Université de Kyoto au Japon (Prix Nobel de de physiologie ou de médecine 2018), nous avons pu observer un changement de paradigme dans le traitement du cancer. Nous sommes passés d'un paradigme historique qui consistait à cibler les cellules tumorales à un nouveau paradigme qui vise à cibler les cellules immunitaires par l'immunothérapie et qui sera détaillée dans le chapitre à venir.

## II. Le biomarqueur PDL-1 et l'immunothérapie dans le cancer gastrique :

### A. Le biomarqueur PD-L1 :

La prise en charge des cancers oeso-gastriques a connu récemment une révolution thérapeutique grâce aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI), également connus sous le nom d'immune checkpoint inhibitors en anglais (33). Ces traitements ont été utilisés avec succès en association à la chimiothérapie dans la prise en charge des cancers oeso-gastriques localement avancés ou métastatiques, et plusieurs essais thérapeutiques ont été déterminants pour leur adoption(34–36). Ces derniers ont été réalisés en utilisant des tests compagnons qui permettent de détecter le niveau d'expression en immunohistochimie de PD-L1 dans la tumeur.

#### 1. Mécanismes d'action :

Il existe des mécanismes de contrôle de la réponse immunitaire T qui permettent d'éviter les réactions auto-immunes, lors desquelles les lymphocytes attaquent les cellules saines du corps. Les points de contrôle immunitaire sont des protéines membranaires qui font partie de ces mécanismes de contrôle. Parmi eux, PD1 et son ligand PD-L1 sont largement étudiés. Les cellules tumorales expriment des néo antigènes tumoraux qui devraient normalement déclencher une réponse immunitaire antitumorale aboutissant à leur destruction. Cependant, les cellules tumorales sont capables d'utiliser l'expression des points de contrôle immunitaires pour inhiber la réponse immunitaire T antitumorale, assurant ainsi leur survie.

La découverte de ce processus a conduit au développement des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI) qui ont montré des résultats spectaculaires dans plusieurs types de tumeurs malignes. PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales et les cellules immunitaires, tandis que PD-1 est présent sur de nombreuses cellules immunitaires, y compris les cellules LT (CD4 et CD8), les cellules régulatrices LT, les lymphocytes B, les cellules NK, les cellules dendritiques et les monocytes (37,38). Ce récepteur PD-1 agit en périphérie et son expression augmente sur les cellules LT activées en cas d'exposition antigénique prolongée et en présence de cytokines stimulatrices de l'immunité (IL2, IL7). Cela permet de limiter l'activation des lymphocytes et d'éviter une réponse immunitaire excessive (39,40).

Le récepteur PD-1 a deux ligands connus : PD-L1 (ou B7.H1 ou CD274) et PD-L2 (ou B7-DC ou CD273). Le PD-L1 est une glycoprotéine rarement exprimée dans les tissus sains, mais est présent sur de nombreuses cellules tumorales et immunitaires dans le microenvironnement tumoral ou dans les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILS) (41,42). PD-L2 est exprimé sur les macrophages et les cellules dendritiques et participe à la tolérance pulmonaire, mais est peu exprimé dans les tumeurs.

Le couple PD-1/PD-L1 est responsable de la transmission d'un signal inhibiteur qui bloque la cascade de signalisation normale en aval du TCR lors de l'activation du lymphocyte et empêche les mécanismes lymphocytaires tels que la migration, la prolifération, la sécrétion de médiateurs cytotoxiques et la destruction des cellules tumorales. Il en résulte une anergie et une apoptose des lymphocytes T (43).

Les ICI anti-PD-1 et anti-PD-L1 permettent de restaurer la réponse immunitaire antitumorale en bloquant l'interaction entre PD-1 et PD-L1.

Dans le cas des cancers gastriques, l'efficacité des ICI dépend de l'expression de PD-L1 par la tumeur. En effet, dans tous les cas, la surexpression de PD-L1 par la tumeur est responsable d'une évasion immunitaire, et cette surexpression permet, en théorie, de déterminer les patients qui pourraient bénéficier des ICI.

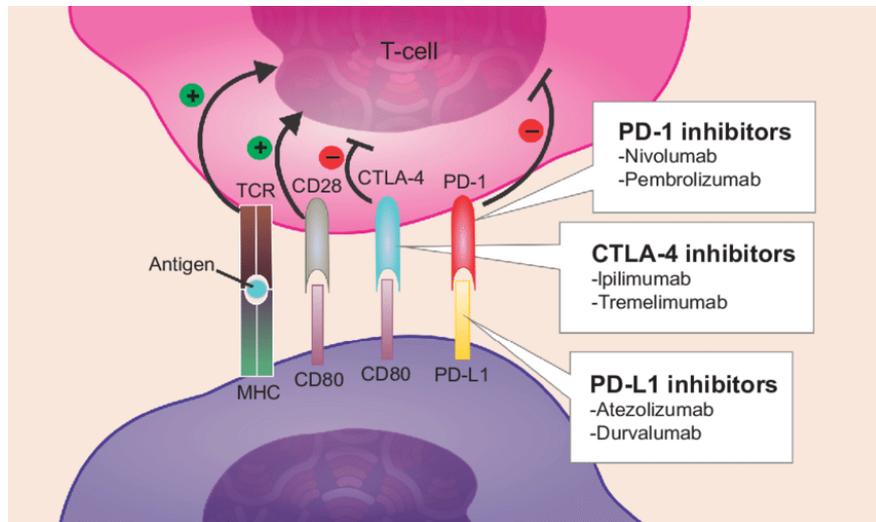


Figure 8 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires(44)

## 2. Méthodes de détermination :

Le niveau d'expression de PD-L1 est déterminé par immunohistochimie à l'aide d'un anticorps ciblant PD-L1 et permettant de calculer un score qui, dans le cadre du cancer oesogastrique, est le CPS ou (*Combined positive score*).

Ce score intègre la positivité des cellules tumorales mais aussi des cellules immunitaires lymphocytaires et macrophagique. Il est déterminé selon une formule spécifique qui est la suivante (45) :

$$\text{CPS} = \frac{\text{Nombre de cellules exprimant PD - L1}}{\text{Nombre de cellules tumorales viables}} \times 100$$

*(Cellules tumorales et cellules immunitaires)*

Le CPS (Combined Positive Score) correspond à une valeur numérique absolue qui ne peut dépasser arbitrairement 100, même si théoriquement cette valeur peut être dépassée. Lorsque l'expression de PD-L1 est hétérogène, on calcule une moyenne pondérée des CPS en évaluant l'ensemble de la surface tumorale viable. De même, si plusieurs biopsies sont disponibles pour le même site tumoral, l'ensemble des échantillons doit être pris en compte(46). Dans tous les cas, il est nécessaire d'évaluer l'ensemble de la surface tumorale pour établir un Score CPS.

Ci-joint une méthode explicative du calcul du CPS en pratique (45) :

## Calcul du CPS en pratique : les cellules PD-L1+ sont isolées dans une petite zone de l'échantillon

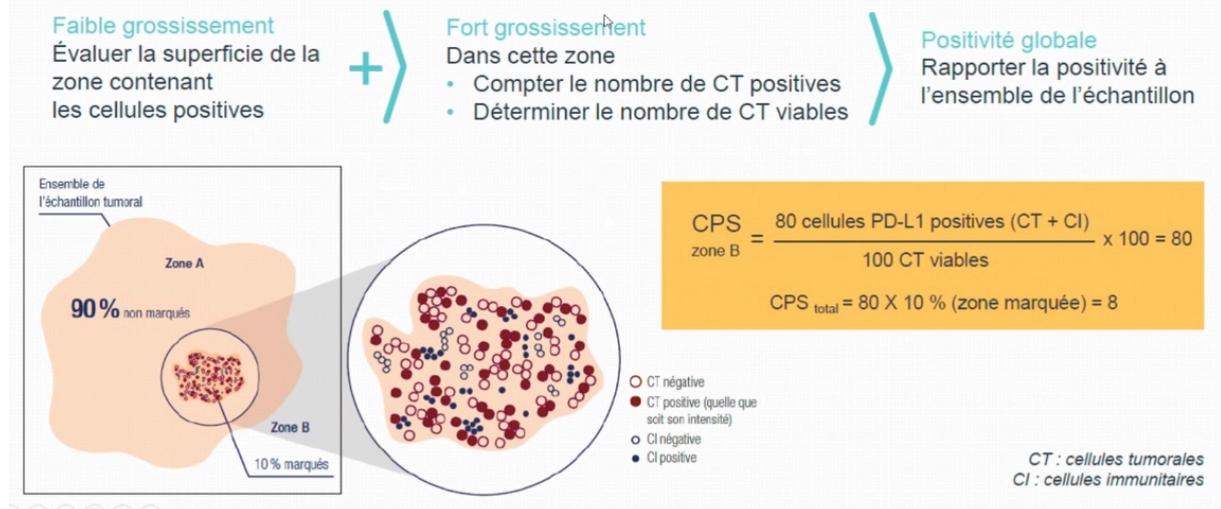
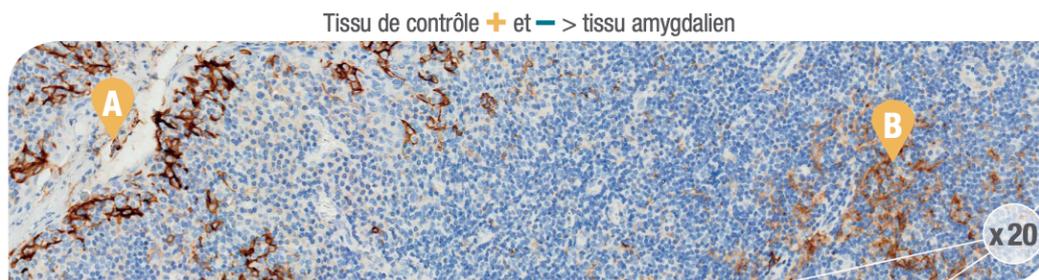


Figure 9 : Méthode de calcul du score CPS en pratique(45).

Le testing PD-L1 doit idéalement être réalisé sur des tissus fixés dans du formol tamponné à 10% pendant une durée de 12 à 72 heures, avec un délai de fixation n'excédant pas une heure. Le testing PD-L1 sur des tissus décalcifiés n'a pas été validé. Si plusieurs échantillons sont disponibles, le testing devrait être réalisé sur le prélèvement le plus récent, et il est recommandé d'utiliser des lames blanches fraîchement coupées, (coupées depuis moins de 4 mois) (45,46).

Avant de lire chaque cas, il est essentiel de réaliser un contrôle qualité de l'évaluation du CPS.

Pour déterminer le CPS, il est requis que 100 cellules tumorales viables soient présentes sur la coupe tissulaire à évaluer. Ensuite, il faut vérifier l'expression de PD-L1 au niveau des témoins externes positifs (lignées cellulaires exprimant PD-L1 ou tissu amygdalien) et négatifs (contrôle isotype). Une fois ces étapes de contrôle effectuées, le CPS peut être déterminé.



- **Marquage membranaire et/ou cytoplasmique** (selon le type cellulaire) et de différentes intensités.
- Faible bruit de fond.
- Forte coloration de l'épithélium cryptique. **A**
- Coloration faible à modérée des macrophages folliculaires des centres germinatifs. **B**
- Absence de marquage de l'endothélium, des fibroblastes et de l'épithélium de surface.

Figure 10 : exemple de témoin externe positif (tissu amygdalien) (47).

**Marquage :** Différentes topographies de marquage de PD-L1 peuvent être observées, soit diffuses, soit focales. Un marquage diffus peut refléter une expression constitutive de PD-L1 due à une voie de signalisation oncogénique et est moins souvent associé à un infiltrat inflammatoire. En revanche, un marquage focal peut résulter d'une réaction immunitaire induisant l'expression de PD-L1 en réponse à un infiltrat lymphocytaire producteur de cytokines, ce qui pourrait avoir une meilleure valeur prédictive.

**Cellules marquées :** Lors de la détection en immunohistochimie (IHC), il est essentiel de déterminer quelles cellules doivent être prises en compte pour l'évaluation de l'expression de PD-L1. Habituellement, seule l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales est prise en compte. Et parmi les cellules inflammatoires seuls les macrophages et les lymphocytes sont pris en compte et il faudrait exclure les cellules immunitaires non marquées ou distantes et les neutrophiles, les éosinophiles, et les plasmocytes.

### MARQUAGE : CRITÈRES DE POSITIVITÉ

Type cellulaire	Membranaire (partiel ou complet)	Cytoplasmique	Intensité
Cellule tumorale	✓	✗	Toute intensité
Macrophage*	✓	✓	
Lymphocyte*	✓	✓	

\* Si situés dans la tumeur ou à une distance maximum correspondant à la moitié d'un champs x20 (soit 0,5 mm)

Tableau 7 : montrant les critères de marquage positif pour les cellules tumorales et inflammatoires(47).

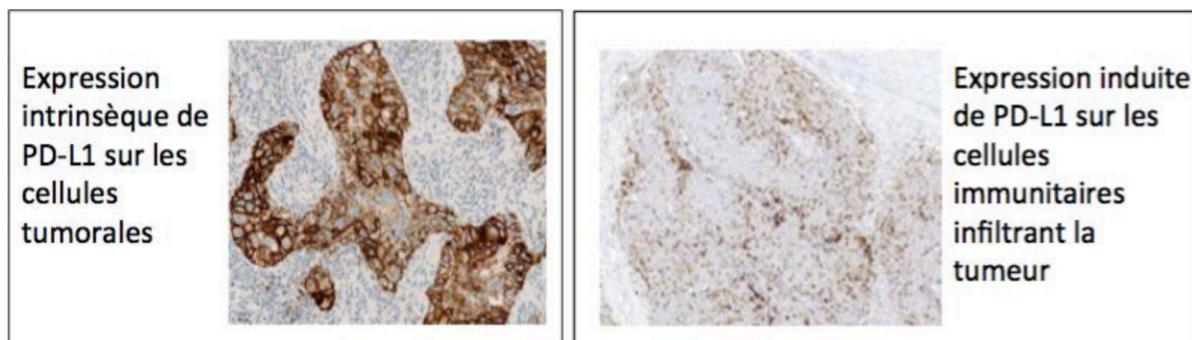


Figure 11 :: image immunohistochimique montrant l'expression PDL1 au niveau des cellules tumorales et inflammatoires.

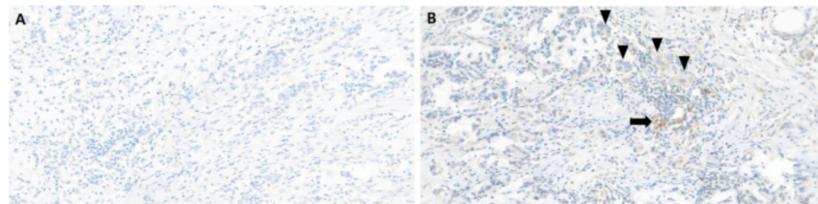
Idéalement, tout compte-rendu anatomo-pathologique de score PD-L1 devrait mentionner les éléments suivants : le type de prélèvement (biopsie, pièce opératoire), la présence ou non de 100 cellules tumorales viables, le pourcentage de cellules tumorales marquées, le CPS en valeur absolue, le clone utilisé et la dilution, ainsi que la mention d'une double lecture ou d'une relecture collégiale.

Il convient de noter que le TPS (Tumor Proportion Score), utilisé dans l'essai Checkmate 577, est un autre score permettant d'évaluer l'expression de PD-L1, néanmoins ce score ne prend pas en considération les cellules immunitaires par rapport au score CPS. Ce score TPS a été présenté comme le rapport du nombre de cellules tumorales exprimant PD-L1 à toutes les cellules tumorales présentes. Cette méthode de scoring TPS s'est avérée inadéquate dans le GC, car la mesure de l'expression de PD-L1 dans les cellules immunitaires entourant la tumeur était particulièrement importante dans le GC (48).

- Différents anticorps sont utilisés : lequel choisir ?

La détermination du CPS est un élément crucial pour l'administration des traitements par les ICI dans les cas de cancer oeso-gastrique localement avancé ou métastatique en France. Néanmoins, certaines interrogations subsistent concernant les techniques d'immunomarquage. Une première question se pose quant à l'interchangeabilité des anticorps utilisés dans les tests compagnons, qui sont associés à la prescription spécifique d'une molécule d'ICI dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché. Par exemple, le clone 22C3 pharmDX développé par Agilent Dako est le test compagnon du Pembrolizumab dans l'essai KEYNOTE-590, tandis que le clone 28-8 pharmDx, également développé par Agilent Dako, est le test compagnon de l'essai CHECKMATE 649.

Une autre étude portant sur plus de 50 000 cancers solides, principalement des carcinomes pulmonaires, a démontré une bonne corrélation entre ces deux anticorps, évaluant ainsi leur interchangeabilité(49). Cependant, une étude récente spécifiquement dédiée au cancer gastrique a révélé des niveaux d'expression de PD-L1 significativement plus élevés avec le clone 28-8 qu'avec le clone 22C3. Il convient de noter que cette étude a utilisé une technique d'immunomarquage Multiplex Fluorescente, différente de la technique chromogénique utilisée en routine(50). Également, des divergences ont été observées dans une étude portant sur l'expression immunohistochimique de PD-L1 dans 55 cancers gastriques, où 4 cas étaient positifs avec le clone 28-8 mais négatifs avec le clone 22C3(51). Dans cette étude les dosages 22C3 et 28-8 pharmDx de PD-L1 ont été réalisés sur les mêmes échantillons de tissus. Le taux de concordance entre les deux tests a été évalué en utilisant des seuils de score positif combiné (CPS) de 1, 10 et 50. Les résultats ont montré que la positivité de PD-L1 avec un seuil CPS  $\geq$  1 était de 45,5 % avec le test 22C3 pharmDx et de 49,1 % avec le test 28-8 pharmDx. À un seuil CPS de 1, le pourcentage global de concordance était de 96,4 %, avec des pourcentages de concordance positifs et négatifs de 93,3 % et 100 % respectivement. Tous les cas positifs pour PD-L1 avec le test 22C3 pharmDx étaient également positifs avec le test 28-8 pharmDx. À un seuil CPS de 10, le pourcentage global de concordance était également de 96,4 %. Et à un seuil CPS de 50, les deux tests ont montré une concordance de 100 %(51).



Bien qu'aucune cellule colorée n'ait été observée dans le test 22C3 pharmDx ( **A** ), quelques cellules immunitaires ont été colorées dans le test 28-8 pharmDx (flèche) ( **B** ). Le score positif combiné a été mesuré comme 1. La coloration cytoplasmique non spécifique des cellules tumorales (tête de flèche) a été exclue du processus de notation ( **B** ). Toutes les images sont à un grossissement de 10x.

*Figure 12 : Images représentatives de la coloration de PD-L1 dans des échantillons avec des résultats discordants entre les tests 22C3 et 28-8(51).*

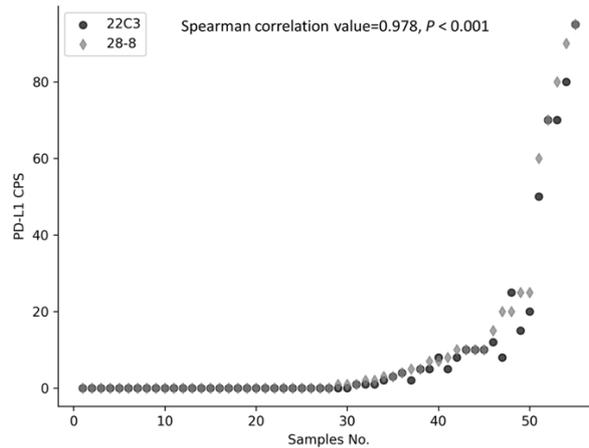


Figure 13 : montrant Comparaison des scores positifs combinés (CPS) de deux tests(51).

Une étude a porté sur l'évaluation de l'interchangeabilité de trois tests PD-L1 différents (SP263 et 22C3 sur les plateformes Dako et Ventana) en analysant leur taux de concordance entre les échantillons de biopsie et les spécimens réséqués d'adénocarcinome gastrique (CGA). 100 paires d'échantillons de CGA, comprenant des biopsies et des tissus réséqués, ont été utilisées dans cette étude et ont été soumises à une coloration pour PD-L1. Le score positif combiné (CPS) a été utilisé pour l'analyse en immunohistochimie (IHC), en utilisant un système à quatre niveaux avec des seuils de <1, 1 à <5, 5 à 50 et >50.

Les résultats ont montré que la concordance entre les différents tests IHC était faible pour tous les seuils, que ce soit pour les échantillons biopsiés ou réséqués (biopsie,  $\kappa = 0,17-0,453$  ; résection,  $\kappa = 0,02-0,311$ ) (52).

Procédure	Dosage PD-L1	Nombre de cas positifs			Total
		CPS 1-<5 n (%)	CPS 5-50 n (%)	CPS > 50 n (%)	
Op ( n =100)	SP263 Ventana	24 (24,0)	31 (31,0)	10 (10,0)	65
	22C3 Dako	21 (21,0)	5 (5,0)	2 (2,0)	28
	22C3 Ventana	15 (15,0)	10 (10,0)	2 (2,0)	27

Tableau 8 : Résultats d'une étude l'évaluation de l'interchangeabilité de trois tests PD-L1 différents (SP263 et 22C3 sur les plateformes Dako et Ventana) (52).

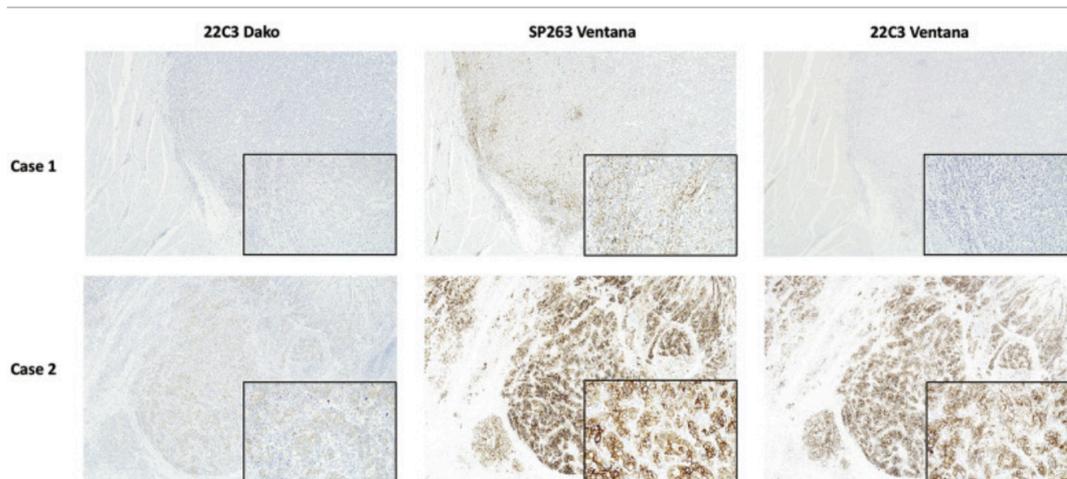


Figure 14 : Cas représentatifs avec des résultats PD-L1 discordants parmi différents tests IHC PD-L1. 22C3-Dako (colonne de gauche), 22C3-Ventana (colonne du milieu) et SP263 (colonne de droite) (52).

D'autres études ont été réalisées pour soutenir l'interchangeabilité des anticorps, mais des questions spécifiques aux cancers oeso-gastriques demeurent en suspens, notamment l'utilisation d'anticorps de tests compagnons sur d'autres automates et la concordance entre les différents tests compagnons.

- Quelles sont les limites de l'expression de PD-L1 (Hétérogénéité spatiale et temporelle) :

Il est bien connu que les cancers gastriques présentent une hétérogénéité morphologique et moléculaire (33,53). De plus, l'expression de PD-L1 peut également varier en fonction du site de prélèvement. Des études ont montré qu'il existe une discordance de positivité du PD-L1 (CPS > 1) pouvant varier de 10 % à 40 % entre le site primitif et le site métastatique des adénocarcinomes oeso-gastriques (54,55). Ces dernières ont également montré des discordances avant et après traitement par chimiothérapie (54). Cependant, cette discordance semble diminuer lorsque l'on considère un seuil cliniquement pertinent de CPS > 10 (54).

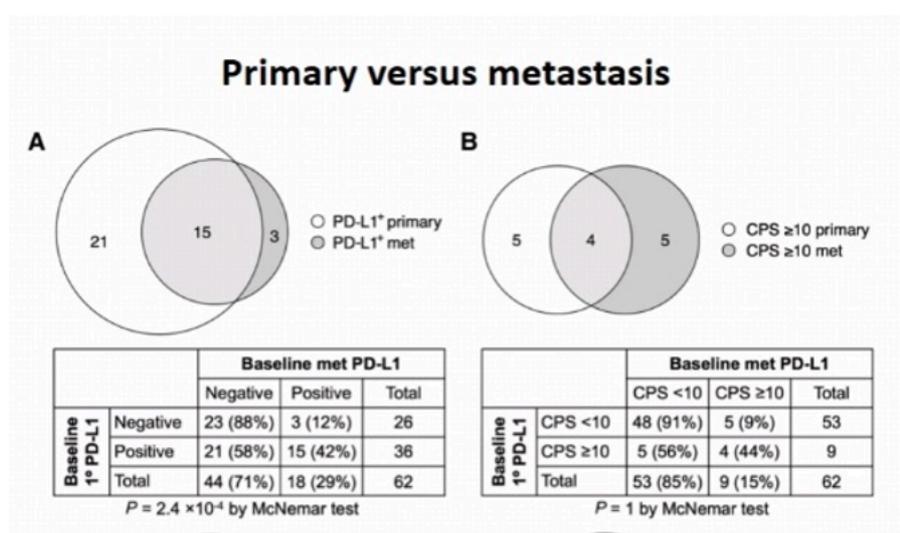


Figure 15 : Montre les résultats d'une étude qui a évalué les discordances entre site primaire et métastatique (54).

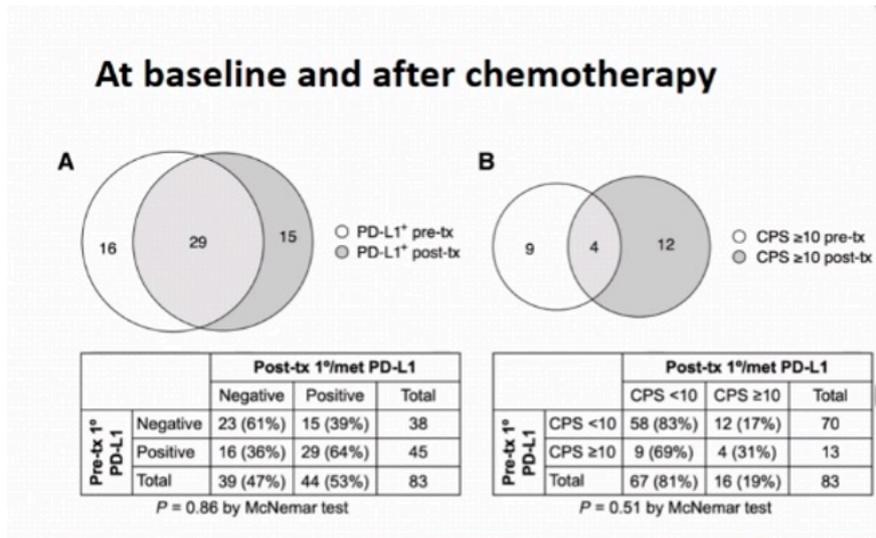


Figure 16 : Montre les résultats d'une étude qui a évalué les discordances entre avant et après chimiothérapie (54).

D'autres études ont également examiné l'hétérogénéité au sein d'un même bloc de paraffine et entre différents blocs provenant des mêmes patients, montrant une discordance faible de 6 % et 9 %, respectivement, en considérant les cas CPS > 1 comme positifs (55). Malheureusement, ces études n'ont pas réalisé d'analyse de concordance en tenant compte du seuil cliniquement pertinent de CPS > 5. En ce qui concerne l'analyse de l'expression de PD-L1 sur plusieurs blocs de paraffine, il n'existe pas de recommandations claires, bien que l'immunomarquage sur le prélèvement le plus récent disponible semble être une approche pertinente.

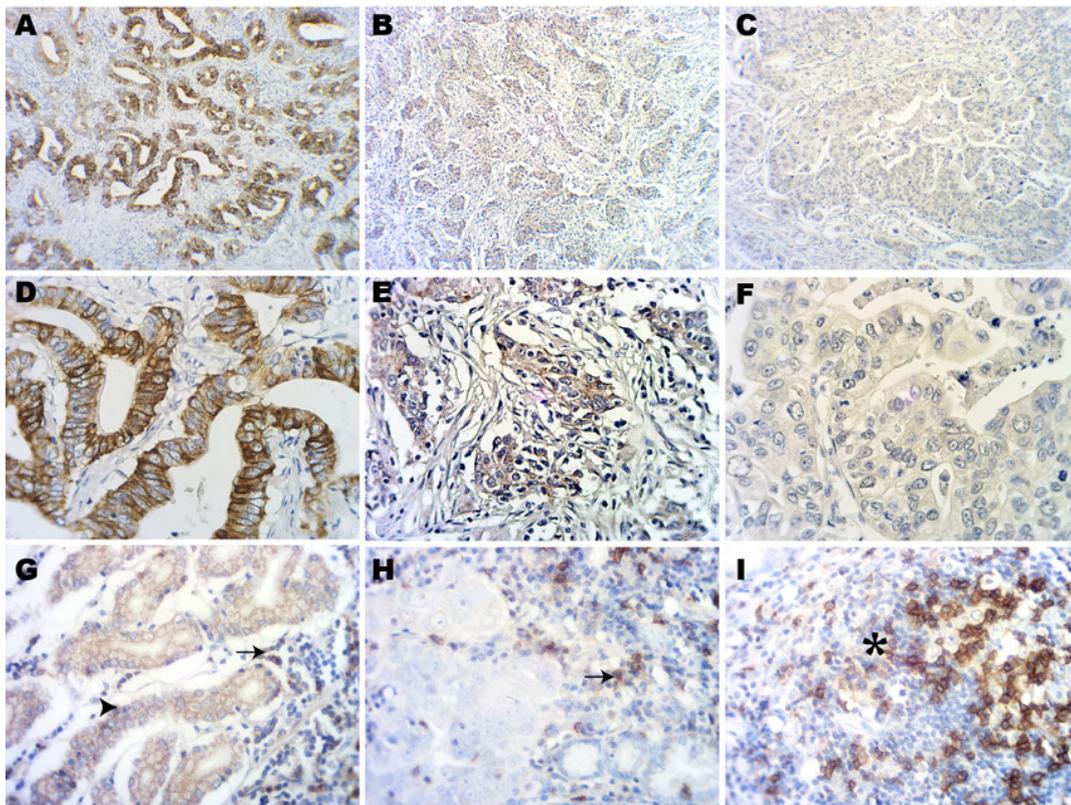


Figure 17 : Colorations immunohistochimiques de PD-L1 dans des tissus d'adénocarcinome gastrique.

(A) Forte expression de PD-L1 sur les cellules tumorales. (B) Faible expression de PD-L1 sur les cellules tumorales. (C) Expression négative de PD-L1 sur les cellules tumorales. (D) Forte expression de PD-L1 sur les cellules tumorales. (E) Faible expression de PD-L1 sur les cellules tumorales. (F) Expression négative de PD-L1 sur les cellules tumorales. (G) Expression de PD-L1 dans les cellules tumorales (flèche) et les cellules immunitaires intratumorales (flèche). (H) Expression de PD-L1 sur les cellules immunitaires intratumorales (flèche) mais pas sur les cellules tumorales. (I) Expression de PD-L1 sur les follicules lymphatiques intratumoraux (étoile). (A-C agrandissement d'origine  $\times 100$ . D-I agrandissement d'origine  $\times 400$ )(56).

Une autre étude récente a également montré qu'il existe également des discordances entre biopsie et pièce opératoire (52).

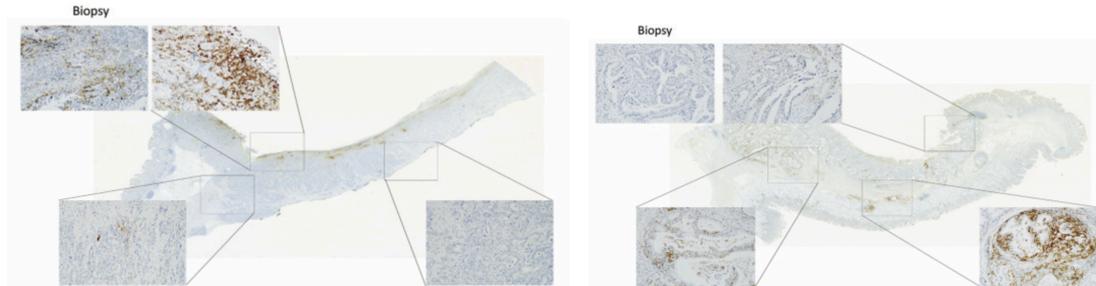


Figure 18 : à gauche cas représentatifs de faux positifs et à droite cas de faux négatifs dus à l'hétérogénéité intratumorale de l'expression de PD-L1\*.

\*Le cas faux positif était CPS50 à Bx mais CPS5 à Op (A, coloré avec SP263) et le cas faux négatif était CPS0 à Bx mais CPS35 à Op (B, coloré avec 22C3)(52).

## B. Immunothérapie :

L'immunothérapie est un traitement en plein essor, pour le cancer digestif. Ce concept ancien a été découvert au XX<sup>ème</sup> siècle grâce à des rémissions de cancer liées à des infections. Au fil du temps, la compréhension des interactions cellulaires impliquées dans le système immunitaire s'est développée, ce qui a conduit à la reconnaissance de l'existence d'une immunité anti-tumorale capable de limiter la croissance des tumeurs (57).

Les cinq dernières années ont vu l'utilisation de l'immunothérapie (IT) devenir une option thérapeutique innovante pour l'adénocarcinome gastrique (CGA) selon diverses études (58–64). Les molécules les plus avancées pour le CGA sont actuellement les inhibiteurs anti-PD-1 tels que pembrolizumab et nivolumab (65,66). Deux essais cliniques ont été menés pour étudier l'efficacité de ces médicaments.

L'essai ATTRACTION 02 (59), était un essai randomisé de phase III qui a comparé le Nivolumab à un placebo chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé qui avaient déjà reçu au moins deux lignes de chimiothérapie. Les résultats de cet essai ont montré une augmentation significative de la survie globale avec le Nivolumab, avec une médiane de survie de 5,3 mois, comparée à 4,1 mois avec le placebo ( $p < 0,0001$ ).

Une autre étude, appelée KEYNOTE 059 (34), a évalué le Pembrolizumab en tant que traitement de troisième ligne ou plus pour les cancers gastriques avancés. Les résultats de cette étude de phase II ont également suggéré l'efficacité d'un traitement anti-PD-1 chez cette population de patients. En effet, dans cette étude, les chercheurs ont analysé le profil d'expression génique inflammatoire des lymphocytes T (T-cell-inflamed gene expression profiling score) chez les patients atteints de cancer. Ils ont constaté que les patients qui ont répondu favorablement au traitement avec pembrolizumab présentaient un score de profilage génique plus élevé que les patients qui n'ont pas répondu au traitement. Un score de profilage

génique plus élevé était significativement associé à une meilleure propension à la réponse au traitement et à une meilleure survie sans progression de la maladie (PFS). Ces chercheurs ont, également, observé une corrélation positive non linéaire entre le score de profilage génique inflammatoire des lymphocytes T et l'expression de PD-L1 dans les tumeurs. Les scores de profilage génique étaient plus élevés pour les tumeurs avec des niveaux élevés d'expression de PD-L1 (CPS > 20), tandis que les tumeurs avec des niveaux d'expression de PD-L1 < 20 présentaient une plus large gamme de scores de profilage génique.

Les essais KEYNOTE 062, CHECKMATE 649 ont également clairement montré que certains sous-groupes de patients ayant une tumeur dont le niveau d'expression de PD-L1 dépasse un certain seuil répondent davantage aux ICI (35).

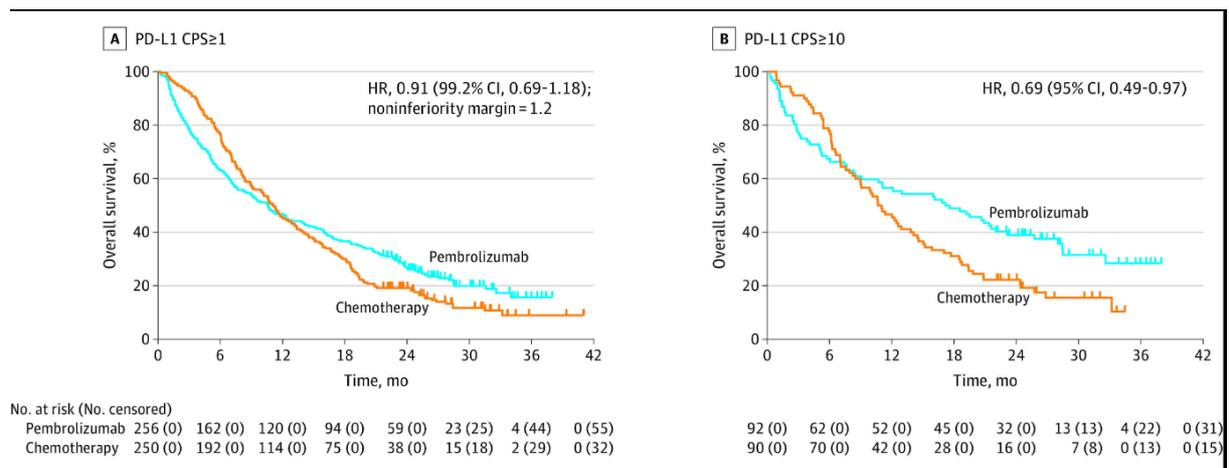


Figure 19 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale selon le score CPS(35).

### 1. Des résultats discordants de l'immunothérapie dans le cancer de l'estomac avancés :

Certaines études récentes ne rapportent pas de bénéfice de l'immunothérapie. Par exemple, l'essai de phase III KEYNOTE 061 a comparé le Pembrolizumab en deuxième ligne de traitement à une chimiothérapie par Docetaxel chez des patients atteints d'une tumeur ayant un score CPS (Combined Positive Score) ≥ 1. Cette étude n'a montré aucun gain en termes de survie globale ou de survie sans progression (36).

En outre, un autre médicament, l'Avelumab, qui est un anti-PD-L1, a été testé dans le traitement du cancer gastrique avancé en troisième ligne de traitement. Une étude de phase III comparant l'Avelumab à la chimiothérapie n'a pas démontré de bénéfice significatif. Les résultats de cette étude étaient également négatifs en termes de survie globale (67).

L'essai KEYNOTE 062 (35) a évalué l'efficacité du Pembrolizumab en première ligne, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie standard seule. Les résultats de l'étude ont montré que les deux schémas expérimentaux (Pembrolizumab +/- chimiothérapie) n'étaient pas supérieurs à la chimiothérapie standard chez les patients présentant une tumeur avec un CPS ≥ 1. Cependant, pour les tumeurs avec un CPS ≥ 10, le Pembrolizumab s'est avéré supérieur à la chimiothérapie seule, mais pas à l'association de Pembrolizumab et de chimiothérapie.

L'étude de phase II CheckMate 032 (34) a évalué l'utilisation de l'anti-PD-1 seul (Nivolumab) ou en combinaison avec l'anti-CTLA-4 (Ipilimumab) chez des patients ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement. Les résultats ont montré une médiane de survie sans progression de seulement 1,4 mois.

Enfin, l'étude de phase III CheckMate 649, (68), a comparé en première ligne de traitement de l'adénocarcinome gastrique ou œsophagien HER2 négatif, l'association de Nivolumab avec la chimiothérapie de type FOLFOX/XELOX à la chimiothérapie seule. L'association de Nivolumab avec la chimiothérapie a entraîné une augmentation du taux de survie globale à 12 mois, passant de 46% à 57% chez les patients présentant une tumeur avec un CPS $\geq$ 5 (69).

Les études citées précédemment ont montré des résultats contradictoires, ce qui souligne la nécessité d'une meilleure sélection des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique avancé pour bénéficier de l'immunothérapie dans le cadre de la médecine de précision. En particulier, il est difficile d'établir un seuil d'expression de PD-L1 ou de CPS prédictif de la réponse à l'immunothérapie.

D'autres biomarqueurs, en plus du CPS, semblent être utiles pour sélectionner les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique avancé qui pourraient bénéficier de l'immunothérapie dès la première ligne de traitement, comme les microsatellites (MSI), la polymérase epsilon E (POLE), Epstein Barr Virus (EBV), La densité des lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) et enfin la radiomique grâce à l'intelligence artificielle qui est une approche prometteuse pour la recherche de biomarqueurs.

### III. Les différents biomarqueurs actuels et d'avenir dans les cancers gastriques

#### A. Le biomarqueur HER2 :

##### 1. Mécanisme d'action :

Le récepteur HER2 est un membre de la famille ERBB doté d'une activité tyrosine kinase et sans ligand connu (70). Il agit comme un oncogène en se liant préférentiellement à d'autres récepteurs ERBB (par exemple, HER3). La surexpression d'HER2 est associée à une amplification du chromosome 17 et elle est observée dans environ 20% des adénocarcinomes oeso-gastriques et n'est quasiment pas observée les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. Cette surexpression est observée dans environ 30% des cancers gastriques de type intestinal, 15% de type mixte et 5% de type diffus (71). La surexpression d'HER2 est plus fréquente au niveau du cardia / JOG (30%) qu'à l'intérieur de l'estomac (20%) (71).

La surexpression de HER2 chez les patients souffrant d'un cancer gastrique avancé est associée à un pronostic défavorable et à une maladie plus agressive. Cependant, ces études sont confrontées à des limitations telles que des effectifs restreints, une hétérogénéité des patients, des méthodes d'analyse HER2 variables et une classification incertaine du statut HER2 (72).

##### 2. Méthodes de détermination :

Le statut HER2 doit être déterminé pour tous les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'œsophage en stade avancé qui sont éligibles à un traitement systémique. De plus, la détermination du statut HER2 est recommandée, mais pas obligatoire,

pour les patients ayant subi une intervention chirurgicale pour un cancer gastrique (TNCD, 2018).

La première technique utilisée doit être l'immunohistochimie (IHC), qui nécessite un protocole spécifique pour évaluer l'expression d'HER2 dans le cancer de l'estomac en raison de son hétérogénéité et de la présence de marquage incomplet (Figure 2) (73,74).

Des échantillons chirurgicaux représentatifs ou au moins huit biopsies sont nécessaires (75). En cas de marquage IHC 2+, une technique par hybridation in situ (IHS) est indiquée. Pour définir l'amplification HER2, au moins 20 cellules non chevauchées doivent être évaluées avec un ratio HER2/chromosome 17  $\geq 2.0$ . Une tumeur est considérée comme HER2-positif si le score IHC est 3+ ou 2+ avec une ISH positive (75). Il a été rapporté une bonne concordance entre la tumeur primitive et les métastases, ainsi qu'entre la biopsie et les échantillons de tumeurs réséquées, bien que l'expression d'HER2 puisse diminuer après une chimiothérapie néo-adjuvante la concordance des résultats FISH, était de 98,5 %. La concordance des résultats de l'IHC, était de 94,9 %. (76,77). Comme dans le cancer du sein, il convient de distinguer les tumeurs 0+ et 1+ du fait de l'inclusion possible de patients HER2 1+ dans des essais cliniques, comme c'est le cas dans l'essai Destiny-Breast06.

### 3. Incidence thérapeutique :

HER2 est reconnu comme un biomarqueur prédictif de réponse aux thérapies ciblées anti-HER2. La pertinence de l'inhibition de HER2 a été démontrée pour la première fois dans le cancer du sein HER2-positif avec des agents tels que trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-émansine (T-DM1), et lapatinib (70). La surexpression élevée de HER2 dans les cancers gastriques et de la jonction œsogastrique avancés est prédictive de la réponse au trastuzumab, ce qui a été confirmé par l'étude de phase III ToGA (30).

Enfin, l'hétérogénéité de l'expression de HER2 dans les carcinomes oeso-gastriques est un phénomène connu et la possibilité d'évaluer le statut HER2 par des méthodes globales à l'échelle de l'individu pourrait être utile dans ce contexte.

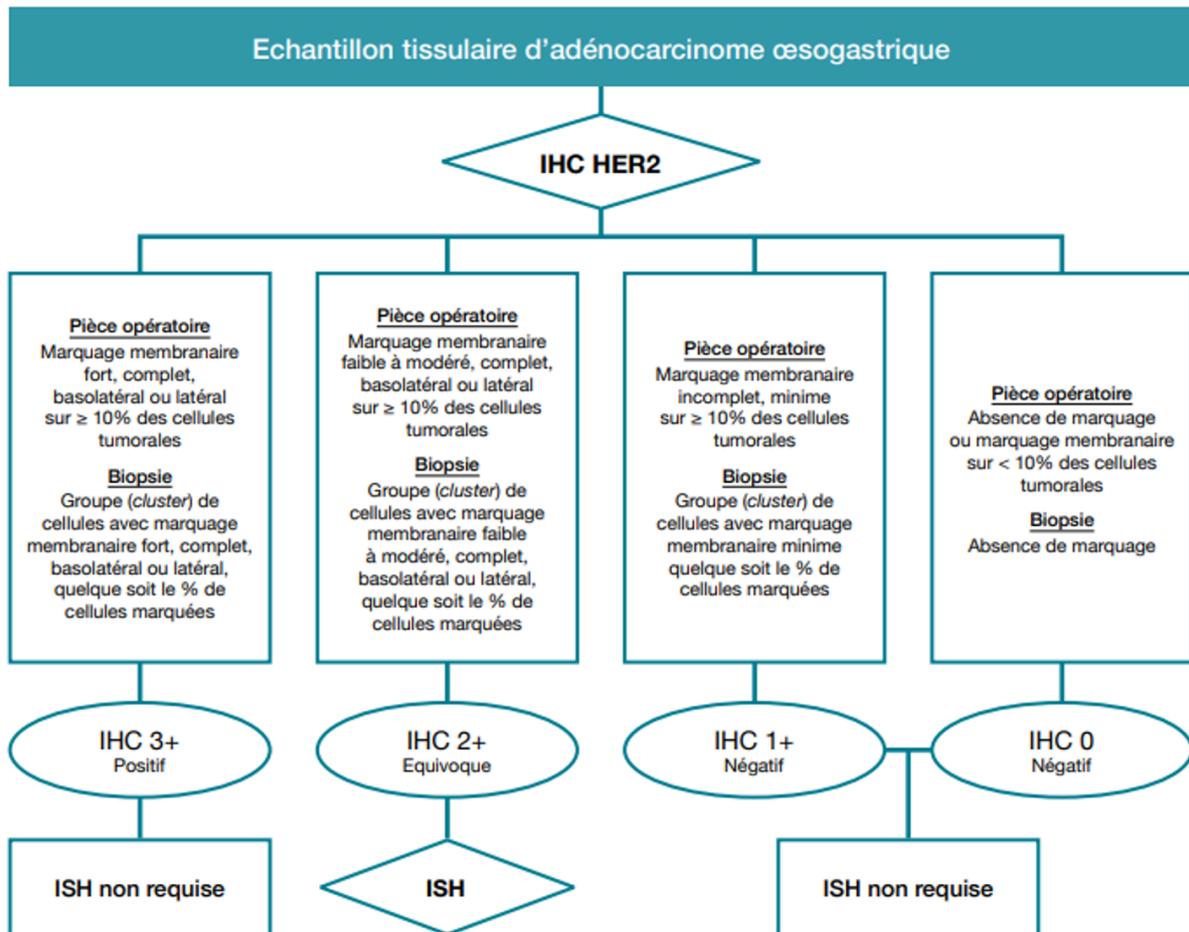


Figure 20 : Algorithme de scoring HER2 dans le cancer gastrique (75).

## B. Instabilité des séquences microsatellites :

### 1. Mécanisme d'action :

Les microsatellites sont des séquences d'ADN composées de motifs répétés de 1 à 6 nucléotides, présentes dans les régions codantes et non codantes du génome. Ces séquences sont particulièrement sensibles aux erreurs lors de la réplication de l'ADN, ce qui peut entraîner des insertions ou des suppressions de nucléotides. Normalement, ces erreurs sont détectées et corrigées par les protéines du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), qui maintiennent l'intégrité du génome. Les protéines du système MMR, comprenant MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, fonctionnent en paires (hétérodimères) MLH1 avec PMS2 et MSH2 avec MSH6. La perte d'expression de ces protéines entraîne un défaut de réparation des erreurs et l'accumulation de mutations ponctuelles, ce qui perturbe la lecture du code génétique(78).

L'instabilité des microsatellites est le résultat de la déficience du système MMR, causée par la perte d'expression d'une ou plusieurs protéines du système. Cette perte peut être due à une mutation constitutionnelle d'un des allèles et à la perte somatique du second allèle, ce qui est observé dans le syndrome de Lynch, ou à une mutation homozygote, ce qui est très rare, ou à une extinction épigénétique causée par l'hyperméthylation du promoteur du gène(78). Les altérations de PMS2, MSH2 et MSH6 sont toujours constitutionnelles, tandis que les extinctions

de MLH1 peuvent être constitutionnelles ou sporadiques, en fonction de l'hyperméthylation du promoteur du gène et de la présence ou non de la mutation BRAF V600E.

## 2. Méthodes de détermination :

Selon les recommandations récentes de l'Institut National du Cancer (INCa) concernant le dépistage des déficiences de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) et de l'instabilité des microsatellites (MSI), une analyse immunohistochimique initiale ciblant quatre protéines de réparation des mésappariements (hMLH1, hPMS2, hMSH2 et hMSH6) est recommandée. Il s'agit d'une technique simple, rapide, peu coûteuse, extrêmement sensible et utilisable même sur des prélèvements de petite taille (79). Si l'expression d'une ou plusieurs de ces protéines est perdue, des tests moléculaires sont réalisés. Il n'existe pas de recommandation spécifique concernant l'utilisation de clones particuliers et de systèmes automatisés pour évaluer le statut des MMR, et chaque laboratoire devrait déterminer ses combinaisons optimales.

Dans les cas de perte d'expression de hMLH1 (avec ou sans hPMS2), une évaluation rapide de l'hyperméthylation du promoteur de hMLH1 peut être effectuée, car les pertes sporadiques sont généralement associées à cette anomalie, bien qu'elle ne soit pas entièrement spécifique.

Plusieurs autres méthodes peuvent être utilisées pour l'analyse moléculaire des séquences microsatellites, telles que la réaction en chaîne par polymérase (PCR) et le séquençage de nouvelle génération (NGS). La PCR, qui analyse cinq marqueurs (BAT2, BAT6, NR21, NR22 ou NR27/Mono-27 et NR24 dans le NCI-pentaplex), est la technique la plus largement utilisée. En effet, si trois marqueurs ou plus sont instables, la tumeur est classée comme MSI-H. De même, si deux marqueurs sont instables, une comparaison avec le tissu non tumoral est nécessaire pour déterminer si l'instabilité correspond à une instabilité des microsatellites ou à un polymorphisme. Étant donné que les cancers colorectaux et gastriques sont associés à des niveaux élevés d'instabilité, la comparaison avec un tissu sain n'est pas recommandée en première approche(80). Le panel NCI-pentaplex a montré de meilleures performances que le panel NCI-Bethesda, et il n'y a pas suffisamment de données pour soutenir l'utilisation d'un autre panel. Actuellement, le NGS n'est pas recommandé pour le test d'instabilité des microsatellites car il n'y a pas suffisamment d'études comparant cette méthode avec les techniques moléculaires établies.

### - Quel type de prélèvements à privilégier ?

L'immunohistochimie peut être réalisée sur des prélèvements fixés et inclus en paraffine, qu'il s'agisse de biopsies (meilleur niveau de fixation, résultats connus dès la première RCP) ou de pièces opératoires (plus grand nombre de cellules tumorales). Les études ayant comparé les résultats obtenus en immunohistochimie et en biologie moléculaire, à partir de biopsies et de pièces opératoires, montrent une bonne concordance entre les deux types de prélèvements, sous réserve que les techniques soient bien réalisées (76,77,79). Exemple d'une étude parisienne portant sur 50 patients inclus, ils ont pu comparer les résultats de la PCR et de l'IHC entre biopsie endoscopique gastrique et pièce opératoire pour 49 et 47 patients respectivement. Par rapport aux résultats sur pièce Opératoire, la PCR sur biopsie avait une sensibilité de 83 % et une spécificité de 100 % pour détecter le statut dMMR/MSI, tandis que l'IHC avait une sensibilité de 86 % et une spécificité de 83 %. La concordance entre biopsies et pièce opératoire était de 98 % (48/49) pour la PCR contre 83 % (39/47) pour l'IHC. Entre PCR et IHC, la concordance était de 84 % sur biopsies et de 98 % sur pièce opératoire(83).

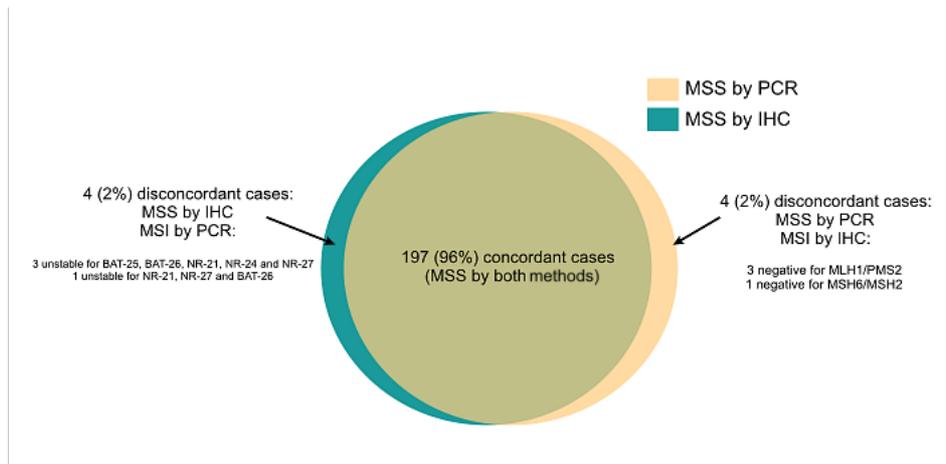


Figure 21 : Exemple de résultats d'une étude portant sur la concordance d'immunohistochimie et de la biologie moléculaire par PCR(84).

### 3. Incidence thérapeutique :

La détermination du statut MSI dans l'adénocarcinome gastrique présente deux intérêts majeurs : elle aide à prendre des décisions concernant le traitement et permet la sélection des patients éligibles pour une immunothérapie. Les tumeurs gastriques présentant un statut MSI sont associées à un pronostic favorable et elles sont également plus résistantes aux traitements par chimiothérapie(85).

L'analyse de l'expression des protéines de réparation des mésappariements par immunohistochimie, l'analyse moléculaire et l'évaluation de l'hyperméthylation du promoteur de hMLH1 permettent une analyse intégrée du phénotype MMR de la tumeur. Cela fournit une compréhension globale du mécanisme d'instabilité et peut éventuellement orienter les patients vers une consultation en oncogénétique en cas de suspicion de syndrome de Lynch ou de déficience constitutionnelle des gènes MMR.

#### C. Le biomarqueur Epstein Barr Virus :

##### 1. Mécanisme d'action :

L'Epstein-Barr virus (EBV) est l'un des virus de l'herpès humain impliqués dans l'étiologie de plusieurs cancers, notamment le cancer gastrique (86,87). Le carcinome gastrique associé à l'EBV est un sous-type distinct caractérisé par une prolifération monoclonale de cellules tumorales présentant une infection latente par l'EBV. Il représente environ 10 % des cancers gastriques et est souvent localisé au niveau du fundus.

Les caractéristiques cliniques de l'EBVaGC (carcinome gastrique associé à l'EBV) comprennent une prédominance masculine, un âge jeune, une localisation proximale dans l'estomac, une histologie de type lympho-épithéliome (88) et un pronostic favorable (89). Le développement de l'EBVaGC est causé par des changements génétiques et épigénétiques induits par l'infection par l'EBV, ce qui peut entraîner des résultats favorables après une immunothérapie (90,91).

L'EBVaGC présente généralement des niveaux élevés d'hyperméthylation des promoteurs de l'ADN et de méthylation des îlots CpG (CIMP). Les altérations moléculaires spécifiques de ces tumeurs sont des mutations de PIK3CA (80 %), ARID1A (55 %) et BCOR

(23 %), ainsi qu'une hyperméthylation du promoteur de CDKN2A (100 %) (92). De plus, les tumeurs EBVaGC présentent une surexpression des molécules de mort cellulaire programmée 1 et 2 (PD-L1 et PD-L2), ainsi qu'une infiltration lymphocytaire et une infiltration lymphoïde importantes (93).

## 2. Méthode de détermination :

La technique utilisée pour détecter l'EBV dans les coupes de tissus est l'hybridation in situ (ISH). Elle permet de localiser spécifiquement des séquences d'ARN ou d'ADN dans des sections anatomiques ou des cellules individuelles. Dans le cas de l'EBV, l'ISH peut être utilisée pour détecter la présence d'ARN viral dans des échantillons biologiques tels que les cellules tumorales, les échantillons de sang ou de tissus. Elle permet également de mesurer la quantité d'EBV présente dans ces échantillons et d'évaluer la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection.

La procédure d'ISH implique généralement l'utilisation de sondes spécifiques, qui sont des séquences d'ARN ou d'ADN conçues pour s'hybrider à la séquence cible dans l'échantillon. Les sondes peuvent être marquées par radioactivité, fluorescence ou d'autres méthodes de marquage, ce qui permet de visualiser la séquence cible dans l'échantillon. Les échantillons sont ensuite examinés à l'aide d'un microscope pour détecter la présence de la sonde dans l'échantillon.

## D. Les biomarqueurs d'avenir :

### 1. La claudine 18.2 :

Les claudines constituent une famille de molécules existantes, présentes dans les jonctions serrées qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de la perméabilité, de la fonction barrière, et de la polarité des couches épithéliales. Dans les tissus sains, la claudine 18.2 (CLDN18.2) est exclusivement présente dans les jonctions serrées des cellules de la muqueuse gastrique. Les épitopes de CLDN18.2 dans le complexe supramoléculaire des jonctions serrées sont normalement inaccessibles aux anticorps (94).

Toutefois, lorsqu'il y a une transformation maligne, la polarité cellulaire est perturbée, ce qui entraîne l'exposition des épitopes de CLDN18.2, qui deviennent alors disponibles pour se lier aux anticorps monoclonaux ciblés. Cette exposition de CLDN18.2 est maintenue dans les cancers gastriques et les métastases gastriques. Ainsi, CLDN18.2 devient une cible potentielle pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblées et d'immunothérapies pour traiter les cancers du tractus gastro-intestinal (94).

La détermination de l'expression de la Claudine 18 en immunohistochimie est évaluée en fonction de l'intensité du marquage membranaire et elle est considérée comme positive lorsqu'un faible marquage membranaire était visible dans > 75 % des cellules tumorales.

### 2. Recherche de fusions de gènes NTRK :

Les fusions du gène NTRK sont rares, estimées à 0,31 % des cancers chez l'adulte et des cancers gastriques, mais leur ciblage par le larotrectinib ou l'entrectinib permet des taux de réponses de 57 à 79 % en ligne avancée. Ces deux molécules ont obtenu des autorisations de mise sur le marché en Europe pour des cancers de toute localisation, mais n'ont pas obtenu de remboursement en France(95).

Au total, voici un résumé des différentes immunothérapies et thérapies ciblées.

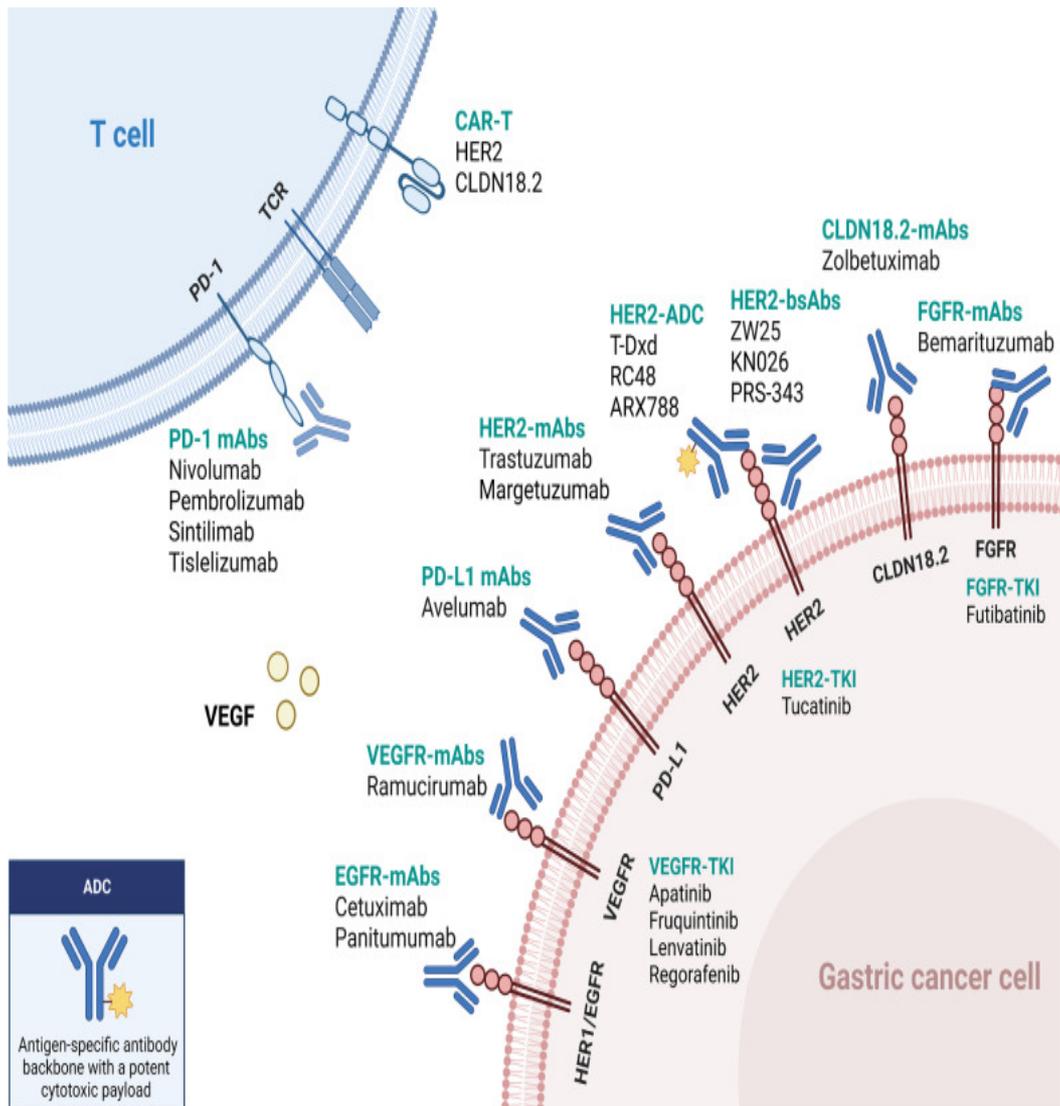


Figure 22 : Mise à jour de l'immunothérapie et de la thérapie ciblée pour le cancer gastrique. Cet algorithme fournit des conseils pour sélectionner l'immunothérapie et la thérapie ciblée actuellement disponibles sur la base de différents biomarqueurs(96).

#### IV. Généralités sur l'intelligence artificielle en imagerie médicale :

L'intelligence artificielle (IA) joue un rôle de plus en plus important dans le domaine de l'imagerie médicale, notamment en radiologie, l'anatomie pathologique et bien d'autres spécialités médicales et chirurgicales.

##### A. Intelligence artificielle en anatomie pathologique :

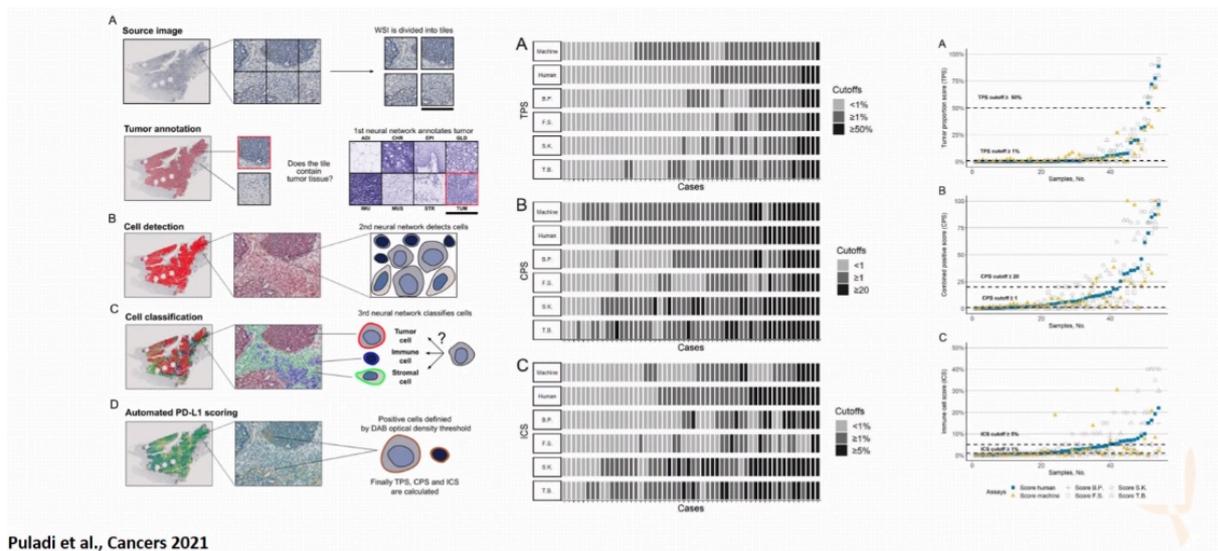
L'anatomie pathologique commence à connaître une nouvelle ère grâce à la numérisation des différents services. Et la place de l'IA commence à voir un rôle important dans le quotidien du pathologiste.

En effet, les approches d'IA sont utilisées pour améliorer le diagnostic histologique ou cytologique, prédire le pronostic ou le profil génomique des patients atteints de cancer, et optimiser le diagnostic dans le domaine de l'anatomopathologie. L'évaluation des images histologiques peut parfois être subjective et moins reproductible dans certains cas. L'IA, en particulier les réseaux neuronaux d'apprentissage profond (Deep Learning), peut contribuer à surmonter ces défis en fournissant une analyse informatique des images histologiques, ce qui conduit à des résultats plus standardisés et précis (97). L'IA est intégrée dans des systèmes logiciels capables de traiter de vastes quantités de données et d'identifier des motifs qui pourraient être difficiles à détecter pour les pathologistes humains comme c'était le cas dans certaines études (98–100).

Les algorithmes d'IA peuvent analyser de grands ensembles de données et identifier des motifs qui pourraient échapper aux pathologistes humains, améliorant ainsi la précision des diagnostics et réduisant le risque d'interprétation erronée. L'IA assure la cohérence dans l'analyse des images histologiques, surmontant ainsi la subjectivité qui pourrait se manifester chez différents pathologistes.

Les outils alimentés par l'IA peuvent traiter et analyser les images à un rythme plus rapide que les pathologistes humains, conduisant à des diagnostics et à des décisions de traitement plus rapides.

Et enfin, l'IA peut aider à prédire les résultats des réponses aux traitements en fonction de leurs biomarqueurs et caractéristiques uniques, conduisant à des plans de traitement plus personnalisés.



Puladi et al., Cancers 2021

Figure 23 : une des applications de l'IA en anatomie pathologique est le calcul du score CPS(101).

## B. Intelligence artificielle en radiologie :

L'intelligence artificielle (IA) est un domaine général qui englobe plusieurs techniques, dont la radiomique et le deep learning, qui sont des sous-domaines spécifiques de l'IA, appliqués à l'imagerie médicale.

### 1. La radiomique et ses applications :

La radiomique est un domaine de l'imagerie médicale qui implique l'extraction d'un grand nombre de caractéristiques quantitatives à partir d'images médicales, telles que des images TDM ou IRM, à l'aide d'algorithmes informatiques. Ces caractéristiques peuvent être utilisées pour fournir d'avantage d'informations sur la tumeur d'un patient, comme sa taille et sa forme, ainsi que sur ses caractéristiques, comme sa texture et son intensité. Ces informations peuvent ensuite être utilisées pour aider à prédire le pronostic du patient, sa réponse au traitement et sa survie globale.

La radiomique est de plus en plus utilisée en oncologie pour améliorer le diagnostic et la gestion du cancer comme c'était le cas dans différentes études (102–108).

En termes de réponse thérapeutique, la radiomique peut être utilisée pour prédire quels patients répondront à un traitement particulier et quels patients n'y répondront pas. Pour ce faire, on analyse les caractéristiques de la tumeur d'un patient avant et après le traitement et on les compare aux caractéristiques des tumeurs d'autres patients qui ont répondu au même traitement.

En termes de surveillance, la radiomique peut également être utilisée pour surveiller la réponse d'une tumeur au traitement dans le temps. En comparant les caractéristiques d'une tumeur sur plusieurs scans, il est possible de détecter des changements dans la tumeur qui peuvent indiquer que le traitement fonctionne ou que la tumeur devient résistante au traitement.

La radiomique peut également être utilisée pour personnaliser les plans de traitement des patients en identifiant les caractéristiques spécifiques de la tumeur d'un patient qui sont susceptibles de répondre à un traitement particulier.

## Analyse computationnelle d'images médicales

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

- Acquisition et segmentation d'images :

Il s'agit d'une technique d'analyse quantitative de la répartition des intensités du signal dans une région ou un volume d'intérêt (ROI/VOI).

Elle s'applique à des modalités d'imageries différentes et/ou multiples, avec des intérêts et des limites spécifiques à chaque modalité. La résolution spatiale des images varie selon les modalités, et des ROI trop petites ou trop volumineuses peuvent ne pas fournir d'informations suffisantes pour une analyse computationnelle. Les mouvements du patient et de sa respiration pendant l'acquisition peuvent affecter la qualité des images reconstruites. Il existe différentes méthodes pour définir les ROI à analyser, les méthodes de segmentation automatique étant préférables pour la précision et la reproductibilité (102,109,110). Il existe plusieurs plateformes libres pour réaliser des contours automatiques et semi-automatiques, comme 3DSlicer (111). Les contours générés peuvent être sauvés sous différents formats pour leur analyse, comme le format DICOM-RTSTRUCT qui reste le plus utilisé.

- Extraction des caractéristiques d'imagerie (ou index) :

Les images doivent être prétraitées pour réduire l'effet du bruit. Ensuite procéder à un processus de discrétisation ou de ré-échantillonnage des intensités du signal pour calculer des index de second ordre. Cela consiste à diviser les valeurs continues en plusieurs intervalles appelés "bins"(112,113). La discrétisation peut être absolue (taille de bins fixe) ou relative (nombre de bins fixe avec une taille qui varie en fonction des valeurs minimale et maximale de la tumeur). Le choix de la méthode est important car cela influence les index obtenus(114,115). Les études montrent que la discrétisation absolue permet d'obtenir des index plus reproductibles et avec un potentiel discriminant plus important pour la caractérisation des tissus, sans dépendre du volume (112,113). Les caractéristiques de la tumeur sont généralement regroupées en trois catégories :

- Les index quantitatifs de forme, qui portent sur sa taille, sa forme, son volume et sa surface.
- Les index de premier ordre, qui étudient la distribution des valeurs des voxels sans tenir compte des relations spatiales (par exemple : la moyenne, la médiane, le minimum, le maximum, l'asymétrie, l'entropie, etc.).
- Les index de second ordre (ou index de texture), qui décrivent les relations spatiales entre les voxels.

- Apprentissage statistique supervisé et non supervisé :

L'apprentissage statistique dans la radiomique est généralement supervisé, ce qui signifie que les modèles sont entraînés en utilisant des données annotées, où des cliniciens ont identifié les régions d'intérêt ou ont fourni des étiquettes de classification pour un ensemble d'images. Les modèles apprennent ensuite à généraliser ces annotations pour effectuer des prédictions sur de nouvelles données non étiquetées. Les algorithmes sont généralement entraînés et optimisés sur un ensemble de données d'entraînement et de validation, puis testés sur un ensemble de données de test indépendant (116). Des méthodes de partition des données ou de validation croisée sont souvent utilisées lorsque le nombre de données est faible, mais il

est important d'être prudent lors de l'interprétation des résultats en raison du risque de sur-apprentissage (117).

Les méthodes d'apprentissage non supervisées ne nécessitent pas de variable de sortie prédéfinie et visent à découvrir la structure sous-jacente des données pour en apprendre plus. Ces méthodes comprennent la partition de données (clustering) et les méthodes d'apprentissage des règles d'associations (118).

## 2. Apprentissage profond – deep learning et ses applications :

Le deep learning ou l'apprentissage profond est une méthode spécifique d'apprentissage automatique qui utilise des réseaux neuronaux profonds pour apprendre à partir de données complexes et effectuer des tâches spécifiques. Les réseaux neuronaux profonds sont des modèles mathématiques composés de multiples couches de neurones artificiels, qui sont capables d'apprendre des représentations hiérarchiques des données. Ces couches ne sont pas définies par l'utilisateur mais sont plutôt apprises directement à partir des données, imitant ainsi le fonctionnement du cerveau humain (56).

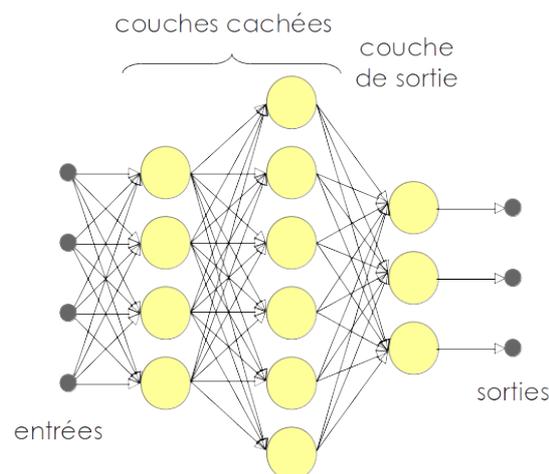


Figure 24 : exemple de réseau de neurones de 3 couches (119)

Voici quelques exemples de réseaux utilisés dans le deep learning :

Les réseaux de neurones artificiels (ANN) : Ces algorithmes sont considérés comme les plus simples et sont souvent utilisés en complément d'autres techniques, car ils sont efficaces pour trier les informations.

Les réseaux de neurones convolutifs (CNN) : Spécialisés dans le traitement d'images, les CNN appliquent des filtres aux données pour extraire de nouvelles informations. Par exemple, en faisant ressortir les contours dans une image, ils peuvent aider à détecter la présence d'un visage. Dans le cadre de ce réseau, de multiples architectures peuvent être utilisées comme :

- DenseNet :

Il s'agit d'un réseau de neurones convolutifs proposé par Gao Huang, Zhuang Liu, Laurens van der Maaten, Kilian Q. Weinberger en 2016. Il est conçu pour résoudre le problème du vanishing gradient (gradient qui tend à disparaître) dans les réseaux profonds. DenseNet introduit des connexions denses entre les couches, où chaque couche reçoit des entrées non seulement de la couche précédente, mais aussi de toutes les couches précédentes. Cela crée une architecture dense, où chaque couche reçoit et transmet des informations de toutes les couches en amont. Grâce à cette connectivité dense, DenseNet permet d'utiliser efficacement les caractéristiques apprises à différentes échelles spatiales, favorisant ainsi le transfert d'informations entre les couches et facilitant l'apprentissage des caractéristiques complexes (98).

Par exemple, l'architecture DenseNet264 indique qu'il y a 264 couches dans le réseau. Cela signifie qu'il s'agit d'un réseau profond avec un grand nombre de couches, ce qui lui permet de capturer des informations complexes et de créer des représentations riches des données d'entrée.

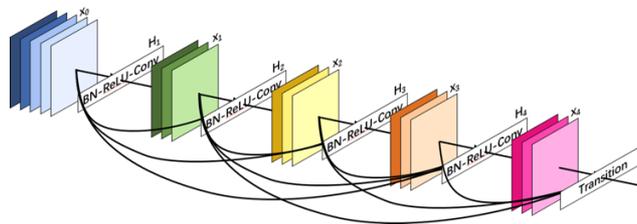


Figure 25 : Schéma d'architecture du réseau DenseNet(98).

- SENet (Squeeze-and-Excitation Network):

Est une architecture de réseau de neurones introduite par Jie Hu, Li Shen et Gang Sun en 2018. L'objectif principal de SENet est de permettre au réseau de se concentrer sur les caractéristiques les plus importantes tout en réduisant le coût computationnel. Cette architecture introduit des blocs dits "squeeze-and-excitation" qui agissent comme des modules de recalibrage. Ces blocs prennent en entrée les caractéristiques extraites par une couche et effectuent deux opérations importantes : une opération de squeeze (compression) qui réduit spatialement ces caractéristiques en utilisant une opération de pooling global, puis une opération d'excitation qui permet d'apprendre les poids de recalibrage pour chaque canal. Ainsi, SENet permet d'accorder une importance différente à chaque canal, améliorant ainsi la capacité de généralisation du réseau (99).

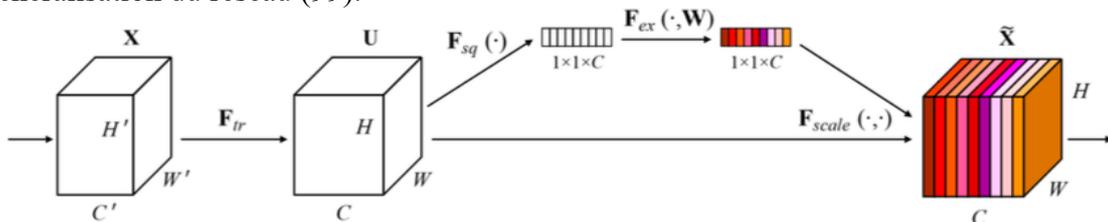


Figure 26 : Schéma d'architecture du réseau SENet. <https://arxiv.org/abs/1709.01507>



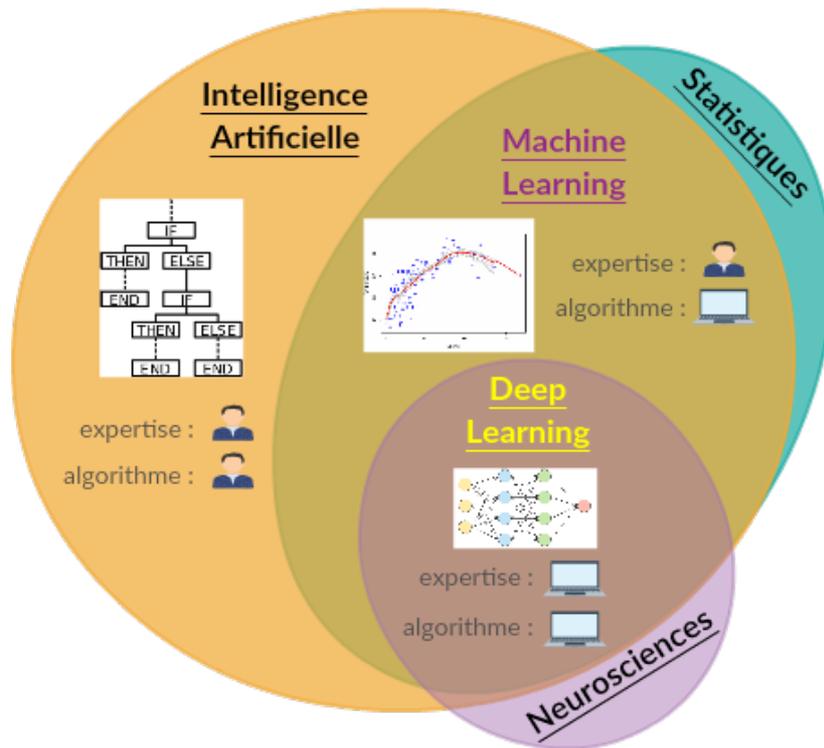


Figure 28 : Intelligence artificielle vs machine learning vs deep learning (124).

## **Problématique et objectif de l'étude :**

Les immunothérapies ciblant les points de contrôle du système immunitaire, notamment PD-1 et son ligand PD-L1 représentent une avancée majeure dans le traitement des cancers gastriques avancés en permettant des réponses cliniques prolongées. Elles ont un impact positif sur la survie globale dans certaines indications et ont déjà été autorisées pour la mise sur le marché.

Cependant, leurs coûts élevés et leurs effets secondaires auto-immuns nécessitent aujourd'hui l'identification d'un biomarqueur pour sélectionner les patients qui pourraient bénéficier du traitement tout en évitant des risques inutiles pour d'autres. De nombreuses études s'efforcent d'identifier un tel biomarqueur. A ce jour, le meilleur candidat demeure l'expression du *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1), évaluée en immunohistochimie en calculant le *Combined Positive Score* (CPS). L'évaluation de ce marqueur est chronophage, opérateur-dépendant et hétérogène au sein de la même tumeur.

**L'objectif principal de cette étude est de prédire l'expression de PD-L1 par un algorithme de Deep Learning, sur scanner pré-thérapeutique chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique avancé.**

### **Retombées attendues**

Les résultats de cette étude contribueront à améliorer la sélection des patients pour les traitements à base d'ICI et à optimiser leur utilisation clinique. En outre, cette approche non invasive et reproductible pourrait également avoir des implications plus larges pour la prédiction de la réponse aux thérapies ciblées et la surveillance du traitement chez les patients atteints de cancer gastrique.

**Notre article en anglais, résumé de notre travail, vous est présenté ci-après.**

## **Prediction of PD-L1 expression on pre-therapeutic CT scan in a retrospective cohort of patients with advanced gastric adenocarcinoma**

**Introduction:** Current indications for immunotherapy in the management of advanced gastric cancers are subject to a biomarker. This is the expression of *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1), evaluated by immunohistochemistry by calculating the *Combined Positive Score* (CPS). The evaluation of this marker is time-consuming, operator-dependent and heterogeneous within the same tumor.

**Objective:** This study aims to predict the expression of PD-L1 in patients with advanced gastric adenocarcinoma, on pre-therapeutic CT scan using a Deep Learning algorithm, thus seeking to identify a simpler, reproducible and non-invasive biomarker.

**Method:** We carried out a multicenter retrospective study, from the Poitiers University Hospital, and the NORDICAP cohort from the Saint-Louis University Hospital (Paris), this study included all patients with advanced gastric adenocarcinoma who were followed between January 2012 and December 2020. The CPS was calculated for each patient with proofreading by a senior. CT images were collected and segmented using the Total Segmentator tool. In order to predict the CPS on CT images, different architectures: *Squeeze and Excitation Network* (SENet), DenseNet and EfficientB7 were used and compared with each other. Five-fold cross-validation was used to evaluate the performance of the different models. The evaluation indices adopted in this paper include confusion matrix, area under the curve (AUC), validation, precision, recall.

**Results:** In total of the 58 patients with stomach cancer included and analyzed in our study (23 CPS positive, 35 CPS negative, in immunohistochemistry), the SENet model (192, 192, 96) correctly predicted the CPS score for 41 patients (13 CPS positive, 28 CPS negative). This model also averaged an AUC of 0.64, validation accuracy of 0.70, precision of 0.73, and recall of 0.56 across the five folds of cross-validation. This suggests that deep learning could be used to predict PD-L1 expression on pre-treatment CT scan in patients with advanced gastric adenocarcinoma.

**Conclusion:** This preliminary study suggests that Deep Learning could be used to estimate CPS in a simple, reproducible and non-invasive manner in advanced gastric cancer. A validation cohort is necessary to improve model accuracy and to explore sources of bias and variability.

Keywords: Deep Learning, gastric adenocarcinoma, CT tomography, PD-L1 expression, CPS, biomarker, immunohistochemistry, cross-validation.

## INTRODUCTION:

Gastric adenocarcinoma, an aggressive form of stomach cancer, represents a major challenge in oncology. Recent advances in immunotherapy have opened up new treatment avenues, with anti-PD1, such as Nivolumab, emerging as a leading therapeutic option. These drugs have found their place both in the adjuvant treatment of locally advanced gastric adenocarcinoma and as first-line treatment in the metastatic setting (125) . However, the use of these immunotherapies in the metastatic stage is not universal. It is closely linked to the expression of PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), evaluated using the CPS score (Combined Positive Score) which is determined according to the following formula (number of PD-L1+ tumor cells and PD-L1+ immune cells divided by the total number of viable tumor cells) (35,125,126) .

In France, the indication for immunotherapy with an anti-PD1 is established when the CPS reaches a threshold of 5 (125) . However, the calculation of CPS presents complex challenges, both in the accuracy of the assessment and in the standardization of the methods used. Faced with these challenges, technological advances in the field of medical imaging, particularly Deep Learning methods, have aroused growing interest. Deep learning models have demonstrated the ability to extract meaningful information from medical images, providing new possibilities for improving the prediction and management of cancer patients (99,100,121,123,127) .

By harnessing the potential of deep learning in CT-based prediction of PD-L1 expression, we hope to contribute to the growing field of precision medicine and improve individualized care for patients with gastric adenocarcinoma. Furthermore, the use of Deep Learning in this context can provide insights into the underlying biological mechanisms and heterogeneity of gastric adenocarcinoma, paving the way for more targeted and effective treatment approaches.

**The objective of this pilot study is to evaluate the prediction capacity of CPS scores by Deep Learning models in patients with gastric adenocarcinoma based on CT imaging data.**

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Population:**

IMMUGAST is a retrospective multicenter cohort. This study from Poitiers University Hospital, and the NORDICAP cohort from Saint-Louis University Hospital (Paris), included all patients who were followed between January 2012 to December 2020 with the following inclusion criteria:

- Have a histologically proven diagnosis of gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma.
- Have a locally advanced tumor of stage T3 or T4, which is unresectable, or have a metastatic tumor (synchronous or metachronous).
- Have a biopsy and/or surgical specimen of the primary tumor available and obtained before the start of systemic treatment.
- Have CT imaging available before systemic treatment, showing a stage T3/T4 tumor (and if possible, a pre-therapeutic PET scan).
- Have received first-line systemic treatment with chemotherapy and/or immunotherapy and/or targeted therapy.
- Have clinical data on the patient, tumor and survival.

Patients who meet one or more of the following criteria were not included:

- Absence of pre-therapeutic CT imaging of the primary tumor.
- Absence of usable histological material.

### **Methodology:**

Evaluation technique of the expression of PD-L1:

The samples were studied by immunohistochemistry (IHC) according to a standard procedure. First, samples were fixed for 6–72 hours in 10% neutral buffered formalin. Then, they were sectioned at a thickness of 4 mm, fixed again in formalin, dehydrated, and cleaned in a series of alcohols and xylene. After that, the samples were infiltrated in molten paraffin at a low melting point (<60°C). A procedure of deparaffinization, rehydration and recovery of the targets was carried out. This step makes it possible to evaluate the quality of tissue preservation and fixation, as well as the quantity of viable tumor cells on standard Hematein Eosin (HE) staining, which is essential for any interpretation.

Then, sections of 3 to 3.5  $\mu\text{m}$  were made with a microtome then spread with distilled water on Klinipath<sup>®</sup> slides (reference: KP PLUS). The immunohistochemical technique was automated for the anti-PD-L1 antibody (Clone QR1, Supplier DIAGOMICS, France), validated for the CPS score in the stomach, on a Benchmark ULTRA immunohistochemical staining machine. Before interpreting the anti-PDL1 antibody labeling, it is necessary to use internal and external controls such as tonsillar or placental tissue.

The interpretation of PD-L1 labeling is based on the observation of linear membrane labeling, complete or not, and whatever the intensity. To determine the percentage of tumor cells expressing PD-L1, it is important to take this membrane labeling into account. The staining is considered positive when the membrane is detected in tumor cells, indicating positive PD-L1 expression. PD-L1 expression is assessed by the combined positive score (CPS). PD-L1 expression is considered positive when the CPS score is greater than 1.

Computed tomography (CT) image acquisition technique and segmentation:

All patients underwent a diagnostic abdominal CT scan with and without contrast injection before any treatment.

All CT examinations were performed using one of three multi-slice CT scanners: a 256-slice CT scanner (Toshiba Aquilion one) and two 126-slice CT scanners including one with double layer (Simens Go top and Iqion de Phillips). The cutting parameters were not constant and essentially depended on the machine and the patient. A nonionic contrast agent was used for the injection phases, with a portal phase set at 70 seconds after injection.

### **Deep learning segmentation:**

The stomach segmentation phase plays a fundamental role in precisely delineating the area of interest in the image. This phase aims to divide the stomach image into different parts, in order to reduce the analysis area to a specific "bounding box" that surrounds the stomach. Thanks to this careful segmentation, the stomach is isolated from the rest of the image, thus creating a perfectly circumscribed rectangular or cubic region around this organ. By focusing the analysis only on this relevant region, this approach optimizes the medical image interpretation process .

In our study we provided source images without any modification as input to the segmentation network. The tumor was delineated by two methods. On the one hand by hand by an experienced radiologist and, on the other hand, completely automated using the Total Segmentator tool, which is a segmentation model based on deep learning capable of segmenting

in an automatic and robust manner all major anatomical structures in CT images. This model was developed to segment 104 anatomical structures (27 organs, 59 bones, 10 muscles, 8 vessels) relevant for use cases such as organ volumetry, disease characterization, and surgical or radiotherapeutic planning. It was trained on a real-world dataset including 1204 CT exams from routine clinical studies performed between 2012 and 2020. This model was designed to work on a wide range of computed tomography (CT) images from different scanners, institutions and protocols. It was designed to be robust and effective on most images (CT).

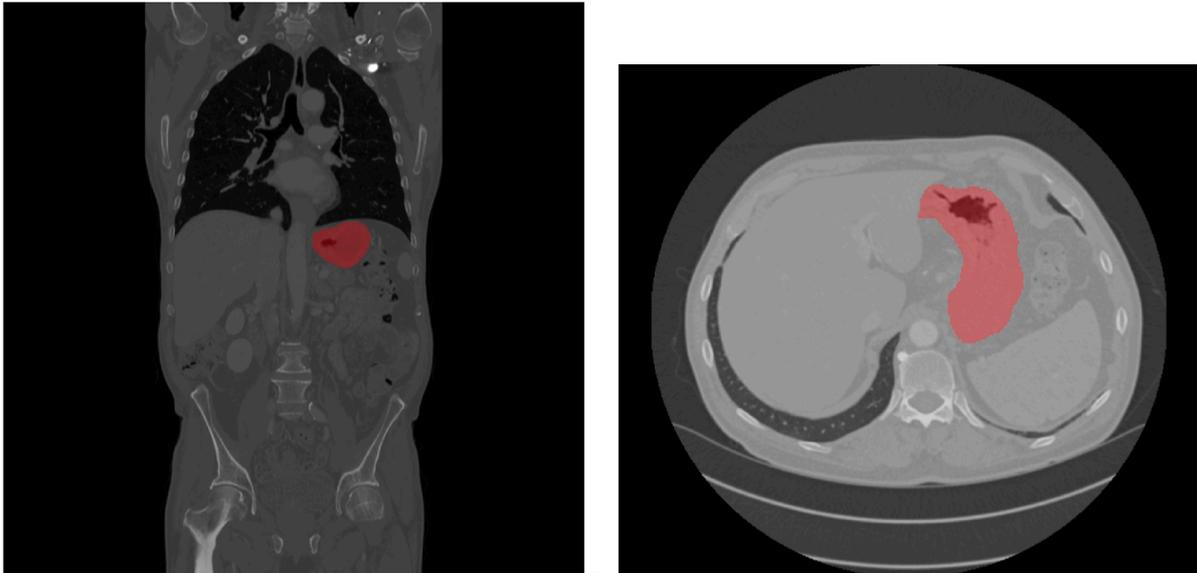


Figure 1: Region of interest of the image and its segmentation using the Total segmentator tool. (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze)

### Deep learning classification:

Once the stomach segmentation is completed, we enter the classification phase, which aims to accurately predict the CPS class from the segmented CT images.

Our classification approach is based on recent advances in deep learning and convolutional neural networks. These techniques have demonstrated their superiority over traditional low-level or mid-level feature extraction methods.

To do this, we use “crop” images, thumbnails centered around the stomach, obtained using the segmentation step. We apply a convolutional neural network (CNN) with associated weights ( $\Theta$ ) to extract specific features from segmented CT images. These characteristics represent a high-level representation of the CT image, denoted  $h = f(I-CT; \Theta)$  and of which  $I-CT \in \mathbb{R}^{H \times W \times D}$  corresponds to a tomography (CT scan). Then, these features  $h$  are passed through fully connected layers to obtain the final prediction ( $\hat{y} = g(h)$ ), where  $g$  represents the fully connected layers.

The learning objective is to find the set of weights  $\Theta$  and the weights of the fully connected layers that minimize the cross-entropy between the predicted classes ( $\hat{y}$ ) and the actual classes ( $y$ ) over a set of samples  $d$  training of size  $N$ . The loss function used is binary cross entropy, defined as follows:  $L(y, \hat{y}) = -y \log(\hat{y}) - (1 - y) \log(1 - \hat{y})$ .

### **Learning settings and choices:**

We used three different neural networks (SENet, EfficientNet and DenseNet) with specific parameters for each network, training them on 3D data of size (128, 128, 64) and/or (192, 192, 96). AUC (area under the ROC curve) and accuracy were used to evaluate the performance of the classification model.

SENet (Squeeze-and-Excitation Network): SENet is an architecture introduced to allow the network to focus on the most important features while reducing the computational cost by using squeeze-and-excitation blocks. These blocks use each feature layer in the squeeze model structure and use excitation to capture feature channel dependence.

The network parameters used were:

Image sizes: The SENet network was evaluated on images of size 128x128x64 and 192x192x96.

Number of layers: The network consisted of SE blocks embedded in layers, with 3, 8, 36, and 3 layers for each block, respectively.

SE block parameters: "Groups" set to 64 which means that the calculation of SE blocks is carried out on 64 channels at a time. And "Reduction" set to 16 which indicates the reduction dimension for the SE layers.

Batch size: For entries of size (128,128.64), the batch size was 5, while for entries of size (192,192.96), the batch size was 1.

Learning rate and decay weights: An initial learning rate of 0.001 and a decay weight of 0.00001 were used.

Scheduler: The "OneCycleLR" scheduler was used which is a method of programming the learning rate to train the network more efficiently.

Input size: The network could take data of size (128,128.64) or (192,192.96) as input.

DenseNet: It is distinguished using dense connections between different layers of the network, where each layer is connected to all previous and following layers in a dense interconnection scheme.

The network parameters used were: The model was trained for 500 full iterations through the training dataset. The batch size was 6, indicating that the model used subsets of 6 samples at a time. The input images had a size of 128x128x64 voxels.

EfficientNet: We used the EfficientNetB7 architecture adapted for 3D classification, thus exploiting specific scaling factors.

The network parameters used were: The training was carried out over 500 epochs, the batch size was 4, the Initial learning rate of 0.01 and a degradation weight of 0.00001 were applied to mitigate overfitting. The input images had a size of 128, 128, 64 voxels.

### **Statistical analysis:**

Due to the limited number of patients in our population, we decided to use the cross-validation method, which is a common approach to evaluate the performance of a model in classification problems, especially when the number of data is limited. It makes it possible to test the model's ability to generalize on new data and to accurately detect positive and negative cases.

Cross-validation involves dividing the available data set into several subsets called “folds”. The model is trained on the training data and evaluated on the validation data. This process is repeated several times, swapping the folds used for training and validation, in order to obtain a more robust estimate of the model's performance.

Among the different cross-validation techniques, the K- Fold method is one of the most used. It divides the dataset into K folds, where K is a predefined number. The training and validation process is repeated K times, with each fold used as a test set once, while the other K-1 folds are used as a training or validation set. The results obtained on each fold are then aggregated to obtain an overall estimate of model performance.

In our study, we used 5-fold cross-validation. The initial data includes a total of 74, but we discarded certain examinations due to problems with poor segmentation of the stomach, poor alignment between slices (flickering), visualization problems or abnormal acquisition, ultimately, we retained 58 patients, of which 23 are classified as positive ( $CPS \geq 1$ ) and 35 as negative ( $CPS < 1$ ). The data was split into 5 equally sized subsets, with each subset containing

a specific number of positive and negative cases. Three subsets were used for model training, one subset for model validation, and one subset for final model testing. This means that the model was trained on 3 subsets, then validated on another subset to adjust its parameters, and finally tested on the last subset to evaluate its performance.

## **RESULTS**

### **Patient characteristics:**

This retrospective study included 92 patients affected of cancer gastric and having suffered an exam CT scanner abdominal with socket of contrast Before THE treatment. The evolution of the workforce is described in the flow diagram (figure 2).

Median age was of 65 years (interval, 16-87). Fifty-eight of the 74 patients with GC in our study were men, and 13 were women. PD-L1 expression was negative in 44 patients and positive in 26 patients (Table 1).

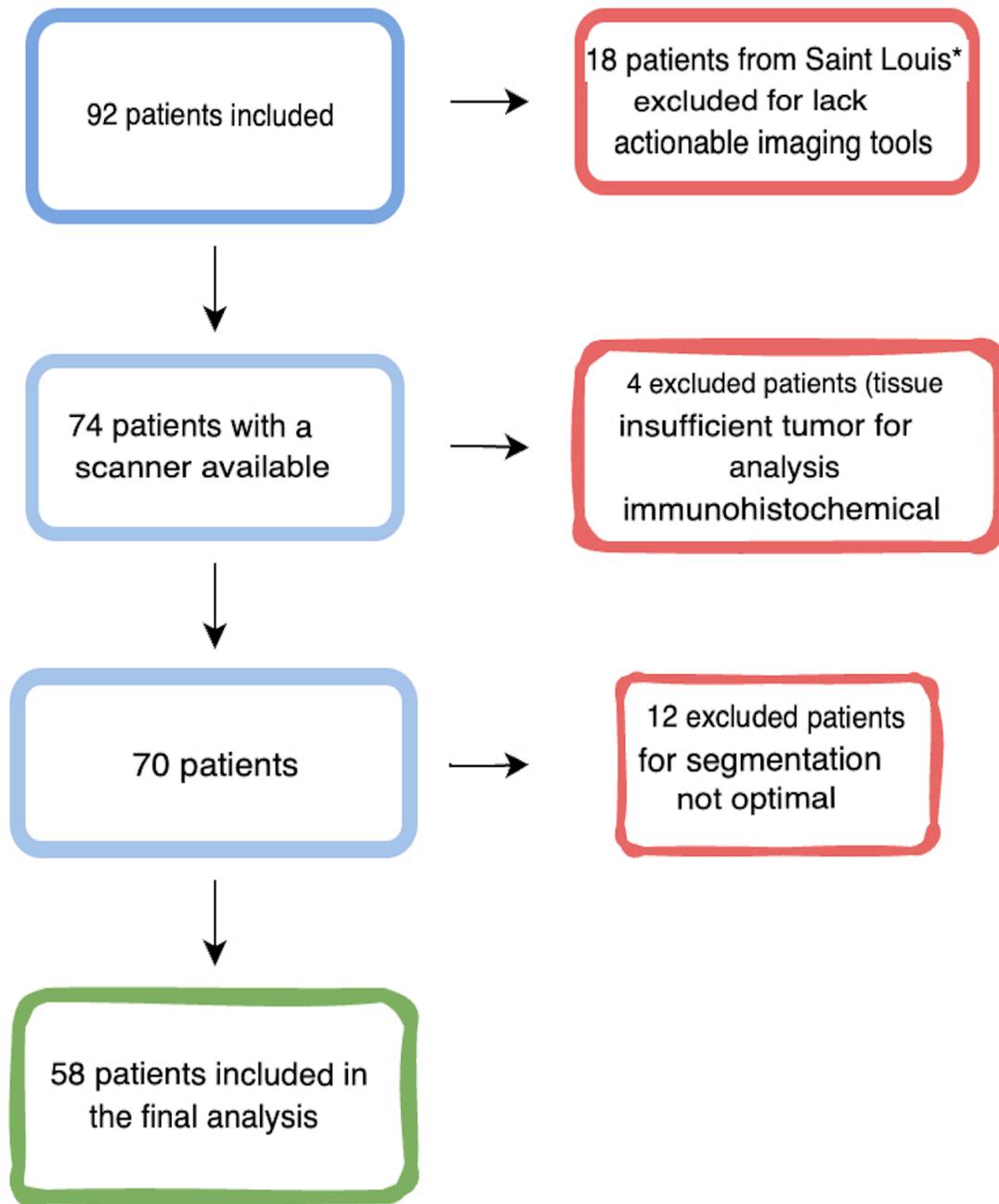


Figure 2: Flowchart of the entire study population.

\*the 18 patients from Saint Louis come from the NORDICAP cohort (128)

Clinical features		Total (n=74)
Sex	Man	58 (81,7%)
	Women	13 (18,3%)
Average Weight		70,8
Median Age		65 (16;87)
Alcohol	YES	14 (19,7%)
	NO	57 (80,3%)
Tobacco	YES	33 (46,5%)
	NO	38 (53,5%)
Location	ANTRUM	15 (21,1%)
	CARDIA	36 (50,7%)
	FUNDUS	20 (28,2%)
Type	Intestinal	61 (85,9%)
	DIFFUSE	8 (11,3%)
	MIXED	2 (2,8%)
Grade	G1	4 (5,6%)
	G2	41 (57,7%)
	G3	24 (33,8%)
	GX	2 (2,8%)
HP	OUI	10 (14,1%)
	NON	61 (85,9%)
T	T3	31 (43,7%)
	T4	21 (29,6%)
	TX	19 (26,8%)
N	NX	18 (25,4%)
	N+	39 (54,9%)
	N-	14 (19,7%)
M	MX	2 (2,8%)
	M0	34 (47,9%)
	M1	35 (49,3%)
PDL1	Positive	26 (37,1%)
	Negative	44 (62,9%)

*Table 1: clinical characteristics of the population.*

Note that we do not have clinical data for 3 patients and PDL1 status for 4 other patients.

### **SENet model results (192,192,96):**

The evaluation metrics used are Area Under the ROC Curve (AUC), Validation (VAL), Precision (PREC) and Recall (RECALL).

The Area Under the Curve (AUC) is 0.64, with a validation value of 0.70, precision of 0.73 and recall of 0.56 (Table 2). At epoch 200, we achieved a validation accuracy of 0.7, indicating that 70% of the model's predictions on the validation data were correct. More importantly, by epoch 350, the area under the ROC curve (AUC) for validation reached an impressive score of 0.9 (Figure 3).

Out of a total of 58 patients, the model successfully predicted the CPS score correctly for 41 patients, of which 13 had a positive CPS score and 28 had a negative CPS score. However, the model also made errors for 17 patients, of which 10 were falsely classified as having a positive CPS score and 7 falsely classified as having a negative CPS score (Figure 4).

The SENet 192 model generally showed the highest performance in all evaluated metrics, followed closely by EfficientNetB7.

The SENet 192 model generally showed the highest performance across all evaluated metrics (Figure 5). The performance of models other than the SENet 196 model was tested and showed poorer performance. Indeed, SENet 128 and DenseNET 164 models obtained an average AUC of 0.53 and 0.42, respectively (Appendix 1 and 3). The EfficientNetB7 model is the one that obtained the closest performance to the SENet192 model with an average AUC of 0.62 (appendix 5).

The boxplot (Figure 6) shows that the performance of the models is relatively consistent, with some variations from one-fold to another. The SENet 192 model presents a good performance distribution, with a median around 0.8, it is closely followed by SENet 128, EfficientNetB7 and DenseNet 164.

Detailed results of the other models are provided in the appendix.

Folds	AUC	VAL	PREV	RECALL
Fold 0	0.66	0.83	1.00	0.60
Fold 1	0.66	0.75	0.67	0.80
Fold 2	0.74	0.67	0.67	0.40
Fold 3	0.54	0.45	0.33	0.50
Fold 4	0.61	0.81	1.00	0.50
Average	0.64 ± 0.08	0.70 ± 0.15	0.73 ± 0.28	0.56 ± 0.15

Table 2: Average performance of the SENet model (192,192,96) over the entire validation. (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze).

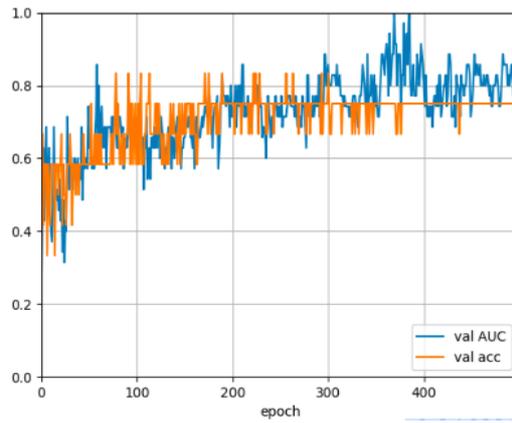


Figure 3: The area under the curve (AUC) as a function of the number of epochs. (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze).

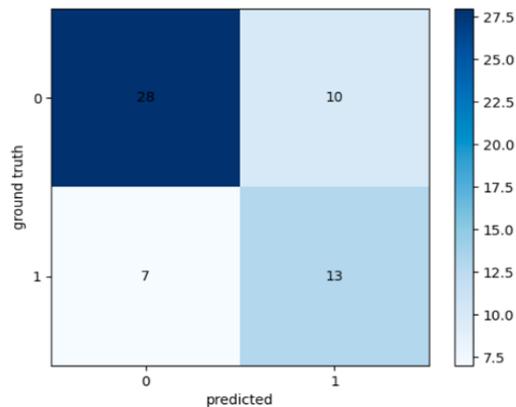


Figure 4: CPS score prediction performance by the SENet model (192,192,96). (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze)

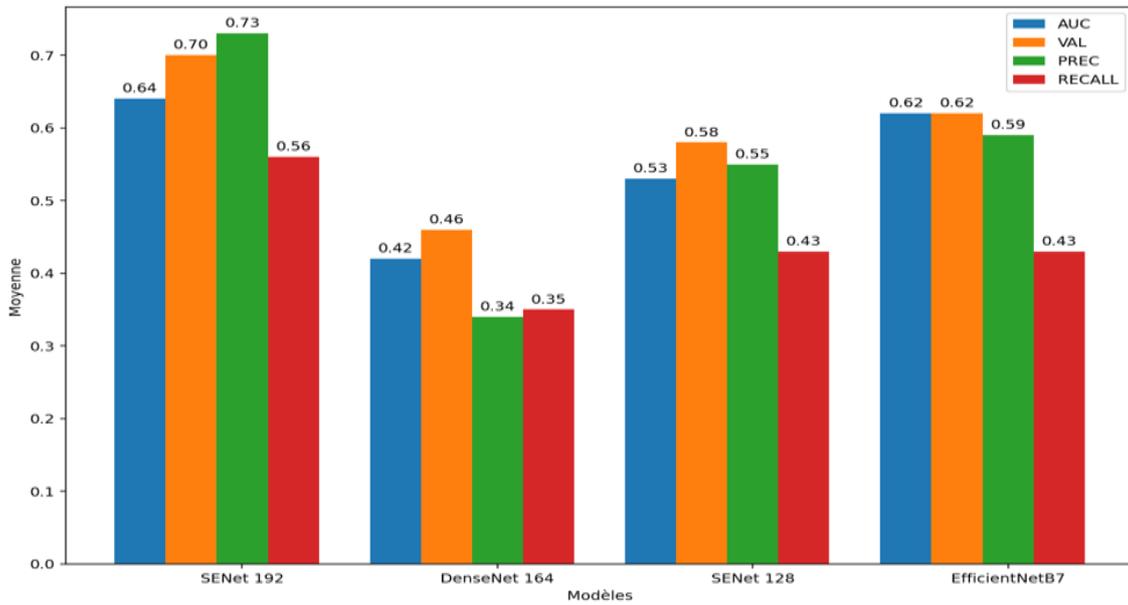


Figure 5: Comparison of average performances between the four models.

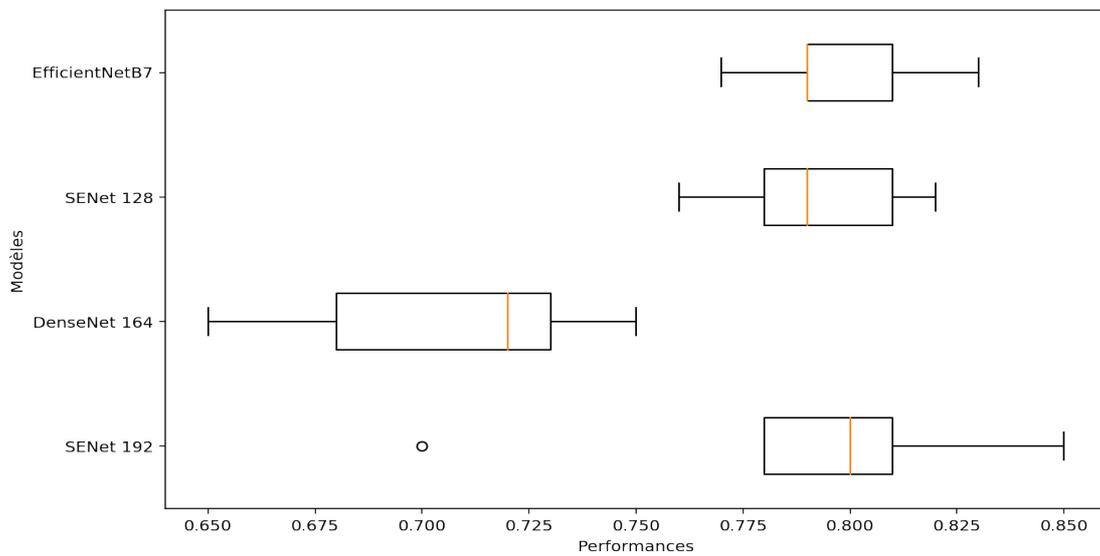


Figure 29fold cross validation.

## DISCUSSION

The evaluation of PD-L1 expression by immunohistochemistry (IHC) is currently a determining clinical criterion to guide the choice of immunotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. However, this approach involves invasive biopsies and does not always reflect PD-L1 expression throughout the tumor. A non-invasive method to predict PD-L1 status by considering the entire tumor and its environment, thus offers a valuable alternative. As part of our research aimed at identifying a new non-invasive and easily reproducible biomarker for stomach cancer, we evaluated the performance of different deep learning models

to predict the CPS score from CT images, and Benchmarking reveals that SENet 192 generally showed the highest performance in all evaluated metrics, followed closely by EfficientNetB7. The performance of SENet 128 and DenseNet 164 was comparatively lower in most metrics.

The performance of each model was evaluated using metrics such as Area Under the ROC Curve (AUC), Validation (VAL), Precision (PREC), and Recall (RECALL), with the aim of determining their capability. to classify patients based on their positive or negative CPS score.

SENet model (192, 192, 96) :

The SENet model (192, 192, 96) showed acceptable ability to predict positive and negative CPS scores. However, it encountered difficulties for certain specific cases, which highlights its limits in terms of precision. Analysis of its performance during 5-fold cross-validation reveals that the model obtained an average AUC of 0.64, indicating a good ability to distinguish positive and negative samples. The average validation ne of 0.70, the average precision ne of 0.73 and the average recall of 0.56 also confirm its ability to achieve reasonable precision and recall true positives. This model was used in a study on the histopathological classification of differentiation grade of liver cancer (well, moderately and poorly differentiated) and obtained an accuracy around 0.95 (99) .

Note that when training this model, we saw significant improvements as the number of epochs increased. At epoch 200, we achieved a validation accuracy of 0.7, indicating that 70% of the model's predictions on the validation data were correct. More importantly, at epoch 350, the area under the ROC curve (AUC) for validation reached an impressive score of 0.9. This means that the model not only succeeded in making correct predictions, but also differentiated the classes well, with excellent fairness between the false positive rate and the true positive rate. In sum, these results suggest a strong performance of our SENet model and its reliability over time with the increase in the number of epochs.

Using active learning techniques can help identify the most informative samples for training, which could improve model performance for difficult cases.

The SENet model (128, 12.8 64) showed mixed performance in classifying CPS scores (Appendices 1 and 2). Its results were less convincing with an average AUC of 0.53, indicating a moderate ability to distinguish positive and negative samples. The average of 0.55 and the average recall of 0.43 suggest acceptable but lower performance compared to the previous model. Variations between folds highlight some instability in model performance.

Exploring deeper models or other neural network architectures may enable the model to more effectively capture discriminative information in medical images.

The DenseNet model showed limited performance in predicting CPS scores (Appendices 3 and 4). Its results were the least satisfactory, with an average AUC of 0.42, indicating moderate performance in distinguishing positive and negative samples. The mean validation ne of 0.46, mean precision ne of 0.34, and mean recall of 0.35 reflect the model's difficulties in achieving high performance in classification. This type of architecture has already been used in a study on the detection of melanoma on clinical images and showed good performance (127) .

The EfficientNetB7 model showed moderate performance in classifying CPS scores (Appendices 5 and 6). Its results fell between those of the SENet (192, 192, 96) and SENet (128, 12.8 64) models, with an average AUC of 0.62. The average validation is 0.62, the Average precision ne of 0.59 and average recall of 0.43 show reasonable performance in predicting CPS scores. In the literature, this model has not been studied in the context of gastric cancer but rather in the context of classification of clinical images of skin tumors and CT images of brain tumors and has given good performance (120,121 )

A Deep Learning approach, which takes advantage of the various architectures mentioned previously, was implemented in this study. It is important to emphasize that, unlike the radiomics technique widely adopted in many previous studies such as in a recently published study (123) . The Deep Learning method offers a more detailed depth of information, including specific aspects that emerge from the hidden layers of neural networks, without depending on predefined characteristics.

Several studies have focused on the use of artificial intelligence as a non-invasive method to anticipate different parameters of stomach cancer. Recent studies (103–108,129) have been able to exploit it in the determination of stage (T,N,M), response to neoadjuvant chemotherapy , Lauren classification , and histological grade. Another study also found that AI was able to distinguish EGFR2 (also known as HER2) positivity and its detection can influence therapeutic strategy, especially in targeted therapy ( 130 ) .

Although rare, some studies have explored the prediction of PD-L1 expression from CT images using deep neural networks. One of them showed a remarkable PD-L1 expression prediction, with an AUC of 0.786, outperforming our study based on the SENet 192 model. Another research identified several significant radiomic features by comparing GCs with different PD-L1 expressions , with AUCs of 0.704 and 0.799 for the primary and validation cohorts (123) .

A separate study showed that, in gastric cancer, tumors positively expressing PD-L1 had a higher SUVmax compared to those not expressing PD-L1, with an AUC of 0.822 (131) .

In addition to the limitations of the algorithm models cited above, there are certain limitations attributable to the technique:

The use of immunohistochemistry to obtain the reference CPS score constitutes a crucial step in this study. However, this technique is not free from potential bias. Although it is considered a standard method, it can be subject to sources of variation and various obstacles hinder the evaluation of PD-L1 in tumors, in fact, in addition to the heterogeneity of the biopsy, the quality marking may vary depending on technical and human factors, such as the storage conditions of the samples and their age. In fact, some of our samples are more than 5 years old, which could explain some false positives. However, the fixing deadlines were respected for all our samples.

The QR1 antibody, which is one of the validated antibodies for the CPS score in gastric cancer, was used in our study. However, it is interesting to note that some previous studies have mentioned specific antibodies (22C3 or SP142), while others have not specified the name of the antibody used.

Read quality can also be influenced by misinterpretation of staining, including cytoplasmic staining, problems with nonspecific staining, such as in areas of necrotic tissue, or by subjective interpretation of results by pathologists. As far as we are concerned, we have redone and reread each case presenting the cited artifacts.

These various variations have the potential to impact the accuracy of baseline CPS scores, which may therefore introduce bias when evaluating the performance of prediction models. To address these challenges, some studies are turning to solving the problem of inter-pathologist reproducibility by developing Deep Learning algorithms based on image analysis of scanned immunohistochemical slides (132 (132)). The CPS score threshold adopted in the previously mentioned studies, which focus on the same subject, was set at 1, and this is also the choice we made in our own study. This choice is justified not only by the correlation established between CP scores  $\geq 1$  and  $\geq 5$  and a greater probability of response to the PD-1 inhibitor in gastric cancer (125), but also (125)the low discordance of 6 % and 9% respectively, when cases with a CPS greater than 1 are considered positive (47) . However, the relevance of setting a threshold at 1% raises questions, due to the diversity of PD-L1 expressions and the complexity of interpreting the results. This uncertainty is reinforced by a recent study that evaluated 108 cases of gastroesophageal cancer, submitted to the assessment of 14 pathologists for the combined positive score (CPS). Higher thresholds (10 or 20) produced better results than threshold 1, with 70% agreement for threshold 20 and significantly lower agreement (30%) for threshold 1 (133 (133)). Defining a threshold for positivity remains complex, particularly given

the apparent stepwise relationship between PD-L1 expression level and response probability, as supported by various previous studies (134–136 (134–136)).

CT imaging offers a detailed three-dimensional representation, valuable for the analysis of the CPS score unlike the immunohistochemistry study which remains in 2D. However, it may have biases due to factors such as patient movement, equipment settings, or operator experience, which can affect the accuracy of image analysis. Images of low quality or low contrast can influence the quality of segmentation. In our study the segmentation was not only carried out with the help of an experienced radiologist but also in a fully automated manner by the tool not only Total Segmentator, which remains an essential step in preparing data for machine learning. However, it is important to note that this step may introduce bias depending on the precision and specificity of the segmentation. Poor segmentation can lead to the inclusion of irrelevant regions in the analysis or the exclusion of relevant regions, which could distort deep learning results.

As part of our study, we deliberately opted for segmentation of the entire stomach. This approach allows capturing an exhaustive representation of the organ, thus reducing the risk of neglecting lesions that may not be immediately apparent, as is the case for diffuse adenocarcinomas of the stomach which represents 15% of gastric adenocarcinomas and for which endoscopic biopsies have a sensitivity of only 50% (137,138).

However, it is important to note that this approach is not without its complexities due to interindividual anatomical variability and the circulating inflammatory environment.

Indeed, separate trials involving pembrolizumab or nivolumab have shown substantial variation in response rates (10% to 26%) in patients with metastatic gastric cancer undergoing rescue therapy, without the indication of a specific biomarker or PD-L1 positivity(139). This suggests the important role that the tumor inflammatory microenvironment may have, as is the case of the immunoscore in colorectal cancer (140) and which could in the future be predicted directly on CT images by Deep Learning.

Although our study identified the SENet model (192, 192, 96) as potentially the best performing for predicting PD-L1 expression on pre-treatment scans in patients with advanced gastric adenocarcinoma, it is appropriate to remain cautious. EfficientNetB7 is also promising, but given the limited data in our study, these findings should be interpreted with caution. Furthermore, criteria such as model complexity and training time should not be neglected when considering their clinical application.

Given the limited data we have, it is crucial to invest more in research to improve the different models. Hyperparameter adjustments and further exploration of misclassified samples could offer avenues for improvement.

## **CONCLUSION:**

Despite our preliminary findings regarding the promising performance of the SENet model (192, 192, 96) in predicting PD-L1 expression, it is essential to approach these results with enthusiasm. Our study, although retrospective in scope and with a limited amount of data, opens the way to optimistic perspectives. However, to fully confirm this encouraging performance, it is imperative to undertake larger-scale studies, involving larger patient cohorts and well-established clinical outcomes.

Future research should aim to consolidate and strengthen these encouraging results by expanding the existing cohort. The objective would be to develop a reliable, simple and non-invasive biomarker for the evaluation of PD-L1 expression. This will require careful consideration of current limitations while continuing to explore new avenues to improve the prediction of this important biological trait.

## 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*. 2021;71(3):209-49.
2. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 mai 2022 [cité 7 mai 2023];47. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00134-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00134-1/fulltext)
3. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
4. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci*. août 2014;59(8):1698-709.
5. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 1 juin 2017;3:17036.
6. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet Lond Engl*. 17 mars 2018;391(10125):1023-75.
7. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Estomac [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-estomac>
8. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020004.
9. Cisło M, Filip AA, Arnold Offerhaus GJ, Ciseł B, Rawicz-Pruszyński K, Skierucha M, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology. *Oncotarget*. 10 avr 2018;9(27):19427-42.
10. Gullo I, Carneiro F, Oliveira C, Almeida GM. Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol*. 2018;85(1-2):50-63.
11. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24(1):1-21.

12. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
13. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* janv 2020;76(2):182-8.
14. Ming SC. Gastric carcinoma: A pathobiological classification. *Cancer.* 1977;39(6):2475-85.
15. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gan.* 1 juin 1968;59(3):251-8.
16. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol.* 21 mai 2014;20(19):5679-84.
17. Differential Trends in the Intestinal and Diffuse Types of Gastric Carcinoma in the United States, 1973–2000: Increase in the Signet Ring Cell Type | *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/128/7/765/458876/Differential-Trends-in-the-Intestinal-and-Diffuse>
18. Eto K, Ohyama S, Yamaguchi T, Wada T, Suzuki Y, Mitsumori N, et al. Familial clustering in subgroups of gastric cancer stratified by histology, age group and location. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 1 sept 2006;32(7):743-8.
19. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* janv 2012;13(1):2-9.
20. BlueBooksOnline [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31/29>
21. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, et al. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 17 oct 2012;13(10):13308-21.
22. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of Gastric Cancer and Peptic Ulcers in Relation to ABO Blood Type: A Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 1 déc 2010;172(11):1280-5.
23. Chamseddine A. Analyse de l'efficacité et de la toxicité de l'irinotecan: Méta-analyses sur données individuelles dans le cancer gastrique avancé ou métastatique. *Développements cliniques et méthodologiques.*
24. Mariette C. Prise en charge du cancer de la jonction œso-gastrique non métastatique. In: Greff M, Barthet M, Beaugerie L, Bouhnik Y, Bronowicki JP, Buecher B, et al., éditeurs. *Post'U FMC-HGE* [Internet]. Paris: Springer; 2010 [cité 23 juill 2023]. p. 139-50. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0097-4\\_23](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0097-4_23)

25. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* août 2018;50(8):768-79.
26. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 3 janv 2008;358(1):36-46.
27. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2008;26(9):1435-42.
28. Zhu XD, Huang MZ, Wang YS, Feng WJ, Chen ZY, He YF, et al. XELOX doublet regimen versus EOX triplet regimen as first-line treatment for advanced gastric cancer: An open-labeled, multicenter, randomized, prospective phase III trial (EXELOX). *Cancer Commun Lond Engl.* avr 2022;42(4):314-26.
29. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, Massuti B, Middleton G, Dane F, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2015;26(1):149-56.
30. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 28 août 2010;376(9742):687-97.
31. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 févr 2016;34(5):443-51.
32. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* oct 2018;19(10):1372-84.
33. Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, Janjigian YY, Shitara K. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. *Nat Rev Clin Oncol.* août 2021;18(8):473-87.
34. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2018;36(28):2836-44.

35. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 oct 2020;6(10):1571-80.
36. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Bartolomeo MD, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 14 juill 2018;392(10142):123-33.
37. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 sept 2002;99(19):12293-7.
38. Talay O, Shen CH, Chen L, Chen J. B7-H1 (PD-L1) on T cells is required for T-cell-mediated conditioning of dendritic cell maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 févr 2009;106(8):2741-6.
39. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
40. Lesokhin AM, Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation. *Sci Transl Med.* 25 mars 2015;7(280):280sr1.
41. Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood.* 1 avr 2008;111(7):3635-43.
42. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol.* juin 2008;8(6):467-77.
43. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* août 2002;8(8):793-800.
44. De Mello R, Veloso AF, Catarina P, Nadine S, Antoniou G. Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *OncoTargets Ther.* 16 déc 2016;10:21-30.
45. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D, et al. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* mars 2019;143(3):330-7.
46. Krohn D. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, Interpretation Manual, NSCLC 1% 50%.
47. Les scores [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://www.pilote-biomarqueurs.com/guides-pratiques-et-protocoles/les-scores.xhtml>
48. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 1 juin 2016;17(6):717-26.

49. Krigsfeld GS, Prince EA, Pratt J, Chizhevsky V, William Ragheb J, Novotny Jr J, et al. Analysis of real-world PD-L1 IHC 28-8 and 22C3 pharmDx assay utilisation, turnaround times and analytical concordance across multiple tumour types. *J Clin Pathol.* oct 2020;73(10):656-64.
50. Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, Tan BKJ, Chan YH, Tay RYK, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* juill 2022;25(4):741-50.
51. Ahn S, Kim KM. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28-8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Mod Pathol.* sept 2021;34(9):1719-27.
52. Kim SW, Jeong G, Ryu MH, Park YS. Comparison of PD-L1 immunohistochemical assays in advanced gastric adenocarcinomas using endoscopic biopsy and paired resected specimens. *Pathology (Phila).* 1 août 2021;53(5):586-94.
53. Augustin JE, Soussan P, Bass AJ. Targeting the complexity of ERBB2 biology in gastroesophageal carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 2022;33(11):1134-48.
54. Zhou KI, Peterson B, Serritella A, Thomas J, Reizine N, Moya S, et al. Spatial and Temporal Heterogeneity of PD-L1 Expression and Tumor Mutational Burden in Gastroesophageal Adenocarcinoma at Baseline Diagnosis and after Chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 déc 2020;26(24):6453-63.
55. Kalpakoff M, Hund S, Musser J, Roach C, Apostolaki A, Vilardo M, et al. Inpatient Tumor Heterogeneity in IHC Interpretation Using PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* 1 oct 2021;29(9):667-73.
56. Ju X, Shen R, Huang P, Zhai J, Qian X, Wang Q, et al. Predictive relevance of PD-L1 expression with pre-existing TILs in gastric cancer. *Oncotarget.* 26 oct 2017;8.
57. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science.* 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
58. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* juill 2019;22(4):828-37.
59. Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol.* 1 févr 2019;30(2):250-8.
60. Coutzac C, Pernot S, Chaput N, Zaanani A. Immunotherapy in advanced gastric cancer, is it the future? *Crit Rev Oncol Hematol.* janv 2019;133:25-32.

61. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2 déc 2017;390(10111):2461-71.
62. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature.* déc 2021;600(7890):727-30.
63. Panda A, Mehnert JM, Hirshfield KM, Riedlinger G, Damare S, Saunders T, et al. Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1 mars 2018;110(3):316-20.
64. Smyth EC, Moehler M. Pembrolizumab in First-line Gastric Cancer: Win, Lose, or Draw? *JAMA Oncol.* 1 oct 2020;6(10):1539-41.
65. Olnes MJ, Martinson HA. Recent advances in immune therapies for gastric cancer. *Cancer Gene Ther.* sept 2021;28(9):924-34.
66. Smyth EC, Gambardella V, Cervantes A, Fleitas T. Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2021;32(5):590-9.
67. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 oct 2018;29(10):2052-60.
68. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature.* mars 2022;603(7903):942-8.
69. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC, Brenner B, Meiler J, Ettrich TJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol.* 1 févr 2020;31(2):228-35.
70. Neuzillet C, Rousseau B, Kocher H, Bourget P, Tournigand C. Unravelling the pharmacologic opportunities and future directions for targeted therapies in gastrointestinal cancers Part 1: GI carcinomas. *Pharmacol Ther.* juin 2017;174:145-72.
71. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* juill 2015;18(3):476-84.
72. Chen C, Yang J mo, Hu T ting, Xu T juan, Yan G, Hu S lian, et al. Prognostic role of human epidermal growth factor receptor in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* juill 2013;44(5):380-9.

73. Stenzinger A, von Winterfeld M, Aulmann S, Warth A, Weichert W, Denkert C, et al. Quantitative analysis of diagnostic guidelines for HER2-status assessment. *J Mol Diagn JMD*. 2012;14(3):199-205.
74. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch Int J Pathol*. sept 2010;457(3):299-307.
75. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 2017;35(4):446-64.
76. Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, Crafa P, Bassano C, Tamagnini I, et al. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *Br J Cancer*. 26 avr 2011;104(9):1372-6.
77. Watson S, Validire P, Cervera P, Zorkani N, Scriva A, Lemay F, et al. Combined HER2 analysis of biopsies and surgical specimens to optimize detection of trastuzumab-eligible patients in eso-gastric adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2013;24(12):3035-9.
78. Collura A, Lefevre JH, Svrcek M, Tougeron D, Zaanani A, Duval A. [Microsatellite instability and cancer: from genomic instability to personalized medicine]. *Med Sci MS*. 2019;35(6-7):535-43.
79. Svrcek M, Lascols O, Cohen R, Collura A, Jonchère V, Fléjou JF, et al. MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: Which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: Differences between tumors. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2019;106(2):119-28.
80. Evaluation-du-statut-MMR-Tumoral-synthese-2021.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Disponible sur: <https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2021/12/Evaluation-du-statut-MMR-Tumoral-synthese-2021.pdf>
81. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 août 2019;30(8):1232-43.
82. Shia J, Stadler Z, Weiser MR, Rentz M, Gonen M, Tang LH, et al. Immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins in intestinal tract carcinoma: how reliable are biopsy samples? *Am J Surg Pathol*. mars 2011;35(3):447-54.
83. Asesio N. Évaluation de la fiabilité du diagnostic d'instabilité microsatellite et de déficience du système de réparation de l'ADN sur biopsies endoscopiques d'adénocarcinome oesogastrique.
84. Martinez-Ciarpaglini C, Fleitas-Kanonnikoff T, Gambardella V, Llorca M, Mongort C, Mengual R, et al. Assessing molecular subtypes of gastric cancer: microsatellite unstable

- and Epstein-Barr virus subtypes. *Methods for detection and clinical and pathological implications. ESMO Open.* 27 mai 2019;4(3):e000470.
85. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 1 juin 2021;7(6):895-902.
  86. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2000;34(1):27-53.
  87. Fang WL, Chen MH, Huang KH, Lin CH, Chao Y, Lo SS, et al. The Clinicopathological Features and Genetic Alterations in Epstein–Barr Virus-Associated Gastric Cancer Patients after Curative Surgery. *Cancers.* 10 juin 2020;12(6):1517.
  88. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology.* sept 2009;137(3):824-33.
  89. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol.* avr 2015;46(4):1421-34.
  90. Xie T, Liu Y, Zhang Z, Zhang X, Gong J, Qi C, et al. Positive Status of Epstein-Barr Virus as a Biomarker for Gastric Cancer Immunotherapy: A Prospective Observational Study. *J Immunother Hagerstown Md 1997.* mai 2020;43(4):139-44.
  91. Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut.* févr 2014;63(2):236-43.
  92. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 11 sept 2014;513(7517):202-9.
  93. Pellino A, Riello E, Nappo F, Brignola S, Murgioni S, Djaballah SA, et al. Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 14 oct 2019;25(38):5773-88.
  94. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, Vynnychenko I, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 1 mai 2021;32(5):609-19.
  95. Palmieri LJ, Soubeyran I, Pernot S. Adénocarcinome œsogastrique – nouvelles cibles thérapeutiques. *Bull Cancer (Paris).* mai 2023;110(5):560-9.
  96. Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 27 mai 2023;16:57.
  97. Masson E. EM-Consulte. [cité 27 juill 2023]. Intelligence artificielle et pathologistes, est-ce bien raisonnable ? Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1349542/intelligence-artificielle-et-pathologistes-est-ce->

98. Classification of breast cancer histopathological images using interleaved DenseNet with SENet (IDSNet) | PLOS ONE [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0232127>
99. Chen C, Chen C, Ma M, Ma X, Lv X, Dong X, et al. Classification of multi-differentiated liver cancer pathological images based on deep learning attention mechanism. *BMC Med Inform Decis Mak*. 4 juill 2022;22(1):176.
100. Shahidi F, Mohd Daud S, Abas H, Ahmad NA, Maarop N. Breast Cancer Classification Using Deep Learning Approaches and Histopathology Image: A Comparison Study. *IEEE Access*. 2020;8:187531-52.
101. Puladi B, Ooms M, Kintsler S, Houschyar KS, Steib F, Modabber A, et al. Automated PD-L1 Scoring Using Artificial Intelligence in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*. janv 2021;13(17):4409.
102. Zhao B, Tan Y, Tsai WY, Qi J, Xie C, Lu L, et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep*. 24 mars 2016;6:23428.
103. Huang J, Yao H, Li Y, Dong M, Han C, He L, et al. Development and validation of a CT-based radiomics nomogram for preoperative prediction of tumor histologic grade in gastric adenocarcinoma. *Chin J Cancer Res*. 28 févr 2021;33(1):69-78.
104. Chang X, Guo X, Li X, Han X, Li X, Liu X, et al. Potential Value of Radiomics in the Identification of Stage T3 and T4a Esophagogastric Junction Adenocarcinoma Based on Contrast-Enhanced CT Images. *Front Oncol*. 2021;11:627947.
105. Liu S, He J, Liu S, Ji C, Guan W, Chen L, et al. Radiomics analysis using contrast-enhanced CT for preoperative prediction of occult peritoneal metastasis in advanced gastric cancer. *Eur Radiol*. janv 2020;30(1):239-46.
106. Wang Y, Liu W, Yu Y, Liu JJ, Xue HD, Qi YF, et al. CT radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in gastric cancer. *Eur Radiol*. févr 2020;30(2):976-86.
107. Xu Q, Sun Z, Li X, Ye C, Zhou C, Zhang L, et al. Advanced gastric cancer: CT radiomics prediction and early detection of downstaging with neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. nov 2021;31(11):8765-74.
108. Yang J, Wu Q, Xu L, Wang Z, Su K, Liu R, et al. Integrating tumor and nodal radiomics to predict lymph node metastasis in gastric cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. sept 2020;150:89-96.
109. Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, Liu Y, et al. Test-retest reproducibility analysis of lung CT image features. *J Digit Imaging*. déc 2014;27(6):805-23.
110. Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust Radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *PloS One*. 2014;9(7):e102107.

111. Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, Mak RH, van Baardwijk A, Fennessy FM, et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. *Sci Rep.* 18 déc 2013;3:3529.
112. Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJC, Troost EGC, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep.* 5 août 2015;5:11075.
113. Orlhac F, Soussan M, Chouahnia K, Martinod E, Buvat I. 18F-FDG PET-Derived Textural Indices Reflect Tissue-Specific Uptake Pattern in Non-Small Cell Lung Cancer. *PloS One.* 2015;10(12):e0145063.
114. Orlhac F, Soussan M, Maisonobe JA, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor texture analysis in 18F-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2014;55(3):414-22.
115. Brooks FJ, Grigsby PW. The effect of small tumor volumes on studies of intratumoral heterogeneity of tracer uptake. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* janv 2014;55(1):37-42.
116. Paragios N, Duncan J, Ayache N, éditeurs. *Handbook of Biomedical Imaging: Methodologies and Clinical Research* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2015 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-0-387-09749-7>
117. Shao J. Linear Model Selection by Cross-validation. *J Am Stat Assoc.* 1 juin 1993;88(422):486-94.
118. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *Unsupervised Learning*. In: Hastie T, Tibshirani R, Friedman J, éditeurs. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction* [Internet]. New York, NY: Springer; 2009 [cité 3 sept 2023]. p. 485-585. (Springer Series in Statistics). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-84858-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-0-387-84858-7_14)
119. GitHub [Internet]. [cité 28 juill 2023]. [agd.data.gouv.fr/\\_posts/2016-06-27-un-reseau-de-neurones-pour-opensolarmap-23.md](https://github.com/etalab/agd.data.gouv.fr/blob/master/_posts/2016-06-27-un-reseau-de-neurones-pour-opensolarmap-23.md) at master · etalab/agd.data.gouv.fr. Disponible sur: [https://github.com/etalab/agd.data.gouv.fr/blob/master/\\_posts/2016-06-27-un-reseau-de-neurones-pour-opensolarmap-23.md](https://github.com/etalab/agd.data.gouv.fr/blob/master/_posts/2016-06-27-un-reseau-de-neurones-pour-opensolarmap-23.md)
120. Ali K, Shaikh ZA, Khan AA, Laghari AA. Multiclass skin cancer classification using EfficientNets – a first step towards preventing skin cancer. *Neurosci Inform.* 1 déc 2022;2(4):100034.
121. Nayak DR, Padhy N, Mallick PK, Zymbler M, Kumar S. Brain Tumor Classification Using Dense Efficient-Net. *Axioms.* janv 2022;11(1):34.
122. Inge LJ, Dennis E. Development and applications of computer image analysis algorithms for scoring of PD-L1 immunohistochemistry. *Immuno-Oncol Technol.* 1 juin 2020;6:2-8.
123. CT radiomics for predicting PD-L1 expression on tumor cells in gastric cancer [Internet]. 2021 [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com>

124. R L. Différence entre Intelligence Artificielle, Machine Learning et Deep Learning [Internet]. Pensée Artificielle. 2018 [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: <https://penseeartificielle.fr/difference-intelligence-artificielle-machine-learning-deep-learning/>
125. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 3 juill 2021;398(10294):27-40.
126. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 28 août 2021;398(10302):759-71.
127. Girdhar N, Sinha A, Gupta S. DenseNet-II: an improved deep convolutional neural network for melanoma cancer detection. *Soft Comput.* 1 sept 2023;27(18):13285-304.
128. Tran-Minh ML, Lehmann-Che J, Lambert J, Theou-Anton N, Poté N, Dior M, et al. Prevalence and prognosis of microsatellite instability in oesogastric adenocarcinoma, NORDICAP 16-01. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* juill 2021;45(4):101691.
129. Wang W, Peng Y, Feng X, Zhao Y, Seeruttun SR, Zhang J, et al. Development and Validation of a Computed Tomography-Based Radiomics Signature to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer. *JAMA Netw Open.* 2 août 2021;4(8):e2121143.
130. Wang Y, Yu Y, Han W, Zhang YJ, Jiang L, Xue HD, et al. CT Radiomics for Distinction of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Gastric Cancer. *Acad Radiol.* mars 2021;28(3):e86-92.
131. Chen R, Chen Y, Huang G, Liu J. Relationship between PD-L1 expression and 18F-FDG uptake in gastric cancer. *Aging.* 17 déc 2019;11(24):12270-7.
132. Inge LJ, Dennis E. Development and applications of computer image analysis algorithms for scoring of PD-L1 immunohistochemistry. *Immuno-Oncol Technol.* juin 2020;6:2-8.
133. Fernandez AI, Robbins CJ, Gaule P, Agostini-Vulaj D, Anders RA, Bellizzi AM, et al. Multi-Institutional Study of Pathologist Reading of the Programmed Cell Death Ligand-1 Combined Positive Score Immunohistochemistry Assay for Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Mod Pathol* [Internet]. 1 mai 2023 [cité 28 août 2023];36(5). Disponible sur: [https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952\(23\)00033-9/fulltext](https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952(23)00033-9/fulltext)
134. Yu HY, Li CP, Huang YH, Hsu SJ, Wang YP, Hsieh YC, et al. Microsatellite Instability, Epstein–Barr Virus, and Programmed Cell Death Ligand 1 as Predictive Markers for Immunotherapy in Gastric Cancer. *Cancers.* 3 janv 2022;14(1):218.
135. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 21 mai 2015;372(21):2018-28.

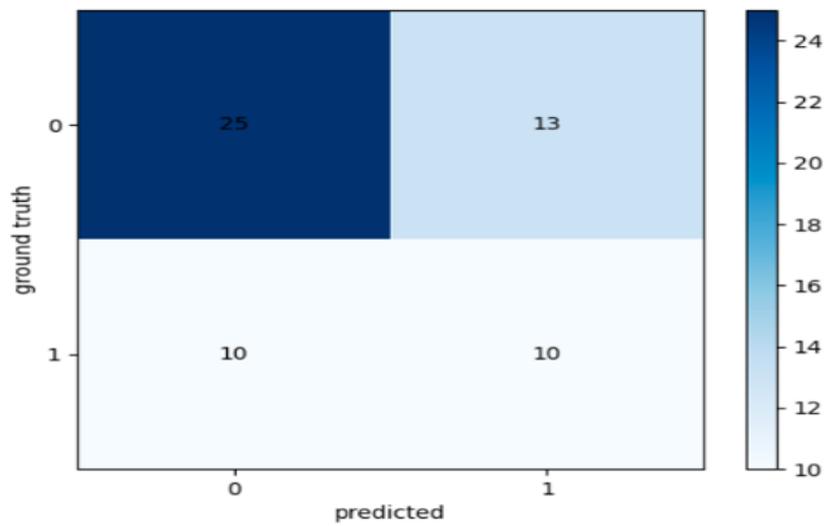
136. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 30 avr 2016;387(10030):1837-46.
137. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* août 2018;50(8):768-79.
138. Andriulli A, Recchia S, Angelis CD, Mazzucco D, Berti E, Arrigoni A, et al. Endoscopic ultrasonographic evaluation of patients with biopsy negative gastric linitis plastica. *Gastrointest Endosc.* 1 nov 1990;36(6):611-5.
139. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *JAMA Oncol.* mai 2018;4(5):e180013.
140. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science.* 29 sept 2006;313(5795):1960-4.

## APPENDICES

### - SENet model (128,128,64) :

Folds	AUC	VAL	PREV	RECALL
Fold 0	0.51	0.67	0.60	0.60
Fold 1	0.46	0.58	0.50	0.40
Fold 2	0.80	0.75	1.00	0.40
Fold 3	0.46	0.33	0.33	0.25
Fold 4	0.43	0.33	0.33	0.50
Average	0.53 ± 0.03	0.58 ± 0.16	0.55 ± 0.26	0.43 ± 0.15

Appendix 1: Average performance of the SENet model (128,128,64) on the validation set. (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze)

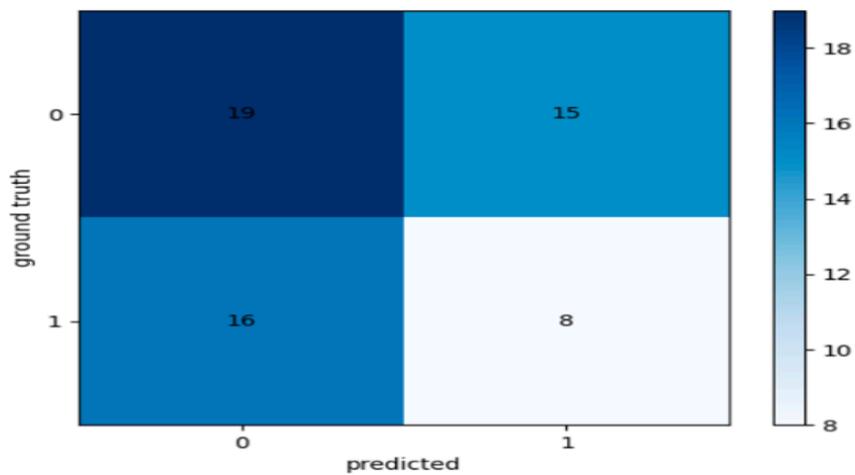


Appendix 2: CPS score prediction performance by the SENet model (128,128,64). (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze)

- **DenseNet164 model :**

Folds	AUC	VAL	PREV	RECALL
Fold 1	0.46	0.50	0.43	0.60
Fold 2	0.43	0.42	0.25	0.20
Fold 3	0.43	0.58	0.25	0.20
Fold 4	0.50	0.45	0.33	0.20
Fold 5	0.29	0.36	0.20	0.25
Average	0.42 ± 0.08	0.46 ± 0.08	0.34 ± 0.12	0.35 ± 0.19

Appendix 3: Average performance of the DenseNet164 model on the validation set. (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze)

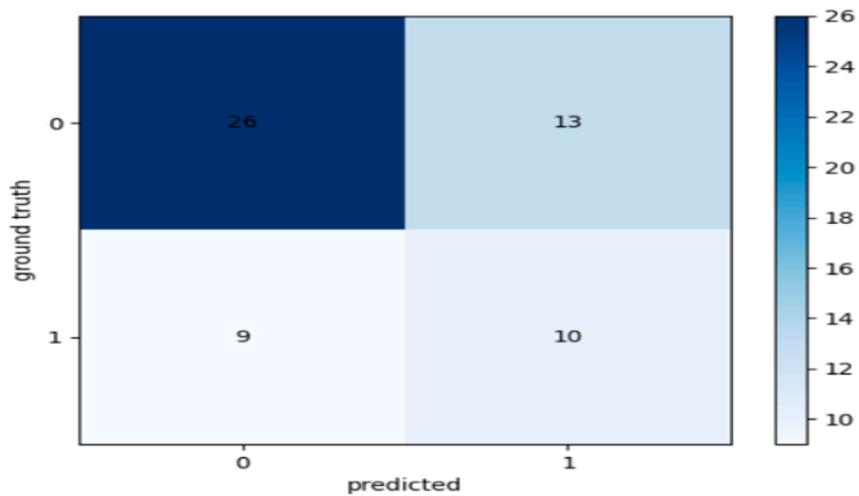


Appendix 4: CPS score prediction performance by the DenseNet164 model. (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze)

- **EfficientNetB7 model :**

Folds	AUC	VAL	PREV	RECALL
Fold 0	0.49	0.58	0.50	0.40
Fold 1	0.80	0.75	1.00	0.40
Fold 2	0.54	0.67	0.60	0.60
Fold 3	0.75	0.64	0.50	0.25
Fold 4	0.50	0.45	0.33	0.50
Average	0.62 ± 0.15	0.62 ± 0.11	0.59 ± 0.25	0.43 ± 0.13

Appendix 5: Average performance of the EfficientNetB7 model on the validation set. (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze)



Appendix 6: CPS score prediction performance by the EfficientNetB7 model. (Courtesy of Dr. Pierre-Henri Conze)



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 !





## PREDICTION DE L'EXPRESSION DE PD-L1 SUR SCANNER PRÉ-THÉRAPEUTIQUE DANS UNE COHORTE RÉTROSPECTIVE DE PATIENTS ATTEINTS D'ADÉNOCARCINOME GASTRIQUE AVANCÉ

---

---

### RÉSUMÉ :

**Introduction :** Les indications actuelles d'immunothérapie dans la prise en charge des cancers gastriques avancés sont soumises à un biomarqueur. Il s'agit de l'expression du *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1), évaluée en immunohistochimie en calculant le *Combined Positive Score* (CPS). L'évaluation de ce marqueur est chronophage, opérateur-dépendant et hétérogène au sein de la même tumeur.

**Objectif :** cette étude vise à prédire l'expression de PD-L1 chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique avancé, sur scanner pré-thérapeutique par un algorithme de Deep Learning, cherchant ainsi à identifier un biomarqueur plus simple, reproductible et non invasif.

**Méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique, issue du CHU de Poitiers, et de la cohorte NORDICAP du CHU Saint-Louis (Paris), cette étude a inclus tous les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique avancé et ayant été suivis entre janvier 2012 à décembre 2020. Le CPS a été calculé pour chaque patient avec relecture par un senior. Les images de tomodensitométrie ont été collectées et segmentées à l'aide de l'outil Total Segmentator. Afin de prédire le CPS sur les images de tomodensitométrie, différentes architectures : *Squeeze and Excitation Network* (SENet), DenseNet et EfficientB7 ont été utilisées et comparées entre elles. Une validation croisée à cinq plis a été utilisée pour évaluer la performance des différents modèles. Les indices d'évaluation adoptés dans cet article comprennent la matrice de confusion, l'aire sous la courbe (AUC), la validation, la précision, le rappel.

**Résultats :** Au total sur les 58 patients atteints de cancer de l'estomac inclus et analysés dans notre étude (23 CPS positifs, 35 CPS négatifs, en immunohistochimie), le modèle SENet (192, 192, 96) a correctement prédit le score CPS pour 41 patients (13 CPS positifs, 28 CPS négatifs). Ce modèle a également obtenu en moyenne un AUC de 0,64, une précision de validation de 0,70, une précision de 0,73 et un rappel de 0,56 sur les cinq plis de validation croisée. Cela suggère que le Deep Learning pourrait être utilisé pour prédire l'expression de PD-L1 sur un scanner pré-thérapeutique chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique avancé.

**Conclusion :** Cette étude préliminaire suggère que le Deep Learning pourrait être utilisé pour estimer le CPS de manière simple, reproductible et non invasive dans le cancer de l'estomac avancé. Une cohorte de validation est nécessaire pour améliorer la précision du modèle et pour explorer les sources de biais et de variabilité.

**MOTS-CLÉS :** deep learning, adénocarcinome gastrique, tomodensitométrie, expression pd-11, cps, biomarqueur, immunohistochimie, validation croisée.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** anatomie et cytologie pathologique

---

UNIVERSITE DE POITIERS, FACULTE DE MEDECINE.

6 RUE DE LA MILETRIE, 86073 POITIERS.

---

**DIRECTRICE DE THESE :** DR VIOLAINE RANDRIAN (MCU-PH)

---