



HAL
open science

Evaluation tomodensitométrique de la réponse des carcinomes broncho-pulmonaires métastatiques sous inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Aurélien Saltel-Fulero

► **To cite this version:**

Aurélien Saltel-Fulero. Evaluation tomodensitométrique de la réponse des carcinomes broncho-pulmonaires métastatiques sous inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03197285

HAL Id: dumas-03197285

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03197285>

Submitted on 13 Apr 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°175

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Evaluation tomодensitométrique de
la réponse des carcinomes broncho-pulmonaires métastatiques
sous inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 octobre 2019

Par

Aurélien SALTEL-FULERO

Né le 22 janvier 1989 à Montreuil

Dirigée par Mme Le Professeur Marie-Pierre Revel, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur François Goldwasser, PU-PH Président

Mme Le Professeur Laure Fournier, PU-PH

Mme Le Docteur Caroline Caramella

Mme Le Professeur Marie Wislez, PU-PH



Remerciements

Au **Professeur Marie-Pierre REVEL**,

Pour la confiance que vous m'avez témoignée en me proposant ce travail, votre motivation et votre implication pour sa réalisation, ainsi que pour votre sens pédagogique unique dont j'ai eu la chance de bénéficier en tant qu'interne, et enfin pour vos qualités cliniques et humaines dont vos patients ont la chance de bénéficier,

Au **Professeur François GOLDWASSER**,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury, d'apporter votre jugement et votre vision clinique sur ce travail, indispensable à la pratique de l'imagerie,

Au **Professeur Laure FOURNIER**,

Pour le plaisir que tu me fais en participant à ce jury, en apportant ton jugement de spécialiste en imagerie oncologique, ainsi que pour ton dynamisme dans le domaine de la recherche en imagerie, dans l'impatience de travailler à tes côtés,

Au **Docteur Caroline CAMELLA**,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'apporter votre expertise dans le domaine de la radiologie oncologique et pour l'ensemble de votre travail sur l'imagerie sous immunothérapie, un modèle de recherche et une source d'émulation,

Au **Professeur Marie WISLEZ**,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury et d'enrichir le jugement de ce travail par votre expérience clinique,

À mes parents, pour votre présence et votre soutien depuis toujours, votre confiance et vos encouragements indéfectibles à toutes les étapes de ma formation depuis le début, sans avoir jamais douté,

À ma sœur, pour ton courage, ta bienveillance, ton humilité et tes qualités humaines uniques, qui font de toi une personne et un professionnel de santé exemplaires à mes yeux,

À mes grands-parents, pour leur combat et leur courage, dont je suis fier,

À Grégory, pour ta culture, ton altruisme et ta curiosité, des qualités qui en font un beau-frère génial,

À Sashouille pour son sourire de fripouille et sa petite bouille, le plus beau cadeau de cette année,

À Laëtitia (ou Laët, Laëti, laitue... on ne sait plus !), pour ta gentillesse et ta générosité sans égales, pour ta lutte sans faille auprès de la ligue de défense du droit au vin et au fromage, un combat qui me tient également à cœur, sans oublier Pierre, le plus pouletos des non-pouletos !

À Marie, parce que je serai toujours l'un des premiers fans de tes délires uniques qui annoncent de beaux jours de clinicat, pour ta loyauté, et aussi pour ton courage et ton ambition, impressionnants et communicatifs (surtout pour les posters !) malgré toutes les épreuves que tu as traversées, réelles sources d'émulation,

À Fanny, pour avoir quitté le Sud et avoir choisi Paris ce qui m'a donné la chance de te rencontrer, parce que l'internat, les croissants de M. Zins du mardi matin et toutes ces "journées de merde" n'auraient pas eu la même saveur sans toi,

À Benoît, parce que l'ours brun d'Auvergne est devenu notre animal préféré avec Laëtitia, en te souhaitant avec Pauline, et désormais la belle Céleste, de nombreuses années de bonheur !

À Maud, pour ton dynamisme, ton enthousiasme contagieux depuis la crèche, une professionnelle sans égale et la meilleure cuisinière que je connais à ce jour !

À Clotilde, chaque année de plus en plus forte depuis l'externat, tes patients sont entre de bonnes mains, en souhaitant que les mois à venir t'apportent de magnifiques cadeaux,

À Souhail, pour ta pédagogie et ta bienveillance qui ont contribué à me donner envie de découvrir la radiologie,

À Mehdi, pour ton professionnalisme, ta rigueur et ton humour, dans l'impatience de pouvoir travailler avec toi,

À Pascal, pour ta confiance, tes conseils et ta gentillesse, des qualités rares, sans qui je n'aurais pas eu l'opportunité de découvrir sereinement les remplacements,

À Jonas, Alexandre et Myriame, pour leur humour, leur bonne humeur et leur motivation, qui me donneront envie de me lever le matin pour aller travailler,

À Ihsan, Amélie, Sophie, Rémy, Thibaut et Yoram, pour votre enthousiasme, vos incroyables compétences que vous masquez derrière tant de modestie,

À Nori, un modèle de compétences et d'humilité, sans qui je n'aurais pas pu découvrir l'imagerie abdominale avec autant de plaisir et de curiosité,

Au professeur Philippe Halimi et au docteur Anne-Laure Gaultier, pour m'avoir transmis le goût de l'imagerie ORL et, avec Christelle, m'avoir donné envie de travailler à vos côtés

Au professeur Marc Bazot et au docteur Jocelyne Chopier, pour votre incroyable volonté pédagogique, sans égale, pour la chance que j'ai eue de pouvoir bénéficier de votre enseignement, encore merci au nom de beaucoup d'autres internes,

Aux professeurs Guy Meyer et Olivier Sanchez et au docteur Antoine Roux, sources d'inspiration tout au long de ma formation, pour leur professionnalisme et leur rigueur clinique,

À Mathilde et Alice, pour avoir notamment réussi à me supporter en P1, un réel exploit humain,

À l'ensemble des manipulateurs, aide-soignants et secrétaires que j'ai eu la chance de croiser au cours de mes stages, sans qui notre pratique quotidienne serait impossible,

Table des matières

I. Contexte général.....	7
1. Epidémiologie du cancer bronchopulmonaire.....	7
2. Principes thérapeutiques du cancer bronchopulmonaire.....	8
3. Immunothérapie.....	9
4. Premiers résultats de l'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints.....	11
a. Nivolumab : études CHEKMATE.....	11
b. Pembrolizumab : études KEYNOTE.....	12
c. Atezolizumab : étude OAK.....	14
5. Evaluation radiologique de la réponse des tumeurs solides : critères RECIST 1.1.....	14
6. Evaluation radiologique de la réponse tumorale sous inhibiteurs de checkpoints.....	17
a. Réponses atypiques : pseudoprogessions.....	17
b. Réponses atypiques : hyperprogressions.....	19
c. Critères iRECIST.....	20
7. Nouveaux enjeux et perspectives.....	22
a. Charge mutationnelle tumorale.....	22
b. Expression tumorale de PD-L1.....	23
c. Ratio neutrophiles/lymphocytes et score LIPI.....	23
d. ADN tumoral circulant.....	24
II. Objectifs de l'étude.....	25
III. Matériel et méthodes.....	26
1. Population.....	26
2. Recueil des données cliniques, biologiques et histologiques.....	26
3. Evaluation radiologique de la réponse tumorale.....	27
4. Evaluation radiologique des organes lymphoïdes.....	28
5. Critères de jugement principaux.....	30
6. Analyse statistique.....	31
IV. Résultats.....	32
1. Description de l'échantillon.....	32
2. Evaluation à 6 mois selon iRECIST.....	33
a. Patients stables ou en réponse sans pseudoprogession	34
b. Patients en réponse à 6 mois après pseudoprogession.....	35
c. Patients en progression à 6 mois.....	40
3. Modifications morphologiques des organes lymphoïdes sous immunothérapie.....	41
4. Analyse des facteurs pronostiques associés à un gain de PFS.....	41
5. Analyse des facteurs prédictifs de bénéfice clinique à 6 mois.....	45
V. Discussion.....	47
VI. Conclusion.....	51
VII. Bibliographie.....	52

I. Contexte général

1. Epidémiologie du cancer bronchopulmonaire

D'après les données du rapport 2018 de l'Organisation Mondiale de la Santé ¹, la prévalence au plan mondial du cancer bronchopulmonaire (CBP) tous sexes confondus est estimée à 8,4% soit plus de 1 million de cas recensés en 2018 (Fig. 1A), le plaçant au 4^e rang des cancers les plus fréquents après le cancer du sein, le cancer colorectal et prostatique, mais avec l'incidence la plus élevée (plus de 2 millions de nouveaux cas recensés (Fig. 1B) soit 11,6% des nouveaux cas diagnostiqués). Il se distingue également par sa mortalité la plus élevée, avec 1,7 millions de décès par CBP dans le monde en 2018, soit 18,4% de l'ensemble des décès par cancer (Fig. 1C).

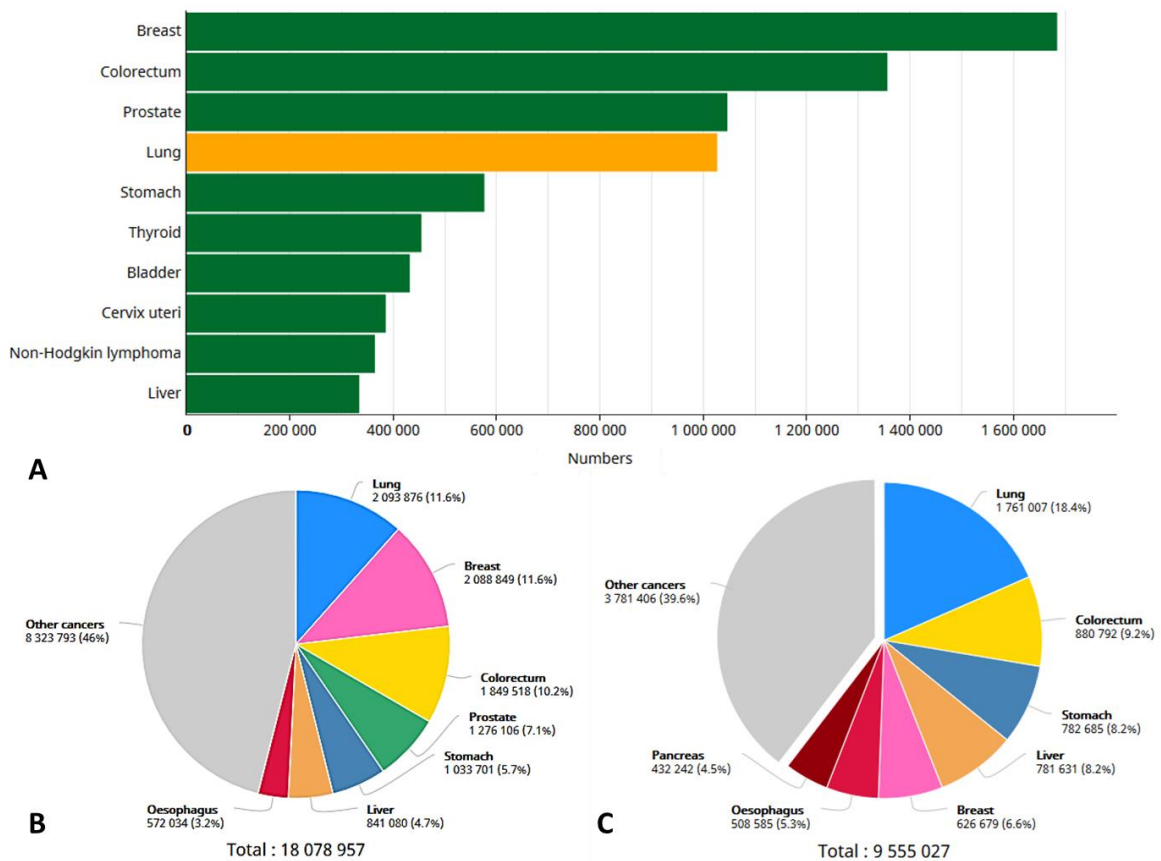


Figure 1. Données épidémiologiques mondiales de prévalence (A), d'incidence (B) et de mortalité (C) par cancer (International Agency for Research on Cancer, données Globocan, 2018 ¹)

En France, il constitue un enjeu majeur de santé publique avec une prévalence de 7,1% (4^e rang) et environ 47 000 nouveaux cas en 2018 (10,3% des nouveaux cas de cancer), 20,5% des décès par cancer étant liés à une localisation primitive broncho-pulmonaire. Il représentait le

2^e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^e cancer le plus fréquent chez la femme en 2018 ¹.

L'histologie des CBP est dominée par les carcinomes non à petites cellules (CBNPC), représentant 85% des types anatomopathologiques et regroupant les adénocarcinomes (63%), les carcinomes épidermoïdes (30%) et les carcinomes à grandes cellules (7%), contre 15% pour les carcinomes à petites cellules (CBPC) ².

2. Principes thérapeutiques du cancer bronchopulmonaire

La mortalité élevée des CBP s'explique notamment par un diagnostic tardif, à l'occasion de manifestations cliniques traduisant une maladie avancée (hémoptysie par envahissement broncho-vasculaire, toux et douleur par envahissement pleural voire pariétal, compression bronchique et/ou neurovasculaire par extension médiastinale, symptomatologie liée à une lésion secondaire ou à un syndrome paranéoplasique...). En effet, seulement 15-30% des CBP sont diagnostiqués à un stade localisé (I ou II de la stadification OMS) ³ (Tab. 1).

	Localisé (Stade I et II)	Localement avancé (Stade III)	Métastatique (Stade IV)
Fréquence au diagnostic	15-30%	20%	40-55%
Survie relative à 5 ans	52,6%	23,7%	3,8%

Tableau 1. Corrélation entre le taux de survie et le stade au diagnostic des cancers bronchopulmonaires (d'après Rapport HAS, 2013 ³)

Compte tenu de la non-éligibilité initiale de la majorité des patients à une chirurgie ou chimio radiothérapie à visée curative, les options thérapeutiques spécifiques se sont longtemps limitées à une chimiothérapie cytotoxique palliative à base de sels de platine en 1^{ère} ligne, éventuellement associée à une radiothérapie ³. Plus récemment, les progrès de la biologie moléculaire ont permis un génotypage précis des tissus carcinomateux (notamment des carcinomes non à petites cellules non épidermoïdes), offrant la possibilité d'y adjoindre des thérapies ciblées, approuvées par la Food and Drug Administration (FDA), telles que :

- Inhibiteurs de tyrosine-kinase anti-EGFR : erlotinib (Tarceva[®]), lapatinib (Tyverb[®]), afatinib (Giotrif[®]), gefitinib (Iressa[®]), osimertinib (Tagrisso[®]), dacomitinib (Vizimpro[®])
- Anti-ALK/ROS1 : crizotinib (Xalkori[®]), ceritinib (Zykadia[®]), alectinib (Alecensa[®])

- Inhibiteurs de la voie des MAP-kinases : dabrafenib (Tafinlar®), trametinib (Mekinist®)

3. Immunothérapie

Le système immunitaire contribue à la réponse anti-tumorale de l'organisme, notamment par l'intervention des lymphocytes T. En effet, les cellules tumorales expriment à leur surface des antigènes du « non-soi », dont les épitopes sont présentés au *T-cell receptor* (TCR) des lymphocytes T par les cellules dendritiques, via leurs molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette interaction TCR-CMH-antigène tumoral conduit à l'activation du lymphocyte T et aboutit, par sa réponse cytotoxique, à la destruction de la cellule tumorale par déclenchement de l'apoptose ⁴.

Pour rappel, les lymphocytes T sont produits dans la moelle osseuse, avant de réaliser leur maturation dans le thymus. Une fois celle-ci terminée, ils circulent dans les organes lymphoïdes secondaires : rate, ganglions, tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) (Fig. 2) ⁵.

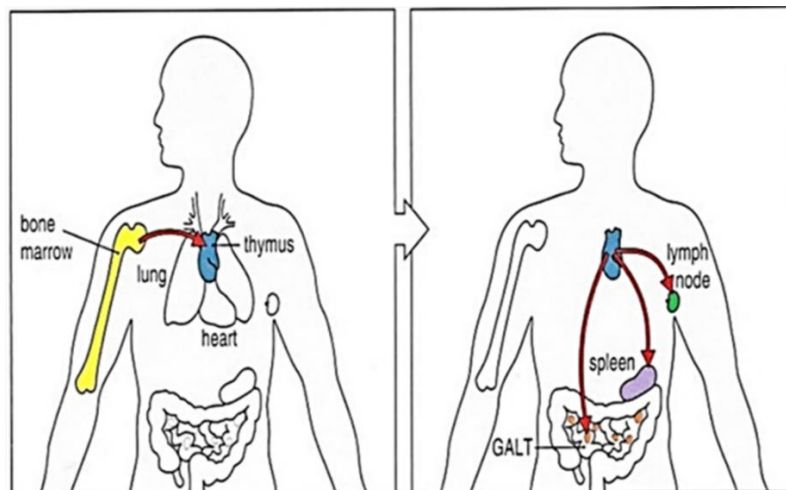


Figure 2. Schéma résumant le circuit des lymphocytes T dans l'organisme depuis leur production jusqu'à leur action périphérique (de R. Parham, *The immune system 3rd edition*, Garland 2009)

Toutefois, l'un des mécanismes de résistance des cellules tumorales à cette immunité anti-tumorale de l'hôte consiste à bloquer l'activation des lymphocytes T, réalisant une véritable « immunosuppression liée aux tumeurs ». Les mécanismes moléculaires sous-jacents à ce blocage de l'immunité anti-tumorale font, entre autres, intervenir des récepteurs lymphocytaires T appelés checkpoints immunitaires. La stimulation de ces récepteurs par

leurs ligands, produits par la cellule tumorale et/ou les cellules dendritiques, conduit à l'inhibition de la réponse cytotoxique du lymphocyte T. Parmi les checkpoints immunitaires les mieux connus à ce jour, on retrouve les récepteurs PD1 (*Programmed-cell Death 1*) et CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Associated protein 4*) ⁴, dont les principaux ligands correspondants sont :

- Récepteur PD1 : ligands PD-L1 et PD-L2
- Récepteur CTLA-4 : ligands B7-1 et B7-2

Le principe général de l'immunothérapie est de renforcer la réponse immunitaire anti-tumorale de l'hôte. Depuis plusieurs décennies, un certain nombre de stratégies d'immunothérapie ont été élaborées ⁶, dans le traitement de primitifs pulmonaires ou d'autres tumeurs:

- BCG-thérapie : technique consistant à injecter des antigènes du BCG, utilisée notamment dans la prévention des récurrences des tumeurs vésicales superficielles
- Vaccinothérapie : technique consistant à injecter des antigènes tumoraux utilisée notamment dans le traitement de certains cancers prostatiques
- Traitement systémique par immunomodulateurs : interféron ou interleukine 2, longtemps utilisés dans le traitement de cancers du rein
- Transfert de lymphocytes T ou NK autologues anti-tumoraux

Plus récemment, une nouvelle approche d'immunothérapie a émergé, par l'utilisation d'anticorps monoclonaux ciblant la voie des checkpoints immunitaires, appelés « inhibiteurs de checkpoints immunitaires » (ICI), visant à contrer l'immunosuppression liée aux tumeurs. Le blocage de cette voie de signalisation restaure l'immunité antitumorale via la levée de l'inhibition du lymphocyte T, permettant la restitution d'une cytotoxicité antitumorale. Plusieurs anticorps monoclonaux ont été développés (Fig. 3), validés par la FDA et commercialisés, ciblant les récepteurs checkpoints ou leur ligand ^{7,8}:

- Anti-PD1 : nivolumab (Opdivo[®]), pembrolizumab (Keytruda[®])
- Anti-CTLA-4 : ipilimumab (Yervoy[®]), tremelimumab
- Anti-PD-L1 : atezolimumab (Tecentriq[®]), durvalumab (Imfinzi[®]), avelumab (Bavencio[®])

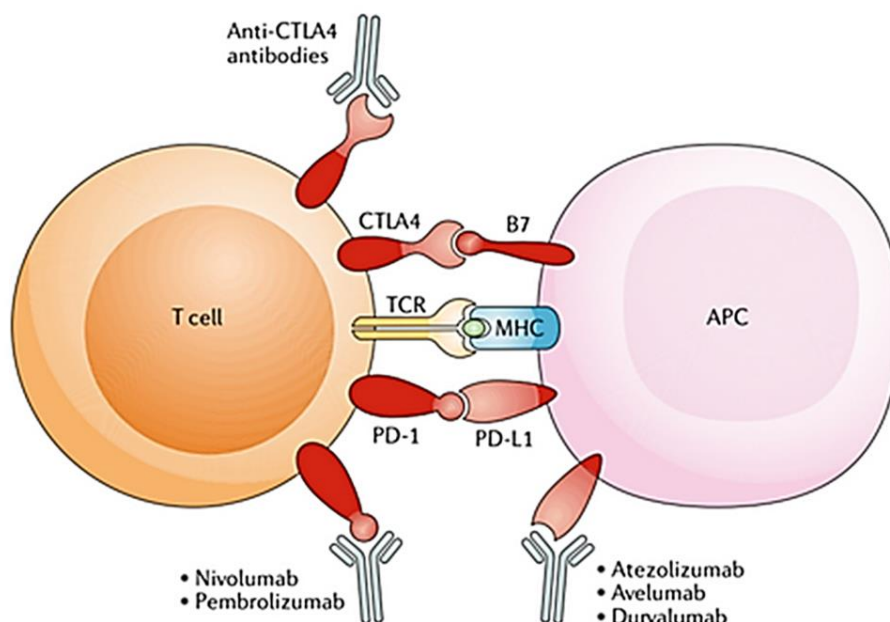


Figure 3. Voies d'action des inhibiteurs de checkpoint immunitaire : anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA-4 (tiré de Pettenati et al., Nat Rev Urol 2018 ⁷) APC (antigen presenting cell) : cellule présentatrice d'antigène

4. Premiers résultats de l'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints

Les premiers résultats encourageants d'études préliminaires de phase I et II ⁹⁻¹¹ étudiant les inhibiteurs de checkpoint immunitaire en oncologie ont émergé dans le traitement des mélanomes à un stade avancé, initialement par l'utilisation de l'ipilimumab (anti-CTLA-4), seul ou en association aux chimiothérapies cytotoxiques. Ces données ont été confirmées par des essais de phase III¹²⁻¹⁴.

En parallèle, les signes d'efficacité des anti-PD-1 et des anti-PD-L1 dans le traitement d'autres cancers avancés¹⁵ ont abouti au développement d'études de phase III similaires notamment dans les CBP avancés. Compte tenu de résultats encourageants, les études se sont ensuite même étendues aux situations néo-adjuvantes ¹⁶. A ce jour, trois ICI sont validés par la FDA dans le traitement des CBP au stade avancé, et intégrés dans les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) : le nivolumab, le pembrolizumab et l'atezolizumab.

α. Nivolumab : études CHECKMATE

Le nivolumab est actuellement indiqué en monothérapie en 2^e ligne dans les CBNPC non épidermoïdes ou épidermoïdes métastatiques, respectivement sur la base des résultats des

essais de phase III CHECKMATE-057 et CHECKMATE-017. Ils ont démontré la supériorité en survie globale du nivolumab par rapport au docétaxel après échec d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne par sel de platine (résultats initiaux publiés par Borghaei et al. ¹⁷ et Brahmer et al. ¹⁸, confirmés après 2 ans et 3 ans de suivi par Horn et al. ¹⁹ puis Vokes et al. ²⁰ respectivement. Les résultats des principales études de phase III étudiant le nivolumab dans les CBNPC avancés sont résumés dans le tableau 2 (Tab. 2).

Résultats des essais CHECKMATE de phase III			
NOM DE L'ESSAI Publication	Population Schéma	N	Résultat du critère de jugement principal
CHECKMATE-017 Brahmer et al. ¹⁸ (2015)	<i>Epidermoïde, 2^e ligne</i> Nivolumab vs Docétaxel	272	<u>Gain de survie globale :</u> Méd. : 9,2 vs 6 mois (HR=0,59) Taux à 1 an : 42% vs 24%
CHECKMATE-057 Borghaei et al. ¹⁷ (2015)	<i>Non épidermoïde, 2^e ligne</i> Nivolumab vs Docétaxel	582	<u>Gain de survie globale :</u> Méd. : 12,2 vs 9,4 mois (HR=0,73) Taux à 1 an : 51% vs 39%
CHECKMATE-026 Carbone et al. ²¹ (2017)	<i>1^{ère} ligne, PD-L1+ > 5%</i> Nivolumab vs CT (platine)	423	<u>Pas de gain significatif de survie sans progression :</u> Méd. : 4,2 vs 5,9 mois (p=0,25)
CHECKMATE-017+057 Horn et al. ¹⁹ (2017)	<i>2^e ligne</i> Nivolumab vs Docétaxel	854	<u>Gain de survie globale :</u> Méd. : 11,1 vs 8,1 mois (HR=0.72)
CHECKMATE-017+057 Vokes et al. ²⁰ (2018)			<u>Gain de survie globale :</u> Taux à 3 ans : 12% vs 8%

Tableau 2. Principales publications d'essais de phase III étudiant le nivolumab chez les patients suivis pour CBNPC à un stade avancé (stade III ou IV). N : nombre de patients inclus dans l'étude, HR : *hazard ratio*, Méd : médiane, CT : chimiothérapie

Le nivolumab est également validé par la FDA dans la prise en charge des carcinomes à petites cellules (CBPC) étendus après au moins 2 lignes de traitement dont une chimiothérapie à base de sel de platine. Cette indication fait suite aux résultats de l'étude multicentrique ouverte multicohorte de phase II CHECKMATE-032, démontrant un taux de réponse globale de 12% avec une durée moyenne de réponse de 13 mois, sur un total de 109 patients ²².

b. Pembrolizumab : études KEYNOTE

Le pembrolizumab est actuellement indiqué en 1^{ère} ligne dans les situations suivantes :

- Monothérapie dans les CBNPC non épidermoïdes métastatiques exprimant PD-L1 à au moins 50%, sans mutation de l'EGFR ni translocation de ALK ni réarrangement de

ROS1, sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE-024, démontrant la supériorité en survie globale du pembrolizumab seul par rapport à une chimiothérapie cytotoxique par sel de platine (résultats initiaux publiés par Reck et al. ²³)

- Association avec un doublet de chimiothérapie par sel de platine et pemetrexed dans les CBNPC non épidermoïdes sans mutation de l'EGFR et sans translocation de ALK, sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE-189 démontrant le bénéfice de l'ajout du pembrolizumab à un doublet de chimiothérapie par sel de platine et pemetrexed (résultats publiés par Gandhi et al. ²⁴)

Il est également indiqué en 2^e ligne en monothérapie dans les CBNPC métastatiques (épidermoïdes ou non épidermoïdes) exprimant PD-L1 (à au moins 1%), sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE-010, démontrant la supériorité en survie globale du pembrolizumab par rapport au docétaxel (résultats initiaux publiés par Herbst et al. ²⁵).

Les résultats des principales études de phase III étudiant le pembrolizumab dans les CBNPC avancés sont résumés dans le tableau 3 (Tab. 3).

Résultats des essais KEYNOTE de phase III			
NOM DE L'ESSAI Publication	Population Schéma	N	Résultat du critère de jugement principal
KEYNOTE-010 Herbst et al. ²⁵ (2016)	<i>2^e ligne, PD-L1 + > 1%</i> Pembrolizumab 2mg/kg vs Pembrolizumab 10mg/kg vs Docétaxel	1034	<u>Gain de survie globale à 10mg/kg :</u> Méd. : 10,4 vs 12,7 vs 8,5mois (HR A/B = 0,71, HR B/C = 0,61)
KEYNOTE-024 Reck et al. ²³ (2016)	<i>1^{ère} ligne, PD-L1 + > 50%, EGFR et ALK non mutés</i> Pembrolizumab vs CT (platine)	305	<u>Gain de survie sans progression :</u> Méd. : 10,3 vs 6 mois (HR=0,50)
KEYNOTE-189 Gandhi et al. ²⁴ (2018)	<i>Non épidermoïde, 1^{ère} ligne, EGFR et ALK non mutés</i> Sel de platine + pemetrexed + Pembrolizumab vs platine + pemetrexed	616	<u>Gain de survie globale :</u> Méd. : NA vs 11,3 mois (HR=0,49) Taux à 6 mois : 69,2% vs 49,4% <u>Gain de survie sans progression :</u> Med : 8,8 vs 4,9 mois (HR=0,52)
KEYNOTE-407 Paz-Ares et al. ²⁶ (2018)	<i>Epidermoïde, 1^{ère} ligne</i> Pembrolizumab + CT vs CT	559	<u>Gain de survie globale :</u> Méd. : 15,9 vs 11,3 mois (HR=0,64) <u>Gain de survie sans progression :</u> Med : 6,4 vs 4,8 mois (HR=0,56)

Tableau 3. Principales publications d'essais de phase III étudiant le pembrolizumab chez les patients suivis pour CBNPC à un stade avancé (stade III ou IV). N : nombre de patients inclus dans l'étude, HR : *hazard ratio*, Méd : médiane, NA : non atteinte, CT : chimiothérapie

c. Atezolizumab : étude OAK

L'atezolizumab est indiqué en monothérapie en 2^e ligne dans les CBNPC métastatiques (épidermoïdes ou non épidermoïdes), sur la base des résultats de l'étude OAK démontrant la supériorité en survie globale de l'atezolizumab par rapport au docétaxel (résultats initiaux publiés par Rittmeyer et al. ²⁷). Les résultats de l'étude OAK sont résumés dans le tableau 4 (Tab. 4).

Résultats de l'essai OAK			
NOM DE L'ESSAI Publication	Population Schéma	N	Résultat du critère de jugement principal
OAK Rittmeyer et al. ²⁷ (2017)	Après 1 ^{ère} ligne Atezolizumab vs Docétaxel	850	Gain de survie globale : Méd. : 13,8 vs 12,7 vs 9,6 mois (HR=0,73)

Tableau 4. Principales publications d'essais de phase III étudiant les inhibiteurs de checkpoint immunitaire chez les patients suivis pour CBNPC à un stade avancé (stade III ou IV). N : nombre de patients inclus dans l'étude, HR : *hazard ratio*, Méd : médiane

Suite aux résultats de l'essai de phase III IMpower133, publiés par Horn et al. ²⁸, sa prescription a été étendue par la FDA au traitement des CBPC étendus, en 1^{ère} ligne, en association à une chimiothérapie par sel de platine-étoposide. Sur 403 patients, il existait un gain significatif de survie globale dans le groupe chimiothérapie + atezolizumab par rapport au groupe chimiothérapie + placebo, avec des médianes de survie globale respectives de 13,2 mois et 10,2 mois (HR = 0,70).

5. Evaluation radiologique de la réponse des tumeurs solides : critères RECIST 1.1

Ces bouleversements thérapeutiques récents et leur extension rapide à tous les champs de l'oncologie (premiers résultats des études de phase III en 2015), traduisent l'importance croissante de l'immunothérapie par ICI, particulièrement dans la prise en charge des CBP avancés, représentant la grande majorité des situations cliniques. Par conséquent, une évaluation radiologique valide et cliniquement pertinente de la réponse des CBP sous immunothérapie s'avère nécessaire afin de contribuer efficacement aux décisions thérapeutiques.

Les critères radiologiques actuellement recommandés dans l'évaluation de la réponse oncologique de la majorité des tumeurs solides sont les critères RECIST 1.1 (*Response*

Evaluation Criteria In Solid Tumors), définis en 2009 ²⁹, remplaçant depuis les critères WHO ³⁰. Voici leurs grands principes appliqués au scanner, modalité de suivi prédominante dans le suivi des CBP.

L'examen d'imagerie initial, réalisé le plus tardivement possible avant le début du traitement, est appelé « baseline ». Les examens suivants réalisés sous le même traitement sont appelés « examens de suivi » ou de « follow-up ». Tout examen réalisé avant chaque changement de traitement constitue un nouveau baseline.

L'examen baseline consiste à évaluer la maladie tumorale avant traitement et servira de référence pour la comparaison aux examens de follow-up. Les lésions tumorales visibles sur ce premier examen peuvent être divisées en 2 groupes :

- Lésions mesurables :
 - Toute lésion non ganglionnaire d'au moins 10mm
 - Tout ganglion pathologique de petit axe d'au moins 15mm
- Lésions non mesurables :
 - Toute lésion non ganglionnaire inférieure à 10mm
 - Tout ganglion pathologique de petit axe inférieur à 15mm
 - Toute lésion de mesure non reproductible : épanchements, lésion infiltrante, lésion osseuse, épaissement en plaque (péritoine, méninges, plèvre,...)

Parmi les lésions mesurables sont choisies des « lésions cibles » (jusqu'à 5 au total et jusqu'à 2 par organe) dont les plus grands diamètres seront mesurés et dont l'addition permet le calcul de la somme des plus grands diamètres (SPD) des lésions cibles. L'ensemble des autres lésions (mesurables ou non) sont considérées comme des « lésions non cibles » (Fig. 4).

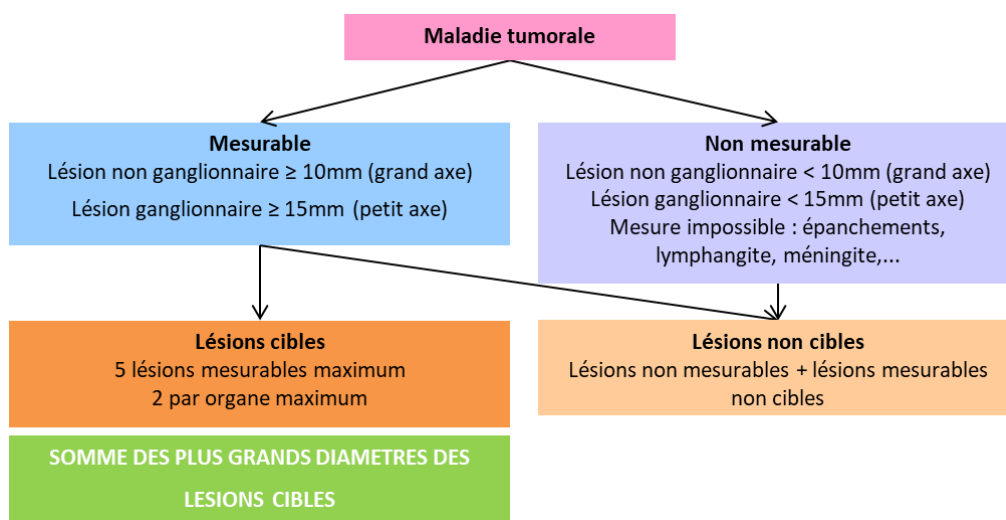


Figure 4. Algorithme de classification des lésions tumorales au baseline selon RECIST 1.1

A chaque examen de suivi, 3 éléments sont évalués :

- Evaluation des lésions cibles : la SPD des lésions cibles est calculée en reprenant systématiquement les lésions cibles définies au baseline
- Evaluation des lésions non cibles
- Recherche de nouvelle lésion (mesurable ou non)

L'examen sur lequel la SPD des lésions cibles est la plus faible est appelé « nadir », cet examen pouvant correspondre au baseline. Ainsi, chaque examen de suivi est comparé au baseline et au nadir. Cette analyse permet ainsi d'évaluer la réponse au traitement (Tab. 5).

Réponse radiologique	Critères
Réponse complète (CR)	Disparition complète des lésions cibles : disparition des lésions non ganglionnaires et ganglions de petit axe < 10mm ET Disparition de toutes les lésions non cibles ET Absence de nouvelle lésion
Réponse partielle (PR)	Diminution d'au moins 30% de la SPD des lésions cibles par rapport au baseline ET Pas de progression non équivoque des lésions non cibles (subjectif) ET Absence de nouvelle lésion
Stabilité de la maladie (SD)	Ni CR, ni PR, ni PD
Progression de la maladie (PD)	Augmentation d'au moins 20% de la SPD des lésions cibles par rapport au nadir OU Progression non équivoque des lésions non cibles (subjectif) OU Apparition d'au moins une nouvelle lésion

Tableau 5. Critères RECIST 1.1 d'évaluation de la réponse tumorale lors du suivi

6. Evaluation radiologique de la réponse tumorale sous inhibiteurs de checkpoints

a. Réponses atypiques : pseudoprogessions

Le suivi radiologique des patients sous immunothérapie dans les essais cliniques précédemment cités a révélé des spécificités de leur réponse tumorale en imagerie, justifiant une adaptation des critères RECIST 1.1. Dans une étude publiée en 2009 rassemblant 3 essais de phase II étudiant l'ipilimumab dans le mélanome au stade avancé ³¹, utilisant les critères WHO, Wolchok et al. identifiaient 4 profils différents de réponse radiologique des lésions tumorales (Fig. 5). Dans 9,7% des cas (22 sur 227), une progression apparente initiale de la maladie était notée (en appliquant les critères RECIST 1.1, soit par augmentation > 20% de la SPD soit par apparition de nouvelles lésions), appelée « pseudo-progression ».

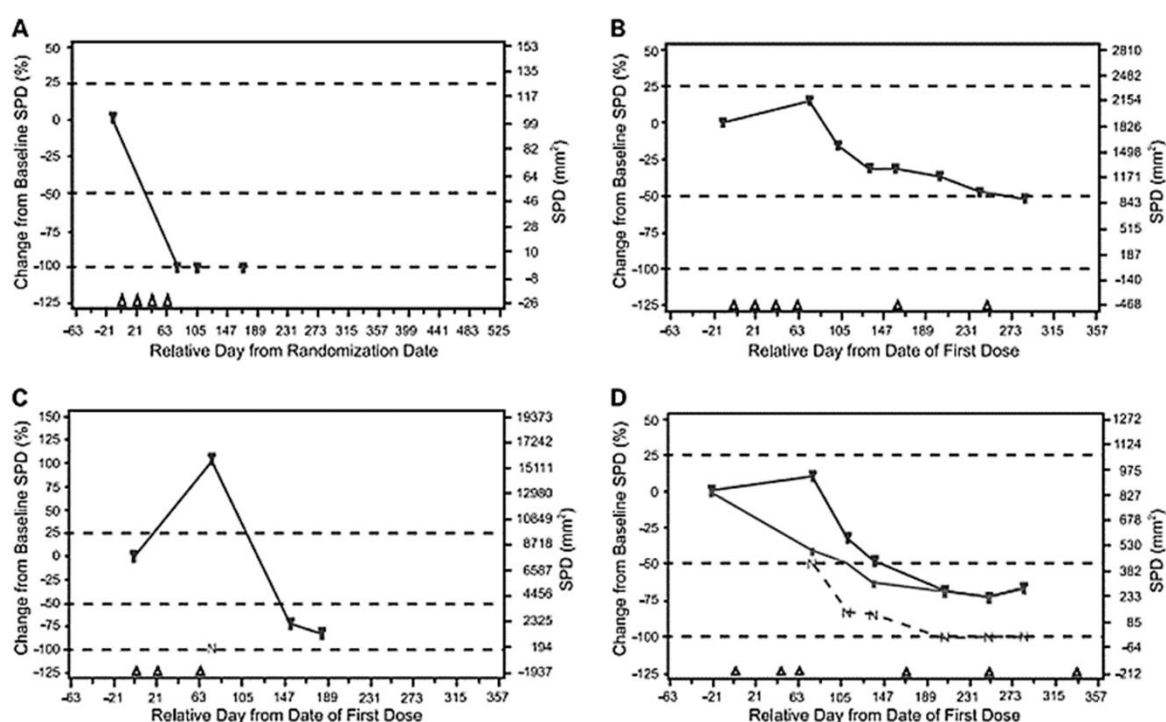


Figure 5. Profils de réponse tumorale de mélanomes avancés sous ipilimumab, identifiés par Wolchok et al. : A : réponse rapide. B : réponse progressive. C : réponse après progression initiale = pseudoprogession. D : réponse malgré l'apparition de nouvelle(s) lésion(s) (tiré de Wolchok et al., Clin Cancer Res 2009 ³¹)

Ces profils ne sont pas spécifiques au mélanome ou à l'ipilimumab. Des résultats similaires ont été décrits sous anti-PD-1 et anti-PD-L1, comme dans l'essai KEYNOTE 001, s'intéressant au pembrolizumab dans le traitement du mélanome, retrouvant 7,3% de pseudoprogessions ³²,

ainsi que pour d'autres histologies, comme démontré par Topalian et al. en 2012 en étudiant plusieurs anti-PD-1 pour différents primitifs¹⁵. De même, des cas de pseudo-progression ont été observés au cours du traitement de CBNPC (Tab. 6), mais avec une incidence plus faible que dans le mélanome.

Mélanome	CBNPC
Wolchok et al. ³¹ : 9,7% (22/227)	Gettinger et al. (CHECKMATE 012) ³⁵ : 5,8% (3/52)
Hodi et al. (KEYNOTE 001) ³² : 7,3% (24/327)	Brahmer et al. (CHECKMATE 017) ¹⁸ : 6,7% (9/135)
Robert et al. (CHECKMATE 066) ³³ : 8,1% (17/210)	Borghaei et al. (CHECKMATE 057) ¹⁷ : 5,5% (16/292)
Weber et al. (CHECKMATE 037) ³⁴ : 8,3% (10/120)	Rizvi et al. (CHECKMATE 063) ³⁶ : 3,4% (4/117)
	Gandara et al. (OAK) ³⁷ : 3,6% (12/332)

Tableau 6. Taux de pseudoprogression par étude dans le mélanome et le CBNPC avancés

Le support biologique expliquant ces phénomènes de pseudo-progression a été fourni par l'étude anatomopathologique des masses tumorales en progression apparente^{31,38}, révélant la présence d'une infiltration des lésions par des lymphocytes T activés (Fig. 6), liée à la restauration de l'immunité antitumorale par les ICI.

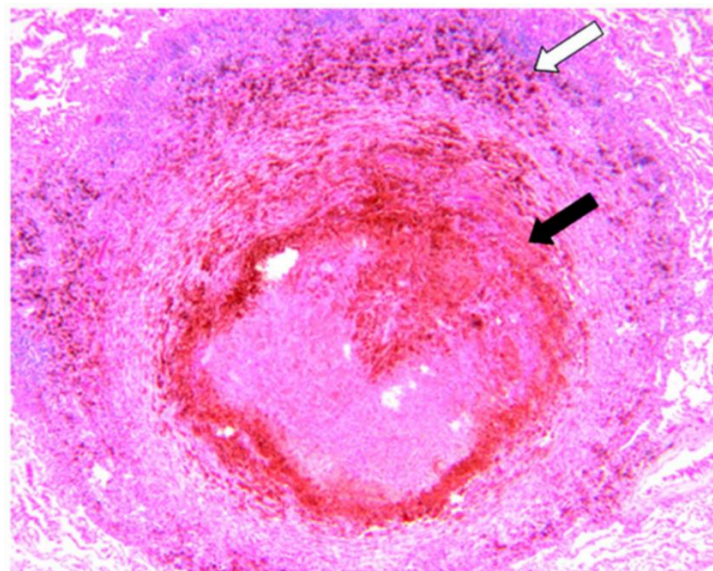


Figure 6. Biopsie de métastase pulmonaire de mélanome en progression apparente sous ipilimumab (coloration HES). Infiltration lymphocytaire (flèche blanche) de la lésion et nécrose centrale (flèche noire) sans cellule viable résiduelle (tiré de Wolchok et al., Clin Cancer Res 2009)

b. Réponses atypiques : hyperprogressions

A l'inverse des pseudoprogessions, un second pattern évolutif atypique a plus récemment été identifié sous inhibiteur de checkpoint, appelé « hyperprogression », correspondant à une augmentation du volume tumoral, de cinétique trop rapide pour n'être expliquée que par l'évolution spontanée naturelle de la maladie. Ce profil évolutif, constaté avec une incidence variable allant de 4% à 29%³⁹, était associé à de moins bonnes données de survie que les patients présentant une progression sans critère d'hyperprogression⁴⁰⁻⁴². D'un point de vue radiologique, plusieurs définitions ont été proposées par des équipes différentes (Fig. 7) :

- Critères proposés par Champiat et al. (2017)⁴⁰ : doublement du taux de croissance tumorale (« *tumor growth rate* » ou TGR)
- Critères proposés par Kato et al. (2017)⁴³ : time-to-failure < 2 mois ou augmentation > 50% des masses tumorales (selon les critères irRC bidimensionnels) à l'initiation de l'immunothérapie ou un doublement de la vitesse d'augmentation des lésions à l'initiation de l'immunothérapie selon les critères unidimensionnels
- Critères proposés par Ferrara et al. (2018)⁴² : augmentation d'au moins 50% du TGR
- Critères proposés par Saâda-Bouzid et al. (2017)⁴¹ : doublement de la vitesse d'augmentation des lésions (« *tumor growth kinetics* » ou TGK) à l'initiation de l'immunothérapie

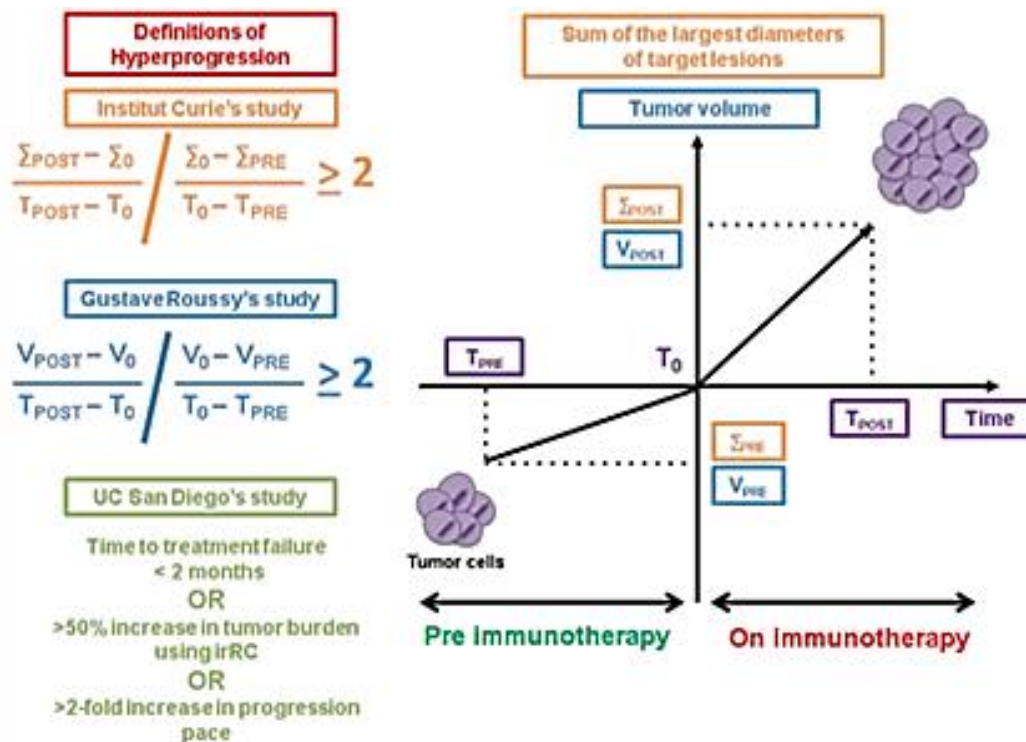


Figure 7. Différentes définitions de l'hyperprogression (tiré de Borcoman et al., Am S Clin Oncol 2018)

Malgré des résultats contradictoires en fonction des études, l'hyperprogression serait plus fréquente chez les patients âgés ⁴⁰, présentant un nombre important de sites métastatiques ⁴² et chez les patients suivis pour un cancer de la tête et du cou avec amplification de MDM2/MDM4 ⁴³ (protéine ubiquitine-ligase régulatrice de p53), mutation de l'EGFR ou en récurrence locale après radiothérapie ⁴¹. Cependant, l'hyperprogression reste à ce jour un phénomène débattu, aucune étude n'ayant permis d'affirmer qu'il était réellement imputable à un effet délétère de l'immunothérapie plutôt qu'à l'histoire naturelle de la maladie.

c. Critères iRECIST

La constatation de ces réponses, non prévues par les critères WHO puis RECIST 1.1, a conduit à élaborer de nouveaux critères spécifiques à l'immunothérapie. Les premiers critères adaptés à l'immunothérapie ont été proposés par Wolchok et al. en 2009 ³¹, appelés irRC (*immune-related Response Criteria*), utilisant des mesures bidimensionnelles et modifiant les critères WHO par la prise en compte des nouvelles lésions. En résumé, les nouveautés apportées par ces critères étaient les suivantes :

- Toute apparition de nouvelle lésion ne signifie pas progression de la maladie

- Les mesures des nouvelles lésions cibles mesurables définies comme « nouvelles lésions cibles » sont ajoutées aux mesures des lésions cibles définies au baseline
- Toute progression apparente doit être confirmée par un second examen réalisé au moins 4 semaines après le premier, en l'absence de dégradation clinique

Dans un souci de simplification, de reproductibilité et de similitude avec les critères RECIST 1.1 publiés en 2009, ils ont été révisés par Nishino et al. en 2013 ⁴⁴, utilisant alors des mesures unidimensionnelles mais différant des critères RECIST 1.1 en cas d'apparition de nouvelle(s) lésion(s). La SPD de ces nouvelles lésions cibles était ajoutée à la SPD des lésions cibles définies au baseline et la progression affirmée en cas d'augmentation de la SPD des lésions cibles (baseline et nouvelles) d'au moins 20% par rapport au nadir, confirmée par un 2^e examen réalisé au moins 4 semaines après le premier.

Enfin, face à l'apparition de nouveaux critères, tels que les critères irRECIST en 2014 ⁴⁵, et la nécessité de clarification et d'harmonisation de l'évaluation radiologique des patients sous immunothérapie, le groupe international RECIST a publié en 2017 les critères iRECIST ⁴⁶, faisant référence à ce jour.

L'évaluation baseline selon iRECIST répond aux mêmes règles que RECIST 1.1.

Lors des examens de suivi, les conclusions sont fondées sur les mêmes critères que RECIST 1.1, mais les progressions doivent être confirmées lors d'une deuxième évaluation réalisée 4 à 8 semaines après celle qui a montré la première progression. En cas d'augmentation $\geq 20\%$ de la SPD des lésions cibles ou d'augmentation non équivoque des lésions non cibles ou d'apparition de nouvelle(s) lésion(s) par rapport au nadir (équivalents de « progression de la maladie » selon RECIST 1.1), la conclusion selon iRECIST est « immune unconfirmed progressive disease » (iUPD). Lors du contrôle, la progression est confirmée (on parle alors de « immune confirmed progressive disease » (iCPD)) s'il met en évidence :

- L'augmentation d'au moins 5mm de la somme des lésions cibles (définies au baseline) ou des nouvelles lésions cibles (définies à l'examen iUPD)
- L'augmentation des lésions non cibles (définies au baseline) ou des nouvelles lésions non cibles (définies à l'examen iUPD)
- L'apparition de nouvelle(s) lésion(s) par rapport à l'examen iUPD

Si les lésions restent en progression par rapport au nadir sans satisfaire aux critères de confirmation de la progression, l'examen reste classé iUPD.

Les conclusions prévues par les critères iRECIST sont résumées ci-après (Fig. 8) :

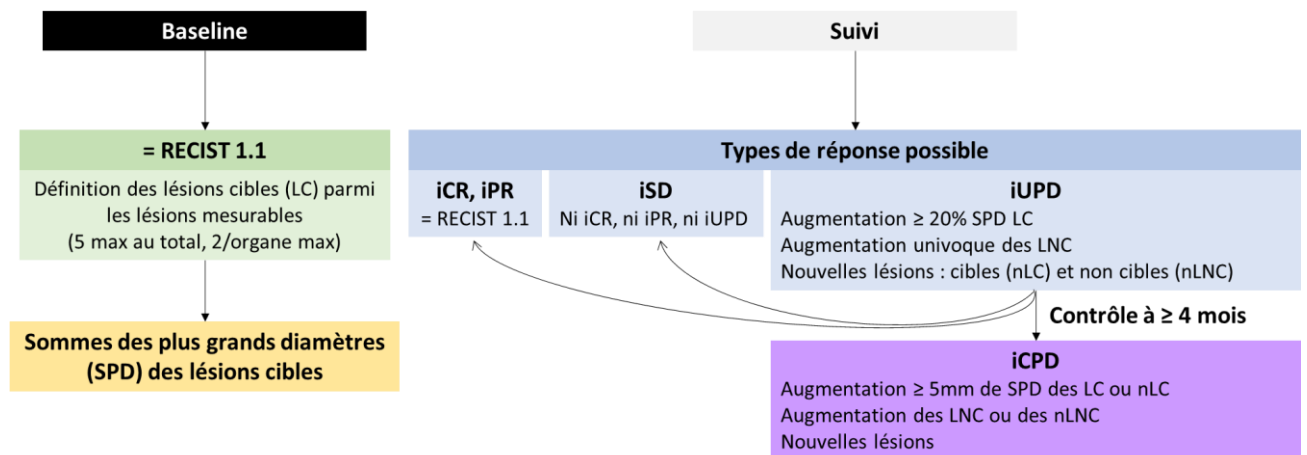


Figure 8. Algorithme d'évaluation oncologique sous immunothérapie selon les critères iRECIST

7. Nouveaux enjeux et perspectives

En plus du coût élevé des ICI et de réponses radiologiques atypiques rendant le suivi des patients parfois difficile, s'ajoute une limite rapidement constatée au cours des essais cliniques. La toxicité de ces traitements, dominée par des réactions inflammatoires « auto-immune-like » parfois gravissimes, justifie de mieux cibler leur indication, afin d'optimiser le rapport bénéfice-risque. Identifier les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique est désormais un enjeu de premier plan.

a. Charge mutationnelle tumorale

Un nombre croissant d'études a récemment identifié la charge mutationnelle des génomes tumoraux (« *tumor mutational burden* »), défini comme la densité de mutations somatiques des régions codantes de l'ADN tumoral, comme facteur prédictif de réponse^{47,48} aux ICI. Dans le CBNPC avancé, il a été démontré qu'une charge mutationnelle élevée était associée à un bénéfice thérapeutique supérieur sous pembrolizumab⁴⁹. Ce résultat est biologiquement cohérent, la carcinogenèse prédominante des CBP étant caractérisée par l'accumulation dans l'ADN de mutations pro-oncogènes secondaires à l'intoxication tabagique. Cette découverte a notamment contribué à développer de nouveaux essais testant les ICI dans d'autres cancers liés à l'exposition à des carcinogènes environnementaux (HPV dans les tumeurs ORL et du col

utérin, tabac dans les néoplasies ORL et des voies excrétrices urinaires, carcinome hépatocellulaire induit par les hépatites virales chroniques,...). Une simplification et une standardisation des méthodes de séquençage est cependant nécessaire afin d'automatiser cette technique et la rendre utilisable en pratique courante.

b. Expression tumorale de PD-L1

L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales serait un facteur prédictif de réponse et un facteur pronostique associé à un gain de survie globale chez les patients sous ICI pour CBNPC métastatique, comme le suggère la méta-analyse d'Aguiar et al.⁵⁰, combinant les résultats de 14 essais cliniques. Cependant, l'expression de PD-L1 n'est ni une condition nécessaire ni une condition suffisante à l'efficacité des anti-PD1/PD-L1. De plus, l'analyse de chacune de ces études révèle un certain nombre de divergences méthodologiques à l'origine de biais potentiels^{51,52} : différences de technique de mesure par immunohistochimie, utilisation de seuils différents de positivité... La mesure de l'expression de PD-L1 est également sujette au problème d'échantillonnage, celle-ci étant hétérogène au sein des tumeurs et variable dans le temps car influencée par les traitements antérieurs. Enfin, tous les anti-PD1/PD-L1 validés dans le traitement des CBP ne semblent pas présenter la même efficacité selon l'expression de PD-L1 : le pembrolizumab serait d'autant plus efficace qu'elle est forte, tandis que l'activité du nivolumab ne semblerait liée à la positivité de PD-L1 que dans les carcinomes non épidermoïdes, voire indépendamment du statut PD-L1 pour l'atezolizumab⁵².

c. Ratio neutrophiles/lymphocytes et score LIPI

Suite à la démonstration d'une association entre le ratio neutrophiles/lymphocytes pré-thérapeutique et la survie globale chez les patients sous ipilimumab pour mélanome métastatique, les travaux de Bagley et al. se sont intéressés à son intérêt dans le CBNPC avancé. Un ratio ≥ 5 était associé à une moindre survie sans progression et survie globale⁵³. Des résultats similaires ont été retrouvés par Soyano et al.⁵⁴ ainsi que par Fukui et al. plus tard⁵⁵. Un score biologique composite pré-thérapeutique, appelé score LIPI (*Lung Immune Prognostic Index*), associant une variante du ratio neutrophiles/lymphocytes et le taux de LDH, a même été proposé par Mezquita et al.⁵⁶ pour stratifier le niveau de bénéfice attendu des ICI dans le traitement des CBNPC avancés. Le support biologique supposé permettant d'expliquer ce résultat serait que la réaction inflammatoire, locale mais aussi périphérique,

constituerait un des mécanismes de l'immunoséistance via l'activation de voies de signalisation pro-oncogènes ⁵⁷.

d. ADN tumoral circulant

À ce jour, seul le taux d'ADN tumoral circulant semblerait permettre de distinguer une progression vraie d'une pseudo-progression. En effet, lorsqu'il est détectable dans le sang avant le début de l'immunothérapie, sa diminution en cours de traitement est prédictive de réponse thérapeutique, qu'elle s'accompagne ou non de pseudoprogression dans le mélanome ⁵⁸ avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Des résultats similaires ont été retrouvés dans le CBNPC par Goldberg et al. ⁵⁹ et Anagnostou et al. ⁶⁰, également avec de bonnes performances diagnostiques. De plus, sa décroissance serait plus précoce que la réponse radiologique. Il reste encore à développer une technique standardisée et rapide avant de l'utiliser pour le monitoring des patients en pratique courante.

II. Objectifs de l'étude

À côté de ces paramètres biologiques et moléculaires, aucun paramètre clinique ou radiologique n'a à ce jour été formellement identifié comme facteur prédictif de réponse.

L'objectif de cette étude était double :

- Etude descriptive du phénomène de pseudoprogression lors du traitement des carcinomes bronchopulmonaires : mesure de sa prévalence, de son délai de survenue, description des patterns radiologiques de pseudoprogessions selon les critères iRECIST
- Etude analytique visant à identifier des facteurs cliniques et tomodensitométriques (notamment la morphologie des organes lymphoïdes) prédictifs d'efficacité thérapeutique et pronostiques chez les patients traités par nivolumab pour carcinome bronchopulmonaire métastatique

III. Matériel et méthodes

1. Population

Tous les patients consécutifs suivis pour carcinome bronchopulmonaire (CBP) métastatique au sein des HUPC (Hôpitaux Universitaires Paris Centre), à Cochin et Hôtel-Dieu de Paris et débutant un traitement par nivolumab (à la dose de 3mg/kg toutes les 2 semaines) entre juillet 2015 et janvier 2018 ont été inclus rétrospectivement. L'indication du traitement a été posée par l'équipe d'oncologie au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Tous les patients avaient donné leur consentement à l'utilisation de leurs données clinico-biologiques et radiologiques à des fins de recherche dans le cadre de l'essai clinique évaluant le nivolumab mis en place par l'équipe d'oncologie du groupe hospitalier Cochin-Hôtel Dieu.

Les critères d'exclusion étaient :

- Âge < 18 ans
- Délai trop élevé entre le baseline et la première cure (C1) de nivolumab : absence d'examen tomodensitométrique disponible entre 45 jours avant et 15j après C1
- Données manquantes concernant la date de début ou de fin de traitement ou sur le nombre total de cures
- Seconde néoplasie synchrone ou métachrone évolutive
- Composante tumorale non carcinomateuse en histologie

Le suivi des patients était réalisé jusqu'à la décision collégiale d'arrêt du nivolumab, prise au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, pour progression (radiologique et/ou clinique) ou pour toxicité excessive ou jusqu'au décès du patient toutes causes confondues.

2. Recueil des données cliniques, biologiques et histologiques

Les données cliniques étaient recueillies à partir du dossier médical informatisé de chaque patient accessible via la plateforme Mediweb :

- Sexe, âge au diagnostic de CBP, âge à C1, taille, indice de masse corporelle
- Score performance status (PS) à C1 : de 0 à 4
- Statut tabagique à C1 : tabagisme absent, actif, ou sevré depuis moins d'un an ou depuis plus d'un an

- Stade initial au diagnostic de CBP : I, II, III ou IV
- Nombre de lignes de traitement avant l'immunothérapie
- Date de C1, nombre total de cures et date d'arrêt du nivolumab
- Motif d'arrêt du nivolumab : progression, toxicité, décès, perdu de vue
- Numération formule sanguine à C1

Les données histologiques étaient recueillies à partir des comptes-rendus d'anatomopathologie également accessibles sur la plateforme Mediweb, notamment pour déterminer le type histologique tumoral (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome à grandes cellules, carcinome à petites cellules ou autre) et le statut PD-L1.

3. Evaluation radiologique de la réponse tumorale

L'ensemble des patients inclus a été suivi par tomodensitométrie, soit par scanner soit par PET-scanner au 18-fluoro-désoxy-glucose. Tous les examens tomodensitométriques disponibles, réalisés ou non au sein d'HUPC, étaient enregistrés et centralisés sur la plateforme locale d'archivage d'images Carestream PACS du groupe HUPC.

L'examen baseline était défini comme la dernière imagerie en coupe réalisée avant la première cure de nivolumab (dans la limite de 45j avant) ou, en l'absence d'examen satisfaisant ces conditions, au premier examen réalisé après la date de la première cure de nivolumab (dans la limite de 15j). Toutes les imageries thoraciques et/ou abdominopelviennes et encéphaliques réalisées entre le baseline et la date d'arrêt du traitement ont été considérées comme des examens de suivi.

Chaque examen baseline et de suivi a été lu rétrospectivement par un interne de radiologie en fin d'internat, avec possibilité de relecture des cas complexes par un radiologue sénior spécialisé en imagerie thoracique et oncologique, afin de recueillir les données suivantes :

- Localisation des sites tumoraux (primitifs ou secondaires) au baseline :
 - Poumon
 - Ganglions
 - Viscéral extrapulmonaire : plèvre, foie, surrénale, os, système nerveux central, autre
- Type de réponse oncologique selon iRECIST à 6 mois : iCR, iPR, iSD, iUPD, iCPD

- Présence d'une pseudoprogession
- Apparition ou non de nouvelles lésions et, si oui :
 - Localisation des nouvelles lésions
 - Nombre d'organes présentant au moins 1 nouvelle lésion
 - Présence ou non d'organes nouvellement atteints mais indemnes au baseline

La pseudo-progression était définie par l'existence d'une progression non confirmée (iUPD) sur au moins un examen de suivi, précédant un examen classé iCR, iPR ou iSD.

4. Evaluation radiologique des organes lymphoïdes

Sur chaque examen baseline et de suivi étaient réalisées une mesure du volume splénique (indexée à la surface corporelle) de la densité thymique (reflet de la proportion des composantes tissulaire et grasseuse du thymus) et une estimation du volume hépatique (indexée à la surface corporelle).

La mesure du volume splénique a été effectuée par volumétrie semi-automatique à l'aide de l'outil de « segmentation automatique de lésion » du logiciel Carestream PACS avec correction manuelle, consistant à délimiter les contours de la rate (Fig. 9).

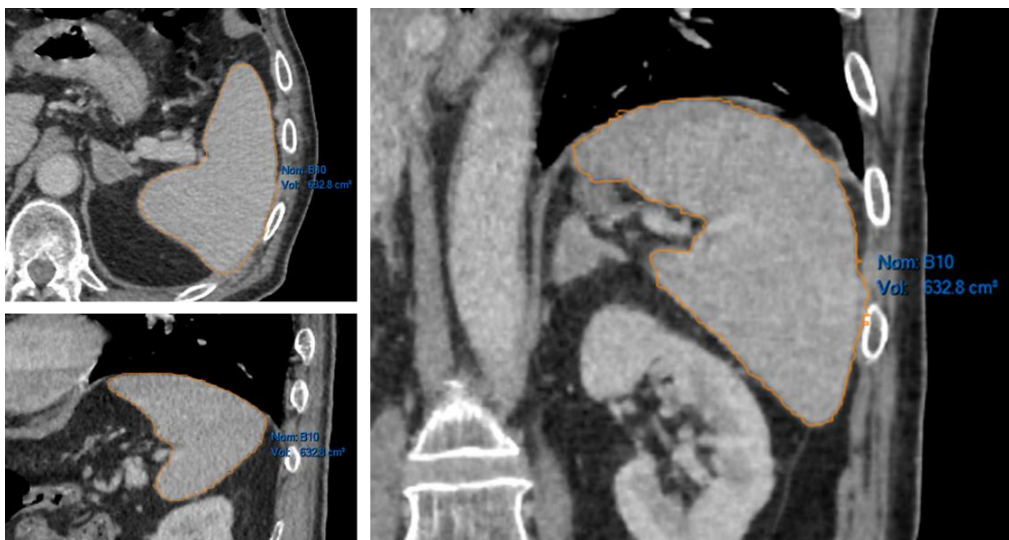


Figure 9. Volumétrie de rate avec l'outil de segmentation de lésion du logiciel Carestream PACS

L'évaluation de la densité thymique s'est appuyée sur la classification en 4 grades décrite par Ackman et al. ⁶¹ (Fig. 10).

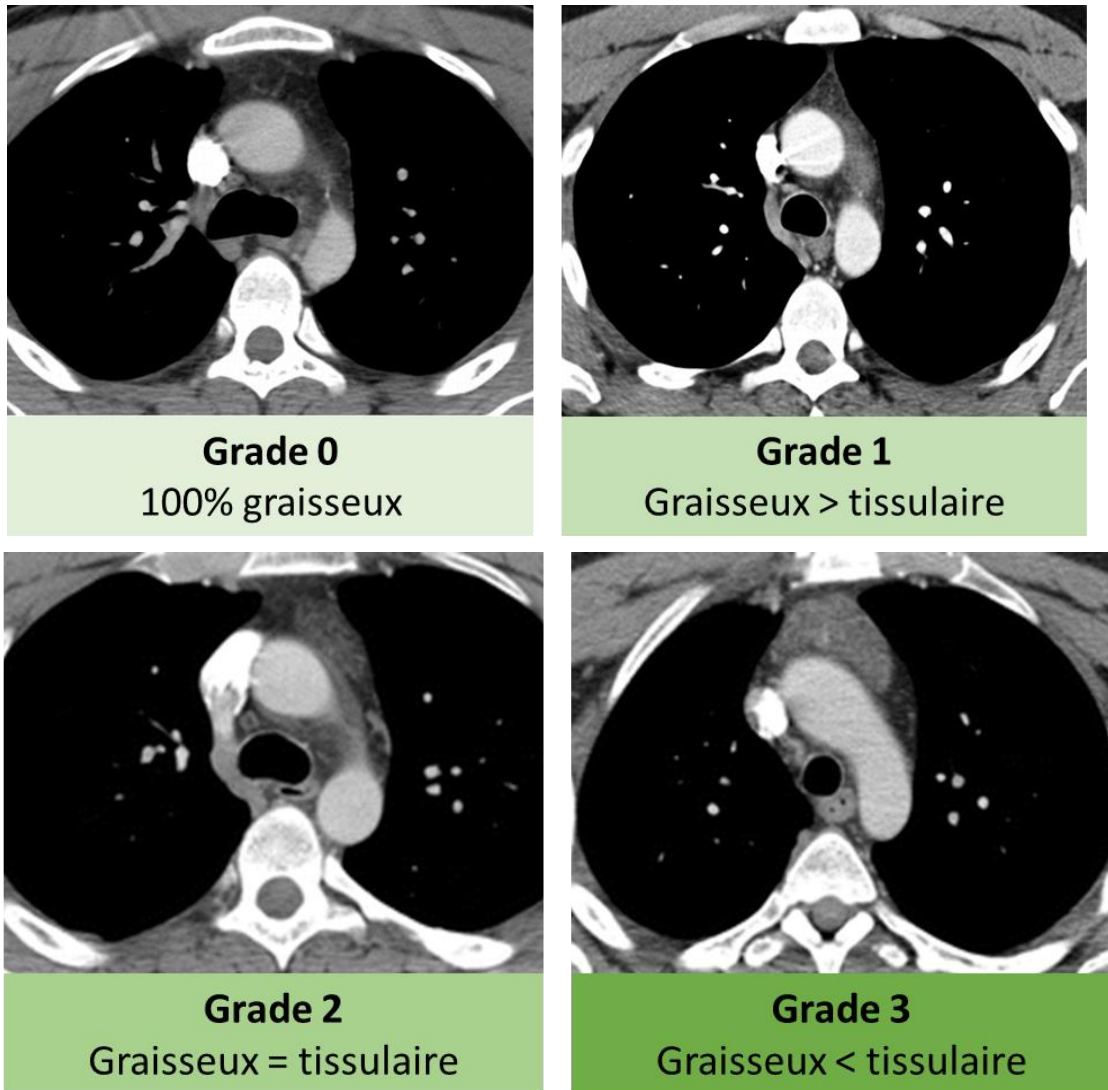


Figure 10. Echelle de densité thymique (selon Ackman et al., *Radiology* 2013 ⁶¹)

Enfin, le volume hépatique a été estimé par la mesure de la flèche hépatique droite, définie comme la hauteur maximale du foie sur une coupe parasagittale passant par le hile rénal droit (Fig. 11).



Figure 11. Méthode de mesure de la flèche hépatique droite

5. Critères de jugement principaux

Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et le bénéfice clinique à 6 mois.

Le bénéfice clinique était défini comme l'absence de progression confirmée (radiologique ou clinique), l'absence de toxicité excessive nécessitant l'arrêt du traitement et l'absence de décès du patient, toute cause confondue.

La progression était définie comme l'arrêt du traitement pour progression radiologique et/ou clinico-biologique ou décès du patient.

Les patients dont la dernière évaluation oncologique radiologique était classée iUPD et dont le traitement a été interrompu après évaluation clinique, étaient considérés comme ne présentant pas de bénéfice au traitement.

En ce qui concerne les facteurs prédictifs de réponse et de survie, l'analyse a porté sur :

- Des caractéristiques liées au patient : âge, sexe, score PS, IMC à C1, ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) à C1, statut tabagique à C1
- Des caractéristiques liées à la maladie : histologie, expression de PD-L1 (seuil de positivité de 1%), stade initial au diagnostic de CBNPC, nombre de lignes de traitement, nombre de sites atteints au baseline, localisations tumorales au baseline (pulmonaire, ganglionnaire, viscérale extrapulmonaire)

- Des caractéristiques morphologiques des organes lymphoïdes : volume splénique au baseline, densité thymique, flèche hépatique au baseline, variation du volume splénique après 1 mois de traitement, variation de la densité thymique après 1 mois de traitement et variation de la flèche hépatique après 1 mois de traitement

6. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel XL-STAT et du logiciel Excel Microsoft Office 2017.

Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et leur comparaison par test du log-rank.

Les comparaisons des valeurs moyennes des variables quantitatives continues ont été réalisées par test de Student.

Les comparaisons des proportions des variables qualitatives ont été réalisées par test du khi2 ou test exact de Fisher (pour les petits effectifs).

IV. Résultats

1. Description de l'échantillon

Entre juillet 2015 et janvier 2018, 106 patients consécutifs étaient éligibles et ont débuté un traitement par nivolumab pour CBP métastatique. Vingt-et-un patients ont été exclus, en raison d'un délai trop important entre l'examen baseline disponible et la première cure de nivolumab (n=11), de données manquantes concernant le nombre de cures de nivolumab ou la date d'arrêt du nivolumab (n=8), d'une seconde néoplasie (solide ou hémopathie) synchrone ou métachrone évolutive (n=1), d'une composante tumorale non carcinomateuse (n=2). Les caractéristiques de la population retenue sont détaillées dans le tableau 7 (Tab. 7).

Paramètres	% (n)
Sexe	
Femmes	36 (31)
Hommes	64 (54)
Score <i>performance status</i> (PS)	
0	5 (4)
1	54 (46)
2	38 (32)
3	3 (3)
Statut tabagique	
Non tabagique	6 (5)
Tabagisme sévéré > 1 an	65 (55)
Tabagisme sévéré < 1 an	9 (8)
Tabagisme actif	20 (17)
Type histologique	
Adénocarcinome	67 (57)
Carcinome épidermoïde	25 (21)
CBNPC autre (grandes cellules, NOS, ...)	6 (5)
Carcinome à petites cellules	2 (2)
Statut PD-L1 (seuil : 1%)	
Positif	36,5 (31)
Négatif	27 (23)
Non réalisé	36,5 (31)
Rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR)	
NLR < 5	35 (30)
NLR ≥ 5	48 (41)
Non disponible	17 (14)
Ligne de traitement	
1	7 (6)
2	69 (59)
3	14 (12)
> 3	10 (8)

Stade initial au diagnostic de CBP	
Localisé (I ou II)	9 (8)
Localement avancé	26 (22)
Métastatique	65 (55)
Localisations tumorales à C1	
Poumon	78 (66)
Ganglion	66 (56)
Viscéral extrapulmonaire, dont :	78 (66)
<i>Plèvre</i>	25 (21)
<i>Surrénales</i>	19 (16)
<i>Os</i>	35 (30)
<i>Foie</i>	15 (13)
<i>Système nerveux central</i>	15 (13)
<i>Autre</i>	12 (10)

Tableau 7. Caractéristiques de la population

Au total, 85 patients ont été inclus, dont 31 femmes (36,5%) et 54 hommes (63,5%), avec un âge moyen de 63 ans du diagnostic de CBP et un âge moyen de 65 ans à la première cure de nivolumab, le plus souvent en 2^e ligne de traitement, pour 69,4% (n=59) des patients. Lors de la première cure de nivolumab, la quasi-totalité des patients (91,7%, n=78) avait un score performance status (PS) de 1 (54,1%, n=46) ou 2 (37,6%, n=32).

Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome, suivi par le carcinome épidermoïde, représentant respectivement 67,1% (n=57) et 24,7% (n=21) des tumeurs analysées. Le taux d'expression de PD-L1 était connu pour 54 des 85 patients (63,5%), positif (au moins 1%) chez 31 (57,4%) d'entre eux (Fig. 12).

2. Evaluation oncologique à 6 mois selon iRECIST

A 6 mois, sur les 85 patients inclus dans cette analyse, le taux de survie sans progression était de 32,9%, (soit 57 cas de progression et 28 cas de stabilité ou de réponse correspondant à un contrôle de la maladie), dont 8,2% (n=7) de stabilité et 24,7% (n=21) de réponse. Un phénomène de pseudo-progression a été observé chez 8,2% des patients (n=7), soit 25,0% des patients présentant un bénéfice du traitement à 6 mois.

Pour 6 patients, la dernière évaluation oncologique radiologique selon iRECIST était classée « progression non confirmée » (iUPD), le nivolumab ayant été arrêté pour progression clinique isolée chez 2 d'entre eux, pour toxicité excessive chez 1 patient et pour progression clinique et toxicité excessive chez 2 patients. Ces patients ont été considérés comme non-répondeurs ;

le suivi ultérieur a démontré une poursuite de la progression sous une nouvelle ligne de chimiothérapie ou un arrêt définitif des traitements spécifiques.

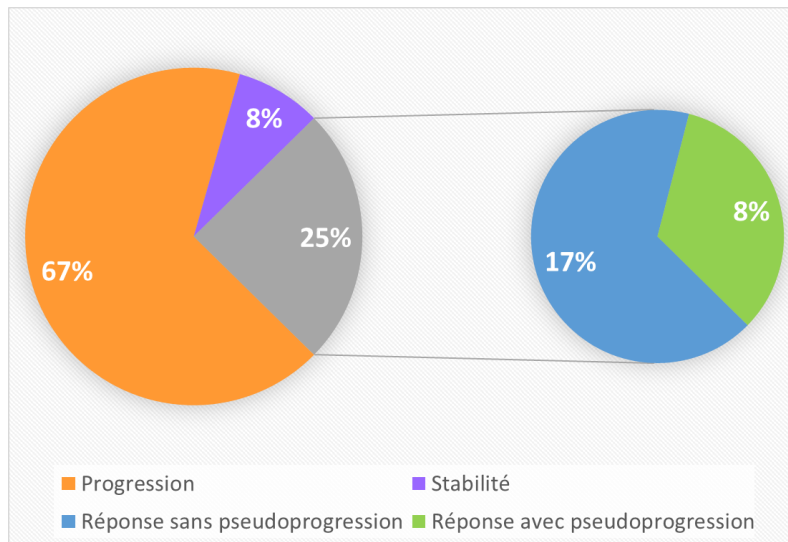


Figure 12. Diagramme de répartition des réponses radiologiques oncologiques

Au baseline, 75 patients présentaient au moins une lésion mesurable, les 10 autres ne présentant que des lésions non mesurables. L'évolution de la SPD des lésions cibles (par rapport au baseline) des 75 patients présentant des lésions mesurables est représentée par le graphique suivant (Fig. 13).

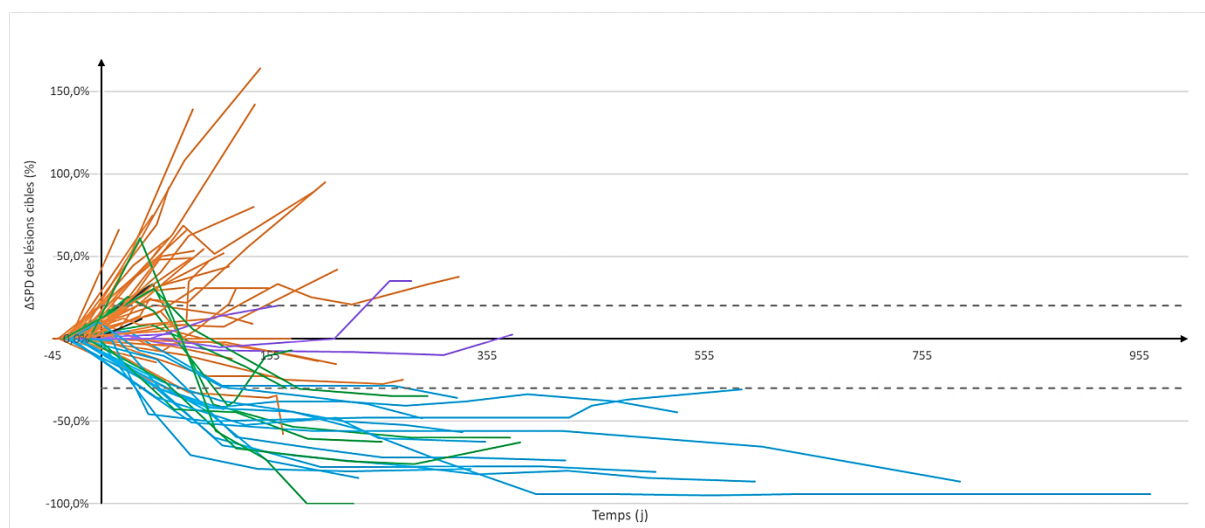


Figure 13. Evolution dans le temps de la SPD des lésions cibles des 75 patients avec lésions mesurables, selon la réponse radioclinique à 6 mois (orange : patients en progression, violet : stabilité, vert : réponse après pseudoprogession, bleu : réponse sans pseudoprogession)

a. Patients stables ou en réponse sans pseudoprogession

Le suivi des 14 patients en réponse à 6 mois, sans pseudoprogession, a démontré :

- Une poursuite du traitement chez 11 patients (78,5%) à l'arrêt du suivi dans le cadre de l'étude, soit à M32, M29, M26, M26, M22, M21, M20, M14, M12 et M11 du début de l'immunothérapie
- Un arrêt du traitement pour progression chez 2 patients (14,2%) à M35 et M20 du début de l'immunothérapie
- Un arrêt du traitement pour toxicité chez 1 patient (7,1%)

Le suivi des 7 patients stables à 6 mois, sans pseudoprogession, a démontré :

- Une poursuite du traitement chez 2 patients (28,6%) à l'arrêt du suivi dans le cadre de l'étude, soit à M13 et M9 du début de l'immunothérapie
- Un arrêt du traitement pour progression chez 2 patients (28,6%) à M10 et M17
- Un arrêt du traitement pour toxicité chez 3 patients (42,8%)

Les courbes d'évolution des SPD des lésions cibles des 14 patients avec lésions mesurables en réponse sans pseudoprogession sont représentées sur la figure 14 (Fig. 14).

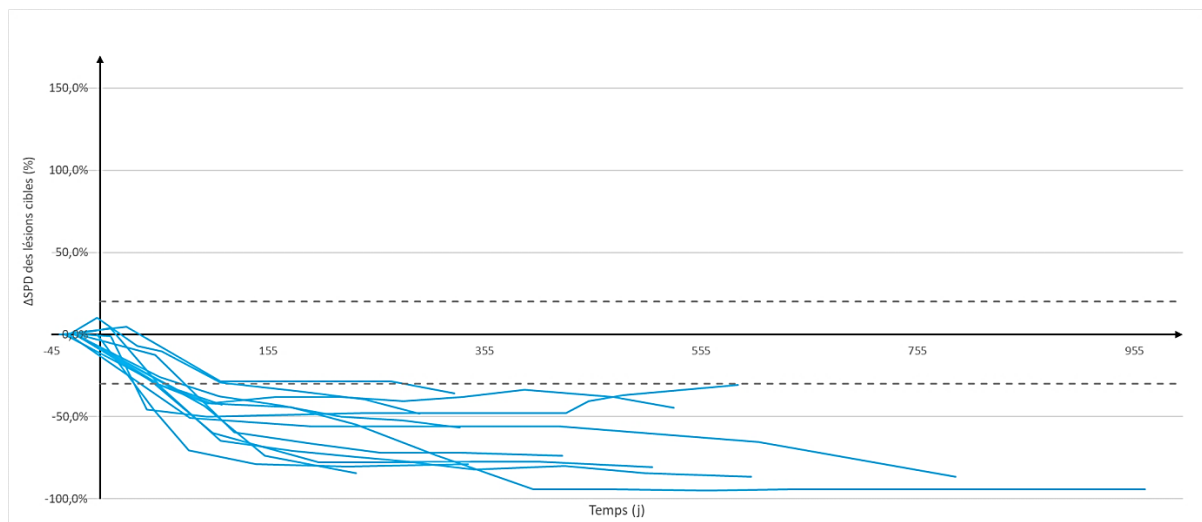


Figure 14. Evolution de la SPD des lésions cibles des patients avec lésions mesurables, en réponse partielle à 6 mois sans pseudoprogession

b. Patients en réponse à 6 mois après pseudoprogession

Le suivi des 7 patients en réponse à 6 mois, après phénomène de pseudoprogession, a révélé :

- Une poursuite du traitement chez 1 patient (16,7%) à M34 du début de l'immunothérapie

- Un arrêt du traitement pour progression chez 3 patients (33,3%) à M7, M8 et M13 du début de l'immunothérapie
- Un arrêt du traitement pour toxicité chez 1 patient (16,7%) à M6 du début de l'immunothérapie
- Un décès chez 1 patient (16,7%) à M10 du début de l'immunothérapie
- Un patient perdu de vue (16,7%) à M10 du début de l'immunothérapie

Les courbes d'évolution des SPD des lésions cibles des 7 patients ayant présenté une pseudoprogession avec lésions mesurables sont représentées sur la figure 15 (Fig. 15).

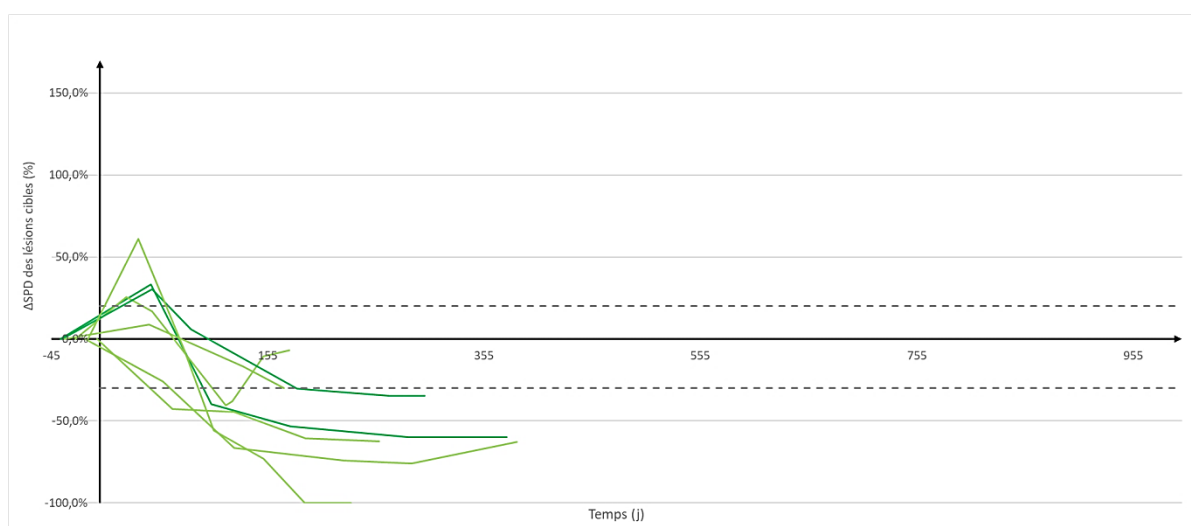


Figure 15. Evolution de la SPD des lésions cibles des patients avec lésions mesurables, en réponse à 6 mois après pseudoprogession (vert clair : avec nouvelles lésions, vert foncé : sans nouvelle lésion)

Le phénomène de pseudoprogession apparaissait dans un délai variable entre 24j et 67j après C1, avec un délai moyen de 46j. Les patterns radiologiques des pseudoprogessions sont résumés dans le tableau 8 (Tab. 8).

Pattern de pseudoprogession radiologique (n=7)	n	%
Augmentation de la SPD des lésions cibles	4	57
Augmentation non équivoque des lésions non cibles	2	29
Apparition de nouvelle(s) lésion(s)	4	57
Isolée	2	29
Avec augmentation des lésions cibles ou non cibles	2	29

Tableau 8. Répartition des patterns de pseudoprogession radiologique

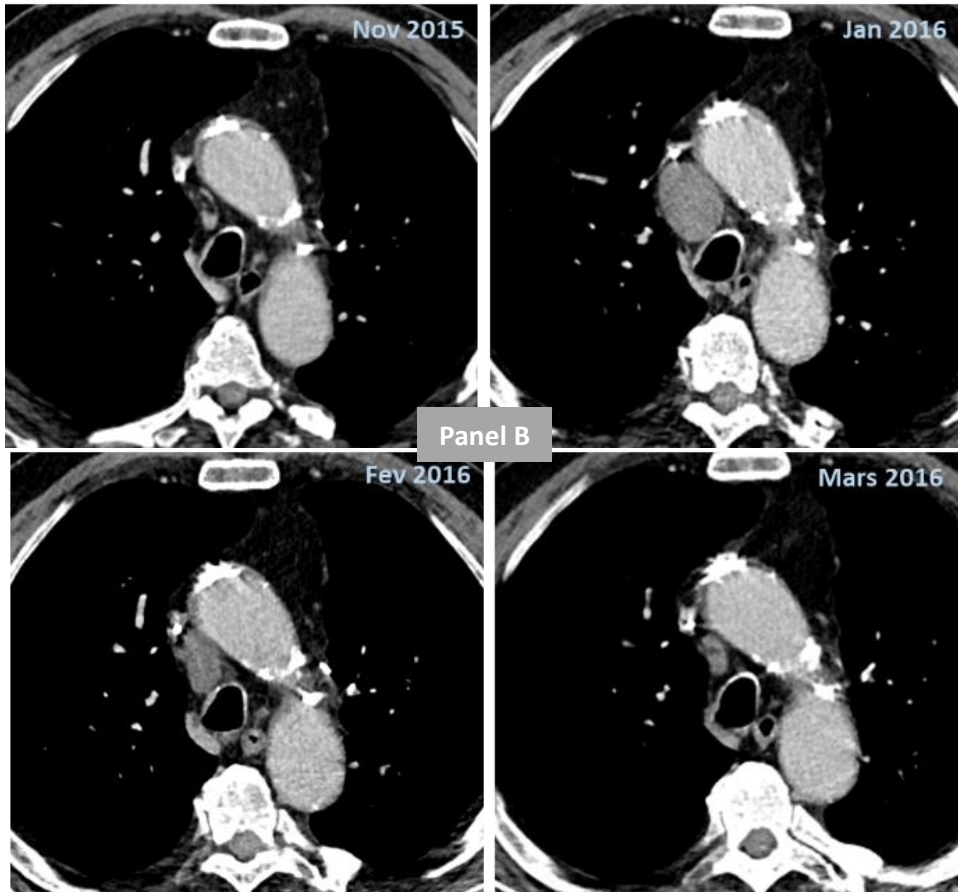
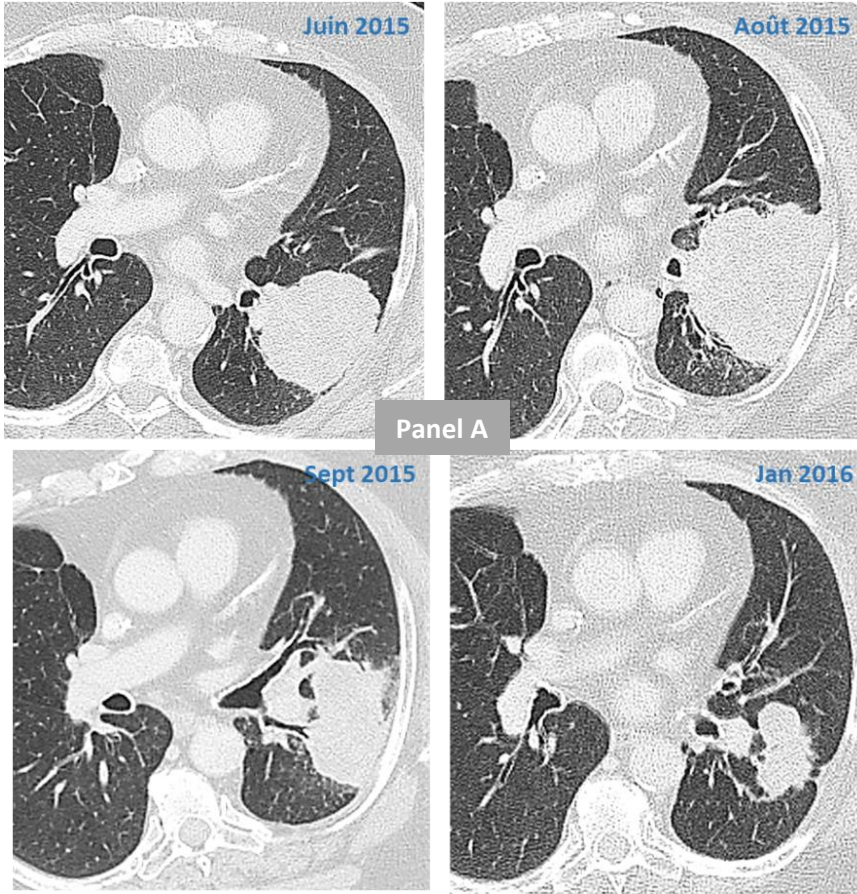
Le taux moyen de variation de la SPD des lésions cibles lors de la pseudoprogression était de 12,9%, variant entre -43% et +61%. Un patient a présenté une apparition de nouvelle lésion simultanément à une diminution d'au moins 30% de la SPD des lésions cibles.

Les nouvelles lésions retrouvées sur l'examen révélant la pseudoprogression correspondaient dans 1 cas à des adénomégalies, dans 1 cas à des lésions pulmonaires et dans 3 cas à des lésions viscérales extrapulmonaires (foie, système nerveux central). En moyenne, entre 1 et 2 organes présentaient de nouvelles lésions, et dans 1 cas, les nouvelles lésions concernaient un organe indemne au baseline. Le tableau 9 présente les caractéristiques des 7 patients ayant présenté une pseudo-progression radiologique.

Patient		1	2	3	4	5	6	7
Sexe		Femme	Homme	Homme	Femme	Femme	Homme	Homme
Histologie		ADK	ADK	CE	ADK	CE	CE	CPC
PD-L1		NR	NR	-	NR	+	NR	-
Âge (ans)		66	59	51	72	69	66	84
PS		0	1	1	1	1	2	1
Ligne		3	3	2	2	3	2	2
Sites des lésions au baseline		Poumon	Poumon SNC Ganglion	Poumon Plèvre Ganglion	Foie	Poumon Os	Poumon Ganglion Os Surrénale Rein	Poumon Ganglion SNC
Pseudoprogression	Délai (jours)	47	45	24	67	48	58	46
	Variation de SPD LC	+ 33%	+ 9%	+ 26%	- 43%	+ 30%	- 26%	+ 61%
	Nouvelles lésions	Non	Oui - Poumon	Non	Oui - Foie	Non	Oui - SNC - Foie	Oui - SNC - Ganglion
	Pattern	↑ LC	↑ LNC NL	↑ LC ↑ LNC	NL	↑ LC	NL	↑ LC NL

Tableau 9. Patterns clinico-radiologiques des pseudoprogessions. ADK : adénocarcinome, CE : carcinome épidermoïde, CPC : carcinome à petites cellules, NR : non réalisé, SPD LC : somme des plus grands diamètres des lésions cibles, LC : lésions cibles, LNC : lésions non cibles, NL : nouvelles lésions

La figure 16 présente quelques exemples de pseudoprogessions.



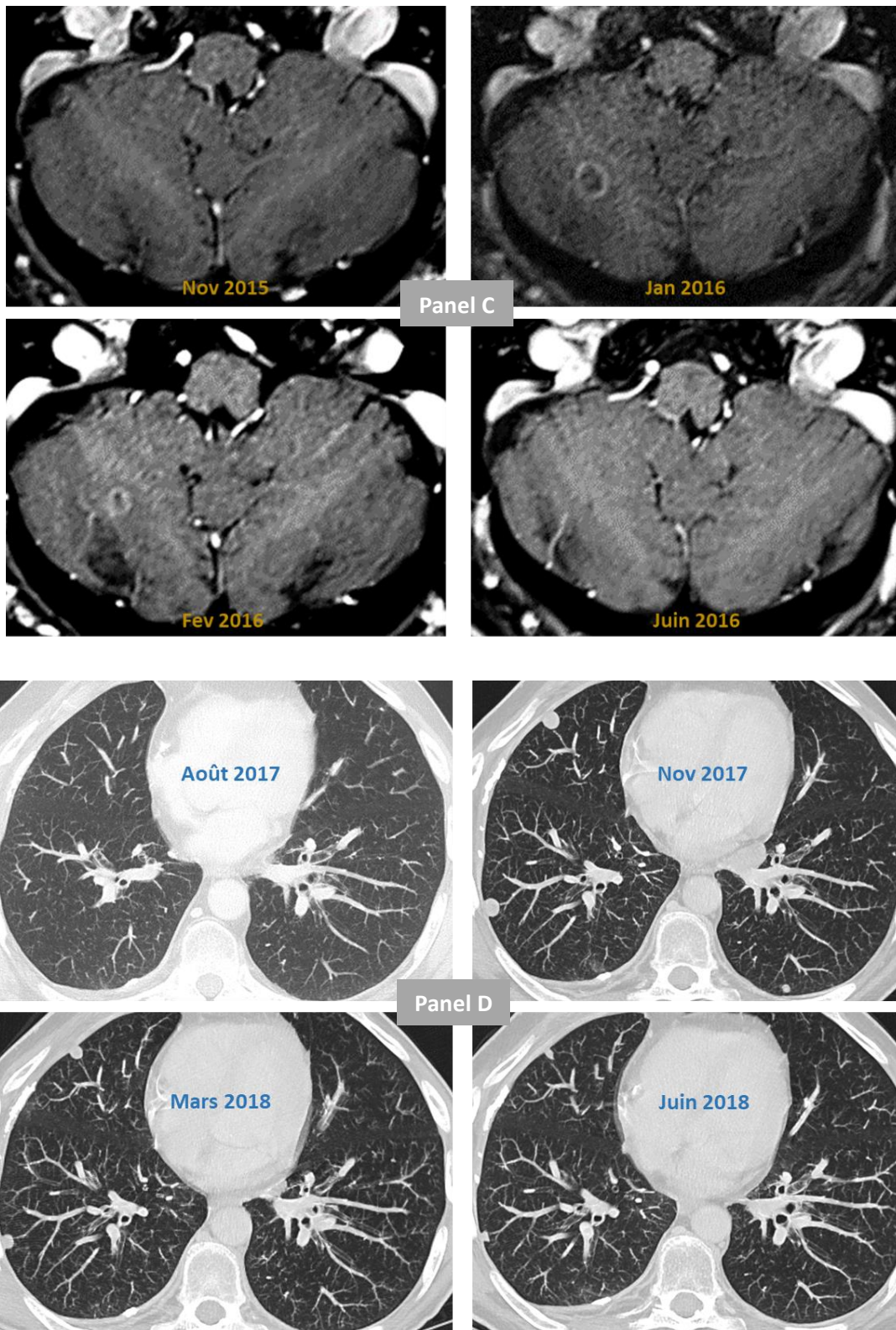


Figure 16. Exemples de pseudoprogression radiologique

Panel A : pseudoprogression par augmentation de lésion cible pulmonaire (Fowler gauche)

Panel B : pseudoprogression par apparition de nouvelle lésion ganglionnaire (loge de Baréty)

Panel C : pseudoprogression par apparition de nouvelle lésion viscérale extrapulmonaire (hémisphère cérébelleux droit)

Panel D : pseudoprogression par apparition de nouvelles lésions pulmonaires bilatérales

Chez l'un des patients présentant une pseudoprogression, avec une réponse dissociée (diminution des lésions cibles mais apparition d'une nouvelle lésion hépatique), une biopsie hépatique a été réalisée sur cette lésion, retrouvant une prolifération carcinomateuse épidermoïde compatible avec une lésion secondaire hépatique du carcinome bronchopulmonaire connu. Cependant, il existait également une réaction granulomateuse gigantocellulaire sarcoïdose-like péri-tumorale, pouvant constituer un autre mécanisme microscopique expliquant les pseudoprogessions radiologiques. Le suivi ultérieur a démontré une régression progressive de cette lésion.

c. Patients en progression à 6 mois

Sur les 57 patients en progression à 6 mois, 52 présentaient au moins une progression radiologique, le traitement ayant été interrompu chez les 5 autres pour progression clinique.

Concernant les 52 cas de progression radiologique, leurs patterns sont détaillés dans le tableau 10 (Tab. 10).

Pattern de progression radiologique (n=52)	n	%
Augmentation de la SPD des lésions cibles ou augmentation non équivoque des lésions non cibles	34	65
Apparition de nouvelle(s) lésion(s)	38	73
Isolée	18	35
Avec augmentation des lésions cibles ou non cibles	20	38

Tableau 10. Répartition des patterns de progression radiologique

Le taux moyen de variation de la SPD des lésions était de 26,1%, variant de -34% à +108%, sans différence statistiquement significative par rapport aux patients en réponse après pseudoprogression ($p = 0,285$).

Deux patients ont présenté une réponse dissociée, caractérisée par l'apparition de nouvelles lésions (en progression continue dès leur apparition) simultanément à une diminution d'au moins 30% de la SPD des lésions cibles.

3. Modifications morphologiques des organes lymphoïdes sous immunothérapie

Les variations du volume splénique, de la densité thymique et de la flèche hépatique après 1 mois de traitement ont été estimées à partir du baseline et du premier examen de suivi réalisé au moins 1 mois après le début du traitement. Cette analyse a ainsi porté sur les 75 patients dont les données morphologiques des organes lymphoïdes étaient disponibles au baseline et à au moins 1 mois de suivi.

Il n'a pas été retrouvé de variation statistiquement significative de l'un de ces paramètres après 1 mois de nivolumab (Tab. 11). Aucun cas de « rebond thymique » (densification du thymus sous traitement) n'a été retrouvé dans notre échantillon.

Paramètre	Moy [IC 95%]	p
Variation du volume splénique (cm ³) indexé	-0,84 [-3,83 ; 2,15]	0,576
Densification thymique (%)	0	-
Variation de la flèche hépatique (cm) indexée	-0,05 [-0,88 ; 0,79]	0,908

Tableau 11. Variation morphologique des organes lymphoïdes après au moins 1 mois de nivolumab

4. Analyse des facteurs pronostiques associés à un gain de PFS

Les résultats de l'analyse des facteurs liés au patient ou à la maladie associés à un gain de survie sans progression (PFS) sont résumés dans le tableau suivant (Tab. 12).

Paramètre testé	p
Liés au patient	
Sexe	0,780
Âge à C1 (< 75 ans vs > 75 ans)	0,093
PS (0 ou 1 vs 2 ou 3)	0,287
IMC à C1	0,696
Ratio neutrophiles/lymphocytes (< 5 ou ≥ 5)	0,127
Tabagisme	
Non tabagique vs sevré vs actif	0,410
Non tabagique vs tabagique (sevré ou actif)	0,184
Actif vs non actif (tabagique ou non)	0,990

Liés à la maladie	
Histologie (épidermoïde vs non épidermoïde)	0,655
Expression de PD-L1 (<i>seuil : 1%</i>)	0,166
Stade initial au diagnostic de CBP (I ou II vs III vs IV)	0,281
Ligne (1 ou 2 vs > 2)	0,264
Nombre de sites atteints au baseline (1 ou 2 vs > 2)	0,005
Localisations tumorales au baseline	
<i>Ganglionnaire</i>	0,287
<i>Pulmonaire</i>	0,216
<i>Viscérale extrapulmonaire</i>	0,020
Plèvre	0,501
Surrénale	0,046
Os	0,017
Foie	0,243
SNC	0,311

Tableau 12. Facteurs liés au patient et liés à la maladie associés à la PFS

Un gain de survie sans progression était associé à (Fig. 17) :

- **Nombre de sites tumoraux (primitifs ou secondaires) au baseline < 3** ($p = 0,005$) : médiane de PFS de 3,1 mois chez les patients avec plus de 2 sites atteints contre 5,6 mois chez les patients avec 1 ou 2 sites atteints
- **Absence d'atteinte viscérale extrapulmonaire** ($p = 0,020$) : médiane de PFS de 3,3 mois chez les patients avec atteinte viscérale extrapulmonaire, contre 7,3 mois
- **Absence d'atteinte surrénalienne** ($p = 0,046$) : médiane de PFS de 2,1 mois chez les patients avec atteinte surrénalienne, contre 4,9 mois
- **Absence d'atteinte osseuse** ($p = 0,017$) : médiane de PFS de 2,9 mois chez les patients avec atteinte osseuse, contre 5,8 mois

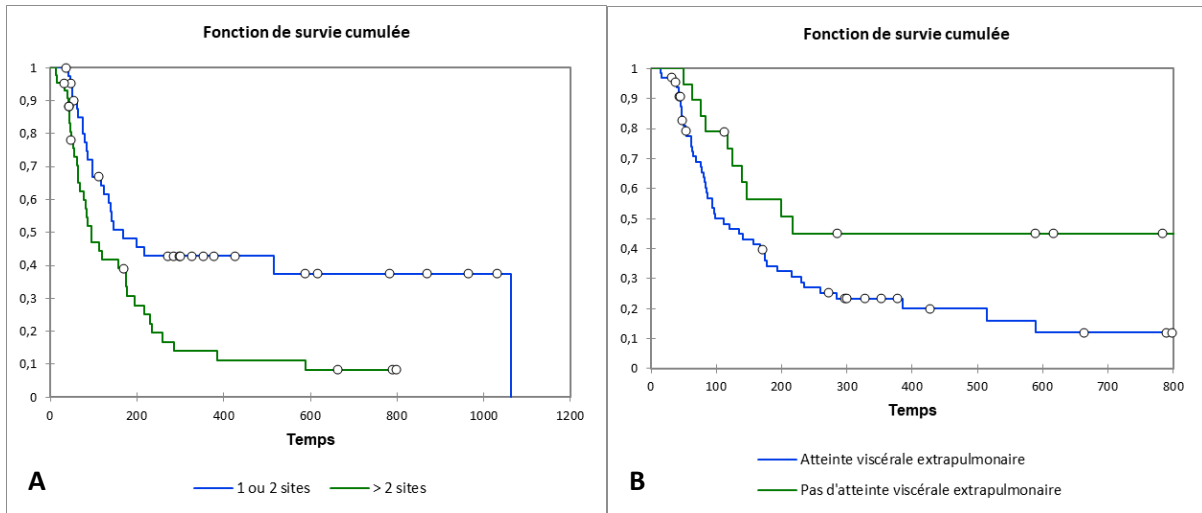


Figure 17. Courbes de survie sans progression selon le nombre de sites atteints au baseline (A) et selon la présence ou non d'une atteinte viscérale extrapulmonaire (B)

Il existait une tendance à un gain de PFS chez les patients de plus de 75 ans bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,093$). Il en est de même pour les patients présentant une lésion PD-L1 + ($p = 0,166$) ou un ratio neutrophiles/lymphocytes ≥ 5 ($p = 0,127$) (Fig. 18).

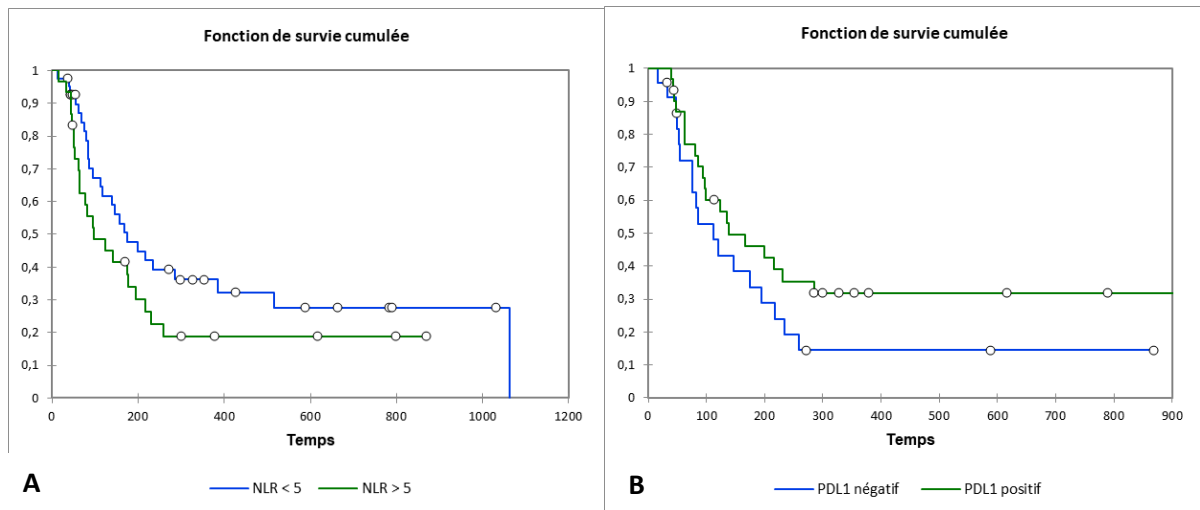


Figure 18. Courbes de survie sans progression selon le ratio neutrophiles/lymphocytes (A) et selon l'expression de PD-L1 (B)

La morphologie des organes lymphoïdes au baseline et leur variation après 1 mois de traitement n'était pas associées à une modification significative de la PFS, comme le résume le tableau 13 (Tab. 13). Aucun cas de densification thymique n'a été retrouvé.

Paramètre testé	Log-rank p
Morphologie au baseline	
Volume splénique indexé (< 60cm³ vs 60 à 150cm³ vs > 150cm³)	0,819
Densité du thymus (grade 0 vs > 0)	0,529
Flèche hépatique indexée (< 80cm vs > 80 cm)	0,498
Variations morphologiques après 1 mois de nivolumab	
Variation du volume splénique indexé (< -10%, entre -10% et +10%, > +10%)	0,926
Variation de la flèche hépatique indexée (< -5%, entre -5% et +5%, > +5%)	0,115

Tableau 13. Morphologie des organes lymphoïdes et PFS

Le type de réponse radiologique à 6 mois selon iRECIST (chez les patients présentant un bénéfice clinique à 6 mois) était associé à une modification de la PFS. En effet, les patients stables ou en réponse à 6 mois sans pseudoprogression présentait une meilleure PFS comparativement aux patients en réponse à 6 mois après pseudoprogression ($p = 0,024$), avec une médiane de PFS de 35,4 mois dans le groupe sans pseudoprogression contre 12,8 mois dans le groupe avec pseudoprogression (Fig. 19).

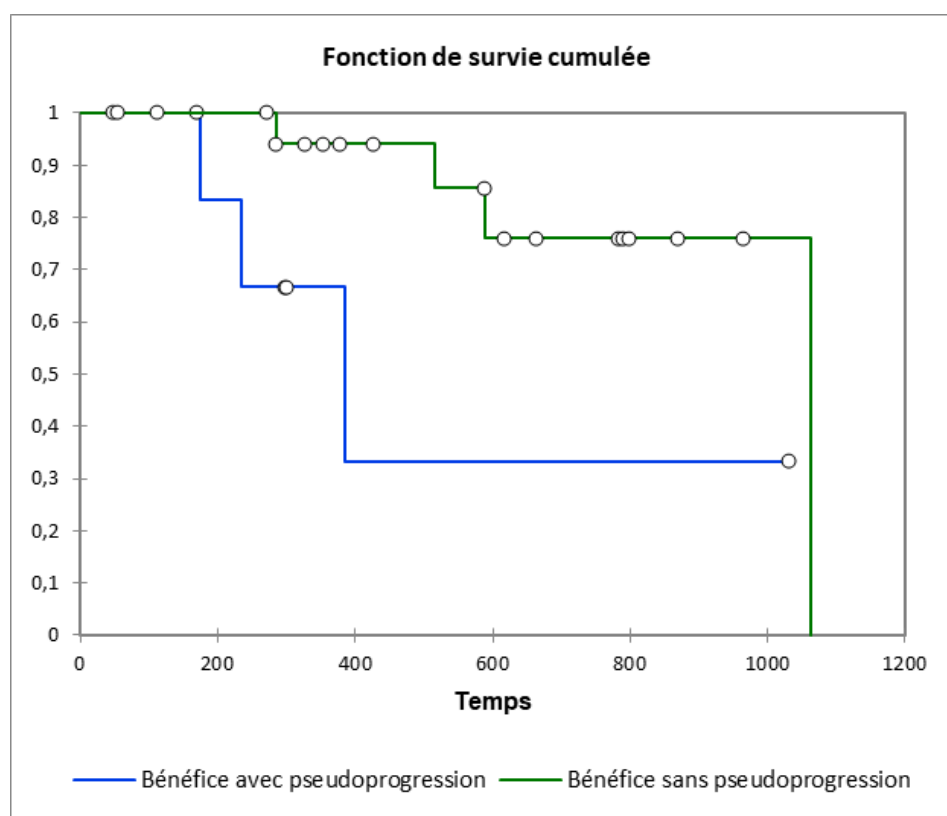


Figure 19. Courbes de survie sans progression selon la présence ou non d'une pseudoprogression, chez les patients présentant un bénéfice au traitement à 6 mois

5. Analyse des facteurs prédictifs de bénéfice clinique à 6 mois

Les résultats de l'analyse comparant les groupes « bénéfice clinique à 6 mois » et « absence de bénéfice clinique à 6 mois » sont répertoriés dans le tableau suivant (Tab. 14).

Paramètre testé	p
Liés au patient	
Sexe	0,289
Âge à C1	0,129
PS (0 ou 1 vs 2 ou 3)	0,236
IMC à C1	0,479
Ratio neutrophiles/lymphocytes (< 5 ou ≥ 5)	0,233
Tabagisme	
<i>Non tabagique vs sevré vs actif</i>	0,777
<i>Non tabagique vs tabagique (sevré ou actif)</i>	1,000
<i>Actif vs non actif (tabagique ou non)</i>	1,000
Liés à la maladie	
Histologie (épidermoïde vs non épidermoïde)	0,265
Expression de PD-L1 (seuil : 1%)	0,462
Stade initial au diagnostic de CBP (I ou II vs III vs IV)	0,375
Ligne (1 ou 2 vs > 2)	0,749
Nombre de sites atteints au baseline (1 ou 2 vs > 2)	0,017
Localisations tumorales au baseline	
<i>Ganglionnaire</i>	0,450
<i>Pulmonaire</i>	0,038
<i>Viscérale extrapulmonaire</i>	0,129
<i>Plèvre</i>	0,965
<i>Surrénale</i>	0,563
<i>Os</i>	0,018
<i>Foie</i>	0,205
<i>SNC</i>	1,000

Tableau 14. Facteurs liés au patient et à la maladie associés à un bénéfice clinique à 6 mois

Les facteurs associés à un bénéfice clinique à 6 mois étaient un nombre de sites atteints au baseline < 3, l'absence d'atteinte pulmonaire et l'absence d'atteinte osseuse au baseline. Le taux de bénéfice clinique à 6 mois était de 45% dans le groupe de patients ayant moins de 3 sites atteints au baseline contre 21% dans le groupe avec au moins 3 sites atteints (p = 0,017). Le taux de bénéfice clinique à 6 mois était de 42% dans le groupe avec atteinte osseuse initiale contre 17% dans le groupe sans lésion osseuse initiale (p = 0,034). Enfin, 52,6% des patients sans atteinte pulmonaire au baseline ont présenté une réponse thérapeutique à 6 mois, contre 37,5% dans le groupe opposé.

L'analyse morphologique des organes lymphoïdes n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les groupes avec et sans bénéfice clinique à 6 mois (Tab. 15). Dans le groupe de patients présentant un bénéfice à 6 mois, le volume splénique indexé initial moyen était de 148cm³, contre 119cm³ (p=0,078), et la flèche hépatique indexée moyenne de 61cm, contre 65cm (p=0,391). Aucun cas de densification thymique n'a été retrouvé, ni chez les répondeurs ni chez les non-répondeurs à 6 mois.

Paramètre testé	Bénéfice	Pas de bénéfice	p
Morphologie au baseline			
Volume splénique (cm³) indexé	148,6	119,4	0,078
Densité du thymus (% de grade 0)	53,5	46,5	0,490
Flèche hépatique (cm) indexée	61,3	64,9	0,391
Variations morphologiques après 1 mois de nivolumab			
Variation du volume splénique (cm³/mois) indexé	-3,23	0,50	0,234
Densification thymique (%)	0	0	-
Variation de la flèche hépatique (cm/mois) indexée	0,244	-0,213	0,603

Tableau 15. Morphologie des organes lymphoïdes au baseline et bénéfice à 6 mois

V. Discussion

Le premier objectif de ce travail était de mesurer la prévalence, le délai de survenue, et de décrire les patterns radiologiques des pseudoprogessions des cancers du poumons traités par ICI.

Dans notre série rétrospective, le phénomène de pseudoprogession reste rare, constaté dans 8,2% des cas dans notre série, taux similaire aux résultats des précédentes études évaluant les ICI dans les CBP métastatiques^{17,18,35,36}. En effet, dans notre étude, 89% des progressions « apparentes » correspondent à de réelles progressions, et 11% seulement à des pseudoprogessions.

Depuis l'étude de Wolchok et al.³¹, l'un des supports histologiques expliquant le phénomène de pseudoprogession est connu : l'infiltration des masses tumorales par les lymphocytes réactivés. Un autre mécanisme potentiel retrouvé dans notre étude est l'induction d'une réaction inflammatoire granulomateuse gigantomégaocytaire péri-tumorale sarcoïdose-like, déjà décrite dans d'autres articles⁶².

Son délai de survenue est certes variable^{31,32,63,64}, mais dans notre étude il est survenu le plus souvent précocement après l'initiation du traitement, notamment dans les CBP sous anti-PD-1/PD-L1, au plus tard environ 67 jours soit environ 2 mois après le début du nivolumab, chiffre cohérent avec les résultats publiés par Fujimoto et al.⁶⁵. Une augmentation précoce de la charge tumorale est donc peu informative car non spécifique, une pseudoprogession ne pouvant être exclue. À l'inverse, tous les patients ayant présenté une diminution des lésions sur le premier examen de suivi ont présenté une réponse durable. Par conséquent, durant la phase précoce suivant l'initiation du nivolumab, la réponse radiologique est faiblement corrélée à la réponse thérapeutique. Seule une réponse radiologique est suggestive de réponse durable, tandis qu'une progression morphologique n'est pas informative, comme l'a également suggéré l'étude de Johnson et al.⁶⁶.

Par ailleurs, aucun pattern tomodensitométrie ne semble spécifiquement associé au phénomène de pseudoprogession dans notre étude, car il peut s'agir indifféremment de modifications des lésions cibles, non-cibles ou des nouvelles lésions. L'apparition de nouvelles lésions est un phénomène possible et non obligatoire au cours des pseudoprogessions.

Toutes les lésions tumorales (ganglionnaires ou viscérales, pulmonaires ou extrapulmonaires) sont susceptibles de présenter une pseudoprogression mais celle-ci n'est pas toujours homogène sur l'ensemble des lésions, expliquant la fréquence de réponses dissociées. Ces dernières seraient donc plutôt liées au polymorphisme génétique des cellules tumorales qu'à des différences de pharmacocinétique ou de pharmacodynamie des ICI selon l'organe considéré.

Bien que rare et complexe par son polymorphisme, le phénomène de pseudoprogression semble présenter une importance pronostique. En effet, sa survenue serait associée, dans les CBP, à une moins bonne survie sans progression comparativement aux patients présentant une réponse ou une stabilité à 6 mois sans pseudo-progression. Ce résultat est un peu contre intuitif, car la pseudo progression étant expliquée par un afflux de lymphocytes T réactivés, on s'attendrait à des réponses plus durables/meilleures. Il faut rester prudent dans l'interprétation de nos résultats vu les faibles effectifs. Toutefois, l'étude multicentrique de Fujimoto et al.⁶⁵ a démontré des résultats similaires sur un plus grand échantillon. La différence de survie sans progression n'est pas liée à une incidence plus importante des effets indésirables de grade élevé dans cette étude. Des études prospectives de plus grande puissance sont nécessaires afin de confirmer ces résultats et, le cas échéant, leur traduction en survie globale.

Le deuxième objectif de notre travail était d'identifier des facteurs prédictifs de réponse et de survie.

La morphologie des organes lymphoïdes n'est pas modifiée sous ICI, sous réserve que notre évaluation est faite précocement après 1 mois de traitement.

La densité thymique et le volume hépatique au baseline ne sont ni pronostiques en termes de survie sans progression ni prédictifs de bénéfice thérapeutique à 6 mois. Il existe toutefois une tendance à un meilleur bénéfice à 6 mois chez les patients dont le volume splénique initial est élevé. Par ailleurs, Tsai et al.⁶⁷ ont rapporté le cas d'un patient dont le PET-scanner avait démontré un hypermétabolisme des organes lymphoïdes, associé à un bénéfice thérapeutique, ouvrant la voie à de nouvelles études de médecine nucléaire.

De façon intuitivement prévisible, certains facteurs radiologiques sont associés à un gain de PFS, tel que le faible volume tumoral global initial, notamment quand moins de 3 sites sont atteints au baseline, ainsi qu'en l'absence d'atteinte viscérale extrapulmonaire, notamment surrénalienne et osseuse. Les localisations secondaires osseuses sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité liée au handicap engendré par les douleurs, les fractures pathologiques et leur prise en charge. Une conclusion similaire a été émise par Garde-Noguera et al.⁶⁸, démontrant que la présence de plus d'un site tumoral au baseline était associée à une moins bonne survie globale. D'un point de vue clinique, sous réserve de sa puissance limitée, notre étude n'a pas mis en évidence de marqueur clinique prédictif de réponse ou de survie. Bien que certaines études aient émis l'hypothèse d'une efficacité supérieure des anti-PD-1 et anti-PD-L1 dans les CBNPC chez les patients tabagiques actifs ou sevrés, ce résultat n'a pas été retrouvé dans notre étude, probablement par manque de puissance lié au faible nombre de patients non tabagiques. Aucune association significative n'a été retrouvée entre score PS et PFS, alors que les études de Park et al.⁶⁹ et de Garde-Noguera et al.⁶⁸ ont retrouvé une meilleure survie lorsque le score PS était > 2. Toutefois, cette divergence peut s'expliquer par notre cut-off inférieur, choisi à une valeur de score PS de 1, compte tenu du très faible effectif de patients au score PS > 2 inclus. Enfin, rappelons que la détérioration clinique ne témoigne pas toujours d'un échec thérapeutique, plusieurs cas de pseudoprogessions symptomatiques sévères évoluant vers des réponses tardives durables ayant été décrits^{70,71}.

Enfin, comme il est expliqué précédemment (cf. paragraphe I. 7. a.), la carcinogenèse des CBP est, dans la majorité des cas, caractérisée par l'accumulation progressive de mutations somatiques pro-oncogènes secondaire à l'exposition tabagique. La charge mutationnelle tumorale (« *tumor mutational burden* », défini comme la densité de mutations somatiques des régions codantes de l'ADN tumoral) est donc élevée dans les CBP. Or, plusieurs auteurs ont montré que ce paramètre était un marqueur performant prédictif de réponse à l'immunothérapie par ICI, notamment Yarchoan et al.⁴⁷ puis Snyder et al.⁴⁸. Ce constat explique par exemple le gain d'efficacité des ICI dans le traitement des cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites comparativement aux cancers colorectaux sans déficience du système MMR (*Mismatch Repair*)⁴⁷. Cette carcinogenèse génère donc probablement un polymorphisme génétique de l'ADN tumoral se traduisant par un polymorphisme phénotypique. Dans ce contexte, la radiomics pourrait, via l'analyse de texture, constituer une

piste de recherche intéressante afin d'établir des corrélations radio-génomiques, et ainsi identifier les phénotypes radiologiques d'importance pronostique, comme initié par Trebeschi et al. ⁷² et Tunali et al. ⁷³. Par ailleurs, cette carcinogenèse pourrait également être une hypothèse pour comprendre la tendance au gain de PFS sous immunothérapie chez les patients plus âgés (également mis en évidence par Lichtenstein et al. ⁷⁴), dont l'exposition aux carcinogènes serait plus longue (donc avec une charge mutationnelle plus importante).

La première limite de cette étude est représentée par son caractère monocentrique et sa faible puissance statistique, notamment pour l'étude des pseudoprogessions, conséquence de sa faible incidence sous nivolumab dans le traitement des CBP. Cette limite explique que notre étude ne mette pas en évidence d'association statistiquement significative (seulement une tendance) entre survie et expression de PD-L1 d'une part et ratio neutrophiles/lymphocytes d'autre part, bien que la littérature ait démontré leur importance pronostique.

La seconde limite est représentée par l'analyse rétrospective des réponses radiologiques, n'ayant dans certains cas pas permis de confirmer ou d'infirmer toutes les « progressions apparentes initiales ». Cependant, l'évaluation de la réponse oncologique d'un patient sous traitement relève d'une approche multidisciplinaire, clinique, avec le concours d'arguments paracliniques dont l'imagerie fait partie. Dans notre étude, l'arrêt du nivolumab chez ces quelques patients relevait d'une décision collégiale motivée par une détérioration clinique, compte tenu de laquelle toute poursuite aurait été déraisonnable. Cette situation, bien que source de biais statistique potentiel, se rapproche donc davantage de la réalité de la pratique quotidienne.

VI. Conclusion

En conclusion, toute progression chez un patient suivi pour CBP métastatique sous nivolumab, a fortiori tardive survenant après 2 ou 3 mois de traitement, quel que soit son pattern radiologique (augmentation des lésions cibles ou non cibles ou apparition de nouvelles lésions, tous sites confondus), est avant tout suspecte de progression vraie. À l'inverse, une réponse radiologique précoce suggère un bénéfice clinique prolongé. Le phénomène de pseudoprogression semble être un facteur pronostique, associé à une survie sans progression moins bonne que les patients présentant une réponse ou une stabilité sans pseudoprogression.

La morphologie des organes lymphoïdes n'est pas modifiée sous réserve d'une évaluation faite après seulement 1 mois et ne semble pas être prédictive de réponse ou pronostique, bien qu'une tendance à un bénéfice à 6 mois soit retrouvée chez les patients présentant un volume splénique élevé au baseline. Enfin, l'efficacité thérapeutique du nivolumab dans le CBP métastatique est supérieure chez les patients présentant une maladie oligométastatique avec moins de 3 sites atteints au baseline sans lésion viscérale extrapulmonaire.

VII. Bibliographie

1. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* **68**, 394–424 (2018).
2. Gridelli. Non-small cell lung cancer. *Nature* **9781461451**, 45–62 (2013).
3. Du, G. & Soins, P. D. E. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancers broncho-pulmonaires. GUIDE DU PARCOURS DE SOINS. *Haute autorité de sante* (2013).
4. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **12**, 252–264 (2012).
5. Parham. *The immune system*. (2009).
6. Al-Moundhri, M., O'Brien, M. & Souberbielle, B. Immunotherapy in lung cancer. *Br. J. Cancer* **78**, 282–288 (1998).
7. Pettenati, C. & Ingersoll, M. A. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nat. Rev. Urol.* (2018). doi:10.1038/s41585-018-0055-4
8. Hargadon, K. M., Johnson, C. E. & Williams, C. J. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int. Immunopharmacol.* **62**, 29–39 (2018).
9. Wolchok, J. D. *et al.* Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet. Oncol.* **11**, 155–64 (2010).
10. Weber, J. S. *et al.* Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* **26**, 5950–5956 (2008).
11. Margolin, K. *et al.* Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases : an open-label , phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **13**, 459–465
12. Hodi, F. S. *et al.* Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **363**, 711–723 (2010).

13. Robert, C. *et al.* Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2517–2526 (2011).
14. Maio, M. *et al.* Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* **33**, 1191–1196 (2015).
15. Topalian, S. L. *et al.* Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2443–2454 (2012).
16. Forde, P. M. *et al.* Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**, 1976–1986 (2018).
17. Borghaei, H. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1627–39 (2015).
18. Brahmer, J. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 123–35 (2015).
19. Horn, L. *et al.* Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J. Clin. Oncol.* **35**, 3924–3933 (2017).
20. Vokes, E. E. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. 1–7 (2018). doi:10.1093/annonc/mdy041
21. Carbone, D. P. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncol. Times* **39**, 28–29 (2017).
22. Antonia, S. J. *et al.* Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* **17**, 883–895 (2016).
23. Reck, M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1823–1833 (2016).

24. Gandhi, L. *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**, 2078–2092 (2018).
25. Herbst, R. S. *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* **387**, 1540–1550 (2016).
26. Paz-Ares, L. *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **379**, 2040–2051 (2018).
27. Rittmeyer, A. *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **389**, 255–265 (2017).
28. Horn, L. *et al.* First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **379**, 2220–2229 (2018).
29. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **45**, 228–247 (2009).
30. Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M. & Winkler, A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* **47**, 207–14 (1981).
31. Wolchok, J. D. *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* **15**, 7412–7420 (2009).
32. Hodi, F. S. *et al.* Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J. Clin. Oncol.* **34**, 1510–1517 (2016).
33. Robert, C. *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N. Engl. J. Med.* **372**, 320–330 (2015).
34. Weber, J. S. *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* **16**, 375–84 (2015).
35. Gettinger, S. *et al.* Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced

- Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2980–2987 (2016).
36. Rizvi, N. A. *et al.* Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* **16**, 257–265 (2015).
 37. Gandara, D. R. *et al.* Atezolizumab Treatment Beyond Progression in Advanced NSCLC: Results From the Randomized, Phase III OAK Study. *J. Thorac. Oncol.* **13**, 1906–1918 (2018).
 38. Di Giacomo, A. M. *et al.* Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol. Immunother.* **58**, 1297–1306 (2009).
 39. Borcoman, E. *et al.* Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann. Oncol.* **30**, 385–396 (2019).
 40. Champiat, S. *et al.* Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin. Cancer Res.* **23**, 1920–1928 (2017).
 41. Saâda-Bouزيد, E. *et al.* Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann. Oncol.* **28**, 1605–1611 (2017).
 42. Ferrara, R. *et al.* Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol.* **4**, 1543 (2018).
 43. Kato, S. *et al.* Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clin. Cancer Res.* **23**, 4242–4250 (2017).
 44. Nishino, M. *et al.* Developing a Common Language for Tumor Response to Immunotherapy : Immune-Related Response Criteria Using Unidimensional Measurements. **19**, 3936–3943 (2013).

45. Bohnsack, O., Hoos, A. & Ludajic, K. Adaptation and modification of the immune related response criteria (IRRC): IrRECIST. *J. Clin. Oncol.* **32**, e22121–e22121 (2019).
46. Seymour, L. *et al.* Review iRECIST : guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* **18**, e143–e152 (2017).
47. Yarchoan, M., Hopkins, A. & Jaffee, E. M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N. Engl. J. Med.* **377**, 2500–2501 (2017).
48. Snyder, A. *et al.* Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2189–2199 (2014).
49. Hu-Lieskovan, S. *et al.* Tumor characteristics associated with benefit from pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* clincanres.4275.2018 (2019). doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-4275
50. Aguiar, P. N., De Mello, R. A., Hall, P., Tadokoro, H. & De Lima Lopes, G. PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: Updated survival data. *Immunotherapy* **9**, 499–506 (2017).
51. Rossi, S. *et al.* Clinical characteristics of patient selection and imaging predictors of outcome in solid tumors treated with checkpoint-inhibitors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44**, 2310–2325 (2017).
52. S., R., A., C., L., T. & E., L. Immunotherapy in non-small-cell lung cancer: Potential predictors of response and new strategies to assess activity. *Immunotherapy* **10**, 797–805 (2018).
53. Bagley, S. J. *et al.* Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **106**, 1–7 (2017).
54. A., S. *et al.* Blood biomarkers correlate with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with anti PD-1 antibodies. *J. Thorac. Oncol.* **12**, S2011 (2017).
55. Fukui, T. *et al.* Activity of Nivolumab and Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive Biomarker for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Prospective

- Observational Study. *Clin. Lung Cancer* **20**, 208-214.e2 (2019).
56. Mezquita, L. *et al.* Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* **4**, 351–357 (2018).
 57. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**, 646–74 (2011).
 58. Lee, J. H. *et al.* Association Between Circulating Tumor DNA and Pseudoprogression in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti–Programmed Cell Death 1 Antibodies. *JAMA Oncol.* **4**, 717 (2018).
 59. Goldberg, S. B. *et al.* Early assessment of lung cancer immunotherapy response via circulating tumor DNA. *Clin. Cancer Res.* **24**, 1872–1880 (2018).
 60. Anagnostou, V. *et al.* Dynamics of tumor and immune responses during immune checkpoint blockade in non–small cell lung cancer. *Cancer Res.* **79**, 1214–1225 (2019).
 61. Ackman, J. B. *et al.* Sex Difference in Normal Thymic Appearance in Adults 20–30 Years of Age. *Radiology* **268**, 245–253 (2013).
 62. Danlos, F. X. *et al.* Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma. *Chest* **149**, e133–e136 (2016).
 63. Tazdait, M. *et al.* Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur. J. Cancer* **88**, 38–47 (2018).
 64. Suyanto, S., Yeo, D. & Khan, S. A Rare Delayed Atypical Pseudoprogression in Nivolumab-Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Case Rep. Oncol. Med.* **2019**, 1–4 (2019).
 65. Fujimoto, D. *et al.* Pseudoprogression in Previously Treated Patients with Non–Small Cell Lung Cancer Who Received Nivolumab Monotherapy. *J. Thorac. Oncol.* **14**, 468–474 (2019).
 66. Johnson, D. Y., Short, R. G. & Patz, E. F. Sequential CT Findings in Patients With Non–

- small-cell Lung Cancer Receiving Nivolumab. *Clin. Lung Cancer* **19**, 175–180 (2018).
67. Tsai, K. K. *et al.* Increased FDG avidity in lymphoid tissue associated with response to combined immune checkpoint blockade. *J. Immunother. Cancer* **4**, 58 (2016).
 68. Garde-Noguera, J. *et al.* Predictive and prognostic clinical and pathological factors of nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* **20**, 1072–1079 (2018).
 69. Park, W. *et al.* Developing a Predictive Model for Clinical Outcomes of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Nivolumab. *Clin. Lung Cancer* **19**, 280-288.e4 (2018).
 70. Vrankar, M. & Unk, M. Immune RECIST criteria and symptomatic pseudoprogression in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy. *Radiol. Oncol.* **52**, 365–369 (2018).
 71. Hochmair, M. J., Schwab, S., Burghuber, O. C., Krenbek, D. & Prosch, H. Symptomatic pseudo-progression followed by significant treatment response in two lung cancer patients treated with immunotherapy. *Lung Cancer* **113**, 4–6 (2017).
 72. Trebeschi, S. *et al.* Predicting Response to Cancer Immunotherapy using.
 73. Tunali, I. *et al.* Novel clinical and radiomic predictors of rapid disease progression phenotypes among lung cancer patients treated with immunotherapy: An early report. *Lung Cancer* **129**, 75–79 (2019).
 74. Lichtenstein, M. R. L. *et al.* Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **14**, 547–552 (2019).

Titre de la thèse en français

Evaluation tomographique de la réponse des carcinomes broncho-pulmonaires métastatiques sous inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Résumé en français

Introduction L'évaluation radiologique des carcinomes bronchopulmonaires (CBP) sous nivolumab, anticorps anti-PD1, est complexe en raison de réponses atypiques telles que les pseudoprogessions. L'objectif était de décrire ce phénomène et de rechercher des signes tomographiques prédictifs de réponse et de survie sans progression (PFS), notamment la morphologie des organes lymphoïdes. **Méthodes** Cette étude monocentrique rétrospective a porté sur tous les patients ayant débuté un traitement par nivolumab pour CBP métastatique, évalués par scanner selon les critères iRECIST. La prévalence, le délai d'apparition et le pattern radiologique des pseudoprogessions ont été analysés. La PFS et le bénéfice à 6 mois ont été corrélés aux données cliniques, histobiologiques et radiologiques, notamment la densité thymique, le volume splénique et la flèche hépatique, au baseline et sous traitement. **Résultats** Sur 85 patients inclus, 8,2% ont présenté une pseudoprogession entre 24j et 67j après le début du traitement, sans pattern radiologique spécifique. La morphologie des organes lymphoïdes et leur variation n'étaient pas associées à la PFS et au bénéfice à 6 mois. Une atteinte extrapulmonaire notamment osseuse ou surrénalienne et un nombre de sites tumoraux supérieur à 2 étaient associés à une moins bonne PFS. Une réponse sans pseudoprogession était associée à une meilleure PFS qu'une réponse après pseudoprogession. **Conclusion** La pseudoprogession est rare, précoce, possiblement associée à une moins bonne PFS parmi les répondeurs. La morphologie des organes lymphoïdes n'est pas prédictive de bénéfice ou pronostique. Le nombre de sites tumoraux, notamment extrapulmonaires, est un facteur pronostique.

Mots clés en français

cancer pulmonaire ; immunothérapie ; imagerie ; inhibiteurs de checkpoint immunitaire

Titre de la thèse en anglais

Computed tomography response assessment of metastatic bronchopulmonary carcinomas treated by immune checkpoint inhibitors

Résumé en anglais

Introduction Radiological evaluation of bronchopulmonary carcinomas (BPC) under nivolumab, anti-PD-L1 antibody, is challenging due to atypical responses such as pseudoprogessions. The aim was to describe this phenomenon and to look for imaging predictive factors of progression-free survival (PFS) and clinical benefit, including lymphoid organs morphology. **Methods** This retrospective single center study included all patients who started nivolumab for metastatic BPC, evaluated by CT scans using iRECIST criteria. Prevalence, time and radiological patterns of pseudoprogessions were analyzed. PFS and benefit at 6 months were correlated with clinical, pathological, biological and imaging characteristics, including thymic density, splenic volume and liver size, at baseline and under treatment. **Results** A total of 85 patients were included and 8.2% presented pseudoprogession 24 to 67 days after the start of treatment, with no specific radiological pattern. Lymphoid organs morphology and variation were not associated with PFS and benefit at 6 months. Extrapulmonary disease, including bone or adrenal metastasis, and a number of tumour sites greater than 2 was associated with poorer PFS. Response without pseudoprogession was associated with a better PFS than response after pseudoprogession. **Conclusion** Pseudoprogession is rare and occurs early after start of treatment, and is possibly associated with poorer PFS among responders. The morphology of secondary lymphoid organs is not predictive of benefit or survival. The number of tumour sites, especially extrapulmonary sites, is a prognostic factor.

Mots clés en anglais

lung cancer ; immunotherapy ; imaging ; immune checkpoint inhibitor