

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Oncologie médicale.

P-PIT :
Pseudoprogression sous
immunothérapie : illusion
ou phénomène réel ?

TOULET Amélie

Née le 14 mai 1996 à Cannes

Sous la direction du Docteur DE VRIES-BRILLAND Manon

Membres du jury

M. CAMPONE Mario Professeur d'université	Président
Mme DE VRIES-BRILLAND Manon Praticien Hospitalier	Directrice
M. URBAN Thierry Professeur d'université	Membre
M. VANSTEENE Damien Praticien Hospitalier	Membre
M. DELVA Remy Praticien Hospitalier	Membre

Soutenue publiquement le :
14 octobre 2024

 **FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée TOULET Amélie
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 03/09/24

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François- Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ;	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	

DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri- Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
	BIOLOGIE ET MEDECINE DU	
MAY-PANLOUP Pascale	DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie

PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie

BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIostatistiques, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie

PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

A ma directrice de thèse, le Docteur Manon DE VRIES-BRILLAND. Merci pour ta confiance, tes conseils avisés et les heures passées sur ce travail. Je suis fière de soutenir la première thèse sous ta direction, la première d'une longue série, j'en suis sûre.

A mon président du jury, Monsieur le Professeur Mario CAMPONE. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et merci pour votre soutien depuis le début de mon internat au sein du centre.

A mes membres du jury, Monsieur le Professeur Thierry URBAN, c'est un réel privilège de pouvoir vous compter parmi les évaluateurs de ce travail.

Monsieur le Docteur Remy DELVA, merci d'avoir amené la question à l'origine de ce travail et merci d'avoir accepté de boucler la boucle en étant membre du jury et co-auteur.

Monsieur le Docteur Damien VANSTEENE, merci pour vos corrections, vos conseils et votre disponibilité.

Aux autres co-auteurs de cet article, le Docteur Frédéric BIGOT, le Docteur Valérie SEEGER-S-THÉPOT, le Docteur Sylvère GUILLEMOIS, merci à tous les 3 pour vos commentaires et remarques pertinentes. Un immense merci à Valérie pour les heures passées sur les statistiques et les nombreuses TC.

Au Professeur Frédéric PEYRADE, merci pour les conseils professionnels et personnels. Merci pour ma grand-mère. Vous resterez toujours mon premier mentor.

A mes chefs de l'ICO, particulièrement les Docteurs Julie VANBOCKSTAEL (le Tsar), Olivier CAPITAIN, Paule AUGEREAU, Victor SIMMET, Anne PATSOURIS, Emilie BULTOT BOISSIER, merci pour votre compagnonnage et votre soutien dans ma formation.

A Felix, hâte de vivre d'autres Zometo moment with you.

A Jean-Marie, merci d'être mon « père du travail ». Éloignée de ma famille, tu as incarné la figure rassurante dont j'avais besoin.

A l'équipe paramédicale de l'ICO, Pauline, Camille, Julie, Ophélie, Kim, Elodie, Gigi, Flora, Léa, Marion, Nicoco et j'en passe et des meilleurs. Merci à tous pour votre expertise, votre soutien et tous les bons moments passés au travail comme à l'extérieur.

A l'équipe choletaise, Margot, Sylvère, Thomas, Christopher et Charles, merci pour ces 6 mois de parties de babyfoot endiablées, de rires mais surtout de prise de confiance et d'autonomie. Merci à toute l'équipe paramédicale.

A l'équipe des soins palliatifs, Marie (boss), Camille, Dr Mignon, Xavier, Claire, Manon la sorcière (même si je n'ai toujours pas retrouvé ma clef USB...), Lauriane, Marie, Anne-Lise, Séverine, Christelle, Murielle et tous les autres. Merci pour ce beau semestre, riche et intense. Vous incarnez le prendre soin au sens propre et démontrez chaque jour que le soin palliatif c'est aussi de la bonne humeur et surtout du partage.

A l'équipe des maladies du sang, ma deuxième maison finalement. Merci aux Professeurs Mathilde HUNAUT et Aline SCHMIDT pour leur compréhension et leurs conseils. Alors non je n'ai pas fait de droit au remord mais j'ai passé 2 semestres passionnants dans vos rangs.

Merci aux docteurs Sylvain THÉPOT et Jonathan FARHI pour tout ce que vous m'avez appris et votre sympathie. Merci à Aurélien GILTAT et Marianne SCHWARZ pour votre amitié.

Merci à l'équipe paramédicale de l'HDJ, Pierre, Laura (jadis dans cette équipe), Lulu, Amélie, Tiphaine, Manon, Hélène, Delphine, Marina, Pauline et toute l'équipe d'Harvey.

A mes co-internes d'oncologie, Marie, Cédric, Quentin, Nicolas, Paul, Juliette, Camille, Clémence, Hugo, Raphael et Justin.

Aux co-internes qui ont croisé ma route et qui sont devenus des amis, Dr Chret, madame Courtel, Simon, Bertrand (même si on n'a toujours pas trouvé MATOUTA), vous avez fait de mes semestres passés à vos côtés, d'incroyables bons souvenirs.

A mes co-internes actuels, Lulu, Clémentine, Dr VELY, Clémence, Paul et Ariane. Merci pour votre soutien dans cette dernière ligne droite, les parties de babyfoot (encore) et les verres en terrasse.

Aux démineuses, Coralie et Maylis (oui je sais normalement c'est Maelys mais elle ne fait rien comme tout le monde). Merci pour nos fous rires et nos réunions mensuelles, qui, je l'espère, continueront encore longtemps.

REMERCIEMENTS

A la team Arcach, Marion, Lise, Antonin, Adrien. Merci de m'avoir accueillie dans votre fine équipe, une chance que j'ai réalisé un entretien d'embauche parfait... P.S : 19930

Aux copains d'Harvey, Loris ou Madame Irma (et Baptiste), Basmatouille, Anne-Sophie Lapix, Tomitom, Benjam, merci pour votre bonne humeur, les soirées (un peu trop) arrosées et les escape game.

Aux volleyeurs, Gomineto, Thibs, JP, ChloUS, Yoyo, Dave, Léa, Beubeu, Tata, JL et tous les autres. Merci à vous pour ces grandes performances sportives et surtout les 3eme mi-temps. J'ai trouvé en vous une vraie bande de copains.

A Mireille, une de mes plus belles rencontres à un moment charnière de ma vie, même si certains t'appellent « Adolphine » je suis fière de pouvoir te compter parmi mes amis.

A Vivian, parce qu'apparemment je dois te remercier. On dirait que tu es quand même bien parti pour devenir un ami aussi.

A Parveavirus, Popocateptl, Liza Minelli et Laeti, mes copines de fac voire de lycée. On ne se voit pas beaucoup mais vous restez dans ma tête et dans mon cœur.

A Elisa et Jana (et Aimé), mes plus fidèles amies. Merci d'avoir été présentes aux moments où j'en avais le plus besoin. C'est une période difficile pour vous mais le temps fera son œuvre, ça va aller (Desigual interdit quand même Elisa).

A Camille qui ne m'a pas accompagnée jusqu'au bout du chemin mais sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Merci à Claire et Etienne.

A ma belle-famille, Guy, Valérie, Hélène, Alex, Clémence, Camille, leurs conjoints et leurs enfants. Merci de m'avoir ouvert les portes de votre tribu.

A mes grands-parents, Papy Loulou, Papy Jean, Mamie Jacqueline avec une mention spéciale pour mamie Carmen, tu me manques, j'aurais vraiment aimé que tu sois là aujourd'hui.

A Pauline, merci Sista d'être la meilleure des sœurs (après moi). Merci pour ton soutien dans les bons comme dans les moments plus difficiles. J'espère que ça continuera quand tu seras une autrice à succès (« Anatole Bernolu a disparu » aux éditions *Le Dilettante* pour ceux qui lisent ces quelques lignes).

A Gael, merci de supporter ma très chère sœur et d'être un chouette beau-frère.

A Pierre, merci le sang pour tous nos moments de rire et surtout de faire enrager les parents plus que moi. Hâte que tu m'emmènes fêter ça en roof top !

A mes parents, merci d'avoir toujours été mes premiers soutiens. Cette concrétisation de toutes ces années de travail est pour vous. Merci au lieutenant-colonel de nous avoir inculqué la rigueur et l'importance du travail bien fait. Bises AT.

Merci la madre pour l'amour que tu nous portes à tous les 3 et ta présence en toutes circonstances (même si c'est pendant 30 minutes devant une caisse fermée chez QUICK).

Et enfin à Agathe (et Choicie), merci pour ton soutien indéfectible et ton amour. Je sais que je ne suis pas toujours facile à vivre, surtout ces dernières semaines mais je ne pourrais rêver meilleure partenaire de vie. Je me languis de voir ce que l'avenir nous réserve.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANC	Absolute neutrophil count
ARN	Acide ribonucléique
AUC	Area under the curve
BCG	Bacille Calmette et Guérin
BLR	Bone marrow-to-Liver SUVmax ratio
CBNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CEA	Carcinoembryonic antigen
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
CRP	Protéine C-réactive
CTL	Lymphocytes T cytotoxiques
CTLA 4	Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HPD	Hyperprogression disease
IA	Intelligence artificielle
ICI	Inhibiteurs de checkpoints immunitaires
iCPD	Confirmed progression disease
ICR	Immune complete response
IgG	Immunoglobuline G
iPR	Partial reponse
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
irRC	Immune related response criteria
iSD	Stable disease
iUPD	Unconfirmed progressive disease
LDH	Lactate Deshydrogénase
MCA	Carcinogen methylcholanthrene
MSI	Microsatellite instability
NA	Unknown
NGS	Next-Generation Sequencing
NLR	Ratio neutrophiles/lymphocytes
NK	Natural killer
NR	Not reached
OR	Odd ratio
ORL	Oto-rhino-laryngologie
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall survival
PD	Progression disease
PD 1	Programmed cell death 1
PD L1	Programmed cell death ligand 1
PP	Pseudoprogression
PS	Performans status
Pts	Patients
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SG	Survie globale
SLR	Spleen-to-Liver SUVmax ratio
SPD	Somme des plus grands diamètres
SSP	Survie sans progression
SUV	standardized uptake value
TCR	T cell receptor
TEP FDG	Tomographie par émission de positons au F-fluorodésoxyglucose

TLG	Total lesion glycolysis
TPS	Tumor proportion score
TMTV	Total metabolic tumor volume
Treg	Lymphocyte T régulateur
VAF	Variant allele frequency
WT	Wild type

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

LISTE DES ABREVIATIONS

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

1. A propos de l'immunothérapie

- 1.1. Historique de l'immunothérapie
- 1.2. Rôle du système immunitaire dans le développement des cancers
- 1.3. Les « checkpoints » immunitaires
- 1.4. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI)

2. A propos du concept de pseudoprogression

- 2.1. Evolution de l'évaluation iconographique en oncologie
- 2.2. Pseudoprogression : Définition
- 2.3. Pseudoprogression : incidences décrites
- 2.4. Diagnostic différentiel : le phénomène d'hyperprogression
- 2.5. Comment distinguer une pseudoprogression d'une hyperprogression ?
 - 2.5.1. Critères cliniques
 - 2.5.2. Critères histologiques
 - 2.5.3. Critères radiologiques
 - 2.5.4. Critères biologiques
- 2.6. Limites du concept de pseudoprogression

3. Hypothèse de travail et objectifs

ARTICLE ORIGINAL

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

1. L'ADN tumoral circulant

2. L'infiltration lymphocytaire intra-tumorale

3. L'intelligence artificielle

- 3.1. Historique en médecine
- 3.2. Intelligence artificielle et radiomique dans le cancer

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ

Contexte : Le mécanisme inflammatoire induit par les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) peut entraîner une augmentation des lésions tumorales qui pourrait être interprétée à tort comme une maladie progressive (MP). Bien que les critères iRECIST aient été développés pour caractériser ces pseudoprogession (PP), ils semblent être inadéquats en pratique. Le but de cette étude est de déterminer si ce concept de PP existe et s'il y a des critères cliniques ou biologiques qui peuvent être utilisés pour distinguer la PP de la MP.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective chez des patients (pts) traités par ICI pour un cancer métastatique à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, et pour lesquels la PP a été évoqué. Les données ont été collectées à l'initiation de l'ICI, à l'évocation de la PP et à l'évaluation ultérieure, les résultats du traitement et les événements indésirables. Le critère d'évaluation principal était de déterminer le pourcentage de pts présentant une PP confirmée. Les objectifs secondaires étaient de déterminer des paramètres prédictifs.

Résultats : 123 pts ont été inclus, 59% étaient des hommes, le plus souvent atteints de cancer du poumon (38%) et du rein (24%), principalement traités en 2ème ligne par anti-PD1 (85%). Nous avons identifié 56 PP confirmées (46%). Le score ECOG 0 et l'absence de perte de poids étaient statistiquement associés à la PP confirmée, respectivement $p < 0,0001$ et $p = 0,031$. Le taux de LDH était significativement différent entre les deux groupes ($p = 0,003$). Plus spécifiquement, une variation de 10% ou plus du taux de LDH était en faveur de la MP (OR=0,72 avec $p = 0,005$).

Conclusion : La PP sous ICI doit être envisagée, quelle que soit la localisation de la tumeur, chez les pts en bon état général avec des taux de LDH stables. De plus, avec le développement de l'intelligence artificielle, de nouvelles techniques d'imagerie pourraient être développées pour distinguer la PP de la MP.

Background : Inflammatory mechanism induced by Immune Checkpoint inhibitors (ICI) can lead to increased tumor lesions that could be wrongly misinterpreted as progressive disease (PD). Although the iRECIST criteria have been developed to characterize these pseudoprogession (PP), they appear to be inadequate in practice. The aim of this study is to determine whether this concept of PP exists and whether there are clinical or biological criteria that can be used to distinguish PP and PD.

Methods : We conducted a retrospective study in patients (pts) treated with ICI for metastatic cancer at Institut de Cancérologie de l'Ouest, and for whom PP was raised. Data were collected at initiation of ICI, at evocation of PP and at subsequent evaluation, treatment outcome and adverse events. Primary endpoint was to determine the percentage of pts with confirmed PP. Secondary endpoints were to determine predictive parameters.

Results : 123 pts were included, 59% were men, most commonly with lung (38%) and kidney (24%) cancer, mainly treated in 2nd line with anti-PD1 (85%). We identified 56 confirmed PP (46%). ECOG score 0 and no weight loss were statistically associated with confirmed PP, respectively $p < 0.0001$ and $p = 0.031$. LDH was significantly different between the 2 groups ($p = 0.003$). More specifically, a 10% variation or more in LDH level was in favor of PD (OR=0.72 with $p = 0.005$).

Conclusion : PP on ICI should be considered, regardless of tumor location, in pts in good general condition with stable LDH levels. Furthermore, with the development of artificial intelligence, some new imaging techniques could be developed to distinguish PP and PD.

INTRODUCTION

1. A propos de l'immunothérapie

1.1. Historique de l'immunothérapie

C'est William B COLEY qui est, à ce jour, considéré comme l'un des pionniers de l'immunothérapie. En effet, William B COLEY était un orthopédiste américain et a découvert en 1891, le cas d'un patient atteint de sarcome et dont la tumeur avait régressé après injection de streptococcus pyogenes. C'est alors, qu'il a injecté des préparations de streptocoques directement dans des tumeurs. Les résultats sont à ce jour compliqués à interpréter mais il a été observé d'indiscutables régressions tumorales. À la fin de sa carrière, il avait écrit plus de 150 articles sur ce sujet et traité près de 1000 patients. Il a principalement utilisé ses toxines sur des patients atteints de sarcomes des os et des tissus mous inopérables(1).

Basé sur ce principe, *Morales et al* ont utilisé la bactérie Bacille de Calmette-Guérin (BCG) dans des cancers superficiels de vessie en 1976. Ils ont fait 2 groupes, l'un composé de 4 patients qui présentaient une tumeur superficielle de vessie non éradiquée après examen endoscopique et l'autre constitué de 5 patients chez qui les récurrences locales étaient très fréquentes mais sans aucune trace de cancer à l'examen endoscopique à l'inclusion. Chez tous, la tumeur était considérée comme superficielle (T0 à T1). Le BCG a été administré en vaccin par voie intradermique et par instillation vésicale, en alternance toutes les semaines pendant 6 semaines. Quatre à six semaines après la dernière vaccination, une cystoscopie était réalisée avec biopsies. Avant le traitement, les 9 patients ont présenté un total de 22 récurrences au cours

de 77 mois. Après la vaccination, ces 9 patients ont présenté 1 récurrence au cours d'un suivi de 41 mois(2).

C'est de ces observations qu'est née la BCG thérapie dans les cancers de vessie superficiels, et ainsi les débuts de l'immunothérapie en oncologie.

1.2. Rôle du système immunitaire dans le développement des cancers

Depuis la fin du XX^{ème} siècle, l'étude et la description du système immunitaire a permis de mettre en lumière l'implication de différentes cellules de l'immunité et leur fonctionnement. Il existe un système immunitaire inné et adaptatif.

Le système immunitaire inné comprend les cellules dendritiques(3), les cellules tueuses naturelles (NK)(4), les macrophages, les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles et les mastocytes. Ces dernières ne nécessitent pas de stimulation préalable et agissent comme une première ligne de défense contre les antigènes étrangers. Le système immunitaire adaptatif comprend les lymphocytes B, les lymphocytes T auxiliaires CD4 et les lymphocytes T cytotoxiques CD8 (CTL), et nécessite une présentation formelle par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) pour son activation. Le système immunitaire adaptatif génère des lymphocytes T et B spécifiques à l'antigène présenté(5). Après avoir subi la sélection au sein du thymus, les lymphocytes entrant dans la circulation sont dits « naïfs ». La reconnaissance spécifique du complexe CMH-peptide par le récepteur T (TCR) entraîne un processus de sélection clonale aboutissant à l'activation et à l'expansion des LT spécifiques(6).

Le premier antigène spécifique de tumeur humaine a été découvert par *Van Der Bruggen et al* en 1992. Il s'agit d'un antigène, MZ2-E, à la surface des cellules de mélanome, codé par le gène *MAGE-1* et reconnu *in vitro* par les lymphocytes T(7).

Par la suite, un concept majeur sur lequel repose l'immunothérapie est né, celui de la théorie de la surveillance immunitaire. Le premier à avoir abordé ce concept est McFarlane Burnet qui, en 1957, a postulé que les cellules cancéreuses ne pouvaient être reconnues par le système immunitaire car elles appartiennent au « Soi ». Ainsi, les cellules tumorales échapperaient au contrôle immunitaire car trop similaires aux cellules saines(8). Cette notion a été remise en question et précisée par Lewis Thomas et McFarlane Burnet lui-même quelques années après. Cette théorie postule que, sous l'effet de modifications génétiques somatiques, des cellules sont transformées en cellules potentiellement cancéreuses. Les tumeurs naissantes sont reconnues comme « non-soi » par le système immunitaire de l'hôte qui les élimine avant qu'elles ne se développent. Un cancer n'apparaît que lorsque le système immunitaire de l'hôte est inefficace ou dépassé(9). L'incidence plus élevée de cancers chez des individus immunodéprimés a souvent été considérée comme un argument clinique fort en faveur de cette théorie.

Plus tard, le développement de techniques d'inactivations ciblées de gènes a permis la création de souris immuno-incompétentes. Ces dernières développaient spontanément des cancers, ce qui n'a fait qu'asseoir la place du système immunitaire dans l'apparition ou non de tumeurs. Des tumeurs qui se développaient chez les souris immuno-incompétentes étaient alors rejetées des souris immuno-compétentes. *Shankaran et al* ont inactivé le gène RAG-2 chez des souris. RAG-2 est un gène exprimé dans les cellules ayant une activité recombinase, à savoir les prélymphocytes B et T. Son absence entraîne, entre autres, une lymphopénie B et T. Ils ont par la suite, inoculé des cellules cancéreuses chez ces souris et d'autres souris immuno-compétentes puis ont observé l'évolution de la croissance tumorale dans les 2 groupes.

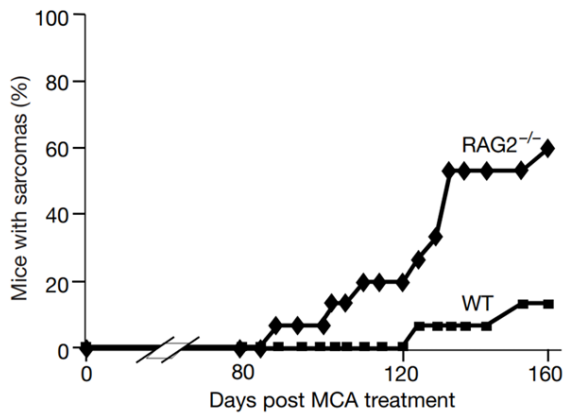


Figure 1 : Pourcentage de souris RAG 2- et sauvages ayant développé des sarcomes. Adapté de Shankaran et al, Nature, 2001(10).

WT : wild type ; MCA : carcinogen methylcholanthrene

Les souris RAG-2 innexprimé ont développé plus de tumeurs et plus rapidement que les souris saines (9/15 vs 2/15 $p < 0.01$) comme l'illustre la figure 1.

Par ailleurs, les tumeurs développées en présence d'un système immunitaire intact étaient moins immunogènes que celles développées chez les souris immunodéficientes. Ainsi l'action du système immunitaire favorise paradoxalement l'apparition de tumeurs plus aptes à échapper à la surveillance, faisant naître la notion d'échappement au système immunitaire(10).

La théorie de l'immuno-editing développe cette notion en y décrivant trois phases : élimination, équilibre, échappement(11).

La phase d'élimination consiste en la reconnaissance des cellules cancéreuses et leur destruction par le système immunitaire. Cette phase, également appelée immunosurveillance, correspond, plus précisément, à la reconnaissance des antigènes tumoraux par les lymphocytes T, principe central du concept de l'immuno-editing(12).

La phase d'équilibre est une phase de persistance et de tolérance de la tumeur malgré une pression par le système immunitaire pour la rejeter.

La phase d'échappement contribue au développement des cellules cancéreuses par inefficacité du système immunitaire et émergence de clones tumoraux résistants(13).

1.3. Les « checkpoints » immunitaires

Bien qu'elles expriment des antigènes reconnaissables par le système immunitaire de l'hôte, les tumeurs engendrent peu de réponses immunitaires efficaces. L'une des raisons de cette faible immunogénicité peut s'expliquer par le fait que la présentation de l'antigène n'est pas suffisante pour activer les cellules T. En effet, en plus de l'engagement des récepteurs des cellules T sur un peptide antigénique lié aux molécules du CMH, des signaux de costimulation supplémentaires sont nécessaires(14,15). Le plus important de ces signaux de costimulation semble être fourni par l'interaction de CD28 sur les cellules T avec ses principaux ligands B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) à la surface des cellules présentatrices d'antigènes spécialisées(16). Par conséquent, même si la plupart des tumeurs dérivées de tissus peuvent présenter des antigènes, il se peut qu'elles ne parviennent pas à susciter une immunité efficace du fait d'un manque de capacité de costimulation. Des preuves récentes suggèrent que la costimulation est plus complexe et qu'elle implique des événements stimulateurs et inhibiteurs concurrents(17).

CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4), un homologue de CD28, se lie à la fois à B7-1 et à B7-2 avec des affinités beaucoup plus grandes que CD28. C'est le premier point de contrôle à avoir été découvert. C'est *Brunet et al*, qui l'ont décrit pour la première fois en 1987. En étudiant des banques d'ADNc dérivées de cellules T cytolytiques de souris, ils ont mis en évidence une protéine de 223 acides aminés appartenant à la superfamille des immunoglobulines(18).

La superfamille des immunoglobulines est un groupe de protéines, partageant des caractéristiques structurales clés avec les domaines d'immunoglobuline variable ou constante. Il comprend les immunoglobulines, le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II et les molécules de récepteur des lymphocytes T (TCR). Nombre d'éléments de cette superfamille sont exprimés sur des lymphocytes, liés à la membrane et capables d'interagir avec d'autres, participant ainsi à la reconnaissance cellule-cellule(19).

Waterhouse et al ont mené une étude pré clinique chez des souris qu'ils ont modifiées pour qu'elles n'expriment pas CTLA-4. Ces dernières ont accumulé des blastes de cellules T avec des marqueurs d'activation régulés à la hausse. Ces cellules blastiques ont infiltré le foie, le cœur, les poumons et le pancréas. Les souris sont décédées 3 à 4 semaines plus tard. La rate et tous les ganglions lymphatiques avaient une taille 5 à 10 fois supérieure à la normale. L'analyse histologique a révélé une accumulation importante de lymphocytes activés dans les ganglions lymphatiques, le thymus et la pulpe blanche de la rate(20).

Ces résultats démontrent que CTLA-4 est un régulateur négatif des réponses des cellules T et soulèvent la possibilité que le blocage des signaux inhibiteurs délivrés par les interactions CTLA-4-B7 puisse augmenter les réponses des cellules T aux cellules tumorales et renforcer l'immunité antitumorale (figure 3).

Fort de ces constatations, *Leach et al* ont injecté des anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 chez des souris au préalable infectées par des cellules tumorales. Toutes les souris non traitées ou traitées par anticorps anti-CD28 seul ont développé des tumeurs progressivement croissantes alors que celles traitées par anti-CTLA-4 ont complètement rejeté leurs tumeurs (figure 2)(14).

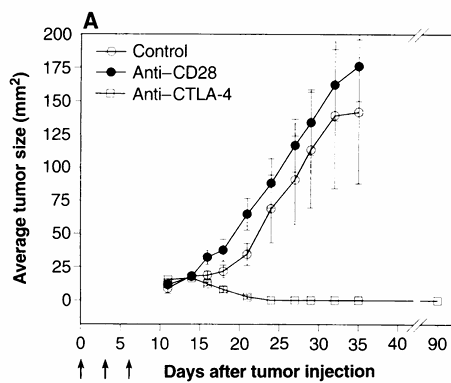


Figure 2 : croissance tumorale des souris contrôles, traitées par anti CD28 et traitées par anti-CTLA-4. Adapté de Leach et al, 1996, Science(14).

Le deuxième checkpoint immunitaire phare et qui constitue une cible thérapeutique majeure est PD-1 (Programmed cell death 1) avec son ligand PD-L1 (Programmed cell death ligand 1). Décrit en 1992 par *Ishida et al*(21), PD-1 est une protéine transmembranaire de type I présente sur les lymphocytes T et B, avec un seul domaine IgV dans la région extracellulaire(22).

Dans une étude pré-clinique, des souris déficientes en PD-1 ont développé spontanément une glomérulonéphrite lupique et une arthrite destructrice en vieillissant. L'hypothèse avancée était que la déficience en PD-1 entraînait une rupture chronique de l'auto-tolérance périphérique in vivo(23).

De plus, PD-L1 et PD-L2, les ligands de PD-1 sont aussi exprimés à la surface de certaines cellules tumorales. *Iwai et al* ont démontré in vitro, en utilisant des lignées cellulaires tumorales de souris P815 (issues de mastocytomes), que la surexpression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales, diminuait drastiquement l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8. Les auteurs ont également transfecté des cellules tumorales ne surexprimant pas PD-L1 chez des souris et des cellules P815 surexprimant PD-L1 chez d'autres souris. Les souris infectées par des cellules P815 non modifiées n'ont développé que des tumeurs localisées bien que 70% d'entre elles soient décédées en 6 semaines d'une progression locale. Les souris chez

lesquelles il a été inoculé des cellules P815 surexprimant PD-L1, ont quant à elles développé des tumeurs à progression rapide qui ont conduit au décès de 100% des souris en 4 semaines. Ces éléments mettent en lumière l'implication du système PD-1/PD-L1 dans le freinage du système immunitaire, spécifiquement l'activité des lymphocytes T (figure 3). Pour approfondir, *Iwai et al* ont par la suite injecté des anticorps monoclonaux anti-PD-L1 à ces mêmes souris. Il a été constaté une franche inhibition de la croissance tumorale locale dont 40% des souris qui ont vu une régression complète de la tumeur(24).

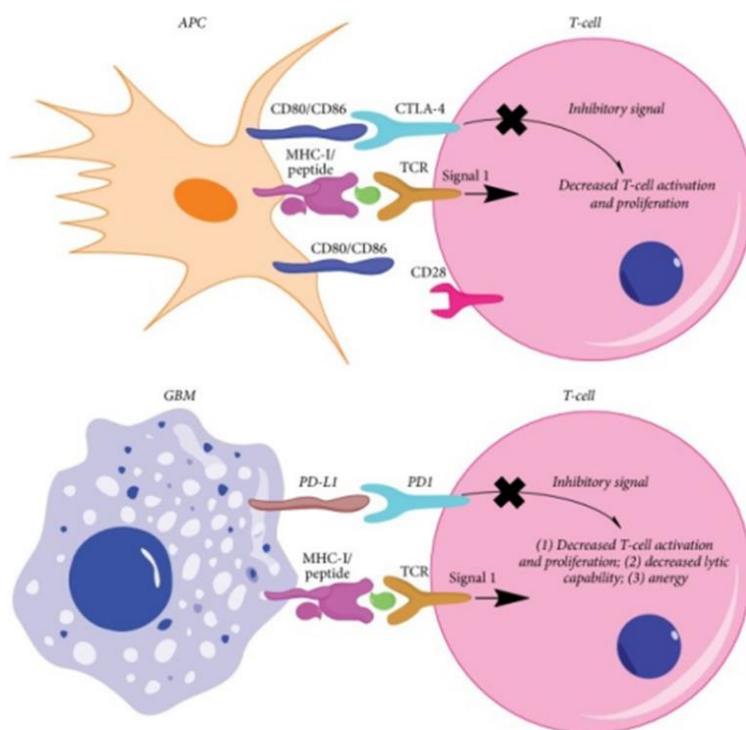


Figure 3 : Mécanisme des points de contrôle immunitaire CTLA-4 et PD-L1. Adapté de Huang et al, 2017, Journal of Immunology Research(25).

1.4. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI)

L'un des challenges des dernières décennies a donc été de développer des thérapeutiques visant à lever cette inhibition en ciblant spécifiquement les molécules de co-inhibition.

Les premiers traitements ont été développés historiquement dans le mélanome, tumeur connue comme très immunogène.

La première molécule de cette classe thérapeutique à avoir eu l'AMM est l'IPILIMUMAB (anti-CTLA-4), un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1. En effet, une étude de phase 3 publiée en 2010 par *Hodi et al*, a analysé l'efficacité de l'IPILIMUMAB chez des patients souffrant de mélanomes de stade III ou IV. Les auteurs ont constitué 3 groupes, l'un composé de patients traités par un vaccin anti-GP100 (glycoprotéine fortement exprimée dans les mélanomes)(26), seul traitement de référence dans les années 2000, l'un composé de patients traités par IPILIMUMAB et le vaccin anti-GP100 et le dernier groupe formé de patients traités par IPILIMUMAB seul. Un total de 676 patients a été inclus, respectivement 136 dans le groupe vaccin seul, 403 dans le groupe IPILIMUMAB et vaccin et 137 dans le groupe IPILIMUMAB seul. La médiane de survie globale était de 6,4 mois dans le groupe vaccin seul contre 10 mois dans le groupe vaccin et IPILIMUMAB et 10,1 mois dans le groupe IPILIMUMAB seul(27).

C'est grâce à cette étude que l'IPILIMUMAB a eu l'AMM en 2011, en deuxième ligne dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) puis en première ligne en 2014.

Par la suite les anti-PD-1 et anti-PD-L1 ont détrôné l'IPILIMUMAB.

L'étude de phase 3 menée par *Robert et al* en 2013, a comparé l'IPILIMUMAB au PEMBROLIZUMAB (anticorps monoclonal anti-PD-1) dans le traitement du mélanome avancé. 834 patients ont été inclus et répartis en 3 groupes : le premier groupe recevait du PEMBROLIZUMAB toutes les 2 semaines, le deuxième, du PEMBROLIZUMAB toutes les 3 semaines et le dernier de l'IPILIMUMAB toutes les 3 semaines.

Les taux de survie sans progression à 6 mois étaient de 47,3% pour le groupe PEMBROLIZUMAB toutes les 2 semaines, 46,4% pour le groupe PEMBROLIZUMAB toutes les 3

semaines et 26,5% pour le groupe IPILIMUMAB. Les taux de survie estimés à 12 mois étaient respectivement de 74,1%, 68,4% et 58,2%(28).

A l'issue de cette étude, le PEMBROLIZUMAB a eu l'AMM en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé, en 2015.

Par la suite, grâce à l'étude KEYNOTE-024 notamment, le PEMBROLIZUMAB a eu l'AMM dans le cancer du poumon non à petites cellules en 1^{ère} ligne si score TPS $\geq$ 50%(29). A ce jour, le PEMBROLIZUMAB est utilisé dans le mélanome(30), le cancer du poumon non à petites cellules(29), le carcinome urothélial(31), le carcinome rénal(32), le cancer de l'endomètre(33), le cholangiocarcinome(34), le cancer du sein triple négatif(35) et le cancer de l'œsophage/jonction oeso-gastrique(36).

L'autre chef de file des ICI est le NIVOLUMAB, anticorps monoclonal anti-PD-1. Il a eu pour la première fois l'AMM dans le mélanome non résecable non BRAF muté en 2015 après l'étude de phase 3 menée par *Robert et al.* Sur les 418 patients randomisés 1 : 1 soit dans le groupe recevant du NIVOLUMAB seul ou dans le groupe traité DACARBAZINE, le taux de survie globale était de 72,9% dans le groupe traité par NIVOLUMAB contre 42,1% dans le groupe traité par chimiothérapie(37). A ce jour, le NIVOLUMAB est utilisé dans le mélanome(37), le cancer bronchique non à petites cellules(38), le mésothéliome(39), le carcinome rénal(40), le cancer épidermoïde de la tête et du cou(41), le carcinome urothélial(42), le cancer colorectal(43) et le cancer de l'œsophage(44).

A l'heure actuelle, il existe sur le marché français :

- 2 anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 : l'IPILIMUMAB et le TREMELIMUMAB.
- 9 anticorps monoclonaux anti-PD-1 : le NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB, CEMIPILIMAB, DOSTARLIMAB, RETIFANLIMAB, TISLELIZUMAB, TORIPALIMAB, SINTILIMAB, SERPLULIMAB.

- 5 anticorps monoclonaux anti-PD-L1 : ATEZOLIZUMAB, AVELUMAB, DURVALUMAB, COSIBELIMAB, SUGEMALIMAB.
- 1 anticorps monoclonal anti-LAG-3 : le RELATLIMAB.

2. A propos du concept de pseudoprogression

2.1. Evolution de l'évaluation iconographique en oncologie

Depuis les années 2000, les évaluations iconographiques des pathologies oncologiques se basent sur les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In solid Tumours). Il s'agit d'une classification qui repose sur la mesure de lésions dites « cibles ». Elles sont choisies et identifiées lors de l'examen avant le début du traitement et seront utilisées tout au long du suivi. Ce sont des lésions mesurables (> 1 cm), avec un maximum de cinq lésions par organe et 10 lésions au total. La somme des plus grands diamètres (SPD) de toutes les lésions cibles est calculée et sert de référence au cours du suivi.

De ce calcul découle les différents types de réponse :

- La réponse complète correspond à une disparition des lésions cibles sur un examen réalisé à au moins 4 semaines du début du traitement.
- La réponse partielle correspond à la diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles.

- La progression tumorale est actée si on note une augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible ou si apparition de nouvelle lésion.
- La stabilité tumorale, quant à elle, s'applique aux situations où la diminution de la masse tumorale est inférieure à 30% ou lorsque l'augmentation de cette dernière est inférieure à 20%(45).

Cette classification a été revisitée en 2009 avec plusieurs modifications. D'abord, le nombre de lésions cibles à mesurer a été diminué à 5 au total et maximum 2 par organe. Par ailleurs, la mesure des ganglions lymphatiques a été intégrée avec la prise en compte de l'axe court si celui-ci mesure au moins 15 mm et sont ainsi considérés comme évaluable en tant que lésion cible. Enfin, la définition de progression de la maladie a été étoffée, en plus d'une augmentation de 20% de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles, une augmentation absolue de 5mm est requise afin d'éviter de surévaluer la progression en cas de volume tumoral faible(46).

A partir de 2017, de nouvelles versions de cette classification ont vu le jour, les critères irRC (immune-related response criteria)(47), irRECIST (immunerelated RECIST)(48), iRECIST (immune RECIST)(49) et imRECIST (immune-modified RECIST)(50). La principale modification de ces critères repose sur la création d'une nouvelle forme de réponse, l'iUPD, progression non confirmée. Cette dernière se définit, sur la base des critères RECIST 1.1 concernant les mesures de la masse tumorale, par une situation nécessitant une confirmation (tableau I).

Tableau I : Les différentes classifications radiologiques. Adapté de Frelaut et al, 2020, Biodrugs(51).

	RECIST 1.1 [19]	irRC [16]	irRECIST [24]	iRECIST [25]	imRECIST [26]
Lesion measurement	Unidimensional	Bidimensional	Unidimensional	Unidimensional	Unidimensional
Baseline lesion size	≥ 10 mm	5×5 mm	≥ 10 mm	≥ 10 mm	≥ 10 mm
Baseline lesion number	5 total, 2 per organ	10 total, 5 per organ	5 total, 2 per organ	5 total, 2 per organ	5 total, 2 per organ
CR	Disappearance of all lesions	Disappearance of all lesions	Disappearance of all lesions	Disappearance of all lesions	Disappearance of all lesions
PR	$\geq 30\%$ decrease from baseline	$\geq 50\%$ decrease from baseline	$\geq 30\%$ decrease from baseline	$\geq 30\%$ decrease from baseline	$\geq 30\%$ decrease from baseline
SD	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD
PD	$\geq 20\%$ increase from nadir (≥ 5 mm)	$\geq 25\%$ increase from nadir	$\geq 20\%$ increase from nadir (≥ 5 mm)	$\geq 20\%$ increase from nadir (≥ 5 mm)	$\geq 20\%$ increase from nadir (≥ 5 mm)
Confirmed PD	Not applicable	At least 4 weeks after	At least 4 weeks after and up to 12 weeks	At least 4 weeks after and up to 8 weeks	At least 4 weeks after
Appearance of new lesions	Always PD	Incorporate in the sum of measurement	Incorporate in the sum of measurement	Unconfirmed PD, not included in the sum of measurement	Incorporate in the sum of measurement

CR complete response, irRC immune-related response criteria, iRECIST immune RECIST, imRECIST immune-modified RECIST, irRECIST immune-related RECIST, PD progressive disease, PR partial response, RECIST response evaluation criteria in solid tumors, SD stable disease

En effet, l'utilisation des traitements d'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints en pratique courante a mis en lumière des modèles de réponses non conventionnels, comme une réponse durable, réponse dissociée, pseudoprogression, et hyperprogression(52) (figure 4).

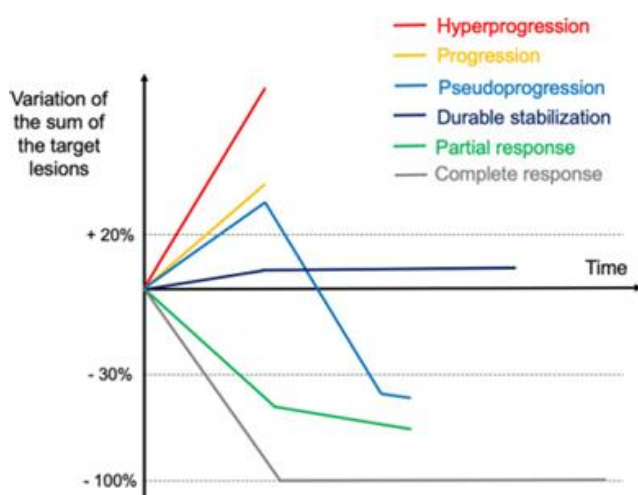


Figure 4 : types de réponse aux ICI. Adapté de Frelaut et al, 2020, Biodrugs(51).

2.2. Pseudoprogression : Définition

Avec les agents cytotoxiques, la réduction en volume de la tumeur était représentative de l'efficacité antitumorale et associée à la survie. Ces réponses tumorales ont été bien évaluées par les critères consensuels d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST)(46). Inversement, un bénéfice clinique et une prolongation de la survie peuvent être observés sans diminution du volume tumoral avec des thérapies ciblées comme les antiangiogéniques, du fait d'une nécrose tumorale(53).

La notion de pseudoprogression (PP) a été décrite pour la première fois avec le développement des anti-CTLA-4 dans le mélanome, avec un patient présentant une augmentation de la taille d'une lésion cutanée au cours des premières semaines de traitement, suivie d'une stabilisation prolongée de la taille de cette dernière(54). Depuis, cette notion a été utilisée pour décrire une réponse objective obtenue après une première phase de progression initiale de la maladie, et a été observée dans d'autres types de cancers(55).

Deux explications biologiques principales ont été avancées. D'abord, que les tumeurs pouvaient continuer à croître jusqu'à l'activation d'une réponse immunitaire antitumorale efficace ; et deuxièmement que la levée d'inhibition du système immunitaire par les mécanismes PD-1/PD-L1 et CTLA-4 engendrerait une réaction inflammatoire avec un afflux de cellules immunitaires dans le micro-environnement tumoral conduisant à une inflammation et à une augmentation transitoire de la charge tumorale. La seconde hypothèse a été confirmée sur des biopsies tumorales de patients atteints de mélanome présentant une progression transitoire sous inhibiteur de CTLA-4, qui retrouvaient une infiltration lymphocytaire(54).

Sur la base de ces éléments, la possibilité de poursuivre l'immunothérapie et ainsi traiter les patients au-delà de la progression de la maladie définie par le RECIST, a été adoptée.

2.3. Pseudoprogression : incidences décrites

La pseudoprogression a été décrite dans différents cancers, initialement chez des patients atteints de mélanome(37) mais aussi dans le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC)(56), le carcinome rénal(57), le cancer urothélial(58) et le carcinome épidermoïde d'origine ORL(59) (tableau II).

Si l'on définit l'incidence sur la base du nombre total de patients recevant une immunothérapie, une incidence de moins de 10% (intervalle 0-9,7%) a été rapportée dans la littérature, à l'exception d'une publication sur le cancer du rein qui a retrouvé un taux d'incidence de 14,8%(60).

Ce phénomène a été observée autant avec les anti-CTLA-4 que les anti-PD-1 ou PD-L1 (tableau II).

La pseudoprogression semble plus fréquente chez les patients traités pour un mélanome que dans d'autres types de cancer. Cependant, cette observation est basée sur la comparaison entre différentes études et, à notre connaissance, il n'existe pas de cohorte multi-tumorale publiée rapportant l'incidence de la pseudoprogression en fonction de la localisation du primitif.

Tableau II : Données de la littérature sur l'incidence de la pseudoprogression. Adapté de Frelaut et al, 2020, Biodrugs (51).

Study	Study type	Cancer type	Treatment	Definition	No. of patients	Incidence (%)
Wolchok et al. [16]	Retrospective	Melanoma	Ipililumab	PR following PD according to RECIST	227	9.7
O'Day et al. [29]	Prospective phase II study	Melanoma	Ipililumab	SD or PR following PD according to RECIST	155	7.7
Robert et al. [3]	Prospective phase III study	Melanoma	Nivolumab	PR following PD according to RECIST	210	8.1
Weber et al. [27]	Prospective phase III study	Melanoma	Nivolumab	PR following PD according to RECIST	120	8.0
Topalian et al. [31]	Prospective	Melanoma	Nivolumab	PR following PD according to RECIST	107	3.7
Long et al. [28]	Retrospective	Melanoma	Nivolumab	PR following PD according to RECIST	526	4.6
Hodi et al. [24]	Retrospective	Melanoma	Pembrolizumab	$\geq 25\%$ increase in tumor burden at imaging assessment not confirmed as PD at the next assessment according to irRC	327	7.3
Nishino et al. [30]	Retrospective	Melanoma	Pembrolizumab	PR following PD according to RECIST	107	2.8
Borghaei et al. [4]	Prospective phase III study	Non-squamous NSCLC	Nivolumab	Appearance of a new lesion followed by a decrease from baseline of $\geq 10\%$ in the sum of target lesions or Initial increase from nadir $\geq 20\%$ in the sum of target lesions followed by a reduction from baseline of $\geq 30\%$ or Appearance of new lesions followed by at least two tumor assessments showing no further progression defined as $\geq 10\%$ additional increase in the sum of target lesions and new lesions	292	5.4
Brahmer et al. [5]	Prospective phase III study	Squamous-cell NSCLC	Nivolumab	Appearance of a new lesion followed by a decrease from baseline of $\geq 10\%$ in the sum of target lesions or Initial increase from nadir $\geq 20\%$ in the sum of target lesions followed by a reduction from baseline of $\geq 30\%$ or Appearance of new lesions followed by at least two tumor assessments showing no further progression defined as $> 10\%$ additional increase in the sum of target lesions and new lesions	131	6.9
Gandara et al. [32]	Retrospective, based on phase III study	NSCLC	Atezolizumab	$\geq 30\%$ of reduction from new baseline at the time of first PD	425	2.8
Kazandjian et al. [33]	Retrospective	NSCLC	Anti PD-1	PR following PD according to RECIST	535	1.9
Tazdait et al. [35]	Retrospective, monocentric	NSCLC	Anti PD-1/PD-L1	PR following PD according to RECIST	160	5.0
Katz et al. [34]	Retrospective, monocentric	NSCLC	Anti PD-1	PR following PD according to RECIST	166	1.8
Gettinger et al. [36]	Prospective phase I study	NSCLC	Nivolumab	PR following PD according to RECIST	129	4.7
Nishino et al. [37]	Retrospective, monocentric	NSCLC	Nivolumab	PR following PD according to RECIST	56	0.0
George et al. [38]	Retrospective	ccRC	Nivolumab	SD or PR following PD according to RECIST	168	14.8
Escudier et al. [39]	Retrospective, based on phase III study	ccRC	Nivolumab	PR following PD according to RECIST	406	4.9
Sharma et al. [40]	Prospective phase II study	Urothelial carcinoma	Nivolumab	PR following PD according to RECIST	270	8.9
Necchi et al. [41]	Retrospective	Urothelial carcinoma	Atezolizumab	PR following PD according to RECIST	310	1.6
Haddad et al. [42]	Retrospective, based on phase III study	HNSCC	Nivolumab	PR following PD according to RECIST	240	1.3

ccRC clear cell renal cancer, HNSCC head and neck squamous cell carcinoma, irRC immune-related response criteria, NSCLC non-small-cell lung cancer, PD progressive disease, PD-1 programmed cell death protein 1, PD-L1 programmed cell death ligand 1, PR partial response, RECIST criteria in solid tumor, SD stable disease

2.4. Diagnostic différentiel : le phénomène d'hyperprogression

Des phénomènes, dits d'hyperprogression (HPD) ont également été décrits. La notion d'HPD reste mal décrite. La définition la plus utilisée semble être celle de *Kato et al* qui la définit par une progression de la charge tumorale de plus de 50% par rapport à l'imagerie pré-immunothérapie, survenant dans les 2 premiers mois de traitement et un doublement du rythme de progression(61). Aucun lien n'a été retrouvé avec le site primitif, le type histologique ou les traitements précédemment reçus. Cependant, les patients ayant présenté une HPD étaient significativement plus âgés, 19% des patients de plus de 65 ans ont présenté une HPD contre 5% des moins de 65 ans ($p=0.018$)(62).

Par ailleurs, l'HPD est associée à un moins bon pronostic par rapport aux patients présentant une progression non classée comme telle(63).

Plusieurs hypothèses ont été évoquées quant à la physiopathologie de l'HPD. Des altérations génomiques telles qu'une amplification de MDM2, ont été décrites, associées plus fréquemment à l'HPD(61). L'amplification de MDM2 est présente dans environ 7 % des cancers ; elle inhibe le suppresseur de tumeur p53(64). Une autre explication serait celle d'un microenvironnement immunitaire immunosuppresseur prédominant avec une infiltration plus importante des Tregs(65).

2.5. Comment distinguer une pseudoprogression d'une hyperprogression ?

2.5.1. Critères cliniques

Dans les différentes études, la plupart des patients présentant une pseudoprogression avaient un bon score de Performans Status (PS), reflet d'un bon état général et étaient paucisymptomatiques, voire présentaient une amélioration de leurs symptômes(66).

A l'inverse, une altération du PS a été décrite chez les patients présentant une hyperprogression.

Ainsi, *Rittmeyer et al* ont proposé des critères pour identifier les patients éligibles à la poursuite de l'immunothérapie au-delà de la progression : absence de symptômes et de signes indiquant une progression de la maladie sans équivoque, pas de déclin du PS, et absence de progression tumorale dans des sites anatomiques critiques (par exemple, atteinte du système nerveux central)(67). Cependant, ces critères n'ont pas été validés.

2.5.2. Critères histologiques

Lors d'une biopsie, non faisable en routine, l'hyperprogression se distinguerait de la pseudo progression par son infiltrat différent. En effet, dans le cas d'une HPD, il serait retrouvé de nombreuses cellules tumorales alors que dans le cas d'une PP, il serait retrouvé principalement des cellules immunitaires, témoins de phénomènes d'inflammation, et de la nécrose (figure 5).

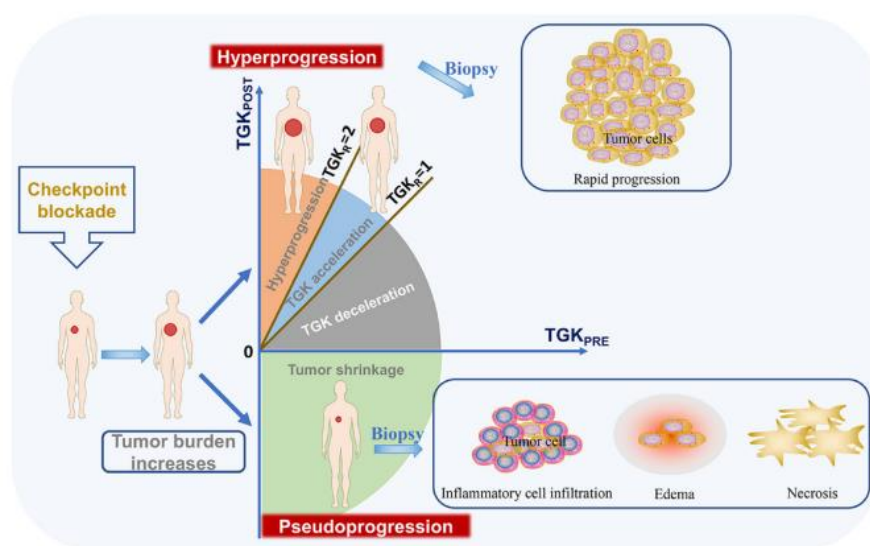


Figure 5 : Schématisation de l'hyperprogression et la pseudoprogression. Adapté de Wang et al, 2018, International Immunopharmacology(66).

2.5.3. Critères radiologiques

Lors d'une suspicion de pseudoprogression, les images scanographiques sont en faveur d'une progression selon RECIST 1.1 mais une confirmation à 4 à 8 semaines par un nouvel examen est requise afin d'évaluer l'évolution. Si la masse tumorale diminue ou se stabilise, la réponse est alors classée iCR (réponse complète), iPR (réponse partielle) ou iSD (maladie stable). Si, à l'inverse, elle augmente, alors la réponse au traitement sera classée iCPD (progression confirmée)(49). Cette nouvelle version permet donc de caractériser une PP suspectée mais il est alors nécessaire d'attendre 4 à 8 semaines pour la confirmer ou l'infirmer.

Concernant l'HPD, la définition la plus utilisée semble être celle de *Kato et al* qui la définit par une progression de la charge tumorale de plus de 50% par rapport à l'imagerie pré-immunothérapie, survenant dans les 2 premiers mois de traitement et un doublement du rythme de progression(61).

2.5.4. Critères biologiques

Plusieurs marqueurs biologiques ont été rapportés dans la littérature et pourraient aider à distinguer ces modèles non conventionnels de réponse à l'ICI. *Sasaki et al* ont rapporté qu'une élévation du taux de protéine C-réactive (CRP) et une augmentation du nombre de neutrophiles (ANC) ont été observées dans des cas d'hyperprogression(68).

D'autres études ont mis en lumière le suivi de biomarqueurs tumoraux comme le taux d'antigène carcinoembryonnaire (ACE) qui pourrait en cas de diminution être en faveur d'une PP(69).

2.6. Limites du concept de pseudoprogression

Au-delà de distinguer une PP d'une HPD, il semble également primordial de pouvoir distinguer une PP d'une progression tumorale (PD), ce qui semble encore plus complexe à ce jour.

Même si la PP est aujourd'hui un phénomène bien accepté, certains aspects doivent être discutés. La plupart des auteurs ont défini la PP en se basant sur la charge tumorale de base et la définition RECIST.

Cependant, cette définition ne prend pas en compte l'évolution de potentielles nouvelles lésions ou lésions non-cibles au-delà de la progression. Cela pourrait conduire à une pseudoprogression faussement étiquetée pour certains patients alors qu'il existe une progression multisite(70).

Par ailleurs, la stabilisation de la tumeur après la première progression radiologique n'est pas systématiquement prise en compte en fonction des auteurs, certains ont rapporté un bénéfice

clinique prolongé sans diminution de la tumeur(71). Il est possible que ces stabilisations après la progression représentent un modèle distinct de réponse à l'immunothérapie.

Néanmoins, la pseudoprogression est moins fréquente que la progression vraie, et la décision de poursuivre l'ICI au-delà de la progression ne doit être prise que chez des patients sélectionnés pour lesquels le bénéfice clinique est évident. De ce fait, si le patient présente in fine une progression de sa maladie, alors un traitement inefficace aura été poursuivi plusieurs semaines supplémentaires avec un risque de poursuite de la progression et une potentielle altération de l'état général. Cela constitue donc une perte de chance pour le patient avec un risque de détérioration de sa qualité de vie et de son espérance de vie.

A l'inverse, ne pas retenir l'hypothèse d'une PP s'il s'avère qu'elle en était une, revient à changer de traitement et abandonner un traitement qui finalement était efficace. Chez des patients atteints de cancers métastatiques chez qui le pronostic est déjà réservé, l'abandon à tort d'une ligne de traitement efficace constitue également une perte de chance avec un possible retentissement sur la survie de ces patients. La différenciation d'une PP d'une PD est donc un enjeu crucial avec de réels retentissements sur la prise en charge des patients et leur survie.

3. Hypothèse de travail et objectifs

La pseudoprogression représente un modèle de réponse à l'immunothérapie non conventionnel mais favorable, qu'il parait indispensable de pouvoir identifier.

C'est pourquoi nous avons mené cette étude rétrospective pan-tumeur, afin, d'une part, de déterminer le pourcentage de patients présentant une PP vraie, toutes localisations confondues, parmi ceux chez qui la PP est suspectée et d'autre part, mettre en évidence des paramètres cliniques et biologiques prédictifs pour pouvoir distinguer une PP d'une PD, dès la suspicion de celle-ci.

ARTICLE ORIGINAL

Abstract soumis au congrès de l'ESMO Immuno-Oncology 2024

Article original soumis à la revue Cancer Immunology Research (IF 8.1)

Cancer Immunology Research

SmartSubmit Manuscript Submission Service

[Manuscript Home](#) [Author Instructions](#) [Reviewer Instructions](#) [Contact](#) [Journal home](#)

Manuscript # Change Journal Logout	CIR-24-0898
Current Revision #	0
Submission Date	2024-09-12 17:00:02
Title	Pseudoprogession in Immunotherapy and Identification of Clinical-Biologic Predictive Factors: A Retrospective Pan-Tumor Cohort Study
Running Title	Predictive Factors for Pseudoprogession in Immunotherapy
Manuscript Type	Research Article
Corresponding Author	Dr. Manon De Vries-Brilland (Institut de Cancérologie de l'Ouest)
Contributing Authors	Ms. Amelie TOULET , Dr. Frédéric Bigot , Dr. Valérie Seegers , Dr. Sylvère Guillemois , Dr. Damien Vansteene , Dr. Rémy Delva
Abstract	Background: Inflammatory mechanism induced by Immune Checkpoint inhibitors (ICI) can lead to increased tumor lesions that could be wrongly misinterpreted as progressive disease (PD). Although the iRECIST criteria have been developed to characterize these pseudoprogession (PP), they appear to be inadequate in practice. The aim of this study is to determine whether this concept of PP exists and whether there are clinical or biological criteria that can be used to distinguish PP and PD. Methods: We conducted a retrospective study in patients (pts) treated with ICI for metastatic cancer at Institut de Cancérologie de l'Ouest, and for whom PP was raised. Data were collected at initiation of ICI, at evocation of PP and at subsequent evaluation, treatment outcome and adverse events. Primary endpoint was to determine the percentage of pts with confirmed PP. Secondary endpoints were to determine predictive parameters. Results: 123 pts were included, 59% were men, most commonly with lung (38%) and kidney (24%) cancer, mainly treated in 2nd line with anti-PD1 (85%). We identified 56 confirmed PP (46%). ECOG score 0 and no weight loss were statistically associated with confirmed PP, respectively $p<0.0001$ and $p=0.031$. LDH was significantly different between the 2 groups ($p=0.003$). More specifically, a 10% variation or more in LDH level was in favor of PD (OR=0.72 with $p=0.005$). Conclusion: PP on ICI should be considered, regardless of tumor location, in pts in good general condition with stable LDH levels. Furthermore, with the development of artificial intelligence, some new imaging techniques could be developed to distinguish PP and PD. Word Count: 255
Synopsis	Our study of 123 metastatic patients confirmed 56 pseudoprogession, highlighting the need for careful evaluation of treatment response. Our

	findings suggest that continuing immunotherapy may benefit patients, in good general condition with a stable weight and LDH level.										
Keywords	IMMUNOTHERAPY/Checkpoint blockade, IMMUNOTHERAPY/Biomarkers for immunotherapy, TUMOR EVOLUTION/TUMOR EVOLUTION, PROGRESSION, INVASION & METASTASIS/Imaging of tumor progression and metastasis, BIOMARKERS/Prognostic biomarkers										
Funding Body Archiving Mandates	No Funders										
AACR Member	No										
Methods	Expand										
Information Authorization	Has authorization been given to use any information conveyed by either personal communication or release of unpublished experimental data? Yes										
Funding Sources											
SciScore Score	Processed <table><tr><th>Received</th><th>Score</th><th>Methods Text</th><th>Report</th><th>Table</th></tr><tr><td>2024-09-12 15:06:09</td><td>5</td><td>View Methods</td><td>Display</td><td></td></tr></table>	Received	Score	Methods Text	Report	Table	2024-09-12 15:06:09	5	View Methods	Display	
Received	Score	Methods Text	Report	Table							
2024-09-12 15:06:09	5	View Methods	Display								

More Manuscript Info and Tools

[Send Manuscript Correspondence](#)
[Check Status](#)

Manuscript Items

1. Cover Letter (not shown to reviewers) [PDF \(130KB\)](#)  [Source File \(PDF\) 130KB](#) 
2. Merged File containing manuscript text, 1 Figure file and 1 Table file. [PDF \(466KB\)](#) 

a. Article File [PDF \(156KB\)](#)  [Source File \(PDF\) 332KB](#) 

b. Table [PDF \(93KB\)](#)  [Source File \(PDF\) 254KB](#) 

c. Figure [PDF \(224KB\)](#)  [Source File \(PDF\) 293KB](#) 
3. Supplementary Data [PDF \(119KB\)](#)  [Source File \(PDF\) 119KB](#) 
figures
4. Supplementary Data [PDF \(220KB\)](#)  [Source File \(PDF\) 220KB](#) 
tables
5. Parsed Citations [Parsed Citations](#)  [Source File \(HTML\) 16KB](#) 
6. SciScore Report [PDF \(55KB\)](#)  [Source File \(PDF\) 55KB](#) 
7. SciScore STAR Table [PDF \(8KB\)](#)  [Source File \(CSV\) 0KB](#) 

Pseudoprogression in Immunotherapy and Identification of Clinical-Biologic Predictive Factors: A Retrospective Pan-Tumor Cohort Study

A.Toulet¹, F.Bigot¹, V.Seegers-Thepot², S.Guillemois³, D.Vansteene⁴, R.Delva¹, M.de Vries-Brilland¹

¹ *Department of Medical Oncology, Integrated Centers of Oncology (ICO) Paul Papin, France*

² *Biostatistics Department, Integrated Centers of Oncology (ICO) Paul Papin, France*

³ *Department of Medical Oncology, Cholet Hospital, France*

⁴ *Department of Medical Oncology, Integrated Centers of Oncology (ICO) Saint Herblain, France*

Abstract

Background: Inflammatory mechanism induced by Immune Checkpoint inhibitors (ICI) can lead to increased tumor lesions that could be wrongly misinterpreted as progressive disease (PD). Although the iRECIST criteria have been developed to characterize these pseudoprogression (PP), they appear to be inadequate in practice. The aim of this study is to determine whether this concept of PP exists and whether there are clinical or biological criteria that can be used to distinguish PP and PD.

Methods: We conducted a retrospective study in patients (pts) treated with ICI for metastatic cancer at Institut de Cancérologie de l'Ouest, and for whom PP was raised. Data were collected at initiation of ICI, at evocation of PP and at subsequent evaluation, treatment outcome and adverse events. Primary endpoint was to determine the percentage of pts with confirmed PP. Secondary endpoints were to determine predictive parameters.

Results: 123 pts were included, 59% were men, most commonly with lung (38%) and kidney (24%) cancer, mainly treated in 2nd line with anti-PD1 (85%). We identified 56 confirmed PP (46%). ECOG score 0 and no weight loss were statistically associated with confirmed PP, respectively $p < 0.0001$ and $p = 0.031$. LDH was significantly different between the 2 groups ($p = 0.003$). More specifically, a 10% variation or more in LDH level was in favor of PD (OR=0.72 with $p = 0.005$).

Conclusion: PP on ICI should be considered, regardless of tumor location, in pts in good general condition with stable LDH levels. Furthermore, with the development of artificial intelligence, some new imaging techniques could be developed to distinguish PP and PD.

Original article

Introduction:

Since the end of the twentieth century, immunotherapy has gradually become one of the most important cancer therapies, significantly improving the clinical outcome and survival of patients, initially those with metastatic disease¹⁻³. Indeed, in-depth analysis of this pathology has highlighted the involvement not only of cancer cells, but also of the tumor microenvironment, which, via numerous vectors, enables cancer to evade the immune system⁴.

One of the major discoveries that led to the advent of immunotherapy was immune checkpoints. The main target molecules with therapeutic impact are cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), and programmed cell death 1 (PD-1), or its ligand programmed death-ligand 1 (PD-L1). These are co-inhibiting molecules that regulate the immune system by negative feedback to prevent it from running out of control. One of the mechanism explaining tumor ability to avoid immune system is the overexpression of these molecules⁵.

Since the advent of these new treatments, atypical responses have been observed. One of these is pseudoprogression (PP). First mentioned with the use of IPILIMUMAB (anti-CTLA4) in melanoma in 2007, this could be explained by stimulation of the patient's immune system leading to tumor sites lymphocytes infiltration⁶⁻⁸. Pseudoprogression is a controversial phenomenon, defined as an objective response following initial progression with the same treatment with incidence ranging from 0 to 15%, depending on the series and primary cancer site, most often described in the follow-up of melanoma^{9,10}.

As a result, during follow-up imaging examinations, target lesions may appear to have increased in size because of lymphocyte infiltration and inflammatory mechanisms, rather than disease progression (PD). Currently, there are no imaging modalities that can differentiate true progression from PP. At present, the iconographic evaluation of tumor response is based on the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)¹¹. A new classification named iRECIST was established in 2017 to take into account the paradoxical evolutions linked to immunotherapy¹². This classification has given rise to the notion of iUPD (unconfirmed progression disease), which therefore requires confirmation by follow-up imaging 4 to 8 weeks

later. However, these criteria cannot be used to differentiate between PD and PP which leads us to adopt an attitude of close monitoring, with the risk of continuing ineffective treatment and thus losing the patient's chance of success¹³.

The aim of this study is to determine whether this concept of PP exists and whether there are clinical and/or biological criteria that can be used to distinguish PP and PD.

Methods:

We conducted a retrospective, monocentric, cohort study on patients treated at the Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO). Patients included had to have a metastatic cancer, regardless of the primary location or the histological type, treated with ICI with the hypothesis of PP raised during follow-up. This study was approved by the independent ethics committees, and all patients were informed.

To identify relevant cases, we searched in our database for the keywords “immunotherapy” and “pseudoprogression”. For cohort homogeneity, we excluded, among others, patients with localized cancer, or those receiving combined treatments with chemotherapy or targeted therapy, or interruption of ICI before CT re-evaluation (death or toxicity) or incomplete file.

We collected data on patients' clinical characteristics, treatment outcome, and safety with all grade treatment-related adverse events (TRAEs) using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0). We collected biological values as hemoglobin level, neutrophils count, albumin, calcemia and lactate dehydrogenase (LDH) levels. All these data were examined at baseline, corresponding to the initiation of the ICI (t0), at the evocation of PP (t1) and at the final evaluation which confirmed or not PP (t2).

The PP could be evoked by the clinician or by the evaluation tomography (CT) scan report, at t1. The confirmed PP was validated by the CT scan report at t2, if the disease was considered stable or shrinking.

The primary endpoint was to determine the percentage of patients with confirmed PP at t2. Secondary endpoints were to determine clinical or biological criteria associated to PP.

A flow chart was produced to identify the number of patients for whom PP was evoked during ICI treatment, and those who had iconography confirming or refuting the diagnosis of PP.

Descriptive statistics were used to summarize patient and treatment characteristics. Clinical and disease characteristics were presented as median and range for continuous variables and as number and percentage for categorical variables. Non parametric statistical tests were used, considering the cohort size to compare the characteristics of patients with true PP and those with true progression under immunotherapy.

We used Kaplan Meier estimation to summarize Overall Survival (OS), defined as the time from evocation of PP (t1) until the time of death or last follow-up for censored patients.

To quantify the association between candidate variables (collected at t0 and t1) and the probability of progression, we used a logistic regression model and estimated the Odds Ratio (OR) and its 95% confidence interval.

An OR value greater than 1 indicates an association with true progression, while an OR value lower than 1 indicates association with PP. To estimate adjusted ORs, we built a multivariable regression model. Candidate variables were those whose p-value lower than 0.3 from univariable logistic regression model (exception for cerebral progression where the number of events was too low). We carried out an automatic, step-by-step multivariable model selection procedure, based on the AIC criterion to identify the final multivariable model.

To explore the true progression predictive value of LDH (and relative LDH evolution between t0 and t1), we built Receiving Operative Curve (ROC), and we estimated the Area Under Curve (AUC)¹⁴. We interpreted the discriminative ability as follows: $AUC \leq 0.5$ corresponds to no discriminative ability; $0.5 < AUC < 0.7$ corresponds to poor ability, $0.7 \leq AUC < 0.8$ corresponds to acceptable ability; $AUC > 0.9$ corresponds to good ability. We use the Youden index to identify the LDH threshold that minimizes the false positive rate (1- Specificity) and maximizes the true positive rate (Sensitivity).

No imputation for missing data was realized.

Statistical analysis was carried out using R software (version 4.3.1)¹⁵, pROC¹⁶, ROCR¹⁷ and crosstable¹⁸ packages.

Results:

From September 2013 to June 2022, we identified in our database 311 patients with cancer treated with ICI, and for whom PP was raised. After excluding patients with most of the time localized cancer, treated by combined ICI with another treatment (chemotherapy or targeted therapy), or interruption of ICI before CT re-evaluation (death or toxicity) or incomplete file or in whom the clinician did not accept the hypothesis of PP, we enrolled 123 patients with metastatic cancer. Of these 123 patients, we found 56 confirmed PP (46%) and 67 PD (54%) (figure 1).

Characteristics at ICI treatment initiation (t0)

In this cohort, 59% of patients were men. The median age at diagnostic was 62 years (13-81). At the initiation of ICI, the median age was 65 years (14-85), and the median weight was 72 Kg (37-123). Primary sites were mainly lung (38%), kidney (24%) and bladder (11%) cancers. We also had 7% of skin cancers, 2% of digestive cancers, 4% of gynecologic cancers, 11% of ORL cancers, 2% of breast cancers and 1% of central nervous system cancer (metastatic uveal melanoma). Different histological types were included, with 38% of adenocarcinomas, 17% of squamous cell carcinomas, 22% of clear cell renal carcinomas, 2% of undifferentiated carcinomas, 12% of urothelial carcinomas, 1% of high-grade salivary carcinomas, 2% of infiltrative ductal carcinomas and 6% of melanomas. Every patient had a metastatic cancer with a median of 2 metastatic sites (1-8). In the overall cohort, there was 23% of bone metastases, 25% of liver metastases, 57% of lymph nodes metastases, 61% of lung metastases, 16% of brain metastases, 3% of skin metastases and 13% of adrenal metastases at the beginning of the immunotherapy. Characteristics were well balanced with no significant difference on gender, age at diagnostic or at the initiation of ICI treatment, location of primitive, histological type or metastatic sites between patients with PP and those with PD (table 1).

ICI treatment was most often a second line of treatment (1-8) in both groups, with no significant difference. Patients were treated with anti-PD1 alone (84%), anti-PDL1 alone (9%), a combination of both (1%), or combination with anti-PD1 and anti-CTLA4 (6%). According to

the type of immunotherapy used, there was no significant difference between the PP and PD groups (table 1).

In terms of general condition, there were significantly more Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 patients in the PP group at the start of immunotherapy, 55% than in the PD group (32%), more ECOG 1 patients in the PD group (59%) than in the PP group (38%), and similar ECOG 2 in the PP group (7%) and in the PD group (9%). We had no patient ECOG 3 or 4 ($p=0.05$) (table1).

Characteristics at time of PP evocation (t1)

All the evaluation scans reported an aspect of progression. Some radiologists raised the diagnosis of PP in their reports, recommending a new, closer scan 4 to 8 weeks later, but most of the time, it was the oncologist who made the diagnosis and took the decision to continue ICI with a re-evaluation scan at a median time of 66 days (6 to 204), depending on the practitioner (table S2). Suspicion of PP was raised with a median time of 79 days (28 to 927), after ICI treatment initiation, most of the time at the first scan evaluation. We found confirmed PP early, at 28 days, but also later, at 227 days (table 2).

Patients with a PP had a significantly better overall survival (median 39.7 months, 95%CI: 26.8 to NA) than patients who had a real cancer progression (median 12 months, 95%CI 10.4 to 19.8, $p<0.001$) (Figure 2).

Clinically, we found no significant difference between PP and PD regarding ECOG at t1. There were as many ECOG 0 patients, 36% in the PP group and 30% in the PD group, 57% were ECOG 1 in the PP group and 64% in the PD group, and similar ECOG 2 in the PP group (7%) and in the PD group (6%). We had no patient ECOG 3 or 4 in the 2 groups (table 2). There was no significative difference of weight at t1 in both groups, or weight variation between t0 and t1 with stable weight in 79.3% of patients (+/-5%) (table 2). We did not show difference in metastatic sites where PP was evoked between PP and PD patients (table 2).

Biologically, we found no significant difference values between PP and PD patients, nor relative variation from t0 to t1, for albumin, hemoglobin and calcemia. We didn't find difference in

neutrophils counts at t1, but the relative variation in neutrophils counts between t0 and t1 was significantly greater in the PD group than in PP group ($p=0.04$) (table 2 and figure 3).

LDH were clinically and statistically higher in PD groups at t1 (median 232.5U/L) than in the PP group (median 189U/L, $p=0.003$). We also showed that from t0 to t1, LDH increased in PD (median elevation of 8.5U/L) while LDH decreased in PP group (median reduction of 4.2U/L, $p=0.002$) (table 2 and figure 3e).

Predictive parameters for PP at t1

We first performed a univariate analysis. The risk of PD was increased in patients having ECOG 1 than patients having ECOG 0 at t0 (OR: 2.59, 95%CI: 1.20 to 5.59, $p=0.02$), in patients having higher LDH at t1 (for 100 U/L of increase LDH, the OR was 1.90, 95%CI: 1.07 to 3.37, $p=0.03$), in patients with a 10% or greater increase in LDH between t0 and t1 (OR: 0.72, 95%CI: 0.56 to 0.88, $p<0.005$). The risk of PD decreased in patients experiencing at least one immunotherapy related toxicity (OR: 0.46, 95%CI: 0.011 to 0.99, $p=0.049$) (table S3).

In multivariable analysis (table 3), a 100 U/L increased LDH was significantly associated with PD (OR=7, 95%CI: 2.3 to 36.7, $p=0.004$) as well as bone metastatic site progression ($p=0.041$) and ECOG at t0 ($p=0.03$) while type of immunotherapy (PD1 alone vs other), time between t0 to t1 and neutrophils count at t1 were not significantly associated with PD.

This observation led us to focus on the study of the evolutionary kinetics of LDH. Indeed, exploratory, we studied a threshold beyond which PP cannot be considered. According to LDH level, we established that the best threshold was a value of 148 U/L with an AUC=0.7 (0.56-0.8) (figure S1, black curve). The sensitivity was of 72.5%, specificity of 65.8%, positive predictive value of 69% and negative predictive value of 44.7%. According to variation LDH level between t0 and t1, an increase LDH over 32.8% would be in favor of progression, not PP (figure S1, red curve).

Characteristics at time of PP or PD confirmation (t2)

At this time, clinically, ECOG was significantly better in PP patients than in PD patients (respectively 93% vs 59% have ECOG 0 or ECOG1, $p < 1.10^{-4}$) and more patients had weight loss in PD than in PP group ($p = 0.001$) (table S2).

Biologically, at t2, we found higher hemoglobin in PP group than in PD group (median 13.2 vs 12.1 g/dL, $p = 0.014$) and lower LDH in PP group than in PD group (190 vs 254 UI/L, $p < 0.0001$). We did not show differences in albumin, neutrophil counts, nor calcemia at t2. Between t1 and t2, we found relative albumin increased in PP group (median increase = +2.5%) than in PD group (median decrease -0.7%, $p = 0.0125$), more relative hemoglobin increase in PP group (median increase +1.6%) than in PD group (median decrease -1.5%, $p = 0.0195$). We did not find statistical differences from t1 to t2 in neutrophils count variation, calcemia variation nor LDH variation (table S2 and figure 3).

Adverse events and immunotherapy

Elsewhere, we tracked toxicity through to final radiological assessment. There was more patient with at least one side effect of ICI in PP group (41%) than in PD group (24%) ($p = 0.05$) (table 2). There was most of the time side effects like dysthyroidism, diarrhea or skin disorders. The difference in terms of severity was not significant. These were mainly grade 1 or 2 toxicities, 34% in the PP group and 24% in the PD group. We had 2 patients in the PD group and 5 in the PP group who experienced grade 3 or 4 toxicity (table 2).

In the PP group, when this one was confirmed, 53 patients continued ICI treatment. Immunotherapy was interrupted for 3 patients because of toxicity. ICI was continued in the other 2 patients because of doubt as to the imputability of the treatment. In the PD group, 44% of patients who progressed received new chemotherapy, 14% targeted therapy, 18% of them stopped every treatment. We had 2 patients who continued immunotherapy because the progression was unclear and minimal, 8 patients continued immunotherapy undergoing irradiation at progressive metastatic site if the disease was otherwise controlled.

Discussion:

To our knowledge, we have reported the largest retrospective cohort of patients with metastatic cancers treated with ICI for who PP was suspected, regardless of location. Pseudoprogession must be induced in the context of ICI treatment. We were able to demonstrate that this concept was not rare, with 46% of PP being confirmed.

This percentage is higher than in other cohorts reported in the literature, which ranges from 0.6 to 15%^{7,19}. However, we studied the percentage of proven PP compared with evoked PP, not the percentage of PP in all pts undergoing ICI in our institution. It is important to note that PP can occur regardless the cancer localization, although PP seems to be more common in lung and kidney cancer, as seen in the literature^{20,21}. Interestingly, this phenomenon of PP can be observed regardless of the type of ICI. The aim of our study was to confirm or refute the existence of this concept and thus guide our decisions, i.e. to continue immunotherapy if it is justified or, on the contrary, to stop it and rapidly change treatment if progression is certain. It also seems important to consider this phenomenon in the design of the many therapeutic trials evaluating immunotherapy²². The median time between start of ICI and evocation of PP was 79 days, most of the time at the first evaluation scan. We can notice the difference of the maximal range between the 2 groups (927 days in the PD group vs 227 days in the PP group) which is in line with the literature²³. Indeed, most of the cases of PP described occurred relatively soon after the initiation of immunotherapy, but PP can also be induced at a later stage^{19,24}.

Moreover, we showed that patients with PP had a significantly better OS, compared to patients with PD. This result is consistent with literature data¹⁹ and the pathophysiology of PP, being an atypical response at the treatment. In addition, in a systematic review by *Chen et al*, of PP in non-small cell lung cancer, they looked at biopsies of the PP suspected sites and found that increased lesions size may be induced by the inflammatory changes. The infiltrating inflammatory cells were mainly composed by CD4+, CD8+ T cells and macrophages²⁰.

Our secondary objective was to identify clinico-biological factors that could help in the decision-making process, without waiting for control imaging.

We found that we significantly had more patients ECOG 0 in PP confirmed group than in PD group. This result is similar to subgroup analysis of the phase 3 CheckMate 025 study, which evaluated patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab and who had RECIST progression on their scan but a clinical benefit. Immunotherapy was continued for at least 4 weeks, before re-evaluation by CT scan. Among the 153 pts who continued receiving nivolumab, 13% had at least 30% tumor burden reduction. Those patients had significantly better general condition with a Karnofsky Performance Status $\geq 90\%$ in 80% of them vs 71% in the PD group²¹. Indeed, this notion of maintaining good general condition during PP is described in the literature^{25,26}. On the other hand, a deterioration of the general condition was reported when the patient progressed²⁷.

In addition, some studies have suggested a correlation between the occurrence of side effects and possible PP²⁸. We also showed that there were significantly more immunotherapy-related adverse events in the PP group, but we did not find a difference in severity or association that could be considered as predictive of efficacy.

LDH levels and LDH variations were significantly different between the 2 groups. With an OR to 0.72, we found a strong association between an LDH elevation of more than 10% and the risk of PD, rather than PP. This biological variable is particularly interesting because it has been reported in previous studies^{29,30}.

Our study has several limitations. First, its retrospective design may have led to potential selection bias. Unfortunately, we had an important lack of data concerning calcemia, albumin, neutrophils and LDH levels, which may lead to a lack of statistical power. We thought that the albumin level which is often correlated with the general condition, would be significantly higher in PP group, but we had no difference. Similarly, it is well known that calcemia elevation is a sign of cancer progression, but we had no difference between PP and PD group. Furthermore, in some cases, the use of biomarkers like Carcino-embryonic Antigen (CEA) can be helpful³¹. In our study, we did not report them because of a lack of data and many different histological types and primary locations, with no clearly established biomarker. Elsewhere, the AUC of LDH ROC curves is under 0.8 which confers unsatisfactory predictive properties of progression. It would be interesting to monitor LDH levels in pts undergoing ICI, in order to assess whether,

in a larger cohort, the predictive value of LDH would be confirmed. However, this finding is consistent with the study by *Basler et al.* Indeed, the blood prediction model (LDH+S100) achieved a similar AUC of 0.71, but a model combining LDH and S100 protein associated with radiomic assessment of lesions (describing shape, intensity, and texture) was the best predictive model of PP with an AUC of 0.82, in 112 patients with metastatic melanoma treated by ICI³⁰.

Currently, the most promising technique for understanding the heterogeneity of responses under ICI is the use of radiomics^{32,33}. Radiomics is a technique for extracting large volumes of imaging data. It involves extracting several parameters from a single raw image, such as geometry and shape, histogram analysis and texture. These parameters can be pooled in a statistical model to predict response to treatment. *Barabino et al.* included 33 patients under ICI with non-small cell lung cancer. They studied many radiomics features at baseline scan and at re evaluation scan. They found that an increase of heterogeneity in energy, contrast and grey level non uniformity is in favor of PD³⁴. Finally, the circular tumoral DNA seems to be an interesting perspective too³⁵. *Guibert et al.* showed an important decrease of KRAS mutated ctDNA for 2 patients who experienced a PP under ICI for a lung adenocarcinoma compared to KRAS ctDNA level of 1 patient with PD³⁶. Similarly, *Lee et al.* had demonstrated, in patients followed for melanoma treated with ICI, that an undetectable level of ctDNA at baseline or a more than 10-fold decrease over the first 12 weeks could predict PP with a sensitivity of 90% (95% CI, 68%-99%) and a specificity of 100% (95% CI, 60%-100%)³⁷.

In conclusion, PP in patients treated with ICI are real events and should be considered regardless of tumor location, especially if good general condition is maintained with stable LDH levels. It seems essential to confirm these data in a prospective, independent validation cohort to establish a predictive score. Furthermore, with the development of artificial intelligence, some new imaging techniques could implement our model to distinguish PP from PD in larger clinical trials.

References:

1. Hodi et al. Improved Survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma.
2. Motzer, R. J. *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1803–1813 (2015).
3. Balar, A. V. *et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **18**, 1483–1492 (2017).
4. Wu, T. & Dai, Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Lett.* **387**, 61–68 (2017).
5. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* **12**, 31–46 (2022).
6. 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).
7. Chiou, V. L. & Burotto, M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J. Clin. Oncol.* **33**, 3541–3543 (2015).
8. Somarouthu, B. *et al.* Immune-related tumour response assessment criteria: a comprehensive review. *Br. J. Radiol.* **91**, 20170457 (2018).
9. 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).
10. Frelaut, M., Du Rusquec, P., De Moura, A., Le Tourneau, C. & Borcoman, E. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs* **34**, 463–476 (2020).

11. 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).
12. Seymour, L. *et al.* iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* **18**, e143–e152 (2017).
13. Persigehl, T., Poeppel, T. D. & Sedlacek, O. Radiologische Responsebeurteilung moderner Immuntherapien mithilfe von iRECIST. *Radiol.* **57**, 826–833 (2017).
14. Hosmer, D. W. & Lemeshow, S. *Applied Logistic Regression*. (Wiley, 2000).
doi:10.1002/0471722146.
15. R Core Team (2023) R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna.
16. Robin, X. *et al.* pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* **12**, 77 (2011).
17. Sing, T., Sander, O., Beerenwinkel, N. & Lengauer, T. ROCR: visualizing classifier performance in R. *Bioinformatics* **21**, 3940–3941 (2005).
18. Chaltiel, D. crosstable: Crosstables for Descriptive Analyses. 0.7.0
<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.crosstable> (2021).
19. 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).
20. Chen, M.-Y. & Zeng, Y.-C. Pseudoprogression in lung cancer patients treated with immunotherapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **169**, 103531 (2022).
21. Escudier, B. *et al.* Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025. *Eur. Urol.* **72**, 368–376 (2017).

22. Wagner, M. J. *et al.* Response to PD1 inhibition in conventional chondrosarcoma. *J. Immunother. Cancer* **6**, 94 (2018).
23. 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).
24. Nishino, M. *et al.* Immune-Related Tumor Response Dynamics in Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab: Identifying Markers for Clinical Outcome and Treatment Decisions. *Clin. Cancer Res.* **23**, 4671–4679 (2017).
25. Wang, Q., Gao, J. & Wu, X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *Int. Immunopharmacol.* **58**, 125–135 (2018).
26. Chae, Y. K., Wang, S., Nimeiri, H., Kalyan, A. & Giles, F. J. Pseudoprogression in microsatellite instability-high colorectal cancer during treatment with combination T cell mediated immunotherapy: a case report and literature review. *Oncotarget* **8**, 57889–57897 (2017).
27. Champiat, S. *et al.* Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **15**, 748–762 (2018).
28. Li, H. *et al.* Early Onset Immune-Related Adverse Event to Identify Pseudo-Progression in a Patient With Ovarian Cancer Treated With Nivolumab: A Case Report and Review of the Literature. *Front. Med.* **7**, 366 (2020).
29. Kim, J. Y. *et al.* Hyperprogressive Disease during Anti-PD-1 (PDCD1) / PD-L1 (CD274) Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* **11**, 1699 (2019).
30. Basler, L. *et al.* Radiomics, Tumor Volume, and Blood Biomarkers for Early Prediction of Pseudoprogression in Patients with Metastatic Melanoma Treated with Immune Checkpoint Inhibition. *Clin. Cancer Res.* **26**, 4414–4425 (2020).

31. Tanizaki, J. *et al.* Report of two cases of pseudoprogression in patients with non–small cell lung cancer treated with nivolumab—including histological analysis of one case after tumor regression. *Lung Cancer* **102**, 44–48 (2016).
32. Ding, H. *et al.* Radiomics in Oncology: A 10-Year Bibliometric Analysis. *Front. Oncol.* **11**, 689802 (2021).
33. Sun, R. *et al.* A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *Lancet Oncol.* **19**, 1180–1191 (2018).
34. Barabino, E. *et al.* Exploring Response to Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Using Delta-Radiomics. *Cancers* **14**, 350 (2022).
35. Kato, S. *et al.* Serial changes in liquid biopsy-derived variant allele frequency predict immune checkpoint inhibitor responsiveness in the pan-cancer setting. *OncolImmunology* **11**, 2052410 (2022).
36. Guibert, N. *et al.* Monitoring of *KRAS* -mutated ctDNA to discriminate pseudo-progression from true progression during anti-PD-1 treatment of lung adenocarcinoma. *Oncotarget* **8**, 38056–38060 (2017).
37. 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).

Tables

Baseline characteristics		Overall cohort N = 123	Pseudo-progression N = 56 (46%)	Progression disease N = 67 (54%)
Gender	Male	73 (59%)	31 (55%)	42 (63%)
	Female	50 (41%)	25 (45%)	25 (37%)
Age at diagnostic	median (range)	62 (13-81)	64 (13-81)	60 (33-77)
Location of primitive	Skin	9 (7%)	5 (8%)	4 (6%)
	Digestive	3 (2%)	2 (4%)	1 (2%)
	Gynecologic	5 (4%)	1 (2%)	4 (6%)
	ORL	13 (11%)	8 (14%)	5 (8%)
	Lung	47 (38%)	20 (36%)	27 (40%)
	Kidney	30 (24%)	16 (29%)	14 (21%)
	Breast	2 (2%)	-	2 (3%)
	Central Nervous System	1 (1%)	-	1 (2%)
	Bladder	13 (11%)	4 (7%)	9 (13%)
Histological type	Adénocarcinoma	47 (38%)	19 (34%)	28 (42%)
	Squamous cell carcinoma	21 (17%)	11 (20%)	10 (15%)
	Undifferentiated carcinoma	2 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
	High grade salivary carcinoma	1 (1%)	1 (2%)	-
	Urothelial carcinoma	15 (12%)	6 (11%)	9 (13%)
	Infiltrating ductal carcinoma	2 (2%)	-	2 (3%)
	clear cell renal carcinoma	27 (22%)	14 (25%)	13 (19%)
	melanoma	8 (6%)	4 (7%)	4 (6%)
Age at first perfusion of ICI	median (range)	65 (14-85)	66.5 (14-82)	64 (38-85)
Weight at first perfusion of ICI	median (range)	72 (37-123)	73 (40-123)	70.5 (37-108)
	Na	n=5	n=4	n=1
Type of ICI	Anti-PD1	104 (84%)	48 (86%)	56 (84%)
	Anti-PD1 + Anti-PDL1	1 (1%)	-	1 (1%)
	Anti-PDL1	11 (9%)	5 (9%)	6 (9%)
	Anti-PD1 + Anti-CTLA4	7 (6%)	3 (5%)	4 (6%)
Line of ICI use	median (range)	2 (1-8)	2 (1-5)	2 (1-8)
Number of metastatic sites	median (range)	2 (1-8)	2 (1-6)	2 (1-8)
Metastatic sites	Bone	28 (23%)	10 (18%)	18 (27%)
	Liver	31 (25%)	12 (21%)	19 (28%)
	Lymph nodes	70 (57%)	28 (50%)	42 (63%)
	Lung	75 (61%)	34 (61%)	41 (61%)
	Brain	20 (16%)	7 (13%)	13 (19%)
	Skin	4 (3%)	2 (4%)	2 (3%)
	Adrenal	16 (13%)	7 (13%)	9 (13%)
ECOG*	0	51 (43%)	30 (55%)	21 (32%)
	1	59 (49%)	21 (38%)	38 (59%)
	2	10 (8%)	4 (7%)	6 (9%)

Table 1: Baseline characteristics and immune checkpoint inhibitor treatment.

Abbreviations: ICI, immune checkpoints inhibitors; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD1, programmed cell death 1; PDL1, programmed death-ligand 1; CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4.

P values were obtained using the two-sided Mann-Whitney test (*p<0.05).

Characteristics at t1		Overall cohort N = 123	Pseudo-progression N = 56 (46%)	Progression disease N = 67 (54%)
ECOG	0	40 (33%)	20 (36%)	20 (30%)
	1	74 (61%)	32 (57%)	42 (64%)
	2	8 (6%)	4 (7%)	4 (6%)
Age	median (range)	65 (14-85)	66.5 (14-82)	64 (38-85)
Time between first ICI perfusion and PP evocation	median (range)	79 (28-927)	79 (28-227)	78 (28-927)
Weight	median (range)	72 (38-120)	72 (39-120)	71.5 (38-112)
	Na	n=5	n=2	n=3
Weight variation	median (range)	0 (-14.9-16.4)	0 (-11.3-11.1)	0 (-14.9-16.4)
	Na	n=7	n=4	n=3
Albumin	median (range)	40 (23.2-47)	40 (31-46.2)	39 (23.2-47)
	Na	n=50	n=26	n=24
Albumin variation	median (range)	-2.1 (-27.1-42.3)	-1.8 (-13.2-42.3)	-2.3 (-27.1-22.7)
	Na	n=63	n=33	n=30
Hemoglobin	median (range)	12.9 (7.4-16.1)	13 (8.9-15.3)	12.4 (7.4-16.1)
	Na	n=16	n=7	n=9
Hemoglobin variation	median (range)	0 (-36.3-47.3)	2.1 (-35.9-21.2)	-1.1 (-36.3-47.3)
	Na	n=24	n=11	n=13
Neutrophils	median (range)	4460 (1620-19090)	4390 (1730-12410)	4529.5 (1620-19090)
	Na	n=20	n=9	n=11
Neutrophils variation*	median (range)	11.4 (-57.6-208.9)	3 (-57.6-134.8)	20.3 (-39.4-208.9)
	Na	n=27	n=12	n=15
LDH **	median (range)	201 (95-3223)	189 (95-480)	232.5 (148-3223)
	Na	n=45	n=18	n=27
LDH variation**	median (range)	-0.6 (-61.4-258.2)	-4.2 (-61.4-40.8)	8.5 (-32.8-258.2)
	Na	n=48	n=20	n=28
Calcemia	median (range)	2.4 (2.1-2.8)	2.4 (2.1-2.6)	2.4 (2.1-2.8)
	Na	n=49	n=24	n=25
Calcemia variation	median (range)	0 (-14.5-11.6)	0.5 (-14.5-6.8)	0 (-12.7-11.6)
	Na	n=62	n=31	n=31
Progression on scan report		123 (100%)	56 (100%)	67 (100%)
Metastatic site in progression	Bone	13 (11%)	4 (7%)	9 (13%)
	Liver	29 (24%)	12 (21%)	17 (25%)
	Lymph node	61 (50%)	23 (41%)	38 (57%)
	Lung	63 (51%)	29 (52%)	34 (51%)
	Brain	4 (3%)	3 (5%)	1 (2%)
	Skin	4 (3%)	2 (4%)	2 (3%)
	Adrenal	5 (4%)	2 (4%)	3 (5%)
Toxicity of ICI*	At least one	39 (32%)	23 (41%)	16 (24%)
	No one	83 (68%)	33 (59%)	50 (75%)
	Grade 1/2	35 (29%)	19 (34%)	16 (24%)
	Grade 3/4	7 (6%)	5 (9%)	2 (3%)

Table 2: Characteristics of the patient population at the evocation of pseudoprogression (t1) and toxicity of immune checkpoint inhibitor treatment.

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ICI, immune checkpoints inhibitors; PP, pseudoprogression; LDH, lactate dehydrogenase; Na, unknown

P values were obtained using the two-sided Mann-Whitney test (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

Characteristic	OR (95% CI) ¹	p-value
Type of ICI		
Anti-PD1 alone	1	
Anti-PDL1 or combination	5.76 (0.73 to 69.5)	0.12
ECOG at t0		
0	1	
1	5.88 (0.98 to 53.5)	0.074
2	44.2 (1.76 to 2,497)	0.033
Time from t0 to t1: 1 month increase	2.07 (1.16 to 5.44)	0.073
Neutrophils count: 1000 units increase	1.59 (1.05 to 2.80)	0.066
LDH at t1: 100 units increase	7.07 (2.30 to 36.7)	0.004
Bone site metastatic progression vs other site	14.6 (1.40 to 289)	0.041

¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Table 3: Final multivariable logistic regression model

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ICI, immune checkpoints inhibitors; LDH, lactate dehydrogenase; vs, versus

Figures

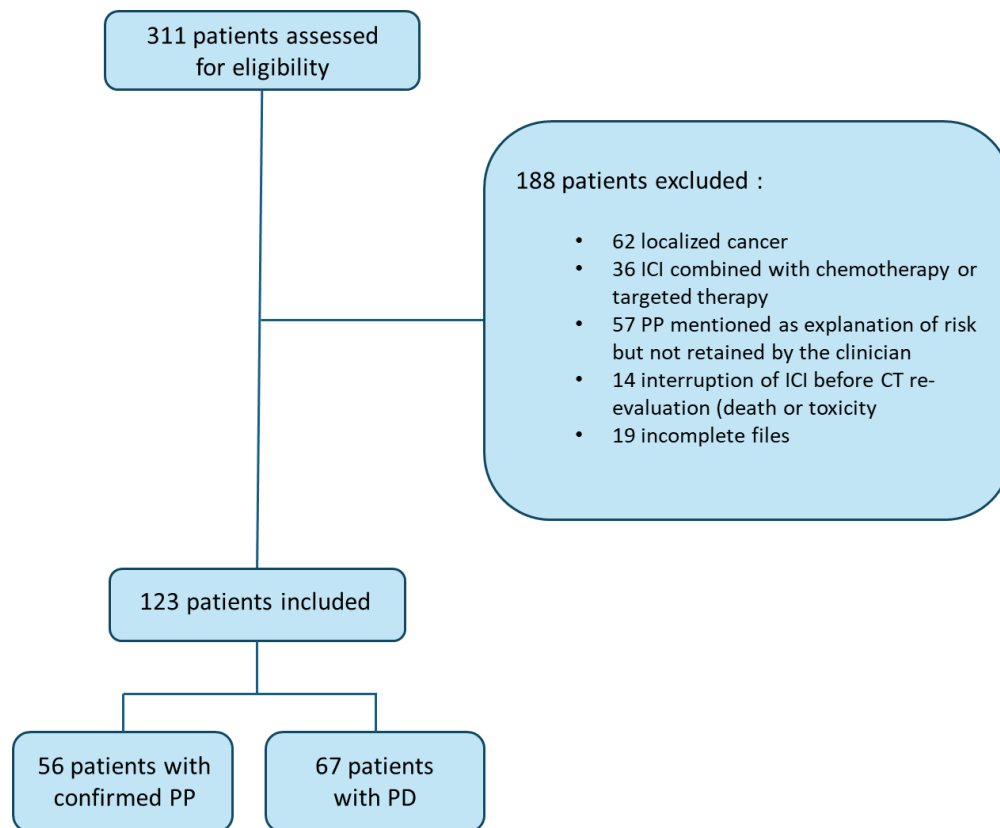


Figure 1: Flow chart

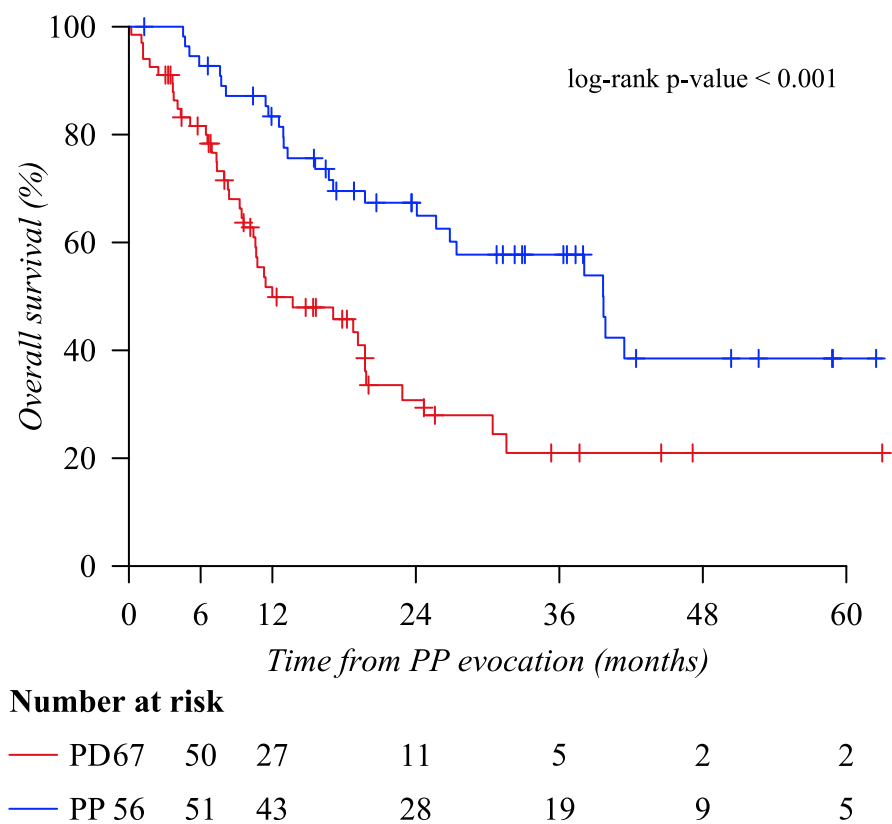


Figure 2: Kaplan-Meier survival curves overall survival (OS) between pseudo progression (PP) group (blue curve) and progression disease (PD) group (red curve). The median OS was estimated to 40 months in PP group versus 12 months in PD group ($p < 0.001$).

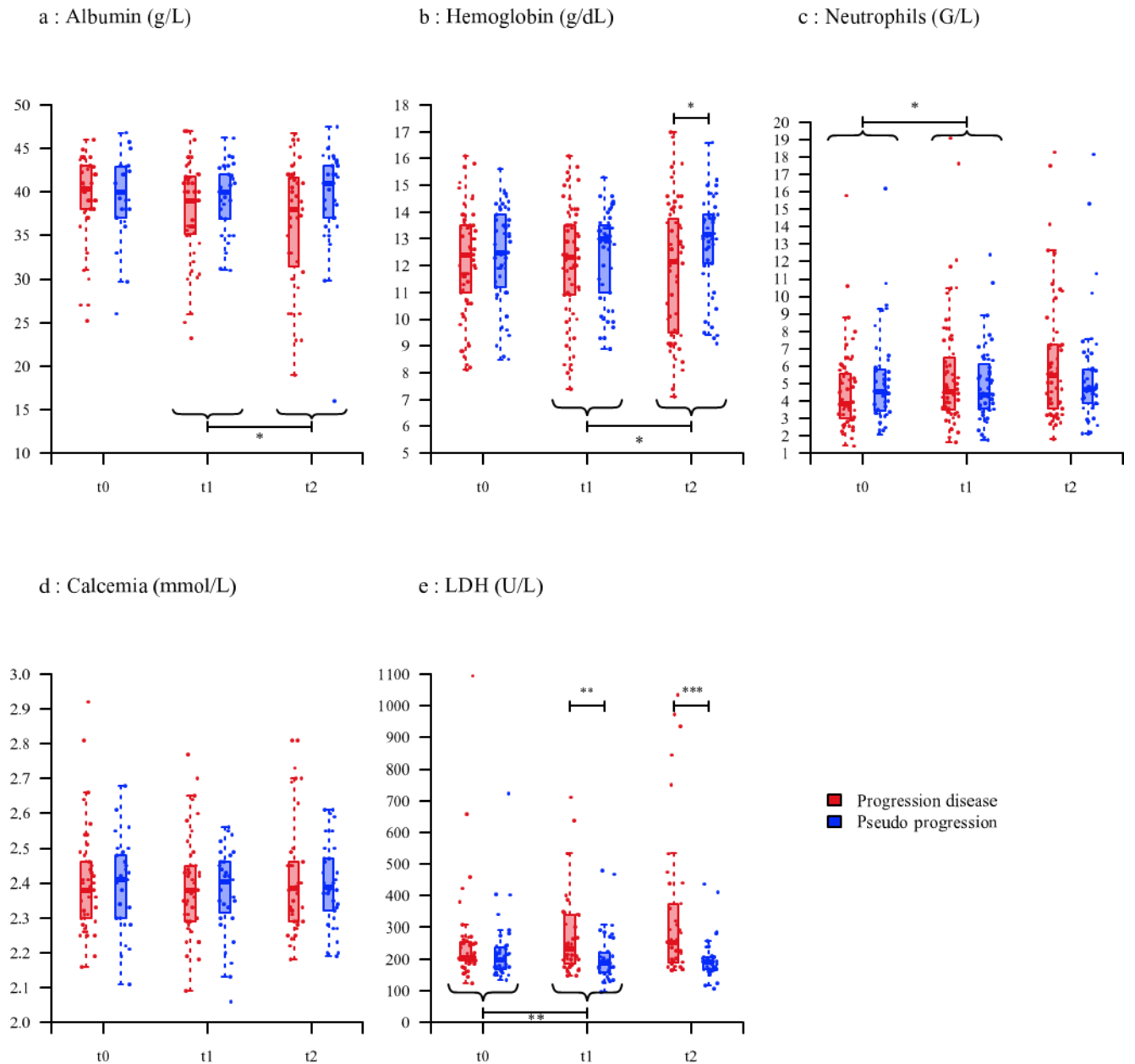


Figure 3: Boxplots representing level and variation of albumin (a), hemoglobin (b), neutrophils (c), calcium (d) and LDH (e) at the initiation of the ICI (t0), at the evocation of PP (t1) and at the final evaluation which confirmed or not PP (t2) in pseudo progression (PP) group and progression disease (PD) group. P values were obtained using the two-sided Mann-Whitney test (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

Supplemental tables

Baseline characteristics		Overall cohort N = 123	Pseudo-progression N = 56 (46%)	Progression disease N = 67 (54%)
Albumin	median (range)	40 (25.2-46.8)	40 (26-46.8)	40.4 (25.2-46)
	Na	n=53	n=27	n=26
Hemoglobin	median (range)	12.5 (8.1-16.1)	12.5 (8.5-15.6)	12.4 (8.1-16.1)
	Na	n=17	n=7	n=10
Neutrophils	median (range)	4460 (1410-16200)	4554.5 (2090-16200)	3843 (1410-15790)
	Na	n=20	n=8	n=12
LDH	median (range)	205 (124-1095)	200.2 (135-723)	206 (124-1095)
	Na	n=37	n=17	n=20
Calcemia	median (range)	2.4 (2.1-2.9)	2.4 (2.1-2.7)	2.4 (2.2-2.9)
	Na	n=52	n=26	n=26

Table S1: Baseline biological characteristics

Abbreviations: LDH, lactate dehydrogenase; Na, unknown

Characteristics at t2		Overall cohort N = 123	Pseudoprogression N = 56 (46%)	Progression disease N = 67 (54%)
ECOG***	0	29 (25%)	16 (29%)	13 (21%)
	1	59 (50%)	35 (64%)	24 (38%)
	2	19 (16%)	4 (7%)	15 (24%)
	3	9 (7%)	-	9 (14%)
	4	2 (2%)	-	2 (3%)
Time between PP evocation and first scan reevaluation	median (range)	66 (6-204)	63 (27-204)	66 (6-107)
	Na	n=2	n=1	n=1
Weight	median (range)	69.5 (38-117)	67.5 (38-117)	70.5 (38-111)
	Na	n=11	n=6	n=5
Relative weight variation from t1***	median (range)	-0.9 (-17.4 + 14.9)	0 (-14.7-15)	-1.6 (-15.3 -14.9)
	Na	n=13	n=6	n=7
Albumin	median (range)	39 (16-47.5)	41 (16-47.5)	38 (19-46.7)
	Na	n=52	n=25	n=27
Relative albumin variation from t1*	median (range)	0.0 (-28.1 +19.4)	2.5 (-5.4 +19.4)	-0.7 (-28 +12.1)
	Na	n=63	n=29	n=34
Hemoglobin*	median (range)	12.9 (7.1-17)	13.2 (9.1-16.6)	12.1 (7.1-17)
	Na	n=21	n=10	n=11
Relative hemoglobin variation from t1*	median (range)	0.7 (-35.7 +22.1)	1.6 (-7.6 +22.1)	-1.5 (-35.7 +20.5)
	Na	n=25	n=11	n=14
Neutrophils	median (range)	4799 (1811-18290)	4671 (2097-18170)	5480 (1811-18290)
	Na	n=22	n=11	n=11
Relative neutrophils variation from t1	median (range)	9.4 (-44.9 +206.9)	3.0 (-43.7 +185.8)	11.1 (-44.9 +206.9)
	Na	n=27	n=12	n=15
LDH***	median (range)	198 (106-1035)	190.8 (106-437)	254 (164-1035)
	Na	n=46	n=16	n=30
Relative LDH variation from t1	median (range)	5.6 (-71.0 +93.8)	-2.6 (-50.4 +51.6)	8.0 (-71 +93.8)
	Na	n=51	n=19	n=32
Calcemia	median (range)	2.4 (2.2-2.8)	2.4 (2.2-2.6)	2.4 (2.2-2.8)
	Na	n=52	n=23	n=29
Relative Calcemia variation from t1	median (range)	0.0 (-14.0 +25.7)	0 (-10.6 +25.7)	0.2 (-14.0 +11.5)
	Na	n=59	n=26	n=33

Table S2: Characteristics of the patient population at the final evaluation which confirmed or not PP (t2)

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ICI, immune checkpoints inhibitors; PP, pseudoprogression; LDH, lactate dehydrogenase; Na, unknown

P values were obtained using the two-sided Mann-Whitney test (* $p < 0.05$; *** $p < 0.001$).

	OR (95%CI)	PR(> Z)
Female vs male	0.74 (0.36 to 1.52)	0.41
Age at diagnosis	0.98 (0.95 to 1.02)	0.38
Other vs lung primitive tumor location	0.96 (0.42 to 2.19)	0.93
Anti-PDL1 or association anti-PD1+anti-CTLA4 vs anti-PD1 alone	1.18 (0.44 to 3.17)	0.74
Line of ICI use	1.19 (0.79 to 1.80)	0.40
Number of metastatic sites	1.25 (0.93 to 1.69)	0.14
Bone metastasis vs no	1.69 (0.71 to 4.04)	0.24
Liver metastasis vs no	1.45 (0.63 to 3.33)	0.38
Lymph nodes metastasis vs no	1.68 (0.82 to 3.45)	0.16
Lung metastasis vs no	1.02 (0.49 to 2.11)	0.96
Brain metastasis vs no	1.69 (0.62 to 4.57)	0.30
Skin metastasis vs no	0.83 (0.11 to 6.10)	0.86
Adrenal metastasis vs no	1.09 (0.38 to 3.13)	0.88
ECOG 1 vs 0 at t0	2.59 (1.20 to 5.59)	0.02
ECOG 2 vs 0 at t0	2.14 (0.54 to 8.54)	0.28
ECOG 1 vs 0 at t1	1.31 (0.61 to 2.84)	0.49
ECOG 2 vs 0 at t1	1.00 (0.22 to 4.56)	1.00
Time between first ICI perfusion and PP evocation (months)	1.17 (0.92 to 1.49)	0.20
Relative weight variation from t0 to t1	1.01 (0.94 to 1.10)	0.72
Albumin at t1 (g/l)	0.95 (0.86 to 1.04)	0.26
Relative albumin variation from t0 to t1 (%)	0.98 (0.94 to 1.03)	0.43
Hemoglobin at t1 (g/dl)	0.93 (0.76 to 1.13)	0.48
Relative hemoglobin variation from t0 to t1	0.99 (0.96 to 1.02)	0.56
Neutrophils at t1 (g/l)	1.08 (0.94 to 1.25)	0.26
Relative neutrophils variation from t0 to t1	1.01 (1.00 to 1.02)	0.052
LDH at t1 (100 u/l)	1.90 (1.07 to 3.37)	0.03
LDH variation ≥ 10% from t0 to t1	0.72 (0.56 to 0.88)	0.005
Calcemia at t1 (mmol/l)	1.11 (0.79 to 1.56)	0.56
Relative calcemia variation from t0 to t1	1.04 (0.93 to 1.16)	0.52
At least one toxicity vs no toxicity	0.46 (0.21 to 0.99)	0.049

Table S3: Logistic univariable regression with different clinical and biological variables between the initiation of the ICI (t0) and the evocation of PP (t1).

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ICI, immune checkpoints inhibitors; PP, pseudoprogression; LDH, lactate dehydrogenase; vs, versus; OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Supplemental figure

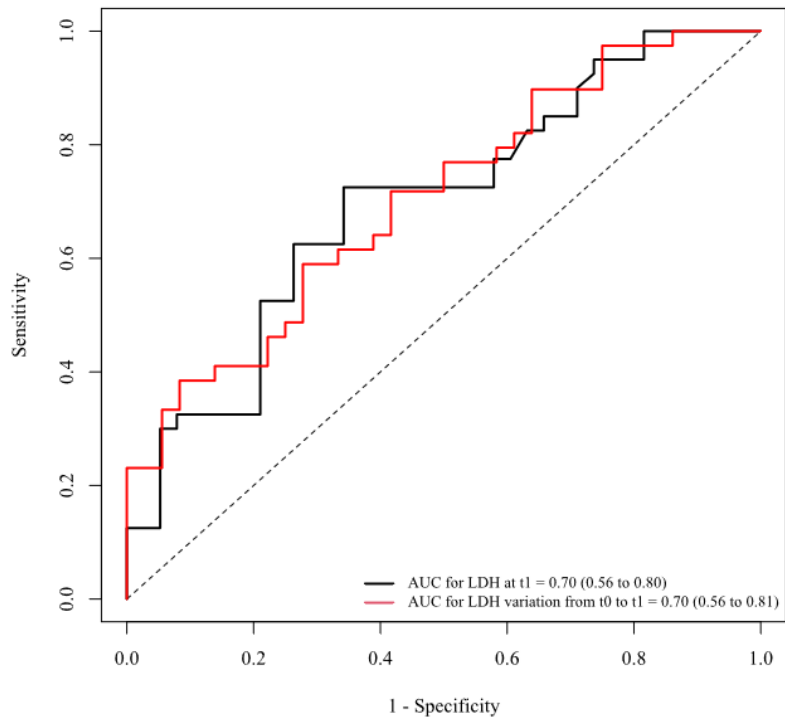


Figure S1: ROC curves according LDH level (black curve) and variation of LDH level between $t0$ and $t1$ (red curve).

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

A travers notre étude, nous avons pu démontrer que le concept de pseudoprogression existe sous immunothérapie, en traitement de cancers métastatiques, quelle que soit la localisation, et que lorsque celle-ci est évoquée, elle se confirme dans 46% des cas.

De plus, nous avons mis en évidence une corrélation significative entre progression de la maladie et une élévation des LDH de plus de 10% ainsi qu'une dégradation de l'ECOG. Ces facteurs clinico-biologiques pourraient aider à la décision de poursuivre l'immunothérapie, ou au contraire de changer de traitement.

Cependant, ce travail restant rétrospectif, avec des biais inhérents, tels que le manque de données recueillies homogènes, il sera important de pouvoir confirmer nos données à travers une étude prospective, et ainsi valider un score prédictif. Il paraît également intéressant à la vue des dernières données de la littérature de pouvoir envisager des approches multimodales, combinant notamment l'évaluation de l'ADN circulant, l'infiltration lymphocytaire intra-tumorale en pathologie, ou encore l'implication de l'intelligence artificielle dans le perfectionnement des techniques d'imageries.

1. L'ADN tumoral circulant

L'analyse de l'ADN tumoral circulant est une technique non invasive de plus en plus utilisée. Il s'agit de la fraction de l'ADN acellulaire circulant dérivé des tissus tumoraux. Initialement à visée diagnostic, le séquençage de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) a désormais une place dans la caractérisation moléculaire des cancers et une utilité prédictive dans certains cas(72).

Une étude portée sur 18 patients atteints d'un cancer colorectal a démontré que des niveaux plus élevés d'ADNtc étaient associés à une charge tumorale plus élevée et que le suivi de sa variation pourrait être plus sensible que les taux d'ACE dans la surveillance du cancer(73).

Une autre étude a démontré que la progression tumorale après chimiothérapie dans le cancer du poumon, était associée à une augmentation des concentrations plasmatiques d'ADN(74).

Concernant la prédiction de la réponse aux ICI, *Raja et al* ont cherché à démontrer un lien entre l'évolution de l'ADNtc et la survie globale de patients suivis pour un cancer pulmonaire ou un carcinome urothélial traités par DURVALUMAB. Ils ont démontré que la diminution de l'ADNtc représenté par la variation de la fréquence allélique (VAF) était associée à la survie. Dans l'ensemble, les patients présentant une diminution de la VAF moyenne avaient une SSP et une SG significativement plus longues que les patients présentant une augmentation de la VAF moyenne, et indépendamment du primitif (9,1 mois contre 28,1 mois chez les patients suivis pour CPNPC et 8,2 mois VS NR dans la cohorte carcinome urothélial)(75).

Actuellement, l'analyse de l'ADNtc par NGS est une technique qui reste couteuse et non pratiquée de manière systématique en routine, mais elle représente une technique d'avenir.

2. L'infiltration lymphocytaire intra-tumorale

Les lymphocytes T PD1⁺ CD8⁺ intratumoraux préexistants, ainsi que la présence de cellules exprimant PD-L1 dans le microenvironnement tumoral, sont des biomarqueurs prédictifs d'une bonne réponse au traitement par anti-PD-1(76).

Une étude chez des patients atteints de mélanome métastatique traité par anti-PD-1 a montré que les taux de lymphocytes T PD1⁺ intra-tumoraux et péri-tumoraux étaient 5 à 7 fois plus

importants avant traitement chez les patients répondeurs que chez les non-répondeurs. De même, le taux de lymphocytes T CD8+ augmentait de manière significative chez les répondeurs après 2 mois de traitement par anti-PD-1(77). Une sous classe de lymphocytes T CD4 dits ICOS+ (lymphocytes mémoires activés), pourrait également être associée à une meilleure réponse tumorale(78). Sous anti-CTLA-4, la liaison B7-CD28 entraîne l'activation des lymphocytes T avec expression d'ICOS. Dans une étude sur 27 patients traités par IPILIMUMAB pour mélanome métastatique, un taux élevé de lymphocytes T CD4 ICOS+ circulants était associé à une meilleure réponse. Une augmentation de ce taux après 7 semaines de traitement serait en faveur d'une meilleure survie(79). Concernant l'analyse de la population lymphocytaire circulante, l'étude des lymphocytes B mémoires non commutés des patients traités par NIVOLUMAB pour un carcinome rénal à cellules claires dans le cadre de l'essai NIVOREN GETUG-AFU26 a mis en évidence leur lien avec la survie globale des patients. En effet, une importante concentration sanguine initiale de lymphocytes B mémoires non commutés était associée à une meilleure réponse, une meilleure SSP et une meilleure SG(80). Il serait alors intéressant d'envisager d'inclure cette combinaison de marqueurs lymphocytaires en prospectif.

3. L'intelligence artificielle

3.1. Historique en médecine

Le terme d'« intelligence artificielle » (IA) a été pour la première fois avancé par John McCarthy en 1956. Il la défini comme la science et l'ingénierie de la fabrication de machines intelligentes(81).

L'application de l'IA en médecine comporte deux branches principales : virtuelle et physique(82). La composante virtuelle correspond à l'apprentissage automatique ou apprentissage profond, représenté par des algorithmes mathématiques qui améliorent l'apprentissage par l'expérience. Il existe trois types d'algorithmes d'apprentissage automatique : le non supervisé, le supervisé et l'apprentissage par renforcement.

La partie virtuelle comprend des applications telles que les systèmes de dossiers médicaux électroniques ou le guidage basé sur les réseaux neuronaux dans les décisions de traitement. La partie physique concerne les robots qui aident à effectuer des interventions chirurgicales ou encore les prothèses intelligentes(83).

Le système chirurgical robotisé Da Vinci a révolutionné le domaine de la chirurgie, il est principalement utilisé dans les chirurgies urologiques et gynécologiques(83).

3.2. Intelligence artificielle et radiomique dans le cancer

Nombre de recherches soutient le potentiel des outils d'IA pour analyser les caractéristiques biologiques des tumeurs et permettre de nouvelles approches pronostiques, prédictives et théranostiques chez les patients traités par immunothérapie(84).

La radiomique permet de convertir des images en données statistiquement interprétables et quantifiables. Classiquement, la radiomique caractérise les images à l'aide de critères quantitatifs et de formules mathématiques qui peuvent décrire les relations entre les pixels de l'image. Une expertise de domaine est nécessaire pour choisir ces caractéristiques, comme l'hétérogénéité de l'intensité, la netteté des bords et l'irrégularité de la forme, qui décrivent des caractéristiques connues pour être associées à la maladie. Un algorithme d'apprentissage automatique peut ensuite apprendre à ajuster l'importance de chaque caractéristique ou

modèle, ainsi que leurs interactions, afin de combiner des caractéristiques radiomiques en une signature prédictive(85).

L'IA s'est d'abord attachée à étudier des biomarqueurs d'imagerie issus de scanner mais a également été utilisée pour étudier l'IRM et la TEP au FDG, le plus souvent pour les cancers du poumon et le mélanome. *Seban et al* ont mené une étude rétrospective portée sur 55 patients atteints de mélanome et traité par anti-PD-1. Ils ont extrait la SUVmax, SUVmean, l'index d'hétérogénéité, TMTV (volume tumoral métabolique total), TLG (glycolyse lésionnelle totale), BLR (rapport SUVmax moelle osseuse/foie) et SLR (rapport SUVmax rate/foie) des TEP scanners pré-traitement. Après un suivi médian de 20,7 mois, 33 patients étaient répondeurs et 29 étaient décédés. Après analyse, le TMTV, le BLR et SLR étaient corrélés à une survie plus courte(86).

Une autre étude rétrospective monocentrique a établi un modèle d'apprentissage profond qui prédit le statut MSI des patients atteints d'un cancer du rectum sur la base d'images IRM préopératoires. Deux modèles ont été testés, l'un basé uniquement sur les images IRM et un autre combinant imagerie et données cliniques (stade de différenciation, taux d'ACE et de CA 19.9, Ki 67 et stade). Le modèle combiné a obtenu les meilleures performances prédictives avec des AUC plus élevées que le modèle d'image pure mais sans différence statistiquement significative. Par conséquent, un modèle d'apprentissage profond basé sur l'IRM pourrait à lui seul fournir suffisamment d'informations pour déterminer le statut MSI des patients et ainsi guider un traitement individualisé(87).

Un autre score combinant images de scanner baseline avec l'infiltration de lymphocytes CD8, évaluée par séquençage de l'ARN génomique, a pu prédire les résultats et la réponse chez les patients traités par immunothérapie. Chez les patients traités par anti-PD-1 et PD-L1, un score radiomique de base élevé était associé à une proportion plus élevée de patients ayant obtenu

une réponse objective à 3 mois et une proportion plus élevée de patients ayant présenté une réponse objective ou une maladie stable à 6 mois(88).

La plupart des études impliquant radiomique et IA ont été réalisées à des fins de prédiction de réponse à l'immunothérapie. Bien que toutes ces données soient encourageantes, leur utilisation en pratique courante nécessitera un travail translationnel important, car la plupart des études réalisées étaient rétrospectives et monocentriques. Ces éléments d'avenir nous confortent dans l'idée que les informations contenues dans les images existantes pourraient améliorer l'orientation des cliniciens actuellement limités à une stratégie attentiste pour différencier la pseudoprogression de la véritable progression(89).

CONCLUSION

En conclusion, le concept de pseudoprogression apparait comme une réelle voie de réponse à l'immunothérapie, traitement ayant révolutionné la prise en charge de nos patients métastatiques, mais aussi maintenant en néo adjuvant et adjuvant. Ce phénomène est actuellement trop peu caractérisé, de manière consensuelle, et reste difficile à appréhender. Il apparait indispensable de poursuivre nos efforts afin de mieux comprendre et évaluer cette réponse. Une évaluation de l'ECOG et des LDH apparaissent comme des pistes prédictives concrètes, et réalisables, qu'il sera important de valider en prospectif. Des techniques d'avenir telles que l'IA, semblent prometteuses, dans l'objectif d'une prise en charge thérapeutique la plus optimale possible pour chacun de nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006;26:154-8.
2. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *Journal of Urology.* août 1976;116(2):180-2.
3. Steinman RM, Cohn ZA. IDENTIFICATION OF A NOVEL CELL TYPE IN PERIPHERAL LYMPHOID ORGANS OF MICE. *The Journal of Experimental Medicine.* 1 mai 1973;137(5):1142-62.
4. Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. „Natural” killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol.* févr 1975;5(2):117-21.
5. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *JCMT.* 31 oct 2017;3(10):250.
6. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *The Lancet.* juin 2001;357(9270):1777-89.
7. Van Der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van Den Eynde B, et al. A Gene Encoding an Antigen Recognized by Cytolytic T Lymphocytes on a Human Melanoma. *Science.* 13 déc 1991;254(5038):1643-7.
8. Burnet M. Cancer--A Biological Approach: III. Viruses Associated with Neoplastic Conditions. IV. Practical Applications. *BMJ.* 13 avr 1957;1(5023):841-7.
9. Burnet FM. The Concept of Immunological Surveillance. In: Schwartz RS, éditeur. *Progress in Tumor Research [Internet].* S. Karger AG; 1970 [cité 17 juill 2024]. p. 1-27. Disponible sur: <https://karger.com/books/book/483/chapter/5575692>
10. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature.* 26 avr 2001;410(6832):1107-11.
11. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity.* août 2004;21(2):137-48.
12. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, Magrini VJ, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature.* févr 2012;482(7385):400-4.
13. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current Opinion in Immunology.* avr 2014;27:16-25.

14. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. *Science*. 22 mars 1996;271(5256):1734-6.
15. Mueller DL, Jenkins MK, Schwartz RH. Clonal Expansion Versus Functional Clonal Inactivation: A Costimulatory Signalling Pathway Determines the Outcome of T Cell Antigen Receptor Occupancy. *Annu Rev Immunol*. avr 1989;7(1):445-80.
16. Linsley PS, Ledbetter JA. The Role of the CD28 Receptor During T Cell Responses to Antigen. *Annu Rev Immunol*. avr 1993;11(1):191-212.
17. June CH, Bluestone JA, Nadler LM, Thompson CB. The B7 and CD28 receptor families. *Immunology Today*. juill 1994;15(7):321-31.
18. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature*. juill 1987;328(6127):267-70.
19. Colombani J. La superfamille des immunoglobulines. *Revue Française de Transfusion et d'Hémodiologie*. mars 1991;34(2):151-65.
20. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative Disorders with Early Lethality in Mice Deficient in *Ctla-4*. *Science*. 10 nov 1995;270(5238):985-8.
21. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO Journal*. nov 1992;11(11):3887-95.
22. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *International Immunology*. 22 juin 2007;19(7):813-24.
23. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 Gene Encoding an ITIM Motif-Carrying Immunoreceptor. *Immunity*. août 1999;11(2):141-51.
24. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 17 sept 2002;99(19):12293-7.
25. Huang B, Zhang H, Gu L, Ye B, Jian Z, Stary C, et al. Advances in Immunotherapy for Glioblastoma Multiforme. *Journal of Immunology Research*. 2017;2017:1-11.
26. Martinez-Perez D, Viñal D, Solares I, Espinosa E, Feliu J. Gp-100 as a Novel Therapeutic Target in Uveal Melanoma. *Cancers*. 27 nov 2021;13(23):5968.
27. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
28. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2521-32.

29. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1823-33.
30. Deeks ED. Pembrolizumab: A Review in Advanced Melanoma. *Drugs*. mars 2016;76(3):375-86.
31. Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 16 mars 2017;376(11):1015-26.
32. Hoeh B, Flammia RS, Hohenhorst L, Sorce G, Panunzio A, Tappero S, et al. IO-IO vs IO-TKI efficacy in metastatic kidney cancer patients: A structured systematic review over time. *Seminars in Oncology*. oct 2022;49(5):394-9.
33. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 3 févr 2022;386(5):437-48.
34. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. juin 2023;401(10391):1853-65.
35. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27 févr 2020;382(9):810-21.
36. Högner A, Thuss-Patience P. Immune Checkpoint Inhibition in Oesophago-Gastric Carcinoma. *Pharmaceuticals*. 12 févr 2021;14(2):151.
37. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):320-30.
38. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 oct 2015;373(17):1627-39.
39. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. janv 2021;397(10272):375-86.
40. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 5 nov 2015;373(19):1803-13.
41. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1856-67.

42. Van Der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 9 nov 2023;389(19):1778-89.
43. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlish A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *JCO*. 10 janv 2022;40(2):161-70.
44. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. juill 2021;398(10294):27-40.
45. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2 févr 2000;92(3):205-16.
46. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.
47. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research*. 1 déc 2009;15(23):7412-20.
48. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JCO*. 1 mai 2016;34(13):1510-7.
49. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*. mars 2017;18(3):e143-52.
50. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria JC, Nishino M, Tabernero J, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *JCO*. 20 mars 2018;36(9):850-8.
51. Frelaut M, Du Rusquec P, De Moura A, Le Tourneau C, Borcoman E. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs*. août 2020;34(4):463-76.
52. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Annals of Oncology*. mars 2019;30(3):385-96.
53. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 24 juill 2008;359(4):378-90.
54. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabrò L, Carlucci D, Miracco C, 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.* août 2009;58(8):1297-306.

55. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *JCO.* 1 nov 2015;33(31):3541-3.
56. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 juill 2015;373(2):123-35.
57. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, Wagstaff J, Plimack ER, Hammers HJ, et al. Treatment Beyond Progression in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab in CheckMate 025. *European Urology.* sept 2017;72(3):368-76.
58. Necchi A, Joseph RW, Loriot Y, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Petrylak DP, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Annals of Oncology.* déc 2017;28(12):3044-50.
59. Haddad R, Concha-Benavente F, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, et al. Nivolumab treatment beyond RECIST-defined progression in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in CheckMate 141: A subgroup analysis of a randomized phase 3 clinical trial. *Cancer.* 15 sept 2019;125(18):3208-18.
60. George S, Motzer RJ, Hammers HJ, Redman BG, Kuzel TM, Tykodi SS, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 sept 2016;2(9):1179.
61. Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clinical Cancer Research.* 1 août 2017;23(15):4242-50.
62. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clinical Cancer Research.* 15 avr 2017;23(8):1920-8.
63. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonnier L, 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.* 1 nov 2018;4(11):1543.
64. Wade M, Li YC, Wahl GM. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* févr 2013;13(2):83-96.
65. Adeegbe DO, Nishikawa H. Natural and Induced T Regulatory Cells in Cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [cité 10 juill 2024];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00190/abstract>
66. Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *International Immunopharmacology.* mai 2018;58:125-35.

67. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J, 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. *The Lancet*. janv 2017;389(10066):255-65.
68. Sasaki A, Nakamura Y, Mishima S, Kawazoe A, Kuboki Y, Bando H, et al. Predictive factors for hyperprogressive disease during nivolumab as anti-PD1 treatment in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. juill 2019;22(4):793-802.
69. Tanizaki J, Hayashi H, Kimura M, Tanaka K, Takeda M, Shimizu S, et al. Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab—including histological analysis of one case after tumor regression. *Lung Cancer*. déc 2016;102:44-8.
70. Gandara DR, Von Pawel J, Mazieres J, Sullivan R, Helland Å, Han JY, et al. Atezolizumab Treatment Beyond Progression in Advanced NSCLC: Results From the Randomized, Phase III OAK Study. *Journal of Thoracic Oncology*. déc 2018;13(12):1906-18.
71. Katz SI, Hammer M, Bagley SJ, Aggarwal C, Bauml JM, Thompson JC, et al. Radiologic Pseudoprogression during Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. juill 2018;13(7):978-86.
72. Vion R, Fontanilles M, Di Fiore F, Clatot F. Place des biopsies liquides dans le diagnostic et la caractérisation moléculaire des cancers du sein. *Bulletin du Cancer*. déc 2021;108(11):11S46-54.
73. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med*. sept 2008;14(9):985-90.
74. Kumar S, Guleria R, Singh V, Bharti AC, Mohan A, Das BC. Plasma DNA level in predicting therapeutic efficacy in advanced nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Journal*. 1 oct 2010;36(4):885-92.
75. Raja R, Kuziora M, Brohawn PZ, Higgs BW, Gupta A, Dennis PA, et al. Early Reduction in ctDNA Predicts Survival in Patients with Lung and Bladder Cancer Treated with Durvalumab. *Clinical Cancer Research*. 15 déc 2018;24(24):6212-22.
76. Ngiow SF, Young A, Jacquelot N, Yamazaki T, Enot D, Zitvogel L, et al. A Threshold Level of Intratumor CD8+ T-cell PD1 Expression Dictates Therapeutic Response to Anti-PD1. *Cancer Research*. 15 sept 2015;75(18):3800-11.
77. Vilain RE, Menzies AM, Wilmott JS, Kakavand H, Madore J, Guminski A, et al. Dynamic Changes in PD-L1 Expression and Immune Infiltrates Early During Treatment Predict Response to PD-1 Blockade in Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 1 sept 2017;23(17):5024-33.
78. Frelau A, Pracht M, Le Sourd S, Lespagnol A, Corre R, Ménard C, et al. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immuns. *Bulletin du Cancer*. déc 2018;105:S80-91.

79. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P, Pilla L, Ridolfi R, Santinami M, et al. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. *Annals of Oncology*. avr 2015;26(4):798-803.
80. Carril-Ajuria L, Desnoyer A, Meylan M, Dalban C, Naigeon M, Cassard L, et al. Baseline circulating unswitched memory B cells and B-cell related soluble factors are associated with overall survival in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with nivolumab within the NIVOREN GETUG-AFU 26 study. *J Immunother Cancer*. mai 2022;10(5):e004885.
81. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 4 mars 2019;28(2):73-81.
82. Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur V. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7):2328.
83. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*. avr 2017;69:S36-40.
84. Dercle L, McGale J, Sun S, Marabelle A, Yeh R, Deutsch E, et al. Artificial intelligence and radiomics: fundamentals, applications, and challenges in immunotherapy. *J Immunother Cancer*. sept 2022;10(9):e005292.
85. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. févr 2016;278(2):563-77.
86. Seban RD, Nemer JS, Marabelle A, Yeh R, Deutsch E, Ammari S, et al. Prognostic and theranostic 18F-FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma: association with outcome and transcriptomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2019;46(11):2298-310.
87. Zhang W, Yin H, Huang Z. Development and validation of MRI-based deep learning models for prediction of microsatellite instability in rectal cancer. *Cancer Med*.
88. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, Dercle L, Champiat S, Han SR, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *The Lancet Oncology*. sept 2018;19(9):1180-91.
89. Dercle L, Sun S, Seban RD, Mekki A, Sun R, Tselikas L, et al. Emerging and Evolving Concepts in Cancer Immunotherapy Imaging. *Radiology*. janv 2023;306(1):32-46.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : <i>Pourcentage de souris RAG 2- et sauvages ayant développé des sarcomes.....</i>	16
Figure 2 : <i>Croissance tumorale des souris contrôles, traitées par anti CD28 et traitées par anti-CTLA4</i>	19
Figure 3 : <i>Mécanisme des points de contrôle immunitaire CTLA-4 et PD-L1</i>	20
Figure 4 : <i>Types de réponse aux ICI</i>	25
Figure 5 : <i>Schématisation de l'hyperprogression et la pseudoprogession</i>	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : <i>Les différentes classifications radiologiques.</i>	25
Tableau II: <i>Données de la littérature sur l'incidence de la pseudo-progression</i>	28

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
RÉSUMÉ.....	12
INTRODUCTION	13
1. A propos de l'immunothérapie.....	13
1.1. Historique de l'immunothérapie	13
1.2. Rôle du système immunitaire dans le développement des cancers	14
1.3. Les « checkpoints » immunitaires	17
1.4. Les inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI).....	20
2. A propos du concept de pseudo-progression	23
2.1. Evolution de l'évaluation iconographique en oncologie	23
2.2. Pseudo-progression : Définition	26
2.3. Pseudo-progression : incidences décrites.....	27
2.4. Diagnostic différentiel : le phénomène d'hyperprogression	29
2.5. Comment distinguer une pseudo-progression d'une hyperprogression ?.....	30
2.5.1. Critères cliniques.....	30
2.5.2. Critères histologiques	30
2.5.3. Critères radiologiques	31
2.5.4. Critères biologiques.....	32
2.6. Limites du concept de pseudo-progression.....	32
3. Hypothèse de travail et objectifs	34
ARTICLE ORIGINAL.....	35
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	36
1. L'ADN tumoral circulant	36
2. L'infiltration lymphocytaire intra-tumorale	37
3. L'intelligence artificielle.....	38
3.1. Historique en médecine	38
3.2. Intelligence artificielle et radiomique dans le cancer	39
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE.....	43
LISTE DES FIGURES	50
LISTE DES TABLEAUX.....	51
TABLE DES MATIERES	52

RÉSUMÉ

Contexte : Le mécanisme inflammatoire induit par les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ICI) peut entraîner une augmentation des lésions tumorales qui pourrait être interprétée à tort comme une maladie progressive (MP). Bien que les critères iRECIST aient été développés pour caractériser ces pseudoprogression (PP), ils semblent être inadéquats en pratique. Le but de cette étude est de déterminer si ce concept de PP existe et s'il y a des critères cliniques ou biologiques qui peuvent être utilisés pour distinguer la PP de la MP.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective chez des patients (pts) traités par ICI pour un cancer métastatique à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, et pour lesquels la PP a été évoquée. Les données ont été collectées à l'initiation de l'ICI, à l'évocation de la PP et à l'évaluation ultérieure, les résultats du traitement et les événements indésirables. Le critère d'évaluation principal était de déterminer le pourcentage de pts présentant une PP confirmée. Les objectifs secondaires étaient de déterminer des paramètres prédictifs.

Résultats : 123 pts ont été inclus, 59% étaient des hommes, le plus souvent atteints de cancer du poumon (38%) et du rein (24%), principalement traités en 2ème ligne par anti-PD1 (85%). Nous avons identifié 56 PP confirmées (46%). Le score ECOG 0 et l'absence de perte de poids étaient statistiquement associés à la PP confirmée, respectivement $p < 0,0001$ et $p = 0,031$. Le taux de LDH était significativement différent entre les deux groupes ($p = 0,003$). Plus spécifiquement, une variation de 10% ou plus du taux de LDH était en faveur de la MP (OR=0,72 avec $p = 0,005$).

Conclusion : La PP sous ICI doit être envisagée, quelle que soit la localisation de la tumeur, chez les patients en bon état général avec des taux de LDH stables. De plus, avec le développement de l'intelligence artificielle, de nouvelles techniques d'imagerie pourraient être développées pour distinguer la PP de la MP.

Mots-clés : Pseudoprogression, inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, LDH, ECOG

P-PIT study

Pseudoprogression in immunotherapy : illusion or reality?

ABSTRACT

Background : Inflammatory mechanism induced by Immune Checkpoint inhibitors (ICI) can lead to increased tumor lesions that could be wrongly misinterpreted as progressive disease (PD). Although the iRECIST criteria have been developed to characterize these pseudoprogression (PP), they appear to be inadequate in practice. The aim of this study is to determine whether this concept of PP exists and whether there are clinical or biological criteria that can be used to distinguish PP and PD.

Methods : We conducted a retrospective study in patients (pts) treated with ICI for metastatic cancer at Institut de Cancérologie de l'Ouest, and for whom PP was raised. Data were collected at initiation of ICI, at evocation of PP and at subsequent evaluation, treatment outcome and adverse events. Primary endpoint was to determine the percentage of pts with confirmed PP. Secondary endpoints were to determine predictive parameters.

Results : 123 pts were included, 59% were men, most commonly with lung (38%) and kidney (24%) cancer, mainly treated in 2nd line with anti-PD1 (85%). We identified 56 confirmed PP (46%). ECOG score 0 and no weight loss were statistically associated with confirmed PP, respectively $p < 0.0001$ and $p = 0.031$. LDH was significantly different between the 2 groups ($p = 0.003$). More specifically, a 10% variation or more in LDH level was in favor of PD (OR=0.72 with $p = 0.005$).

Conclusion : PP on ICI should be considered, regardless of tumor location, in pts in good general condition with stable LDH levels. Furthermore, with the development of artificial intelligence, some new imaging techniques could be developed to distinguish PP and PD.

Keywords: Pseudoprogression, Immune Checkpoint inhibitors, LDH, ECOG

