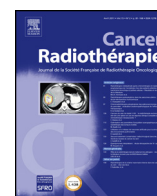




Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)


Revue générale

# Imagerie médicale computationnelle (radiomique) et potentiel en immuno-oncologie



## Computational medical imaging (radiomics) and potential for immuno-oncology

R. Sun<sup>a,b,\*,1</sup>, E.J. Limkin<sup>a,b</sup>, L. Dercle<sup>c,d</sup>, S. Reuzé<sup>a,e</sup>, E.I. Zacharaki<sup>f</sup>, C. Chargari<sup>a,b,g,h</sup>,  
 A. Schernberg<sup>a,b</sup>, A.S. Dirand<sup>a</sup>, A. Alexis<sup>a</sup>, N. Paragios<sup>d,h</sup>, É. Deutsch<sup>a,b,i</sup>, C. Ferté<sup>a,j</sup>,  
 C. Robert<sup>a,b,e,i</sup>

<sup>a</sup> Inserm U1030, Radiomics team, Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

<sup>b</sup> Département de radiothérapie, université Paris-Sud Paris-Saclay, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

<sup>c</sup> Département de médecine nucléaire, Gustave-Roussy, université Paris-Sud Paris-Saclay, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

<sup>d</sup> Inserm U1015, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

<sup>e</sup> Département de physique médicale, université Paris-Sud Paris-Saclay, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

<sup>f</sup> TheraPanacea, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

<sup>g</sup> Institut de recherche biomédicale des armées, D19, 91220 Brétigny-sur-Orge, France

<sup>h</sup> Service de santé des armées, école du Val-de-Grâce, 1, place Alphonse-Laveran, 75005 Paris, France

<sup>i</sup> Faculté de médecine, université Paris-Sud Paris-Saclay, 63, rue Gabriel-Péri, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>j</sup> Département de cancérologie ORL, université Paris-Sud Paris-Saclay, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

### INFO ARTICLE

#### Mots clés :

Radiomique

Immunologie

Oncologie

Imagerie médicale computationnelle

### RÉSUMÉ

L'arrivée de l'immunothérapie a profondément modifié la prise en charge de multiples cancers, permettant des réponses tumorales jusqu'alors inespérées, même si une majorité des cancers ne répondent pas à ces nouveaux traitements. L'identification de biomarqueurs permettant de cibler les cancers répondeurs est un enjeu majeur. L'imagerie médicale computationnelle (ou radiomique) est une discipline récente et extrêmement prometteuse. Elle consiste en l'analyse informatique d'images médicales et les traduit en données quantitatives complexes. Ces données de haute dimension permettent une caractérisation et une analyse plus en profondeur du phénotype tumoral. L'imagerie médicale computationnelle présente l'avantage d'être non invasive, de pouvoir évaluer la maladie tumorale dans sa globalité, et de pouvoir être répétée dans le temps pour suivre l'évolution tumorale au cours du temps. L'imagerie médicale computationnelle a pour objectif final de déterminer des biomarqueurs d'imagerie apportant une aide à la décision médicale et permettant aussi de mieux comprendre la biologie du cancer. Cette revue développe le processus de l'analyse en imagerie computationnelle et présente le potentiel de son utilisation en immuno-oncologie.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

The arrival of immunotherapy has profoundly changed the management of multiple cancers, obtaining unexpected tumour responses. However, until now, the majority of patients do not respond to these new treatments. The identification of biomarkers to determine precociously responding patients is a major challenge. Computational medical imaging (also known as radiomics) is a promising and rapidly growing discipline. This new approach consists in the analysis of high-dimensional data extracted from medical imaging, to further describe tumour phenotypes. This approach has the advantages of being non-invasive, capable of evaluating the tumour and its microenvironment in their entirety, thus characterising spatial heterogeneity, and being easily repeatable over time. The end goal of radiomics is to determine

#### Keywords:

Radiomics

Immunology

Oncology

Computational medical imaging

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [roger.sun@gustaveroussy.fr](mailto:roger.sun@gustaveroussy.fr) (R. Sun).

<sup>1</sup> Lauréat de la bourse Maurice-Tubiana 2016.

imaging biomarkers as decision support tools for clinical practice and to facilitate better understanding of cancer biology, allowing the assessment of the changes throughout the evolution of the disease and the therapeutic sequence. This review will develop the process of computational imaging analysis and present its potential in immuno-oncology.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

L'imagerie médicale computationnelle (ou radiomique) est une discipline récente et extrêmement prometteuse [1,2]. Alors que l'analyse classique des examens d'imagerie standard, tels que les scanographies par résonance magnétique (IRM) ou les tomographies par émission de positons (TEP), repose sur l'interprétation visuelle de caractéristiques simples – comme la taille de la tumeur, sa forme générale, la prise de contraste ou l'intensité du signal – cette nouvelle approche traite informatiquement ces examens d'imagerie et les traduit en données quantitatives complexes. Ces données de haute dimension permettent une caractérisation et une analyse plus en profondeur du phénotype tumoral [1,3,4]. L'hypothèse sous-jacente est que les données issues de ces examens reflètent l'architecture des tissus, mais aussi leur composition cellulaire et moléculaire. L'imagerie médicale computationnelle a pour objectif final de développer des biomarqueurs d'imagerie apportant une aide à la décision médicale et permettant aussi de mieux comprendre la biologie du cancer [5–7]. Cette approche présente plusieurs avantages :

- elle est non invasive ;
- elle évalue la tumeur et son microenvironnement dans sa globalité, caractérisant ainsi son hétérogénéité spatiale ;
- peut être répétée dans le temps, permettant d'appréhender les modifications tout au long de l'histoire de la maladie et de la séquence thérapeutique.

L'arrivée de l'immunothérapie a profondément modifié la prise en charge de multiples cancers tels que les mélanomes, les lymphomes, les cancers pulmonaires et rénaux, avec des résultats jusqu'alors inespérés : de 10 à 40 % de réponses tumorales objectives tous types confondus, et jusqu'à 60 % dans les mélanomes extrêmement évolués [8–15]. L'identification de biomarqueurs permettant de cibler les patients susceptibles de répondre à ces traitements est un enjeu majeur. Un des axes de recherche actuel est l'utilisation de l'imagerie médicale computationnelle comme prédicteur de l'infiltration tumorale lymphocytaire et ainsi de l'efficacité des immunothérapies.

L'objectif de cette revue est de présenter dans un premier temps les différentes étapes du processus de l'imagerie médicale computationnelle, puis, dans un second temps, les potentiels de son utilisation en immuno-oncologie.

## 2. Processus de l'analyse en imagerie médicale computationnelle

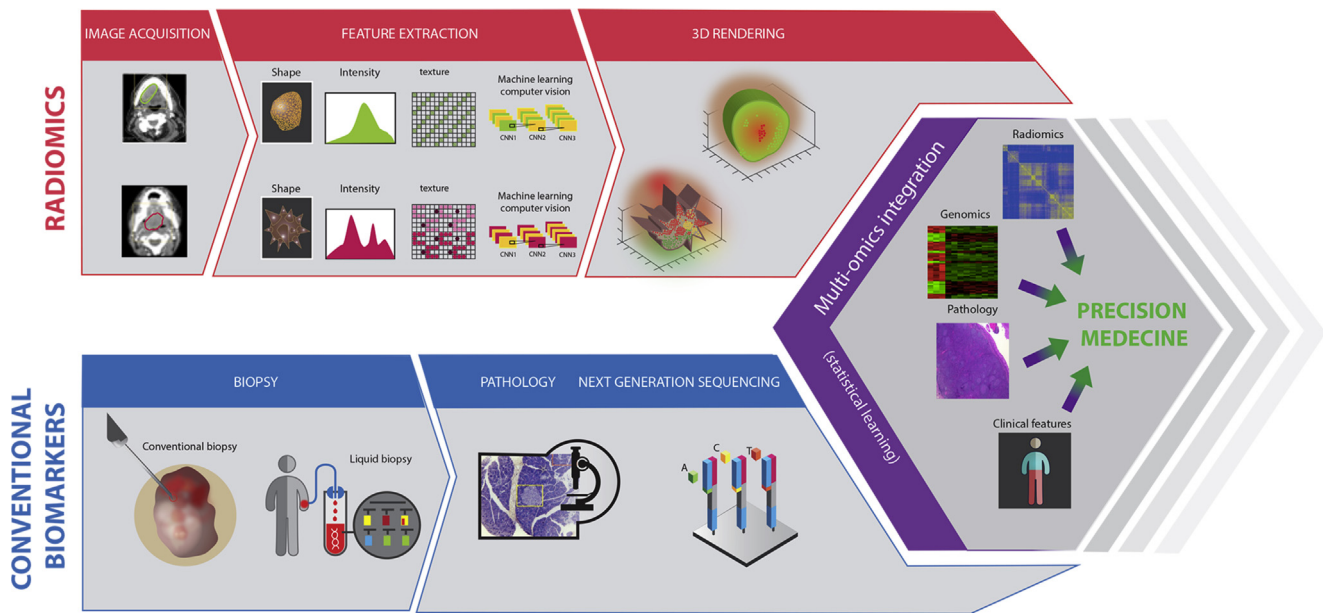
Le processus de l'analyse en imagerie médicale computationnelle consiste en plusieurs étapes distinctes : acquisition et segmentation d'images, extraction des caractéristiques, apprentissage statistique (Fig. 1).

### 2.1. Acquisition et segmentation d'images

L'imagerie médicale computationnelle analyse de façon quantitative la répartition des intensités du signal dans une région ou un volume d'intérêt, et peut s'appliquer à des modalités d'imageries différentes et/ou multiples, avec pour chacune des intérêts et des limites qu'il est nécessaire de prendre en compte. Tout d'abord, la résolution spatiale des images varie selon les modalités. Elle est égale à environ 1 mm pour la scanographie et l'IRM, et 5 mm pour la TEP. De ce fait, les régions d'intérêt trop petites (nodules infracentimétriques par exemple) peuvent ne pas fournir d'informations suffisantes pour une analyse computationnelle, alors que les régions d'intérêt trop volumineuses peuvent être affectées par l'hétérogénéité des tumeurs (comme dans le cadre de tumeurs avec un centre nécrotique). Les mouvements du patient et de sa respiration pendant l'acquisition affectent également la qualité des images reconstruites, particulièrement sur une TEP qui dure plusieurs minutes, alors qu'une scanographie est généralement acquise en quelques secondes. Ainsi, pour la TEP, l'acquisition représente un signal moyenné sur l'ensemble des positions de la tumeur, contre un seul temps pour la scanographie. Finalement, pour une même modalité d'examen, les différents paramètres d'acquisition et de reconstruction peuvent varier considérablement, ce qui peut être à l'origine de variations de signal non dues aux effets biologiques étudiés [16–18]. Ce dernier point est important à prendre en compte, en particulier lors d'études de cohortes rétrospectives. Sans protocole de standardisation des données, les études actuelles sont en effet souvent restreintes à de faibles nombres de patients pour lesquels des données homogènes ont été acquises. Une autre option consiste à considérer de très larges cohortes, moins sensibles aux variations liées aux paramètres d'acquisition et de reconstruction.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour définir les régions d'intérêt à analyser. Les méthodes de segmentation automatique sont préférables pour la précision et la reproductibilité. Il a été prouvé que les variabilités entre les observateur et pour un même observateur sont plus faibles grâce aux outils de segmentation automatique par rapport aux méthodes de délimitation semi-automatique ou manuelle [18–21]. Cependant, le recours à la délimitation semi-automatique est le plus souvent nécessaire, car les méthodes automatisées ne sont utilisables que s'il existe de fortes différences de signal entre la lésion et le fond (tumeurs pulmonaires en scanographie et TEP par exemple, et éventuellement dans certaines séquences d'IRM). Ainsi, en particulier pour les tumeurs situées au sein de structures saines relativement homogènes, la relecture par un médecin expérimenté est nécessaire pour la correction manuelle des contours prédéfinis par ordinateur. La reproductibilité de la segmentation est importante afin de diminuer une source de variabilité des caractéristiques radiomiques extraites, bien qu'il soit surtout important que ces caractéristiques extraites ne soient pas dépendantes de la variabilité à la segmentation [22].

Il existe plusieurs plateformes libres permettant de réaliser des contours automatiques et semi-automatiques, comme 3DSlicer (algorithme Growcut) [23]. Les contours générés peuvent être sau- vés sous différents formats pour leur analyse. Le DICOM-RTSTRUCT (*Digital imaging and communications in medicine*) est un format



**Fig. 1.** Processus de l'analyse d'imagerie computationnelle (*radiomics*) : acquisition de l'image et segmentation, extraction des caractéristiques d'imagerie ou indice, et apprentissage statistique. L'analyse des données intègre les données de la clinique, de l'anatomopathologie, de la génomique en vue d'une médecine de précision. Reproduite avec l'autorisation de Limkin et al. [1].

simple et courant pour le transfert des données en radiothérapie, et contient des informations sur les images et les régions d'intérêt [24]. D'autres formats, tels que Analyze ou Nifti, sont également utilisés [25,26].

## 2.2. Extraction des caractéristiques d'imagerie (ou indice)

### 2.2.1. Prétraitement des images

Les données brutes d'imagerie nécessitent un traitement préalable pour diminuer l'effet du bruit. Une étape facultative consiste à filtrer le signal contenu dans la région d'intérêt pour obtenir des images caractérisées par des résolutions spatiales différentes (lissage des images par filtres gaussiens par exemple), potentiellement utiles pour des analyses ultérieures [27]. Une autre étape consiste en la discrétisation ou le ré-échantillonnage des intensités du signal pour le calcul des indices de second ordre. Il s'agit de diviser les valeurs continues potentiellement affectées aux voxels en plusieurs intervalles appelés *bins* [28,29]. Cette discrétisation peut être soit absolue (taille de *bins* fixe – par exemple, 10 unités Hounsfield [UH] pour une scanographie), soit relative (nombre de *bins* fixe pour une même étude mais dont la taille varie en fonction des valeurs minimale et maximale prises par la tumeur). Le choix de la méthode est crucial car les indices extraits varient en conséquence [22,30]. Plusieurs études ont montré qu'une discrétisation absolue permet d'extraire des indices plus reproductibles et avait un potentiel discriminant plus important pour la caractérisation des tissus, avec l'avantage de ne pas dépendre du volume [28,29,31].

### 2.2.2. Caractéristiques d'imagerie computationnelle (ou indices *radiomiques*)

Les caractéristiques sont classiquement divisées en plusieurs catégories :

- les indices quantitatifs de forme, relatifs à la taille, la forme, le volume et la surface de la tumeur ;
- les indices de premier ordre (ou index d'histogramme), étudiant la distribution des valeurs des voxels sans considérer les relations spatiales (par exemple : moyenne, médiane, minimum, maximum, kurtosis, asymétrie, entropie, etc.) [32] ;

- les indices de second ordre (ou indice de texture), caractérisant les relations spatiales entre les voxels, principalement calculés à partir des matrices décrites par Haralick et al. [33] (par exemple : matrice de co-occurrence [*gray-level co-occurrence matrix*, GLCM], matrice des longueurs des séries homogènes (*gray-level run length matrix*, GLRLM) [34], matrice des longueurs des zones homogènes (*gray-level size zone matrix*, GLZLM) [35], matrice de différence de niveaux de gris (*neighborhood gray-level different matrix*, NGLDM) [36].

Des transformées de Fourier et des filtres linéaires comme le filtre de Gabor peuvent être utilisés à la fois dans l'étape de prétraitement et pour l'extraction de caractéristiques spatiales ou fréquentielles [37,38]. Les caractéristiques extraites peuvent être globales (une valeur pour l'ensemble de la région d'intérêt) ou locales (une valeur par parcelle de la zone tumorale).

## 2.3. Apprentissage statistique

### 2.3.1. Implications de la haute dimension des variables *radiomiques*

L'imagerie médicale computationnelle intègre actuellement classiquement environ 50 à 500 caractéristiques quantitatives par patient [3,39], et certaines études vont jusqu'à 5000 caractéristiques [40]. Leur nombre devrait encore augmenter, alors que le nombre d'examen analysés est souvent largement inférieur. Cette situation de « malédiction de la dimension », classique dans le domaine des *omics* (génomique, protéomique, etc.), conduit à une probabilité forte d'obtenir des résultats faussement positifs [41–43]. Les ajustements pour les comparaisons multiples (correction de Bonferroni [44]) et le contrôle du taux de fausses découvertes (Benjamini-Hochberg [45]) sont des méthodes couramment utilisées pour en tenir compte. Le nombre important de variables entraîne aussi un risque de sur-apprentissage, se traduisant par un modèle parfait sur les données d'apprentissage mais sans aucune capacité de généralisation sur d'autres jeux de données. Ce risque peut être estimé par des méthodes de validation croisée pour l'apprentissage, et contrôlé par les méthodes de réduction de dimension [46]. À noter que l'utilisation de bases de

données *test–retest*, où deux acquisitions par patient sont réalisées à quelques minutes d'intervalle, peut permettre d'éliminer dans un premier temps les indices qui se révèlent peu robustes dans le temps [19,47].

### 2.3.2. Méthodes de réduction de dimension

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

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

- approches « filtres » : la sélection des variables est réalisée dans une première étape de prétraitement des données, indépendamment de la méthode d'apprentissage envisagée (par exemple, *minimum redundancy maximum relevance [mRMR]* [48], *ReliefF* [49]) ;
- approche « wrapper » : la sélection des variables est aussi réalisée dans une première étape de prétraitement des données, mais le score de performance des variables est optimisé pour l'algorithme d'apprentissage spécifiquement envisagé qui va par exemple chercher un compromis entre le nombre de variables éliminées et le taux de réussite de classification sur un sous-ensemble test. Ainsi les variables sont spécifiquement sélectionnées pour une méthode d'apprentissage, et pourraient être différentes si une autre méthode d'apprentissage était choisie [50] ;
- approches « intégrées » : la sélection des variables et l'algorithme d'apprentissage sont combinés en un seul problème mathématique (par exemple, régression linéaires régularisées Ridge, Lasso, ElasticNet [51]).

La deuxième catégorie de réduction de dimension utilise toute l'information de la base de données initiale pour la compresser et produire de nouvelles caractéristiques projetées dans un espace de dimensions plus petites, mais qui ne sont pas interprétables en tant que tel (par exemple : méthodes linéaires : analyse en composantes principales, analyse discriminante linéaire de Fisher [52] ; méthodes non linéaires : Isomap [53], plongement localement linéaire – *local linear embedded* (LLE) [54] ; réseaux de neurones autoencodeurs [55], etc.).

### 2.3.3. Apprentissage statistique supervisé et non supervisé

Les approches d'apprentissage statistiques les plus fréquentes sont les méthodes d'apprentissage supervisées. L'algorithme cherche à prédire une variable explicite dite variable de sortie (variable catégorielle pour les tâches de classification : bénin contre malin, ou continue pour les tâches de régression : survie par exemple) à partir de variables d'entrées. Il est entraîné sur un premier jeu de données (*training set*), et évalué sur un second (*validation set*) qui doit être indépendant du premier [56]. Des méthodes de partition du jeu de données initial ou de validation croisées sont souvent utilisées lorsqu'une cohorte indépendante n'est pas disponible, mais l'interprétation des résultats doit être très prudente [57]. Les modèles de régression, les forêts aléatoires, les machines à vecteurs de support (*support vector machine* [SVM]) et plus récemment les réseaux de neurones profonds, semblent prometteurs dans le domaine de l'imagerie médicale computationnelle [46,58–66].

Les méthodes non supervisées n'utilisent pas de variable de sortie prédéfinie. Brièvement, leur objectif est de modéliser la structure sous-jacente des données pour en apprendre plus d'information. Il n'y a pas de « bonne réponse » sur laquelle entraîner

le modèle. Ce sont les méthodes de partition de données (*clustering*), et les méthodes d'apprentissage des règles d'associations [67].

### 2.3.4. Focus sur l'apprentissage en profondeur (deep learning)

L'apprentissage profond fait référence à des méthodes avancées d'apprentissage statistique organisées en plusieurs couches, pour extraire des représentations des données sur de multiples niveaux, et dont les couches ne sont pas prédéfinies par l'utilisateur mais apprises directement depuis les données par l'algorithme, mimant ainsi le fonctionnement neuronal humain [68]. Ces méthodes récentes se sont montrées prometteuses dans chacune des étapes de l'apprentissage précédemment décrites.

Dans le domaine de l'imagerie médicale computationnelle, des méthodes de réseaux de neurones convolutifs profonds (CNN) ou d'autoencodeurs se sont révélées performantes pour l'apprentissage hiérarchique non supervisé de caractéristiques d'imagerie de plus en plus complexes directement à partir de données brutes de l'image, permettant ainsi de « découvrir » les caractéristiques pertinentes, au lieu d'extraire des caractéristiques définies a priori par l'utilisateur [69,70]. Une sélection de variables peut être réalisée de façon intégrée avec l'apprentissage des caractéristiques, et ce, à la fois sur les données brutes et sur les caractéristiques apprises [69–71]. De même, la classification supervisée peut aussi s'intégrer dans une même architecture avec les deux précédentes étapes pour optimiser et automatiser le processus [70,72]. Des études ont comparé les méthodes d'imagerie computationnelle « classiques » en plusieurs étapes, avec les méthodes d'apprentissage profond, et ont montré un meilleur pouvoir de classification et de prédiction de la mortalité avec les méthodes d'apprentissage en profondeur dans le cas de nodules pulmonaires ou de mammographies de dépistage du cancer du sein [70,72].

## 3. Potentiel en immuno-oncologie

La place de l'immuno-édition parmi les processus clés de l'oncogénèse est maintenant bien établie [73]. L'identification de signaux d'inactivation des lymphocytes T effecteurs comme PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) a permis le développement de nouveaux traitements d'immunothérapie, et en particulier les anti-PD-1/PD-L1, révolutionnant le monde de l'oncologie [74–76]. Malgré l'existence de réponses spectaculaires et de longs répondeurs chez des patients en stade très avancés, celles-ci ne représentent que 10 à 40 % des patients, soulignant la nécessité d'obtenir de nouveaux biomarqueurs [13,77]. Par ailleurs, plusieurs études cliniques ont montré que le profil de l'infiltration immunitaire tumorale et péritumorale préexistante est corrélé avec la réponse du patient à ces traitements [13,78–81]. En particulier, le phénotype immun-inflammatoire, caractérisé par la présence de cellules T-CD4 et CD8 dans le parenchyme tumoral est associée à une meilleure réponse clinique [78,82,83], que ce soient dans les mélanomes, les cancers ovariens, les cancers colorectaux, ou ceux de la tête et du cou [84–89]. À l'inverse, le phénotype immun-désert, caractérisé par une pénurie de cellules T dans le stroma et le parenchyme de la tumeur suggère l'absence d'immunité antitumorale préexistante et répond rarement aux traitements anti-PD-L1/PD-1 [78,90,91]. Ainsi, l'évaluation de l'infiltrat immunitaire tumoral par imagerie médicale computationnelle semble être une piste prometteuse pour la recherche de nouveaux marqueurs d'efficacité de ces immunothérapies. Les données publiées à ce jour sont rares, mais plusieurs abstracts présentés lors de congrès internationaux témoignent de l'engouement de la recherche dans ce domaine.



Orooji et al. ont analysé les scanographies de 17 patients atteints de cancers bronchopulmonaires non à petites cellules, lobectomisés, pour qui une infiltration lymphocytaire tumorale (évaluée par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine) était considérée comme absente ou élevée [92]. Le *training set* était constitué de 12 patients, et 669 caractéristiques de texture et de formes étaient évaluées par analyse discriminante linéaire en vue de prédire l'infiltration lymphocytaire. Leur méthode a permis de classer correctement l'infiltration lymphocytaire de quatre des cinq patients du *set* de validation. Cependant, l'absence des détails de leur méthode d'apprentissage et le faible nombre de patients nécessitent de rester prudent dans l'interprétation des résultats [92]. Tang et al. ont développé une signature radiomique dans les cancers bronchiques non à petites cellules, prenant en compte la classification immunologique des tumeurs selon Teng et al. [93,94]. Les patients étaient regroupés selon l'infiltration lymphocytaire tumorale (ILT) et l'expression de PD-L1 de leur tumeur, en quatre groupes : PDL1<sup>haut</sup>ILT<sup>haut</sup> (Gp1), PDL1<sup>bas</sup>ILT<sup>bas</sup> (Gp2), PDL1<sup>haut</sup>ILT<sup>bas</sup> (Gp3), PDL1<sup>bas</sup>ILT<sup>haut</sup> (Gp4). À partir de scanographies avec injection de produit de contraste, 490 indices ont été extraits. Après sélection des variables, l'apprentissage a été réalisé sur 114 patients et validé sur une cohorte indépendante de 179 patients. La signature finale comportait quatre indices robustes : moyenne globale, écart-type et uniformité des intensités, et homogénéité de la matrice de co-occurrence. Ce modèle était significativement associé à la survie en analyse multifactorielle dans les deux cohortes, après ajustement sur le stade et le traitement adjuvant. Les auteurs poursuivent actuellement leur recherche en évaluant l'application du modèle pour sélectionner les patients à une radiothérapie combinée associée à de l'immunothérapie [93]. Dans une autre étude, Prawira et al. ont analysé les scanographies de 15 patients atteints de cancers de la tête et du cou, inclus prospectivement dans des essais de phase 1 d'immunothérapie (anti-PD-L1 :  $n=8$ , et anti-CTLA-4 :  $n=7$ ). Quarante-deux lésions ont été délinéées manuellement, mais trente-trois ont été retenues pour analyse (lésions exclues pour données cliniques prématurées) [95]. Avec 20 lésions répondeuses, et 11 non-répondeuses sur la première scanographie d'évaluation, un modèle d'apprentissage par machine à vecteurs de support a été entraîné par validation croisée, et a montré une prédiction de 79 % (sensibilité 65,1 %, spécificité 88 %,  $p=0,029$ ) avec une aire sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) de 0,75 lorsque le modèle était entraîné sur la première scanographie d'évaluation, mais une prédiction de 70,8 % (sensibilité 37,9 %, spécificité 91,5 %,  $p=0,16$ ) avec une aire sous la courbe ROC de 0,60 lorsqu'il était entraîné sur la scanographie de référence prétraitement [95]. Les indices radiomiques utilisés ne sont pas décrits, et il n'y a pas de véritable cohorte de validation indépendante, mais le recrutement est toujours en cours afin d'améliorer leur modèle.

#### 4. Conclusion

L'imagerie médicale computationnelle est une discipline particulièrement émergente en oncologie, bénéficiant de la masse importante de données d'imagerie réalisées pour le diagnostic et le suivi des patients. En France, en 2014, 5 millions de scanographies (+24,8 % par rapport à 2008), 3,6 millions d'IRM (+79 % par rapport à 2008) et 0,8 millions de scintigraphies (+37,5 % par rapport à 2008) ont ainsi été réalisées [96]. En outre, le partage d'examen d'imagerie annotés dans des portails publics, comme le *The Cancer Imaging Archive* (TCIA) devrait permettre d'accélérer la recherche et d'améliorer les modèles d'apprentissage [97].

Cependant, même si les premiers résultats sont très encourageants, les défis restent la standardisation des acquisitions d'imagerie [98], et la validation des signatures radiomiques à grande échelle avant de pouvoir mettre en place cette technique

en pratique. Des recommandations pour la standardisation des pratiques, la validation et la communication des résultats, et le partage des données ont ainsi été émises afin de garantir une recherche scientifique de qualité et permettre une transposition efficace en clinique des biomarqueurs d'imagerie, et à terme, d'améliorer la prise en charge des patients [99].

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Remerciements

Ce travail s'intègre dans le cadre d'une année de recherche en M2 grâce au soutien financier de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), du Syndicat national des radiothérapeutes oncologues (SNRO) et de la Société française des jeunes radiothérapeutes oncologues (SFJRO) via la bourse Maurice-Tubiana.

#### Références

- [1] Limkin EJ, Sun R, Dercle L, Zacharakis EI, Robert C, Reuzé S, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. *Ann Oncol* 2017;28:1191–206.
- [2] Bourcier C, Colinge J, Aillères N, Fenoglio P, Brengues M, Pèlerin A, et al. Définition et applications cliniques des radiomics. *Cancer Radiother* 2015;19:532–7.
- [3] Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 2014;5:4006, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5006>.
- [4] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2015;151:169, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015151169>.
- [5] O'Connor JPB, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker GJM, Jackson A. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2015;21:249–57, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0990>.
- [6] Reuzé S, Orlhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from (<sup>18</sup>F)-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget* 2017;8:43169–79, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.17856>.
- [7] Sun R, Orlhac F, Robert C, Reuzé S, Schernberg A, Buvat I, et al. In regard to Mattonen et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1544.
- [8] 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* 2015;372:320–30, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.
- [9] Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:4311–8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4802>.
- [10] Ansell SM. Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1574–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.005>.
- [11] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
- [12] 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* 2015;373:1803–13, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>.
- [13] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541:321–30, <http://dx.doi.org/10.1038/nature21349>.
- [14] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006–17, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414428>.
- [15] Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:31–41, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30624-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30624-6).
- [16] Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM, Boone JM. The essential physics of medical imaging. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [17] Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol* 2010;49:1012–6, <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2010.498437>.

- [18] Zhao B, Tan Y, Tsai W-Y, Qi J, Xie C, Lu L, et al. Reproducibility of radio-mics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep* 2016;6:23428, <http://dx.doi.org/10.1038/srep23428>.
- [19] Balagurunathan Y, Kumar V, Gu Y, Kim J, Wang H, Liu Y, et al. Test–retest reproducibility analysis of lung CT image features. *J Digit Imaging* 2014;27:805–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s10278-014-9716-x>.
- [20] Parmar C, Rios Velazquez E, Leijenaar R, Jermoumi M, Carvalho S, Mak RH, et al. Robust radiomics feature quantification using semiautomatic volumetric segmentation. *Plos One* 2014;9:e102107, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0102107>.
- [21] Rios Velazquez E, Aerts HJWL, Gu Y, Goldgof DB, De Ruyscher D, Dekker A, et al. A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen. *Radiol Oncol* 2012;105:167–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.09.023>.
- [22] Orlhac F, Soussan M, Maisonneuve J-A, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor texture analysis in (<sup>18</sup>F)-FDG PET: relationships between texture parameters, histogram indices, standardized uptake values, metabolic volumes, and total lesion glycolysis. *J Nucl Med* 2014;55:414–22, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.113.129858>.
- [23] Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, Mak RH, van Baardwijk A, Fennessy FM, et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-slicer. *Sci Rep* 2013;3:3529, <http://dx.doi.org/10.1038/srep03529>.
- [24] Gorthi S, Bach Cuadra M, Thiran J-P. Exporting contours to DICOM-RT structure set. *Insight J* 2009;2009:1–18 <http://hdl.handle.net/1926/1521>.
- [25] Brett M, Rorden C. The analyze data format (MRC CBU Imaging Wiki). Cambridge: MRC Cognition and Brain Sciences Unit; 1999 [Consultable en ligne à l'adresse : <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/FormatAnalyze>, accès le 16 janvier 2017].
- [26] Jenkinson M. NIFTI-1 data format (Neuroimaging informatics technology initiative). Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 2007 [Consultable en ligne à l'adresse : <http://nifti.nimh.nih.gov/nifti-1>, accès le 5 septembre 2016].
- [27] Wells WM. Efficient synthesis of gaussian filters by cascaded uniform filters. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1986;8:234–9.
- [28] Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJC, Troost EGC, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep* 2015;5:11075, <http://dx.doi.org/10.1038/srep11075>.
- [29] Orlhac F, Soussan M, Chouahnia K, Martinod E, Buvat I. (<sup>18</sup>F)-FDG PET-derived textural indices reflect tissue-specific uptake pattern in non-small cell lung cancer. *Plos One* 2015;10:e0145063, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0145063>.
- [30] Brooks FJ, Grigsby PW. The effect of small tumor volumes on studies of intratumoral heterogeneity of tracer uptake. *J Nucl Med* 2014;55:37–42, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.112.116715>.
- [31] van Velden FHP, Kramer GM, Frings V, Nissen IA, Mulder ER, de Langen AJ, et al. Repeatability of radiomic features in non-small-cell lung cancer (<sup>18</sup>F)-FDG-PET/CT studies: impact of reconstruction and delineation. *Mol Imaging Biol* 2016;18:788–95, <http://dx.doi.org/10.1007/s11307-016-0940-2>.
- [32] El Naqa I, Grigsby PW, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recogn* 2009;42:1162–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.patcog.2008.08.011>.
- [33] Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 1973;SMC-3:610–21, <http://dx.doi.org/10.1109/TSMC.1973.4309314>.
- [34] Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Comput Graph Image Proc* 1975;4:172–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-664X\(75\)80008-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-664X(75)80008-6).
- [35] Thibault G, Angulo J, Meyer F. Advanced statistical matrices for texture characterization: application to cell classification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014;61:630–7, <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2013.2284600>.
- [36] Sun C, Wee WG. Neighboring gray level dependence matrix for texture classification. *Comput Vis Graph Image Process* 1983;23:341–52, [http://dx.doi.org/10.1016/0734-189X\(83\)90032-4](http://dx.doi.org/10.1016/0734-189X(83)90032-4).
- [37] Narang S, Lehrer M, Yang D, Lee J, Rao A. Radiomics in glioblastoma: current status, challenges and potential opportunities. *Transl Cancer Res* 2016;5:383–97, <http://dx.doi.org/10.21037/8806>.
- [38] Zheng Y, Englander S, Baloch S, Zacharaki EI, Fan Y, Schnall MD, et al. STEP: spatiotemporal enhancement pattern for MR-based breast tumor diagnosis. *Med Phys* 2009;36:3192–204, <http://dx.doi.org/10.1118/1.3151811>.
- [39] Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, Rios Velazquez E, Leijenaar RTH, Hermann G, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 2015;114:345–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.02.015>.
- [40] Kickingeder P, Götz M, Muschelli J, Wick A, Neuberger U, Shinohara RT, et al. Large-scale radiomic profiling of recurrent glioblastoma identifies an imaging predictor for stratifying anti-angiogenic treatment response. *Clin Cancer Res* 2016;22:5765–71, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0702>.
- [41] Bellman R. Adaptive control processes: a guided tour. Princeton: Princeton University Press; 1961.
- [42] Clarke R, Ransom HW, Wang A, Xuan J, Liu MC, Gehan EA, et al. The properties of high-dimensional data spaces: implications for exploring gene and protein expression data. *Nat Rev Cancer* 2008;8:37–49, <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2294>.
- [43] Ferte C, Trister AD, Huang E, Bot BM, Guinney J, Commo F, et al. Impact of bioinformatic procedures in the development and translation of high-throughput molecular classifiers in oncology. *Clin Cancer Res* 2013;19:4315–25, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3937>.
- [44] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 1979;6:65–70.
- [45] Hochberg Y, Benjamini Y. More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med* 1990;9:811–8.
- [46] Parmar C, Grossmann P, Bussink J, Lambin P, Aerts HJWL. Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Sci Rep* 2015;5:13087, <http://dx.doi.org/10.1038/srep13087>.
- [47] Armato SG, Meyer CR, Mcnitt-Gray MF, McLennan G, Reeves AP, Croft BY, et al. The Reference Image Database to Evaluate Response to therapy in lung cancer (RIDER) project: a resource for the development of change-analysis software. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:448–56, <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2008.161>.
- [48] Peng H, Long F, Ding C. Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 2005;27:1226–38, <http://dx.doi.org/10.1109/TPAMI.2005.159>.
- [49] Kononenko I. Estimating attributes: analysis and extensions of the RELIEF. Berlin, Heidelberg: Springer; 1994. p. 171–82, [http://dx.doi.org/10.1007/3-540-57868-4\\_57](http://dx.doi.org/10.1007/3-540-57868-4_57).
- [50] Kohavi R, John GH. Wrappers for feature subset selection. *Artif Intell* 1997;97:273–324, [http://dx.doi.org/10.1016/S0004-3702\(97\)00043-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0004-3702(97)00043-X).
- [51] Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol* 2005;67:301–20.
- [52] Fisher RA. The use of multiple measurements in taxonomic problems. *Ann Eugen* 1936;7:179–88, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-1809.1936.tb02137.x>.
- [53] Tenenbaum JB, de Silva V, Langford JC. A global geometric framework for nonlinear dimensionality reduction. *Science* 2000;290:2319–23, <http://dx.doi.org/10.1126/science.290.5500.2319>.
- [54] Roweis ST, Saul LK. Nonlinear dimensionality reduction by locally linear embedding. *Science* 2000;290:2323–6, <http://dx.doi.org/10.1126/science.290.5500.2323>.
- [55] Hinton GE. Reducing the dimensionality of data with neural networks. *Science* 2006;313:504–7, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1127647>.
- [56] Paragios N, Duncan J, Ayache N. Handbook of biomedical imaging. Methodologies and clinical. New York: Springer Science + Business Media; 2015.
- [57] Shao J. Linear model selection by cross-validation. *J Am Stat Assoc* 1993;88:486–94, <http://dx.doi.org/10.1080/01621459.1993.10476299>.
- [58] Kumar D, Shafiee MJ, Chung AG, Khalvati F, Haider MA, Wong A. Discovery radiomics for computed tomography cancer detection; 2015 [ArXiv150900117 Cs. eprint arXiv:1509.00117. <https://arxiv.org/abs/1509.00117>].
- [59] Hawkins S, Wang H, Liu Y, Garcia A, Stringfield O, Krewer H, et al. Predicting malignant nodules from screening CT scans. *J Thorac Oncol* 2016;11(12):2120–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2016.07.002>.
- [60] Shen W, Zhou M, Yang F, Yang C, Tian J. Multiscale convolutional neural networks for lung nodule classification. *Inf Proc Med Imaging* 2015;24:588–99.
- [61] Zacharaki EI, Morita N, Bhatt P, O'Rourke DM, Melhem ER, Davatzikos C. Survival analysis of patients with high-grade gliomas based on data mining of imaging variables. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:1065, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2939>.
- [62] Zacharaki EI, Kanas VG, Davatzikos C. Investigating machine learning techniques for MRI-based classification of brain neoplasms. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2011;6:821–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s11548-011-0559-3>.
- [63] Liu Y, Balagurunathan Y, Atwater T, Antic S, Li Q, Walker RC, et al. Radiological image traits predictive of cancer status in pulmonary nodules. *Clin Cancer Res* 2017 15;23:1442–9, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3102>.
- [64] Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, Soo Yoo D, Wolf R, Melhem ER, et al. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med* 2009;62:1609–18, <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.22147>.
- [65] Wang J, Liu X, Dong D, Song J, Xu M, Zang Y, et al. Prediction of malignant and benign of lung tumor using a quantitative radiomic method. *Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2016;2016:1272–5, <http://dx.doi.org/10.1109/EMBC.2016.7590938>.
- [66] Nie K, Shi L, Chen Q, Hu X, Jabbour S, Yue N, et al. Rectal cancer: assessment of neoadjuvant chemoradiation outcome based on radiomics of multiparametric MRI. *Clin Cancer Res* 2016;22(21):5256–64, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2997>.
- [67] Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. Unsupervised learning. In: Hastie T, Tibshirani R, Friedman J, editors. The elements of statistical learning. New York: Springer Science + Business Media; 2009. p. 485–585.
- [68] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521:436–44, <http://dx.doi.org/10.1038/nature14539>.
- [69] Zhang Q, Xiao Y, Dai W, Suo J, Wang C, Shi J, et al. Deep learning based classification of breast tumors with shear-wave elastography. *Ultrasonics* 2016;72:150–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultras.2016.08.004>.

- [70] Cheng J-Z, Ni D, Chou Y-H, Qin J, Tiu C-M, Chang Y-C, et al. Computer-aided diagnosis with deep learning architecture: applications to breast lesions in US images and pulmonary nodules in CT scans. *Sci Rep* 2016;6:24454, <http://dx.doi.org/10.1038/srep24454>.
- [71] Sohn K, Zhou G, Lee C, Lee H. Learning and selecting features jointly with pointwise gated Boltzmann machines. *JMLR W&CP* 2013;28:217–25 [Disponible en ligne à l'adresse : <http://web.eecs.umich.edu/~honglak/icml2013.pgbm.pdf>].
- [72] Carneiro G, Oakden-Rayner L, Bradley AP, Nascimento J, Palmer L. Automated 5-year mortality prediction using deep learning and radiomics features from chest computed tomography. In: 2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017). Melbourne, VIC: IEEE; 2017. p. 130–4, <http://dx.doi.org/10.1109/ISBI.2017.7950485>.
- [73] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [74] Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science* 2013;342:1432–3, <http://dx.doi.org/10.1126/science.342.6165.1432>.
- [75] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122–33, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302369>.
- [76] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
- [77] Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med* 2016;8, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7118>, 328rv4.
- [78] Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–7.
- [79] Kim JM, Chen DS. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann Oncol* 2016;27:1492–504, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw217>.
- [80] Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskova S, et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 Therapy in metastatic melanoma. *Cell* 2016;165:35–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.065>.
- [81] Ribas A, Shin DS, Zaretsky J, Frederiksen J, Cornish A, Avramis E, et al. PD-1 blockade expands intratumoral memory T cells. *Cancer Immunol Res* 2016;4:194–203, <http://dx.doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0210>.
- [82] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568–71, <http://dx.doi.org/10.1038/nature13954>.
- [83] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909–20, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).
- [84] Clemente CG, Mihm MC, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996;77:1303–10 [doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:73.0.CO;2-5].
- [85] Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F, et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18538–43, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0509182102>.
- [86] Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2654–66, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051424>.
- [87] Ogino T, Shigyo H, Ishii H, Katayama A, Miyokawa N, Harabuchi Y, et al. HLA class I antigen down-regulation in primary laryngeal squamous cell carcinoma lesions as a poor prognostic marker. *Cancer Res* 2006;66:9281–9, <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0488>.
- [88] Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, Seitz O, Weiss C, Rödel F, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2014;110:501–9, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.640>.
- [89] Wansom D, Light E, Thomas D, Worden F, Prince M, Urba S, et al. Infiltrating lymphocytes and human papillomavirus-16 associated oropharynx cancer. *Laryngoscope* 2012;122:121–7, <http://dx.doi.org/10.1002/lary.22133>.
- [90] Gajewski TF, Woo S-R, Zha Y, Spaapen R, Zheng Y, Corrales L, et al. Cancer immunotherapy strategies based on overcoming barriers within the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol* 2013;25:268–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2013.02.009>.
- [91] Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin Cancer Res* 2016;22:1865–74, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1507>.
- [92] Orooji M, Rakshit S, Beig N, Madabhushi A, Velcheti V. Computerized textural analysis of lung CT to enable quantification of tumor infiltrating lymphocytes in NSCLC. *J Clin Oncol* 2016;34, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15-suppl.11584>, 11584–11584.
- [93] Tang C, Amer A, Hobbs B, Li X, Behrens C, Para Cuentas E, et al. Pathology-based non-small cell lung cancer radiomics signature describing the local tumor environment: discovery and validation. *Int J Radiat Oncol* 2016;96:S42–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.114>.
- [94] Teng MWL, Ngiew SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res* 2015;75:2139–45, <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0255>.
- [95] Prawira A, Dufort P, Halankar J, Paravasthu DM, Hansen A, Spreafico A, et al. Development of a predictive radiomics signature for response to immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (RM-SCCHN). *Ann Oncol* 2016;27:956PD, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw376.08>.
- [96] Anon. Document 13 : les équipements lourds d'imagerie. [HCAAM–document annexé au rapport « innovation et système de santé »]. Paris: Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie; 2016 [Disponible en ligne à l'adresse : [http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/document.13.-Les\\_equipements\\_lourds\\_d\\_imagerie.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/document.13.-Les_equipements_lourds_d_imagerie.pdf), accès le 8 juin 2017].
- [97] Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, et al. The cancer imaging archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging* 2013;26:1045–57, <http://dx.doi.org/10.1007/s10278-013-9622-7>.
- [98] Mackin D, Fave X, Zhang L, Fried D, Yang J, Taylor B, et al. Measuring computed tomography scanner variability of radiomics features. *Invest Radiol* 2015;50:757–65, <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000180>.
- [99] O'Connor JPB, Aboagye EO, Adams JE, Aerts HJWL, Barrington SF, Beer AJ, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:169–86, <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.162>.