

Intégration de données immunologiques longitudinales pour identifier les marqueurs associés à l'effet des immunothérapies dans le cancer du rein métastatique

Alicia Larive¹, Aude Desnoyer², Nathalie Chaput^{2,3}, Laurence Albiges⁴, Emilie Lanoy^{1,5}

¹Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, Gustave-Roussy, Villejuif, France;

²Gustave-Roussy, laboratoire d'Immunomonitoring en Oncologie, CNRS-UMS 3655, INSERM-US23, Gustave-Roussy, Villejuif, France;

³University Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry, Châtenay-Malabry, France.

⁴Département de médecine oncologique, Gustave-Roussy Cancer Campus, Villejuif ; Univ. Paris-Sud Paris-Saclay, Orsay.

⁵Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, INSERM, Villejuif, France;

Financement : ce projet a fait l'objet d'un stage de Master 2 Ingénierie mathématique pour les sciences du vivant de l'université Paris Descartes, stage financé par la ligue nationale contre le cancer, comité de l'Aisne et du Doubs.

Introduction

Les immunothérapies du cancer ciblant les immuno-checkpoints visent à optimiser l'action du système immunitaire des patients contre les cellules cancéreuses en levant les freins du système immunitaire. Toutefois, les patients ne réagissent pas tous de la même façon à ces immunothérapies en termes d'efficacité et de survenue de toxicité. Afin de personnaliser le traitement, il est nécessaire de disposer des marqueurs associés au devenir des patients sous immunothérapie. Dans une première étape, des travaux évaluent les associations entre les marqueurs immunologiques mesurés à l'initiation et sous immunothérapie et la survenue de toxicité ou la réponse (1).

Nous avons cherché à identifier les marqueurs d'immuno-monitoring mesurés sous immunothérapie anti-PD1 chez des patients atteints de cancer du rein métastatique qui prédisent la toxicité et l'efficacité.

Patients et méthodes

Dans l'essai de phase II Unicancer Nivoren évaluant l'effet du nivolumab, immunothérapie anti-PD1, des marqueurs issus de 3 panels différents ont été mesurés au cycle 1 (à l'instauration du traitement) et au cycle 3 (à 8 semaines). Deux critères de jugement binaires ont été considérés : survenue de toxicité de grade 3-4 due au traitement et survie sans échec au traitement ou décès à 6 mois.

Les données manquantes étaient imputées par imputation multiple Predictive Mean Matching grâce au package R 'mice' (2). Afin d'identifier des marqueurs associés à l'efficacité et la toxicité, des méthodes de classification supervisée telles que la méthode CART et ses extensions visant à améliorer la robustesse des résultats telles que les forêts aléatoires, le Bagging et le Boosting, ont été appliquées et évaluées par Brier Score. Pour chaque critère de jugement, les marqueurs les plus sélectionnés par chaque méthode (top 30) ont été décrits et comparés. Des analyses de sensibilité ont évalué la robustesse des résultats à la définition des critères de jugement et à la méthode d'imputation de données manquantes.

Résultats

L'échantillon comporte 41 patients et 184 mesures de marqueurs : 56 marqueurs mesurés au cycle 1 et 64 marqueurs mesurés aux cycles 1 et 3.

Les 3 méthodes donnant les meilleurs résultats sont les forêts aléatoires, le Bagging et le Gradient Boosting (Brier scores en toxicité/efficacité de 0.0463/0.0827, 0.0512/0.0897 et 0.0627/0.1034 respectivement). Neuf marqueurs pour la toxicité et 12 marqueurs pour l'efficacité étaient communs aux trois tops 30. Les résultats étaient robustes pour le critère de jugement d'efficacité mais pas pour celui de toxicité.

Conclusion

A partir de cette petite série d'observation, des marqueurs ont pu être identifiés, cependant, malgré les méthodes améliorant la robustesse des résultats, ceux-ci restent sensibles à la définition du critère de jugement, notamment pour la toxicité. Un travail de relecture centralisée systématique des critères de jugement est en cours ainsi que la mesure d'autres marqueurs immunologiques. Ces nouvelles données seront modélisées en considérant des critères de jugement de type survie.

1. Alexander C Huang and others, 'T-Cell Invigoration to Tumour Burden Ratio Associated with Anti- PD-1 Response', *Nature*, 545.7652 (2017), 60–65 <<https://doi.org/10.1038/nature22079>>.
2. Stef van Buuren and Karin Groothuis-Oudshoorn, 'Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R', *Journal of Statistical Software*, 45.3 (2011) <<https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>>.