



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Efficacité des inhibiteurs du *checkpoint* immunitaire PD-1/PD-L1 et *testing* PD-L1 dans les cancers thoraciques

Efficacy of PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors and PD-L1 testing in thoracic cancers

Michaël Duruisseaux^a, Isabelle Rouquette^b,
Julien Adam^c, Alexis Cortot^d, Aurélie Cazes^e,
Laure Gibault^f, Diane Damotte^g, Sylvie Lantuejoul^{h,*}

^a Unité d'oncologie thoracique, clinique de pneumologie, centre hospitalier universitaire Grenoble-Alpes, 38043 Grenoble, France

^b Service d'anatomie et cytologie pathologiques, pôle IUC oncopole CHU, institut universitaire du cancer de Toulouse–oncopole, 31100 Toulouse, France

^c Département de biologie et pathologie médicales, Gustave-Roussy, 94800 Villejuif, France

^d Service de pneumologie et oncologie thoracique, CHRU de Lille, University Lille, Siric-OncoLille, 59000 Lille, France

^e Département de pathologie, hôpital Bichat, HUPNVS, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

^f Service d'anatomie pathologique, hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France

^g Service de pathologie, hôpital Cochin, AP–HP, université Paris-Descartes, 75014 Paris, France

^h Département de biopathologie, MESOPATH, centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

Accepté pour publication le 7 décembre 2016

MOTS CLÉS

PD1 ;
PD-L1 ;
Cancer thoracique ;
Réponse immunitaire ;
Test PD-L1 ;
Immunohistochimie

Résumé L'environnement immunitaire tumoral est une composante majeure des cancers. Sa composition et son organisation représentent une caractéristique reproductible des tumeurs et un paramètre pronostique validé. Dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), la densité lymphocytaire T CD8+ cytotoxique, associée à un environnement Th1 et aux structures lymphoïdes tertiaires influence la survie. L'interaction cellule tumorale-cellule immunitaire est ciblée par les anti-PD1/PD-L1. Dans les CBNPC avancés, les anti-PD-1/PD-L1 sont plus efficaces que la chimiothérapie de deuxième ligne. Le pembrolizumab est supérieur à la chimiothérapie de première ligne dans les CBNPC PD-L1 fortement positifs. Les anti-PD-1/PD-L1 sont testés

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sylvie.lantuejoul@lyon.unicancer.fr (S. Lantuejoul).

actuellement dans les mésothéliomes et les tumeurs thymiques. L'expression de PD-L1 évaluée par immunohistochimie est le biomarqueur prédictif d'efficacité des anti-PD1/PD-L1 le plus étudié. L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et immunitaires reste complexe à appréhender car hétérogène dans une même tumeur et modulée par le micro-environnement. Quatre anticorps diagnostiques commerciaux sont développés, se distinguant par les épitopes reconnus, la méthode d'évaluation, le seuil de positivité, les kits et automates utilisés. Les essais cliniques dans les CBNPC montrent que les patients avec une tumeur exprimant fortement PD-L1 tirent le plus grand bénéfice d'un anti-PD-1/PD-L1 et ceux n'exprimant pas PD-L1 en bénéficient moins. C'est un biomarqueur imparfait puisque certains CBNPC PD-L1 négatifs répondent et certains CBNPC PD-L1 positifs ne répondent pas. Le testing PD-L1 sera probablement utilisé en routine pour sélectionner les CBNPC avancés à traiter en première ligne par pembrolizumab, soulignant l'importance des travaux en cours harmonisant l'usage des différents anticorps.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

PD1;
PD-L1;
Thoracic cancer;
Immune checkpoint;
PD-L1 testing;
Immunohistochemistry

Summary Tumoral immune environment is a major component of cancer. Its composition and its organization represent a reproducible characteristic of tumors and a validated prognostic factor. In non-small cell lung cancer (NSCLC), cytotoxic T CD8+ lymphocyte density, associated with a Th1 environment and tertiary lymphoid structures impacts survival. Tumor cell-immune cell interaction is targeted by PD1/PD-L1 inhibitors. In advanced NSCLC, PD1/PD-L1 inhibitors are more effective than second-line chemotherapy. Pembrolizumab outperforms first-line chemotherapy in NSCLC strongly positive for PD-L1. PD1/PD-L1 inhibitors are currently tested in mesothelioma and thymic tumors. PD-L1 expression evaluated with immunochemistry is the most studied predictive biomarker of PD1/PD-L1 inhibitor efficacy. Tumor and immune cell expression of PD-L1 is still difficult to evaluate because of intra-tumoral heterogeneity and expression modulation by the microenvironment. Four commercial diagnostic antibodies are in development, with differences concerning recognized epitopes, methodology of evaluation of PD-L1 expression, positivity threshold, kit and platforms used. Clinical trials in NSCLC have shown that patients with tumors strongly positive for PD-L1 derived the best clinical benefit with PD1/PD-L1 inhibitors whereas clinical benefit is less common in tumors negative for PD-L1. PD-L1 expression is not a perfect biomarker since some PD-L1 negative NSCLC respond to PD1/PD-L1 inhibitors and some PD-L1 positive NSCLC do not. PD-L1 testing is likely to be implemented in daily practice for selection of advanced NSCLC that will be treated with pembrolizumab, underscoring the relevance of ongoing harmonization studies of the use of the different antibodies available for PD-L1 testing.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les tumeurs sont constituées d'un compartiment de cellules cancéreuses et d'un compartiment non tumoral associant des cellules immunitaires, des fibroblastes, des cellules nerveuses et des cellules endothéliales. La croissance et la diffusion tumorale sont les conséquences d'une interaction entre la cellule cancéreuse et les cellules non tumorales de son environnement. Les thérapies conventionnelles ciblent les cellules tumorales en cycle avec un effet sur l'environnement qui est notable mais hétérogène (fibrose, nécrose, dégénérescence élastigène, modification de la paroi des vaisseaux). Les immunothérapies concernent plus particulièrement les cellules immunitaires de l'environnement tumoral et notamment l'interaction entre les cellules tumorales et immunitaires. Il a été démontré que l'environnement immunitaire des tumeurs solides était une composante majeure dans l'évolution tumorale avec un effet antitumoral reflété par la valeur pronostique de la densité de certaines cellules immunes notamment celles de l'immunité adaptative. Dans le CBNPC, la densité de lymphocytes T CD8+ et l'organisation en structures

lymphoïdes tertiaires (TLS) de la réponse immunitaire est l'un des marqueurs pronostiques les plus robustes indépendamment du stade de la maladie et cela témoigne d'une reconnaissance antigénique par les lymphocytes T CD8+ qui ont été recrutés et activés dans les TLS et dans les ganglions drainants la tumeur [1,2]. La fonctionnalité des lymphocytes T CD8+ peut être inhibée par différents mécanismes comme le recrutement de lymphocytes T_{reg}, la baisse ou l'absence d'expression des molécules du CMH de classe I ou l'engagement du récepteur *programmed cell death protein 1* (PD-1 ou PDCD1) à la surface du lymphocyte et de son ligand PD-L1 à la surface de la cellule tumorale. L'interaction PD1/PD-L1 est un des mécanismes d'échappement tumoral qui détourne ainsi un processus physiologique permettant de limiter la réponse immunitaire dans le temps et d'éviter une inflammation délétère.

PD-1 est une molécule de costimulation exprimée par les lymphocytes T activés et lorsqu'il est engagé avec son ligand, le PD1 ligand ou PD-L1 (également désigné CD274 ou B7-H1), il est à l'origine d'un signal inhibiteur inhibant transitoirement ou définitivement les capacités cytotoxiques des

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5715756>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5715756>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)