

# Éléments prédictifs de réponse aux nouveaux traitements immunomodulateurs dans les mélanomes

Alexia Degraeuwe<sup>1</sup>

Promoteur : Pr. Jean-François Baurain<sup>2</sup>

Co-promoteur : Pr. Pierre Coulie<sup>3</sup>

FR

## OBJECTIF

L'immunothérapie a révolutionné le traitement des mélanomes et permet à certains malades d'avoir des survies qui se comptent en années. Les anticorps monoclonaux anti-PD-1, le nivolumab et le pembrolizumab, augmentent la qualité de vie des patients en plus de leur survie globale. Ils constituent aujourd'hui la première ligne de traitement du mélanome métastatique. Cependant, seuls 40% des patients répondent aux anti-PD-1 en monothérapie. À l'ère de la médecine personnalisée, un enjeu important est d'identifier les patients qui tireront un bénéfice de ces traitements, par ailleurs responsables d'effets secondaires rares mais graves. Nous avons analysé différents marqueurs immunohistochimiques afin de distinguer les répondeurs et les non-répondeurs.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Parmi les 50 patients ayant reçu sur une période de deux ans (2014-2016) du pembrolizumab pour un mélanome métastatique, nous avons pu analyser la tumeur de 18 patients. Des immunomarquages ont été réalisés sur des prélèvements tumoraux métastatiques pré-traitement afin d'étudier l'interaction entre les cellules tumorales et le système immunitaire. Pour identifier les cellules tumorales, un marquage MELANA, TYR et GP100 a été réalisé. Pour caractériser les lymphocytes T, nous les avons marqués avec des anticorps anti-CD3 et anti-CD8. Nous avons également étudié l'expression de PD-L1, IDO1, la chaîne lourde des molécules HLA de classe I et la  $\beta_2$ -microglobuline. Deux lecteurs indépendants ont évalué les immunomarquages. Pour évaluer l'expression de PD-L1, le MEL-score a été utilisé. Pour l'infiltration lymphocytaire T, nous avons évalué la présence et la localisation des lymphocytes T CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>.

## RÉSULTATS

Nous avons mis en évidence que l'expression de PD-L1 ( $p=0,043$ ), la présence d'un infiltrat lymphocytaire T ( $p=0,025$ ) ainsi que la localisation de cet infiltrat à la périphérie des nodules tumoraux ( $p=0,025$ ) étaient associées à une meilleure réponse au pembrolizumab. L'expression de PD-L1 et la présence de lymphocytes T sont également associées à une survie globale plus longue. La survie globale médiane était de 31,5 mois pour les patients ayant une métastase PD-L1 positive et riche en lymphocytes T alors qu'elle était de 4 mois pour les patients ayant une métastase pauvre en lymphocytes et de 7 mois pour les patients ayant une métastase PD-L1 négative.

D'autre part, 50% des patients avaient une métastase avec une expression réduite ou indétectable de molécules HLA de classe I sur les cellules tumorales. Ces patients avaient une maladie progressive ou stable et aucun d'eux n'a présenté une réponse partielle ou complète.

## DISCUSSION

Bien qu'une corrélation significative ait été mise en évidence entre certains marqueurs et la réponse aux anti-PD-1, aucun élément prédictif de réponse n'a été identifié dans notre série. Certains patients avec une tumeur sans infiltration lymphocytaire T et/ou PD-L1 négative ont présenté un bénéfice clinique après pembrolizumab. Avec un plus grand nombre de patients, nous pourrions peut-être démontrer que ces deux facteurs prédisent la réponse clinique. Des progrès techniques permettront de mener de nouvelles recherches pour mettre en évidence des facteurs prédictifs plus robustes. La perte d'expression HLA par les cellules tumorales est certainement un mécanisme de résistance aux anti-PD-1 et mérite un complément d'investigation.

## MOTS-CLÉS

Mélanome, immunothérapie, anti-PD-1, pembrolizumab, facteur prédictif, PD-L1, HLA

# Predictors of response to new immunomodulatory therapies in melanoma

## INTRODUCTION

Immune checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of metastatic melanoma, with a survival now reaching several years in some patients. The anti-PD-1 monoclonal antibodies nivolumab and pembrolizumab increase both the quality of life and overall survival of metastatic melanoma patients. They are currently the first-line treatment for metastatic melanoma. However, only 40% of patients respond to anti-PD-1 monotherapy. In the era of personalized medicine, it has become essential to identify those patients who will benefit from these treatments that are, by the way, responsible for rare but serious adverse events. We tested several immunohistochemical markers in order to discriminate between responders and non-responders.

## METHODS

Among the 50 metastatic melanoma patients who received pembrolizumab from 2014 to 2016, we were able to analyze the tumor of 18 patients. Immunohistochemical stainings were performed on pretreatment metastatic tissue in order to analyze the interaction between tumor cells and the immune system. Staining for MELANA, TYR, and GP100 antigens was performed to identify tumor cells, and staining for CD3 and CD8 antigens was performed to identify T lymphocytes. We also performed stainings for antigens such as PD-L1, IDO1, HLA class I heavy chains, and  $\beta_2$ -microglobulin. Two reviewers independently assessed the stainings. For PD-L1 status, we used the MEL-score. For T-cell infiltration, we evaluated the presence and location of CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T cells.

## KEY WORDS

Melanoma, immunotherapy, anti-PD-1, pembrolizumab, PD-L1, HLA

## RESULTS

We found that only PD-L1 expression ( $p=0.043$ ) and T-cell infiltration ( $p=0.025$ ) as well as T-cell location at the periphery of the tumor nodules ( $p=0.025$ ) were associated with a better response to pembrolizumab. PD-L1 expression and the presence of T lymphocytes were also associated with a longer survival. The median overall survival was 31.5 months for patients with T-cell-rich metastases and high PD-L1 expression versus 4 months for those with non-T-cell-infiltrated tumors and 7 months for those with PD-L1-negative tumors.

Furthermore, 50% of patients showed reduced or undetectable HLA class I expression by the tumor cells. They presented progressive or stable disease, while none presented partial or complete response.

## DISCUSSION

Although significant correlations were observed between some markers and the response to anti-PD-1 therapy, no predictive factor could be identified in our small series. Some patients with non-T-cell-infiltrated and/or PD-L1-negative tumor showed a clinical benefit with pembrolizumab. Conducting a larger scale study would possibly allow proving that these two factors are predictive for the response to pembrolizumab. Recent and future technical progresses will enable to perform new studies aimed at finding robust biomarkers. The loss of HLA class I expression by tumor cells is probably a resistance mechanism to anti-PD-1 therapy, and new researches in this field will be helpful.

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Service de dermatologie, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
- <sup>2</sup> Service d'oncologie médicale, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique
- <sup>3</sup> Institut de Duve, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique