

Évaluation de l'immunomarquage STING comme biomarqueur prédictif de la réponse au pembrolizumab dans les cancers bronchiques non à petites cellules

Laura Claude, Florian Guisier, Michael Bubenheim, Florent Marguet, Jean-Christophe Sabourin, Nicolas Piton

Communication Orale

Carrefour Pathologie

20 octobre 2021



Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer concernant ce travail

Introduction

Introduction: Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI)

Ishida *et al.*, 1992, EMBO

1992

Première
description
de PD-1

Topalian *et al.*, 2012, NEJM

2012

Premier essai
clinique:
nivolumab

2017

AMM pour le
pembrolizumab
en France

2000

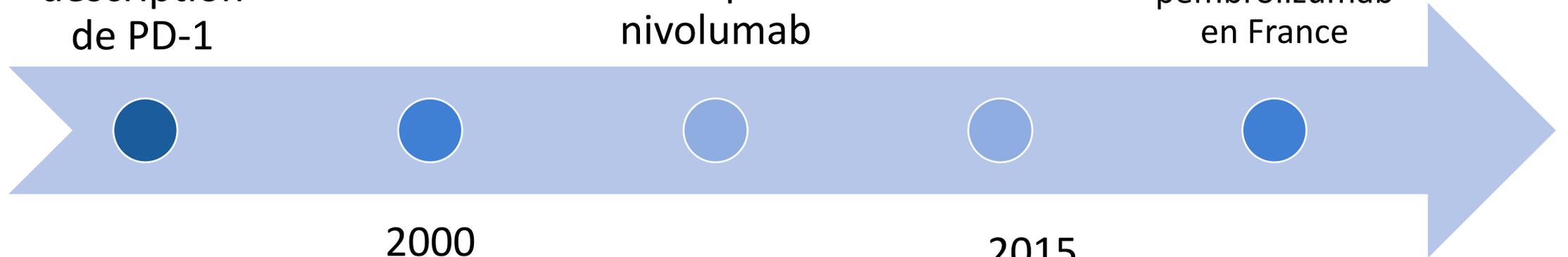
Première
description
de PD-L1

Freeman *et al.*, 2000, J Exp Med

2015

Keynote-1 : essai
clinique avec
pembrolizumab

Garon *et al.*, 2015, NEJM



Introduction

ICI : indications actuelles

	KEYTRUDA® pembrolizumab	TECENTRIQ® atezolizumab	IMFIMZI® durvalumab	OPDIVO® nivolumab
First line	<ul style="list-style-type: none">• Monotherapy• NSCLC metastatic• PD-L1 TPS ≥ 50%• ALK- EGFR-• Association• SQCLC 10/09/2019• carboplatine and plactaxel or nab-plactaxel• NCSCLC NON SQUAMOUS• Pemetrexed platinum salt• ECOG status 0 or 1	<ul style="list-style-type: none">• Association• NCSCLC NON SQUAMOUS• bevacizumab plactaxel and carboplatinum• PD-L1 TPS indifferent or unknown	NO INDICATION	NO INDICATION
Second line	<ul style="list-style-type: none">• Monotherapy• NSCLC• advanced or metastatic with• PD-L1 TPS ≥ 1%,• at least one chemotherapy first or one targeted therapy (EGFR+)	<ul style="list-style-type: none">• Monotherapy• NSCLC• after chemo or TKI (except ALK)	<ul style="list-style-type: none">• Monotherapy• NSCLC• stable disease• after platinum salt chemotherapy• PDL1 TPS < 1 or unknown	<ul style="list-style-type: none">• Monotherapy• NSCLC• locally advanced or metastatic after first line chemotherapy• ECOG 1 or 0

Introduction

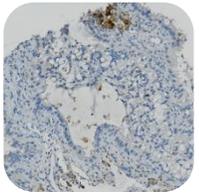
ICI : problématiques actuelles

Choisir la meilleure option thérapeutique pour les patients :

- Patients en échappement thérapeutique
- Patients avec des tumeurs n'exprimant pas le PD-L1
- Patients ne présentant pas de réponse clinique aux ICI malgré une expression forte de PD-L1
- Effet secondaires indésirables graves : « hyperprogression »

Introduction: STING and CBNPC

CBNPC mutés *STK11* seraient résistant aux ICI



Moins d'expression de PD-L1

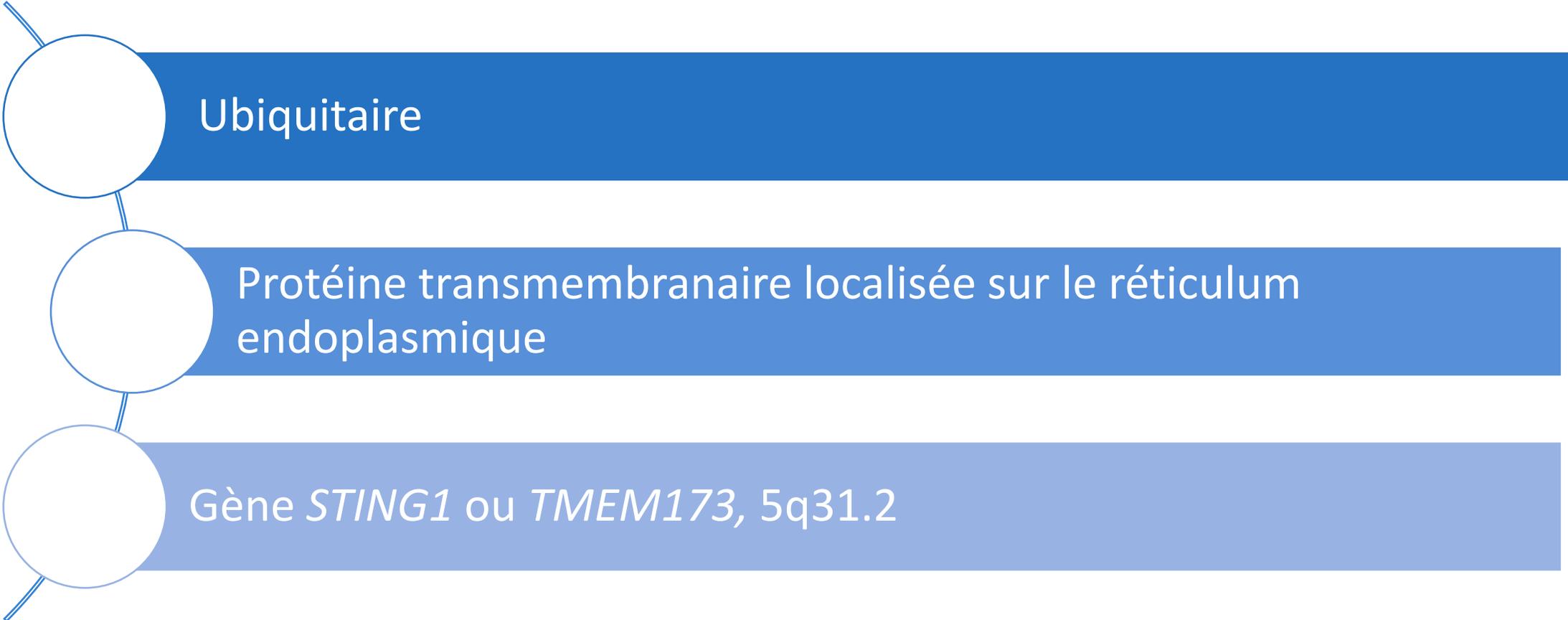


Moins d'expression de STING

Kitajima *et al.*, 2018, Cancer discovery

Introduction:

STING : STimulating INterferon Gene



Ubiquitaire

Protéine transmembranaire localisée sur le réticulum endoplasmique

Gène *STING1* ou *TMEM173*, 5q31.2

Introduction : STING

D'abord décrit dans la voie
cGAS/cGAMP/STING/TBK1/IRF3

- Acteur clé de la réponse immunitaire déclenchée par la détection de d'ADN dans le cytoplasme

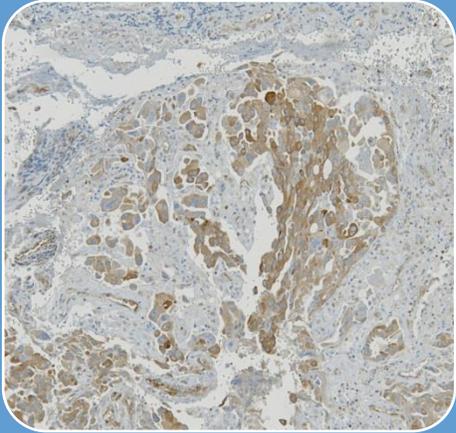
Également acteur majeur de la
régulation de l'autophagie

- Rôle clé dans la régulation de Nrf2

Woo *et al.*, 2014 Immunity
Zhang *et al.*, 2020 Immunity
Olagnier *et al.*, 2018, Nature

Objectif

Objectif



Explorer la valeur de l'immunomarquage STING pour prédire la réponse clinique au pembrolizumab en monothérapie en première ligne dans les CBNPC

Matériel et Méthode

Matériel et Méthode : Critères d'inclusion

Patients traités au CHU de ROUEN

Entre mai 2017 et décembre 2020

Patients traités par pembrolizumab en monothérapie en première ligne

Matériel disponible pour réaliser l'immunomarquage STING

Matériel et Méthode : Critères d'évaluation

Scanner thoracique réalisé au cours du suivi : critères
iRECIST

Progression rapide = progression dans les 3
mois suivant le début du traitement

Survie globale

Matériel et Méthode : Immunohistochimie

Matériel fixé en formol et inclus en paraffine

Clone D2P2F

Ventana Benchmark XT®

L'expression de STING était évaluée selon un score prenant en compte :

- Le pourcentage de cellules exprimant STING (0 à 1)
- L'intensité du signal (absent : 0, faible : 1, modéré : 2, fort : 3)
- Témoins internes : endothélium, macrophage = marquage fort

La survie globale a été étudiée avec une positivité de STING définie avec un seuil de 0 puis de 1

Résultats

Résultats : Population

56 patients

- Âge moyen de 64 ans (SD=11,4)
- 41 hommes, 15 femmes (*sex ratio* = 2,5:1)

Localisation :

- Primitif pulmonaire = 37 (66%)
- Métastases = 19 (34%)

Type histologique:

- Adénocarcinome = 36 (64%)
- Carcinomes épidermoïdes = 12 (21%)
- CBNPC NOS = 8 (15 %)

Type d'échantillon:

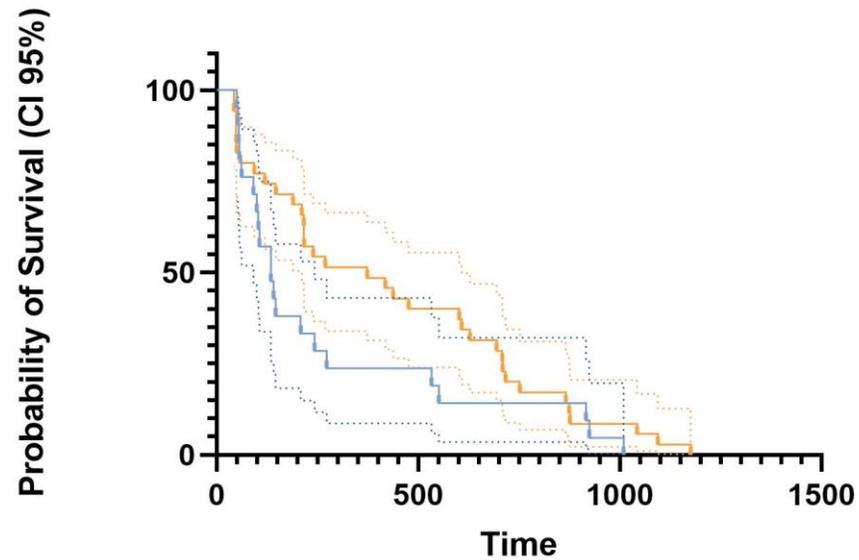
- Pièces opératoires = 7 (13%)
- Biopsies endobronchiques = 32 (47%)
- Biopsies chirurgicales = 15 (27%)
- Biopsies transpariétales = 2 (3%)

Résultats : « Progression Rapide »

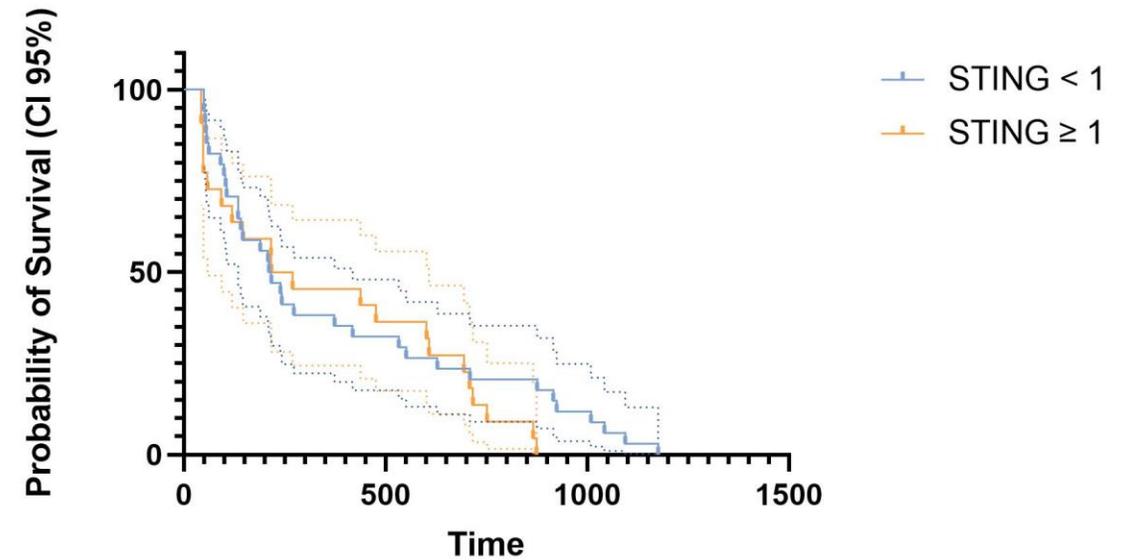
“Progression rapide”	Score de l’expression de STING				
	0	(0;1]	(1;2]	(2;3]	Total
OUI	6	2	3	2	13
NON	15	17	9	2	43
Total	21	19	12	4	56

(p=0,2316)

Résultats : Survie globale



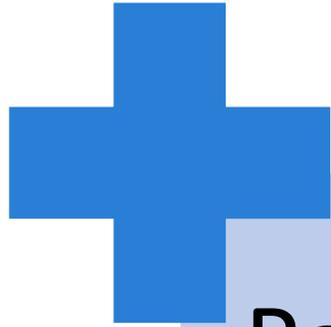
$p=0,3455$ HR = 1,486 CI 95% [0,833;2,650]



$p=0,1375$ HR = 0,7558 CI 95% [0,4224;1,352]

Discussion

Discussion : Biais de sélection



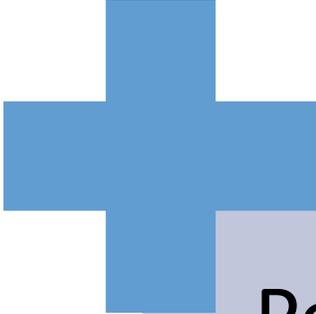
Positif :

- Patients traités par pembrolizumab en monothérapie

Négatif :

- Seulement 56 patients
- Toutes les tumeurs expriment PD-L1 > 50%

Discussion : Biais d'évaluation de l'immunohistochimie



Positif :

- Hétérogénéité intégrée dans le score
- Nombreux échantillons avec un score = 0



Négatif :

- Subjectif
- Biopsie : Représentative ?

Conclusion

Conclusion

Il n'y a pas de corrélation entre l'expression tumorale de STING et la réponse au pembrolizumab dans les CBNPC avec expression de PD-L1 $\geq 50\%$

Perspectives

Perspectives

Y a-t-il un lien
entre :

- STING et l'expression de PD-L1 ?
- STING et les différents sous types histologiques ?
- STING et les mutations « driver » ?

Merci de votre attention

Et pour leur aide technique merci à :

Louison LEBLOND,
Alexandra LANGLOIS
Sylvie DEVAUX,
Stéphanie DORDAIN