



HAL
open science

Rôle pronostique de l'expression de Programmed Death Ligand-1 dans le cancer de l'endomètre avancé

Anne Kieffer

► **To cite this version:**

Anne Kieffer. Rôle pronostique de l'expression de Programmed Death Ligand-1 dans le cancer de l'endomètre avancé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932298

HAL Id: hal-01932298

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932298v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anne Kieffer

le 23 Septembre 2016

**Rôle pronostique de l'expression de Programmed Death Ligand-1
dans le cancer de l'endomètre avancé**

Examineurs de la thèse :

M. Le Professeur Marchal

Président

M. Le Professeur Peiffert

Juge

M. Le Professeur Vignaud

Juge

Mme Le Docteur Gavaille

Juge et directrice de thèse



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUJEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE
Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

**A notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Frédéric Marchal
Professeur de Cancérologie - Radiothérapie**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie pour la confiance accordée.

Votre écoute, votre disponibilité, vos conseils et vos qualités humaines ont marqué mon internat.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge
Monsieur le Professeur Didier Peiffert,
Professeur de Cancérologie - Radiothérapie

Je suis très honorée que vous ayez accepté de participer à mon jury de thèse.
Je vous remercie pour votre pédagogie et votre accessibilité au cours de ma formation au cours de ces dernières années.

Veillez trouver ici, l'expression de ma plus grande gratitude et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge
Monsieur le Professeur Jean-Michel Vignaud,
Professeur d'Anatomie et cytologie pathologiques

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

En espérant que ce travail vous intéressera, veuillez recevoir, Monsieur, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**A mon juge et directrice de thèse
Madame le Docteur Céline Gavaille,
Docteur en Oncologie médicale**

Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse.

Apprendre et travailler à tes côtés a toujours été un réel plaisir.

Merci pour tout ce que tu m'as transmis, de mon premier semestre à l'ICL au dernier !

Je suis très heureuse de pouvoir continuer à travailler à tes côtés, afin de profiter de ta bonne humeur, de ta disponibilité, de ta gentillesse et surtout de tes immenses compétences professionnelles.

Que ce travail soit, pour toi, l'expression de ma reconnaissance la plus sincère et de ma profonde estime.

A ceux qui ont permis ce travail :

A Madame le Docteur Agnès Leroux, je vous remercie pour votre aide si précieuse, pour le temps consacré à mon projet et pour votre pédagogie. Ce travail n'aurait pas abouti sans votre soutien.

A Mme Julia Salleron, j'ai enfin compris certains principes de statistiques grâce à toi ! Merci pour ton implication dans ce travail, tes encouragements quotidiens et tes corrections toujours utiles.

A Mme Jessica Demange, sans qui les résultats d'immunohistochimie n'auraient pas pu être obtenus : merci !

A tous les médecins du service d'oncologie médicale de l'ICL avec qui j'aime travailler au quotidien et auprès de qui j'apprends peu à peu mon métier

A Monsieur le Professeur Conroy, merci pour votre écoute et votre soutien tout au long de mon internat. Vos impressionnantes connaissances forcent mon admiration.

Recevez l'assurance de mon plus profond respect.

A Monsieur le Dr Lionnel Geoffrois, je vous remercie pour votre soutien, votre disponibilité, votre gentillesse et pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant de poursuivre ma formation à vos côtés. Vos qualités professionnelles et humaines sont un modèle pour moi.

A Madame le Dr Maria Rios, merci pour votre encadrement et votre accompagnement lors de mon internat, et pour m'avoir donné goût aux sarcomes !

A Madame le Dr Marie-Christine Kaminsky, merci pour votre aide toujours sympathique tout au long de mon cursus, et pour vos conseils lors des consultations partagées.

A Madame le Dr Mathilde Deblock, merci pour ton accueil et ta disponibilité lors de mon premier semestre à l'ICL. Je suis heureuse de pouvoir travailler et continuer d'apprendre à tes côtés. Et surtout, vivement la prochaine marche Nancy – Metz !

A Madame le Dr Béatrice Weber, merci pour m'avoir accompagnée dès mes débuts, pour les publications, la bibliographie, mais également pour m'avoir transmis un bout de vos connaissances impressionnantes en cancérologie gynécologique.

A Monsieur le Dr Lionel Uwer, votre dévouement et votre rigueur ont été des exemples durant mon internat.

A Madame le Dr Cécile Delattre, merci pour ce semestre au 2^e Gallé, pour nos apéros du vendredi, pour ta douceur et ta bienveillance.

A Mesdames les Drs Aline Henry, Nathalie Cretineau, à Rémi Etienne et à l'ensemble du SSSPO, pouvoir travailler à vos côtés est une chance incroyable. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, mais aussi pour les rires, votre disponibilité, votre sens clinique et votre dévouement sans bornes pour les patients.

A Cyril et Vincent, anciens co-internes et futurs co-chefs. Merci de m'avoir supportée ces derniers mois, de m'avoir prêté votre bureau et vos capsules Nespresso, mais surtout merci pour nos débats et nombreuses discussions sur la médecine, l'oncologie, les voyages, la lecture, etc.

Aux équipes médicales et para-médicales qui m'ont accompagnée lors de mon internat

A l'ensemble de l'équipe médicale du service d'Hématologie du CHU Brabois, avec une pensée particulière pour Madame le Dr Dana Ranta : ce semestre en hématologie n'aurait pas été le même sans ta présence, ton enseignement au quotidien, et ton aide précieuse. Merci pour tout ce que tu m'as appris, et surtout merci pour ta bienveillance.

A Messieurs les Professeur Lotz et Professeur Gligorov, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale d'oncologie de l'hôpital Tenon avec qui j'ai passé six mois formidables. Un merci tout particulier aux Dr Ado Estes et Dr Sandrine Richard :

Merci Ado pour m'avoir fait confiance durant ce semestre parisien. Et surtout, merci Sandrine pour ta disponibilité, ta gentillesse et ta générosité sans bornes. Ton dévouement est exemplaire. J'ai adoré travailler à tes côtés, et je suis sûre que l'on se croiera à nouveau à de nombreuses reprises, en congrès ou autour d'un verre !

A Monsieur le Dr Stéphane Ruck, merci de m'avoir confortée dans mon choix de spécialité lors de mes débuts, et de m'avoir accordé votre confiance lors de ma fin d'internat.

A Madame le Dr Anne Dietemann, merci pour votre générosité, votre gentillesse et votre dévouement auprès des patients.

Aux réanimateurs du CHR Mercy : Guillaume Louis, Jessica Perny, Olivier Breton, Yoann Picard, Sébastien Gette. Merci pour votre bonne humeur constante, votre esprit de synthèse impressionnant, et surtout votre patience lors de mes poses de voies centrales ! J'ai tellement appris à vos côtés durant ce semestre.

A Monsieur le Dr Levitchi, Madame le Dr Beckendorf, et aux physiciens et manipulateurs du CHR E. Durkheim, pour votre accompagnement lors de mon semestre de radiothérapie.

A mes co-internes

A Aurélien, pour ce binôme inséparable que nous avons créé ! Pour ton amitié sans faille, ton réconfort, notre complicité... Pour tous nos rires : MERCI ! Le clinicat ne pourra que bien se passer car à tes côtés.

A Yohann, si un mot pouvait tout résumer... Zouk.

A Camille, pour ce semestre mythique au 2ème Gallé et notre amitié qui a suivi, pour les retours en voitures et les détours pour continuer à papoter, pour les après-midi thé, et pour les années à venir à travailler et évoluer à tes côtés.

A Charlotte et Delphine, le duo de l'hôpital de jour ! Merci pour votre patience et votre soutien durant ces derniers mois, et surtout merci pour vos rires et votre bonne humeur communicative.

A mes anciens et actuels co-internes oncologues, radiothérapeutes et autres nancéiens : **Imane, Dimitri, Stéphanie, Clémence, Benjamin, Andrès, Julien, Anaïs, Chloé, Jean-Baptiste, Laurène, Carole, Natacha, Simon, Nicolas et aux Spinaliens du premier semestre...**

Merci pour ces chouettes moments passés ensemble en stage mais surtout ailleurs (à l'internat, aux multiples apéros / restos / soirées biblio).

A mes co-internes parisiens : **Thomas** pour ton enthousiasme constant et ta curiosité, **Arnaud** pour ta bonne humeur et ton esprit corporate, **Florence** pour ta sensibilité et ton rire communicatif, **Vincent** pour ta spontanéité et ta gentillesse.

A **Chantal, Emmanuelle, Karine, Anaïs, Brigitte, Sandrine, Coralie, Odile, Marjorie**, et toutes les secrétaires d'oncologie de l'ICL : pour votre aide si précieuse et votre bonne humeur au quotidien !

Aux **différentes équipes paramédicales** qui m'ont accueillie durant mon internat avec une pensée toute particulière pour **le service d'oncologie d'Epinal, l'hôpital de jour de l'ICL et le 2ème Gallé** : merci pour tout.

A ma famille

A Guillaume, pour ton amour au quotidien, ta patience des derniers mois, pour toujours croire en moi et me pousser à me dépasser.

Pour tout ce que nous avons vécu et bâti depuis que nous sommes ensemble et pour tous les moments qui restent à venir, qui s'annoncent beaucoup plus chouettes !

A mes parents, merci pour votre amour, vos encouragements constants et votre confiance, qui m'ont permis d'avancer, de franchir toutes ces étapes. Vive les moments à la maison, où je trouve toujours tendresse, réconfort et conseils en tout genre !

A Mamie Christiane et Papi Gérard, merci pour toutes ces vacances passées avec vous, pour tous mes souvenirs d'enfance.

A Mamie Denise et Papi Nicolas, je ne doute pas que de là-haut, vous soyez fiers de vos petits-enfants.

A Jean-Loup et Caro, Camille et Frank, Domi, pour nos repas du dimanche midi agités, nos rires. Merci d'avoir été si patients et compréhensifs pendant toutes ces années.

A Marie et Thierry, merci pour toute l'aide que vous nous avez apportée dans nos projets professionnels et personnels durant ces années d'étude. Merci pour votre soutien constant et vos encouragements.

A Jean-Philippe et Clara, Antoine et Marie-Caroline, et aux petits Conroy, merci de m'avoir accueillie si facilement dans votre famille.

A mes amis

A Malou, mon double, ma complice, ma confidente, merci pour toutes ces années d'amitié sans faille, de complicité incroyable malgré la distance parfois, pour tous ces moments incroyables et réconfortants partagés autour de verres de vin, sur les bancs de Sigis, au GEC, à la colloc', au Pinoch et ailleurs ! **Et à Matthieu**, merci de m'accueillir chez vous à toute heure de la journée ou de la soirée, de nos débriefings de thèse et de stages, et surtout merci de prendre autant soin de Maëlle.

A Charlotte, depuis 20 ans maintenant, on se connaît par cœur ! Pas besoin d'un mot, un regard suffit pour tout comprendre. Pour toutes ces années passées ensemble, et les très nombreuses à venir, merci pour tout.

A François, merci pour tes conseils, ton écoute, et ton soutien durant la P1, l'externat, et surtout l'internat. La tisanerie de l'hôpital de Verdun restera gravée dans ma mémoire !

Au GEC et aux amitiés qui en découlent : Quentin, merci d'avoir rendu ces très nombreuses heures à la bibliothèque légères et drôles, et surtout merci pour toutes nos sorties mémorables ! **Thomas**, pour ta bonne humeur constante et ta gentillesse sans limites ; **Thibaut**, merci de partager si régulièrement avec moi toutes ces vidéos de loutres et de chats ; **Estebann**, pour les vacances, les festivals, les concerts, les soirées, qui continueront encore longtemps ; **Cha**, pour toutes ces heures passées sur les marches du GEC, les cafés, les verres au café du Commerce, pour ta sensibilité, ton humour, ta spontanéité, une des plus belles rencontres de mon externat. Préparer l'internat n'aurait jamais été aussi agréable si vous n'aviez pas été présents à mes côtés.

A Manette, merci pour votre aide, votre soutien, votre bonté, votre douceur. Merci de m'avoir accueillie chez vous à chaque période de révisions, et d'avoir tant pris soin de nous durant toutes nos années d'études.

A Christian, pour notre complicité constante depuis des années.

A Morgane, merci pour m'avoir prise sous ton aile pendant nos 6 mois de réa, pour m'avoir rassurée tant de fois, pour ton soutien pendant ces derniers mois, et surtout merci pour ces moments passés à parler de tout et rien, à débriefer, à rire surtout !

A Véro, ma rencontre phare de l'internat ! Merci d'avoir rendu ces débuts d'interne si faciles, si agréables. Merci pour tout ce qu'on a pu partagé, pour ces heures passées au téléphone depuis 5 ans maintenant... L'oncologie d'Epinal ne connaîtra probablement pas de meilleur duo interne/infirmière !

A Arthur et Oliviane, merci pour les déménagements, la peinture et le papier peint, les apéros/repas/soirées, et surtout merci pour votre optimisme constant et votre présence à nos côtés pendant les moments importants...

A Gredin, merci pour ta présence à mes côtés à la BU, nos repas bi-quotidiens au Restou, et surtout pour tous ces fous rires qui ont rendu l'externat si facile.

Aux copains des bancs de la fac et de la prépa B/L : Béné, pour notre année strasbourgeoise, les nuits passées debout à l'internat à réviser mais surtout à boire des litres de cafés, et puis pour notre amitié et notre complicité qui restent malgré la distance ; **Fanny**, pour nos trajets endiablés dans la twingo, les playlists partagées, les festivals, les vacances après la D4, **Marion et Nico**, promis on vient passer un week end à Lyon dans pas longtemps ! **A Clément**, mon compagnon de prépa, je ne t'oublie pas.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

1	INTRODUCTION	21
2	L'ADENOCARCINOME DE L'ENDOMETRE	23
2.1	Epidémiologie	23
2.2	Facteurs pronostiques	23
2.3	Principes de prise en charge des stades III et IV	26
2.4	Syndrome de Lynch, instabilité des microsatellites et cancer de l'endomètre	28
2.5	Immunothérapie et cancer de l'endomètre	30
3	IMMUNITE ANTI-TUMORALE	31
3.1	Principes généraux de l'immunité	31
3.2	Immunité innée	32
3.3	Immunité adaptative	33
3.3.1	Présentation de l'antigène tumoral	33
3.3.2	Les lymphocytes T	34
3.3.3	Les lymphocytes B	34
3.4	Régulation de la réponse immunitaire	35
3.5	Immunosurveillance : la théorie des « 3 E »	36
3.5.1	Elimination	37
3.5.2	Rôle du microenvironnement tumoral	38
3.5.3	Phase d'équilibre et immunoediting	40
3.5.4	Echappement tumoral	40
4	PROGRAMMED CELL DEATH 1 (PD-1) ET SON LIGAND PD-L1	42
4.1	Définition de PD-1	42
4.2	Les ligands de PD-1	43
4.3	Les voies d'induction de PD-L1	43
4.4	Impact clinique de l'expression de PD-1 et PD-L1	44
4.5	Intérêt de l'immunoscore pour prédire l'évolution tumorale	45
5	ARTICLE	47
5.1	INTRODUCTION	47
5.2	MATERIALS AND METHODS	49
5.2.1	Patients	49
5.2.2	Immunohistochemistry	49
5.2.3	Statistics	50
5.3	RESULTS	51

5.3.1	Patient characteristics	51
5.3.2	Microsatellite status	51
5.3.3	PD-L1 expression	52
5.3.4	Prognostic factors of Progression Free Survival (PFS)	52
5.4	Discussion	53
5.5	Conclusion	55
7	FIGURES ET TABLEAUX DE L'ARTICLE	56
8	CONCLUSION	64
9	BIBLIOGRAPHIE DE L'INTRODUCTION SCIENTIFIQUE	67

Abréviations

Ac :	Anticorps
Ag :	Antigène
AUC :	Area under the curve/Aire sous la courbe
BCR :	Récepteur des cellules B
CD :	Cluster de Différenciation
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA :	Cellule présentatrice d'antigène
CTLA-4 :	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
EBV :	Epstein-Barr Virus
EC :	Cancer de l'endomètre
FIGO :	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HPV :	Human Papilloma Virus
HR :	Hazard Ratio
IFN-γ :	Interféron gamma
IHC :	Immunohistochimie
IL :	Interleukine
LVSI :	Lymph Vascular Space Invasion
MSI :	Instabilité des microsatellites
MSS :	Stabilité des microsatellites
MMR :	Mismatch Repair
NK :	Natural Killer
PCR :	Polymerase Chain reaction
PD-1 :	Programmed cell Death 1
PD-L1 :	Programmed Death 1 Ligand
PFS :	Progression-Free Survival
POLE :	Polymérase ϵ
PTEN :	Phosphatase and TENsin homolog
STAT3 :	Signal transducer and Activator of Transcription 3
TAM :	Tumor-Associated Macrophages
TCR :	Récepteur des Cellules T
TGF-β :	Transforming Growth Factor bêta
TIL :	Tumor-Infiltrating Lymphocytes
TNF-α :	Tumor Necrosis Factor alpha

1 Introduction

Le système immunitaire intervient dans la prévention et le contrôle des tumeurs, ce phénomène est appelé l'immunosurveillance anti-tumorale. L'immunothérapie se définit comme l'utilisation du système immunitaire à des fins thérapeutiques, notamment en bloquant des points de contrôle immunitaires présents sur les lymphocytes T, telles que les protéines CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) et PD-1 (Programmed death 1). Ces protéines sont des molécules de co-stimulation inhibitrices : associées à leurs ligands, elles entraînent une cascade de signaux inhibiteurs de l'activation et de la prolifération lymphocytaire. L'utilisation d'inhibiteurs de ces points de contrôle immunitaires permet de restaurer l'immunité antitumorale, soit dans les organes lymphoïdes lors de la présentation des antigènes (Ag) tumoraux aux cellules dendritiques, soit directement dans le microenvironnement tumoral en améliorant la fonctionnalité des lymphocytes cytotoxiques (1). Les anticorps monoclonaux anti-CTLA4 (Ipilimumab) et anti-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab) sont les principaux agents inhibiteurs des points de contrôle immunitaire en cours de développement clinique dans de nombreuses localisations tumorales, en particulier dans le mélanome (2), le cancer bronchique, le carcinome rénal, les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (3,4).

Bien que les résultats obtenus avec ces nouveaux anticorps impressionnent par leur durée de réponse tumorale, ces taux restent souvent modérés et le bénéfice limité à une certaine catégorie de patients. Un défi majeur est donc la sélection des patients qui bénéficieraient le plus de ces nouvelles thérapies. En parallèle du développement de ces nouveaux agents thérapeutiques, l'identification de biomarqueurs fiables et standardisés pour en prédire la réponse tumorale est un enjeu important. L'expression de PD-L1 par le microenvironnement tumoral semble une piste pour prédire la réponse aux immunothérapies. Cependant la technique d'immunohistochimie, le choix de l'anticorps et la valeur de seuil de positivité restent à définir précisément.

D'autres pistes sont en cours d'exploration pour définir des marqueurs prédictifs de réponse, comme le profil génomique ou l'infiltration lymphocytaire péri-tumorale. Selon les données précliniques de l'utilisation des inhibiteurs de CTLA-4, l'immunogénicité de la tumeur pourrait être corrélée à la réponse tumorale. Une grande immunogénicité tumorale est la conséquence à la fois d'une charge mutationnelle élevée (comme c'est le cas dans les

tumeurs avec instabilité des microsatellites) et de l'expression de néo-épitopes activant la réponse immunitaire antitumorale.

Le et al. ont démontré une différence d'efficacité de l'anticorps anti-PD-1 Pembrolizumab en fonction du statut microsatellitaire de patients suivis majoritairement pour un cancer colorectal, mais également chez deux patientes traitées pour un cancer de l'endomètre, avec un meilleur taux de réponse objective et de survie sans progression chez les patients présentant une instabilité microsatellite (MSI). L'immunothérapie par blocage de PD-1 pourrait donc être envisagée dans les tumeurs avec MSI, dont les adénocarcinomes de l'endomètre.

Le but de notre étude est ainsi d'analyser l'impact sur la survie sans progression de l'expression de PD-L1 dans les cancers de l'endomètre avancés (stades III et IV) et sa corrélation avec le statut microsatellitaire et l'infiltrat lymphocytaire péri-tumoral.

2 L'adénocarcinome de l'endomètre

2.1 Epidémiologie

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique pelvien le plus fréquent en France, avec 8151 nouveaux cas estimés en 2015 par l'Institut National de Veille Sanitaire, diagnostiqués à un stade précoce dans la majorité des cas (75 à 80% de stades localisés au diagnostic) (5,6). En 2015, le nombre de décès secondaires à un cancer de l'endomètre est estimé à 2179. La survie globale à 5 ans tous stades confondus est de 76% (Tableau 1).

Tableau 1 : survie à 5 ans selon le stade FIGO. Source Oncolor

Stades	Survie à 5 ans
1	88 à 92 %
2	69 à 86 %
3	6 à 42 %
4	<5 %

Les principaux facteurs de risque sont l'obésité, le diabète, l'hyperoestrogénie (premières règles précoces, ménopause tardive, nulliparité, infertilité, prise d'un traitement hormonal substitutif par TAMOXIFENE) ou une prédisposition génétique (7).

En effet, certaines formes de tumeurs épithéliales de l'endomètre, représentant 5% des cancers de l'endomètre, rentrent dans le cadre d'un syndrome de Lynch (8), détaillé ultérieurement. Le risque cumulé de cancer de l'endomètre est alors estimé entre 16% et 40% à 70 ans.

2.2 Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques du cancer de l'endomètre sont :

- l'âge : le taux de formes histologiques indifférenciées, séro-papillaires ou de haut grade histologique augmente après 65 ans, ainsi que le risque d'envahissement du myomètre supérieur à 50% (9,10).

- Le stade selon la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (Tableaux 1 et 2) : la classification reflète la survie à 5 ans (11) ;
- L'envahissement ganglionnaire pelvien ou lombo-aortique (12) ;
- La cytologie péritonéale ;
- Les facteurs histopathologiques :
 - le degré de différenciation, le grade 3 ayant une valeur pronostique péjorative et représentant un des facteurs principaux de récurrence,
 - le degré d'infiltration du myomètre,
 - la présence d'embolies carcinomateuses,
 - le type histologique : les carcinomes séreux ou à cellules claires représentent environ 10% des carcinomes de l'endomètre mais sont responsables de plus de 50% des rechutes et des décès (13),
 - la présence ou non de récepteurs hormonaux.

Une classification des cancers épithéliaux de l'endomètre en type I et type II (13) (Tableau 3) permet de déterminer la stratégie thérapeutique en situation métastatique, l'hormonothérapie étant alors préférentiellement utilisée en première intention dans les tumeurs de type I et la chimiothérapie dans les types II.

Tableau 2 : Classification FIGO 2009. Source Oncolor

Classification FIGO 2009 Anatomique-chirurgicale

Stade I^[1]		Tumeur limitée au corps utérin
	I A	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre
	I B	Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre
Stade II^[1]		Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus
Stade III^[1]		Extensions locales et/ou régionales comme suit :
	III A	séreuses et/ou annexes ^[2]
	III B	envahissement vaginal et/ou paramétrial ^[2]
	III C	atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ^[2]
	IIIC1	ganglions pelviens
	IIIC2	ganglions para-aortiques ± ganglions pelviens
Stade IV^[1]		Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance
	IV A	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale
	IV B	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Tableau 3 : Classification des cancers épithéliaux de l'endomètre (13)

Caractéristiques	Type I	Type II
Profil évolutif	Lent	Agressif
Hormono-sensible	Oui	Non
Endomètre sous-jacent	Hyperplasique	Atrophique
Histologie	Endométrioïde	Séreux, cellules claires, formes mixtes ou autre type histologique de haut grade
Instabilité microsatellite	10-40%	0-5%
Mutation de p53	10-20%	90%
Mutation de β -caténine	31-47%	0-3%
Mutation de KRAS	15-30%	0-5%
Inactivation de PTEN	35-50%	10%

2.3 Principes de prise en charge des stades III et IV

La prise en charge chirurgicale

La chirurgie est le socle du traitement des cancers de l'endomètre localisé. La majorité des facteurs pronostiques étant histologiques, la stadification chirurgicale et l'hystérectomie sont indispensables pour décider de la stratégie thérapeutique adjuvante des stades localisés ou localement avancés. Selon les recommandations de la FIGO, le traitement chirurgical des stades avancés comprend une exploration de la cavité péritonéale avec

cytologie péritonéale, une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale associée une lymphadénectomie pelvienne (curage pelvien iliaque externe et interne complet). Une lymphadénectomie lombo-aortique peut y être associée à but diagnostique et pronostique, mais non thérapeutique. Dans le cas des cancers de stade FIGO IVA doit être envisagée une exentération pelvienne. Dans les stades IVB il sera discuté une chirurgie de cytoréduction complète à visée curative (type ovaire) en cas de carcinose résécable et d'absence de métastase viscérale (13).

La radiothérapie

La radiothérapie pelvienne externe se fait suivant des modalités conformationnelles. Elle améliore le contrôle local pelvien de la maladie, mais n'a pas d'impact sur la survie globale ni sur l'apparition de métastases à distance.

Après traitement chirurgicale, une radiothérapie sera délivrée en cas de stade FIGO III quelque soit le type histologique.

Dans le cas d'une irradiation post-opératoire, la dose totale délivrée est de 45 à 50,4 Gy à raison de 1,8 Gy par fraction (14). En cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique, le volume d'irradiation inclut la région lombo-aortique.

En cas d'irradiation pré-opératoire ou d'irradiation exclusive, il est prescrit 45 Gy en 25 fractions, avec possibilité d'une surimpression des adénopathies suspectes d'envahissement sur l'imagerie.

La curiethérapie

La **curiethérapie de la voûte vaginale** sera systématiquement réalisée après irradiation externe en cas d'atteinte du col (stade FIGO IIIA) ou en cas d'atteinte loco-régionale (IIIB et IIIC), ainsi que dans les cas de tumeurs de type II.

En cas de curiethérapie exclusive, le schéma de prescription à 5mm de profondeur en haut débit de dose validé à l'Institut de Cancérologie de Lorraine est 21 Gy en 3 fractions. Lorsque la curiethérapie est délivrée en complément de l'irradiation externe, il est possible de prescrire 7 Gy en une fraction ou 10 Gy en 2 fractions (14).

En cas de cancer de l'endomètre non opérable, la **curiethérapie utérovaginale** doit être envisagée en complément d'une irradiation externe, avec une dose de 60 à 65 Gy en surface de l'utérus en totalité et du tiers supérieur du vagin.

La chimiothérapie

Une chimiothérapie adjuvante doit être envisagée à partir d'un stade III FIGO pour les tumeurs de type I et II, et se discute dès les stades II pour les types II (13).

Le schéma de poly-chimiothérapie Adriamycine 60mg/m² - Cisplatine 50mg/m² toutes les 3 semaines a été validé dans cette indication, mais les essais récents lui ont préféré, en raison d'un profil de tolérance plus favorable, le schéma Carboplatine (AUC 6) - Paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines pour 6 cycles, validé en situation adjuvante ou en 1^{ère} ligne de chimiothérapie métastatique. En cas de comorbidités ou d'un état général fragile, il est possible d'opter pour un schéma hebdomadaire Carboplatine (AUC 2) – Paclitaxel 80 mg/m² J1/J8/J15 avec reprise d'un nouveau cycle à J28.

En cas de traitement séquentiel avec la radiothérapie, il ne sera réalisé que 4 cycles de chimiothérapie adjuvante.

L'hormonothérapie n'a pas d'indication dans le traitement adjuvant des cancers de l'endomètre. En situation avancée, l'efficacité de l'hormonothérapie par progestatifs est démontrée dans les tumeurs endométriales de type I, notamment dans les cas de maladie lentement évolutive, sans carcinose péritonéale ou sans atteinte hépatique extensive (13).

2.4 Syndrome de Lynch, instabilité des microsatellites et cancer de l'endomètre

Un déficit d'expression des protéines impliquées dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN ou Mismatch Repair (MMR) est retrouvé dans 25 à 30% des cancers de l'endomètre sporadiques (15). Ce phénotype tumoral est caractérisé par l'instabilité des microsatellites, correspondant à une variation de longueur de certains allèles au sein des cellules tumorales. L'inactivation d'un gène du système MMR empêche la correction des erreurs de réplication de l'ADN au moment de la division cellulaire. Ces erreurs surviennent préférentiellement au niveau de séquences répétées, détectables au niveau des microsatellites.

L'instabilité des microsatellites (MSI) survient soit de manière sporadique par mutation somatique, soit dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique : le syndrome de Lynch, responsable d'environ 3% des cancers de l'endomètre (16).

Le syndrome de Lynch est un syndrome à transmission autosomique dominante, prédisposant à certains types de cancers à un âge plus jeune. Il est lié à une mutation constitutionnelle inactivatrice d'un des 4 gènes du système MMR : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Les cancers appartenant au spectre étroit du syndrome de Lynch sont : le cancer colorectal, le cancer de l'endomètre, le cancer de l'intestin grêle, de la vessie et des voies urinaires excrétrices. Le spectre dit large comprend les cancers de l'ovaire, des voies biliaires et de l'estomac.

Les critères dits d'Amsterdam II définissent ce syndrome sur le plan clinique (17):

- au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome de Lynch et histologiquement prouvés ;
- unis deux par deux par un lien de parenté au premier degré sur deux générations ;
- un des cancers d'étant révélé avant l'âge de 50 ans.

Il n'y a pas de caractéristiques histologiques spécifiques au cancer de l'endomètre lié à une prédisposition génétique, la forme histologique la plus fréquente restant l'adénocarcinome endométrioïde (18). En pratique clinique dans le cancer de l'endomètre, selon les critères de Bethesda (19), une étude du phénotype tumoral à la recherche d'une instabilité des microsatellites est recommandée devant :

- un cancer de l'endomètre avant 60 ans
- un cancer de l'endomètre quelque soit l'âge devant un antécédent familial au premier degré de tumeur du spectre HNPCC.

L'étude du phénotype tumoral peut être réalisé par deux techniques validées :

- l'immunohistochimie des protéines du système MMR, afin de détecter une perte d'expression des protéines altérées MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Cette perte d'expression concerne principalement MLH1 en cas de tumeurs sporadiques avec instabilité des microsatellites ;
- la recherche de MSI, consistant à détecter la présence de longueurs de répétition différentes dans les cellules tumorales par PCR (Polymerase Chain Reaction).

L'impact pronostique du phénotype MSI dans le cancer de l'endomètre reste controversé (20–23). Une méta-analyse publiée par Diaz-Padilla et al. en 2013 n'a pas retrouvé de

corrélation significative entre le statut MSI tumoral et la survie globale ou sans progression (15).

2.5 Immunothérapie et cancer de l'endomètre

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ont peu été étudiés dans le cancer de l'endomètre. L'étude de phase II publiée par Le et al. en 2015 rapportait un taux de réponses tumorales objectives plus importantes en cas de tumeurs avec instabilité des microsatellites (24). La majorité des patients inclus dans cette étude étaient suivis pour un cancer colorectal métastatique, cependant 7 patients avec des tumeurs MSI autres ont été inclus : 3 cholangiocarcinomes, 2 adénocarcinomes de l'endomètre, un adénocarcinome gastrique et un adénocarcinome de l'intestin grêle. Le taux de réponse objective et de contrôle tumoral était de 71% après traitement par Pembrolizumab dans ce sous-groupe de tumeurs MSI. De plus, les tumeurs au phénotype MSI avaient un infiltrat lymphocytaire dense en lymphocytes T CD8+, ainsi qu'une expression élevée de PD-L1 sur les lymphocytes infiltrant la tumeur et sur les macrophages tumoraux. Ces résultats suggèrent que les patients porteurs de tumeurs ultra-mutées seraient de meilleurs candidats à l'immunothérapie par blocage des points de contrôle immunitaire (25).

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire pourraient ainsi bénéficier à certains sous-groupes de cancers de l'endomètre porteurs de mutation de la Polymérase ϵ (POLE) associée à un phénotype ultra-muté de bon pronostic, ou porteurs d'une instabilité des microsatellites (26).

3 Immunité anti-tumorale

3.1 Principes généraux de l'immunité

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense d'un organisme contre des agents étrangers, considérés comme du « non-soi », susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie.

On distingue deux systèmes de défense : l'immunité innée, qui correspond à la réponse immunitaire immédiate, et l'immunité adaptative, plus tardive et spécifique, par le biais des antigènes (Ag).

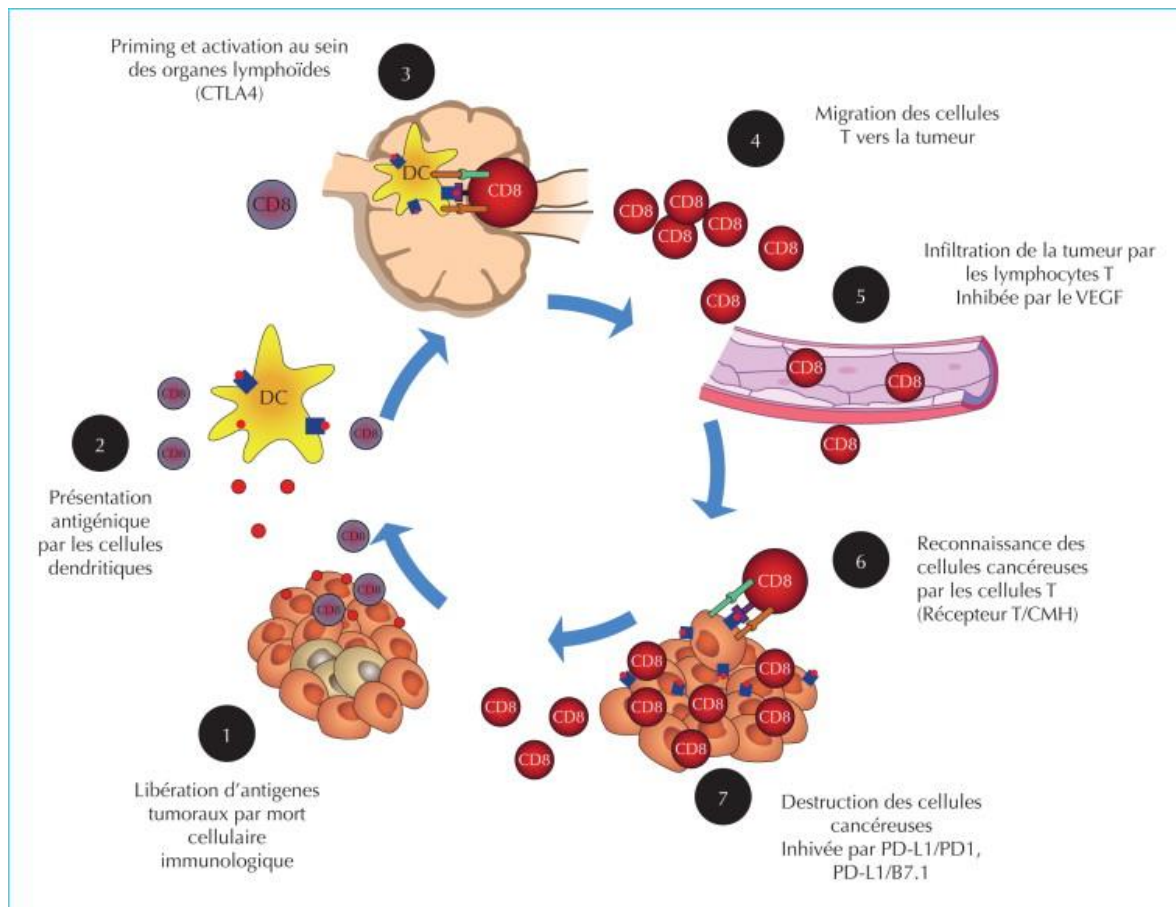
On distingue également l'immunité cellulaire de l'immunité humorale. Dans l'immunité cellulaire, les médiateurs principaux sont les lymphocytes T. Dans l'immunité humorale, il s'agit principalement d'anticorps et du complément.

Les cellules du système immunitaire communiquent entre elles soit par contact direct (liaison d'un récepteur à son ligand), soit à distance par le biais de molécules médiatrices appelées cytokines captées par des récepteurs membranaires.

Les étapes de l'immunité anti-tumorale sont résumées dans la **figure 1** (27):

- Etape 1 : libération de néo-antigènes tumoraux captés par les cellules dendritiques ;
- Etape 2 : les cellules dendritiques présentent les Ag tumoraux via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux LT ;
- Etape 3 : activation des LT effecteurs spécifiques des Ag tumoraux, alors reconnus comme étrangers ;
- Etape 4 : migration des LT effecteurs vers la tumeur ;
- Etape 5 : infiltration de la tumeur par les LT ;
- Etape 6 : détection des cellules tumorales par les LT (par le biais de leurs récepteurs qui reconnaissent l'Ag tumoral présenté par le CMH) ;
- Etape 7 : destruction de la cellule tumorale et relargage de néo-antigènes.

Figure 1 : Cycle de l'immunité anti-tumorale. Tiré de Rousseau et al. (27)



3.2 Immunité innée

L'immunité innée correspond à une réponse immédiate, non spécifique, en attendant que l'immunité adaptative devienne fonctionnelle. La réponse humorale innée repose sur des cytokines (protéines de la phase aiguë d'inflammation) et sur le complément, alors que la réponse cellulaire innée fait appel principalement aux cellules Natural Killer (NK) et aux cellules aux fonctions phagocytaires (polynucléaires, macrophages, cellules dendritiques) qui deviendront des cellules présentatrices d'antigènes (CPA).

Suite à la présence d'un pathogène, les cellules de l'immunité innée, en particulier les cellules dendritiques, sont activées par leurs récepteurs et produisent alors diverses cytokines pro-inflammatoires. Les cellules dendritiques activées passent alors par une phase de maturation et deviennent des cellules présentatrices d'antigène, capables ainsi d'activer les lymphocytes naïfs et d'induire la réponse immunitaire adaptative.

3.3 Immunité adaptative

Les particularités de la réponse adaptative sont la spécificité antigénique, la capacité de reconnaissance d'une grande diversité d'antigènes, une capacité de mémoire et une capacité de discrimination du soi et du non-soi. Elle met en jeu les lymphocytes, porteurs d'un seul récepteur capable de reconnaître un antigène déterminé (ou épitope).

3.3.1 Présentation de l'antigène tumoral

L'antigénicité de la tumeur est le mécanisme principal de reconnaissance des cellules tumorales par le système immunitaire.

La nécrose ou l'apoptose des cellules tumorales va libérer des antigènes tumoraux qui seront alors capturés par les cellules dendritiques immatures présentes dans le microenvironnement tumoral. Les cellules dendritiques sont des CPA activant efficacement les lymphocytes cytotoxiques spécifiques des cellules tumorales (28). Ces cellules dendritiques, après maturation, vont exprimer à leur surface des molécules de co-stimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T (LT), puis migrer dans un organe lymphoïde secondaire pour présenter les Ag tumoraux aux lymphocytes T naïfs. Les Ag tumoraux sont présentés aux récepteurs des lymphocytes T (TCR) par le biais du CMH, ou peuvent être directement reconnus par les lymphocytes B (LB) via leur récepteur (BCR). L'activation des lymphocytes T, et donc l'éradication de la cellule tumorale, dépend de la force de liaison de l'Ag au CMH (29).

Les Ag tumoraux, variés, peuvent être classés en deux catégories (30):

- les antigènes partagés, qui comprennent les Ag du cancer-testis habituellement uniquement exprimés au niveau des cellules germinales (MAGE, LAGE, SAGE), les Ag de différenciation faiblement exprimés dans le tissu sain et surexprimés par la tumeur, les Ag exprimés par la tumeur et le tissu sain mais dans une conformation différente permettant sa reconnaissance par le système immunitaire (HER-2), les Ag provenant de virus oncogéniques (EBV, HPV) ;
- Les antigènes uniques, néo-antigènes spécifiques des tumeurs issues de mutations, produits de fusion ou de translocations oncogéniques, ou de l'instabilité microsatellite (p53, K-Ras, ALK, Bcr-abl, MSI).

Après leur activation, les LT vont alors proliférer et se différencier en LT effecteurs (LT cytotoxiques, lymphocytes helper Th, plasmocytes et cellules mémoires).

3.3.2 Les lymphocytes T

Les LT sont responsables de l'immunité cellulaire adaptative. La réaction immunitaire cellulaire commence par l'activation des LT naïfs, leur prolifération puis leur différenciation en cellules effectrices. Ils possèdent un récepteur membranaire : le TCR, qui reconnaît de manière spécifique des fragments peptidiques antigéniques associés aux molécules du CMH. Selon leurs clusters de différenciation (CD), on retrouve deux grandes catégories de LT : les LT CD4+ et les LT CD8+.

Les **LT CD4+** reconnaissent les Ag portés par les molécules du CMH de classe II. Leur action principale est la production de cytokines qui vont amplifier la réaction immunitaire en activant et en recrutant d'autres lymphocytes. Les LT CD4+ naïfs vont se différencier en LT helpers (Th). Il en existe plusieurs types : les Th-1 activent les macrophages pour détruire le matériel phagocyté (immunité cellulaire), les Th-2 aident les lymphocytes B à produire des anticorps (immunité humorale), les Th-17 sont pro-inflammatoires et les LT régulateurs ont une action immunosuppressive sur les LT effecteurs et les CPA.

Les **LT-CD8+** reconnaissent les Ag présentés par le CMH de classe I. Ils sont activés en lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et sont capables de détruire directement les cellules cibles.

Une partie des lymphocytes effecteurs, CD4+ et CD8+, se transformera en lymphocytes T mémoires. Ceux-ci sont capables de réagir rapidement et efficacement lors d'une rencontre ultérieure avec le même pathogène. Cela correspond à la réponse secondaire.

3.3.3 Les lymphocytes B

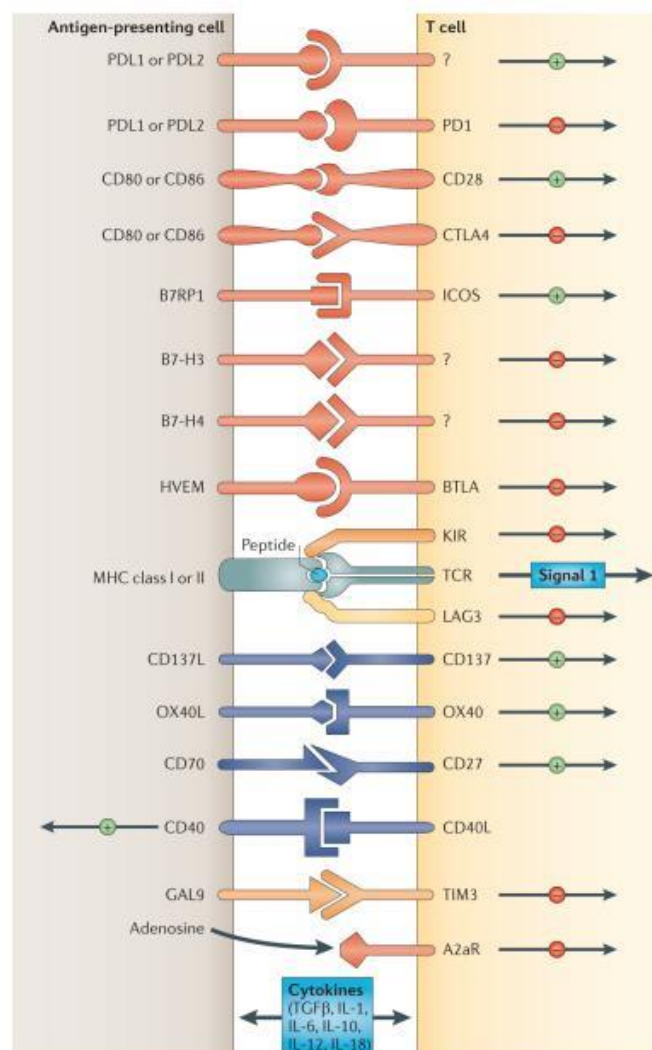
Les LB sont responsables de l'immunité humorale adaptative. Ils reconnaissent l'antigène via des immunoglobulines (Ig) correspondant aux anticorps (Ac). L'activation des LB provoque une prolifération clonale et une différenciation des LB en plasmocytes. Une partie de ces LB se différenciera en plasmocytes (cellules sécrétrices d'anticorps ayant une longue durée de vie), et l'autre partie se transformera en LB mémoires.

3.4 Régulation de la réponse immunitaire

Le système immunitaire est constamment activé par les nombreux pathogènes présents dans notre organisme, nécessitant la présence de plusieurs étapes de contrôle, afin d'assurer le maintien de l'homéostasie immunitaire.

L'activation des LT naïfs est ainsi soumise à une régulation complexe faisant intervenir plusieurs co-récepteurs appelés points de contrôle (checkpoints) immunitaires. Ceux-ci délivrent un second signal d'activation indépendant de l'antigène et indispensable à l'activation définitive des LT. Sans ce second signal, l'activation cellulaire T est incomplète. Ces voies de co-stimulation fonctionnent par contact cellulaire direct, par l'intermédiaire de molécules exprimées à la surface des cellules (**Figure 2**).

Figure 2 : Molécules de co-stimulation régulant la réponse immunitaire anti-tumorale. Tiré de Pardoll et al. (1)



Ces molécules forment un couple ligand-récepteur, exprimés par le lymphocyte et la cellule présentatrice d'antigène.

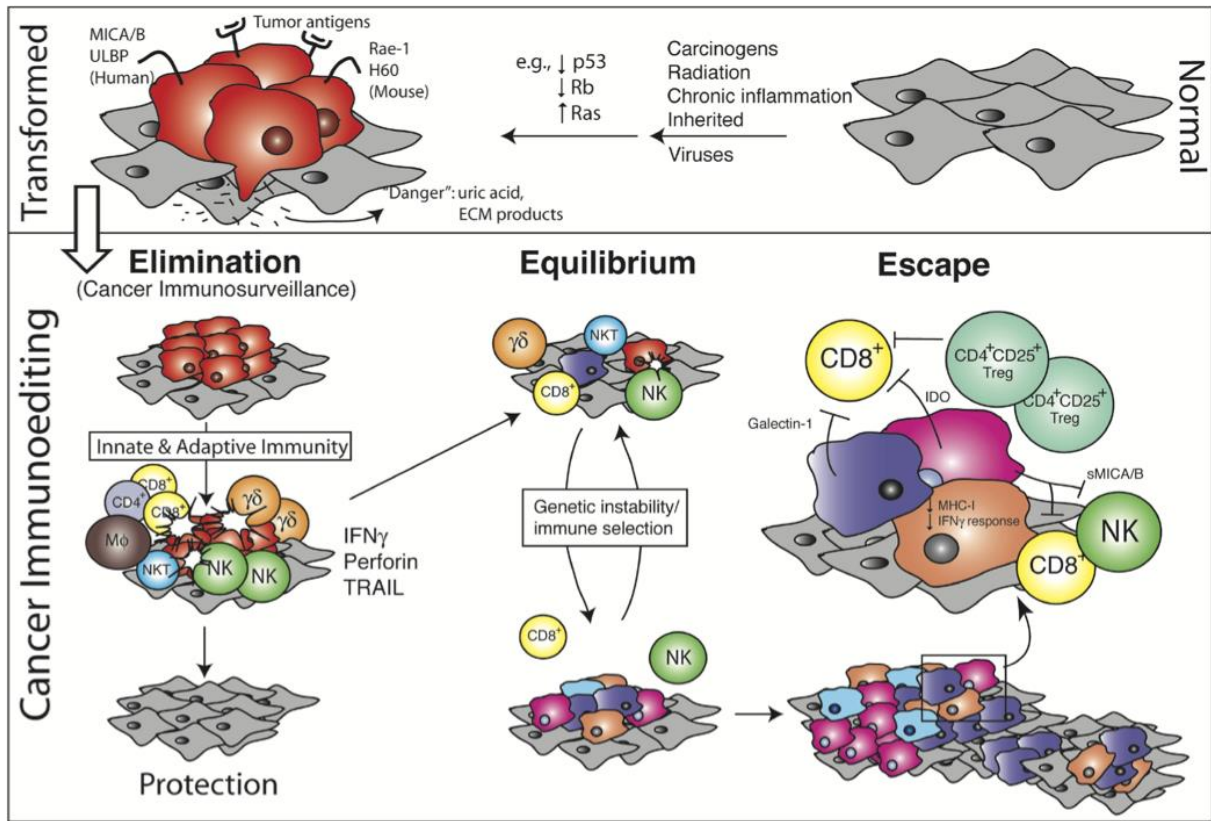
Le signal délivré par ces voies de co-stimulation peut être :

- soit activateur, contribuant ainsi à l'activation cellulaire complète, telle que la molécule CD28 exprimée par les LT et ses ligands B7-1 et B7-2 ;
- soit inhibiteur. Il s'agit de molécules telles que PD-1, détaillé ultérieurement, et CTLA-4, également exprimé par les LT et se liant aux mêmes ligands B7-1 et B7-2.

3.5 Immunosurveillance : la théorie des « 3 E »

Le concept d'immunosurveillance a été proposé par Burnet en 1970 (31) et fait suite à l'hypothèse de Thomas en 1959 selon laquelle l'immunité cellulaire serait le principal mécanisme impliqué dans l'élimination des tumeurs. L'immunosurveillance correspond à l'action de notre système immunitaire qui surveille en continu les différentes cellules de notre organisme, à la recherche de cellules étrangères, dont les cellules tumorales. Cette surveillance se fait directement grâce à l'antigénicité de la tumeur comme vu précédemment. A partir des années 2000, une nouvelle théorie est établie, selon laquelle l'immunosurveillance de la tumeur évoluerait au cours du temps et serait divisée en trois phases dites des « 3 E » : Elimination, Equilibre et Echappement tumoral (32) (**Figure 3**).

Figure 3 : Les 3 phases de l'immunosurveillance tumorale. Tiré de Dunn et al. (33)

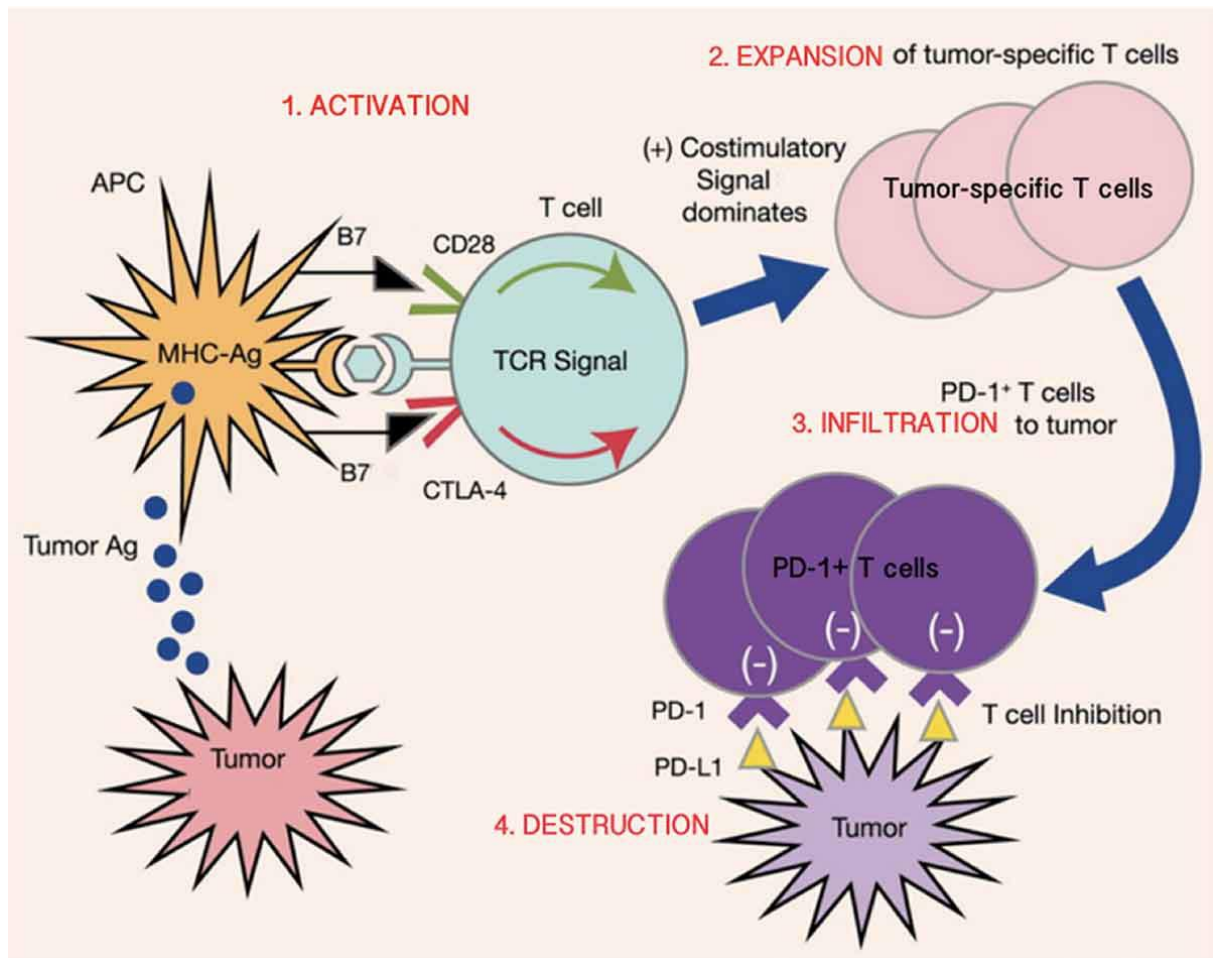


3.5.1 Elimination

La phase d'élimination est déclenchée dès la détection des cellules tumorales par le système immunitaire. Les cellules tumorales sont des cellules du soi : bien qu'anormales, elles n'ont qu'une très faible antigénicité et sont donc très faiblement inductrices de réponse immunitaire. Le développement tumoral, qui se fait aux dépens du tissu sain, provoque une réaction pro-inflammatoire, recrutant et activant alors des cellules cytotoxiques et des cellules présentatrices d'antigènes spécifiques comme les cellules dendritiques, qui activeront par la suite les cellules de l'immunité adaptative.

Durant cette phase, les cellules tumorales sont contrôlées par le système immunitaire, voire entièrement éliminées (**Figure 4**).

Figure 4 : Contrôle tumoral par le microenvironnement tumoral et les points de contrôle immunitaire (34).



Abréviations : Ag : antigène, MHC : complexe majeur d'histocompatibilité, APC : cellule présentatrice d'antigène, T Cell : cellules T, TCR : récepteur des cellules T.

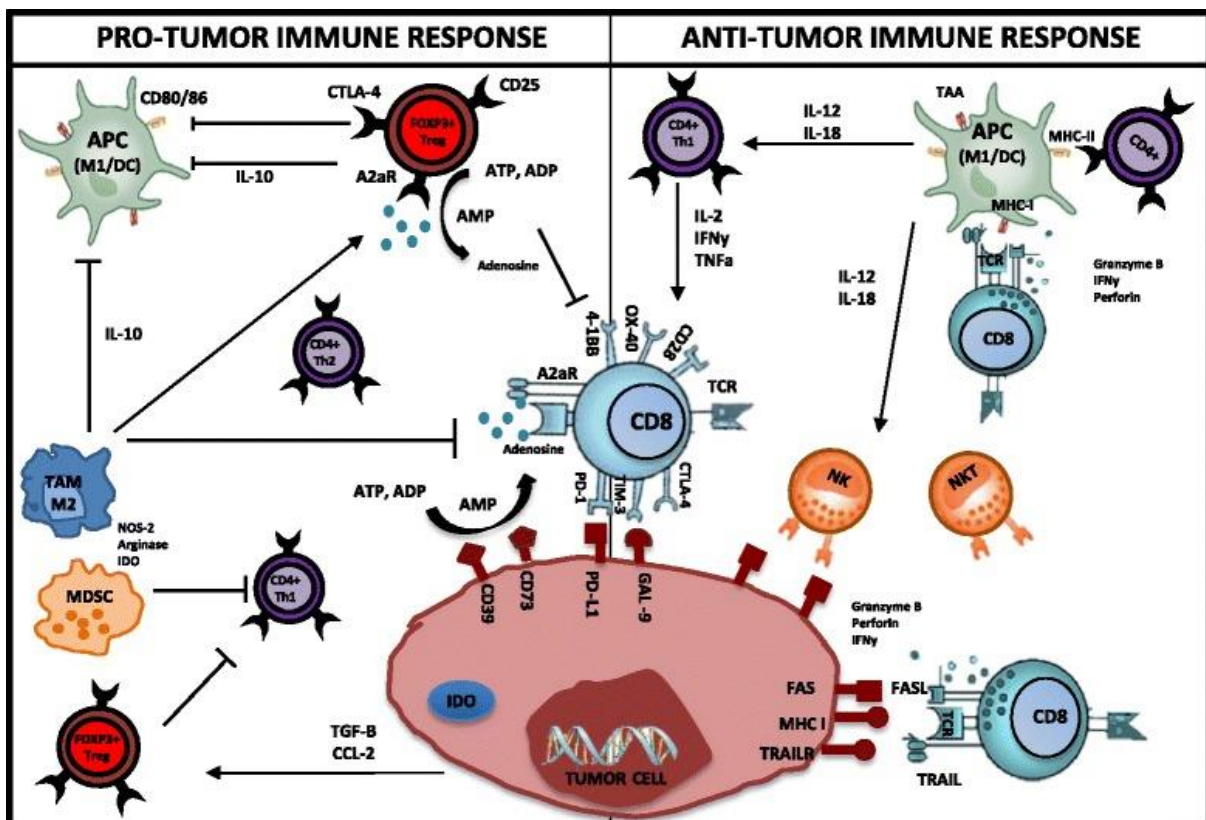
3.5.2 Rôle du microenvironnement tumoral

La reconnaissance d'un Ag tumoral ne permet pas à elle seule d'éradiquer une cellule tumorale (35,36). Une tumeur solide est un ensemble complexe composé de cellules tumorales, mais également de cellules stromales, de cellules inflammatoires, d'une vascularisation et d'une matrice extracellulaire. Cet ensemble forme le microenvironnement tumoral. L'infiltrat immunitaire au sein du microenvironnement tumoral participe à la réponse immunitaire anti-tumorale (**Figure 5**). Un contrôle efficace de la tumeur requiert l'activation du système immunitaire, la prolifération des cellules effectrices et l'infiltration de ces cellules effectrices activées dans le tissu tumoral, conduisant alors à la destruction des cellules tumorales (37).

Il existe au sein du microenvironnement tumoral un infiltrat lymphocytaire plus ou moins important selon les tumeurs. Cet infiltrat est composé de différentes cellules de l'immunité acquise et innée. Il comprend notamment (38) :

- les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs) correspondant aux cellules NK, aux LT CD8+ et LT CD4+ ;
- Les macrophages associés aux tumeurs ;
- Les cellules dendritiques ;
- Des cellules myéloïdes suppressives.

Figure 5 : Interactions entre les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral et les cellules tumorales. Tiré de Dushyanthen et al. (38)



ADP adenosine diphosphate, AMP : adenosine monophosphate, APC : cellules présentatrices d'antigènes, ATP : adenosine triphosphate, CCL-2 : chemokine ligand-2, CTL : lymphocyte T cytotoxique, CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, DC : cellule dendritique, FAS : fatty-acid synthase, IDO : indolamine 2,3-dioxygenase, IFNγ : interféron gamma, IL : interleukine, M1/M2 TAM : macrophages associés aux tumeurs, MDSC : cellules myéloïdes suppressives, MHC : complexe majeur d'histocompatibilité, NK : cellules Natural Killer, NOS : nitric oxide synthase, PD-1 : Programmed Death-1, ROS : reactive oxygen species, TAA : tumor-associated antigen, TCR : T-cell receptor, TGF-β : transforming growth factor beta, TNF-α : tumor necrosis factor alpha, TRAIL : TNF-related apoptosis-inducing ligand, Treg : lymphocytes T régulateurs.

Par le biais des points de contrôle immunitaires tels que PD-1/PD-L1, le microenvironnement tumoral inhibe souvent la prolifération lymphocytaire, et empêche l'infiltration tumorale par les cellules T effectrices, conduisant à l'échec du système immunitaire à détruire la cellule tumorale (**Figure 5**).

Ces infiltrats lymphoïdes se développent dans le stroma tumoral, permettant de générer une réponse immunitaire locale, engendrant ainsi des lymphocytes T mémoire pouvant contenir des cellules métastatiques qui se disséminent hors de la tumeur primitive. Au cours de la progression tumorale, cet infiltrat immunitaire tumoral se modifie, avec une diminution des cellules T CD8+ et une majorité de macrophages et cellules myéloïdes suppressives (39). Il s'agit d'un facteur majeur déterminant l'échappement tumoral, et ainsi la survie des patients. Les immunothérapies ciblant le microenvironnement tumoral permettent de modifier et de réactiver les cellules immunitaires infiltrant la tumeur.

3.5.3 Phase d'équilibre et immunoediting

La relation initiale entre le système immunitaire et la tumeur conduit à une phase d'équilibre de durée variable : les cellules tumorales sont contrôlées par le système immunitaire sans qu'il n'y ait pour autant d'éradication, et la tumeur poursuit lentement sa croissance sans avoir de retentissement clinique. Durant cette phase, les cellules tumorales subissent une pression importante du système immunitaire qui conduit à un phénomène de sélection des phénotypes les plus adaptés à survivre : il s'agit de l'immunosélection ou immunoediting, impliquant uniquement l'immunité adaptative. L'immunogénicité des cellules tumorales est alors modifiée par différents mécanismes (perte de l'expression de molécules impliquées dans la présentation de l'Ag par exemple), leur permettant de ne plus être reconnues par les cellules effectrices de l'immunité. L'inflammation chronique associée à la tumeur semble également contribuer à l'établissement d'un microenvironnement pro-tumoral et immunosuppresseur. Sous l'effet sélectif de la réponse immunitaire, les cellules tumorales vont ainsi devenir de plus en plus résistantes à l'action des cellules immunitaires.

3.5.4 Echappement tumoral

La tumeur se développe et a un retentissement clinique : le système immunitaire semble ne plus jouer de rôle dans le contrôle de la croissance tumorale. Cette phase d'échappement s'explique par la sélection de clones tumoraux résistants. Suite à la phase d'immunoediting,

les cellules tumorales ont également développé de nombreuses autres stratégies d'échappement à l'action du système immunitaire, en détournant notamment le système immunitaire à leur propre profit. Les principaux mécanismes de cette troisième phase sont la sécrétion de molécules immunosuppressives (Interleukine-10, TGF β), l'expression de ligands inhibiteurs tels que PD-L1, la néoangiogenèse et le recrutement de cellules immunosuppressives (LT régulateurs, macrophages, cellules myéloïdes suppressives) dans le microenvironnement tumoral. La tumeur va modifier le profil des LT qui l'infiltrent, les rendant non fonctionnels : ils ne pourront plus exercer leur rôle cytotoxique vis-à-vis de la cellule tumorale. Cette anergie des LT s'explique par l'expression des molécules de costimulation inhibitrice telles que PD-1. J. Allison a alors émis l'hypothèse que le blocage de l'interaction entre ces molécules (ex : PD-1) et leurs ligands (ex : PD-L1) pourrait lever l'anergie des LT présents dans le microenvironnement tumoral et ainsi restaurer une réponse immunitaire anti-tumorale efficace (40).

4 Programmed cell Death 1 (PD-1) et son ligand PD-L1

4.1 Définition de PD-1

PD-1, également connu sous le nom de CD279, est un récepteur transmembranaire appartenant à la famille CD28 des immunoglobulines. Le gène codant pour cette protéine, *PDC1*, se situe sur le chromosome 2.

PD-1 est présent à la surface des cellules T lors de leur développement dans le thymus. Sa présence sur les cellules T périphériques (LT, LB, NK, et cellules dendritiques) n'est retrouvée qu'après son activation via le TCR. Son expression induit alors un signal de co-inhibition. Il en résulte une diminution de l'activité cytotoxique et de la prolifération des LT. Les LT CD8+ ainsi inhibés perdent leur capacité à produire des molécules cytotoxiques telles que la perforine, ou des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-2 (IL-2), l'interféron γ (IFN- γ) et le TNF- α (tumor necrosis factor- α) (41).

PD-1 est également présent à la surface d'une sous-population de LT hautement immunosuppresseurs : les LT CD4+ Foxp3+ régulateurs. Ce sous-groupe de LT a un rôle majeur dans le maintien de l'immunosuppression et l'atténuation des réponses immunitaires. L'expression de PD-1 à leur surface contribue à leur maturation, leur prolifération et leur fonctionnement.

Le rôle physiologique de PD-1, molécule de costimulation inhibitrice, est de réguler les réponses inflammatoires et ainsi de maintenir l'homéostasie immunitaire. Afin de réguler l'activation des LT, la protéine PD-1 est secondairement induite sur les LT et va, après interaction avec un de ses deux ligands, inhiber les fonctions cytotoxiques des LT et leur prolifération. Au cours d'une situation d'inflammation chronique, comme c'est le cas dans les cancers, les LT expriment des niveaux élevés de PD-1, aboutissant à un état d'anergie ou d'épuisement des LT. L'interaction de PD-1 présent sur les lymphocytes infiltrant la tumeur avec son ligand présent sur les cellules tumorales entraîne une modification du microenvironnement tumoral qui devient immunosuppresseur, et favorise ainsi la croissance tumorale.

4.2 Les ligands de PD-1

PD-1 possède deux ligands : PD-L1 (aussi appelé B7-H1 ou CD274) et PD-L2 (aussi appelé B7-DC ou CD273), PD-L1 étant le plus étudié et actuellement le mieux défini. Il s'agit d'une protéine transmembranaire codée par le gène *CD274* situé sur le chromosome 9 (42).

PD-L1 est exprimé à la surface de nombreux types cellulaires, hématopoïétiques et non-hématopoïétiques, comprenant les lymphocytes T et B, les cellules endothéliales et épithéliales, expliquant ainsi son rôle majeur dans la tolérance immunitaire périphérique (43). L'induction de son expression à la surface des cellules immunitaires est liée à de nombreux signaux : la présentation d'antigènes tumoraux, mais également la sécrétion de cytokines telles de l'interleukine-2, interleukine-7, interleukine-15, interleukine-21, interféron- β , interféron- γ (IFN- γ) (44).

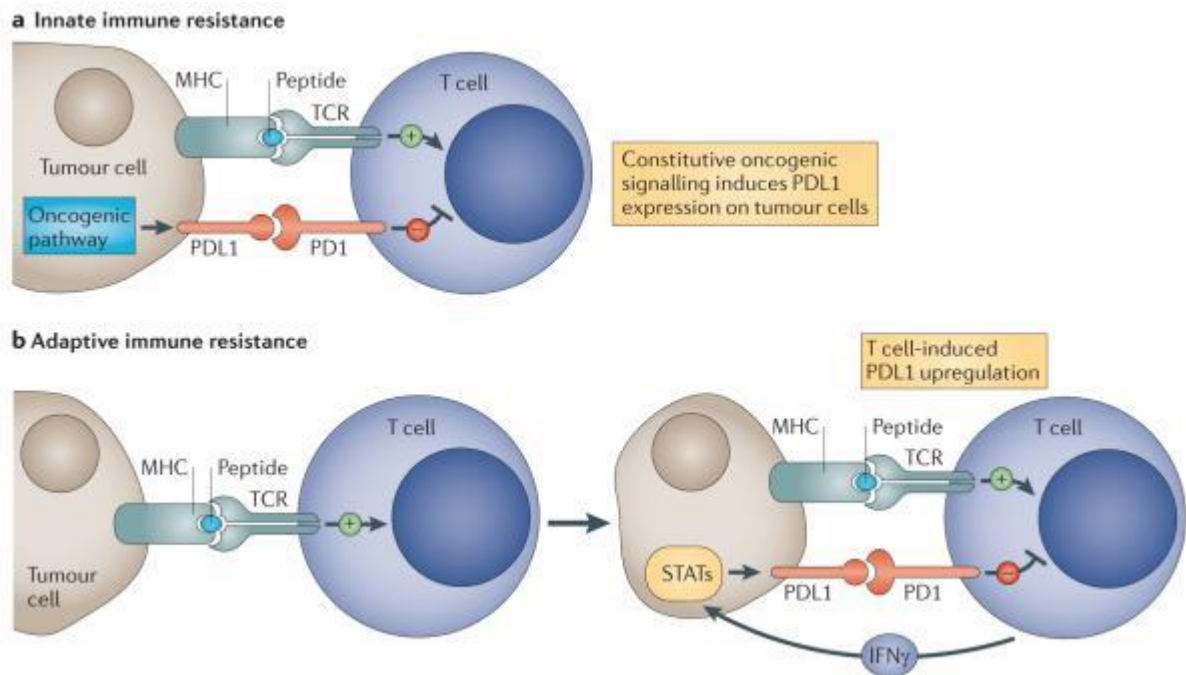
L'expression de PD-L2 est restreinte aux cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques et macrophages) ainsi qu'à certains lymphocytes B.

4.3 Les voies d'induction de PD-L1

L'expression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales peut faire suite à divers événements oncogéniques tels qu'une mutation du gène suppresseur de tumeur *PTEN* (Phosphatase and TENSin homolog) ou l'activation de voies de signalisation pro-tumorales par les MAP kinases (mitogen-protein kinase) et la PI3 kinase.

Un des mécanismes potentiels de régulation de PD-L1 sur les cellules tumorales est la libération d'IFN- γ endogène par le biais de l'activation des kinases JAK1 et JAK2 et de l'activation des voies STAT1 et STAT3 dans les cellules tumorales (**Figure 6**). La production d'IFN- γ reflète la réponse immunitaire adaptative impliquant les LT. La tumeur surexprimerait alors PD-L1 en réponse à la sécrétion d'IFN- γ , afin d'inhiber les cellules T effectrices (45).

Figure 6 : Régulation de la réponse immune anti-tumorale par la voie PD-1/PD-L1. Tiré de Pardoll (1)



IFN γ : interferon gamma, MHC : complexe majeur d'histocompatibilité, PD-1 : Programmed Death-1, PD-L1 : Programmed Death Ligand 1, STATs : Signal Transducer and Activator of transcription, TCR : T-cell receptor.

Par ailleurs, la vascularisation anarchique tumorale contribue à un microenvironnement tumoral hypoxique, ce qui attire les cellules immunosuppressives telles que les cellules myéloïdes suppressives, les macrophages associés aux tumeurs (TAM) et les LT régulateurs. Cela retarde l'infiltration de la tumeur par les LT effecteurs et modifie le phénotype des macrophages en M2, suppresseur des LT. Ainsi l'hypoxie augmenterait rapidement et de manière sélective l'expression de PD-L1 à la surface des macrophages, des cellules myéloïdes, des cellules dendritiques et des cellules tumorales épithéliales (45,46).

4.4 Impact clinique de l'expression de PD-1 et PD-L1

Les essais cliniques étudiant les thérapies anti-PD-1 dans le mélanome, les carcinomes bronchiques ou encore le cancer du rein retrouvent des réponses tumorales objectives dans 20 à 30% des cas en moyenne. Ces inhibiteurs de point de contrôle immunitaire n'induisent pas de toxicité cellulaire directe, mais lèvent l'inhibition fonctionnelle lymphocytaire entraînée par la présence de PD-1. La présence de ces lymphocytes au contact direct de la tumeur serait un reflet d'une réponse anti-tumorale préexistante. Les résultats publiés par

Topalian (4) suggèrent que l'expression tumorale de PD-L1 et la présence de PD-1 associée à un fort infiltrat lymphocytaire péri-tumoral sont les témoins d'une réponse immunitaire anti-tumorale et pourraient être un biomarqueur prédictif de réponse à ces nouvelles thérapies. De nombreux cancers surexpriment PD-1 et PD-L1, notamment les carcinome épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures, les mélanomes, les cancers du rein, du poumon, et de l'œsophage (47–51). Cependant, l'impact pronostique et prédictif de l'expression de PD-L1 reste controversé : marqueur d'agressivité dans certains types tumoraux, il est de bon pronostic dans certaines localisations comme dans le cancer colorectal ou le cancer de l'ovaire. Par ailleurs, lors du blocage de la voie PD-1/PD-L1, l'expression de PD-L1 par la tumeur semble associée à une meilleure réponse dans certaines indications (52,53), mais certains patients n'exprimant pas cette molécule paraissent toutefois bénéficier de ces traitements.

4.5 Intérêt de l'Immunoscore pour prédire l'évolution tumorale

En raison du coût élevé de inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, l'identification de biomarqueurs pour mieux sélectionner les patients pouvant en bénéficier devient un enjeu important. Différents marqueurs reflétant une immunité anti-tumorale pourraient être de bons marqueurs prédictifs de réponse, tels que l'infiltration lymphocytaire par les LT CD8+ ou l'expression intra-tumorale d'IFN- γ (54).

Dans le cadre des cancers colorectaux, un score immunitaire appelé Immunoscore a été validé afin d'améliorer le suivi et la prise en charge thérapeutique des patients à risque de récurrence. Actuellement en oncologie clinique, les marqueurs pronostiques utilisés sont les classifications internationales (TNM/AJCC) résumant l'extension tumorale, les marqueurs tumoraux biologiques sériques et moléculaires. L'information pronostique du stade TNM reste imprécise et ne prédit pas la réponse au traitement anti-cancéreux. Il a été démontré dans de nombreuses tumeurs solides qu'une forte infiltration lymphocytaire tumorale était associée à une meilleure survie (55,56). L'analyse rétrospective de grandes cohortes de patients a démontré l'intérêt pronostique de l'évaluation de la composante immunitaire dans la tumeur et au niveau du front d'invasion. Un test simple et reproductible, l'Immunoscore, en a découlé pour une application en pratique clinique. Il est réalisé en immunohistochimie, basé sur la détermination de la densité intra-tumorale de deux populations lymphocytaires (CD3+/CD8+ ou CD3+/CD45RO+ ou CD8+/CD45RO+), les

lymphocytes CD45RO+ représentant les LT mémoires et CD3+/CD8+ les LT cytotoxiques. Le score va de 0 (faible densité des deux types lymphocytaires dans la tumeur et dans le front d'invasion) à 4 (forte densité des deux populations dans les deux régions). La valeur pronostique de cet Immunoscore a été validée dans le cancer colorectal, à tous les stades TNM (57,58). L'étude de l'infiltration lymphocytaire intra-tumorale et dans le stroma péri-tumoral en pratique clinique pourrait être un marqueur pronostique en routine clinique, simple, peu coûteux, reproductible, puissant et quantitatif, mais aussi potentiellement un marqueur prédictif de réponse aux traitements.

5 Article

Prognostic Impact of Programmed Death Ligand-1 Expression in Advanced Endometrial Cancer

Anne Kieffer¹, Julia Salleron², Jessica Demange³, Thierry Conroy¹, Frédéric Marchal⁴, Céline Gavoille¹, Agnès Leroux³

¹ Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

² Department of Biostatistics and Data Management, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

³ Department of Biopathology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

⁴ Surgical Department, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

5.1 INTRODUCTION

Major therapeutic gains have been obtained in a wide variety of solid tumors by blocking immune checkpoints such as Programmed Cell Death-1 (PD-1) (4,59). This pathway, consisting of PD-1 receptor and its ligands PD-L1 and PD-L2, is found on manifold immune cells. PD-1, expressed by activated lymphocytes (60), prevents excessive immune activation, binding with its ligands, and thus induces a down-regulation of lymphocyte proliferation and pro-inflammatory cytokines production, leading to an immunological tolerance and tumor evasion (43,61). Its ligand PD-L1 is expressed by tumor cells and tumor-infiltrating immune cells such as activated T and B cells, macrophages and dendritic cells. PD-L1 expression has been described as well in human heart, placenta, spleen, lymph nodes and thymus tissues (62). Its expression is believed to play a major role in immune suppression within the tumor microenvironment, suppressing T cell activation and inducing T cell apoptosis (63).

Immune checkpoint inhibitors (e.g. nivolumab, pembrolizumab) have shown benefits in various solid cancers, including melanomas, non-small-cell lung cancer, renal-cell carcinoma, and have led to remarkable and durable clinical responses. Nevertheless, responses have been observed only in few patients. Establishing a reliable and reproducible biomarker predictive of response to immunotherapy remains a challenge. The expression of PD-L1 in the tumor microenvironment has been suggested to be a predictive biomarker of response

to PD-1 blockade (62,64). Its overexpression has been correlated with severe prognosis in ovarian, pancreatic, pulmonary, esophageal and renal cancers (49,65–67).

To date, there has been very limited data reported on the expression of PD-L1 in endometrial cancer (EC) (25,68–70)(71). Moreover, to our best knowledge, no study has reported so far the association of PD-L1 overexpression and clinical outcome in EC. Le et al. reported increased responses to anti-PD-1 therapy in tumors with microsatellite instability (MSI), including 2 patients with endometrial cancer (24). These results suggest that patients with MSI phenotype are good candidates for checkpoint inhibitors treatment, because of its relevant immunogenicity. Testing the DNA mismatch repair proteins in clinical routine could help to identify patients potentially responsive to immunotherapy.

EC is the most common gynecological malignancy worldwide (6). The prognosis is related to the stage disease, according to the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), tumor grade, depth of myometrial invasion, lymphovascular space invasion (LVSI) and histological subtype (13). FIGO stages III or IV have a significant risk of local or distant recurrence or death, with 5-year survival rates of 36-56% for stage III and 20-22% for stage IV disease (12,72). Based on clinical and histological characteristics, two types of ECs have been described (13): type I tumors represent 60-70% of all ECs and comprise endometrioid adenocarcinomas, typically associated with hormone receptor positivity. Type II tumors, 30-40% of all ECs, include serous, clear cell or mixed adenocarcinomas and are associated with worse outcome. MSI phenotype is observed in up a third of sporadic ECs (26,73), mainly resulting from hypermethylation of the MLH1 protein (74), loss of PMS2, as well as MSH2 and MSH6 mutations in few cases. We hypothesized that MSI ECs, known to harbor CD8+ T-cells rich tumor microenvironment (71), are associated with the expression of PD-L1.

The aim of this study was to assess the frequency of PD-L1 expression in stage III-IV ECs and to investigate its impact on progression-free survival (PFS). Secondary objectives were to correlate PD-L1 expression with clinicopathological features including microsatellite instability, to quantify stromal and intraepithelial tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes (TILs) and to study CD8+ TILs impact on PFS.

5.2 MATERIALS AND METHODS

5.2.1 Patients

Patients treated for EC between January 2004 and December 2014 were retrospectively identified from the pathology database of the Lorraine Comprehensive Cancer Center, Nancy, France. On the basis of the availability of PD-L1 expression data, we included for analysis 79 cases of stage III-IV ECs with available tissue blocks, including biopsies, hysterectomy specimens and resections of metastatic foci. We included endometrioid adenocarcinomas, serous papillary carcinomas, clear cell carcinomas and mixed tumors. Uterine carcinosarcomas were excluded. All serous, clear cell and mixed cases were classified as histological high grade. The clinical data were collected by retrospective review of patient files. The FIGO stage was re-assessed for all patients into the 2009 staging system. Primary endpoint was PFS.

5.2.2 Immunohistochemistry

Immunohistochemistry (IHC) was performed on paraffin embedded 5- μ m sections cut from EC representative blocks (10% formalin or AFA fixed). One pathologist, regardless of any access to clinical data, analyzed the slides.

IHC staining was performed with an automated Bench Mark Ultra, using Cell Conditioning 1 Solution (Ventana Medical Systems) as antigen retrieval, and using the Optiview DAB IHC Detection kit (Ventana Medical Systems). Tumor fields were distinguished from normal tissue using nuclear staining with hematoxylin.

For PD-L1, incubation with 1:200 rabbit monoclonal anti-PD-L1 antibody (Clone E1L3N; Cell Signaling, Danvers, MA, USA) for 48 minutes at 36°C was performed, as previously described (75).

Positive PD-L1 expression (PD-L1+) was defined as membranous staining in > 1% of either tumor cells or tumor immune infiltrates (Fig.1 a-b).

MSI tumor determination was tested by IHC for mismatch-repair (MMR) proteins (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2). Normal expression was defined as nuclear staining within tumor cells, while negative protein expression was defined as complete absence of nuclear staining within tumor cells with concurrent internal positive controls. Tumors were considered microsatellite unstable (MSI) when at least one MMR protein was absent, and microsatellite stable (MSS) when the 4 MMR proteins were expressed.

CD8+ TILs were classified into two groups: intraepithelial CD8+ TILs (cells infiltrating into the tumor epithelium) and stromal CD8+ TILs (cells infiltrating the tumor stroma adjacent to cancer epithelia or the stroma along the invasive margin of the cancer epithelia).

Intraepithelial CD8+ TILs were assessed as described by Ino *et al.* (76) : three independent areas with the most abundant lymphocyte infiltration were selected, and the number of intraepithelial CD8+ T cells were counted in each microscopic field at 200x (fig. 1 c-d). Stromal CD8+ TILs were scored using a semi-quantitative method and defined as 0, virtual absence; 1+, mild to moderate infiltrate <50% or heterogeneous; 2+, marked ($\geq 50\%$), as applied in a previous study (71) (fig.1 e-g). Subsequently, CD8+ TILs were dichotomized into high (≥ 20 CD8+ T cells per field) and low (<20 CD8+ T cells) intraepithelial CD8+ TILs, and into marked (score 2+) and mild/negative stromal CD8+ TILs.

5.2.3 Statistics

All statistical analyses were performed using Statistical Analysis Software version 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina). Significant level was set at 0.05.

Qualitative parameters were expressed as frequency and percentage; quantitative parameters were described by mean and standard deviation.

Chi-square or Fisher Exact tests were used, as appropriate, to compare all the covariates according to PD-L1 expression. The same tests were performed to compare abnormal expression of MMR proteins in IHC according to histological type.

Progression free survival (PFS) was defined as the time interval between the date of diagnosis and the date of local or regional progression or death (all causes), whichever occurred first. Patients alive were censored at the date of last follow-up or 7 years after the date of diagnosis if their follow-up were longer than 7 years. PFS was described using Kaplan-Meier method. Univariate cox proportional hazard models were undertaken for all the clinicopathological parameters to assess their individual associations with PFS.

All qualitative variables were transformed in binary variables in order to simplify the interpretation of results. When the reference value of the parameter was already known, this threshold was chosen. If not, the cut offs were identified using an algorithm to identify the value that maximizes the likelihood of the bivariate Cox model.

Results were expressed by hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI). The validity of the Proportional Hazard (PH) assumption was checked using the Scaled Schoenfeld Residuals (SSR). The PH assumption was tested for each covariate by correlating the corresponding SSR with the rank of time (77).

A multivariate analysis was then conducted to identify the independent prognostic value of PD-L1 expression on PFS. Multivariate Cox model was adjusted for parameters identified as a significant predictor of PFS in the univariate analyses. The same analysis was conducted respectively for marked stromal CD8+ TILs and for intraepithelial CD8+ TILs. Results of the final multivariate models were presented with adjusted hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI).

5.3 RESULTS

5.3.1 Patient characteristics

The study cohort consisted of 79 patients with stage III or IV EC. The patients' baseline characteristics are presented in Table 1. Histological subtypes comprised 47 (59.5%) endometrioid adenocarcinomas, 16 (20.2%) serous papillary carcinomas, 5 (6.3%) clear cell carcinomas, 1 undifferentiated tumor and 10 (12.7%) mixed tumors. Using the WHO classification, 50 (63.3%) patients had type 1 ECs and 29 (36.7%) patients had type 2. The mean age at diagnosis was 66.8 years (range: 36 - 86). 58 (73.4%) patients were diagnosed with FIGO stage III and 21 (26.6%) patients with stage IV.

The median follow-up of patients was 46 months (range: 5 - 144 months). The median PFS was 22 months. Patients with events corresponded to 40 patients who have recurred within the first 7 years after diagnosis and 6 deaths. The median overall survival was 44 months.

5.3.2 Microsatellite status

The abnormal expressions of MMR proteins in the whole cohort and according to histopathological type are summarized in Table 2. Immunohistochemical staining revealed loss of MLH1 expression in 20 cases (25.3%), loss of MSH2 in 2 cases (2.5%), loss of MSH6 in 3 cases (3.6%) and loss of PMS2 in 21 cases (26.6%). MSI phenotype was present in 28 cases (35.4%) and was more common in type I ECs than in type II ECs (22 (44.0%) vs 6 (20.7%), $p=0.037$).

5.3.3 PD-L1 expression

In 21 (26.6%) of the 79 EC cases (Table 1), PD-L1 overexpression was detected, either in the stromal cellular compartments or in the tumor cell membrane or cytoplasm. Representative photomicrographs of the immunohistochemical staining are shown in Figure 1a-b. PD-L1 expression was mainly membranous and cytoplasmic. PD-L1 expression was infrequently observed in tumor cells (3 cases, 14.3%), but was common in intraepithelial immune cells (18 cases, 85.7%).

Comparison of population characteristics according to PD-L1 expression is described in Table 3. PD-L1 expression was not significantly associated with FIGO stage, myometrial invasion, lymph vascular invasion or histological type. 80.9% of PD-L1+ patients were diagnosed with FIGO Stage III EC against 70.7% in PD-L1- patients ($p=0.362$). Regarding histological type, 12/50 of type I ECs (24.0%) and 9/29 of type II ECs (31.0%) expressed PD-L1 ($p=0.495$).

Marked stromal CD8+ (score 2+) (Fig. 1 e-g) were identified in 65.0% of tumors with PD-L1 expression and in 10.5% tumors without PD-L1 ($p<0.001$). High intraepithelial CD8+ TILs (Fig. 1 c-d) were described in 75% of tumors with PD-L1 expression against 38.6% of tumors without PD-L1 ($p=0.005$).

5.3.4 Prognostic factors of Progression Free Survival (PFS)

Results of univariate analyses of prognostic factors for PFS are reported in Table 4. PD-L1 expression was significantly associated with better PFS (HR 0.41; 95% CI [0.18-0.91], $p=0.029$).

Among the clinicopathological factors, age ≥ 65 years (HR= 3.48; [1.75-6.92], $p=0.029$), FIGO Stage IV (HR= 2.96; [1.61-5.44], $p<0.001$), myometrial infiltration $\geq 50\%$ (HR= 2.16; [1.0-4.68], $p=0.049$) and Type II ECs (HR= 2.27; [1.27-4.08], $p=0.006$) were significantly unfavorable factors in univariate analysis, whereas MSI, lymph and vascular space invasion and positivity of hormonal receptors had not a significant impact on prognosis.

Marked stromal CD8+ TILs were significantly associated with improved PFS (HR= 0.22; [0.08-0.61], $p=0.004$). High intraepithelial CD8+ TILs were associated with a significant better PFS (HR= 0.44; [0.23-0.81], $p=0.009$).

Of note, there was no significant difference on PFS between PD-L1 expression or PD-L1 absence in the MSI subgroup (HR= 0.41; [0.09-1.87], $p=0.252$), neither in the MSS subgroup

(HR= 0.43; [0.16-1.13], p=0.086). Kaplan Meier curves for MSI, PD-L1 expression, intraepithelial and stromal CD8+ TILs are presented in Figure 2 a-c.

As age, stage, type 2 and myometrial infiltration $\geq 50\%$ were significantly associated with PFS, these parameters were considered as major confounders and all following multivariate analyses were adjusted for these 4 factors.

In multivariate analysis, PD-L1 expression was not an independent predictor of PFS (HR= 0.43; [0.17-1.07], p=0.069) (Table 5). However, after adjustment, high intraepithelial CD8+ TILs were an independent predictor of PFS (HR= 0.38 [0.19-0.78], p=0.008). In the same way, after adjustment, marked stromal CD8+ TILs remained independent predictors of PFS (HR= 0.21 [0.07-0.62], p=0.005).

5.4 Discussion

Our study was retrospective and therapeutic management varied depending on clinical guidelines at the time of diagnosis: 8 patients have been pretreated with chemotherapy and/or radiotherapy before surgery, resulting in potential bias for immunohistochemical assessment. 10 FIGO stage IV patients didn't undergo surgery, which explains missing data regarding lymph vascular space invasion and myometrial invasion. Moreover, 11 immunohistochemical analyses were performed on tissue provided by uterine curettages, complicating assessment for stromal CD8+ TILs.

Regarding our primary objective, PD-L1 was overexpressed in up to 26.58% of advanced EC. At the 2015 annual meeting of the Society of Gynecologic Oncology, PD-L1 expression levels were reported from 25% to 47% in ECs (78), below the results retrieved by Vanderstraeten et al. with levels from 67% to 100% in primary, recurrent and metastatic ECs (25). The difference in PD-L1 antibody clones used in those studies could partly explain these conflicting results. To date, there has been no comparison of sensitivity for PD-L1 expression between the main PD-L1 antibodies available. We were unable to compare our data with previous studies due to the use of different antibodies and variant grading systems to evaluate PD-L1 expression by IHC. Though, the choice of the IHC antibody is important and our decision was based on the good performance of clone E1L3N retrieved in studies for cervical cancer (75), thymoma and thymic carcinoma (79), mesothelioma (80) and in triple-

negative breast cancer (81). Moreover, the cutoff value of PD-L1 positivity is usually a concern while interpreting these study results. In our study, PD-L1 expression was voluntarily considered to be a binary variable, as negative or positive if expressed in $\geq 1\%$ cells. Finally, lack of standardization of IHC testing remains a major problem (82). PD-L1 expression in lymphocytes is heterogeneous within tumors, variable and dynamic (1), which complicates all the more its assessment. Its expression may be seen more frequently in areas of tumors with higher levels of TILs.

Until now, there is no validated predictive marker for immune checkpoint inhibitors. The expression of PD-L1 in tumors has been described as a predictive marker of response to anti-PD-1 therapies in various cancers (4,62,83). However, the prognostic value of PD-L1 expression is still controversial. We assumed that the expression of PD-L1, as an immune-tolerance mechanism of the tumor, would be associated with poorer outcome (47). Oddly in our cohort, the univariate analysis of PD-L1 expression for predicting PFS revealed that patients with PD-L1 expression had a significantly better outcome. These results are consistent with those retrieved by other studies (48,65,84,85).

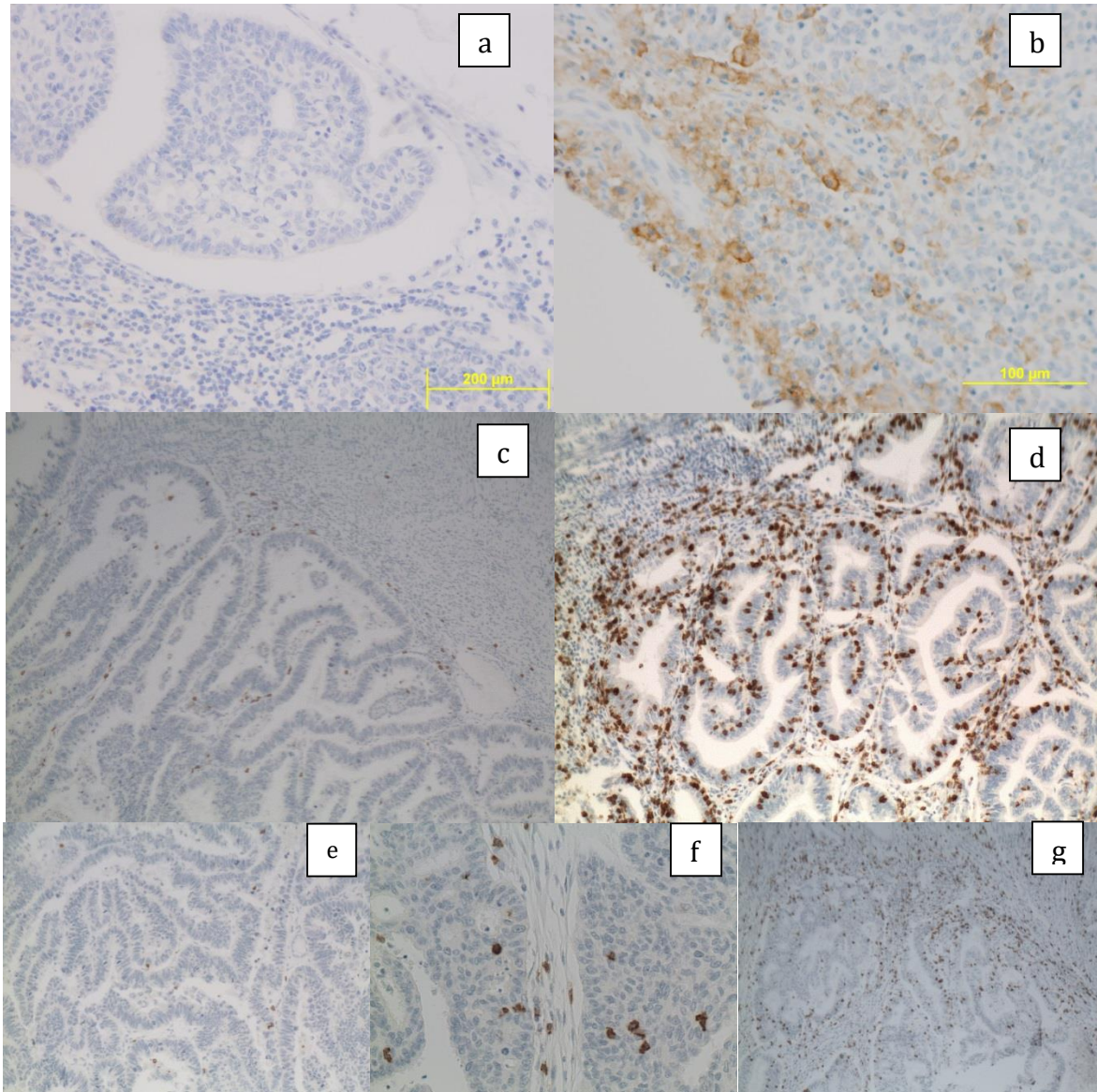
When upregulated, immune checkpoint PD-1/PD-L1 is a negative feedback system that represses T cells cytotoxic immune response (86). We found a significant association between strong density of CD8+ TILs, and PD-L1 expression. PD-L1 was mainly expressed on stromal cells. Furthermore CD8+ TILs were finally independent prognostic factors for PFS in multivariate analysis. This data suggests that the presence of PD-L1 in tumor cells and stroma could simply reflect infiltration by lymphocytes. TILs are found to be associated with favorable outcome in manifold solid cancers, including endometrial carcinoma (65,87,88). It is likely that PD-L1 expression may reflect an antitumor immune response through the presence of CD8+ lymphocytes, rather than immune evasion. Tumors with PD-L1 positivity and high CD8+ TILs may constitute the population most likely to benefit from immune checkpoint blockade, as these tumors exhibit preexisting intratumoral T cells inhibited by PD-L1 involvement (45). Without TILs within the tumors, it is unlikely that PD-1/PD-L1 blockade will lead to a T cell response to cancer (53). Therefore, testing advanced ECs for TILs could help defining this subgroup accurately and at a lower cost than testing for PD-L1.

5.5 Conclusion

In conclusion, higher expression of PD-L1 is associated with improved PFS in advanced EC, though it was not an independent prognostic factor. Advanced EC could benefit from immune checkpoint blockade, because of its potential to encode immunogenic neoantigens, in particular through microsatellite instability. Future investigations should focus on determining which subgroup of patients expressing TILs could strongly benefit from immune checkpoint blockade in advanced endometrial carcinoma.

7 Figures et tableaux de l'article

Figure 1: Immunohistochemical scoring of PD-L1 (a-b), intra-epithelial CD8+ lymphocytes (c-d) and stromal CD8+ lymphocytes (e-g).



Programmed cell Death Ligand 1 (PD-L1) was scored 0 = <1% (a) or 1 = $\geq 1\%$ (b) of the tumor cells exhibiting membranous or cytoplasmic staining. Intra-epithelial tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes (TILs) were scored as low/negative if < 20 CD8+ T cells per field (c) and high if ≥ 20 CD8+ T cells per field (d). Stromal CD8+ TILs were scored as 0 = virtual absence (e), 1 = mild to moderate or heterogeneous (f) and 2 = marked (g).

Table 1: Clinicopathological characteristics of 79 patients with endometrial cancer

	Patients
Age (Mean \pm SD)	66.8 (\pm 10.9)
\geq 65 years	46 (58.2%)
BMI (Mean \pm SD)	27.5 (\pm 5.6)
\geq 30	23(29.9%)
Menopausal	68 (86.1%)
Stage	
III	58 (73.4%)
III A	15 (19.0%)
III B	3 (3.8%)
III C	40 (50.6%)
IV	21 (26.6%)
Histologic subtype	
Endometrioid	47 (59.5%)
Serous papillary	16 (20.2%)
Clear cell	5 (6.3%)
Mixed tumors	10 (12.7%)
Undifferentiated	1 (1.3%)
Histologic grade	
1	6 (7.6%)
2	26 (32.9%)
3	47 (59.5%)
Type	
I	50(68.3%)
II	29(36.7%)
Hormonal receptor positive *	48 (73.9%)
Myometrial invasion \geq 50%*	32 (43.2%)
Presence of LVSI *	44 (63.8%)
MSI	28 (35.4%)
PD-L1 expression	21(26.6%)
Stromal CD8+ TILs*	
0	24(31.2%)
1+	34(44.2%)
2+	19(24.6%)
High intraepithelial CD8+ TILs*	37.3(49.9%)
\geq 20 cells	37(48.0%)
Hysterectomy	69 (87.3%)
Radiotherapy	50 (63.3%)
Brachytherapy	55 (69.6%)
Adjuvant chemotherapy (Stage III)	34 (58.6%)

Results presented with mean \pm -standard deviation or with frequency (percent %)

* Hormonal receptors not available for 14 patients (17.7%); Lymph vascular space involvement not available for 9 patients (11.4%) myometrial invasion not available for 5 patients (6.3%) and stromal and intraepithelial CD8+ TILs not available for 2 patients (2.5%).

Abbreviations: SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index; MSI: Microsatellite Instability; LVSI: Lymph vascular space involvement.

Table 2: Abnormal expression of MMR proteins in IHC in whole cohort and comparison according to histological type

Loss of expression	All (n = 79)	Type I (n = 50)	Type II (n = 29)	<i>p</i>
MLH1	20 (25.3%)	15 (30%)	5 (17.2%)	0.208
MSH2	2 (2.5%)	2 (4%)	0	NC*
MSH6	3 (3.8%)	2 (4%)	1 (3.4%)	NC*
PMS2	21 (26.6%)	16 (32%)	5 (17.2%)	0.152

Results presented with frequency (percent %)

* Not Computed

Table 3: Comparison of clinicopathological characteristics according to PD-L1 expression in endometrial cancer (n = 79)

Variable	PD-L1- (n=58)	PD-L1 + (n=21)	<i>p</i>
Age ≥ 65 y	38 (65.5%)	8 (38.1%)	0.029
BMI ≥ 30	18 (31.6%)	5 (25%)	0.580
Diabetes	14 (24.1%)	2 (9.5%)	0.212
Positive Hormonal receptors	38 (77.5%)	13 (81.2%)	1.000
Myometrial invasion ≥ 50 %	40 (74.1%)	13 (65%)	0.442
LVSI	32 (64%)	12 (63.2%)	0.948
Histologic type			
I	38 (65.5%)	12 (57.1%)	0.495
II	20 (34.5%)	9(42.9%)	
FIGO Stage			
III	41 (70.7%)	17 (80.9%)	0.362
IV	17 (29.3%)	4 (19%)	
MSI	19 (32.8%)	9 (42.9%)	0.407
Intraepithelial CD8+ ≥ 20 cells	22 (38.6%)	15 (75.0%)	0.005
Marked Stromal CD8+ (2+)	6 (10.5%)	13 (65.0%)	< 0.001

Results presented with frequency and percentage

Abbreviations: MSI: Microsatellite Instability; LVSI: Lymph Vascular Space Involvement; BMI: Body Mass Index.

Table 4 : Prognosis factors of Progression-Free Survival (n = 79): univariate analyses

Variable	HR	[95% CI]	p value
Age ≥ 65 years	3.48	[1.75 ; 6.92]	< 0.001
BMI > 30 kg/m ²	1.09	[0.57 ; 2.05]	0.794
Menopause	2,14	[0.76 ; 5.99]	0.148
Diabetes	1.67	[0.85 ; 3.30]	0.137
FIGO Stage IV	2.96	[1.61 ; 5.44]	< 0.001
Hormonal receptor positive	0.57	[0.28 ; 1.19]	0.134
Presence of LVSI	1.92	[0.93 ; 3.98]	0.077
Myometrial invasion ≥ 50%	2.16	[1.00 ; 4.68]	0.049
Histologic type II	2.27	[1.27 ; 4.08]	0.006
MSI	0.60	[0.32 ; 1.14]	0.122
PD-L1 +	0.41	[0.18 ; 0.91]	0.029
Marked stromal CD8+	0.22	[0.08 ; 0.61]	0.004
Intraepithelial CD8+≥ 20 cells	0.44	[0.23 ; 0.80]	0.009

Results presented with Hazard Ratio (HR) and 95% Confidence Interval (95% CI)

Table 5: Impact of PD-L1, Intraepithelial CD8+ and stromal CD8+ on Progression free Survival after adjusting for age, stage, type and myometrial infiltration.

Variable	Multivariate analysis for PD-L1 (n=74)	Multivariate analysis for Intraepithelial CD8+ (n=73)	Multivariate analysis for Stromal CD8+ (n=73)
PD-L1 +	0.43 [0.17;1.07] (0.069)	-	-
Intraepithelial CD8+ ≥ 20 cells	-	0.38 [0.19;0.78] (0.008)	-
Marked Stromal CD8+	-	-	0.21 [0.07;0.62] (0.005)
Age ≥ 65 years	2.76 [1.28;5.97] (0.009)	3.06 [1.44;6.49] (0.035)	2.69 [1.24;5.84] (0.012)
Stage IV	1.66 [0.76;3.61] (0.197)	1.31 [0.57;3.00] (0.523)	1.31 [0.58;2.92] (0.513)
Myometrial infiltration ≥ 50%	2.03 [0.91;4.51] (0.083)	2.11 [0.93;4.77] (0.072)	2.42 [1.07;5.45] (0.033)
Type II	2.25 [1.07;4.73] (0.032)	2.57 [1.22;5.43] (0.013)	2.47 [1.16;5.27] (0.019)

Results are presented with hazard ratio and 95% confidence interval [;] with p-value ()

Figure 2: Kaplan Meier analyses for PD-L1 expression, stromal CD8+ TILs and intraepithelial CD8+ TILs and their correlation with clinical outcome.

Figure 2 a: PFS according to PD-L1 expression

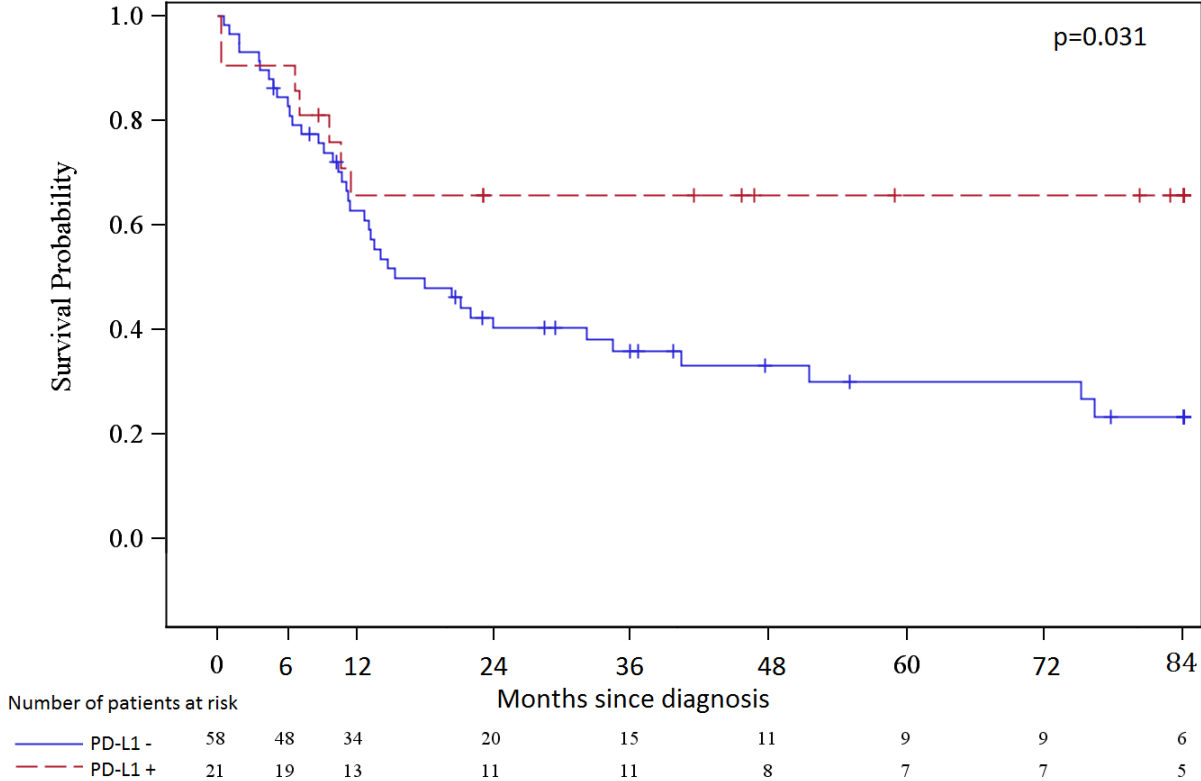


Figure 2 b: PFS according to stromal CD8+ TILs

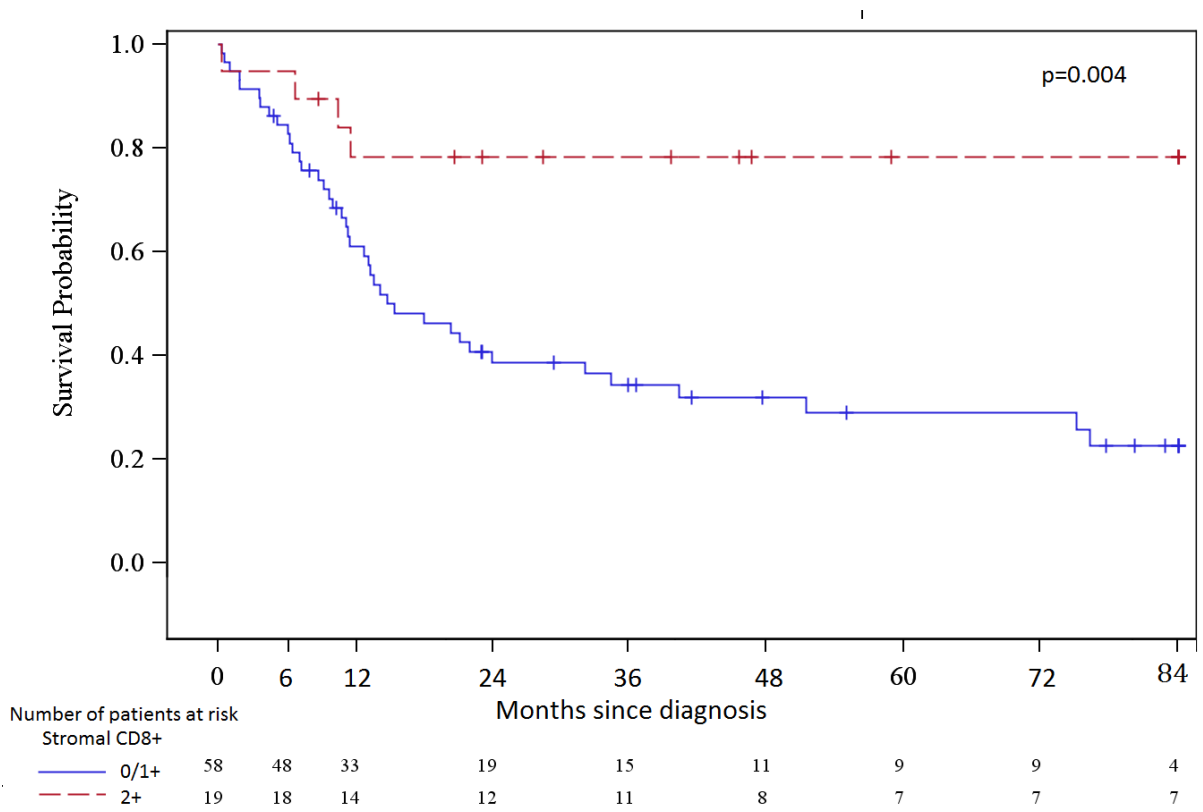
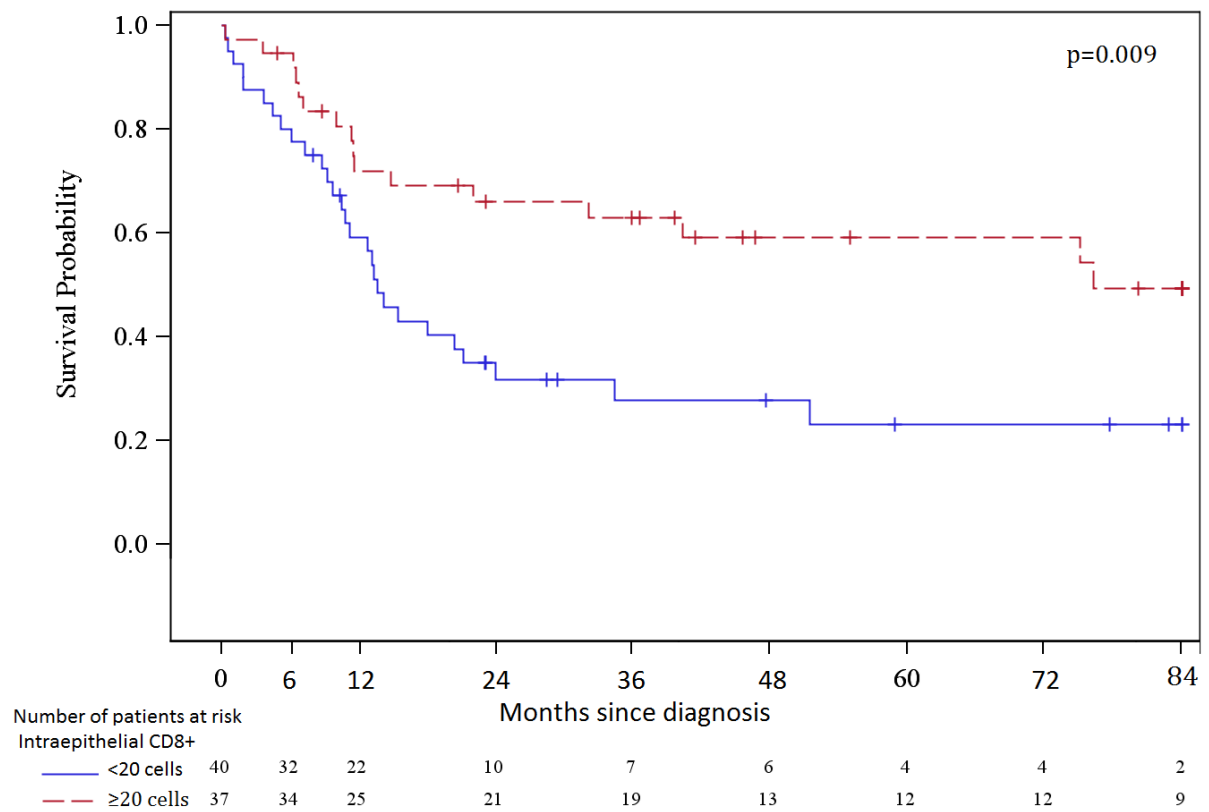


Figure 2 c: PFS according to intraepithelial CD8+ TILs.



8 Conclusion

Ce travail rétrospectif a étudié l'expression de la protéine PD-L1 chez 79 patientes traitées à l'Institut de Cancérologie de Lorraine entre 2004 et 2014 pour un cancer de l'endomètre de stade III ou IV selon la classification FIGO 2009. Notre objectif principal était l'évaluation de l'expression de PD-L1 et de sa valeur pronostique en terme de PFS. Les objectifs secondaires étaient l'étude de l'infiltrat lymphocytaire tumoral par les lymphocytes T CD8+, l'évaluation de l'association entre l'expression de PD-L1 et la densité de l'infiltrat lymphocytaire tumorale, et l'étude de l'expression de PD-L1 en fonction du phénotype MSI tumoral. Le critère principal de jugement était l'expression de PD-L1 en immunohistochimie sur lames, considérée comme positive si $\geq 1\%$ des cellules étaient marquées.

PD-L1 était exprimé dans 21 tumeurs (26.58%), et son expression était significativement associée à un fort infiltrat lymphocytaire CD8+ dans l'épithélium tumoral ($p=0.005$) et dans le stroma ($p<0.001$). En analyse univariée, l'expression de PD-L1 était significativement associée à une meilleure PFS (HR 0.41 ; $p=0.029$). Dans la population présentant un phénotype MSI, il n'y avait pas de différence significative en terme de PFS entre les patients PD-L1 positifs et PD-L1 négatifs ($p=0.257$). L'analyse multivariée prenant en compte les facteurs confondants (âge > 65 ans, stade FIGO IV, type 2, infiltration du myomètre > 50%) retrouvait une tendance vers une meilleure survie sans progression lorsque la tumeur exprimait PD-L1, cependant ce résultat n'était pas significatif (HR 0.43 ; $p=0.069$), probablement en rapport avec un effectif trop faible, en particulier le faible taux de tumeurs présentant une expression de PD-L1. En revanche, la présence d'un fort infiltrat lymphocytaire CD8+ dans le stroma comme dans l'épithélium tumoral était un facteur pronostique indépendant.

Les taux d'expression de PD-L1 dans les cancers de l'endomètre retrouvés dans la littérature varient, de 25 à 47% pour une étude présentée en 2015 à la réunion annuelle de la Society of Gynecologic Oncology, et de 67% à 100% pour l'équipe de Vanderstraeten. On peut expliquer ces différences de résultats par l'utilisation d'anticorps différents pour l'analyse en IHC. La qualité du marquage en IHC dans cette cohorte était hétérogène et ainsi difficile à quantifier en % de cellules marquées. Nous avons donc choisi le seuil de positivité de $\geq 1\%$

de cellules marquées, seuil choisi par d'autres études dans la littérature. Ce seuil de positivité est d'ailleurs souvent absent de la description de l'analyse immunohistochimique dans les articles. De plus, notre étude portait uniquement sur des cancers de l'endomètre avancés, contrairement aux autres cohortes oubliées qui contenaient des patientes tous stades FIGO confondus : l'expression de PD-L1 est peut-être variable en fonction du stade au moment de l'analyse histologique. Enfin, une hypothèse émise fréquemment pour expliquer les différences de résultats de marquage dans une même localisation tumorale est que l'expression de PD-L1 serait dynamique et ferait ainsi varier les taux de positivité.

Lorsqu'exprimé, PD-L1 était majoritairement présent dans le stroma tumoral (18 cas, 85.7%). Ce pourrait être le reflet d'une réponse immunitaire initialement efficace dans le contrôle tumoral, inhibée secondairement par l'activation de la voie PD-1/PD-L1. La notion d'une réponse anti-tumorale efficace au stade initial de la maladie pourrait en partie expliquer le pronostic favorable des patientes exprimant PD-L1.

Les tumeurs ultramutées, telles que les tumeurs de l'endomètre caractérisées par le gène *POLE*, ou présentant de nombreux antigènes/néopépitoypes comme les tumeurs de l'endomètre avec instabilité des microsatellites, pourraient plus sensibles aux immunothérapies par blocage de PD-1, comme l'a mis en évidence l'équipe de Le et al. dans une étude de phase II publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2015. Dans cette étude, les patients au phénotype MSI étaient meilleurs répondeurs à un traitement par Pembrolizumab que les patients MSS. Nous avons étudié la PFS dans la sous-population MSI surexprimant PD-L1. Probablement lié à un manque de puissance, la différence de PFS entre le groupe MSI PD-L1+ et le groupe MSS PD-L1- n'était pas significative. L'analyse des courbes de survie permet toutefois de voir une tendance vers un meilleur pronostic dans le groupe MSI avec expression de PD-L1.

Les résultats statistiquement significatifs de notre étude intéressaient principalement le microenvironnement tumoral immunitaire : une forte densité de lymphocytes CD8+ dans l'épithélium tumoral, mais surtout dans le stroma tumoral, permettrait de définir une sous-population de meilleur pronostic dans les cancers de l'endomètre avancés. Cette donnée est intéressante pour plusieurs raisons :

- le principe de l'immunothérapie par blocage des points de contrôle immunitaire est de restaurer la fonctionnalité du système immunitaire adaptatif cellulaire afin de réamorcer la réponse immunitaire anti-tumorale. L'utilisation d'anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 dans les tumeurs présentant un fort infiltrat lymphocytaire CD8+ permettrait ainsi d'atteindre de meilleurs taux de réponse ou de contrôle tumoral.
- L'infiltrat lymphocytaire tumoral CD8+ paraît être un biomarqueur pronostique intéressant car reproductible, sensible, avec une technique validée en IHC et moins coûteuse que la recherche de PD-L1.

Idéalement, l'infiltration lymphocytaire tumorale dans le cancer de l'endomètre devrait être étudiée de manière prospective, avec l'analyse d'un index lymphocytaire comme score immunitaire. L'intérêt d'un score immunitaire comme facteur pronostique a été démontré dans le cancer colorectal, aboutissant à l'Immunoscore. Ce score a été établi par l'équipe de F. Pagès d'après l'étude au niveau du site tumoral des densités de lymphocytes effecteurs cytotoxiques de type CD8+, de lymphocytes mémoires de type CD45RO+ et de lymphocytes effecteurs CD3+, prédisant la rechute tumorale et la survie des patients de manière plus sensible que le stade TNM. Par analogie, la corrélation entre l'index lymphocytaire CD3+/CD8+ et la survie des cancers de l'endomètre en fonction de leurs stades FIGO pourrait être étudiée.

9 Bibliographie

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Apr;12(4):252–64.
2. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711–23.
3. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2455–65.
4. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2443–54.
5. A.-V. Guizard, B. Trétarre, A.-S. Woronoff. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 / Partie 1 - Tumeurs solides*. Institut National de Veille Sanitaire;
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Feb;65(1):5–29.
7. *Référentiel Oncolor 2014 : Prise en charge des cancers du corps de l’utérus*.
8. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5965–71.
9. Lachance JA, Everett EN, Greer B, Mandel L, Swisher E, Tamimi H, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Jun;101(3):470–5.
10. Jolly S, Vargas CE, Kumar T, Weiner SA, Brabbins DS, Chen PY, et al. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):87–93.
11. Werner HMJ, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff AC, Amant F, et al. Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol Oncol*. 2012 Apr 1;125(1):103–8.
12. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2001 May;81(2):273–8.
13. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi33–8.
14. Barillot I, Haie-Méder C, Charra Brunaud C, Peignaux K, Kerr C, Thomas L. Radiothérapie des cancers du col et de l’endomètre. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20, Supplement:S189–95.

15. Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E, Matias-Guiu X, Vilar E, Muggia F, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):154–67.
16. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res*. 2006 Aug 1;66(15):7810–7.
17. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1453–6.
18. Shia J, Holck S, Depetris G, Greenson JK, Klimstra DS. Lynch syndrome-associated neoplasms: a discussion on histopathology and immunohistochemistry. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):241–60.
19. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Feb 18;96(4):261–8.
20. Nelson GS, Pink A, Lee S, Han G, Morris D, Ogilvie T, et al. MMR deficiency is common in high-grade endometrioid carcinomas and is associated with an unfavorable outcome. *Gynecol Oncol*. 2013 Nov;131(2):309–14.
21. Shikama A, Minaguchi T, Matsumoto K, Akiyama-Abe A, Nakamura Y, Michikami H, et al. Clinicopathologic implications of DNA mismatch repair status in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2016 Feb;140(2):226–33.
22. Ruiz I, Martín-Arruti M, Lopez-Lopez E, Garcia-Orad A. Lack of association between deficient mismatch repair expression and outcome in endometrial carcinomas of the endometrioid type. *Gynecol Oncol*. 2014 Jul;134(1):20–3.
23. McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, Mutch DG, Lankes HA, Geller MA, et al. Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):3062–8.
24. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509–20.
25. Vanderstraeten A, Luyten C, Verbist G, Tuyaeerts S, Amant F. Mapping the immunosuppressive environment in uterine tumors: implications for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2014 Jun;63(6):545–57.
26. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67–73.
27. Rousseau B, Champiat S, Loirat D, Arrondeau J, Lemoine N, Soria J-C. Immunothérapies et thérapies ciblées en oncologie médicale : rationnel d’essai d’association et perspectives. *Bull Cancer (Paris)*. 2014 Jan;101(1):31–9.

28. de Visser KE, Coussens LM. The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development. *Contrib Microbiol.* 2006;13:118–37.
29. Engels B, Engelhard VH, Sidney J, Sette A, Binder DC, Liu RB, et al. Relapse or eradication of cancer is predicted by peptide-major histocompatibility complex affinity. *Cancer Cell.* 2013 Apr 15;23(4):516–26.
30. Vigneron N, Stroobant V, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P. Database of T cell-defined human tumor antigens: the 2013 update. *Cancer Immun.* 2013;13:15.
31. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1–27.
32. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):991–8.
33. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity.* 2004 Aug 1;21(2):137–48.
34. Menderes G, Hicks C, Black JD, Schwab CL, Santin AD. Immune checkpoint inhibitors in gynecologic cancers with lessons learned from non-gynecologic cancers. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 Aug;16(8):989–1004.
35. Rosenberg SA. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature.* 2001 May 17;411(6835):380–4.
36. Zinkernagel RM. Immunity against solid tumors? *Int J Cancer.* 2001 Jul 1;93(1):1–5.
37. Klemm F, Joyce JA. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends Cell Biol.* 2015 Apr;25(4):198–213.
38. Dushyanthen S, Beavis PA, Savas P, Teo ZL, Zhou C, Mansour M, et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC Med* [Internet]. 2015 Aug 24 [cited 2016 Sep 11];13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4547422/>
39. Fridman WH, Sautès-Fridman C. Le microenvironnement tumoral: Matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. *médecine/sciences.* 2014 Apr;30(4):359–65.
40. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015 Apr 3;348(6230):56–61.
41. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends Mol Med.* 2015 Jan;21(1):24–33.
42. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med.* 1999 Dec;5(12):1365–9.
43. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med.* 2006 Apr 17;203(4):883–95.
44. Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP, Sereti I, Roby GA, O’Shea MA, et al. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2008 Nov 15;181(10):6738–46.

45. Dong Z-Y, Wu S-P, Liao R-Q, Huang S-M, Wu Y-L. Potential biomarker for checkpoint blockade immunotherapy and treatment strategy. *Tumor Biol.* 2016 Jan 16;37(4):4251–61.
46. Noman MZ, Desantis G, Janji B, Hasmim M, Karray S, Dessen P, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med.* 2014 May 5;211(5):781–90.
47. Zhang Y, Kang S, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, et al. Prognostic significance of programmed cell death 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1) Expression in epithelial-originated cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Feb;94(6):e515.
48. Chen K, Cheng G, Zhang F, Zhang N, Li D, Jin J, et al. Prognostic significance of programmed death-1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016 Apr 23;
49. Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, Dong H, Lohse CM, Webster WS, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res.* 2006 Apr 1;66(7):3381–5.
50. Yang C-Y, Lin M-W, Chang Y-L, Wu C-T, Yang P-C. Programmed cell death-ligand 1 expression is associated with a favourable immune microenvironment and better overall survival in stage I pulmonary squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2016 Apr;57:91–103.
51. Schmidt LH, Kümmel A, Görlich D, Mohr M, Bröckling S, Mikesch JH, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in NSCLC Indicate a Favorable Prognosis in Defined Subgroups. *PloS One.* 2015;10(8):e0136023.
52. Fusi A, Festino L, Botti G, Masucci G, Melero I, Lorigan P, et al. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1285–7.
53. Teng MWL, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 2015 Jun 1;75(11):2139–45.
54. 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 Nov 27;515(7528):568–71.
55. Fridman WH, Galon J, Pagès F, Tartour E, Sautès-Fridman C, Kroemer G. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates. *Cancer Res.* 2011 Sep 1;71(17):5601–5.
56. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012 Apr;12(4):298–306.
57. Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Berger A, Bindea G, Meatchi T, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):610–8.
58. Galon J, Bindea G, Mlecnik B, Angell H, Lagorce C, Tosi AM, et al. [Intratumoral immune microenvironment and survival: the immunoscore]. *Médecine Sci MS.* 2014 Apr;30(4):439–44.

59. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1974–82.
60. Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol*. 2006 Apr;27(4):195–201.
61. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000 Oct 2;192(7):1027–34.
62. 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 Nov 27;515(7528):563–7.
63. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother Cll*. 2005 Apr;54(4):307–14.
64. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014 Oct 1;20(19):5064–74.
65. Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, Sehouli J, Wienert S, Lindner J, et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget*. 2015 Nov 29;
66. Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, Tsurui Y, Hamada K, Ikeda N, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2005 Apr 15;11(8):2947–53.
67. Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, et al. Clinical Significance and Therapeutic Potential of the Programmed Death-1 Ligand/Programmed Death-1 Pathway in Human Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Apr 1;13(7):2151–7.
68. Liu J, Liu Y, Wang W, Wang C, Che Y. Expression of immune checkpoint molecules in endometrial carcinoma. *Exp Ther Med*. 2015 Nov;10(5):1947–52.
69. Mo Z, Liu J, Zhang Q, Chen Z, Mei J, Liu L, et al. Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 is associated with differentiation status and histological type of endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2016 Aug;12(2):944–50.
70. Arguello D, Reddy SK, Gatalica Z. PD-1, PD-L1 expression in 1599 gynecological cancers: Implications for immunotherapy. *Gynecol Oncol*. 2015 Apr;137, Supplement 1:204–5.
71. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of polymerase ϵ -mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of pd-1 and pd-l1. *JAMA Oncol*. 2015 Dec 1;1(9):1319–23.
72. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1141–9.

73. Byron SA, Gartside M, Powell MA, Wellens CL, Gao F, Mutch DG, et al. FGFR2 point mutations in 466 endometrioid endometrial tumors: relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 mutations and clinicopathological features. *PloS One*. 2012;7(2):e30801.
74. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, Clendenning M, Metcalf AM, Ferguson K, et al. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Jan 10;32(2):90–100.
75. Heeren AM, Punt S, Bleeker MC, Gaarenstroom KN, van der Velden J, Kenter GG, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol*. 2016 Jul;29(7):753–63.
76. Ino K, Yamamoto E, Shibata K, Kajiyama H, Yoshida N, Terauchi M, et al. Inverse correlation between tumoral indoleamine 2,3-dioxygenase expression and tumor-infiltrating lymphocytes in endometrial cancer: its association with disease progression and survival. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008 Apr 15;14(8):2310–7.
77. Therneau TM. Extending the Cox model. Mayo Clinic, Rochester, Technical report number 58; 1996.
78. PD-1, PD-L1 expression in 1599 gynecological cancers: Implications for immunotherapy [Internet]. [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825815005181>
79. Katsuya Y, Fujita Y, Horinouchi H, Ohe Y, Watanabe S, Tsuta K. Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer*. 2015 May;88(2):154–9.
80. Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PloS One*. 2015;10(3):e0121071.
81. Sun WY, Lee YK, Koo JS. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies. *J Transl Med*. 2016;14(1):173.
82. Kerr KM, Nicolson MC. Non–Small Cell Lung Cancer, PD-L1, and the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Feb 29;140(3):249–54.
83. Awad MM, Hammerman PS. Durable Responses With PD-1 Inhibition in Lung and Kidney Cancer and the Ongoing Search for Predictive Biomarkers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):1993–4.
84. Beckers RK, Selinger CI, Vilain R, Madore J, Wilmott JS, Harvey K, et al. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome. *Histopathology*. 2016 Jul;69(1):25–34.
85. Webb JR, Milne K, Kroeger DR, Nelson BH. PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 May;141(2):293–302.
86. Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat*

- Rev Immunol. 2004 May;4(5):336–47.
87. Suemori T, Susumu N, Iwata T, Banno K, Yamagami W, Hirasawa A, et al. Intratumoral CD8+ Lymphocyte Infiltration as a Prognostic Factor and Its Relationship With Cyclooxygenase 2 Expression and Microsatellite Instability in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2015 Sep;25(7):1165–72.
88. de Jong RA, Leffers N, Boezen HM, ten Hoor KA, van der Zee AGJ, Hollema H, et al. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul;114(1):105–10.

RESUME DE LA THESE

INTRODUCTION : L'expression de PD-L1 est retrouvée dans de nombreuses tumeurs solides et a été associée à des taux de réponses et de survie plus élevés dans beaucoup d'essais cliniques sous immunothérapies anti-PD-1 ou anti-PD-L1. L'impact clinique de l'expression de PD-L1 n'a pas encore été établi dans le cancer de l'endomètre. Notre étude a pour objectif d'étudier la valeur pronostique de PD-L1 sur la survie sans progression dans les cancers de l'endomètre de stade III-IV, et son association avec le statut microsatellite et l'infiltrat lymphocytaire CD8+.

MATERIELS ET METHODES : Nous avons inclus 79 patientes atteintes d'un carcinome endométrial de stade III-IV, traitées de janvier 2004 à Décembre 2014 à l'Institut de Cancérologie de Lorraine. L'expression de PD-L1, le statut microsatellite ainsi que l'infiltrat lymphocytaire CD8+ intra-tumoral et péri-tumoral, ont été évalués en immunohistochimie pour chaque patient. L'association de l'expression de PD-L1 avec les caractéristiques clinico-pathologiques et la survie sans progression a été étudiée.

RESULTATS : L'expression de PD-L1 a été retrouvée chez 26.6% des cas et était associée à une meilleure survie sans progression (HR = 0.41 ; p=0.029). Cependant, PD-L1 n'était pas un facteur pronostique indépendant dans notre étude. L'expression de PD-L1 est corrélée à l'importance de l'infiltrat lymphocytaire CD8+ péri et intra-tumorale. L'infiltrat lymphocytaire CD8+ était un facteur pronostic indépendant.

CONCLUSION : Bien que l'expression de PD-L1 soit associée à une meilleure survie sans progression, ce n'est pas un facteur pronostique indépendant dans les cancers de l'endomètre avancés. Il semble y avoir une corrélation entre expression de PD-L1 et infiltrat inflammatoire.

TITRE : Prognostic Impact of Programmed Death Ligand-1 Expression in Advanced Endometrial Cancer

MOTS-CLEFS : PD-L1, endometrial cancer, prognosis, tumor-infiltrating lymphocytes, MSI

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
