

LE PD-L1 : UN IMMUNOSUPPRESSEUR NATUREL IMPLIQUÉ DANS LA CARCINOGENÈSE

LE POINT DE VUE DU PATHOLOGISTE

LACREMANS P (1), DETREMBLEUR N (1), DOME F (1), COLLINS P (1), DELVENNE P (1)

RÉSUMÉ : Le but de cet article est de démontrer le rôle de l'anatomie pathologique dans la détection intra-tumorale du checkpoint immunitaire PD-L1. Ce dernier est l'une des principales cibles de l'immunothérapie à visée oncologique. La liaison du ligand PD-L1 à son récepteur PD-1 permet d'inhiber l'action des lymphocytes T cytotoxiques et, ainsi, de garder sous contrôle les réactions immunitaires. Ce processus peut être détourné par les cellules tumorales pour échapper à l'immunosurveillance. En bloquant le couple PD-L1/PD-1, il est possible de réactiver les lymphocytes T dirigés contre les néo-antigènes tumoraux. Nous nous concentrons, dans cet article, sur le mode de fonctionnement général de PD-L1, sur son implication dans les processus néoplasiques, sur le principe de son blocage thérapeutique, sur les biomarqueurs de l'efficacité du traitement et sur l'utilisation pratique de ces biomarqueurs, particulièrement dans la pratique anatomo-pathologique.

MOTS-CLÉS : PD-L1 - PD-1 - Checkpoint immunitaire - Immunothérapie - Oncologie

PD-L1 : A NATURAL IMMUNOSUPPRESSOR RELATED TO CARCINOGENESIS. A PATHOLOGIST'S POINT OF VIEW

SUMMARY : The goal of this article is to emphasize the role of anatomopathology for the intratumoral detection of the immune checkpoint PD-L1. This molecule is one of the main targets in the anti-cancer immunotherapy. The binding of PD-L1 to its receptor PD-1 results in the inactivation of the cytotoxic T-cells, thus providing a mechanism of keeping immune reactions under control. This process can be circumvented by tumour cells to evade immune system. By blocking PD-1/PD-L1 binding, it is possible to reactivate T-cells targeting tumour neo-antigens. This article focuses on how PD-L1 works, on its implication in neoplastic processes, on the general principles of its therapeutic blockade, on the biomarkers underlying the treatment efficacy and on the practical implications of these biomarkers, especially in the anatomopathological practice.

KEYWORDS : PD-L1 - PD-1 - Immune checkpoint - Immunotherapy - Oncology

INTRODUCTION

L'immunothérapie est une modalité thérapeutique consistant à stimuler le système immunitaire pour combattre diverses maladies, telles que le cancer. De nos jours, l'immunothérapie a acquis une place de choix dans le paysage des traitements oncologiques et le PD-L1 (programmed death ligand 1) est devenu une des principales stratégies thérapeutiques (1).

La littérature contient de nombreux essais cliniques relatifs aux schémas thérapeutiques incluant les inhibiteurs de PD-L1, ainsi que des articles sur leurs résultats et leurs effets secondaires. Cependant, leur description sort du cadre de cet article. De même, il convient de noter que certaines études commencent à souligner l'effet potentiellement bénéfique des anti-PD-L1 dans d'autres pathologies que les cancers, comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (2) ou certaines pathologies cardio-vasculaires (3), mais ces aspects ne seront pas non plus abordés ici.

Dans cet article consacré aux aspects oncologiques, nous tenterons de répondre à des questions, à la fois fondamentales et pratiques, à propos du PD-L1.

QU'EST-CE QUE LE PD-L1 ?

Le PD-L1 est une molécule exprimée à la surface de nombreuses cellules dans le corps humain. Elle appartient à la famille des checkpoints immunitaires (immune checkpoints). Cette famille de molécules exerce une action modulatrice sur les réponses immunitaires, afin de les garder sous contrôle (4). Il faut noter qu'il existe, également, une molécule apparentée, le PDL-2, qui exerce des actions similaires mais moins bien caractérisées (5).

QUEL EST SON MODE D'ACTION ?

Le PD-L1 exerce son effet en se liant à son récepteur PD-1 (programmed death 1), une protéine exprimée principalement par les lymphocytes T cytotoxiques (LTC). Il en résulte une inhibition de l'action de ces derniers (4).

Les LTC sont activés après avoir rencontré le peptide antigénique spécifique à leur TCR

(1) Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

(T-cell receptor). Cette présentation se fait par l'entremise des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (major histocompatibility complex, ou MHC) qui correspondent, chez l'humain, aux molécules de type HLA (human leucocyte antigen). Les molécules du MHC de type I se retrouvent de manière ubiquitaire à la surface de toutes les cellules, tandis que les molécules du MHC de type II se retrouvent principalement à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (antigen presenting cell, APC). Ces dernières présentent l'antigène au TCR après l'avoir phagocyté. Des signaux de co-stimulation sont, en outre, nécessaires, comme la liaison du CD80 au CD28 des LTCs (4).

Le PD-1 est exprimé par les lymphocytes T activés. Parallèlement, ces cellules sécrètent une cytokine, l'interféron-gamma (IFN γ), qui stimule l'expression du PD-L1 par les cellules avoisinantes. L'ensemble vise à contrôler l'importance de la réaction immunitaire (4).

Lorsque le PD-1 est engagé par le PD-L1, les signaux activateurs (liaison MHC-TCR et CD80-CD28) sont fortement inhibés par des actions sur la transduction du signal, par la diminution du nombre de TCR présents à la surface du lymphocyte T ou par des actions sur le métabolisme cellulaire. La liaison PD-1/PD-L1 induit, en outre, la prolifération des lymphocytes T régulateurs, ce qui contribue, également, à limiter la réaction immunitaire. Le PD-L1 exerce, donc, une action immunosuppressive puissante (4).

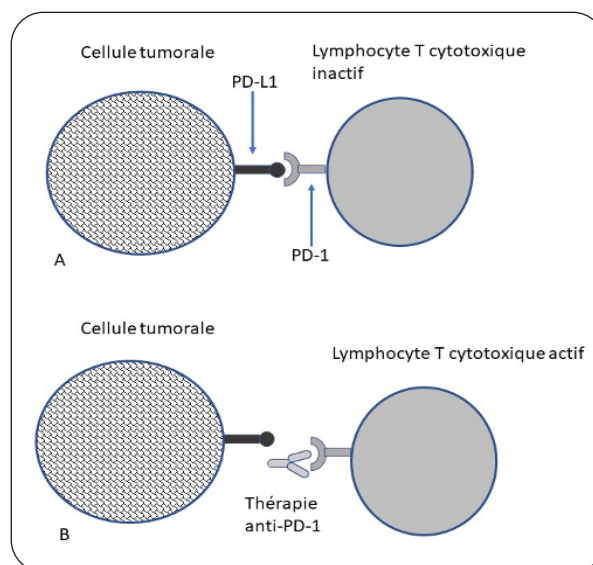
EN QUOI LE PD-L1 EST-IL IMPLIQUÉ DANS LES PROCESSUS PATHOLOGIQUES ?

Du fait de son action immunosuppressive, le PD-L1 peut être utilisé par les cellules tumorales pour échapper au contrôle immunitaire (4). Une tumeur n'est, en effet, pas qu'un simple amas de cellules néoplasiques mais elle contient également de nombreuses autres cellules : stromales, fibroblastiques, endothéliales et aussi immunitaires. L'ensemble forme le micro-environnement tumoral (TME). Parmi les cellules immunitaires, certaines, comme les LTCs, exercent une action anti-tumorale tandis que d'autres, comme les lymphocytes T régulateurs, favorisent la tolérance vis-à-vis des cellules tumorales. Certains profils immunologiques, comme une densité accrue de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, sont d'ailleurs, classiquement associés à un meilleur pronostic de certains cancers (1).

Figure 1. Illustration du rôle de PD-L1 dans la cancérogenèse.

(A) Inactivation d'un lymphocyte T cytotoxique par une cellule tumorale via la liaison du ligand PD-L1 au récepteur PD-1.

(B) Blocage du récepteur PD-1 par un anticorps, ce qui empêche sa liaison au PD-L1; en conséquence, le lymphocyte T cytotoxique est réactivé.



La découverte des checkpoints immunitaires, comme le couple PD-1/PD-L1, a constitué une avancée majeure dans la compréhension de ces phénomènes immunomodulateurs intratumoraux. Il a, en effet, été mis en évidence un phénomène d'épuisement des LT CD8+ intratumoraux, lequel était, auparavant, connu dans les contextes d'inflammation chronique. Ce phénomène d'épuisement provient d'une stimulation antigénique chronique. Il implique, d'une part, une augmentation du nombre de molécules inhibitrices à la surface des LT CD8+, comme le PD-1, et d'autre part, une augmentation du nombre de ligands de ces molécules inhibitrices, comme le PD-L1. Ces ligands sont exprimés par de nombreuses cellules, y compris par les cellules tumorales (4). L'ensemble crée un climat immunotolérant, favorable à la croissance néoplasique (Figure 1).

EN QUOI LE PD-L1 PEUT-IL ÊTRE UTILISÉ COMME CIBLE THÉRAPEUTIQUE ?

En toute logique, en bloquant le PD-L1 (ou son récepteur, le PD-1), le phénomène de tolérance immunologique est levé. Les LT CD8+ sont réactivés et peuvent reprendre leur action

cytotoxique. Ce blocage est réalisé par l'administration d'anticorps dirigés spécifiquement contre le PD-1 et le PD-L1, qui exercent leur action par un phénomène de blocage compétitif (Figure 1) (4).

Il existe actuellement trois anticorps dirigés spécifiquement contre PD-L1 : l'atézolizumab, l'avélumab et le durvalumab. Parallèlement, il existe trois anticorps dirigés spécifiquement contre le PD-1 : le pembrolizumab, le nivolumab et le cémplimab. D'autres anticorps sont également en développement.

QUELS BIO-MARQUEURS POUR ÉVALUER LA SENSIBILITÉ D'UNE TUMEUR AUX INHIBITEURS DES CHECKPOINTS IMMUNITAIRES ?

L'élément central déterminant l'efficacité des bloqueurs de PD-(L)1 est la capacité de la tumeur à induire une réponse immunitaire (7). Celle-ci est déterminée par de nombreux paramètres détaillés ci-après.

1) LA CHARGE MUTATIONNELLE TUMORALE

Le déclenchement d'une réaction immunitaire dépend, principalement, de la présentation par les molécules du MHC des néo-antigènes tumoraux, identifiés par le système immunitaire comme faisant partie du non-soi. Ainsi, plus la charge mutationnelle tumorale est élevée, plus la probabilité de l'existence d'une réaction immunitaire contre la tumeur sera grande, en raison du plus grand nombre de néo-antigènes (7).

En raison de leur charge mutationnelle typiquement élevée (provenant de l'action des rayonnements ultraviolets (UV) et de la fumée de cigarette, respectivement), les mélanomes et les carcinomes pulmonaires de type non à petites cellules (non small cell lung carcinoma, NSCLC) ont une propension particulière à initier une réaction immunitaire et, donc, à être de bons candidats pour les bloqueurs de PD-(L)1 (7).

2) LA NATURE DES NÉO-ANTIGÈNES TUMORAUX

Les néo-antigènes, bien qu'intrinsèquement liés à la charge mutationnelle tumorale, ne sont pas tous susceptibles de déclencher une réaction immunitaire avec la même intensité. Un néo-antigène résultant d'une mutation clonale aura tendance à se répartir de manière homogène dans la tumeur, alors qu'un néo-antigène résultant d'une mutation sub-clonale sera réparti de

manière beaucoup plus hétérogène. Le premier sera bien plus immunogénique que le second. Il faut, également, prendre en compte la propension plus ou moins grande d'un néo-antigène à se lier aux molécules de type MHC et donc, sa plus ou moins grande facilité à être présenté au système immunitaire (7).

3) LA QUALITÉ DES MOLÉCULES DE TYPE MHC

Les molécules de type MHC sont caractérisées par un haut degré de variation au niveau de la zone se liant aux antigènes. Plus cette zone présente une importante diversité, plus les protéines de type MHC seront capables de se lier aux néo-antigènes tumoraux, et plus la réaction immunitaire contre la tumeur sera marquée. Il est, d'ailleurs, à noter qu'un des mécanismes d'évasion immunitaire utilisé par les cellules tumorales est l'induction de mutations au niveau des gènes des molécules du MHC, les rendant inopérantes (7).

4) L'INFILTRAT LYMPHOCYTAIRE TUMORAL

Les anti-PD-(L)1 agissent, principalement, en revigorant une réaction immunitaire pré-existante, plutôt qu'en induisant une autre *de novo*. Ainsi, un point important pour l'efficacité du traitement est la présence de TILs (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs). Le profil d'infiltration lymphocytaire tumoral peut se décliner en :

- immuno-actif, caractérisé par la présence de lymphocytes au niveau du parenchyme tumoral, à proximité immédiate des cellules néoplasiques;
- immuno-exclu, caractérisé par la présence de lymphocytes au niveau du stroma péri-tumoral, sans proximité immédiate avec les cellules néoplasiques;
- immuno-désert, caractérisé par l'absence de lymphocytes intra- ou péri-tumoraux.

Comme on peut s'y attendre, la première catégorie est associée à une plus grande sensibilité aux anti-PD-(L)1 que les deux dernières. La densité de l'infiltrat lymphocytaire joue, également, un rôle (7).

5) LE NIVEAU D'EXPRESSION DE PD-(L)1

L'efficacité des bloqueurs de PD-(L)1 est, logiquement, déterminée par le niveau d'expression de PD-L1 et de PD-1 au niveau des cellules tumorales et du TME. En réalité, bien que ce niveau d'expression soit positivement corrélé à l'efficacité des inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICIs), il existe des patients PD-(L)1+ résistants au traitement par ICIs et

des patients PD-(L)1- sensibles au traitement par ICIs (6, 7). De multiples hypothèses ont été proposées pour expliquer cette observation, comme le manque de standardisation dans les moyens utilisés pour évaluer la positivité pour PD-(L)1, la présence d'autres checkpoints immunitaires, comme CTLA-4 (6), ou encore le seuil de blocage devant être atteint afin de libérer la réponse immunitaire. Sur ce dernier point, Ngiew et coll. (8) ont démontré que, lors de l'administration d'anti-PD-1, une concentration élevée de ligands PD-L1 et une concentration faible de récepteurs PD-1 sont prédictives d'une bonne réponse thérapeutique. Ceci s'explique car la saturation des récepteurs PD-1 est plus vite atteinte et, avec elle, le seuil de réponse au traitement.

A contrario, une concentration faible de ligands PD-L1 et une concentration élevée de récepteurs PD-1 sont prédictives d'une mauvaise réponse au traitement car, en dépit du blocage de certains récepteurs PD-1, il en existera toujours pouvant être stimulés par le PD-L1. Ceci souligne, en outre, que l'expression respective de PD-1 et PD-L1 est un processus non pas statique, mais dynamique dans le temps et l'espace, l'un influençant constamment l'autre (8).

6) LA MICRO-FLORE BACTÉRIENNE COMMENSALE

Plusieurs études ont mis en évidence un impact de la microflore bactérienne, notamment colorectale, sur la réponse aux ICIs, soulignant le fait que la réponse immunitaire constitue un système complexe, formant un tout et que le moindre changement affectant un élément en particulier peut affecter tous les autres. Les mécanismes sont encore peu clairs, mais ces études ont montré qu'un changement dans la micro-flore intestinale, par exemple due à l'administration d'antibiotiques ou d'inhibiteurs de la pompe à protons, peut modifier la réponse thérapeutique aux ICIs (7).

7) LES MARQUEURS SYSTÉMIQUES

L'utilisation de marqueurs systémiques a été proposée pour évaluer l'efficacité des ICIs, par exemple le rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes, les taux de cytokines, de polynucléaires éosinophiles ou de monocytes. La possibilité d'évaluer la charge mutationnelle tumorale via l'ADN circulant (biopsie liquide) a également été évoquée. Ces approches doivent, toutefois, encore être validées (7).

EN PRATIQUE, QUELS BIOMARQUEURS POUR ÉVALUER LA SENSIBILITÉ D'UNE TUMEUR AUX BLOQUEURS DE PD-L1 ?

En pratique courante, l'évaluation de la sensibilité d'une tumeur aux anti-PD-(L)1 est évaluée par le taux de PD-L1 intratumoral. Ce taux est évalué par immunohistochimie sur matériel biopsique/chirurgical. Un anticorps dirigé contre le PD-L1 est associé à une enzyme dont la réaction conduit à la production d'une couleur, laquelle permet, ensuite, de quantifier l'expression de PD-L1. Les seuils de positivité/négativité varient selon le type de cancer, la situation thérapeutique (première ou deuxième ligne, etc.) et le clone anti-PD-L1 concerné (9). Différents scores peuvent être utilisés :

- score TPS (tumor proportion score) : nombre de cellules tumorales positives pour PD-L1 / nombre total de cellules tumorales;
- score IC (inflammatory score) : surface occupée par les cellules inflammatoires mononucléées (lymphocytes, macrophages) positives pour PD-L1/surface tumorale totale;
- score CPS (combined positive score) : [nombre de cellules positives (cellules tumorales, lymphocytes, macrophages) pour PD-L1/nombre total de cellules tumorales] x 100.

Les seuils utilisés au CHU de Liège sont présentés dans le **Tableau 1** (10-17). La **Figure 2** montre quelques exemples d'immunohistochimie positive.

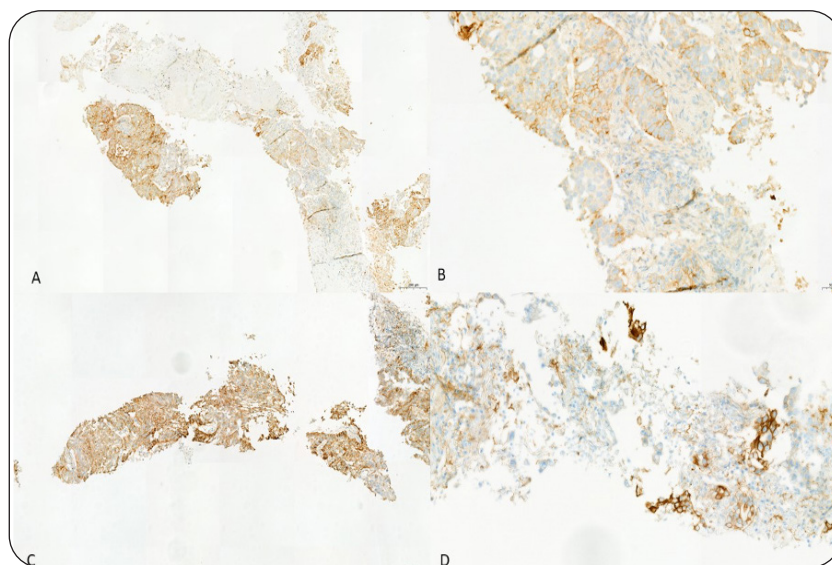
Bien qu'il s'agisse du seul véritable test réalisé en pratique courante, l'utilisation de l'immunohistochimie comme biomarqueur de PD-L1 présente, cependant, des désavantages, qu'il convient de connaître (9, 18).

- 1) Le manque de standardisation et d'harmonisation dans les recommandations pour l'interprétation des immunohistochimies.
- 2) La variabilité inter-opérateurs.
- 3) Une sensibilité et une spécificité variables, puisque, comme on l'a vu, l'expression stricte de PD-L1 n'est pas forcément corrélée à une bonne réponse clinique. En outre, il existe le problème de l'hétérogénéité intra-tumorale. L'évaluation de l'expression de PD-L1 est limitée par le matériel analysé, dépendant du site et du volume du tissu prélevé en cas de prélèvement biopsique et de l'échantillonnage réalisé lors de l'étape macroscopique en cas de prélèvement chirurgical. Dès lors, en cas d'expression hétérogène de PD-L1, le résultat peut être faussement négatif. Ce problème d'hétérogénéité

Tableau I. Seuils de positivité pour l'interprétation des immunohistochimies PD-L1.

Type de cancer	Clone utilisé	Firme pharmaceutique	Score utilisé	Seuil de positivité	Molécule thérapeutique
Carcinome pulmonaire de type non à petites cellules (NSCLC), localement avancé ou métastatique (1 ^{ère} ou 2 ^{ème} ligne)	SP263	ROCHE	TPS	1 ^{ère} ligne ≥ 50 % 2 ^{ème} ligne ≥ 1 %	Pembrolizumab
	22C3	DAKO	TPS	1 ^{ère} ligne ≥ 50 % 2 ^{ème} ligne ≥ 1 %	Pembrolizumab
Carcinome urothélial, localement avancé ou métastatique (1 ^{ère} ligne)	SP142	ROCHE	IC	≥ 5 %	Atézolizumab
	22C3	DAKO	CPS	≥ 10	Pembrolizumab
Carcinome mammaire triple négatif, localement avancé ou métastatique (1 ^{ère} ou 2 ^{ème} ligne)	SP 142	ROCHE	IC	≥ 1 %	Atézolizumab
Mélanome	22C3	DAKO	TPS	≥ 5 %	Pembrolizumab
Cancer tête et cou (ORL)	22C3	DAKO	CPS	≥ 1 et ≥ 20	Pembrolizumab

Figure 2. Exemples d'immunohistochimie positive pour l'expression de PD-L1 dans les carcinomes pulmonaires de type non à petites cellules. (A) Vue à faible grossissement d'un adénocarcinome pulmonaire peu différencié, présentant un score TPS de 75 %. (B) Vue à grossissement moyen du même cas qui montre l'alternance de zones positives et de zones négatives (hétérogénéité intra-tumorale). (C) Vue à faible grossissement d'un carcinome épidermoïde pulmonaire, présentant un score TPS de 65 % et une relative homogénéité du marquage. (D) Vue à fort grossissement d'un adénocarcinome pulmonaire présentant un score TPS de 70 % et une forte hétérogénéité du marquage.



néité intra-tumorale est décrit au niveau de la Figure 2.

4) L'impossibilité de procéder par cette méthode à une évaluation dynamique. L'examen immunohistochimique requiert une procédure clinique invasive (biopsie), ce qui ne permet pas de monitorer, en temps réel, le taux de PD-L1, alors que, selon toute évidence, celui-ci est dynamique. À cet égard, la recherche de l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales circulantes sanguines pourrait constituer une ébauche de solution (19).

CONCLUSION

L'immunothérapie occupe une place grandissante dans l'arsenal des traitements oncologiques et son efficacité est renforcée par le fait qu'elle agit sur des cibles différentes de celles de la chimiothérapie et des traitements ciblés. Leurs effets thérapeutiques sont donc potentialisés.

Les anti-PD-(L)1 semblent promis à un bel avenir, d'autant que certaines avancées restent à venir, lesquelles augmenteront encore l'effi-

capacité de ces traitements. Parmi les progrès attendus, on peut citer le développement de nouveaux biomarqueurs (plus sensibles et spécifiques, voire dynamiques), des molécules pour potentialiser l'effet, comme des inhibiteurs des enzymes de réparation de l'ADN (pour augmenter la charge mutationnelle tumorale) ou encore, dans un futur plus lointain, des vaccins ciblant spécifiquement le PD-L1 (20).

BIBLIOGRAPHIE

1. Menon S, Shin S, Dy G. Advances in cancer immunotherapy in solid tumors. *Cancers* 2016;**8**:106.
2. Wilkinson TM. Immune checkpoints in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 2017;**26**:170045.
3. Seifert HA, Zhu W, Vandenbark AA, et al. Sex differences in the therapeutic effects of anti-PDL2 neutralizing antibody on stroke. *Metab Brain Dis* 2019;**34**:1705-12.
4. Arasanz H, Gata-Canas M, Zuazo M, et al. PD1 signal transduction pathways in T cells. *Oncotarget* 2017;**8**:51936-45.
5. Bianco A, Perrotta F, Barra G, et al. Prognostic factors and biomarkers of responses to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Int J Mol Sci* 2019;**20**:4931.
6. Chen S, Crabill GA, Pritchard TA, et al. Mechanisms regulating PDL-1 expression on tumor and immune cells. *J Immuno Cancer* 2019;**7**:305.
7. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019;**19**:133-50.
8. Ngiow SF, Young A, Jacquilot N, et al. A threshold level of intratumor CD8+ T-Cell PD1 expression dictates therapeutic response to anti-PD1. *Cancer Research* 2015;**75**:3800-11.
9. Apolo AB. PDL-1 : the illusion of an ideal biomarker. *Eur Uro Focus* 2016;**1**:269-71.
10. Dolled-Filhart M, Roach C, Toland G, et al. Development of a companion diagnostic for pembrolizumab in non-small cell lung cancer using immunohistochemistry for programmed death ligand-1. *Arch Pathol Lab Med* 2016;**140**:1243-49.
11. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;**375**:1823-33.
12. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;**379**:2342-50.
13. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;**387**:1540-50.
14. Balar AV, Castellano D, O'Donnel PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052) : a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;**18**:1483-92.
15. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma : A single-arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet* 2017;**389**:67-76.
16. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label phase 3 study. *Lancet* 2019;**393**:1915-28.
17. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;**379**:2108-21.
18. Thungappa S, Ferri J, Caglevic C, et al. Immune checkpoint inhibitor in lung cancer : the holy grail had not yet been found. *ESMO Open* 2017;**2**:e000162.
19. Liu SY, Wu YL. Biomarker for personalized immunotherapy. *Trans Lung Cancer Res* 2019;**8**:308-17.
20. Chen J, Liu H, Jehng T, et al. A novel anti-PDL-1 vaccine for cancer immunotherapy and immunoprevention. *Cancers* 2019;**11**:1909.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Delvenne, Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.
Email : P.Delvenne@chuliege.be