CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

UNIVERSITÉ DE NANTES

COMMENT TIRER PARTI DE NOS CONNAISSANCES SUR L'IMMUNITÉ DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER COLORECTAL EN 2017 ?

L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE : UN TRÈS VIEUX CONCEPT……. AVEC DE RÉCENTES APPLICATIONS

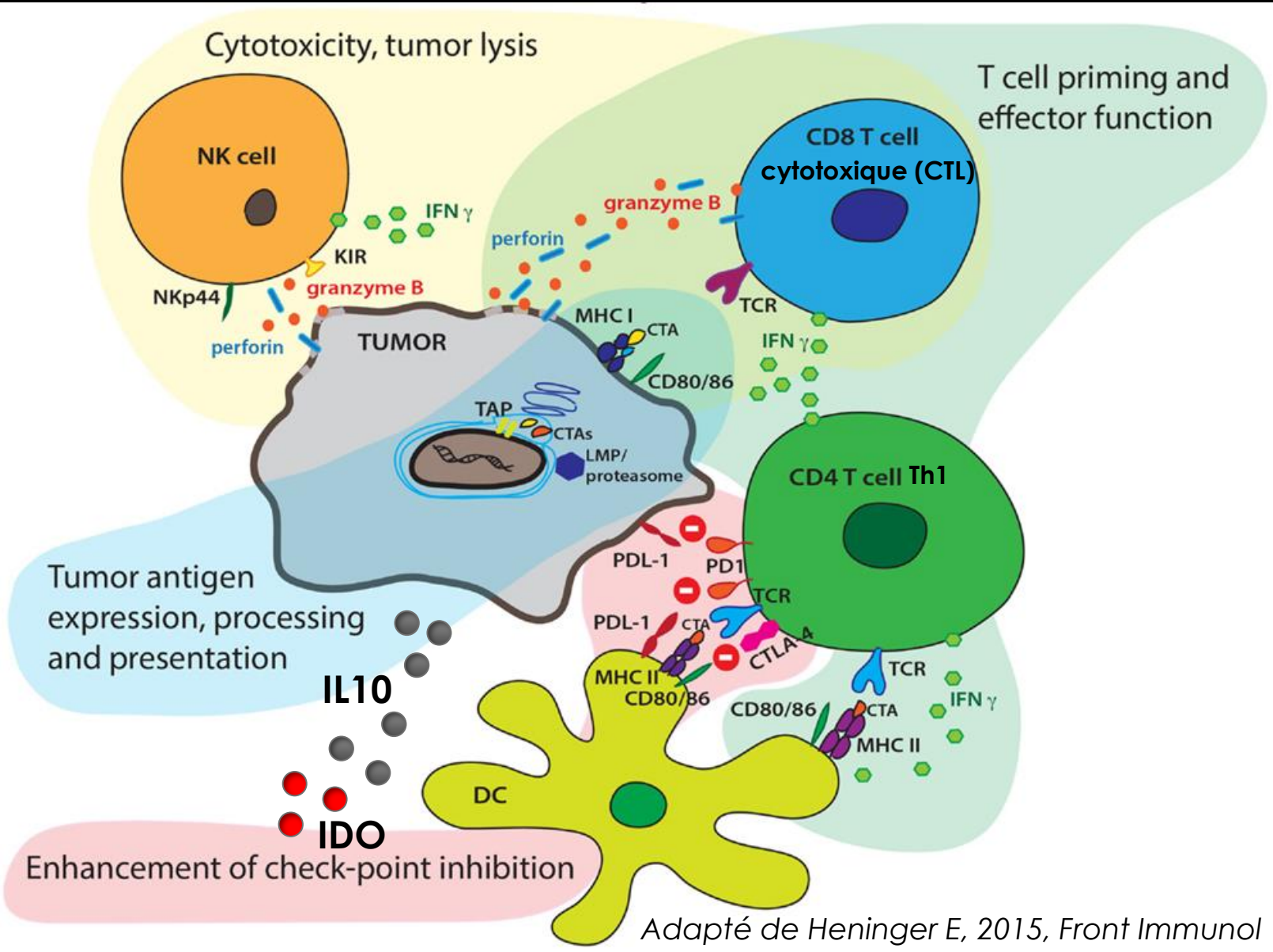
- **EHRLICH** EN 1909 :

« TUMORS ARE NOT ENTIRELY « SELF », AND IMMUNE-MEDIATED RECOGNITION OF AUTOLOGOUS TUMOR CELLS COULD BE ABLE TO ELIMINATE TRANSFORMED CELLS »

- AUJOURD'HUI, LA **THÉORIE DES 3E DE SCHREIBER**:

  - ÉLIMINATION
  - ÉQUILIBRE
  - ÉCHAPPEMENT DES CELLULES TUMORALES AU SYSTÈME IMMUNITAIRE : SEULE ÉTAPE VISIBLE CLINIQUEMENT !

L'IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE EFFICACE : QUELS ACTEURS ?



Adapté de Heninger E, 2015, Front Immunol

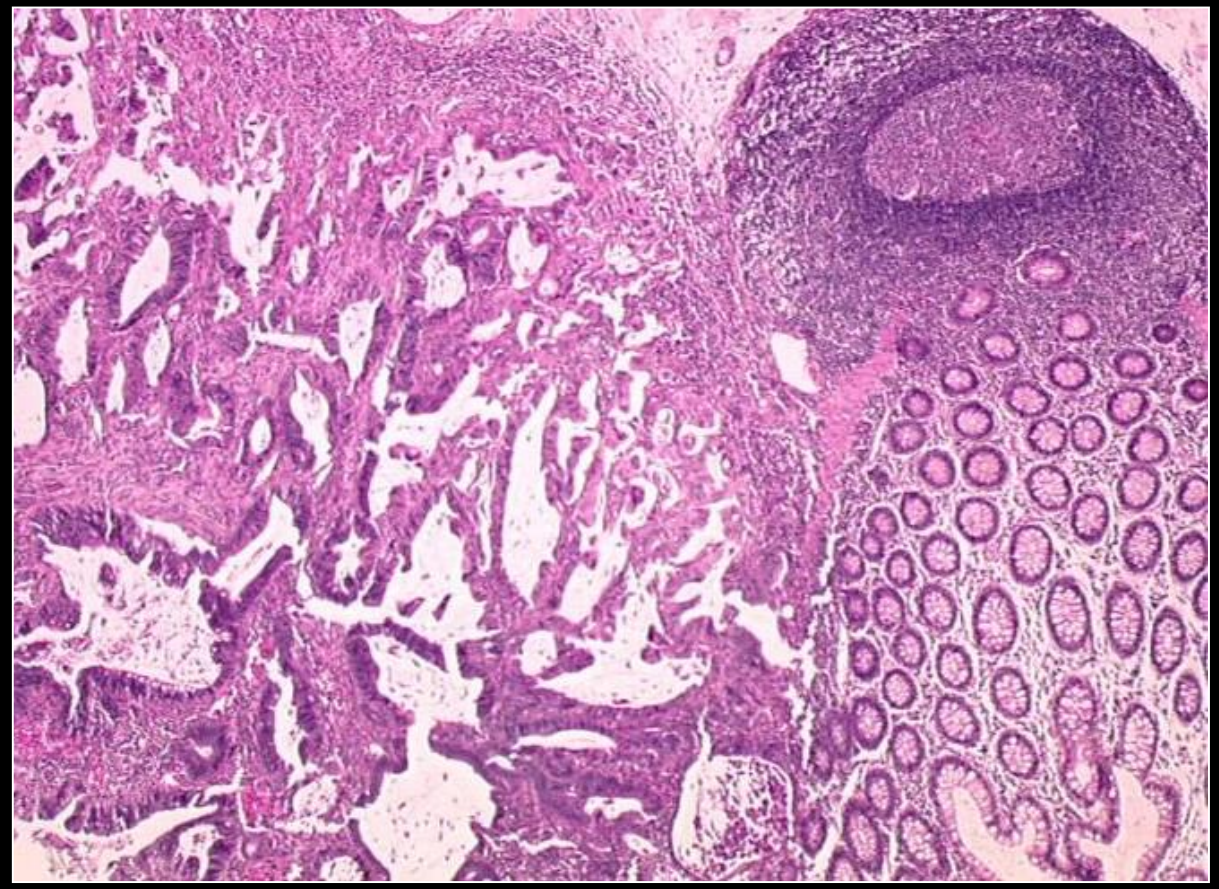
✔ Acteurs indispensables

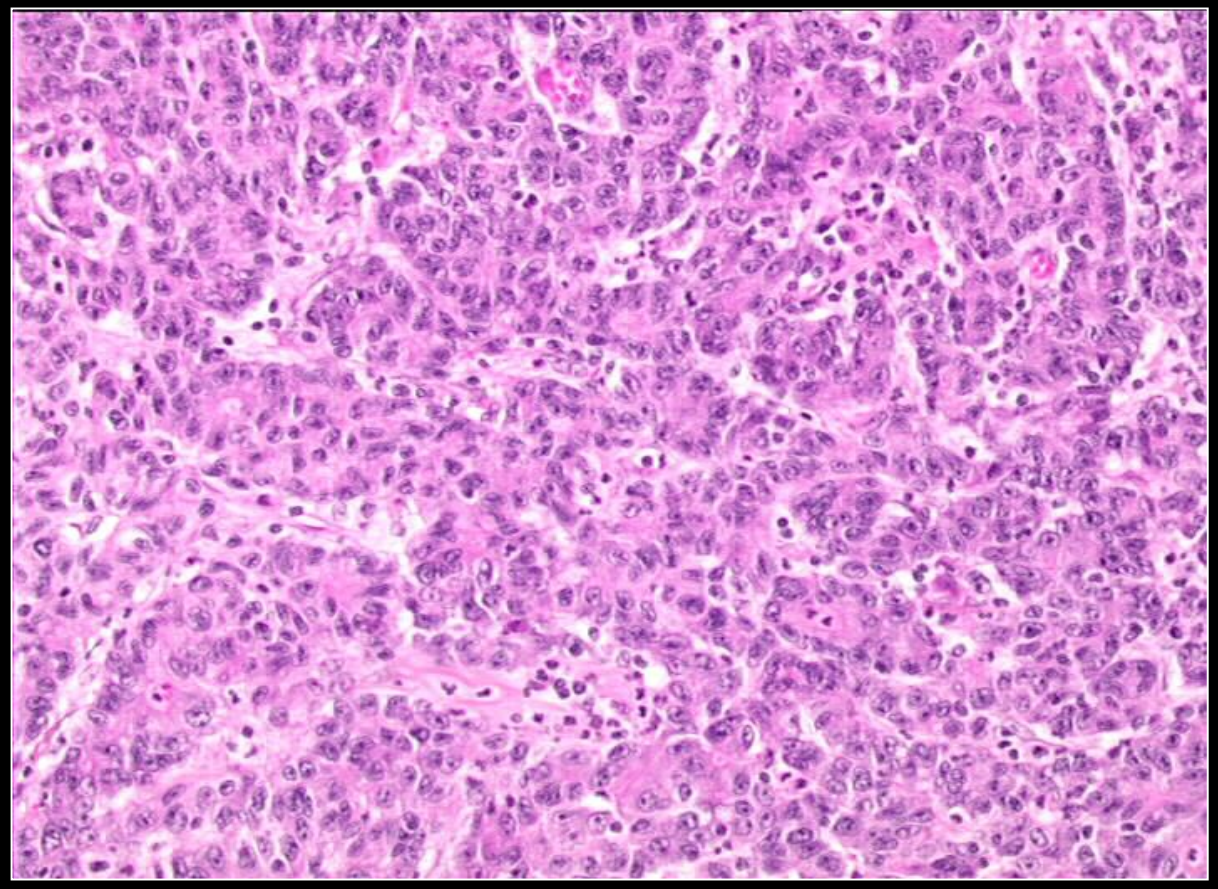
- Antigène du non soi (Ag spécifique de tumeur)
- Expression HLA classe I (cellule tumorale) et II (CD)
- Cellule immunitaires effectrices activées : lymphocytes T CD4 Th1, T CD8 cytotoxique, NK

✔ Acteurs indésirables = échappement tumoral

- **Expression de récepteurs immunitaires inhibiteurs** = points de contrôle inhibiteurs (**PCI : PD1, CTLA4, TIM3, LAG3, TIGIT, ….) et leurs ligands (PDL1, Galectine 9…..)**
- Perte d'expression HLA classe I
- Cytokines (IL10, TGFb…), enzymes immunomodulatrices (IDO)…….
- Cellules immunitaires régulatrices (macrophages M2, MSDC, Treg……)

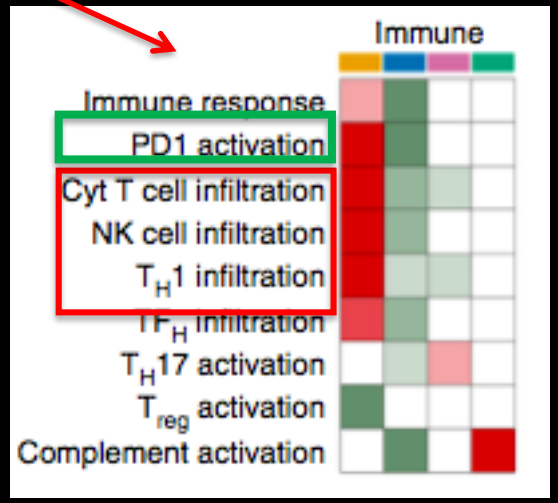
LA RÉPONSE IMMUNITAIRE (RI) DANS LES CCR : ÉTATS DES LIEUX

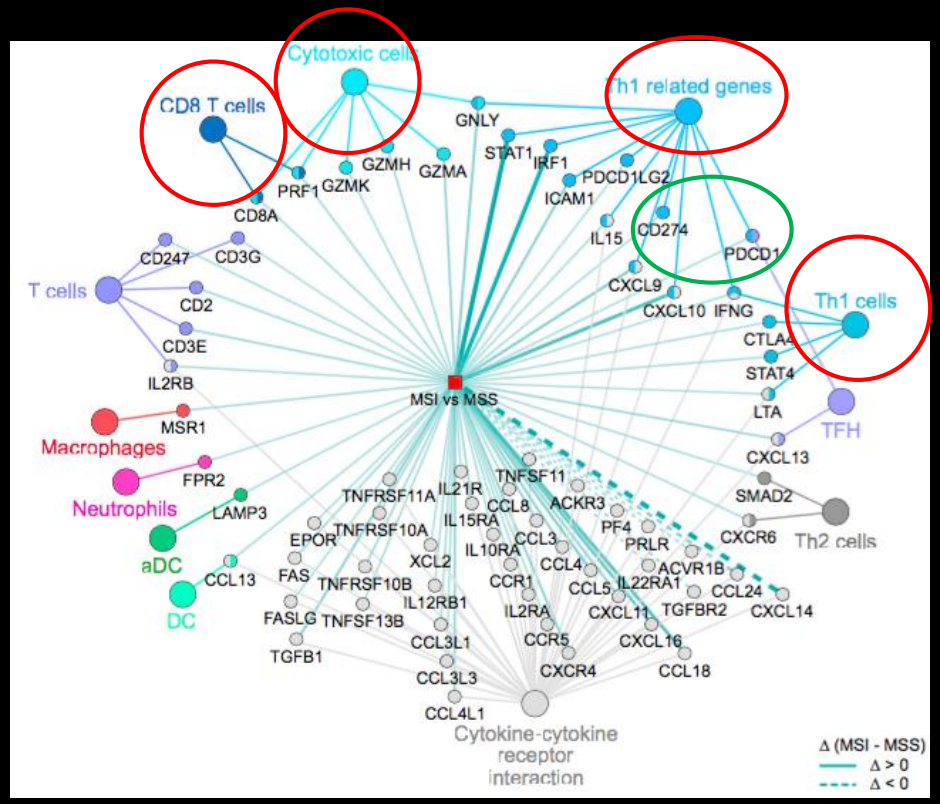




LA RI EST HÉTÉROGÈNE DANS LES CCR, PRÉDOMINANTE DANS LES CCR MSI

CCR MSI	CCR MSS		
CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
BRAF mutations	*KRAS* mutations		
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGF-β activation, angiogenesis



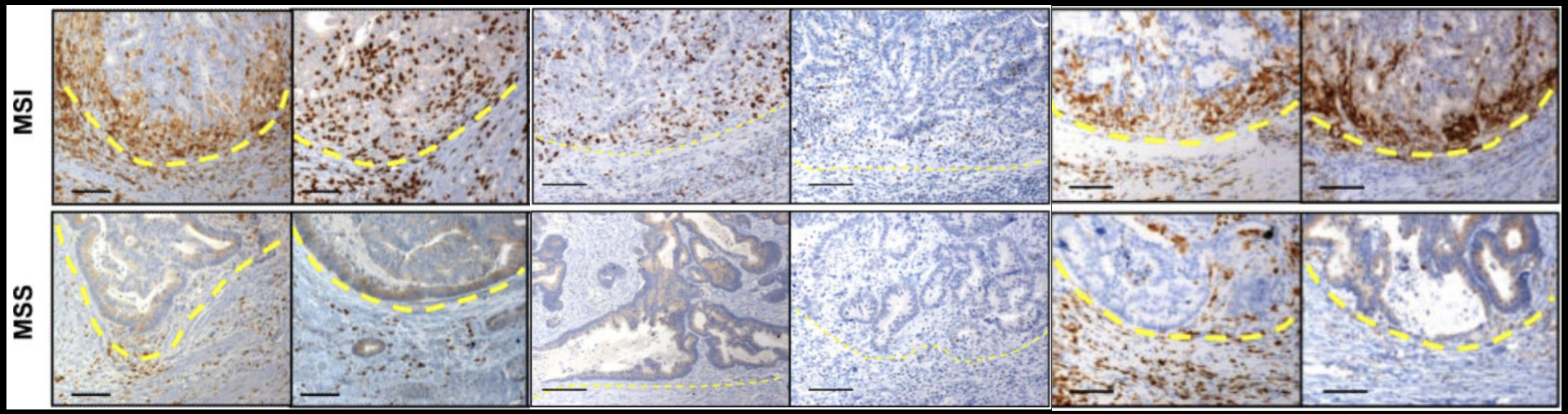


↑ gènes T CD4 Th1, T CD8 cytotoxique et NK

↑ gènes immunomodulateurs = PCI

Guinney et al, 2015, Nature Medicine
Mlecnick et al, 2016, Immunity

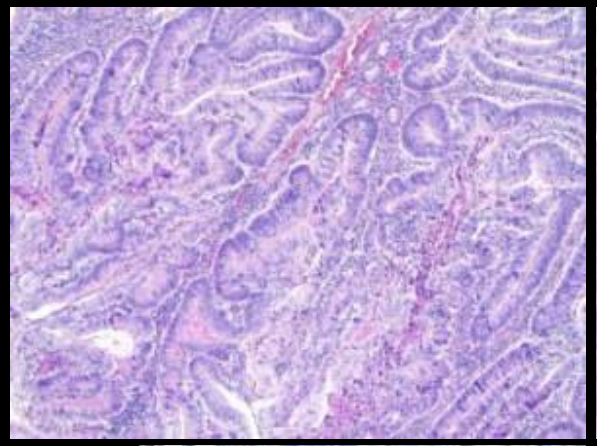
LA RI EFFECTRICE PRÉDOMINANTE DANS LES CCR MSI EST CONTRE-BALANCÉE PAR L'EXPRESSION DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE INHIBITEURS



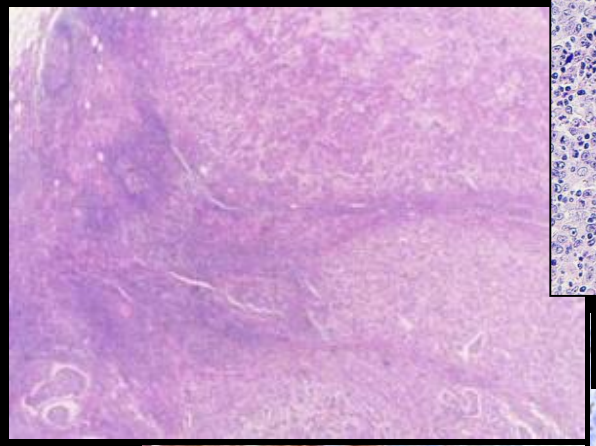
Llosa et al, 2015, Cancer Discov

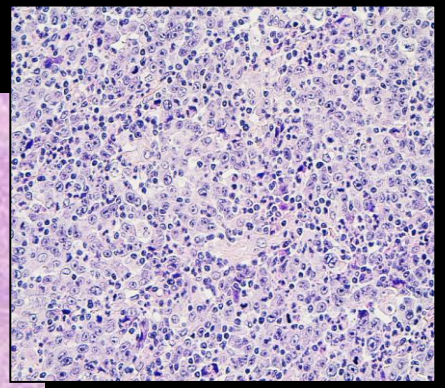
LA RI DANS LES CCR MSI SEMBLE HÉTÉROGÈNE…..

Adénocarcinome NOS MSI

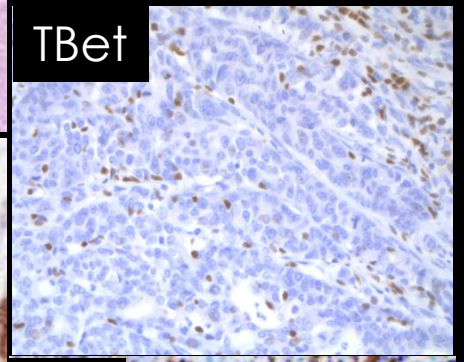


Carcinome médullaire MSI

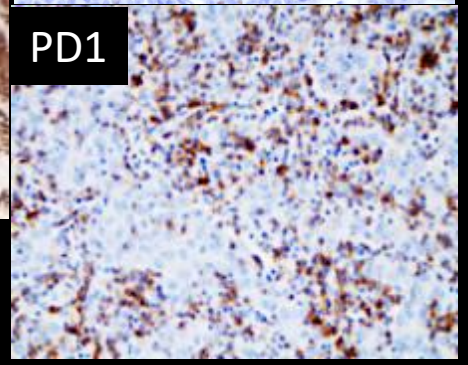




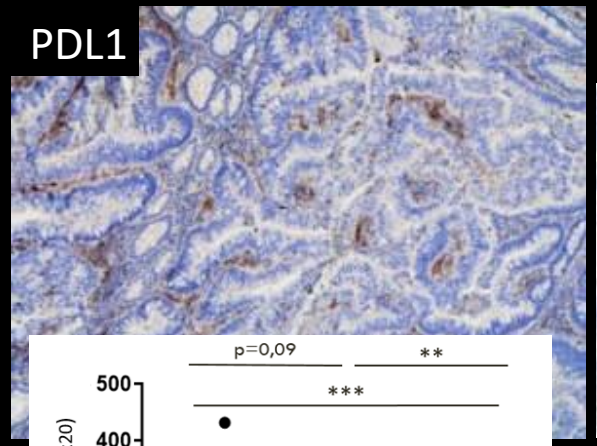
TBet



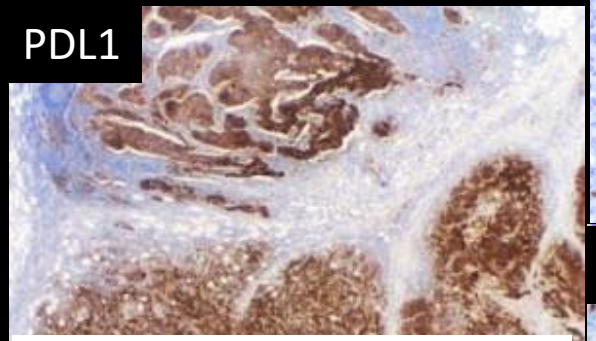
PD1

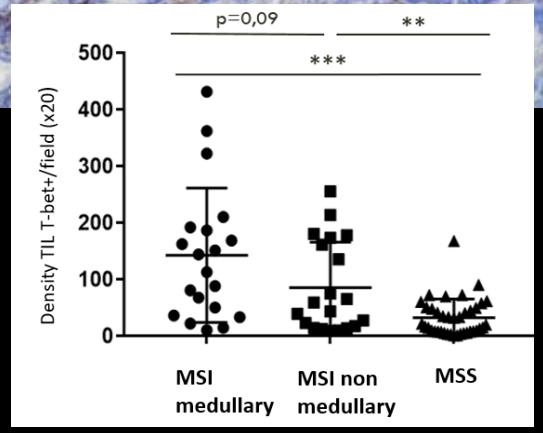


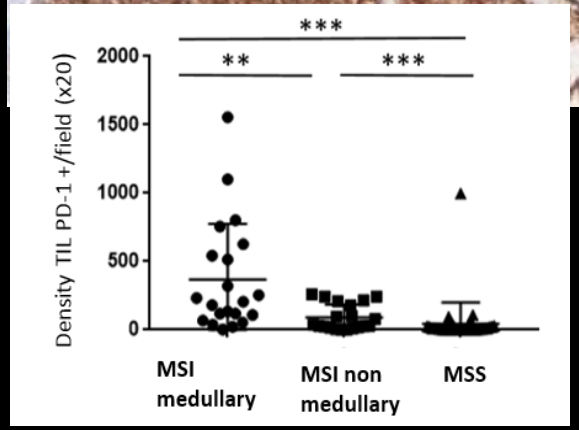
PDL1

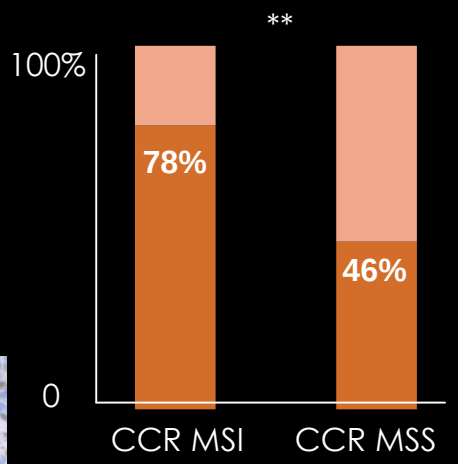


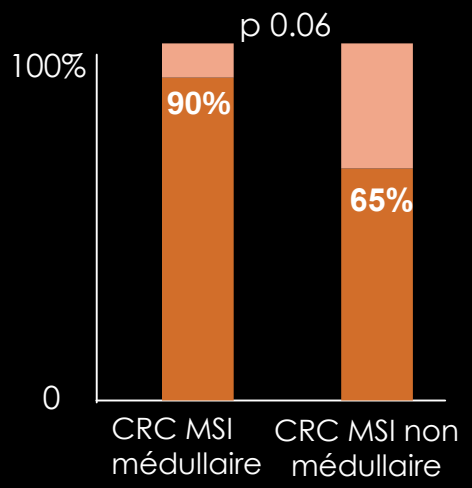
PDL1

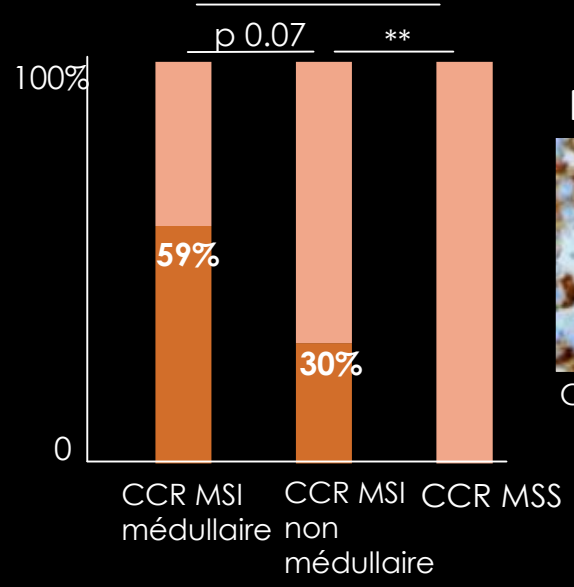




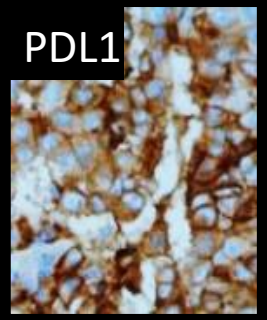








PDL1



Cellules tumorales ≧ 5%

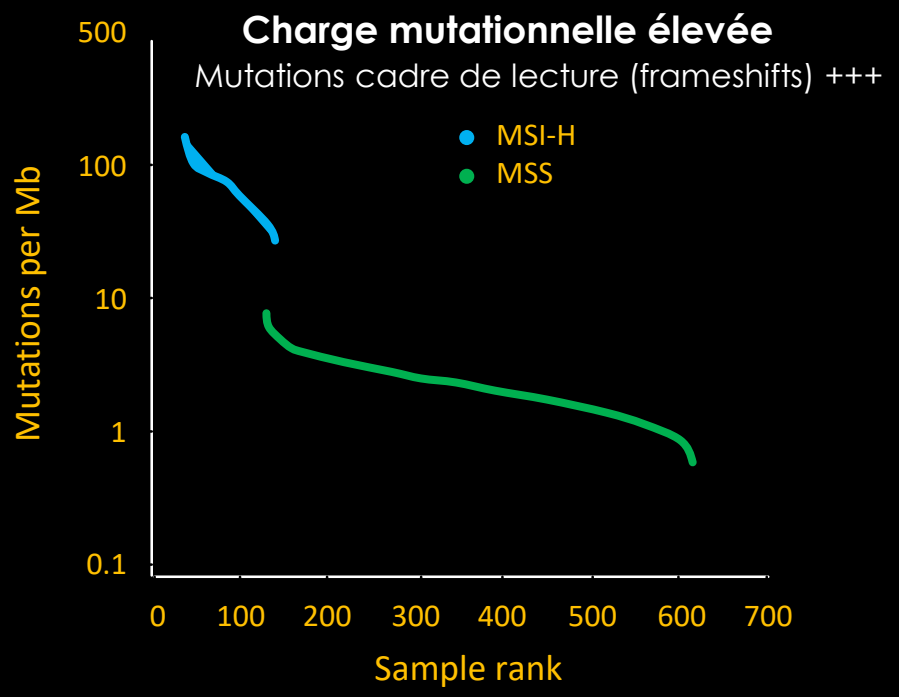
PDL1 -

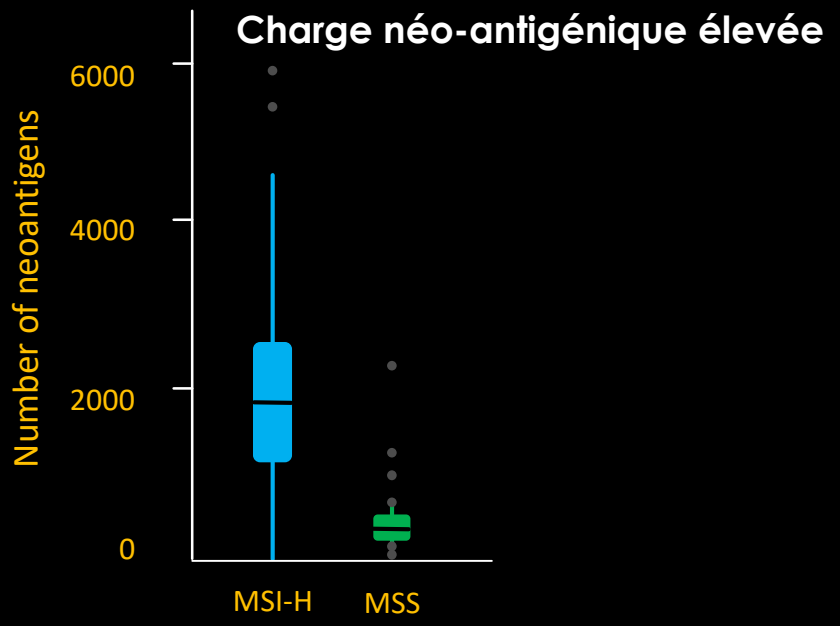
PDL1 +

Bossard et al, ASCO GI 2017, Abstr 590; USCAP 2017

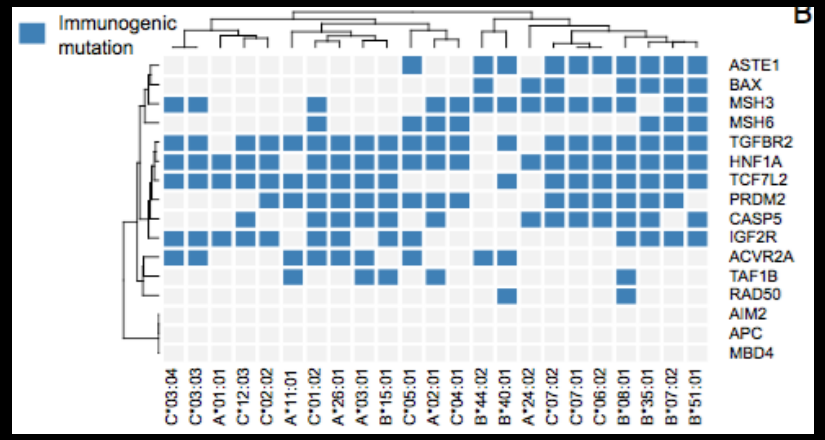
POURQUOI LES CCR MSI SONT IMMUNOGÈNES ?

Défaut de réparation des mésappariements de l'ADN



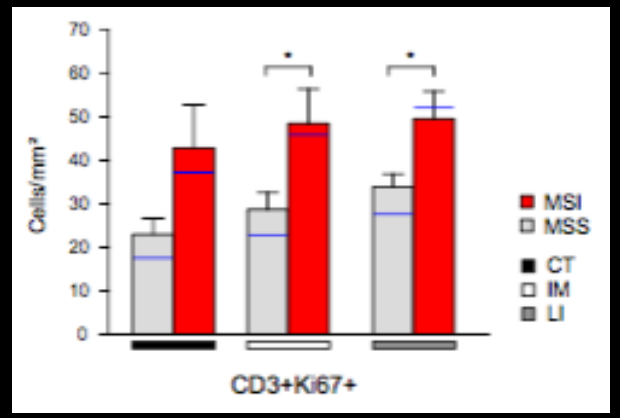


Néo-antigènes de haute affinité pour les allèles HLA classe I les plus fréquents



Environnement immunogène anti-tumoral

Prolifération des Lymphocytes T CD3



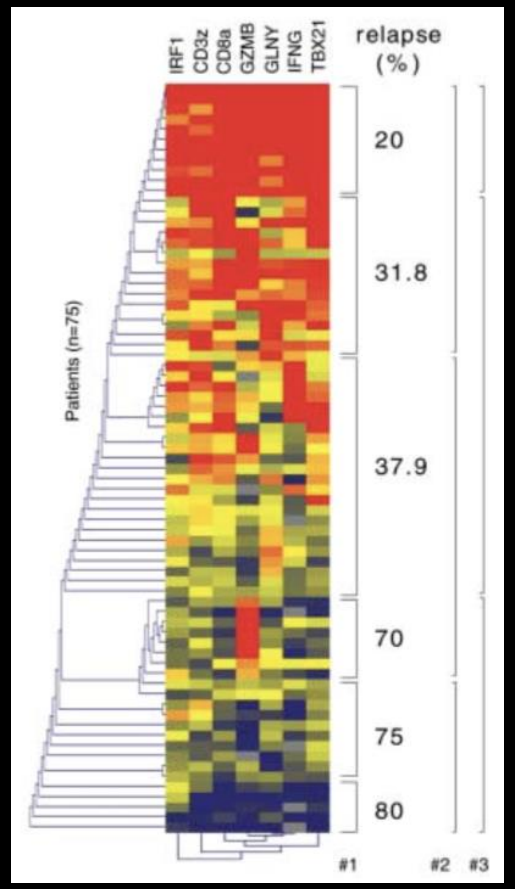
M. Giannakis et al., ASCO 2015, A3505; Mlecnik et al, Immunity, 2016

QUELLE EST LA RELEVANCE BIOLOGIQUE DE CETTE RI ?

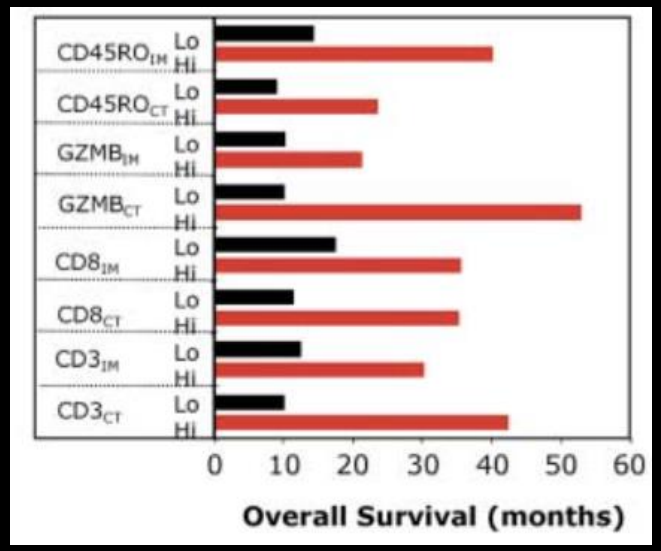
1 - INFLUENCE PRONOSTIQUE

Dans le cancer colorectal, plus de 80 publications démontrent l'influence pronostique bénéfique de l'infiltrat lymphocytaire T

→ **Importance des interactions cellules tumorales / cellules immunitaires du microenvironnment tumoral dans la progression tumorale +++**



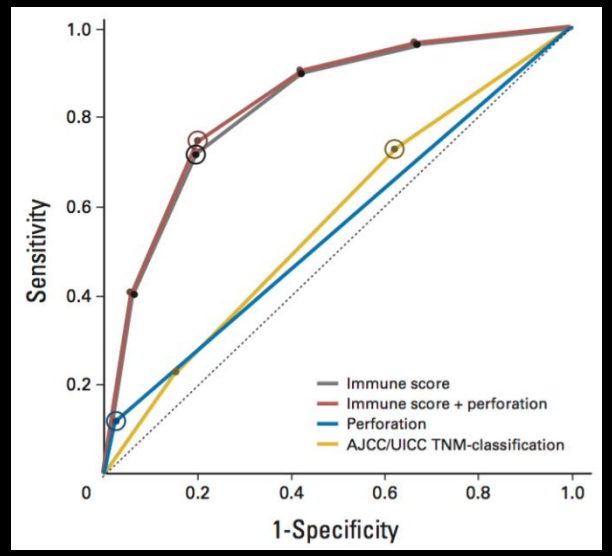
Signature immunitaire T adaptative Th1 et cytotoxique associée à une meilleure survie sans récidive



Infiltrat **T CD8 cytotoxique activé ou T mémoire CD45RO** associé à une meilleure survie globale

	HR	*P*
DFS		
UICC-TNM stage	1.38	.0947
Immune score‡	0.64	< .001†
OS		
UICC-TNM stage	1.18	.2904
Immune score	0.71	< .001†

Cet infiltrat immunitaire est un facteur pronostique, indépendant et supérieur au stade pTNM (I, II, ou III)



Galon et al, 2006, Science; Pages et al, 2005, N Eng J Med; Pages et al, 2009; J Clin Oncol

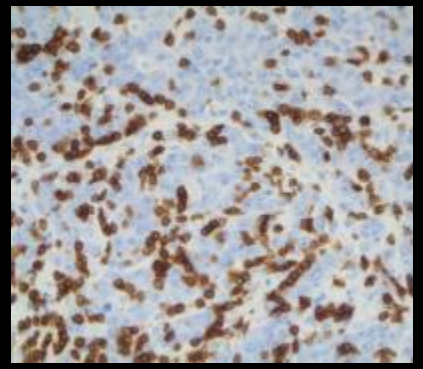
L'IMMUNOSCORE (IS)

Région tumorale

Centre de la tumeur (CT)
Front d'invasion (IM)

Marqueurs immunohistochimiques

Coupes FFPE
CD3
CD8
Numérisation
Quantification nbre cellules/mm2



IS

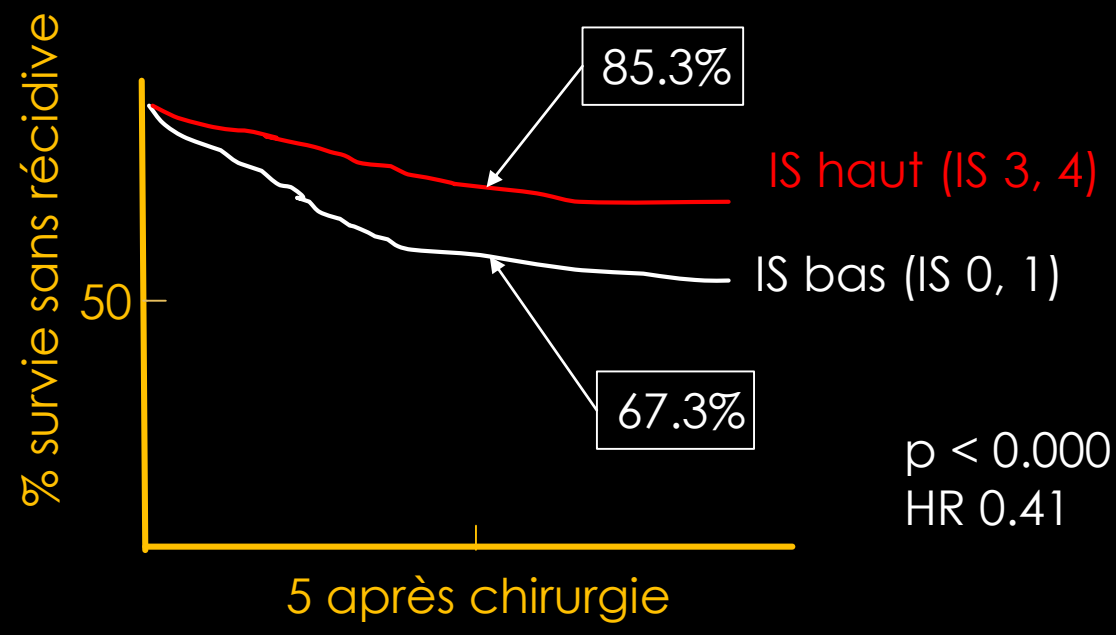
Hi Hi Hi Hi	I4
Hi Hi Hi 0	I3
Hi Hi 0 0	I2
Hi 0 0 0	I1
0 0 0 0	I0

CT IM

IS bas = I0, I1
IS intermediaire = I2
IS haut = I3, I4

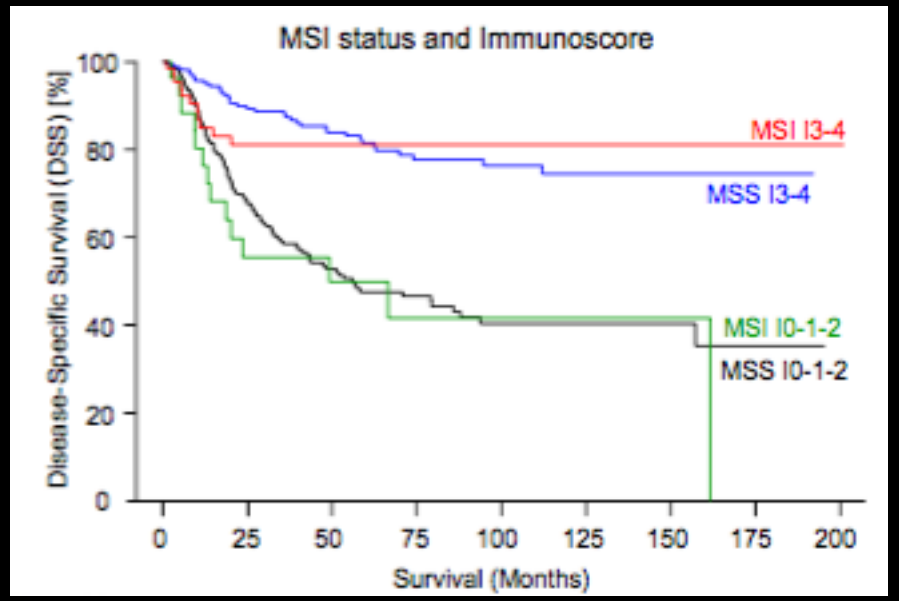
VALIDATION DE L'INFLUENCE PRONOSTIQUE DE L'IS DANS LES CCR

✔ à partir d'une cohorte internationale (consortium de 17 pays, 23 centres) incluant 1336 patients, CCR stade I à III



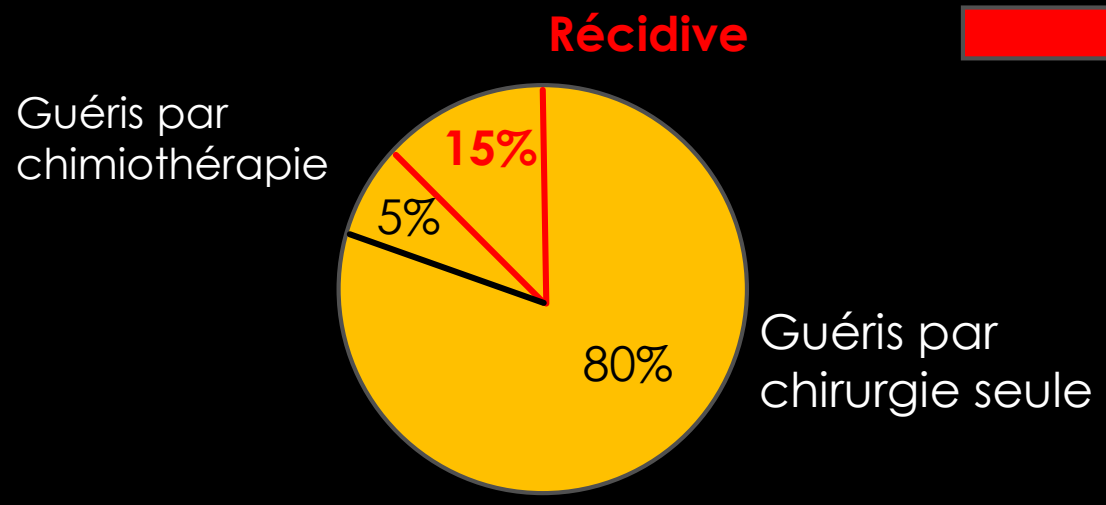
p < 0.0001
HR 0.41

Indépendant de:
- Age
- Sexe
- Stade pTNM
- Localisation
- Statut MSI



Galon et al, ASCO 2016, J Clin Oncol, 34, 2016, abstr 3500
Mlecnik et al, 2016, Immunity

L'IS : MARQUEUR PRÉDICTIF DE RÉCIDIVE DANS LES CCR DE STADE II ?



Comment identifier ces patients à haut risque ?

Pas de critères consensuels :

- Perforation/sténose
- < 12 gg analysés
- T4a/T4b
- Embols vasculo-nerveux
- Peu différencié
- MSS

Stade II	Survie sans récidive à 5 ans	p, HR
IS bas	76.8%	
IS int	85.9%	
IS haut	91.2%	0.0001, 0.36

IS pourrait aider à identifier les patients à risque de récidive et permettre d'adapter leur prise en charge ?

> IS bas (0-1) = CT adjuvant

> IS haut (3-4) = pas de CT adjuvant

Galon et al, ASCO 2016, abstr 3500

QUELLE EST LA RELEVANCE BIOLOGIQUE DE CETTE RI ?

1 - INFLUENCE PRONOSTIQUE

2 – INFLUENCE THÉRANOSTIQUE

LES ANTI-PD1 SONT EFFICACES UNIQUEMENT DANS LES TUMEURS MSI

Étude de phase II, pembrolizumab (anti-PD1), 71 patients, tumeurs métastatiques MSI/dMMR

Rationnel : tumeur MSI = tumeur immunogène
→ charge mutationnelle élevée = charge néo-antigénique élevée = infiltrat lymphocytaire T effecteur dense

	CCR MSI/dMMR n=25	CCR MSS/pMMR n=25	Tumeurs MSI non-CCR MSI/dMMR n=21
N	13	25	10
Taux de réponse objective	62%	0%	60%

Premier signal d'efficacité des immunothérapies dans le CCR : la preuve du concept

Le DT et al, 2015, N Eng J Med

ETUDE CHECKMATE

Étude multicentrique internationale, phase II

CCR métastatiques MSI/dMMR après échec de plusieurs lignes de chimiothérapie conventionnelle

	Nivolumab (anti-PD1) N = 74	Nivolumab + ipilimumab (anti-CTLA4) N = 84
RO	31% (RP)	55% (dont 2 RC)
SD	38%	31%
Toxicité grade 3/4	20%	29%

Pas d'influence du statut de PDL1 sur la réponse (cellules mononucléées du stroma) <1% ou ≥ 1%

Overman MJ, ASCO GI 2017 abstract 519
Andre T, J Clin Oncol, 2017

CONSÉQUENCE(S) PRATIQUE(S) POUR LE PATHOLOGISTE EN 2017 ?

À visée théranostique

✔ **Quel médicament ?**

Pembrolizumab approuvé en mai 2017 pour les tumeurs métastatiques MSI/dMMR par la FDA, AMM en France très prochainement

✔ **Quels tests théranostiques ?**

IMS (PCR multiplex sur tissu tumoral FFPE)
ET/OU
Phénotype MMR (IHC avec 4 anticorps anti-hMLH1, hMSH2, PMS2, hMSH6)

À visée pronostique ??

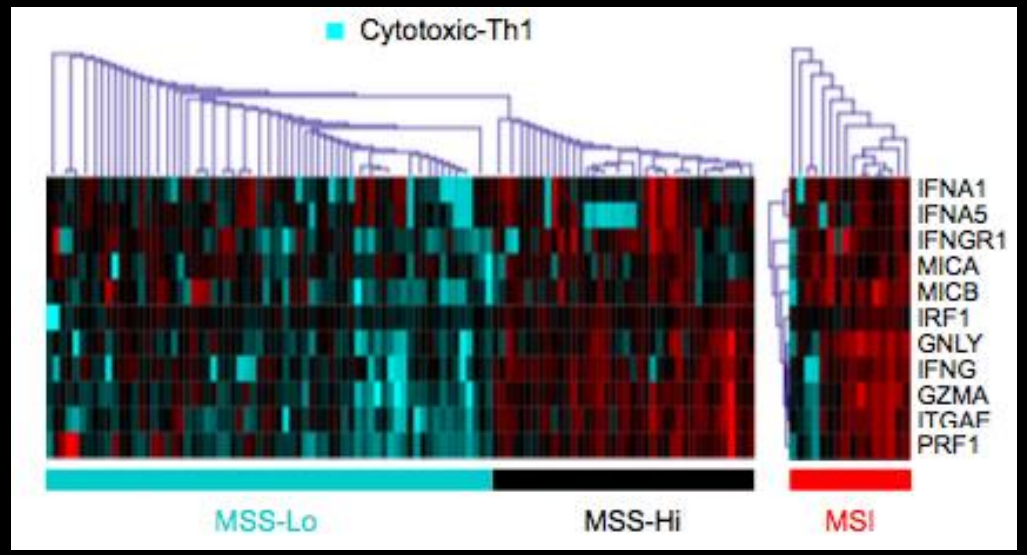
IS pour les stades II, III pour guider la chimiothérapie adjuvante ?

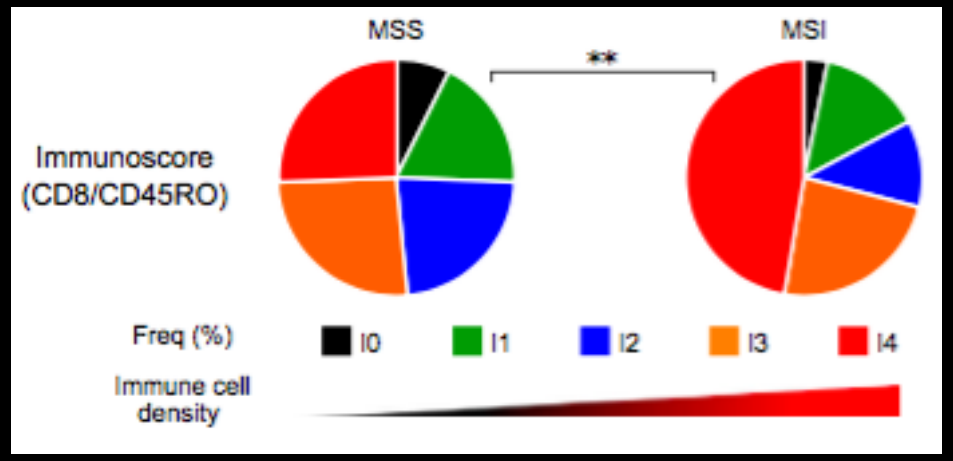
Test Immunoscore® Colon centralisé, Stades II et III
1 - Etude de faisabilité en routine clinique (20 centres, > avril 2018)
2 - Etude d'impact de l'IS sur la décision thérapeutique

RÉSULTATS ENCOURAGEANTS MAIS PERFECTIBLES +++

LES CCR MÉTASTATIQUES MSI SONT RARES (5%) ALORS QUE LES CCR MÉTASTATIQUES MSS SONT LES PLUS FRÉQUENTS (> 90%) !!!

→ Mieux identifier les tumeurs immunogènes potentiellement éligibles aux immunothérapies



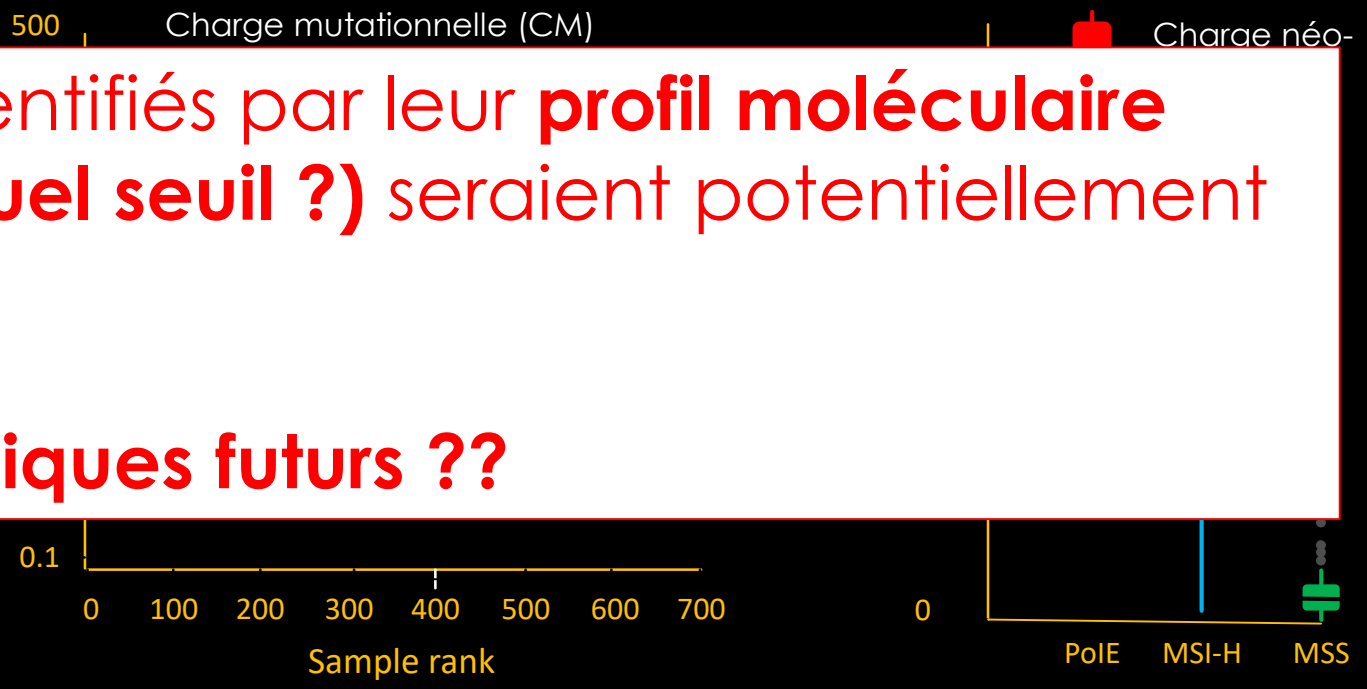


≈ **50%** des CCR MSS ont un **IS élevé**

Certains CCR MSS présentent une **signature moléculaire Th1/CTL** similaire aux CCR MSI

Ces **CCR « immunogènes »**, identifiés par leur **profil moléculaire ET/OU l'IS, (ET/OU CM/CNA - quel seuil ?)** seraient potentiellement éligibles aux immunothérapies

→ inclusion dans les essais cliniques futurs ??



M. Giannakis et al., ASCO 2015, A3505; Mlecnik et al, 2016, Immunity; Bourdais et al, 2017, Crit Rev Oncol Hematol

COMMENT AMÉLIORER L'EFFICACITÉ DES IMMUNOTHÉRAPIES DANS LES CCR ?

✔ **Rendre une tumeur « non inflammatoire » en tumeur « inflammatoire »** potentiellement immunogène

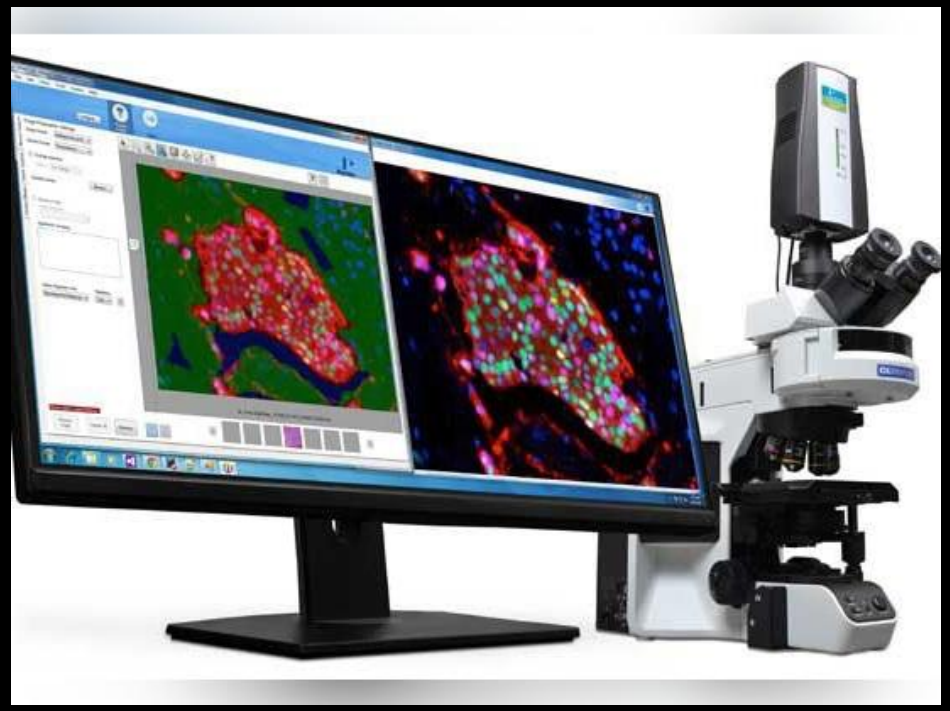
→ anti-MEK + anti-PDL1 (phase I, **CCR MSS**) = 17% RO *(Bendell et al, 2016, J Clin Oncol)*
→ virus oncolytique + anti-CPI ?
→ Vaccin + anti-CPI ?
→ CT + anti-CPI ?

✔ **Combiner les inhibiteurs de CPI ?** Cf étude Checkmate

→ Analyse précise de différents récepteurs inhibiteurs (TIM3, LAG3, TIGIT, CTLA4, CD94/NKG2A….) pour identifier les récepteurs prépondérants, et leurs ligands
→ vérifier l'expression de HLA de classe I, macrophage M2 vs M1, cellules myéloïdes suppressives…..
→ ……

- Développement de **plateformes d'analyse IHC multiplexe + logiciel d'analyse d'images**

- Création d'algorithmes (nouveaux scores ?)…



CONCLUSION

✔ Certains CCR sont des tumeurs immunogènes

✔ La RI (T Th1 et cytotoxique mémoire) à un impact pronostique majeur, indépendant du statut MSI et du stade pTNM

✔ L'IS, la signature moléculaire (+/- charge mutationnelle) permettent d'évaluer cet environnement immunitaire, et permettraient de caractériser les tumeurs « immunogènes » MSI ET MSS

✔ Les tumeurs « immunogènes » de type MSI/dMMR sont éligibles aux immunothérapies anti-PD1
→ indication à élargir aux CCR MSS « immunogènes » +++

✔ L'ère de l'onco-immunologie offre d'innombrables perspectives thérapeutiques nouvelles auxquelles le pathologiste va devoir s'adapter en terme de facteurs histo-pronostiques et théranostiques, aidé par les plateformes d'analyse IHC multiplexe, des logiciels d'analyse d'images, des algorithmes à développer

Merci !