

UNICANCER



Centre Jean Perrin

Centre de Lutte contre le Cancer d'Auvergne
Clermont-Ferrand - France -



Essai de phase II évaluant une chimiothérapie de type FEC suivie de Taxotère® (docetaxel) combinée à du Vectibix® (panitumumab) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable triple négatif (RH et Her-2 négatifs). Etude TVA-Présentation des résultats

Catherine ABRIAL et Nina ROBIN



Rationnel de l'étude

- Une chimiothérapie **séquentielle** à base **d'anthracyclines suivis de taxanes** est **plus efficace** que si les cytotoxiques sont administrés **simultanément** (essais du NSABP-B27 [Kuerer et al, 1999, Bear et al, 2003], d'Aberdeen [Smith et al, 2002, Hutcheon et al, 2003] et du GEPARDUO [Von Minckwitz et al, 2002 et 2005])
- Chimiothérapie combinée à une **thérapie ciblée: plus efficace** que chimiothérapie seule (Buzdar et al, 2005 chez des patientes Her2+ : chimiothérapie séquentielle +/- herceptin fait augmenter la pCR de 25% à 66.7%)



Rationnel de l'étude (suite)

Rationnel de l'étude (suite):

d'où la proposition de traiter les patientes avec **une chimiothérapie séquentielle combinée à une thérapie ciblée.**

Comme 75% des cancers du sein triple négatifs expriment EGFR, la thérapie ciblée utilisée ici : un anti-EGFR, le **Panitumumab ou Vectibix®**



Considérations statistiques

Considérations statistiques:

- chimiothérapie de type FEC-Taxotère: 20% de taux de pCR
- augmentation espérée si combinée à une thérapie ciblée: 25%, soit 45% de pCR
- 50 patientes



Objectifs de l'étude -clinique

Objectif primaire

- évaluer le taux de réponse pathologique complète suivant la classification de Chevallier

Objectifs secondaires

- évaluer le taux de réponse pathologique complète suivant la classification de Sataloff
- évaluer le taux de réponse clinique, mammographique et échographique
- évaluer la tolérance aux traitements
- évaluer la survie globale et sans rechute



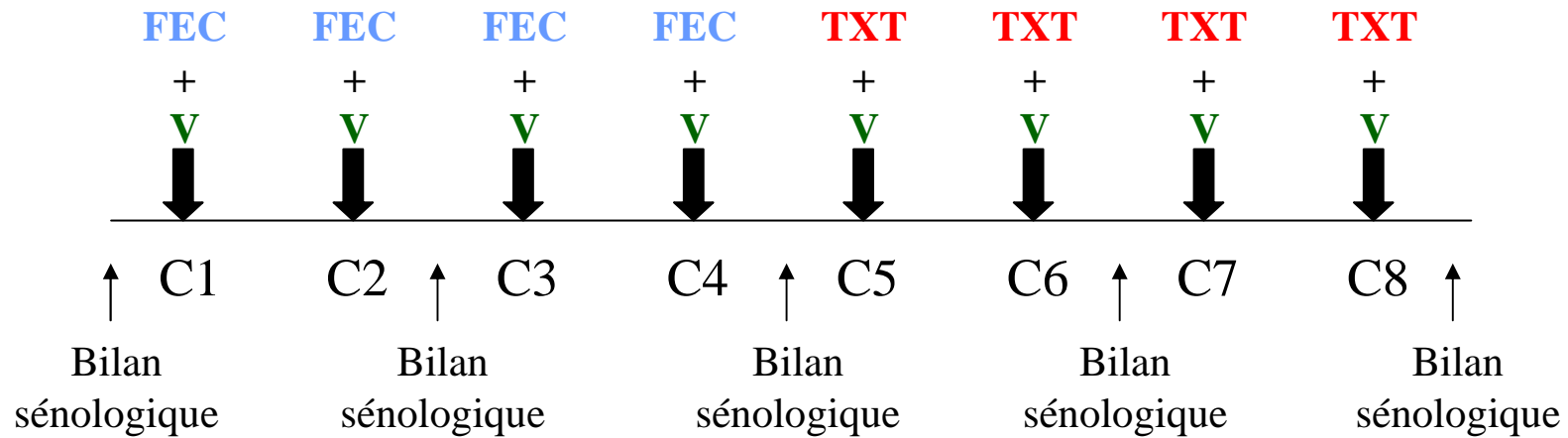
Objectifs secondaires (suite)

Recherche de facteurs prédictifs de la réponse aux traitements et de facteurs pronostiques:

- analyse de marqueurs de la tumeur sur des prélèvements réalisés avant et après la chimiothérapie combinée au Vectibix®



Schéma d'administration



1 Cycle = Toutes les 3 semaines

V: Vectibix®
9mg/kg

FEC: 5 FU et Cyclophosphamide: 500mg/m²; Epirubicine:
100mg/m²

TXT: Taxotère®
100mg/m²



Prélèvements biologiques

	Avant le traitement	A la fin du traitement
Microbiopsies au TRU-CUT : -2 prélèvements fixés en paraffine -2 prélèvements congelés à -196°C	X	
Sur la pièce opératoire : -1 prélèvement fixé en paraffine -1 prélèvement congelé à -196°C		X



Calendrier des inclusions

- Début des inclusions : **décembre 2009**
- Fin des inclusions : **mars 2011**
- 60 patientes incluses
- 10 centres participants
- **45% des patientes** incluses au CJP et au CH de Montluçon



Caractéristiques des patientes

Caractéristiques	N=60 (%)	Caractéristiques	N=60 (%)
Age médian (années)	50 [27-72]	Statut des récepteurs hormonaux	
Taille médiane de la tumeur (mm)	40 [20-120]	Négatif	59 (98.3)
T clinique		Positif	1 (1.7)
T2	46 (76.6)	Her-2 status	
T3	14 (27.4)	Négatif	58 (96.6)
N clinique		Positif	2 (3.4)
N0	39 (65.0)	Nombre de cycles médian:	
N1-2	21(35.0)	-FEC 100	4 [1-4]
Type histologique		-Taxotère	4 [0-4]
Canalaire invasif	58 (96.7)	-Panitumumab	6 [1-8]
Autre cancer	2 (3.3)	Chirurgie	N=47
Grade SBR		Chirurgie conservatrice	41 (87.2)
II	18 (30.0)	Mastectomie	6 (12.8)
III	42 (70.0)	Taille médiane de la tumeur résiduelle (mm)	0 [0-60]



Réponses au traitement

Réponses histologiques	N(%)	Réponses cliniques	N=47
Classification de Chevallier Complète (classes 1 et 2) Incomplète (classes 3 et 4)	N= 47 22 (46.8) 25 (53.2)	Patientes non évaluables (NE) Patientes évaluables Complète (RC) Partielle (RP) Réponse objective (RC+RP)	7 (14.8) N=40 15 (37.5) 18 (45.0) 33 (82.5)
Classification de Sataloff Complète (TANA+TANB) Incomplète (autres)	N= 47 26 (55.3) 21 (44.7)	Stabilité (ST) Progression (PD)	4 (10.0) 3 (7.5)

Taux de pCR selon Chevallier: 46.8 % [IC à 95%: 32.5-61.1]: objectif principal atteint



Toxicités hématologiques

Caractéristiques	% de cycles
Neutropénie grade 3	14% (61% des patientes)
Neutropénie grade 4	20.5% (73% des patientes)
Neutropénie fébrile	3.61% (23% des patientes)
Infection	0%
Anémie grade 3	0.4%

Toxicités tout à fait comparables à d'autres essais, voire même meilleures (49% des patientes ont déclaré une neutropénie fébrile avec le protocole Taxotère – TNCF)



- **En pratique: 3 types principaux de toxicités cutanées**
 - Eruption acnéiforme inflammatoire et prurit (démangeaisons)
Précoce et très fréquente**
 - Xérose cutanée et fissure des doigts
Retardée et fréquente**
 - Paronychies (état inflammatoire de la peau péri et sous
unguéale pouvant induire une surinfection et /ou un bourgeon
charnu)
Très retardée et rare**



Toxicités cutanées maximales

Nombre de patientes par grade OMS (%)					
Toxicités	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Toxicités cutanées	9 (15.0%)	17 (28.3%)	12 (20.0%)	17 (28.3%)	5 (8.4%)
Eruption acnéiforme	26 (43.3%)	12 (20%)	11 (18.3%)	10 (16.7%)	1 (1.7%)
Prurit	50 (83.2%)	5 (8.4%)	5 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Xérose	22 (36.7%)	19 (31.7%)	13 (21.6%)	6 (10%)	0 (0.0%)
Crevasses	36 (59.9%)	19 (31.7%)	5 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Paronychie	54 (89.9%)	5 (8.4%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Erythème	49 (81.7%)	6 (10.0%)	2 (3.3%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)
Eczéma	54 (90.0%)	2 (3.3%)	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)

Pas de corrélations entre les toxicités cutanées et la réponse au traitement



Autres toxicités non-hématologiques maximales

Nombre de patientes par grade OMS (%)					
Toxicités	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Mucite	12 (20%)	16 (26.7%)	22 (36.7%)	8 (13.3%)	2 (3.3%)
Diarrhée	28 (46.7%)	23 (38.3%)	7 (11.7%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)
Vomissement	31 (51.7%)	20 (33.3%)	8 (13.3%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
Myalgie	37 (61.7%)	15 (25.0%)	6 (10.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)
Asthénie	10 (16.7%)	17 (28.3%)	23 (38.3%)	10 (16.7%)	0 (0.0%)
Œdème	44 (73.3%)	10 (16.7%)	6 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Toxicité unguéale	34 (56.6%)	12 (20.0%)	12 (20.0%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)



Survie globale et sans rechute

- **Février 2013 : Recul médian: 31 mois [23-38]**
- **9 rechutes: 2 locales (sein) et 7 métastatiques (4 cérébrales, 1 pulmonaire, 1 osseuse et 1 multiple)**
- **6 décès (dont 5 patientes en rechute M+)**
- **< 55 ans**
- **Taille clinique lésion > 4 cm**
- **7 patientes en classe 3 ou 4 de Chevallier**
- **Récidive dans l'année qui suit le diagnostic et décès dans les 6 mois qui suivent la récurrence**



BIOMARQUEURS - OBJECTIFS

FOCUS 1 : REPONSE

AVANT TRAITEMENT (pré-Th)

SELECTION DE BONNES REPONDEUSES



DEVELOPPEMENT DE PROTOCOLE

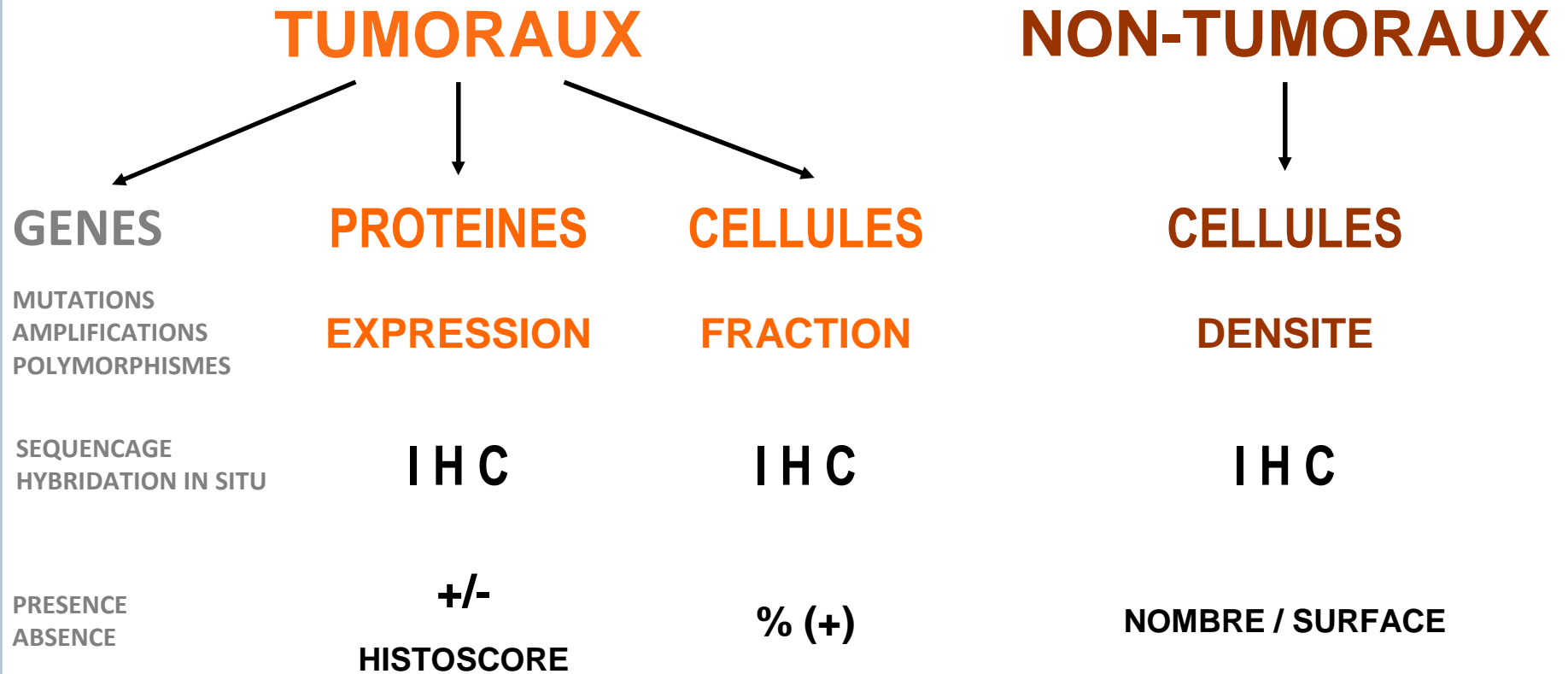
APRES TRAITEMENT (post-Th)
MECANISMES DE RESISTANCE

FOCUS 2 : PRONOSTIC
pré-Th et post-Th

BIOMARQUEURS – DEFINITION et METHODES



BIOMARQUEURS



« LE BIOMARQUEUR EST – LA DEFINITION DE BIOMARQUEUR »



BIOMARQUEURS - CATEGORIES

TYPAGE MOLECULAIRE

RE, RP, HER2
EGFR
CK 5/6
CK 8/18

CYCLE CELLULAIRE MORT CELLULAIRE

Ki67
PTEN
P53

EGFR-COOPERATEURS

HER3
IGF-1R
MET

CELLULES SOUCHES TUMORALES

T E M
ALDH1
P-CADHERINE

ACTIVATION LOCALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

« Tumor-Infiltrating Lymphocytes »

T I L

CD8+
FOXP3+



BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (1)

EGFR – CIBLE DIRECTE DE PANITUMUMAB

TYPAGE MOLECULAIRE

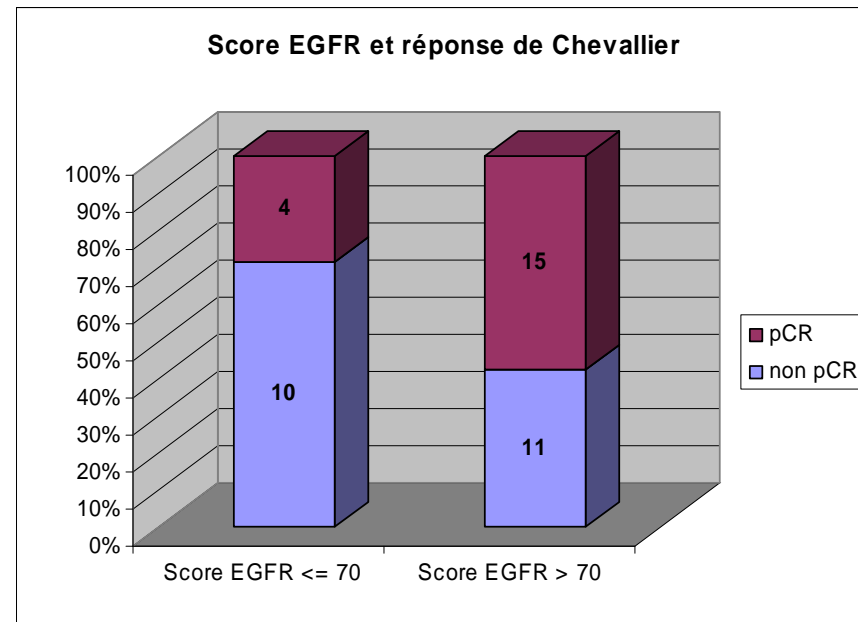
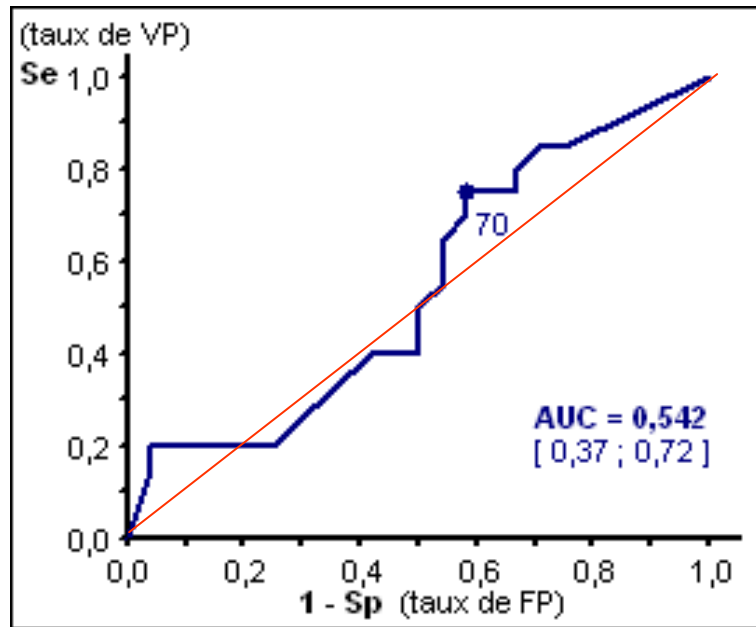
RE, RP, HER2

EGFR (score)

CK 5/6

CK 8/18

EGFR score ≤ 70 vs EGFR score > 70
 pCR = 28% vs pCR = 58%
 p = 0.079
 RR = 2.0



score EGFR = 1 x % + 2 x % + 3 x %



TYPAGE MOLECULAIRE

RE, RP, HER2 – confirmation de diagnostic (TN)

EGFR (score)

CK 5/6 (+/-) – marqueur NON-PREDICTIF de réponse

CK 8/18 (score) – marqueur NON-PREDICTIF de réponse



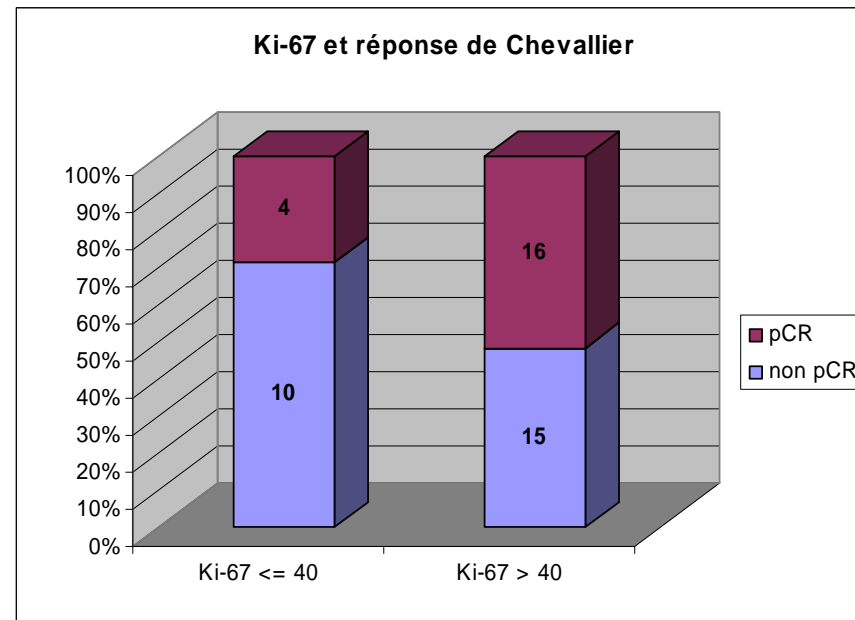
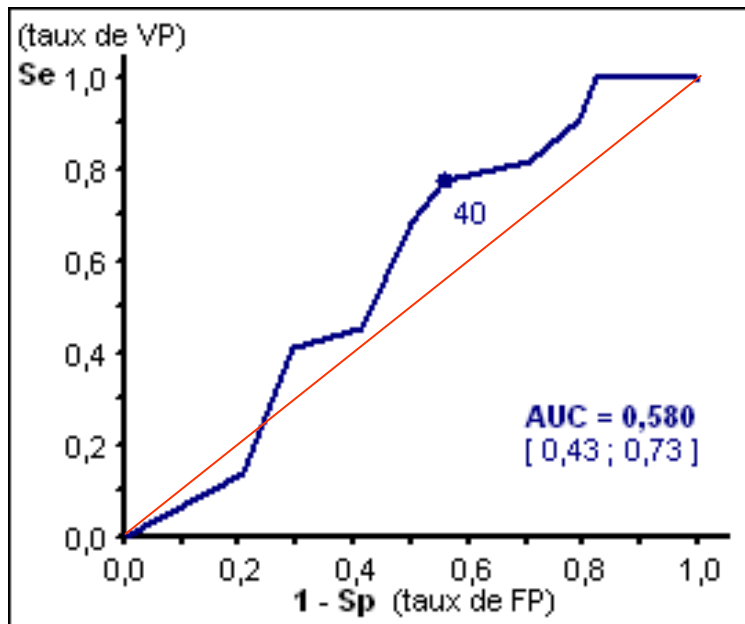
BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (3)



Ki67 – MARQUEUR DE PROLIFERATION ACTION DES TAXANES

CYCLE CELLULAIRE
MORT CELLULAIRE
Ki67 (% de cellules+)
PTEN
p53

Ki67+ ≤ 40% vs Ki67+ > 40%
pCR = 28% vs pCR = 52%
p = 0.15
RR = 1.8



Ki67 : % de cellules+

BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (4)



CYCLE CELLULAIRE
MORT CELLULAIRE

Ki67 (% de cellules+)

PTEN (score) – marqueur NON-PREDICTIF de réponse

P53 (+/-) – marqueur NON-PREDICTIF de réponse

BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (5)



IGF-1R – GLUCOSE, METABOLISME, SURVIE RESISTANCE SECONDAIRE AUX ANTI-EGFR

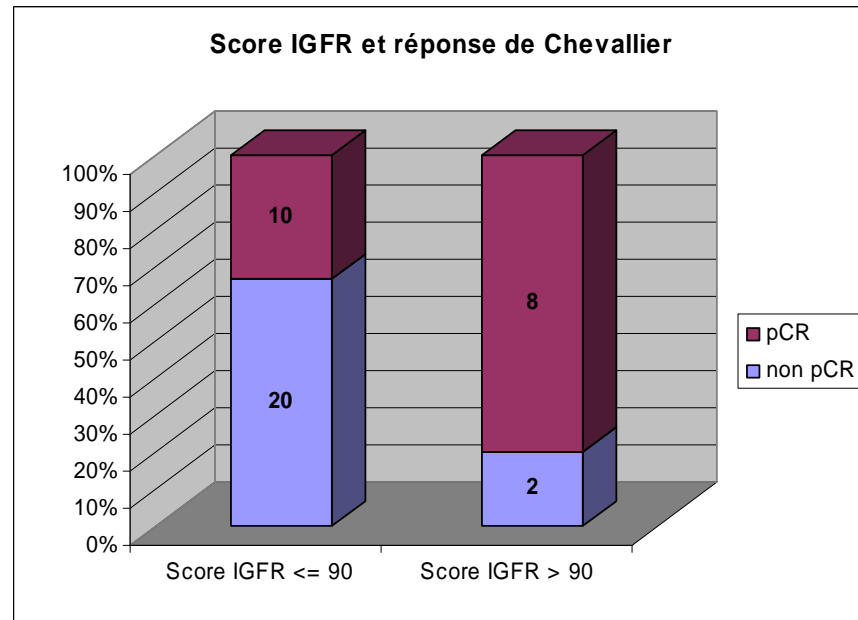
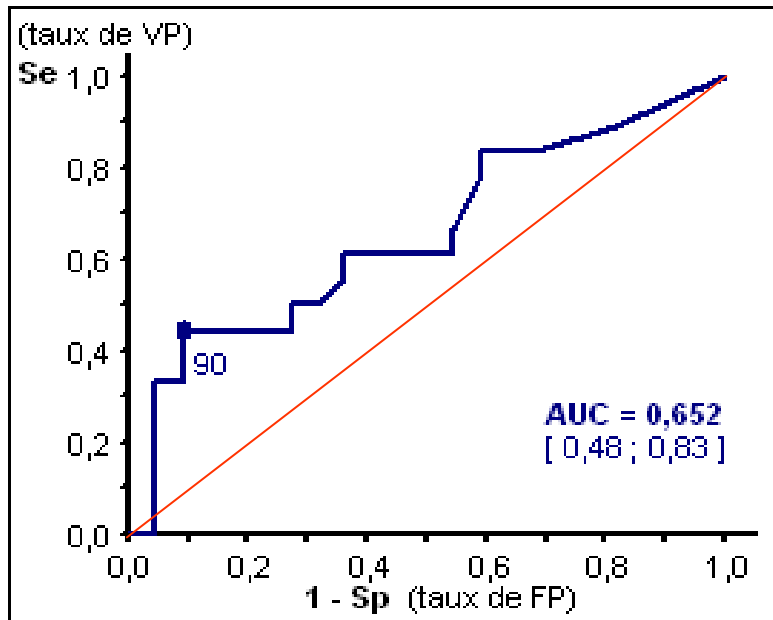
EGFR-COOPERATEURS

HER3

IGF-1R (score)

MET

IGF-1R score ≤ 90 vs IGF-1R score > 90
 pCR = 33% vs pCR = 80%
 p = 0.028
 RR = 2.4



score IGF-1R = 1 x % + 2 x % + 3 x %



EGFR-COOPERATEURS

HER3 (score) – marqueur **NON-PREDICTIF** de réponse

IGF-1R (score)

MET (score) – marqueur **NON-PREDICTIF** de réponse



CELLULES SOUCHES TUMORALES T E M

ALDH1 (score) – marqueur NON-PREDICTIF de réponse

P-CADHERINE (score) – marqueur NON-PREDICTIF de réponse



BIOMARQUEURS NON-TUMORAUX

LYMPHOCYTES DANS LE MICROENVIRONNEMENT DU CANCER DU SEIN HISTORIQUE

Structural representations of tumor host relationship in mammary carcinoma: biologic and prognostic significance.
Black MM et al, Am J Clin Pathol 26, 250–265, **1956**

Identification of lymphocyte subpopulations in human breast cancer tissue and its significance:
an immunoperoxidase study with anti-human T- and B-cell sera.
Shimokawara I et al, Cancer 49, 1456–1464, **1982**

Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast cancer
Aaltomaa S et al, Eur J Cancer, 28A, 859–864, **1992**

Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience.
EQUIPE de STEVEN ROSENBERG, Int J Cancer, 65, 413-21, **1996**

**ACTIVITE ANTI-TUMORALE DES LYMPHOCYTES
DANS LE MICROENVIRONNEMENT DU CANCER DU SEIN**



BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (9)

BIOMARQUEUR NON-TUMORAL LYMPHOCYTES CD8+ : cytolytiques (Tctl) ACTION ANTI-TUMORALE

ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE
T I L
CD8+
FOXP3+

LYMPHOCYTES CYTOLYTIQUES : DESTRUCTION DE CELLULES 'ANORMALES'

CYTOLYSE EFFECTUEE PAR LES FACTEURS SECRETES

LA DESTRUCTION CYTOLYTIQUE NECESSITE L'IMMUNOGENE CELLULAIRE

« IMMUNOGENIC CELL DEATH »

CYTOLYTIC T-CELL CELL SURFACE MARKERS

CD3
CD8
TCR α/β
 $\alpha L\beta 2$ Integrin/LFA-1
CXCR3
Fas Ligand
LAMP-1/CD107a

CYTOLYTIC T-CELL TRANSCRIPTION FACTORS

Eomes
T-bet/TBX21

CYTOLYTIC T-CELL SECRETED FACTORS

Granulysin
Granzyme A
Granzyme B
Perforin
TNF- α
TNF- β
IFN- γ



**ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE**
T | L
CD8+
FOXP3+

LYMPHOCYTES CD8+ et CANCER du SEIN

ROLE PRONOSTIQUE HISTORIQUE

Tumor specific cytolysis by tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer
Baxevanis CN et al, Cancer 74, 1275-82, **1994**

Cytotoxic phenotype of tumor infiltrating lymphocytes in medullary carcinoma of the breast
Yakirevich E et al, Mod Pathol 12, 1050-6, **1999**

Prognostic significance of CD8+ T lymphocytes in breast cancer
depends upon both oestrogen receptor status and histological grade
Baker K et al, Histopathology, 58, 1107-16, **2011**

Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer
Mahmoud SM et al, J Clin Oncol, 29, 1949-55, **2011**

CD8+ lymphocyte infiltration is an independent **favorable prognostic indicator** in basal-like breast cancer
The Vancouver Team, Breast Cancer Res, 14, R48, **2012**



**ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE**
T I L
CD8+
FOXP3+

BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (11)

LYMPHOCYTES (CD8+) et CANCER du SEIN

**ROLE PREDICTIVE de REPONSE aux CTNA
HISTORIQUE**

**TUMOR-ASSOCIATED LYMPHOCYTES AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF RESPONSE
TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER**

Denkert C et al, J Clin Oncol, 28: 105-13, 2010

TIL predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer

West NR et al, Breast Cancer Res, 13, R126, 2011

Pivotal role of innate and adaptive immunity in anthracycline chemotherapy of established tumors

Mattarollo SR, Loi S, Duret H, Ma Y, Zitvogel L & Smyth MJ, Cancer Res, 71, 4809-20, 2011

« IMMUNOGENIC CELL DEATH »



BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (12)

BIOMARQUEUR NON-TUMORAL LYMPHOCYTES FOXP3+ : régulateurs (Treg) ACTION PRO-TUMORALE

ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE
T I L
CD8+
FOXP3+

LYMPHOCYTES REGULATEURS : TOLERANCE DE CELLULES 'ANORMALES'

BLOCAGE de l'ACTION IMMUNE CONTRE LES CELLULES TUMORALES

REGULATION EFFECTUEE PAR LES CYTOKINES SECRETES

« **CANCER IMMUNE ESCAPE** »

Treg CELL SURFACE MARKERS

5' Nucleotidase/CD73
CD3
CD4
CD5
CD39/ENTPD1
CTLA-4
Folate Receptor 4
GITR/TNFRSF18
IL-2 R α /CD25
Integrin α E/CD103
LAG-3/CD223
LAP
LRRC32/GARP
OX40/TNFRSF4/CD134
L-Selectin/CD62L

Treg SECRETED FACTORS

Galectin-1
IL-10
IL-35
TGF- β 1

Treg TRANSCRIPTION FACTORS

FoxP3
STAT5



BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (13)

LYMPHOCYTES FOXP3+ et CANCER du SEIN

**ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE
T I L
CD8+
FOXP3+**

ROLE PRONOSTIQUE HISTORIQUE

Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse

Bates GJ et al, J Clin Oncol, 24, 5373-80, 2006

Immunosuppressive regulatory T cells are associated with aggressive breast cancer phenotypes: a potential therapeutic target

Bohling SD & Allison KH, Mod Pathol, 21, 1527-32, 2008

Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome

Gobert M et al (INSERM U590, Lyon), Cancer Res 69, 2000-9, 2009

An evaluation of the clinical significance of FOXP3+ infiltrating cells in human breast cancer

Mahmoud SM et al, Breast Cancer Res Treat, 127, 99-108, 2011

Tumour-infiltrating FOXP3+ lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer

West NR et al, Br J Cancer, 108, 155-62, 2013



BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (14)

LYMPHOCYTES FOXP3+ et CANCER du SEIN

ROLE PREDICTIVE DE REPONSE AUX CTNA HISTORIQUE

**ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE**
T I L
CD8+
FOXP3+

Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating foxp3+ regulatory T cells
Ladoire S et al, Clin Cancer Res, 14, 2413-20, **2008**

A low number of tumor-infiltrating FOXP3-positive cells during primary systemic chemotherapy correlates with favorable anti-tumor response in patients with breast cancer
Aruga T et al, Oncol Rep, 22, 273-8, **2009**

Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients
Oda N et al, Breast Cancer Res Treat, 136, 107-16, **2012**



ACTIVATION LOCALE
 DU SYSTEME IMMUNITAIRE
 T I L
 CD8+
 FOXP3+

BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (15)

LYMPHOCYTES CD8+ ou FOXP3+ EVALUATION DE L'INFILTRAT ASPECTS METHODOLOGIQUES

Pre-Th : BIOPSIE
 (quantité limitée de tissu tumoral)

INDISPENSABLE DE DEFINIR LA SURFACE D'EVALUATION

QUELS LYMPHOCYTES PRENDRE EN COMPTE ?

LYMPHOCYTES INTRATUMORAUX
 (en contact direct avec la cellule tumorale)

LYMPHOCYTES DU STROMA ADJACENT
 (distance Ly – cellule tumorale < 1 diamètre de la cellule tumorale)

LYMPHOCYTES DU STROMA DISTANT
 (distance Ly – cellule tumorale > 1 diamètre de la cellule tumorale)

**NOTRE
 DECISION**



**5 champs microscopiques de 400x
 TOUS LES LYMPHOCYTES ('totaux')**

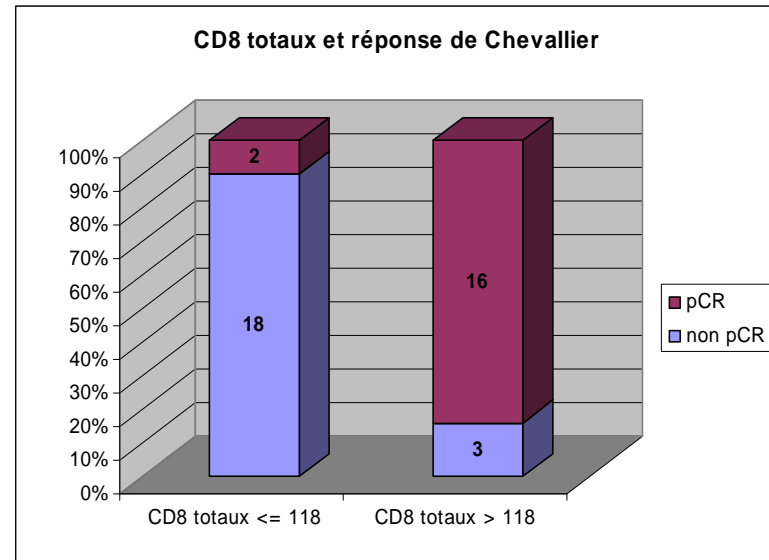
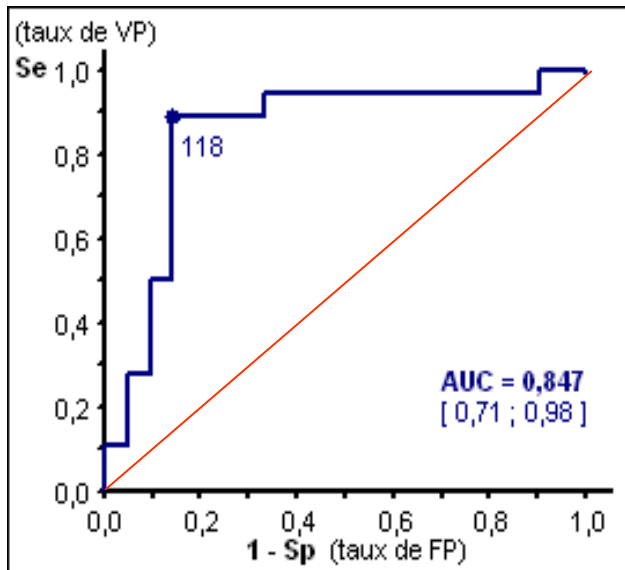
BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (16)



**ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE
TIL
CD8+ (densité)
FOXP3+**

LYMPHOCYTES CD8+ ACTION ANTI-TUMORALE

TIL CD8+ ≤ 118 vs TIL CD8+ > 118
 pCR = 10% vs pCR = 84%
 p = 3.4 10⁻⁶
 RR = 8.4



**densité de TIL CD8+
=
nombre sur 5 champs microscopiques de 400x**



BIOMARQUEURS (pré-Th) : PREDICTION DE REPONSE (17)

**ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

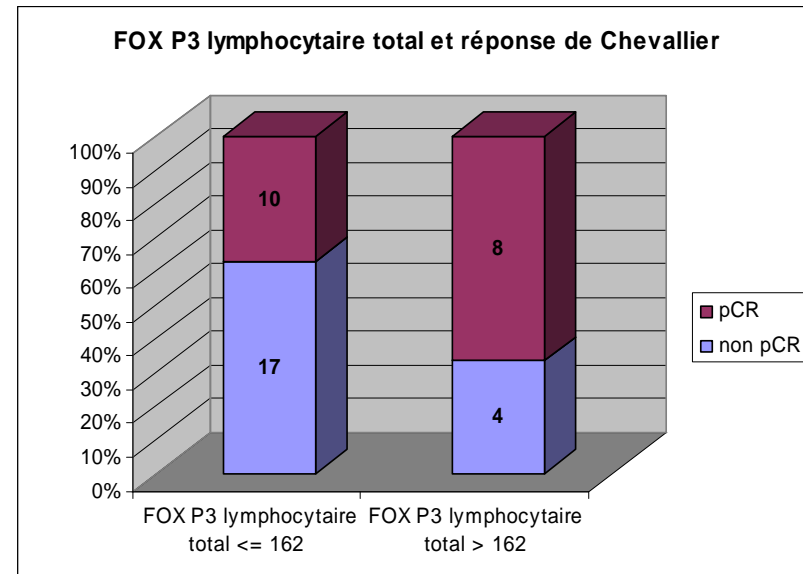
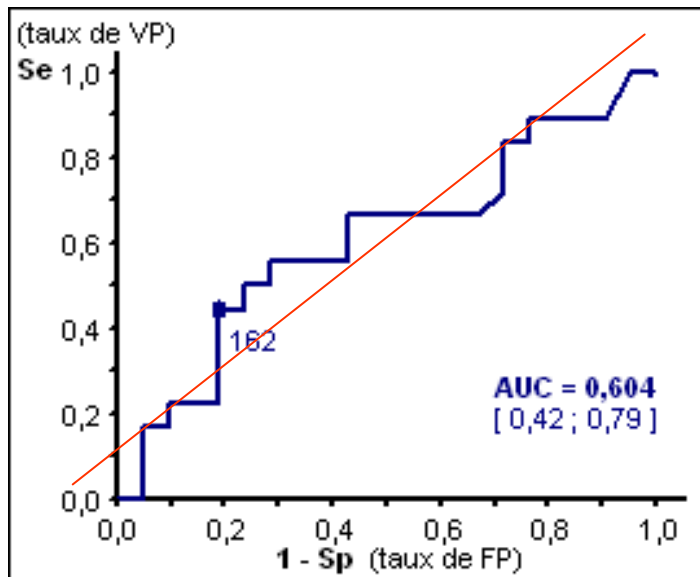
T I L

CD8+

FOXP3+ (densité)

LYMPHOCYTES FOXP3+ ACTION PRO-TUMORALE

TIL FOXP3+ ≤ 162 vs TIL FOXP3+ > 162
pCR = 37% vs pCR = 67%
p = 0.087
RR = 1.8

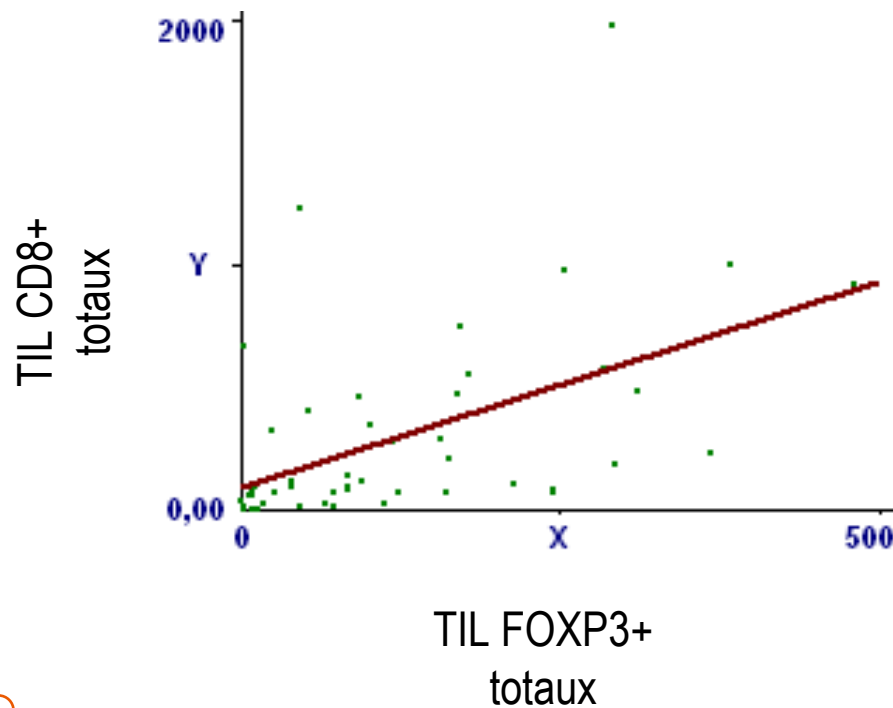


**densité de TIL FOXP3+
=
nombre sur 5 champs microscopiques de 400x**



RAPPORT LYMPHOCYTES CD8+ / FOXP3+
ANTI-TUMEUR / PRO-TUMEUR

ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE
T I L
CD8+ (densité)
FOXP3+ (densité)



CORRELATION POSITIVE
TIL CD8+ et TIL FOXP3+

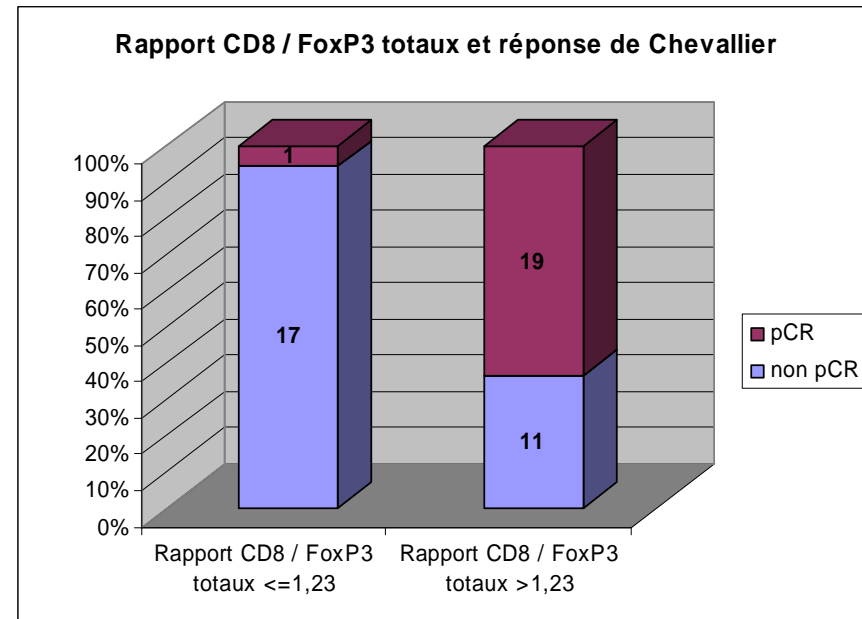
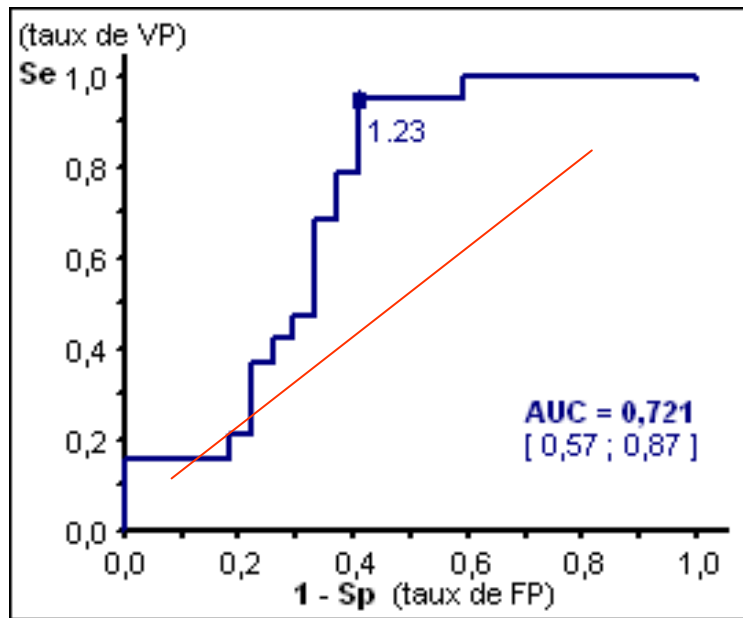
p= 0.00002
r = 0.59



RAPPORT LYMPHOCYTES CD8+ / FOXP3+ ANTI-TUMEUR – PRO-TUMEUR

**ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME IMMUNITAIRE
T I L**
CD8+ (densité)
FOXP3+ (densité)

CD8+/FOXP3+ ≤ 1.23 vs CD8+/FOXP3+ > 1.23
 pCR = 6% vs pCR = 63%
 p = 0.000085
 RR = 12.14





TYPAGE MOLECULAIRE
RE, RP, HER2
EGFR
CK 5/6
CK 8/18

CYCLE CELLULAIRE
MORT CELLULAIRE
Ki67
PTEN
p53

EGFR-COOPERATEURS
HER3
IGF-1R
MET

CS TUMORALES / TEM
ALDH1
P-CADHERINE

ACTIVATION LOCALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE
T I L
CD8+
FOXP3+

PROFIL DES REPONDEUSES

TUMEUR

EGFR taux ELEVÉ
IGF-1R taux ELEVÉ

MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

lymphocytes
CD8+ NOMBREUX
+
rapport entre les lymphocytes
CD8+ / FOXP3+
ELEVÉ

BIOMARQUEURS (post-Th) : TUMEUR RESIDUELLE (1)



TYPAGE MOLECULAIRE
RE, RP, HER2
EGFR
CK 5/6
CK 8/18

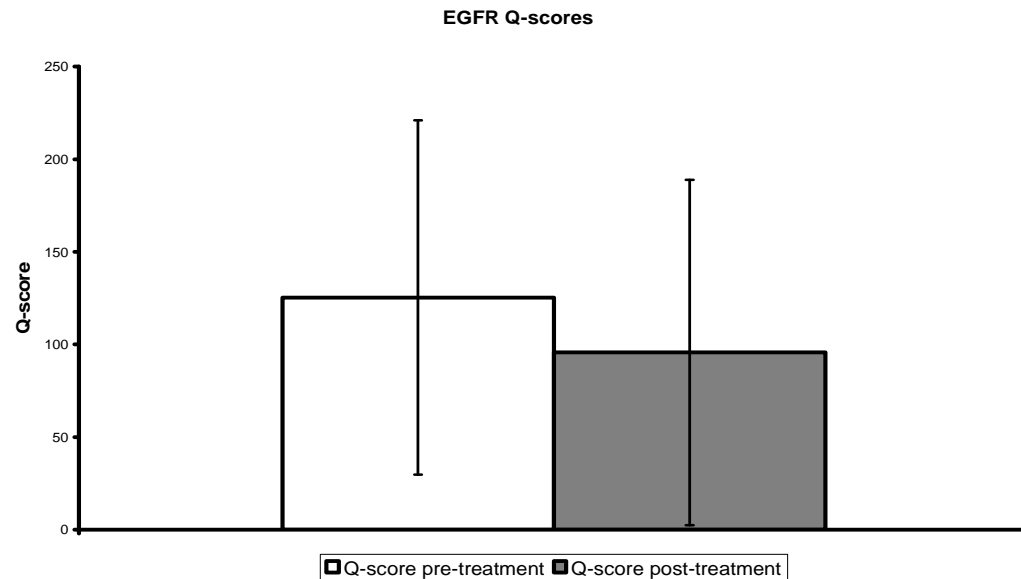
CYCLE CELLULAIRE
MORT CELLULAIRE
Ki67
PTEN
p53

EGFR-COOPERATEURS
HER3
IGF-1R
MET

CS TUMORALES / TEM
ALDH1
P-CADHERINE

ACTIVATION LOCALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE
T I L
CD8+
FOXP3+

EGFR – CIBLE DIRECTE DE PANITUMUMAB



30 paires biopsie (pre-Th) – tumeur résiduelle (post-Th)

EGFR score pre-treatment : 125 ± 104 (mean ± SD)

EGFR score post-treatment : 96 ± 93 (mean ± SD)

P = 0.05 (paired t-test)

score EGFR = 1 x % + 2 x % + 3 x %

BIOMARQUEURS (post-Th) : TUMEUR RESIDUELLE (2)



TYPAGE MOLECULAIRE
RE, RP, HER2
EGFR
CK 5/6
CK 8/18

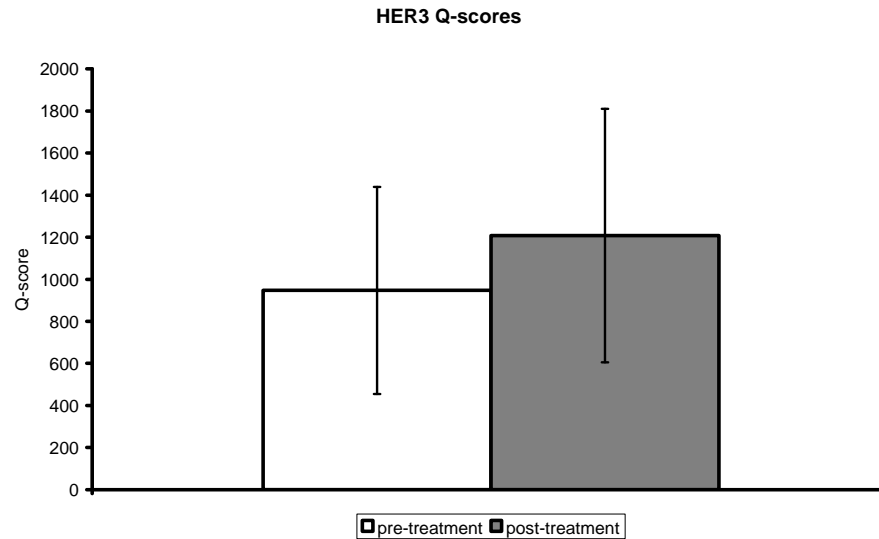
CYCLE CELLULAIRE
MORT CELLULAIRE
Ki67
PTEN
p53

EGFR-COOPERATEURS
HER3
IGF-1R
MET

CS TUMORALES / TEM
ALDH1
P-CADHERINE

ACTIVATION LOCALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE
T I L
CD8+
FOXP3+

HER3 – SAUVEUR d'EGFR



18 paires biopsie (pre-Th) – tumeur résiduelle (post-Th)

HER3 score pre-treatment : 947 ± 492 (mean ± SD)
 HER3 score post-treatment : 1208 ± 602 (mean ± SD)
 p = 0.0045 (paired t-test)

score HER3 = intensité x %
 intensité: 0, 5, 10, 15, 20

BIOMARQUEURS (post-Th) : TUMEUR RESIDUELLE (3)



TYPAGE MOLECULAIRE
RE, RP, HER2
EGFR
CK 5/6
CK 8/18

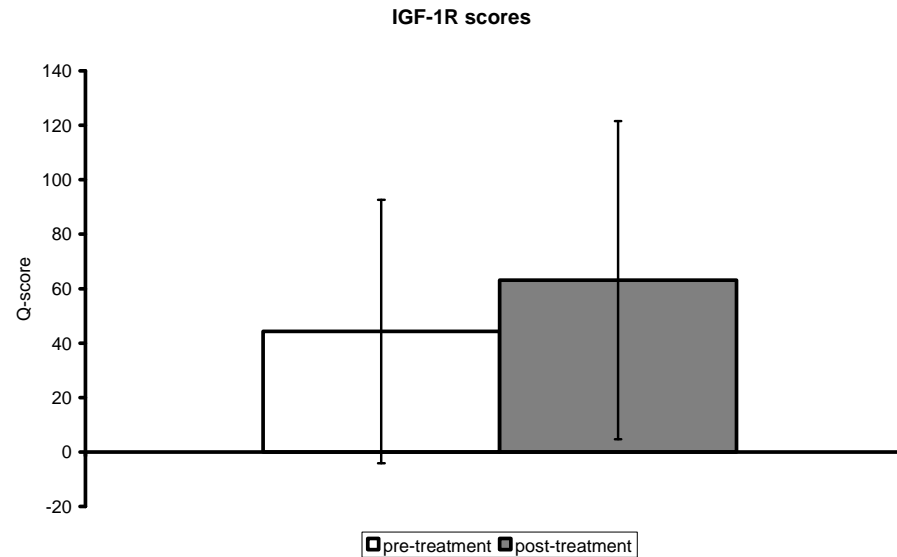
CYCLE CELLULAIRE
MORT CELLULAIRE
Ki67
PTEN
p53

EGFR-COOPERATEURS
HER3
IGF-1R
MET

CS TUMORALES / TEM
ALDH1
P-CADHERINE

ACTIVATION LOCALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE
T I L
CD8+
FOXP3+

IGF-1R – GLUCOSE, METABOLISME, SURVIE RESISTANCE SECONDAIRE AUX ANTI-EGFR



22 paires biopsie (pre-Th) – tumeur résiduelle (post-Th)

IGF-1R Q-score pre-treatment : 44 ± 48 (mean ± SD)
IGF-1R Q-score post-treatment : 63 ± 58 (mean ± SD)
p = 0.074 (paired t-test)

$$\text{score IGF-1R} = 1 \times \% + 2 \times \% + 3 \times \%$$



BIOMARQUEURS (post-Th) : TUMEUR RESIDUELLE (4)

LYMPHOCYTES CD8+ ou FOXP3+ EVALUATION DE L'INFILTRAT ASPECTS METHODOLOGIQUES (1)

Post-Th : PIECE OPERATOIRE
(quantité variable de tissu tumoral)

INDISPENSABLE D'EVALUER
LA PLUS GRANDE SURFACE POSSIBLE
(LIT TUMORAL ENTIER)

QUELS LYMPHOCYTES PRENDRE EN COMPTE ?

LYMPHOCYTES INTRATUMORAUX

LYMPHOCYTES DU STROMA ADJACENT

LYMPHOCYTES DU STROMA DISTANT

ACTIVATION LOCALE
DU SYSTÈME
IMMUNITAIRE
T I L
CD8+
FOXP3+

NOTRE
DECISION



DENSITE GLOBALE DE L'INFILTRAT
+
LYMPHOCYTES TOTAUX



BIOMARQUEURS (post-Th) : TUMEUR RESIDUELLE (5)

LYMPHOCYTES CD8+ ou FOXP3+ EVALUATION DE L'INFILTRAT ASPECTS METHODOLOGIQUES (2)

**ACTIVATION LOCALE
DU SYSTEME
IMMUNITAIRE**
T I L
CD8+
FOXP3+

DENSITE GLOBALE DE L'INFILTRAT

CRITERES DE LADOIRE et al, J Pathol 2011
20 champs microscopiques x 400

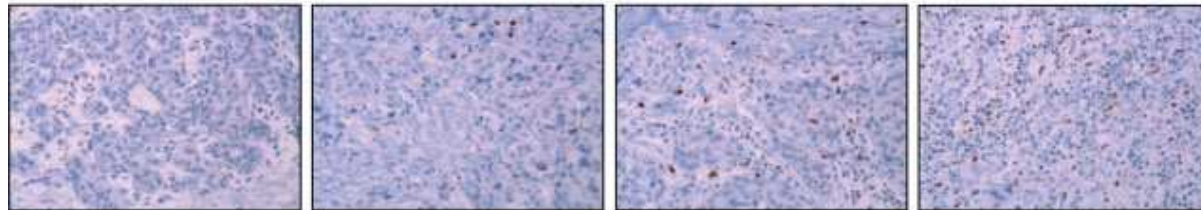
BON PRONOSTIC

FOXP3+ CD8+
 +
0 ou 1 2 ou 3

MAUVAIS PRONOSTIC

FOXP3+ CD8+
 +
2 ou 3 0 ou 1

Foxp3 infiltrates



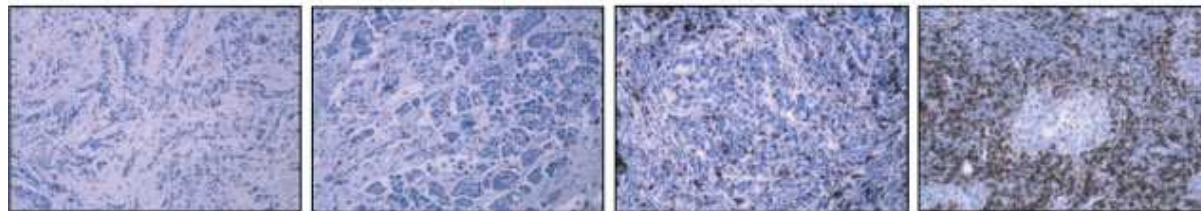
Grade 0

Grade 1

Grade 2

Grade 3

CD8 infiltrates



Grade 0

Grade 1

Grade 2

Grade 3



**ACTIVATION LOCALE
DU SYSTÈME
IMMUNITAIRE**
T I L
CD8+
FOXP3+

BIOMARQUEURS (post-Th) : TUMEUR RESIDUELLE (6)

LYMPHOCYTES CD8+ ou FOXP3+ EVALUATION DE L'INFILTRAT

NOS OBSERVATIONS

L'INFILTRAT EST PRINCIPALEMENT PERITUMORAL

CD8+ TOUJOURS PLUS NOMBREUX QUE FOXP3+

NOMBRE DE CD8+ et FOXP3+ sur 5 CHAMPS de 400X
SOURCE D'ERREURS
(difficile de choisir 5 champs représentatifs)



BIOMARQUEURS (post-Th) : TUMEUR RESIDUELLE (7)

LYMPHOCYTES CD8+ ou FOXP3+ EVALUATION DE L'INFILTRAT

TRAVAIL EN COURS

4 PROFILS MAJEURS DE L'INFILTRAT Ly

TUMEUR RESIDUELLE IMPORTANTE + PEU D'INFILTRATE Ly
8 / 23

TUMEUR RESIDUELLE IMPORTANTE + INFILTRAT Ly IMPORTANT
1 / 23

PETITE TUMEUR RESIDUELLE (≤ 7 mm) + INFILTRAT Ly IMPORTANT
6 / 23

TRES PEU DE TUMEUR RESIDUELLE + INFILTRAT Ly FOCAL
8 / 23



BIOMARQUEURS (post-Th) : TUMEUR RESIDUELLE (8)

LYMPHOCYTES CD8+ ou FOXP3+ EVALUATION DE L'INFILTRAT

TRAVAIL EN COURS

PROFILS DE L'INFILTRAT ET LE PRONOSTIC

MAUVAIS PRONOSTIC ?

TUMEUR RESIDUELLE IMPORTANTE + PEU D'INFILTRATE Ly
8 / 23

BON PRONOSTIC ?

TUMEUR RESIDUELLE IMPORTANTE + INFILTRAT Ly IMPORTANT
1 / 23

PETITE TUMEUR RESIDUELLE (≤ 7 mm) + INFILTRAT Ly IMPORTANT
6 / 23

TRES PEU DE TUMEUR RESIDUELLE + INFILTRAT Ly FOCAL
8 / 23



BIOMARQUEURS (post-Th) : TUMEUR RESIDUELLE (9)

LYMPHOCYTES CD8+ ou FOXP3+ EVALUATION DE L'INFILTRAT

TRAVAIL EN COURS

RAPPORT ENTRE L'INFILTRAT pre-Th et post-Th

Pre-Th

**CD8+ NOMBREUX
+
CD8+ / FOXP3+ ELEVE**

**CD8+ PAS NOMBREUX
+
CD8+ / FOXP3+ BAS**

Post-Th

**AUCUNE TUMEUR RESIDUELLE + INFILTRAT Ly FOCAL/FAIBLE
TRES PEU DE TUMEUR RESIDUELLE + INFILTRAT Ly FOCAL
PETITE TUMEUR RESIDUELLE (≤ 7 mm) + INFILTRAT Ly FOCAL**

**TUMEUR RESIDUELLE IMPORTANTE + INFILTRAT Ly IMPORTANT
TUMEUR RESIDUELLE IMPORTANTE + PEU D'INFILTRAT Ly**



TUMEUR RESIDUELLE CONTINUATION DE L'ANALYSE

Définition de types de la réponse immune locale

**Rapport entre l'infiltrat lymphocytaire
et les protéines membranaires tumorales**

Rôle de la TEM dans la résistance aux anti-EGFR