

Rôle de l'infiltrat lymphocytaire dans les cancers du sein (TIL)

S. Giacchetti et A. de Roquancourt

Centre des maladies du sein

Laboratoire d'anatomo-pathologie

Hôpital Saint Louis

Plan

- Rappel sur le système immunitaire
- Qu'est ce que les TIL?
- Les TIL sont ils retrouvés dans tous le types de cancers du sein ?
- TIL = facteur pronostic?
- TIL = facteur prédictif de réponse? et si oui
 - à la chimiothérapie?
 - aux thérapies ciblées
- Evaluation des TIL ..en pratique courante

Systeme immunitaire (1)

- Le systeme immunitaire est contrôlé par une balance de signaux cellulaires, il initie des résonse immunitaires et dans le même temps inhibe l'inflammation induite par l'immunité.
- Les lymphocytes peuvent reconnaitre des cellules exprimant des protéines « étrangères » et tuer ces cellules.
- L'immunité de type I est la réponse immunitaire nécessaire à l'élimination du cancer. Les lymphocytes CD4 T helper (TH1) secrètent des cytokines telles que l'interféron-gamma ou TNF alpha et augmente la fonction lytique des lymphocytes CD8

Systeme immunitaire (2)

Immunité innée

- Non spécifique
- Non dépendante d'Ag
- Pas de mémoire
- Immédiate
- Passagère

Neutrophiles,
monocytes,
macrophages ,
cellules
presentatrices l'Ag
(APC)

Immunité acquise

- Ag spécifique
- Mémoire
- Développement lent
- A vie

Lymphocytes B et T

Les cellules immunitaires « innées »

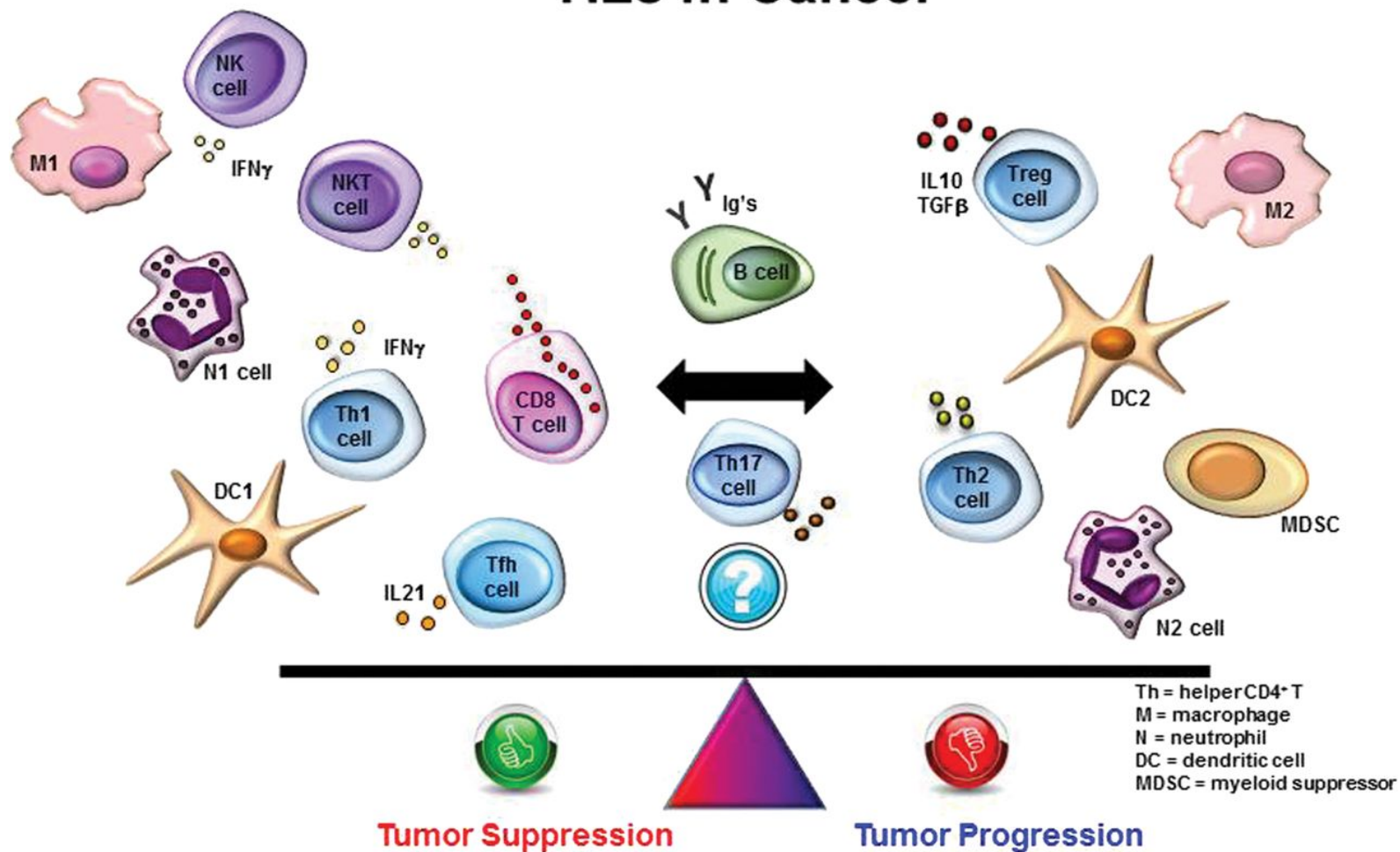
- nécessaires au lymphocytes T et B pour reconnaître les protéines immunogéniques
- produisent des cytokines qui optimisent la fonction lymphocytaire

Systeme immunitaire (3)

- Les lymphocytes peuvent alors reconnaitre les cellules exprimant des Ag étrangers et tuer les cellules. L'immunité adaptative permet le développement de cellules ayant une mémoire
- La réponse immunitaire de type 1, acquise permet l'élimination de cancers.
- Réponse type1:
 - CD4 T-helper (Th) lymphocytes (Th1, secrète des cytokines telles que IFN- γ et TNF- α qui active et améliore la fonction lytique des lymphocytes T CD-8
 - Les cytokines produites par les cellules T induisent une augmentation des molécules stimulatrices des APC qui à leur tour présentent de façon plus efficace les protéines immunogènes aux cellules T

The cellular cross-talk between different leukocyte subsets and their predominant contribution to either pro- or antitumor activities, including myeloid lineage leukocytes, tumor-associated macrophages with either protumorigenic (M2) or antitumorigenic (M1) properties, helper T-cell subsets, cytotoxic T cells, regulatory T cells, B cells, dendritic cells and myeloid-derived suppressor cells are shown.

TILs in Cancer



Mécanismes d'échappement de la tumeur au système immunitaire

- Insensibilité de la tumeur à des signaux de mort délivrés par les lymphocytes
- Echappement de la tumeur à la réponse immune par non expression d'un caractère anormal de la tumeur pour échapper au système Immunitaire
- Inhibition par la tumeur des lymphocytes susceptibles de la détruire

Mécanismes d'échappement de la tumeur au système immunitaire (1)

- La tumeur :
 - résiste à l'apoptose induite par les lymphocytes T CD8
 - inhibe la production de cytokines anti tumorales
 - produit des cytokines inhibitrices de l'immunité TGFb et IL- 10
 - exprime FasL qui entraine la mort des lymphocytes
 - Induit des Treg
 - Diminue l'expression de MICA nécessaire pour activer les NK

Mécanismes d'échappement de la tumeur au système immunitaire (2)

- La tumeur échappe à la "vue" par le Système Immunitaire en :
 - N'exprimant pas sélectivement ses antigènes tumoraux (les autres antigènes normaux sont correctement présentés)
 - Diminuant l'expression de tous les peptides normaux ou anormaux (comme le font de nombreux virus pour échapper au SI) Selon 2 mécanismes
 - Diminution de l'expression membranaire de HLA classe I
 - Diminution de la production de peptides présentables par HLA (rôle du proteasome, de TAP, ..).
 - Dégradation du TCR

TIL

- Le cancer du sein est capable de stimuler le système immunitaire. Certains cancers du sein ont une infiltration lymphocytaire importante mais la majorité des tumeurs mammaires ont peu d'infiltrat par les lymphocytes.
- Le système immunitaire influence le pronostic du cancer du sein et est une clé fondamentale dans la progression tumorale.

TIL et cancers du sein

- Dans la plupart des cancers du sein, il y a peu ou pas de TIL
- Pourquoi le cancer du sein a-t-il peu de TIL ?
 - Cellules immunitaires du microenvironnement sont de type II
 - Les CD4 Th2 expriment les cytokines telles que IL10 et IL6 (répression de l'immunité)
 - Cellules innées et cellules T régulatrices dans un environnement de type II secrète des substances qui inhibent la fonction des lymphocytes T CD8 et empêche leur migration vers la tumeur
 - 30 à 50 % des cancers du sein expriment le récepteur PD1/PD-L1 (ligand: programmed death ligand receptor). Quand PD-L1 est lié à PD1 à la surface des cellules T, les lymphocytes deviennent inactifs

Le niveau de TIL est différent selon les cancers du sein ?

- Cancers du sein
 - triple négatif ont les plus fort taux de TIL
 - RH+ : taux faible de TIL
 - Cancers HER2 +++: taux de TIL assez élevé
- Le taux élevé de TIL dans les cancers du sein TN pourrait être dû à un taux important de mutations
- **La valeur pronostic des TIL dans les cancers du sein TN est plus importante que dans les cancers du sein HER2 +++**

Infiltration lymphocytaire dans les cancers du sein

Les TIL sont des facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement dans les cancers du sein

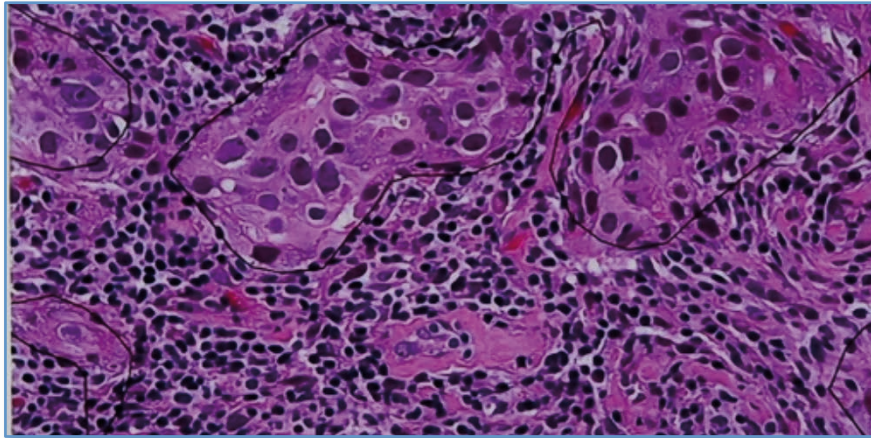
Mais comment évalue t-on les Lymphocytes infiltrant la tumeur TIL?

*Sur une lame d'anatomo-pathologie
avec une simple coloration standard*

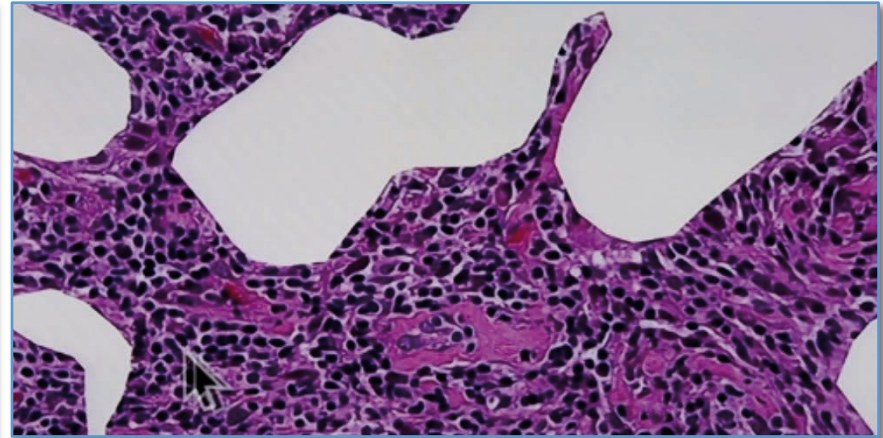
Du fait de l'importance clinique
élaboration précoce de recommandations
pour la lecture des TIL

TILs méthodologie

- Comptage sur lames HES



TILs intra tumoraux en contact direct avec les cellules tumorales



TILs stromaux : entre les cellules tumorales

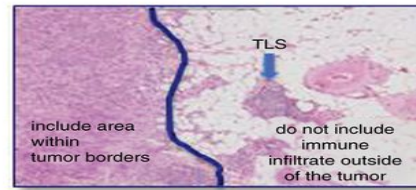
LPBC : Lymphocytes Predominant Breast Cancer, "plus de lymphocytes que de cellules tumorales" (≥ 50 ou 60% TILs selon les auteurs)

Recommandations internationales pour la lecture des TIL

1. Quelle zone examiner dans la tumeur?
 1. On distingue les TILS intratumoraux et stromaux (dispersés dans le stroma entre les cellules carcinomateuses mais pas en contact avec elles.....en fait même situation (région tumorale) et même valeur mais lecture des TIL du stroma plus reproductible..
 2. Evaluation de la surface occupée par les cellules mononuclées inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes, pas les polynucléaires, pas de monocytes) par rapport à la surface totale du stroma (hors zone de nécrose, de fibrose, d'artefact d'écrasement). C'est le pourcentage moyen, évalué semi quantitativement, lecture en zone tumorale, incluant la bordure invasive
2. Comment quantifier les TIL?

Approche standardisée pour l'évaluation des TILs dans les cancers du sein

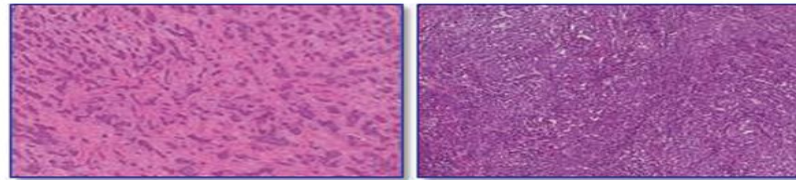
Step 1: Select tumor area



Step 2: Define stromal area



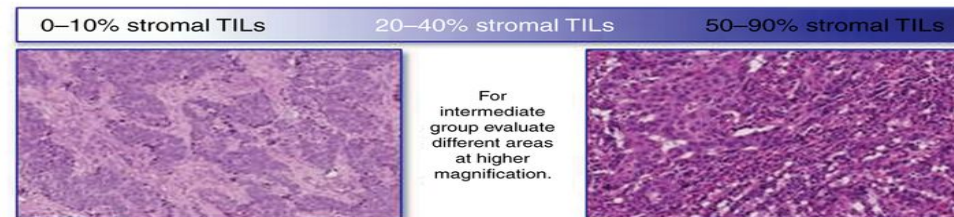
Step 3: Scan at low magnification



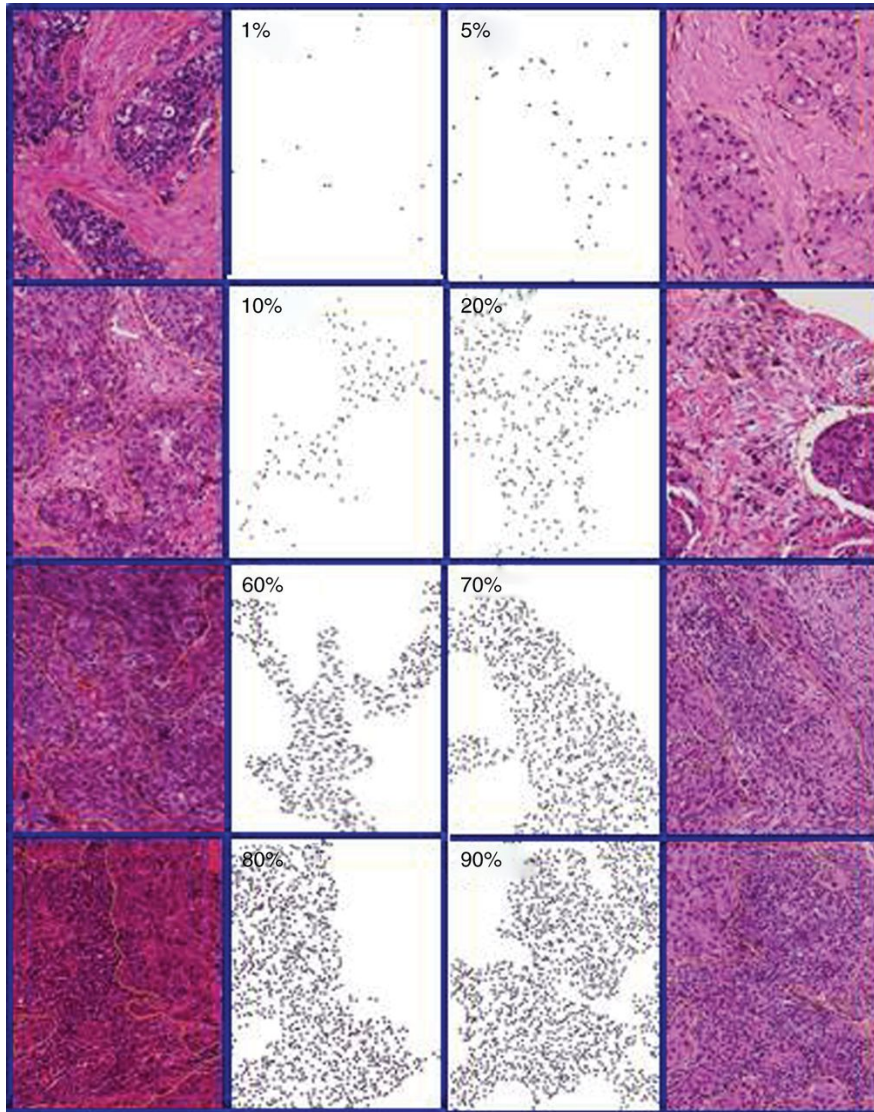
Step 4: Determine type of inflammatory infiltrate



Step 5: Assess the percentage of stromal TILs (examples of percentages shown in figure 4)



Standardization et and guidelines pour l'évaluation des TILS

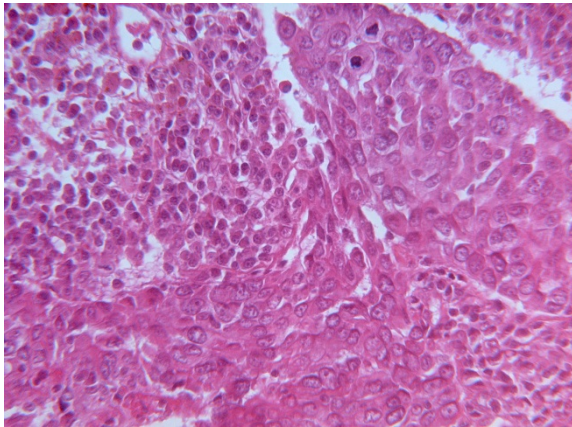


Stromal TILs should be reported as a percentage. If the percentage of TILs is questionable, discuss the case with a second pathologist. In heterogenous tumors, evaluate different regions and report the average.

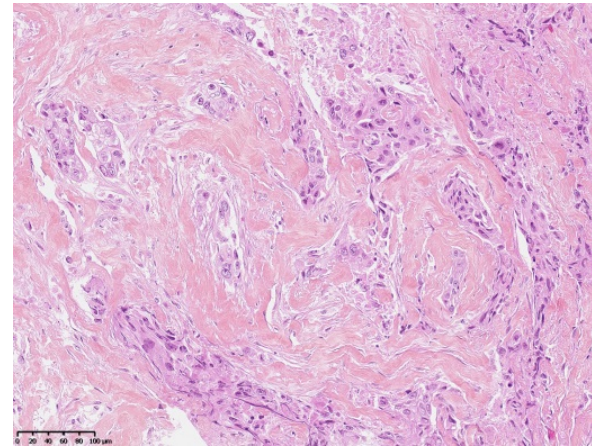
Atelier TIL et TN

En fait connu depuis
longtemps ..cancer médullaire
de bon pronostic , triple négatif

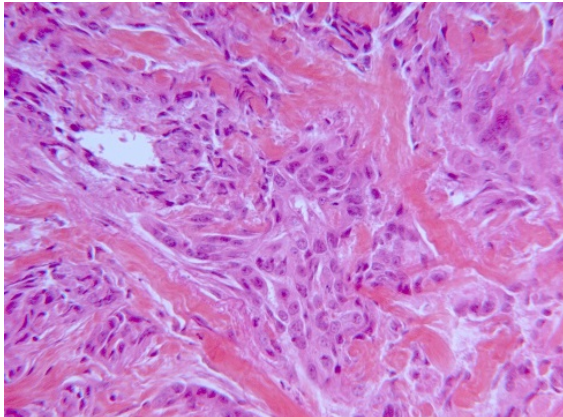
A



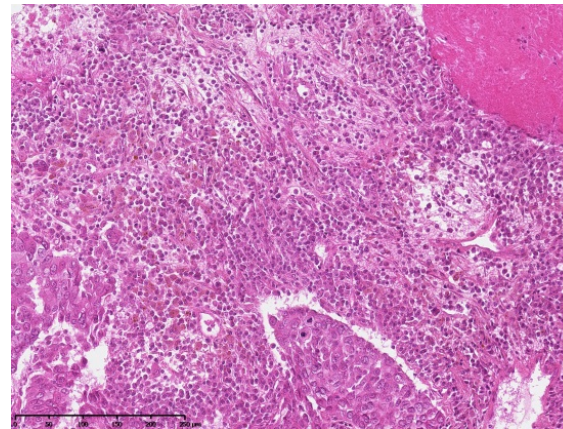
B



C



D



TIL facteur pronostic ?

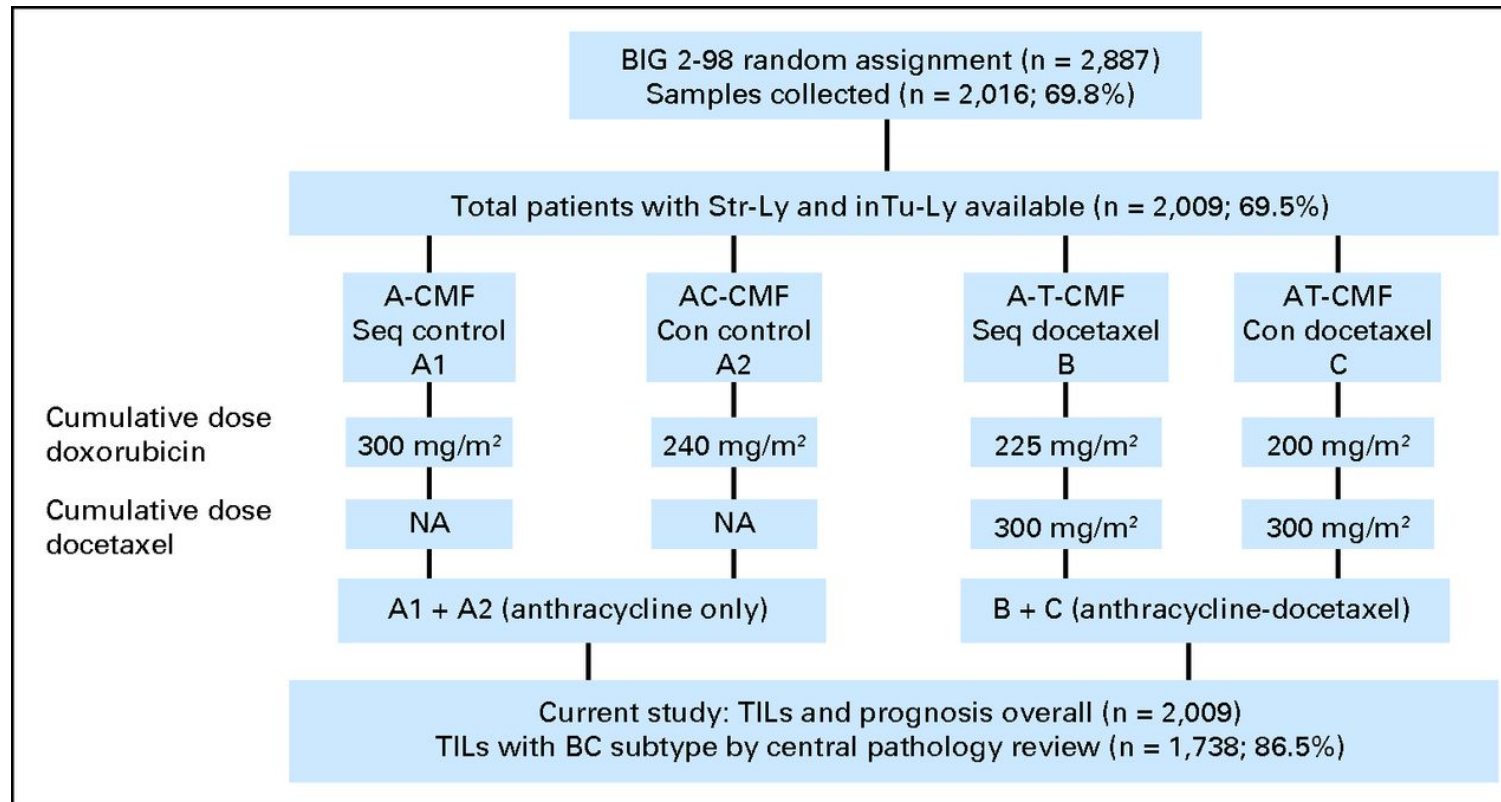
1. LOI S, MICHIELS S, SALGADO R ET AL. TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES ARE PROGNOSTIC IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER AND PREDICTIVE FOR TRASTUZUMAB BENEFIT IN EARLY BREAST CANCER: RESULTS FROM THE FINHER TRIAL. ANN ONCOL 2014;25(8):1544-50.
2. ALI HR, PROVENZANO E, DAWSON SJ ET AL. ASSOCIATION BETWEEN CD8+ T-CELL INFILTRATION AND BREAST CANCER SURVIVAL IN 12,439 PATIENTS. ANN ONCOL 2014;25(8):1536-43.
3. DENKERT C. THE IMMUNOGENICITY OF BREAST CANCER – MOLECULAR SUBTYPES MATTER. ANN ONCOL 2014;25(8):1453-5.

Les études en adjuvant

- L'infiltration tumorale par les TILs (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*) a été étudié chez plus de 3000 patientes ayant des cancers du sein non métastatiques;
- L'infiltration lymphocytaire est un facteur pronostique dans les cancers du sein surtout
 - les tumeurs triple-négatives (1)
 - et les cancers HER2+
- le risque de décès paraît d'autant moins important (2) que le niveau des TILs est élevé.

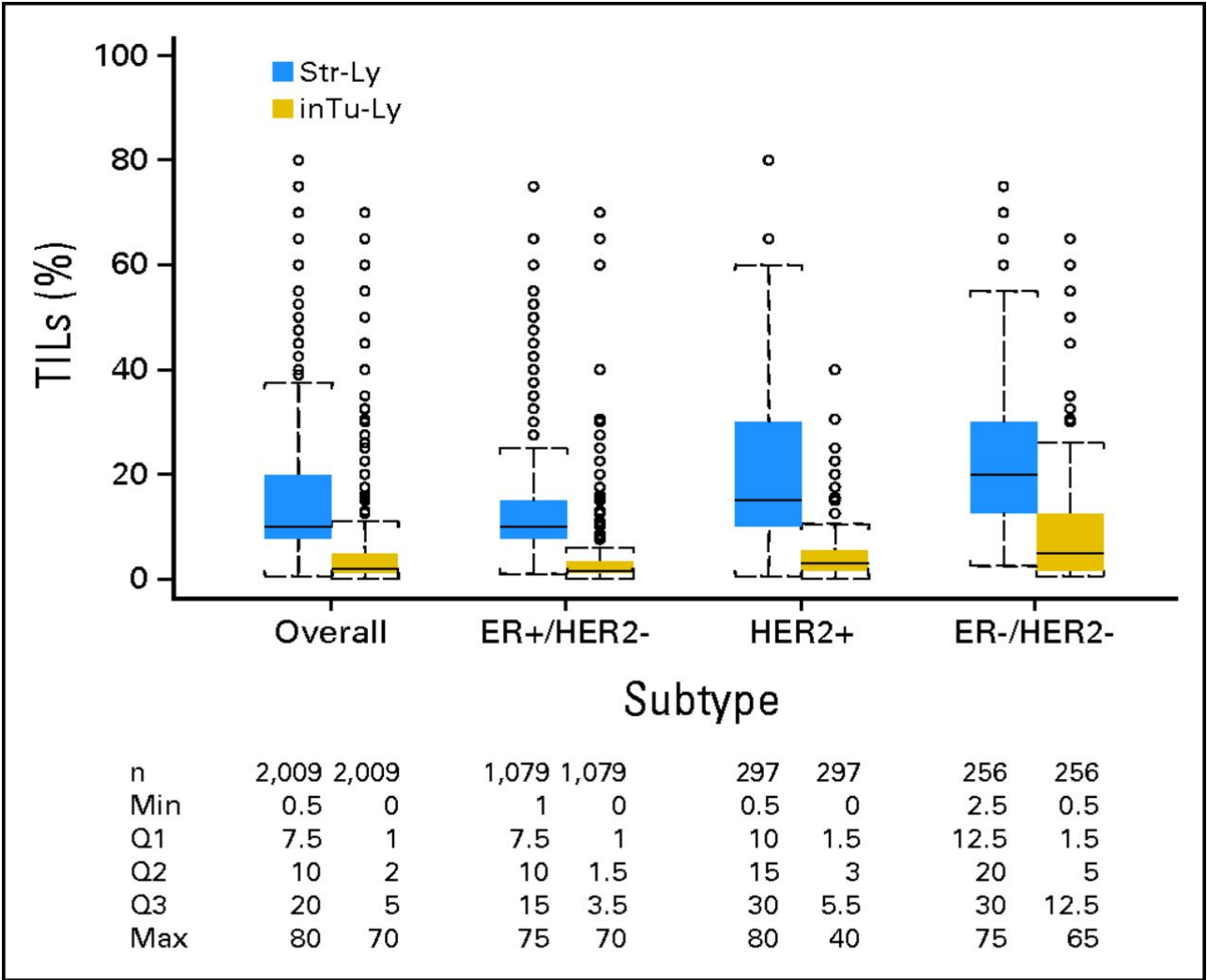
(1)Loi S et al ; J Clin Oncol. 2013 ;

Etudes des TIL chez 2009 cancers du sein (etude adjuvante de phase III, BIG 02-98)



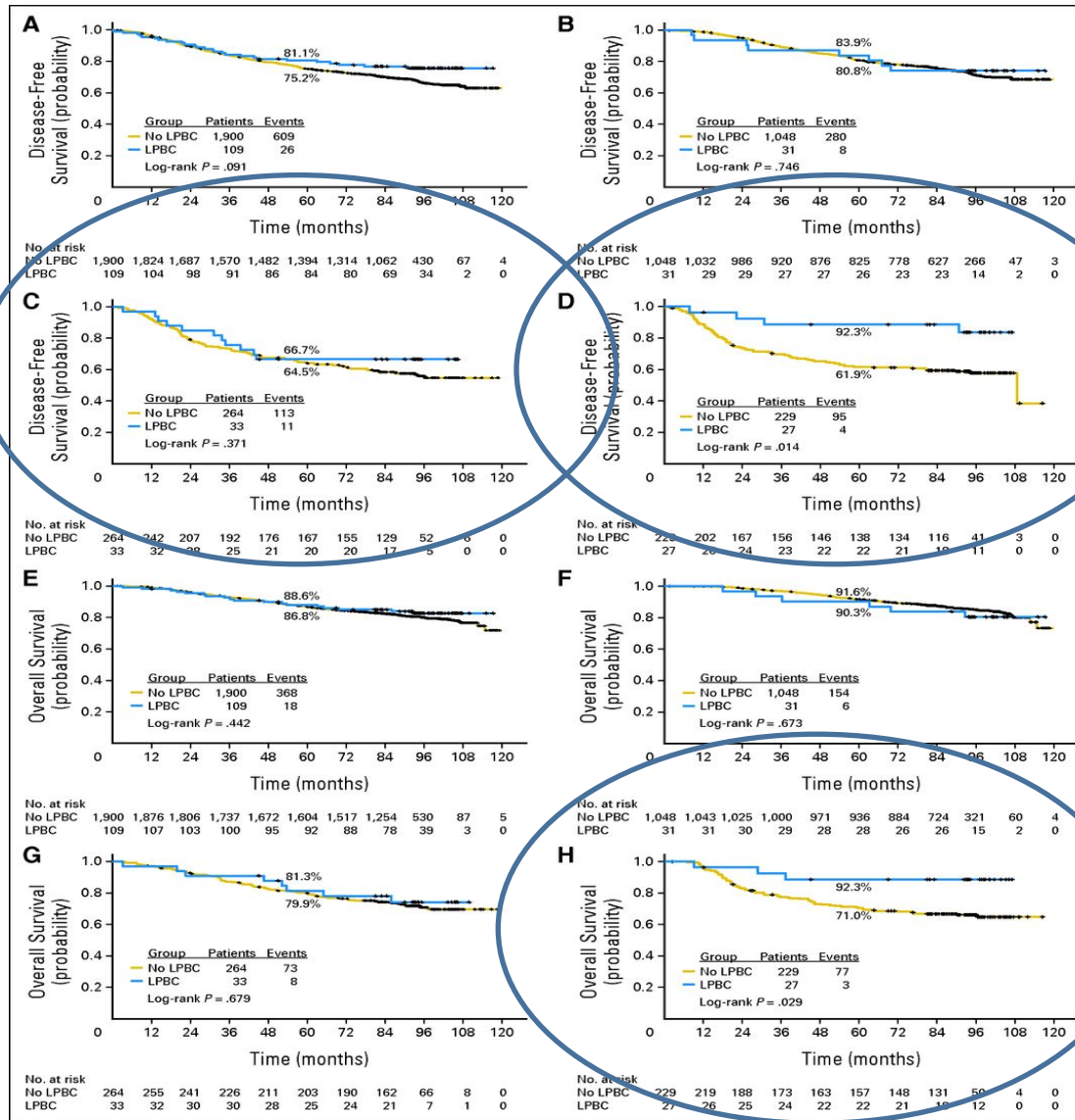
Histopathologic evaluation of TILs was performed independently by two pathologists. LPBC phenotype was defined as $\geq 50\%$ infiltration of either stromal or intratumoral lymphocytic infiltration (vs $\geq 60\%$)

Distribution des TIL selon le type de cancers du sein (selon ER,HER2)



Valeur pronostique des TIL selon le type de cancers du sein

Suivi médian: 8 ans



DFS à 5 ans :

A = toutes les pts

B = ER +, HER2 -

C = HER2+++

D = ER-/HER2 -

Survie globale

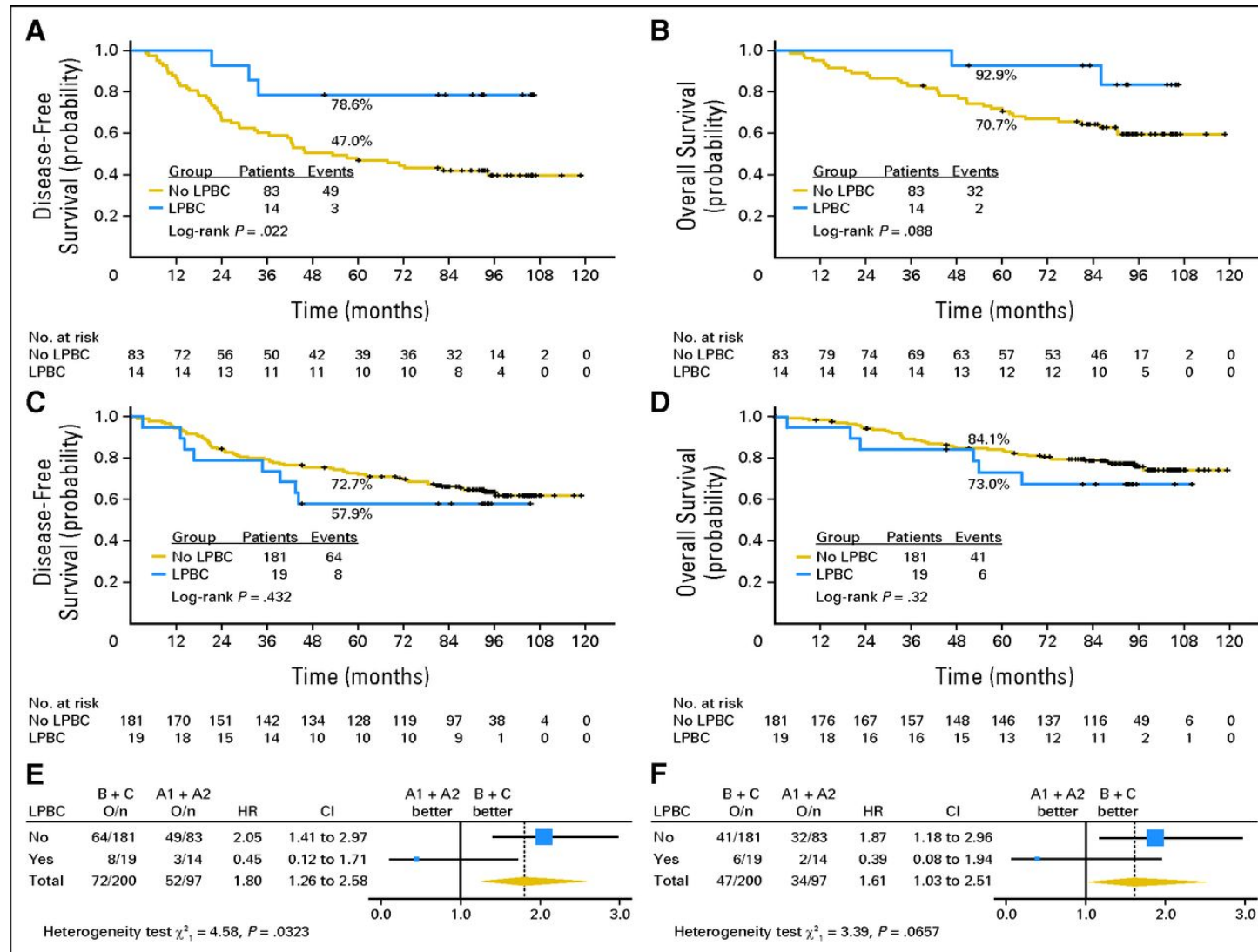
E = toutes les ptes

F = ER +, HER2 -

G = HER2+++

H = ER-/HER2 -

Survie à 5 ans des cancers du sein HER2 +++ traités par: Anthracyclines seuls (AB) Anthracycline + Docetaxel (CD)



Conclusion

- l'augmentation de l'infiltration lymphocytaire des tumeurs est associé à un meilleur pronostic quelque soit le type de chimiothérapie dans les cancers du sein triples négatifs
- Pour les cancers du sein HER2 +++, une association existe entre le taux de TIL's et l'importance du bénéfice de la chimiothérapie



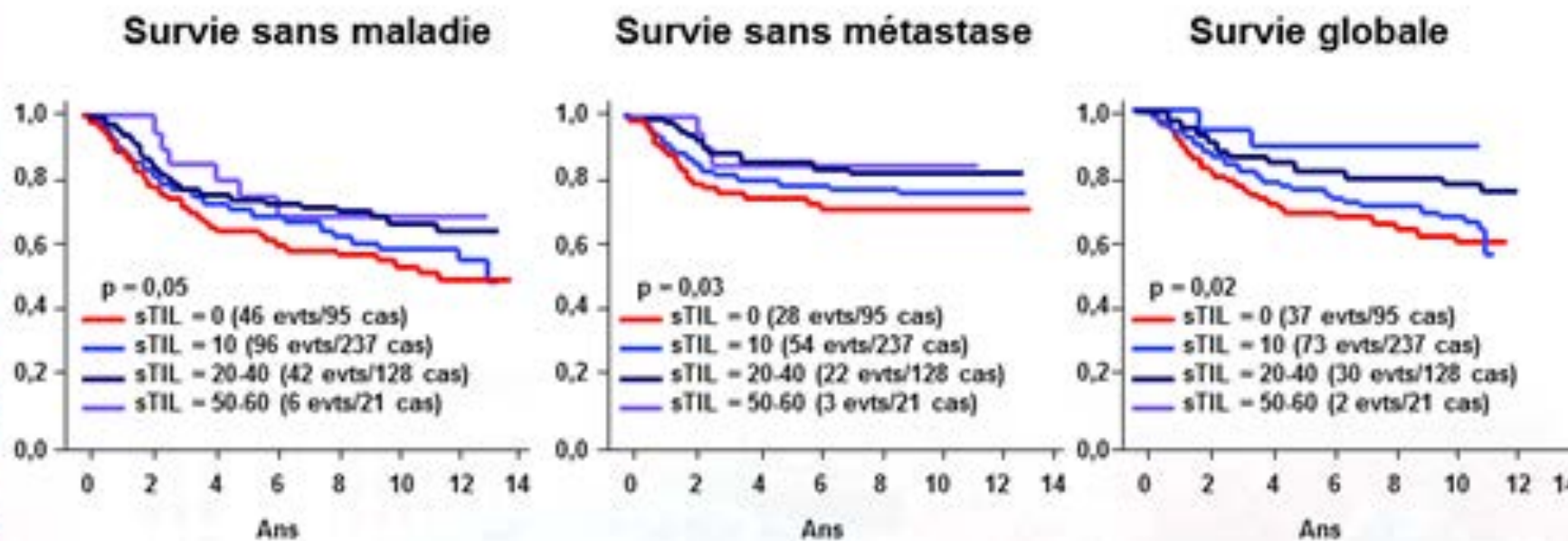
**La modulation immunitaire peut
entraîner un bénéfice important chez
ces 2 types de cancers du sein**

2^{ème} étude adjuvante

- Analyse rétrospective des tumeurs de 2 essais randomisés américains de chimiothérapie adjuvante (ECOG 2197 et ECOG 1199).
- Evaluation des TIL de 481 tumeurs
- Médiane de suivi: 10.6 ans
- Essai E2197: 2,952 ptes avec des cancers du sein T1c to T3N0 or T1-3N1 breast cancer randomisées chimiothérapie avec ou sans Docetaxel . 250 tumeurs triple négatives dont 191 dont les lames ont été revues
- Essai E1199: 5,052 ptes avec des cancers du sein T1-3N1-2 or T2-3N0 breast cancer randomisées entre une chimiothérapie par anthracycines suivie de Paclitaxel ou Docétaxel. 926 tumeurs triple négatives, 315 revues pour évaluation des TIL's

Essais ECOG 2197 et ECOG 1199

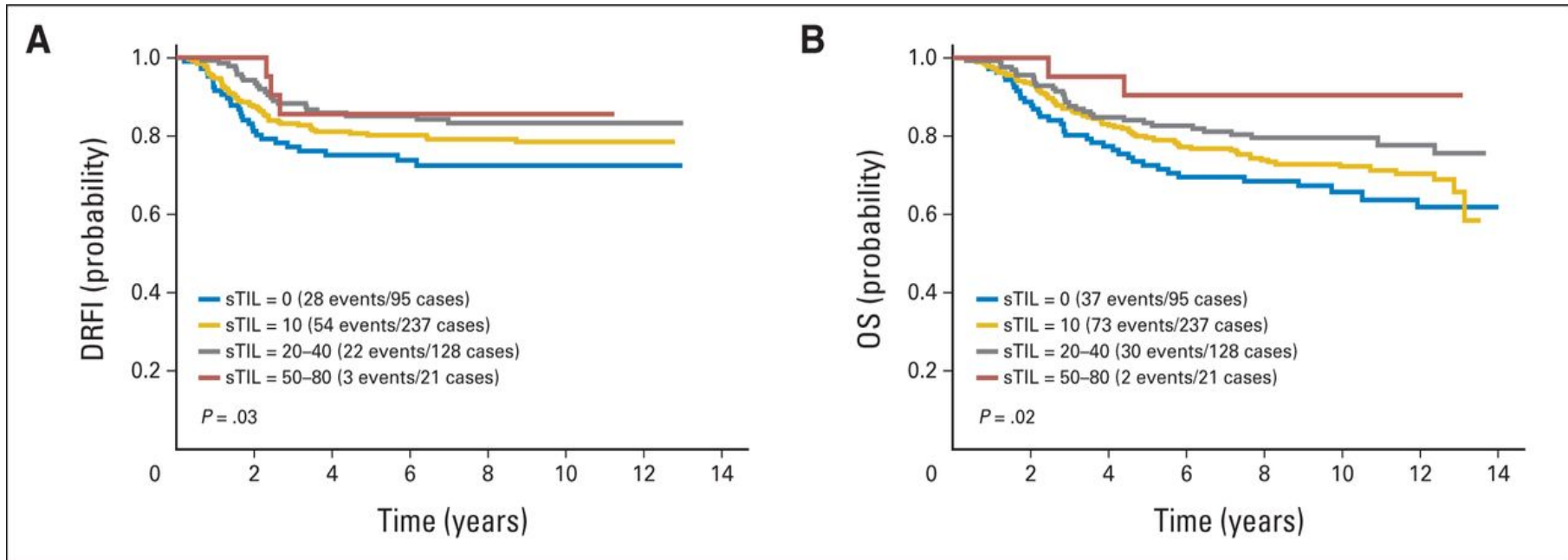
Résultats : valeur pronostique des TIL du stroma dans les tumeurs triple-négatives



→ 0 versus 10 versus 20-40 versus 50-80 % de TIL ;
valeur de p pour la comparaison entre les 4 groupes

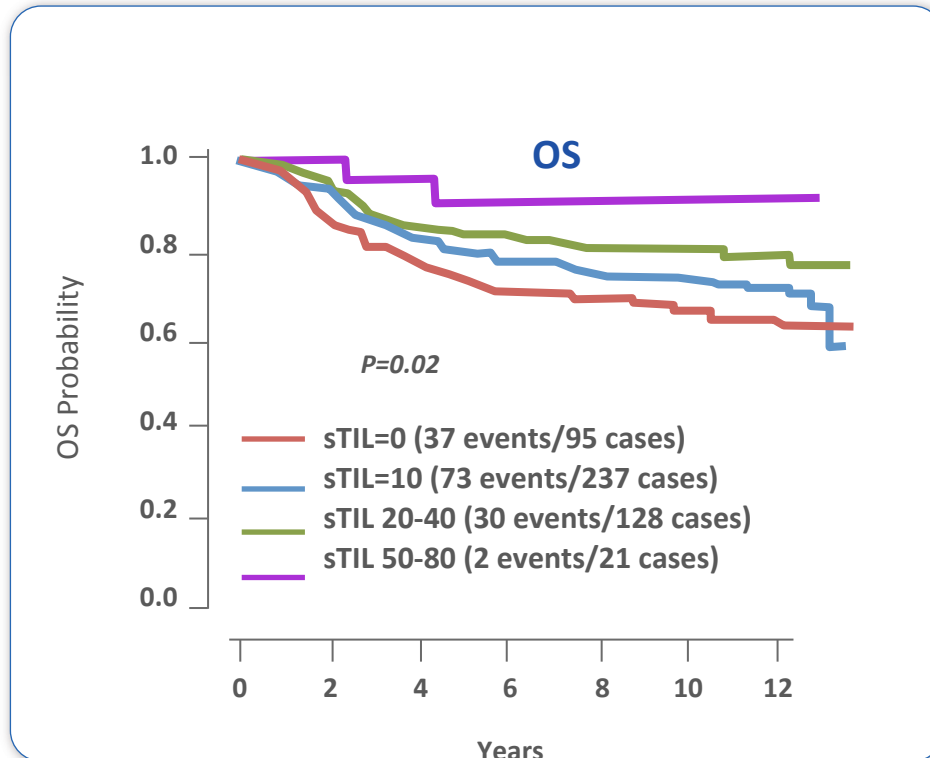
- Suivi médian de 10,6 ans

Prognostic value of stromal tumor-infiltrating lymphocytes (sTILs) in triple-negative breast cancer.



TILs et chimiothérapie adjuvante chez les TNBC

- Compte des TILs dans deux études adjuvantes ECOG E2197 et E1199 (TNBC)



- Plus le nombre de TILs augmente, meilleur est le pronostic
- Pour 10% d'incrémentations des TILs
 - 14% de diminution du risque de rechute ou de décès ($p=0.02$)
 - 18% de diminution du risque de rechute à distance ($p=0.04$)
 - 19% du risque de décès ($p=0.01$)

CONCLUSION :

Le nombre de TILs dans le stroma est un facteur pronostique majeur des TNBC.

TILs et chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein HER2+++

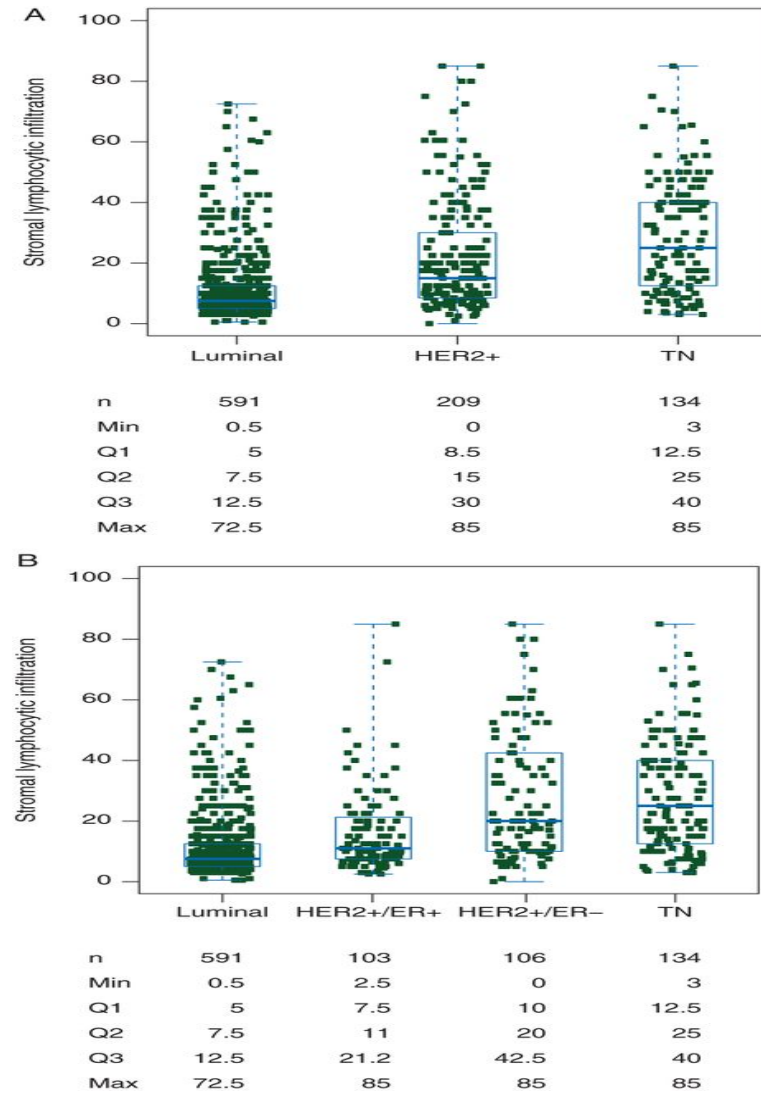
- A partir des prélèvements de l'étude de phase III Finher.
- Sur 1010 pts ayant un cancer du sein , 232 HER2 +++ étaient randomisés avec ou sans herceptine (9 semaines) avec la chimiothérapie.
- TIL's évalués par 2 pathologistes indépendamment (935 tumeurs, 92,6 %).

Résultats

FinHER dataset: distribution of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer according to the (A) three breast cancer subtypes and (B) HER2 divided into ER-positive and -negative groups.

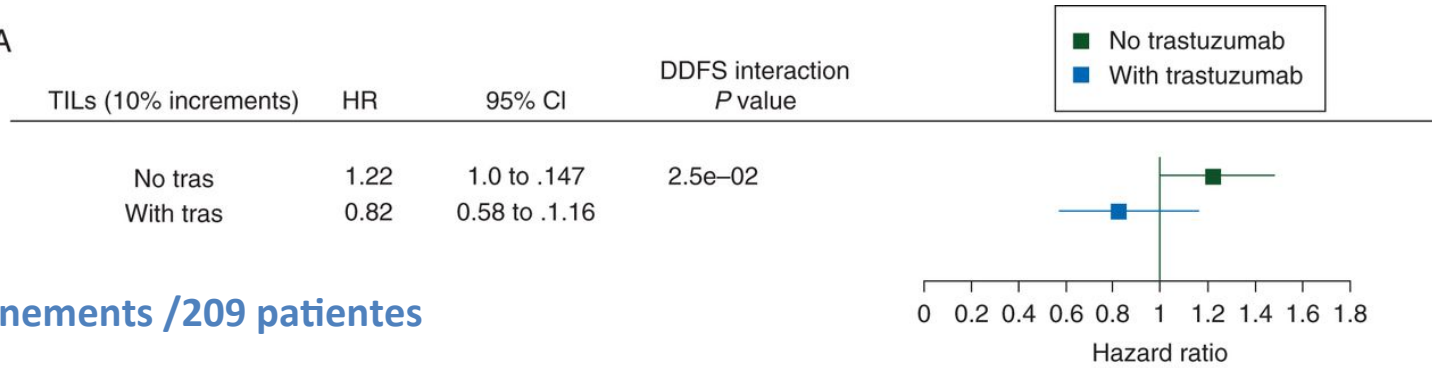
Chaque diminution de 10 % de TIL's est associé à une diminution de métastases chez les patientes ayant une tumeur du sein HER2+++ ET traitées par trastuzumab (DDFS $P_{interaction} = 0.025$)

-
-



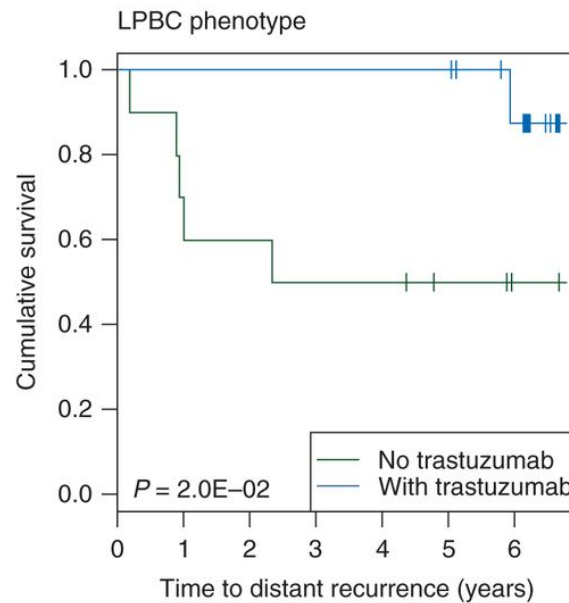
Interactions entre TIL's et le bénéfice du trastuzumab dans les cancers du sein HER2+++

A

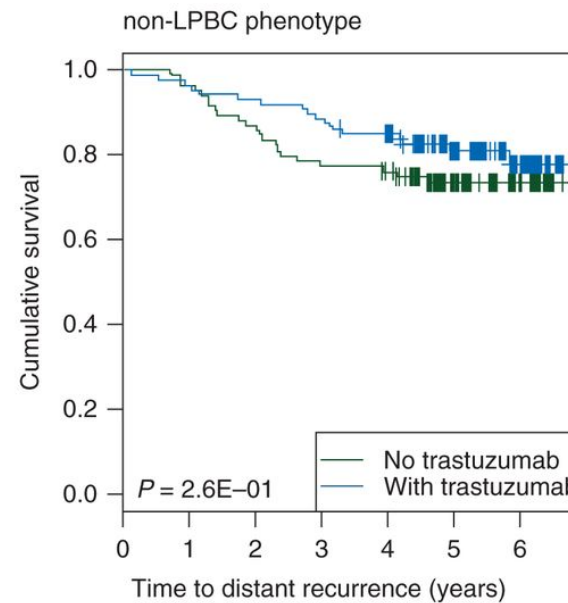


49 évènements /209 patientes

B



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6
No trastuzumab	10	7	6	5	5	3	1
With trastuzumab	11	11	11	11	11	11	7



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6
No trastuzumab	84	81	73	66	63	40	19
With trastuzumab	87	84	81	77	73	50	18

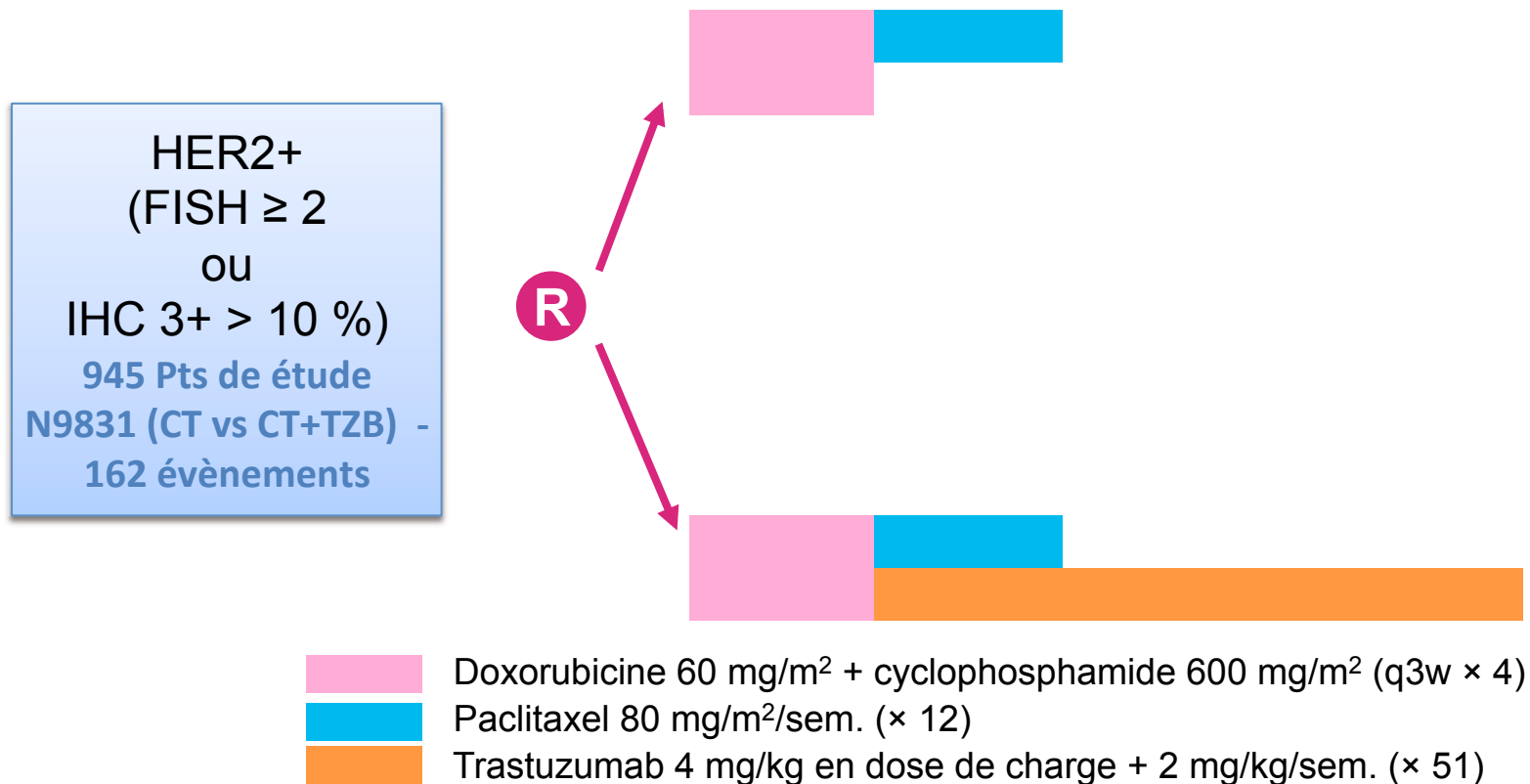
Conclusion des auteurs

- Comment (et pourquoi) certains cancer TN et HER2+++ peuvent (ou non) générer une réponse immunitaire antitumorale et comment le Traztuzumab peut favorablement altérer le microenvironnement immunitaire..

Nouvelles données EN
2015.....

Rebondissement en 2015

TIL en adjuvant dans les cancers du sein HER2+++, Etude ALLIANCE (N9831)



ALLIANCE N9831 (2)

TILs du stroma

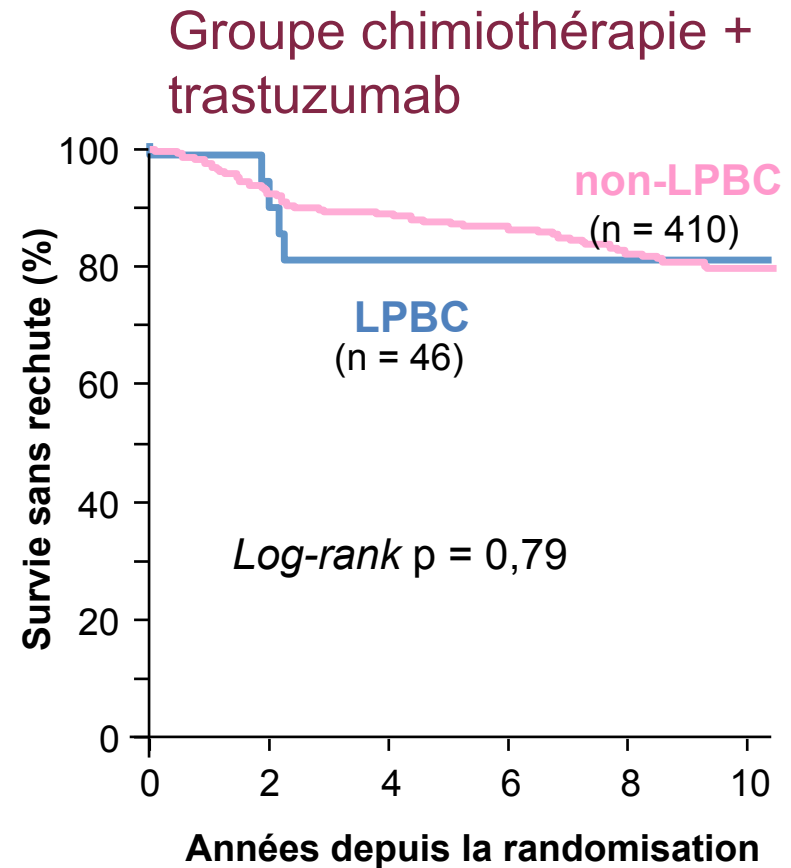
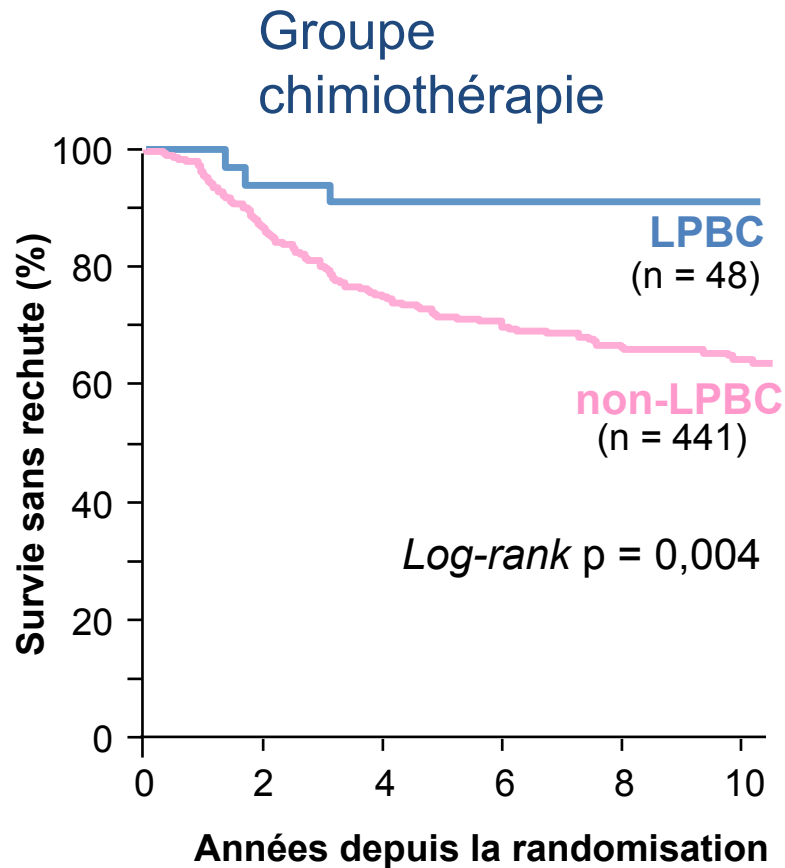
- Évaluation en utilisant les recommandations sur les lames H&E
 - ~10 % des cas étudiés par 2 pathologistes en tandem
 - ~10 % des cas étudiés par 1 pathologiste en plus
- Définition des TILs du stroma
 - Taux de stroma tumoral contenant des infiltrats lymphocytaires (LI)
 - LI autour des CIS, sites de biopsie, zones de nécrose, et lobules bénins n'étaient pas scorés
- Mesure des TILs du stroma
 - ≥ 60 % sont classées comme “cancer du sein a prédominance lymphocytaire” (LPBC)²
 - Déciles (classifié tous les 10)

1. Salgado R, et al. *Ann Oncol* 2014
2. Denkert C, et al. *J Clin Oncol* 2010

ALLIANCE N9831 (3)

TILs du stroma

Survie sans rechute en fonction
de la prédominance lymphocytaire

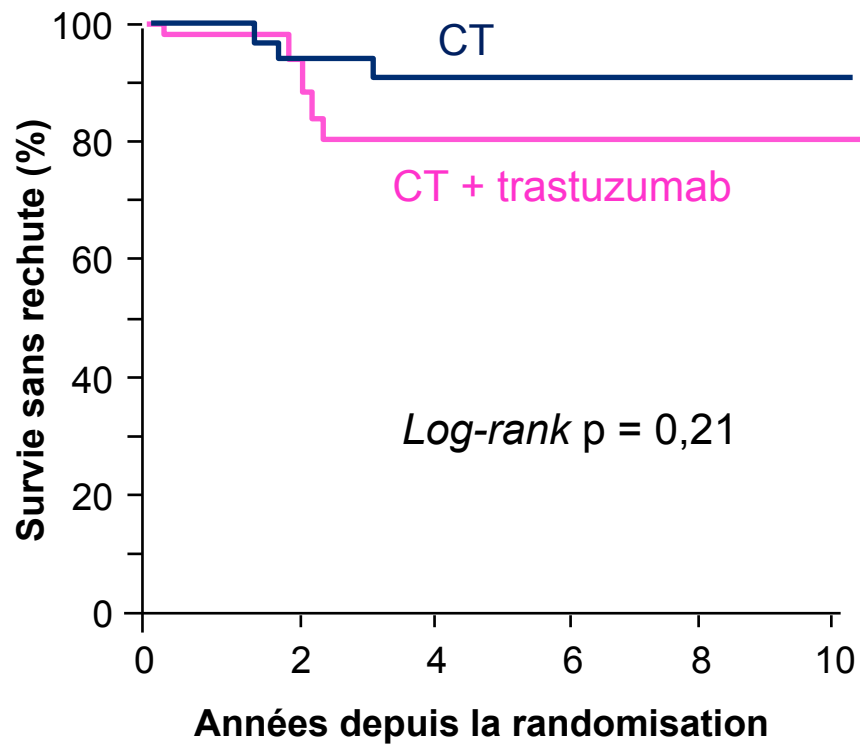


LPBC : Lymphocyte Predominant Breast Cancer.

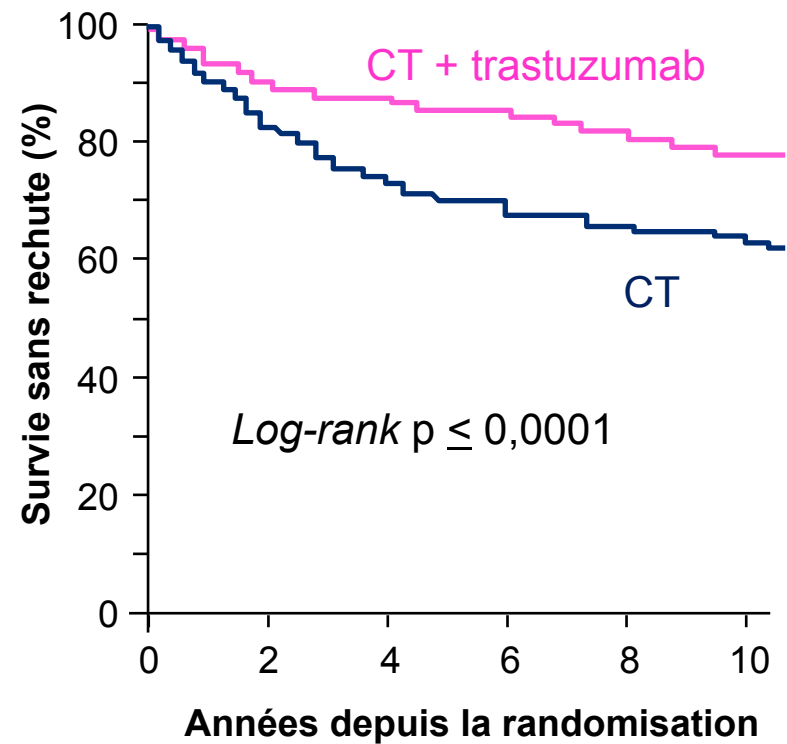
ALLIANCE N9831 (4)

TILs du stroma

Prédominance
lymphocytaire



Sans prédominance
lymphocytaire



**Pour l'instant pas de conclusion
pour les cancers HER2+++ ...**

En faveur des données de Perez

Plus grosse série

Herceptine 1 an (9 semaines pour Finher)

TIL et études néoadjuvantes

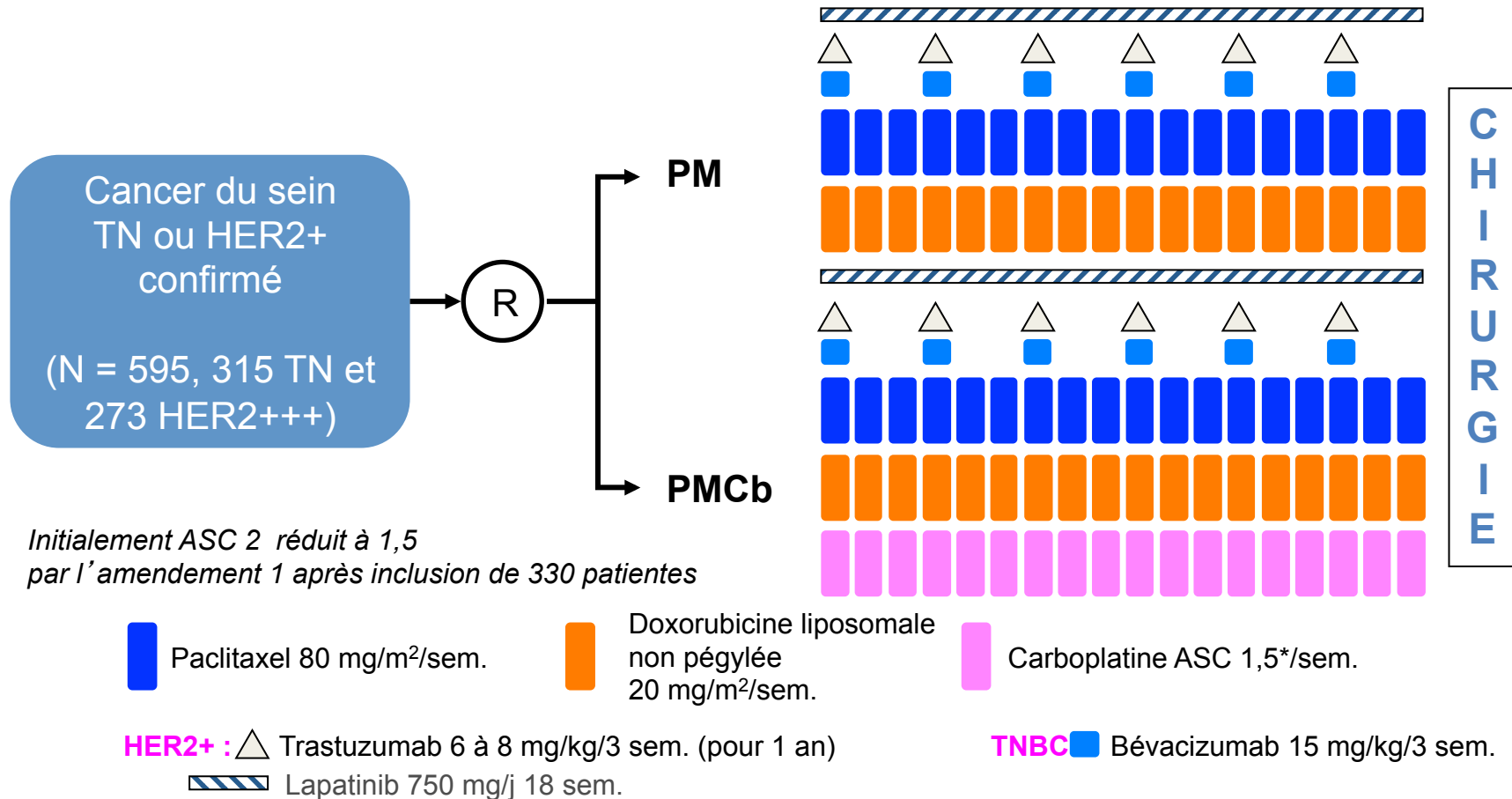
Etudes néoadjuvantes et TIL's

- Des biopsies de plus de 3000 patients ont été évaluées pour corréler les marqueurs de l'immunité (TIL) et la réponse à la chimiothérapie
- Les études montrent qu'un taux élevé de stroma TIL's est associé à un taux élevé de pCR

(1, Denkert C et al; J Clin Oncol. 2010; (2) West et al: Br J Cancer. 2013; (3) Denkert C, J Clin Oncol. 2015

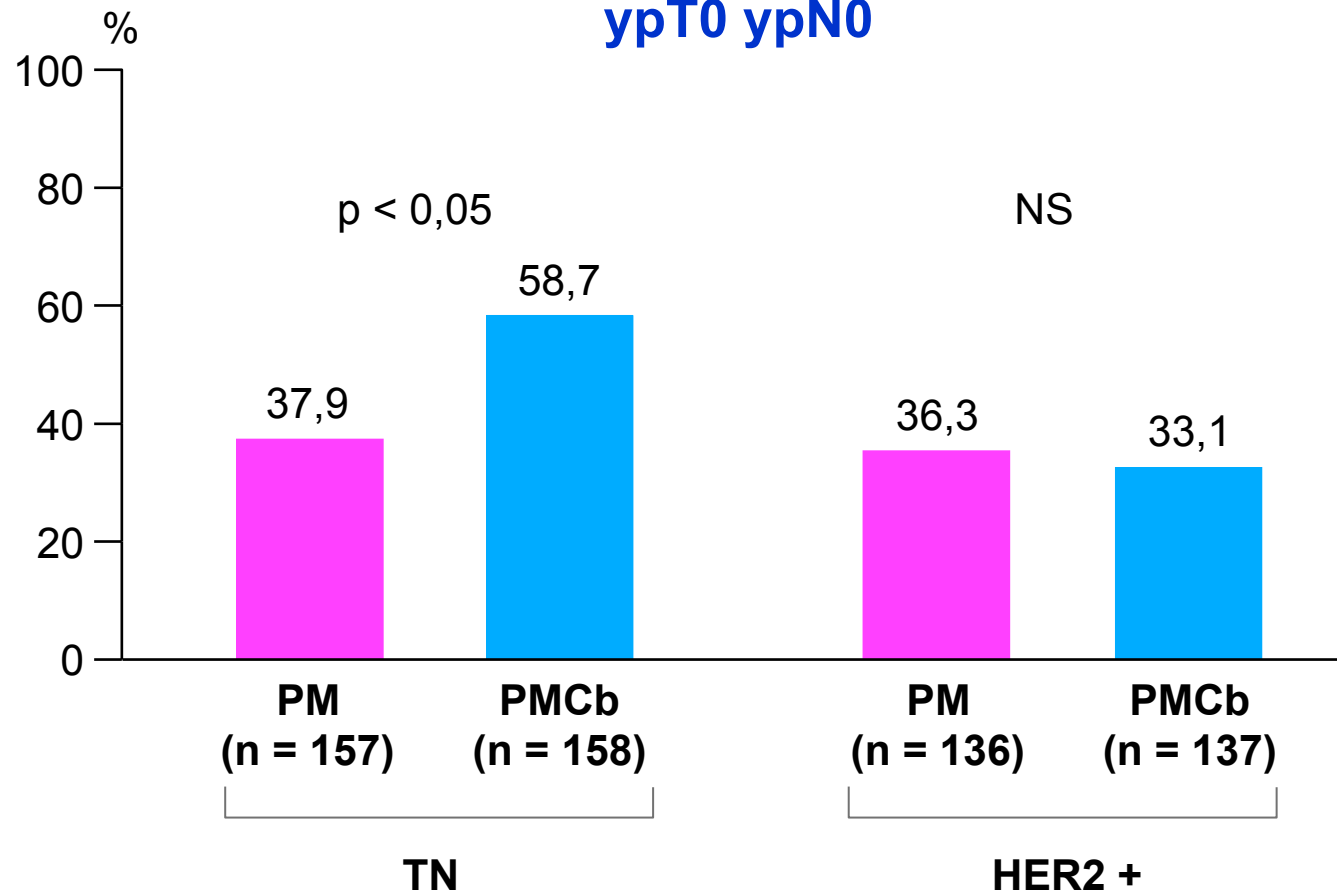
Étude GeparSIXTO - GBG 66 (1)

Essai de phase II randomisé évaluant l'addition du carboplatine à la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein HER2+ ou triple-négatifs



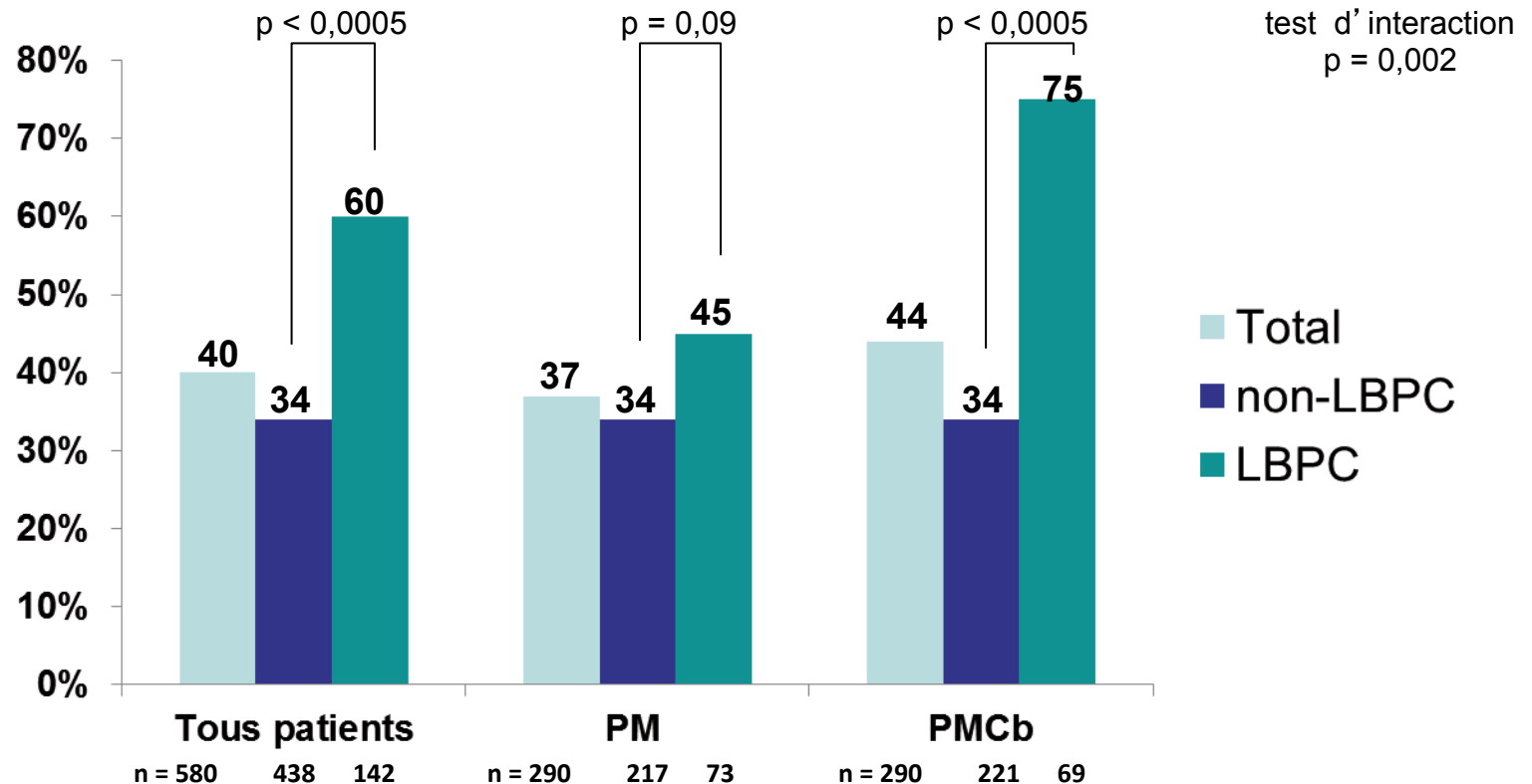
Étude GeparSIXTO - GBG 66 (2)

Réponse complète histologique par sous-types ypT0 ypN0



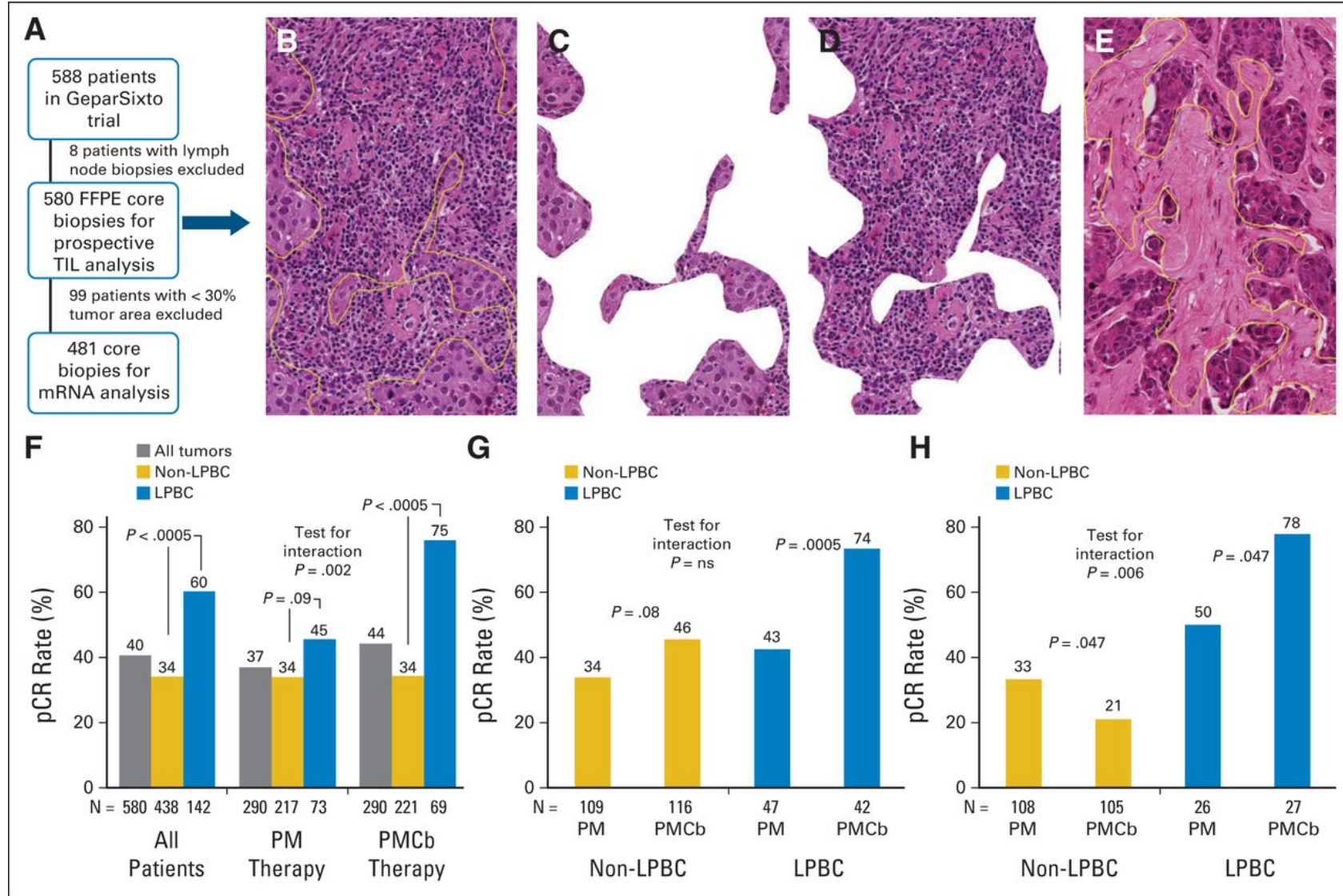
Étude GeparSIXTO (3)

Taux de RCH dans l'essai GeparSIXTO :
cancer du sein à prédominance lymphocytaire (LPBC)
versus sans prédominance lymphocytaire (non-LPBC)

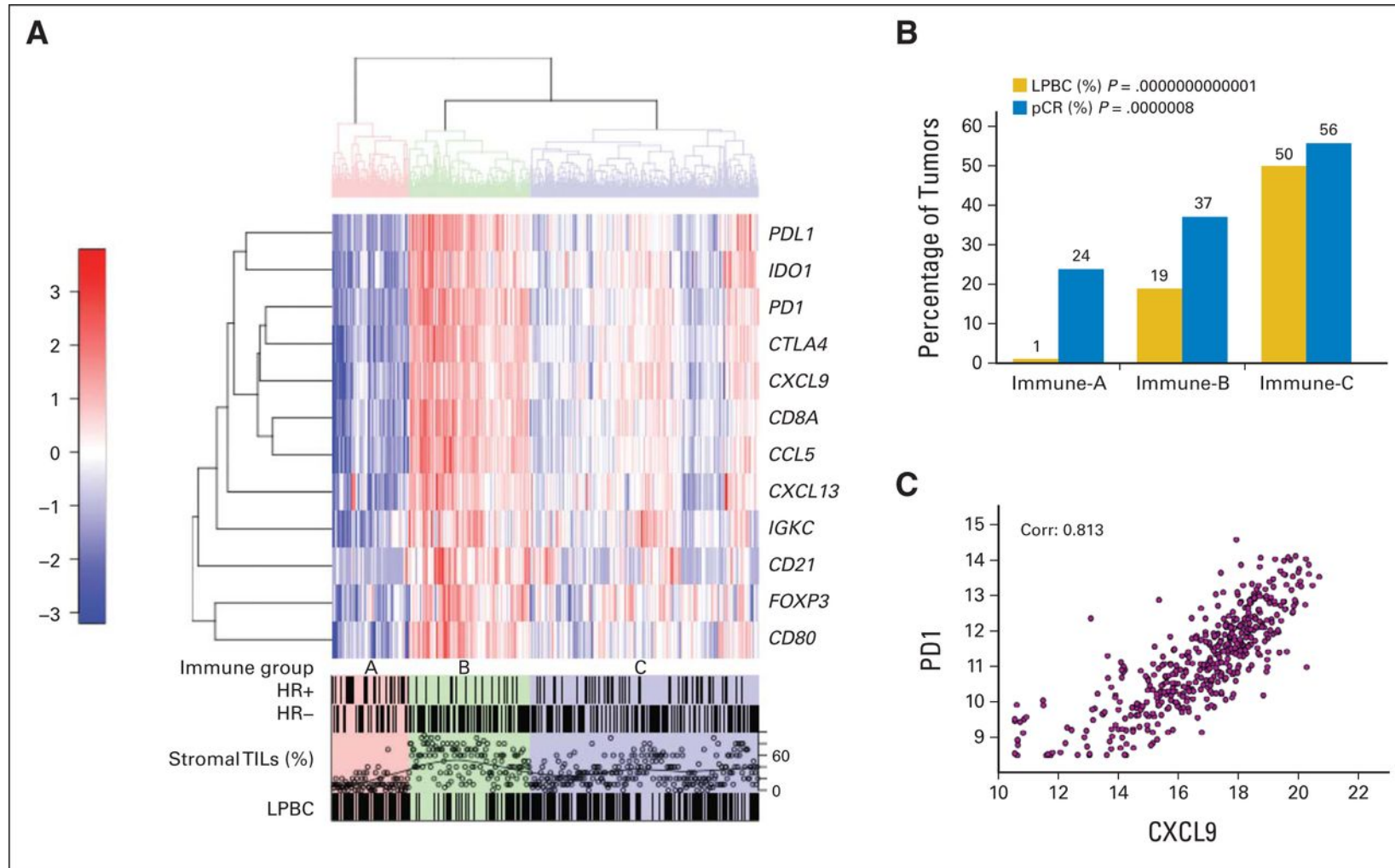


LPBC Lymphocyte Predominant Breast Cancer, RCH = yT0YpN0

CONSORT diagram of patients included in prospective tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) and mRNA marker evaluations.



(A) Hierarchic clustering of 12 immunologically relevant genes in 481 tumors from GeparSixto showed three different immune groups of tumors with different expression of immunologic genes and different amounts of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs).

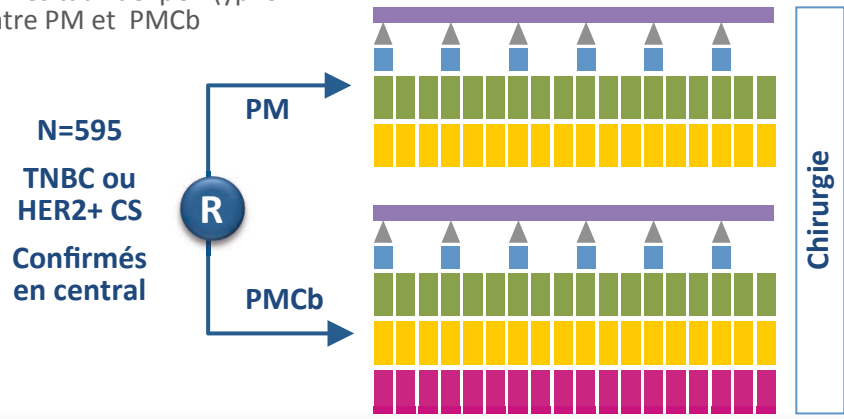


Carsten Denkert et al. JCO 2015;33:983-991

TILs, TNBC, HER2+, carboplatine

Objectif clinique primaire:
comparer les taux de pCR (ypT0
ypN0) entre PM et PMCb

Design du GeparSixto



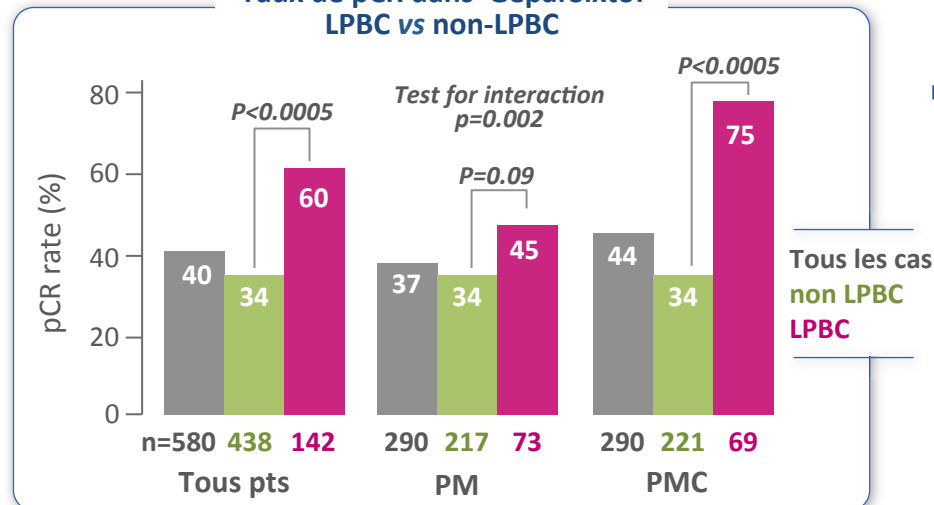
■ Paclitaxel 80mg/m² q1w
■ Non-pegylated liposomal doxorubicin (Myocet®) 20mg/m² q1w
■ Carboplatin AUC 1.5* q1w
*reduced from AUC at amendment 1 after enrollment of 330 patients
 Her2-pos ▲ Trastuzumab 6(8)mg/kg q3w (for 1 year) + TNBC ▲ Bevacizumab 15mg/kg q3w
■ Lapatinib 750mg/d 18 weeks

- Un bras avec carboplatine
- **Taux de pCR pour TNBC**
- PM 36,9% et PMCb 53,2% - $p=0.005$

- **Taux de PCR pour HER2 +**
différence non significative
entre les deux bras entre 38 et 35%

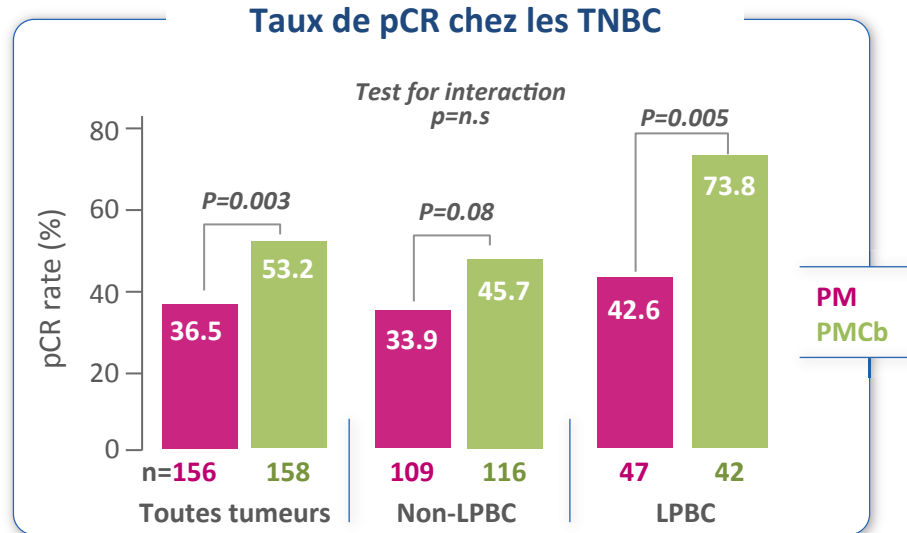
- **Fort infiltrat lymphocytaire LPBC**
→ 24% dans la population globale
→ 28% dans TNBC
→ 20% dans HER2+

Taux de pCR dans GeparSixto: LPBC vs non-LPBC

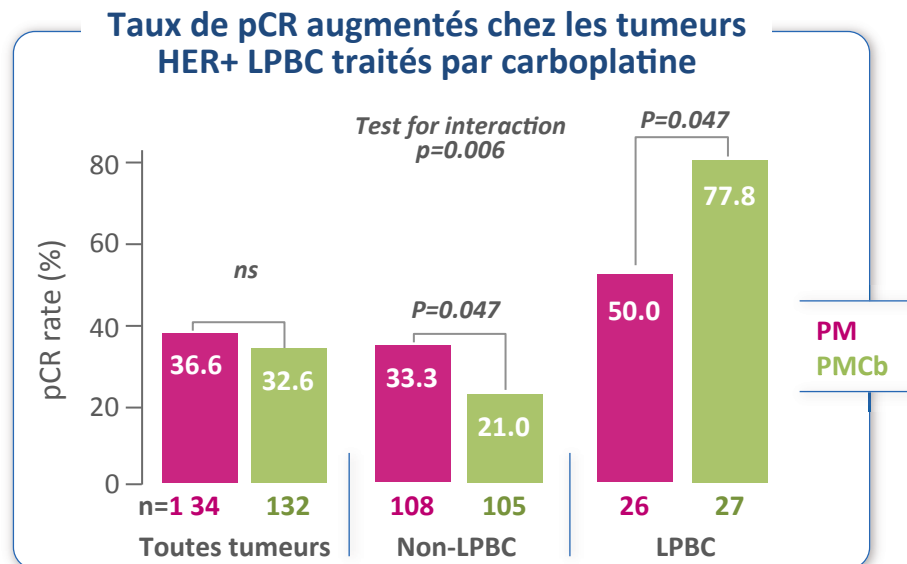


- **Taux de pCR en fonction du nombre de TILs (LPBC)**
LPBC taux les plus élevés de pCR
→ 60% dans les deux bras
→ 45% dans le bras sans carbo (PM)
→ 75% dans dans le bras avec carbo
versus 34% pour les non LPBC $p<0.0005$

TILs, TNBC, HER2+, carboplatine



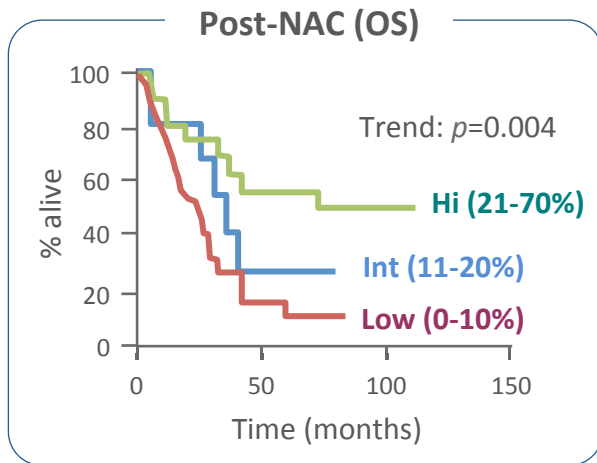
- Taux de pCR pour les TNBC
73,8% en cas de PMCb dans le bras avec carbo *versus* 42,6% $p=0.005$
→ Pas de différence pour les non PMCb



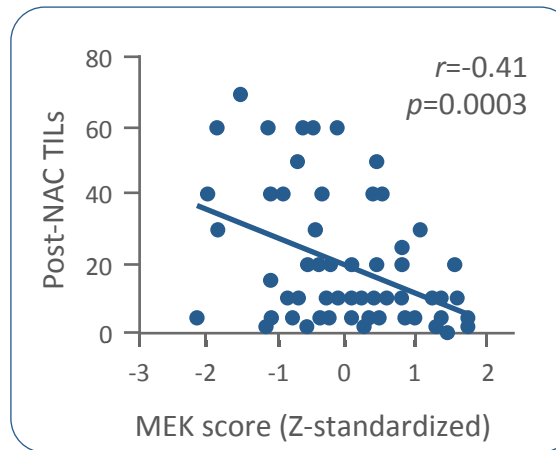
- Taux de pCR pour les HER2+
77,8% en cas de PMCb dans le bras avec carbo *versus* 50% $p=0.047$
Relation inverse en cas de non LPBC plus de pCR dans le bras sans platine 33% *versus* 21% $p=0.047$
- Plus les TILs augmentent, plus le taux de pCR augmente dans le bras avec carboplatine (dans les 3 groupes)

2014 : TILs, des confirmations mais aussi des ouvertures

- TILs, tumeurs triple-négatives (TN) et activation de la voie Ras/MAPK.
JM Balko *et al* S1-08 : intérêt du **double blocage MEK et PDL-1**
 - Contexte : association des TILs avec un pronostic favorable pour les tumeurs TN en adjuvant et neoadjuvant. Valeur pronostique des TILs en **post neoadjuvant dans** les reliquats tumoraux
 - quelles sont les caractéristiques des reliquats post NACT en terme d'altérations dans une série de 112 reliquats post CT et 39 couples biopsies pre et post TT

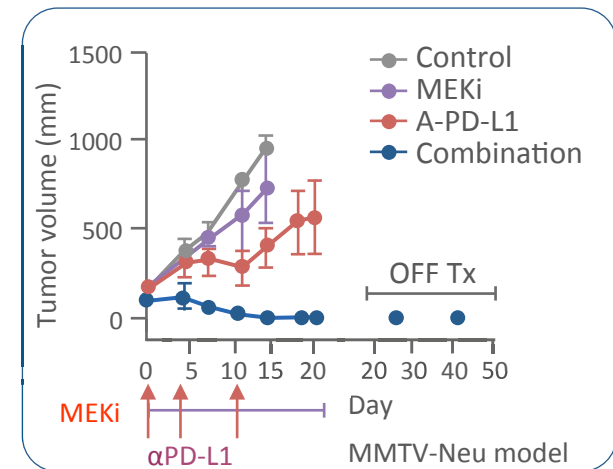


- Des **taux bas de TILs post NACT** sont associés avec un **mauvais pronostic** $p=0,004$ en multivariée : $p=0,00081$ pour RFS et $p=0,0268$ pour OS



- Une **augmentation de l'activité MEK** est associée
 - avec une **baisse des TILs post NACT**
 - **Diminution de expression de MHC-I et de PDL-1**

- Si le blocage de MEK paraît très prometteur il faut aussi bloquer PDL-1 pour éviter un échappement immunitaire *via* une activation de PDL-1 (expérience du mélanome)



TIL chez des cancers du sein HER2+++ traités par chimiothérapie néoadjuvante

455 ptes randomisées : oral lapatinib (1500 mg/d), intravenous trastuzumab (4 mg/kg loading dose followed by 2 mg/kg), or the combination of lapatinib (1000 mg/d) plus the same dose of trastuzumab for 6 weeks

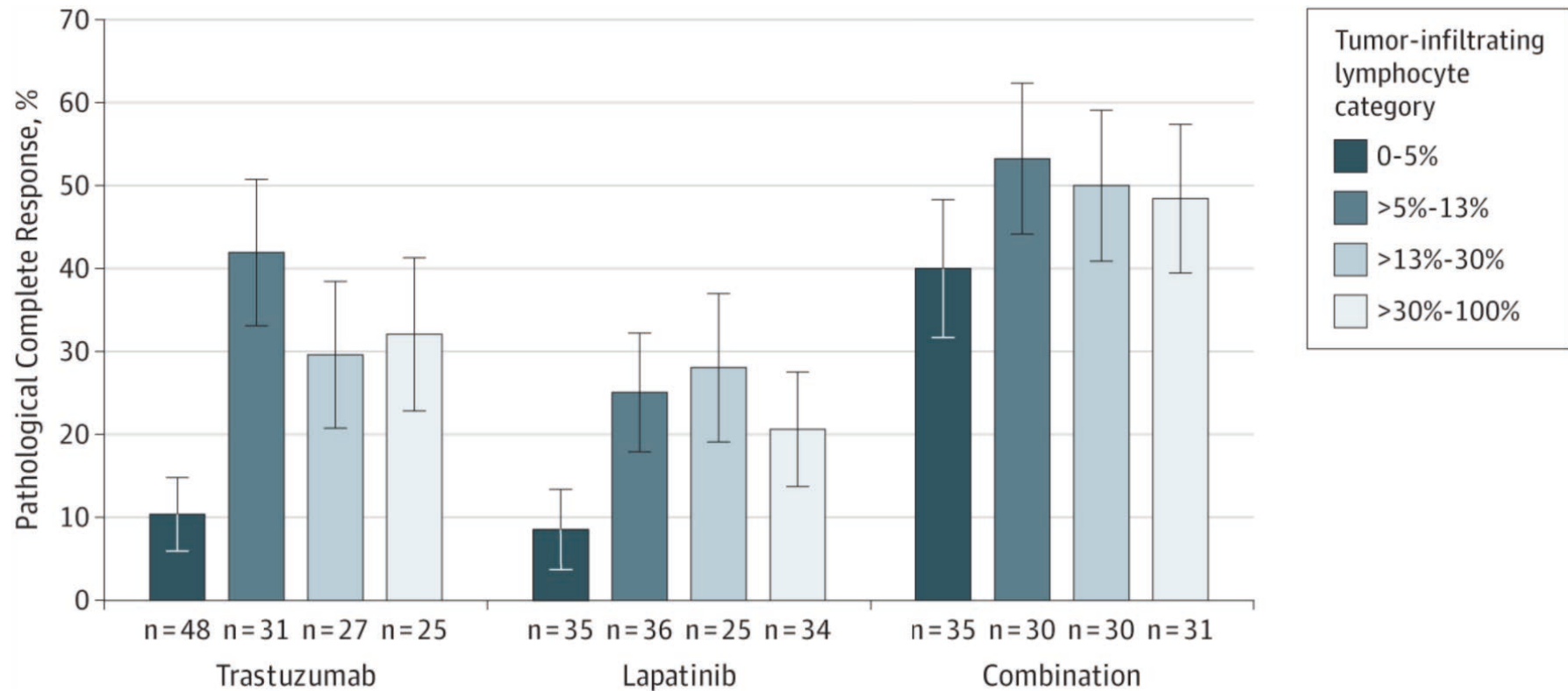
Table 1. Baseline Characteristics of Patients in the Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) Cohort Compared With the Entire NeoALTT0 Trial Population

Characteristic	Cohort			P Value Between TILs and No-TILs Cohorts
	All NeoALTT0 (N = 455)	TILs (n = 387)	No TILs (n = 68)	
Age, median (range), y	50 (23-80)	50 (23-80)	49 (23-72)	.65
Tumor size, median (range), cm	4.0 (2.1-9.5)	4.0 (2.1-9.0)	4.8 (2.1-9.5)	.09
Nodal status, No. (%)				
N > 2, Nx, or missing	72 (16)	63 (16)	9 (13)	.53
N0 or N1	383 (84)	324 (84)	59 (87)	
Hormone receptor status, No. (%)				
Positive (>1%)	232 (51)	195 (50)	37 (54)	.54
Negative	223 (49)	192 (50)	31 (46)	
Treatment group, No.				
Trastuzumab	154	130	24	.46
Lapatinib	149	131	18	
Trastuzumab + lapatinib	152	126	26	
Clinical outcome, No.				
pCR events	138	120	18	.50
EFS events	105	90	15	.83
Deaths	54	43	11	.24
Outcome for trastuzumab + lapatinib vs trastuzumab alone, odds ratio (95% CI) ^a				
pCR benefit	2.40 (1.44-4.00)	2.88 (1.65-5.02)	0.84 (0.22-3.20)	.72
EFS difference	0.78 (0.49-1.28)	0.75 (0.43-1.30)	0.97 (0.28-3.44)	.32

Abbreviations: EFS, event-free survival; pCR, pathological complete response.

^a The odds ratio for the whole cohort does not match that of Baselga et al⁹ because we used a stratified analysis to be consistent with the analyses used for EFS rather than putting in the factors as covariates.

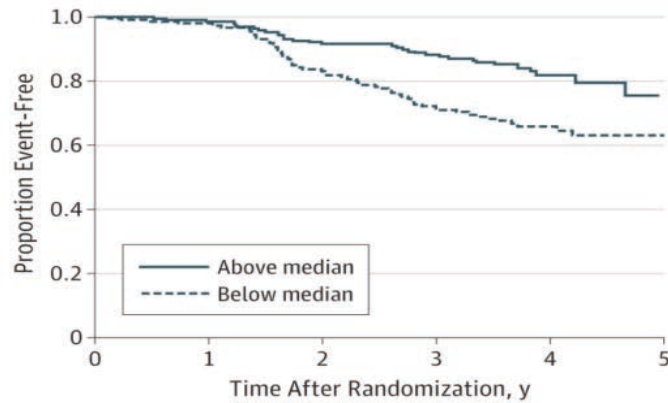
TIL , PCR et EFS chez des patientes ayant un cancer du sein HER2+++traités par Trastuzumab et Lapatinib NeoALTTTO Trial



Rates of Pathological Complete Response According to Levels of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Binned by Quartile to Illustrate the Nonlinear Effect. Error bars indicate 95% confidence intervals.

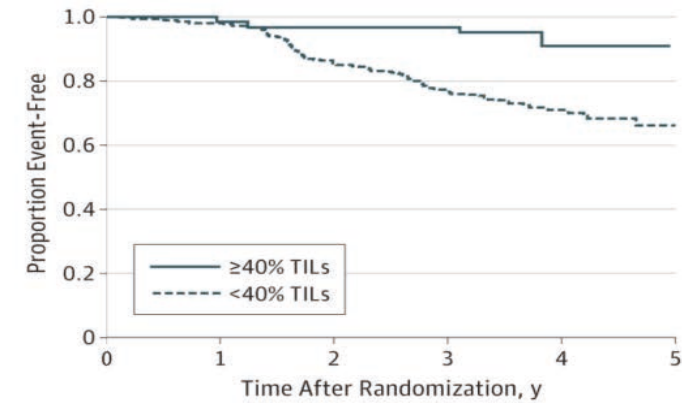
TIL et pCR et survie sans evènements: Essai NeoALTT0

A <12.5% vs ≥12.5% TILs (Median Cut Point)



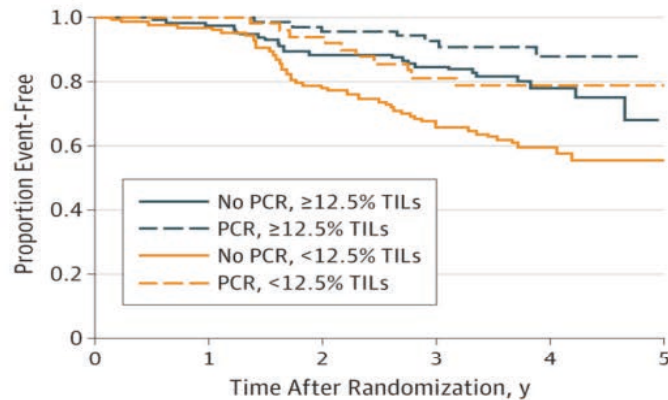
No. at risk	0	1	2	3	4	5
≥12.5% TILs	196	185	169	157	69	0
<12.5% TILs	191	168	138	115	60	4

B <40% vs ≥40% TILs



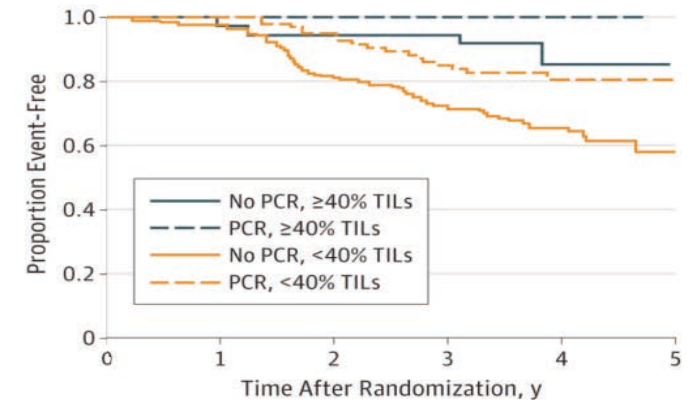
No. at risk	0	1	2	3	4	5
≥40% TILs	63	60	56	56	22	0
<40% TILs	324	293	251	216	107	4

C <12.5% vs ≥12.5% TILs (Median Cut Point) Stratified by PCR vs No PCR



No. at risk	0	1	2	3	4	5
PCR, ≥12.5% TILs	69	68	64	59	26	0
PCR, <12.5% TILs	50	50	45	36	16	3
No PCR, ≥12.5% TILs	120	110	98	91	41	0
No PCR, <12.5% TILs	137	114	90	76	41	1

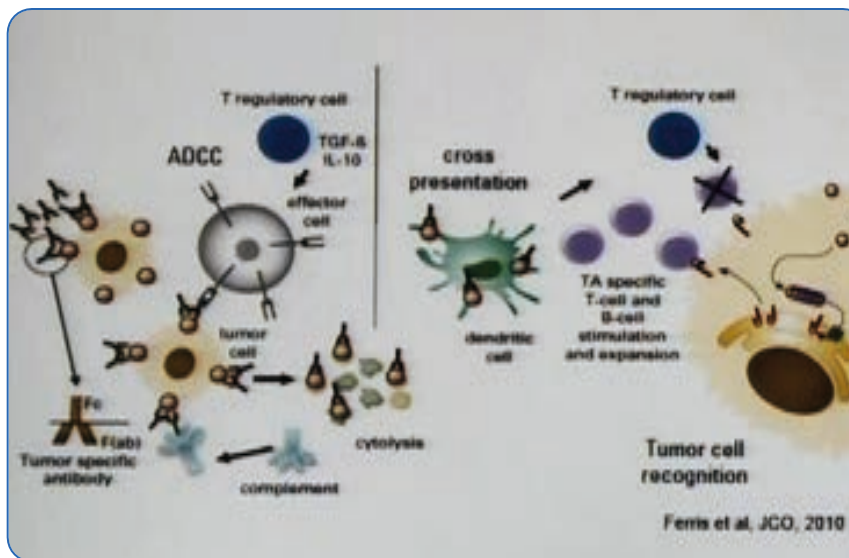
D <40% vs ≥40% TILs Stratified by PCR vs No PCR



No. at risk	0	1	2	3	4	5
PCR, ≥40% TILs	21	21	20	20	9	0
PCR, <40% TILs	98	97	89	75	33	3
No PCR, ≥40% TILs	39	36	33	33	13	0
No PCR, <40% TILs	218	188	155	134	69	1

Immunité adaptative liée au TzB

Trastuzumab induces adaptive immunity



Type I immunity enhances the effects of chemotherapy

- Anti-proliferative
- Anti-angiogenic
- Cytotoxic

Levels of tumor educated T-cells

NONE
(about 30%)

1. Immunologically inert (host factors)
2. Generation of tumor specific T-cells

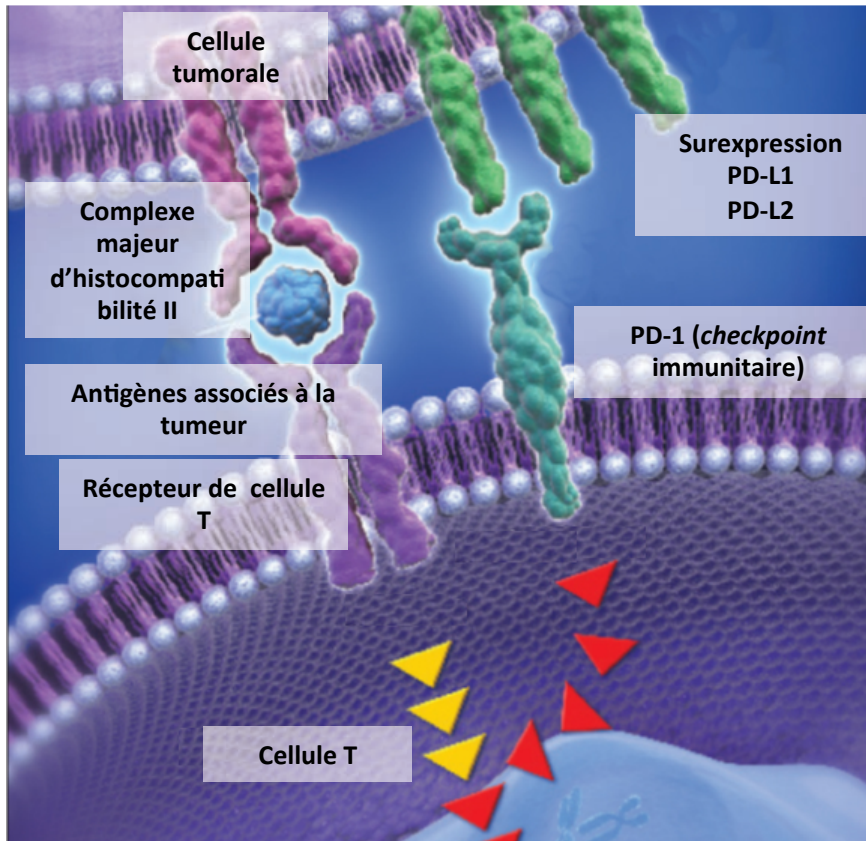
**INTERMEDIATE
LOW ACTIVATION**
(about 60%)

1. Generation of tumor specific T cells
2. Up regulation of immune activation molecules

**HIGH
HIGH ACTIVATION**
(about 10%)
(ICOS, CD69?)

1. **ALREADY AT A MAXIMAL RESPONSE**
 2. EXHAUSTION
 3. DELETION
 4. ANERGY
- ns
10% ↓
for C+T

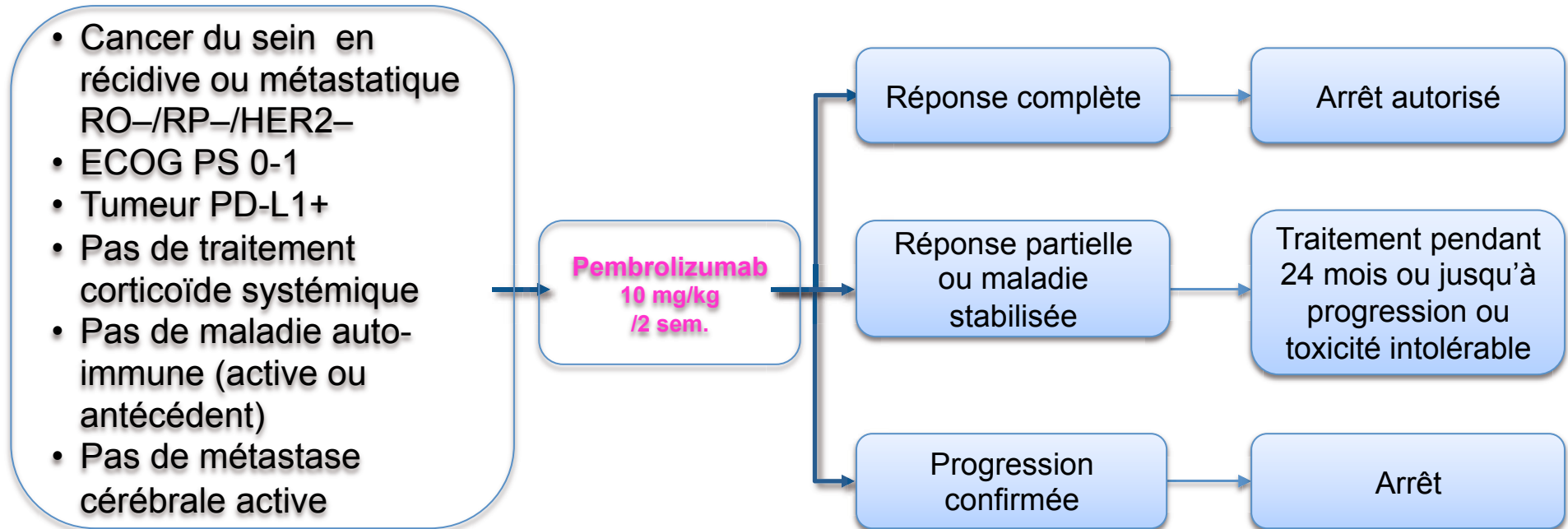
La voie PD-1 et la surveillance immunitaire



- PD-1 est exprimé essentiellement sur les cellules T activées¹
- La liaison de PD-1 à ses ligands, PD-L1 et PD-L2, altère la fonction T cellulaire¹
- PD-L1 est exprimé sur les cellules tumorales et les macrophages²
- Les tumeurs peuvent activer la voie du PD-1 pour échapper à la surveillance immune²

1. Keir ME et al. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
2. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252-64.

Pembrolizumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif (1)



- Positivité de PD-L1 : 58 % des patientes testées avaient des tumeurs PD-L1+
- Traitement : 10 mg/kg i.v. Q2W
- Évaluation de la réponse : toutes les 8 semaines par RECIST v1.1

Pembrolizumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif (2)

Meilleure réponse globale (RECIST v1.1, revue centralisée)

	Patientes évaluables (n = 27)
Réponse globale, n (%)	5 (18,5)
Meilleure réponse globale, n (%)	
Réponse complète	1 (3,7)
Réponse partielle	4 (14,8)
Maladie stabilisée	7 (25,9)
Maladie progressive	12 (44,4)
Patientes non évaluées	3 (11,1)

Take home messages

- TILs associated with improved overall survival in TNBC
 - Level I evidence for stromal TILs as a prognostic indicator for chemotherapy-treated TNBCs
- Standardized methodology for evaluation of TILs required

DOI: 10.1007/s12252-014-0501-1
doi:10.1007/s12252-014-0501-1

The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014

R. Salgado^{1,2,†}, G. Denker^{1,†}, S. Damstra^{1,†}, N. Shtane³, F. Klauschen⁴, G. Pruner⁵, S. Winer⁶, G. Van den Broek⁷, F. L. Baehner^{8,9}, F. Penaut-Lorca¹⁰, E. A. Perez¹¹, E. A. Thompson¹², W. F. Symmans¹³, A. L. Richardson^{14,15}, J. Brock^{16,19}, C. Crealick¹⁷, H. Bailey⁸, M. Ignatadis¹⁸, G. Floris¹⁹, J. Sparano²⁰, Z. Kos²¹, T. Nielsen²², D. L. Finn²³, K. H. Allison²⁴, J. S. Reis-Filho²⁵, S. Lob²⁶, C. Gottlieb²⁷, G. Viale²⁷, S. Baevre²⁸, S. Adams²⁹, K. Willard-Gallo^{29,†} & S. Loi^{30,†}

- Further validation of TILs as prognostic/ predictive marker in HER2-positive disease
- Future: clinical trials testing drugs targeting immune checkpoints in breast cancer patients with TNBC and HER2-positive disease

Conclusion

- Méthode de lecture est standardisée
- TILs associés à une amélioration de la survie dans les cancers du sein TN (niveau 1). TIL = facteur pronostic++
- Des évaluations supplémentaires sont nécessaires dans les cancers du sein HER2+++ tant pour le pronostic que la prédiction de la réponse
- Nouvelles études testant des molécules ciblant les checkpoints de l'immunité dans les cancers du sein triple négatif et HER2+++