

Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

**Communication présentée aux 31^{es} Journées de la SFSPM
à Lyon en novembre 2009
Prix de la communication orale Henri-Serment**

Infiltrats immunologiques et chimiothérapie néoadjuvante

Immune infiltrates and neoadjuvant chemotherapy

F. Ghiringhelli*, L. Arnould*, B. Coudert*, P. Fumoleau*, S. Ladoire*

Les infiltrats tumoraux en cellules T CD8 sont corrélés à un bon pronostic dans plusieurs types de cancers. À l'inverse, les infiltrats en cellules Foxp3 sont retrouvés comme facteur de mauvais pronostic chez les patientes porteuses de cancer du sein. Nous avons donc recherché, dans une série homogène de patientes présentant toutes une tumeur surexprimant HER-2, si cette réponse immunologique était associée à une meilleure survie sans rechute.

Introduction

Le cancer du sein, comme toutes les tumeurs humaines, peut être reconnu par les cellules de l'immunité. Ce phénomène, appelé "immuno-surveillance", a été démontré chez des patients porteurs de cancer du côlon ou de l'ovaire chez lesquels l'infiltration de la tumeur par des lymphocytes T CD8 est corrélée à un meilleur pronostic (1, 2). À l'inverse, le système immunitaire peut jouer un rôle délétère et faciliter la croissance tumorale par le biais de la tolérance induite par la tumeur. Ainsi, une population de lymphocytes T exprimant l'antigène Foxp3 exerce une activité immunosuppressive et constitue un facteur pronostique défavorable chez les patientes atteintes de cancer du sein (3, 4). Par ailleurs, la chimiothérapie, en agissant sur les cellules tumorales ou immunitaires, pourrait modifier la réponse immunitaire in situ et donc le pronostic des patients (5, 6). Dans un premier travail (7) portant sur une série de 56 patientes

traitées par chimiothérapie néoadjuvante, nous avons étudié le degré d'infiltration des tumeurs par les lymphocytes T CD8 et par les lymphocytes T Foxp3, en utilisant l'immunohistologie. Nous avons pu observer que les patientes qui obtenaient une réponse histologique complète, c'est-à-dire la disparition complète de toute cellule tumorale sur les prélèvements histologiques, présentaient toutes le même profil d'infiltrat immunitaire après chimiothérapie. En effet, chez toutes ces patientes, la disparition de l'infiltrat en T Foxp3 était associée à une forte infiltration en lymphocytes T CD8. Il existait donc une forte corrélation entre l'obtention d'une réponse complète histologique et cet infiltrat immunitaire "favorable" après chimiothérapie. Suite à ces travaux, nous avons voulu rechercher, dans une série homogène de patientes présentant toutes une tumeur surexprimant HER-2, si cette réponse immunologique était associée à une meilleure survie sans rechute.

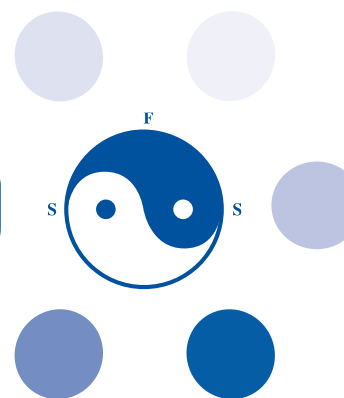
Méthode

Les infiltrats immunologiques CD8 et Foxp3 sont caractérisés sur la pièce histologique finale d'une série de 84 patientes atteintes de cancer du sein surexprimant HER-2 et traitées au centre Georges-François-Leclerc en situation néoadjuvante. Ces informations sont incluses dans une base contenant toutes les données cliniques et histologiques des patientes. L'âge médian est 54 ans (26-78 ans). La taille clinique moyenne des tumeurs était de

* Service d'oncologie médicale, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21000 Dijon.

Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire



4,4 ± 2 cm. Cinquante patientes présentaient un envahissement ganglionnaire au diagnostic. Soixante-trois patientes ont été traitées par une combinaison de docétaxel et trastuzumab et 21 ont été traitées par chimiothérapie à base d'anthracyclines (FEC ou FAC).

En analyse multivariée, en utilisant un modèle de Cox, la réponse immunologique (HR = 0,12 ; 0,04-0,37) ainsi que la chimiothérapie par trastuzumab (HR = 0,2 ; 0,04-0,77) sont retrouvées comme les seuls facteurs indépendants de survie sans récurrence.

Résultats

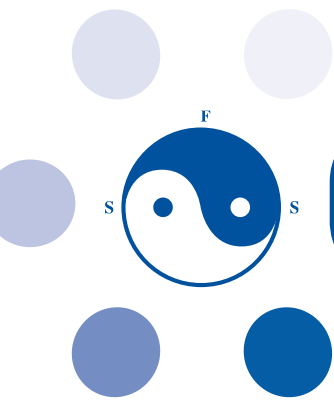
Vingt-six patientes ont présenté une réponse histologique complète, 21 (33 %) dans le groupe trastuzumab et 5 (23 %) dans le groupe anthracyclines. Vingt et une patientes ont présenté une rechute métastatique : 13 (21 %) dans le groupe trastuzumab et 8 (38 %) dans le groupe anthracyclines. En utilisant les mêmes critères que dans notre étude précédente (7), la présence d'un infiltrat en cellules CD8 et l'absence de cellules Foxp3 étaient considérées comme une bonne réponse immunologique. Quarante-quatre patientes présentaient une bonne réponse immunologique : 34 (54 %) dans le groupe trastuzumab et 10 (47 %) dans le groupe anthracyclines. Il existe une corrélation très significative entre la réponse immunologique et la réponse histologique complète ($p = 0,0015$; Fisher exact test). En analyse univariée, la présence d'une réponse immunologique est retrouvée comme facteur de bon pronostic, associé à une meilleure survie sans récurrence ($p = 0,0001$; log-rank test).

Conclusion

Ces données montrent que la présence d'un riche infiltrat intratumoral en cellules CD8 associée à l'absence de cellules Foxp3 après chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer mammaire surexprimant HER-2 est un phénomène associé à une meilleure survie sans rechute. Le caractère pronostique de l'infiltrat immunologique est indépendant du type de chimiothérapie et de la présence d'une réponse histologique complète. Ces résultats sous-tendent l'hypothèse selon laquelle la chimiothérapie néoadjuvante des cancers mammaires surexprimant HER-2 peut induire une réponse immunitaire. Cette réponse immunologique est un biomarqueur associé à la récurrence et semble apporter une donnée pronostique complémentaire à la réponse histologique. Il serait important de valider ces données rétrospectives dans une étude prospective. ■

Références bibliographiques

1. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:203-13.
2. Pages F, Berger A, Camus M et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2654-66.
3. Bates GJ, Fox SB, Han C et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol* 2006;24:5373-80.
4. Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. *Cancer Res* 2009;69:2000-9.
5. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 2007;13:1050-9.
6. Ghiringhelli F, Apetoh L, Tesniere A et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1b-dependent adaptive immunity against tumors. *Nat Med* 2009;15:1170-8.
7. Ladoire S, Arnould L, Apetoh L et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating Foxp3+ regulatory T cells. *Clin Cancer Res* 2008;14:2413-20.



Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

Communication présentée aux 31^{es} Journées de la SFSPM
à Lyon en novembre 2009
Prix communication orale Charles-Marie-Gros

Fréquence des inclusions bénignes cytokératines positives dans les ganglions axillaires sentinelles À propos d'une série de 1 850 lymphadénectomies sentinelles pour cancer du sein

*Frequency of cytokeratin positive benign inclusions in axillary
sentinel lymph nodes*

About a series of 1 850 sentinel lymph node procedures for breast cancer

C. Marin*, S. Croce*, N. Weingertner*, A. Wittersheim*, S. Casnedi*, C. Mathelin**,
M.P. Chenard*, J.P. Bellocq*

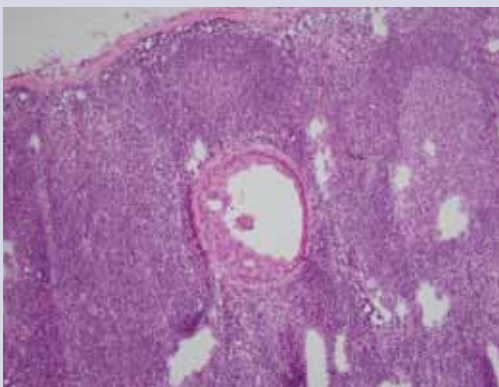


Figure 1. Localisation sous-capsulaire
d'une inclusion épithéliale (HE x 100).

* Département de pathologie,
CHU de Strasbourg.
** Département de gynécologie,
CHU de Strasbourg 1, avenue
Molière, 67098 Strasbourg Cedex.

Les inclusions bénignes cytokératines positives (CK+) dans les ganglions lymphatiques sont une source potentielle peu fréquente de faux positifs de métastase, tout particulièrement en situation d'examen extemporané, mais leur fréquence n'est pas connue avec précision.

Objectif

Ce travail rétrospectif a cherché à déterminer la fréquence des procédures sentinelles rencontrant des inclusions bénignes CK+ et à préciser le risque d'erreur diagnostique.

Méthode

L'étude a porté sur une série de 1850 procédures sentinelles chez des patientes atteintes de carcinome mammaire in situ ou infiltrant. Les ganglions sentinelles (GS) indemnes de métastase sur un premier niveau de coupe en coloration HE ont été analysés selon de multiples niveaux de coupe à 250 µm ou à 500 µm d'intervalle jusqu'à épuisement des blocs, à l'aide d'un immunomarquage avec une pan-cytokératine (clone AE1-AE3 ou KL1).

Résultats

Cinq inclusions glandulaires de nature hétérotypique, dont une associée à une inclusion kystique épidermique et une inclusion mésothéliale, ont été identifiées. Cela portait à 6 le nombre de procédures avec au moins un événement CK+

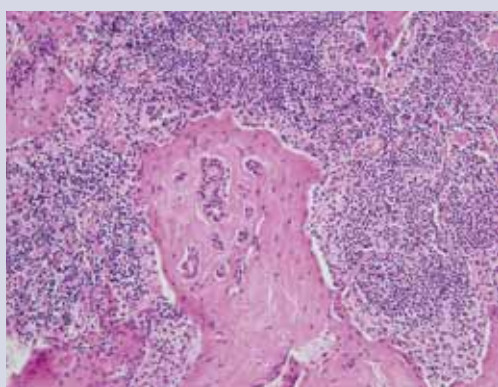
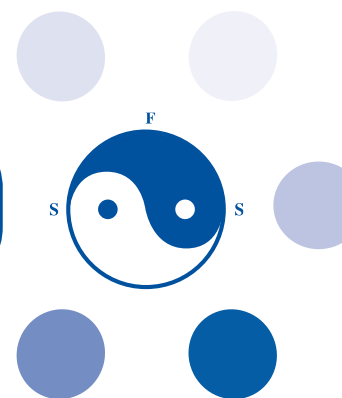


Figure 2. Localisation intra-capsulaire d'une inclusion épithéliale (HE x 200).

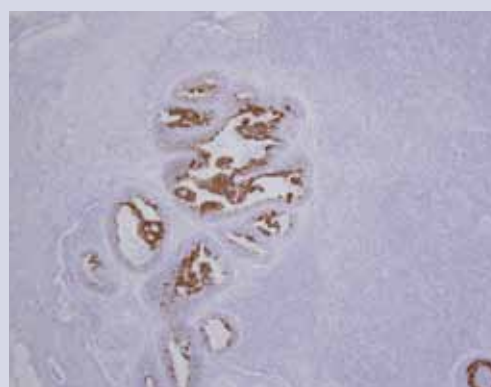


Figure 4. Inclusion glandulaire bénigne (cytokératine x 40).

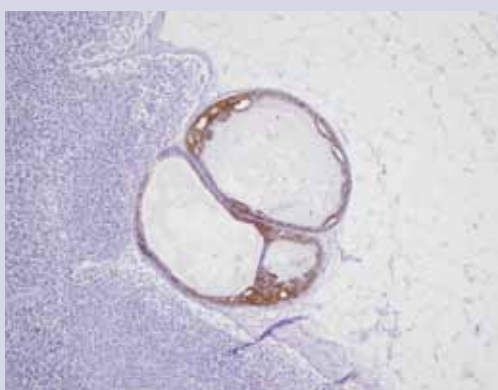


Figure 3. Inclusion glandulaire bénigne (cytokératine x 100).

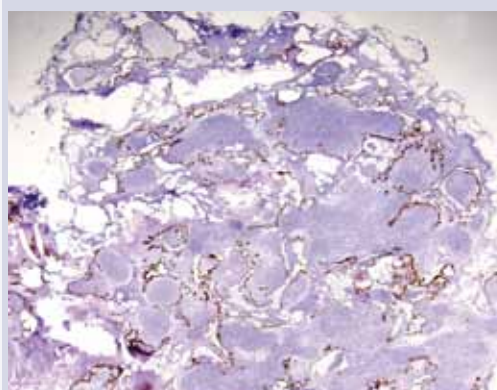


Figure 5. Inclusion mésothéliale bénigne (cytokératine x 20). Noter l'extension de l'inclusion à l'ensemble du volume glandulaire de 2 cm.

(0,3 %) non métastatique ou non lié à un déplacement iatrogène. Ces inclusions n'ont pas induit de faux positifs. Les inclusions glandulaires étaient focales, infra-millimétriques et situées dans les régions capsulaires et sous-capsulaires des ganglions sentinelles (*figures 1 à 4*), alors que l'inclusion mésothéliale était distribuée à l'ensemble du volume d'un ganglion de 2 cm, localisée dans les sinus (*figure 5*).

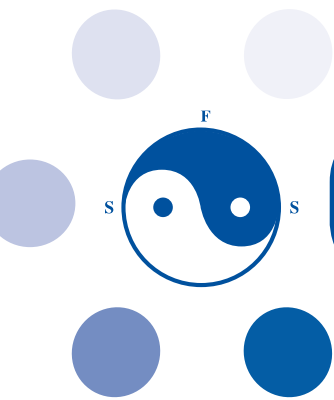
Discussion

Les ganglions axillaires peuvent renfermer différents types d'inclusions bénignes correspondant à des vestiges embryologiques : des inclusions épithéliales sudorales/mammaires, müllériennes, malphigiennes et des inclusions naeviques.

Ces inclusions vestigiales sont à distinguer des déplacements tissulaires par embolisation de tissu bénin via la circulation lymphatique, faisant généralement suite à un traumatisme iatrogène par ponction à l'aiguille.

Les inclusions glandulaires des ganglions axillaires peuvent imiter des métastases, en particulier des micrométastases. Les inclusions mésothéliales, dont la littérature n'a rapporté qu'un seul cas dans les ganglions lymphatiques axillaires, peuvent poser de réelles difficultés diagnostiques vu leur taille et leur répartition dans le ganglion. Leur pathogénie reste mystérieuse.

La série a mis en évidence un taux de procé-



Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

dures sentinelles avec inclusions bénignes CK+ de 0,3 %. La taille des inclusions glandulaires fait que leur fréquence est sous-estimée lorsque l'examen histologique ne fait pas appel à un protocole d'analyse avec de multiples niveaux de coupe. La présente étude, s'appuyant sur une méthodologie exhaustive, montre toutefois que leur fréquence est faible. Cette seule positivité est susceptible d'induire des erreurs, en l'occurrence de métastases de carcinome mammaire, sans le contrôle de l'examen morphologique attentif qui redresse le diagnostic. Par extrapolation, elles pourraient être source de faux positifs avec les procé-

dures récentes d'analyse des ganglions sentinelles par technique de PCR sur broyat.

Conclusion

Dans une série de 1850 lymphadénectomies axillaires sentinelles, 0,3 % des procédures sentinelles étaient associées à des inclusions CK+, par définition bénignes, non liées à un déplacement iatrogène. Ces inclusions représentent une source potentielle de faux positifs de métastase. ■

Compléments d'information

Rapport 2009 sur l'état des connaissances relatives aux biomarqueurs tissulaires uPA/PAI-1, Oncotype DX™ et MammaPrint® dans la prise en charge du cancer du sein

► Une erreur, à l'impression, s'est glissée dans "Les pages de la SFSPM" du n° 16 de *La Lettre du Sénologue* (octobre-novembre-décembre 2009) en bas de la page 29 et début de la page 30, il faut lire :

Synthèse uPA/PAI-1

Valeur pronostique

"L'efficacité pronostique du test n'a pas été comparée, dans le cadre d'essais prospectifs, aux

marqueurs conventionnels tels que le statut HER-2, le statut du récepteur à l'estrogène et les marqueurs de prolifération. Toutefois, le test permettrait notamment d'affiner le pronostic des patientes sans envahissement ganglionnaire, postménopausées, ER+, HER-2 **négatif**, grade II, taille de tumeur inférieure à 2 cm pour lesquelles les indications de chimiothérapie restent discutables à l'heure actuelle".

► **Composition du groupe de travail et de la coordination ayant participé au rapport 2009 sur les biomarqueurs tissulaires :**

Groupe de travail : Elisabeth Luporsi, oncologue médical, centre Alexis-Vautrin, Nancy (coordinatrice) ; Fabrice André, oncologue médical, institut Gustave-Roussy, Villejuif ; Jean-Pierre Bellocq, pathologiste, CHRU, Strasbourg ; Yves Caron, pathologiste, Reims ; Pierre Fumoleau, oncologue médical, centre Georges-François-Leclerc, Dijon ; Anne Gompel, endocrinologue, Hôtel-Dieu, Paris ; Pierre-Marie Martin, biologiste, AP-HM, Marseille ; Henri Roché, oncologue médical, institut Claudius-Régaud, Toulouse ; Rémy Salmon, chirurgien, institut Curie, Paris ; Brigitte Sigal-Zafrani, pathologiste, institut Curie, Paris ; Frédérique Spyratos, biologiste-pharmacienne, centre René-Huguenin, Saint-Cloud.

Coordination : Diana Kassab-Chahmi, biochimiste, méthodologiste, Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt ; Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt ; Valérie Mazeau-Woynar, médecin, responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé, Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt. ■