Impact de la réponse immune dans le cancer du côlon : des perspectives encourageantes

F. Bibeau

© Springer-Verlag France 2012

Ces dernières années le concept de médecine personnalisée ciblant le tissu tumoral est passé d'une phase théorique à une phase pratique. Cette avancée a concerné de nombreuses tumeurs solides et notamment les cancers colorectaux avec l'emploi de thérapies dirigées contre l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Cette personnalisation du traitement a été renforcée par l'utilisation de facteurs prédictifs permettant une meilleure sélection des patients susceptibles de tirer bénéfice de ces biothérapies. L'exemple le plus concret correspond à l'utilisation des anticorps anti-EGFR en cas de cancer colorectal sans mutation du gène *KRAS*.

Les sélections « à la carte » reposent avant tout sur des facteurs liés à la tumeur. Il semble pourtant que des paramètres liés à l'hôte et correspondant notamment à la réponse immune, puissent jouer un grand rôle et entraîner un raffinement des facteurs pronostiques mais aussi prédictifs. Ainsi, au-delà des facteurs pronostiques conventionnels du cancer colorectal (perforation, occlusion, stade de la classification TNM, signes histologiques péjoratifs), l'infiltrat lymphocytaire semble représenter un axe très prometteur. Dans ce cadre, l'équipe française de Jérôme Galon et Franck Pagès a montré qu'une densité péri et intra-tumorale importante de cellules immunitaires, notamment lymphocytaires T mémoires (exprimant CD45RO), était associée à un stade pathologique moins avancé, à une diminution d'embolies vasculo-lymphatiques et d'infiltrations périneurales et à une survie globale augmentée [1]. Par la suite, le type (lymphocytes T CD3 et CD45RO), la densité et la topographie (centre et/ou front d'invasion de la tumeur) de l'infiltrat immunitaire, se sont révélés présenter un fort impact sur la survie sans récurrence et la survie globale [2]. Une forte densité de lymphocytes T CD3 et CD45RO en régions intra et péri-tumorales s'accompagnaient en effet d'une meilleure évolution par rapport aux tumeurs ne présentant pas ces caractéristiques.

Ces constatations suggèrent la nécessité d'une réaction immune coordonnée pour obtenir une réponse immune efficace, capable de contrôler la progression tumorale. De façon intéressante, un « score immunitaire » reposant sur la densité de lymphocytes T mémoires CD45RO et cytotoxiques CD8 a permis d'isoler, chez des patients porteurs d'adénocarcinomes colorectaux de stade précoces (stade I et II, c'est-à-dire sans envahissement ganglionnaire lymphatique régional), des risques de rechute et des survies globales significativement différents, les meilleures évolutions s'observant avec les infiltrats lymphocytaires les plus denses [3]. En 2011, Bernhard Mlecnick, appartenant également à l'équipe de Pagès et Galon, a rapporté une relation entre l'infiltrat lymphocytaire T cytotoxique CD8 et l'extension tumorale.

En d'autres termes, une relation inverse entre la densité en cellules immunitaires et le stade histopathologique de la tumeur a été mise en évidence. La densité cellulaire lymphocytaire CD8 diminuait ainsi graduellement avec l'extension de la tumeur (stade T). De plus, l'infiltrat CD8 chutait de 50% entre stade I et stade IV (c'est-à-dire métastatique) [4]. Ces données, bien que reposant sur des études rétrospectives, semblent très encourageantes et incitent à valider l'infiltrat lymphocytaire dans des essais prospectifs avant de pouvoir intégrer ce paramètre dans la décision thérapeutique. Si tel était le cas, le score immunitaire pourrait permettre d'identifier les patients à haut risque de rechute, et peut-être faire discuter une chimiothérapie adjuvante dans certains cancers colorectaux de stade I et II. A l'inverse, il est possible que certains patients avec une atteinte ganglionnaire métastatique régionale (stade III), mais présentant une réaction immune forte et coordonnée, ne puissent tirer aucun bénéfice d'un traitement adjuvant [5].

L'engouement pour le rôle pronostique de l'infiltrat lymphocytaire semble tel, qu'un éditorial de la revue *Journal of Clinical Oncology* n'a pas hésité à récemment titrer de façon un peu provocatrice, que le T de la classification TNM était peut-être plus imputable aux lymphocytes « T » qu'au stade « T » et que le « M » de cette même classification était peut-être plus imputable aux lymphocytes « Mémoires » qu'aux « Métastases » [6]. Ainsi, l'influence de la réponse immune ne semble pas être limitée aux stades précoces du cancer

F. Bibeau (✉)
Service de pathologie, CRLC Val d'Aurelle, 34298 Montpellier
cedex 5
e-mail : fbibeau@valdorel.fncclcc.fr

colorectal mais paraît aussi persister dans les stades les plus avancés [4]. De plus cette réponse pourrait présenter un caractère prédictif. Une équipe allemande a en effet montré que la densité lymphocytaire au front d'invasion des métastases hépatiques, c'est-à-dire à l'interface du tissu tumoral et du tissu sain, permettait de prédire la réponse à la chimiothérapie [7].

En admettant que toutes les futures données convergent vers l'utilisation de la réponse immune comme facteur pronostique et/ou prédictif, un challenge reste à relever : celui de son estimation et de sa reproductibilité, bref celui de son intégration à la pratique clinique. Quel support tissulaire devrait-on alors employer ? Dans ce cadre, des coupes entières représentatives de la tumeur et de son environnement semblent être plus appropriées que des sélections, même orientées, par tissu-micro array, en permettant une observation topographique de l'infiltrat. Quel système d'évaluation devrait-on utiliser dans ce contexte ? Un système d'analyse d'images paraît plus pertinent qu'une analyse semi-quantitative en microscopie optique conventionnelle, en autorisant une quantification précise de l'infiltrat lymphocytaire. Quoiqu'il en soit, une standardisation s'avère indispensable pour, d'une part, valider ce critère potentiel à l'échelle pronostique et/ou prédictive et pour, d'autre part, le faire pénétrer un jour dans notre pratique quotidienne [8]. Une médecine « ultra » personnalisée pourrait alors véritablement émerger dans la prise en charge du cancer colorectal, prenant en compte des paramètres liés à la tumeur et à l'hôte [9].

Références

1. Pages F, Berger A, Camus M, et al (2005) Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 353:2654–66
2. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al (2006) Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 313:1960–4
3. Pages F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al (2011) In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal Cancer. *Cancer Res* 4:1263–71
4. Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, et al (2011) Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol* 29:610–8
5. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al (2010) Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 28:3219–26
6. Broussard E, Disis M (2011) TNM staging in colorectal cancer: T is for T cell and M is for memory. *J Clin Oncol* 29: 601–9
7. Halama N, Michel S, Kloor M, et al (2011) Localization and density of immune cells in the invasive margin of human metastatic colorectal cancer are prognostic for response to chemotherapy. *Cancer Res* 71:5670–7
8. Fridman WH, Galon J, Pagès F, et al (2011) Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates. *Cancer Res* 71:5601–5
9. Ogino S, Galon J, Fuchs CS, et al (2011) Cancer immunology-analysis of host and tumor factors for personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 8:711–9