

Bölüm 3

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİNDE İMMÜNÖTERAPİ VE BEKLENTİLER

Özlem Nuray SEVER¹

GİRİŞ

Üçlü (triple) negatif meme kanseri (TNBC), tüm meme kanserlerinin %20'sini oluşturur; östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu ve HER2 amplifikasyonunun yokluğu ile karakterizedir. TNBC diğer meme kanseri alt tipleri ile kıyaslandığında daha agresif davranma eğilimindedir ve sıklıkla yüksek nüks ve mortalite oranları ile ilişkili yüksek dereceli tümörlerdir. ER veya HER2 gibi hedefleri barındıran diğer meme kanseri alt tiplerinin aksine, TNBC için onaylanmış hedefli tedaviler yoktur ve sistemik kemoterapi standart tedavi seçeneğidir. Ancak kemoterapiye verilen yanıtlar sıklıkla kısa sürelidir. Bu hastalığı tedavi etmek için yeni ve daha etkili hedefli tedavilere veya kombinasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kanser immünoterapisindeki gelişmeler birçok kanserin tedavisinde önemli gelişmelere neden olmuştur. Meme kanseri geleneksel olarak daha az immünojenik olarak kabul edilmesine rağmen, büyük klinik çalışmalardan elde edilen son veriler, bazı meme kanseri alt gruplarının uyarlanabilir bir immün yanıtın göstergesi olan tümör infiltrasyonlu lenfositler (TIL'ler) içerdiğini göstermektedir (1). Meme kanserinde tümör immün mikroçevresinin sağkalım ve tedaviye yanıt üzerindeki etkisinin gösterilmesi önemli bir gelişmedir. Özellikle TNBC; TIL'lerle (konakçı bağıışıklığı) açık bir ilişkiye sahiptir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda erken evre TNBC'de TIL varlığı ile daha iyi sağkalımın ilişkili olduğu bulunmuş ve bağımsız prognostik bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (2-7). Bu bulgular TNBC'de immün kontrol noktası inhibitörlerinin çalışılmasına yol açmıştır.

Meme kanserinin çeşitli alt tiplerinde farklı oranlarda stromada lenfositik infiltratlar gözlenir, ancak özellikle TNBC'de bu durum daha belirgindir (8). TNBC, aynı zamanda, neoantijenlerin üretilmesine ve immünojenisitenin artmasına yol

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ozlem.sever@hotmail.com

inhibitörlerini kemoterapi ve radyoterapi gibi antijene yönelik tedaviler, hedefe yönelik tedaviler veya diğer yeni immünoterapiler ile kombine etmek, T-hücre yanıtının artırılması ve immün kontrol noktası inhibisyonu yoluyla immünojenik tümörlerin gelişimini güçlendirebilir (48). Ayrıca, umut verici yeni kontrol noktası molekülleri aktif olarak meme kanseri de dahil olmak üzere malignitelerde araştırılmaktadır. Bunlardan biri Lenfosit aktivasyon geni 3 (LAG-3)'tür, bu gen T hücreleri üzerinde PD-1 ile birlikte eksprese edilir ve T hücreleri aktivasyonunu ve çoğalmasını inhibe eder. Bir diğeri ise T hücreli immünooglobulin ve mürsin domaini içeren protein 3 (TIM-3)'tür, bu molekül de sıklıkla PD-1 ile birlikte eksprese edilir ve efektör T hücrelerinin aktivasyonunu baskılar. LAG-3 ve TIM-3'ü hedefleyen antikolar prelinik ve klinik çalışmalarda araştırılmaktadır ve etkinlik kanıtı göstermişlerdir (49, 50). Ayrıca, terapötik ajanlar olarak keşfedilen diğer immünoegülatör moleküller OX40 ve glukokortikoid ile indüklenen tümör nekroz faktörü reseptörü ailesi ile ilişkili (GITR) ve ICOS, TIGIT ve indoleamin2,3-dioksigenaz (IDO1) gibi inhibe edici moleküller de keşfedilmektedir (51).

SONUÇ

TNBC, daha yüksek PD-L1 ifadesi ve daha fazla TIL düzeyi ile en immünojenik meme kanseri alt tipidir. Kanserde PD-1 / PD-L1 yolu, tümör hücreleri tarafından kullanılan en sık bağışıklık kaçış mekanizmalarındandır. Dolayısıyla PD-1 / PD-L1 yolağı antitümör immünitesini arttıran tedavi edici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. TNBC'de yapılan ilk klinik çalışmalarda immün kontrol noktası inhibitörleri umut verici bir aktivite göstermiştir. Ancak, cesaret verici sonuçlara rağmen bildirilen çalışmalarda yanıt oranları, yanıt sürekliliği ve OS'nin iyileştirilmesi ile ilgili zorluklar devam ediyor.

Kemoterapi, radyoterapi veya hedefe yönelik ajanlar ile immünoterapiler ile kombinasyon yaklaşımları neoadjuvan, adjuvan ve metastatik basamaklarda klinik çalışmalarla araştırılmaktadır. Gelişmiş biyobelirteçlerin belirlenmesi PD-1 / PD-L1 inhibitörleriyle tedavi edilen hastaların klinik yararını tahmin etmek, optimum tedavi seçimini yapabilmek için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Demaria S, Polones KA, Adams S. Cross-talk of breast cancer cells with the immune system. In: Gunduz M, ed. Breast Cancer: Carcinogenesis, Cell Growth and Signaling Pathways. Rijeka, Croatia: InTech; 2011:457-482.
2. Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. J Clin Oncol. 2013;31:860-867.

3. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumorinfiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from 2 phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 2014;32:2959-2966.
4. 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;25:1544-1550.
5. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in 2 phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2015;26:1698-1704.
6. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Pooled individual patient data analysis of stromal tumor infiltrating lymphocytes in primary triple negative breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy [abstract]. *Cancer Res.* 2016;76(4 suppl):S1-03.
7. Kwa M, Adams S. Prognostic and predictive value of tumorinfiltrating lymphocytes in breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2016;8:1-13.
8. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. *JAMA Oncol.* 2016;2:1354-1360.
9. Safonov A, Jiang T, Bianchini G, et al. Immune gene expression is associated with genomic aberrations in breast cancer. *Cancer Res.* 2017;77:3317-3324.
10. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, Syrjanen K. Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast-cancer. *Eur J Cancer.* 1992;28A:859-64. PubMedView ArticleGoogle Scholar
11. Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, et al. CD4(1) follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest.* 2013; 123:2873-2892.
12. Bos R, Sherman LA. CD41 T-cell help in the tumor milieu is required for recruitment and cytolytic function of CD81 T lymphocytes. *Cancer Res.* 2010;70:8368-8377.
13. Clemente CG, Mihm MG, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 1996;77:1303-10. PubMedView ArticleGoogle Scholar
14. Prall F, Duhrkop T, Weirich V, Ostwald C, Lenz P, Nizze H, Barten M. Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol.* 2004;35:808-16. PubMedView ArticleGoogle Scholar
15. Halama N, Michel S, Kloor M, Zoernig I, Benner A, Spille A, Pommerencke T, Doberitz MV, Folprecht G, Lubber B, et al. Localization and density of immune cells in the invasive margin of human colorectal cancer liver metastases are prognostic for response to chemotherapy. *Cancer Res.* 2011;71:5670-7. PubMedView ArticleGoogle Scholar
16. Sharma P, Shen Y, Wen SJ, Yamada S, Jungbluth AA, Gnjatic S, Bajorin DF, Reuter VE, Herr H, Old LJ, Sato E. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:3967-72. PubMedPubMed CentralView ArticleGoogle Scholar
17. Matsumoto H, Koo SL, Dent R, Tan PH, Iqbal J. Role of inflammatory infiltrates in triple negative breast cancer. *J Clin Pathol.* 2015;68:506-10. PubMedView ArticleGoogle Scholar
18. Fridman WH, Galon J, Pages F, Tartour E, Sautes-Fridman C, Kroemer G. Prognostic and predictive impact of intraand peritumoral immune infiltrates. *Cancer Res.* 2011;71:5601-5. PubMedView ArticleGoogle Scholar

19. Gruosso T, Gigoux M, Bertos N, Manem VSK, Guiot MC, Buisseret L, Salgado R, Van den Eyden G, Haibe-Kains B, Park M. Distinct immune microenvironments stratify triple-negative breast cancer and predict outcome. In: IMPAKT breast cancer conference, vol. 28. Brussels, Belgium. 2017. p. 50P. Google Scholar
20. Bottai G, Raschioni C, Losurdo A, Di Tommaso L, Roncalli M, Santarpia L. Immune balance between tumor-infiltrating lymphocytes and tumor-associated macrophages impacts the outcome of triple negative breast cancer patients. In: 38th annual CTRC-AACR San Antonio breast cancer symposium, vol. 76. San Antonio, TX. 2016. p. P4-04-06. Google Scholar
21. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015; 26:259-271.
22. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:2965-2970.
23. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-2454.
24. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455-2465.
25. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014;2: 361-370.
26. Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM, et al. PD-L1 (B7H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Human Pathol.* 2016;47:52-63.
27. Adams S, Diamond JR, Hamilton EP, et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2016;34(15 suppl):1009.
28. Adams S, Schmid P, Rugo HS, et al. Phase 2 study of pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: KEYNOTE-086 cohort A [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):1088.
29. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Phase 2 study of pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer [mTNBC]: preliminary data from KEYNOTE-086 cohort B [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):1088.
30. Emens L, Braiteh, FS, Cassier P, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer [abstract]. *Cancer Res.* 2015;75(9 suppl): PD1-6.
31. Schmid P, Cruz C, Braiteh FS, et al. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): long-term clinical outcomes and biomarker analyses [abstract]. *Cancer Res.* 2017;77(13 suppl):2986.
32. Dirix L, Takacs I, Nikolinakos P, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN solid tumor trial [abstract]. *Cancer Res.* 2015;76(suppl 4):S1-04.
33. Winer E, Dang T, Karantza V, et al. KEYNOTE-119: a randomized phase III study of single-agent pembrolizumab (MK-3475) vs single-agent chemotherapy per physician's choice for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2016; 34(15 suppl):TPS1102.
34. Fridman WH, Zitvogel L, Sautes-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14:717-734.

35. Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, et al. Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy. *Immunity*. 2016;44:343-354.
36. Tolaney SM, Savulsky C, Aktan G, et al. Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer [abstract]. *Cancer Res*. 2017;77(4 suppl):P5-15-02.
37. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373:23-34.
38. Vonderheide RH, LoRusso PM, Khalil M, et al. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells. *Clin Cancer Res*. 2010;16:3485-3494.
39. Emens LA. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12:1597-1611.
40. Benavides LC, Gates JD, Carmichael MG, et al. The impact of HER2/neu expression level on response to the E75 vaccine: from US Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2895-2904.
41. Mittendorf EA, Clifton GT, Holmes JP, et al. Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipepimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2014;25:1735-1742.
42. Julien S, Picco G, Sewell R, et al. Sialyl-Tn vaccine induces antibody-mediated tumour protection in a relevant murine model. *Br J Cancer*. 2009;100:1746-1754.
43. Miles D, Roche H, Martin M, et al. Phase III multicenter clinical trial of the sialyl-TN (STn)-keyhole limpet hemocyanin (KLH) vaccine for metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2011;16:1092-1100.
44. Isakoff S, Tolaney SM, Tung NM, et al. A phase 1b study of safety and immune response to PVX-410 vaccine alone and in combination with durvalumab (MEDI4736) in HLA-A21 patients following adjuvant therapy for stage 2/3 triple negative breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):TPS1126.
45. Loi S, Adams S, Schmid P, et al. Relationship between tumor infiltrating lymphocyte (TIL) levels and response to pembrolizumab in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 5):v605-v649.
46. Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P, Brown PH. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: an analysis of genome sequence data. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146:211-220.
47. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371:2189-2199.
48. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancerimmunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1-10.
49. Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res*. 2012;72:917-927.
50. Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, Blazar BR, Kuchroo VK, Anderson AC. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med*. 2010; 207:2187-2194.
51. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:273-390.