

Immunterápiás lehetőségek és eredmények emlődaganatban

RUBOVSZKY GÁBOR¹, MÚZES GYÖRGYI²

¹Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasüregi Daganatok Kemoterápia „B” és Klinikai Farmakológiai Osztály, ²Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Rubovszky Gábor, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., e-mail: garub@oncol.hu,
tel.: 06-20-5592335

Közlésre érkezett:

2019. március 13.

Elfogadva:

2019. április 4.

Az elmúlt években több daganattípusban jelentős terápiás előnyt lehetett kimutatni immunterápiával. Az emlőrák nem tartozik az immunogén tumorok közé, mégis az eddigi eredmények alapján az immunterápiáknak szerepe lehet a kezelésben, szélesíti majd a terápiás lehetőségeket, és több szempontból átalakítja a klinikus gondolkodását. A legfontosabb változás a szemléletben, hogy a terápia célpontja nem a betegség, hanem a gazdaszervezet. A gazdaszervezet immunrendszere és a daganat között lejátszódó folyamatok jobb megértése ad alkalmat a terápiás beavatkozásra, melynek célja ebben az esetben a tumorelles immunfolyamatok (re)aktiválása. A jelen összefoglaló célja, hogy a klinikus számára röviden összegezze a daganatellenes immunitás alapjait, a rendelkezésre álló klinikai eredményeket és a főbb terápiás lehetőségeket ezen a téren. *Magy Onkol* 63:225-231, 2019

Kulcsszavak: emlődaganat, immunogenicitás, immunellenőrzőpont-gátlás, adaptív immunitás

In recent years, a number of tumor types have shown significant therapeutic benefit with immunotherapy. Breast cancer has not been regarded traditionally as a typical immunogenic tumor, however, based on results so far, immunotherapy may play a role in the therapy. The most important change in attitude is that the target of therapy is not the disease but the host. A better understanding of the host's immune system and the process between the tumor and host provides an opportunity for therapeutic intervention, in this case (re-)activating anti-tumor immune processes. The purpose of this summary is to briefly summarize for clinicians the basics of anti-tumor immunity process, the available clinical results and the major therapeutic options in this field.

*Rubovszky G, Múzes G. Immunotherapy possibilities and results in breast cancer. *Magy Onkol* 63:225-231, 2019*

Keywords: breast neoplasms, immunogenicity, immune checkpoint inhibitors, adaptive immunity

BEVEZETÉS

Az emlőrák nők körében világszerte a leggyakoribb malignus daganattípus; a nyugati társadalmakban átlagosan minden nyolcadik nőben kialakul. Túlélés tekintetében a magyarországi statisztikák a gazdaságilag fejlettebb társadalmaknál kedvezőtlenebb képet mutatnak. Míg az USA-ban a mortalitási arány – évente és 100 000 nőre vetítve – 20,9 (1), addig hazánkban ez a szám magasabb, hozzávetőleg 40 (2, R. G. számítása). Az életkilátások javítására több lehetőség is adódik, így a szűrőprogramok, a minél korábbi diagnózis elősegítése, a nem gyógyszeres, lokális terápiák (mint metasztázisbesezés, sztereotaxiás sugárkezelés) fejlődése, valamint a gyógyszeres kezelés fejlesztése. A szisztémás terápia a célzott kezelések területén indult gyors fejlődésnek. A célzott terápia megvalósulhat kis molekulatömegű vegyületekkel vagy antitestekkel (3). A célzott terápiák új területét jelenti az immunfolyamatok befolyásolása daganatellenes hatás elérése érdekében. Számos célzott kezelésnek (mint a trastuzumab által kiváltott ADCC-reakció), sőt a kemoterápiáknak is lehet tumorelles immunológiai hatása.

Napjainkban az immunonkológia a daganatellenes kezelések innovatív megközelítése azzal a koncepcióval, hogy a komplex immunválasz befolyásolását helyezi a rák elleni hatékony küzdelem fókuszába. A daganat-immunterápia főbb módoszatai a tumorspecifikus monoklonális antitestek, az immunstimuláns citokinek, az adoptív sejtttranszfer (T-sejt-kezelés), a tumorsejt-vakcináció, onkolitikus vírusok alkalmazása, valamint a T-sejt-aktivációt szabályozó ún. immunellenőrző (immune checkpoint) molekulák befolyásolása (4).

Az emlődaganat meglehetősen heterogén kór állapot. Többféle osztályozása létezik, melyek hisztológiai fenotípusos jellemzők, DNS- vagy RNS-szintű genetikai vagy fehérjeszintű jellegzetességek alapján csoportosítják a betegségeket. A felosztást nehezíti, hogy a heterogenitás nemcsak adott daganat tekintetében, de a metasztázisok szintjén, és magán a tumorgócon belül is megmutatkozhat (5). A gyakorlatban legszélesebb körben használt osztályozás a daganatsejtek proliferációs aktivitását, hormonreceptor- (ösztrógen, progesteron) és HER2-státuszát veszi figyelembe (1. táblázat). Míg

Rövidítések:

ADCC: antitestfüggő sejt közvetített citotoxicitás, **DC:** dendritikus sejt, **DFS:** betegségmentes túlélés, **dMMR:** DNS-javítás elégtelensége (mismatch repair deficiency), **ER:** ösztrogénreceptor, **G(M)-CSF:** granulocita (monocita) kolóniastimuláló faktor, **HR:** hormonreceptor, **ICI:** immunellenőrző-pont-gátló (immune checkpoint inhibitor), **IFN:** interferon, **IHC:** immunhisztokémia, **IL:** interleukin, **MDSC:** mieloid eredetű szuppresszor sejt, **MSI-H:** mikroszatellita-instabil, **NK-sejt:** természetes ölösejt, **NKT-sejt:** természetes ölö T-sejt, **OS:** teljes túlélés, **PARP:** poli-(ADP-ribóz)-polimeráz, **pCR:** patológiai teljes válasz, **PFS:** progressziómentes túlélés, **TGF:** transzformáló növekedési faktor, **TIL:** tumorinfiltráló limfocita, **TMB:** tumor mutációs terhelés, **TN:** tripla-negatív, **TNF:** tumornekrozis-faktor, **Treg:** regulátor T-sejt, **VEGF:** vaszkuláris endoteliális növekedési faktor

1. TÁBLÁZAT. A hisztopatológiai és molekuláris patológiai módszerekkel megkülönböztetett főbb alcsoportok

Hisztopatológia	Molekuláris patológia
HR-pozitív és HER2-negatív, alacsony proliferáció	luminális A típus
HR-pozitív (HER2 mindegy), magas proliferáció	luminális B típus
HR-negatív és HER2-pozitív	HER2-domináns típus
HR-negatív és HER2-negatív (tripla-negatív)	bazális típus

A két csoportosítás mintegy 80%-ban fedi egymást, a hasonló alcsoportok azonos sorokban szerepelnek. HR: hormonreceptor (ösztrógen- és progesteronreceptor)

a hormonreceptor-pozitív és HER2-pozitív tumorok esetében rendelkezésre állnak célzott kezelések, addig az ún. tripla-negatív daganatoknál jelenleg a kemoterápia az elfogadott gyógyszeres alternatíva. A daganatok egy kisebb hányadában van lehetőség célzott kezelésre (PARP-gátlók BRCA-mutáció esetén). Az immunterápia azonban reménykeltő új távlatokat nyithat. A jelen közlemény a daganatos betegségekben szerepet játszó alapvető immunfolyamatokról, és főként az emlődaganatban alkalmazott kezelési eredményekről, lehetőségekről kíván ismertetést adni.

TUMORGENEZIS ÉS AZ IMMUNRENDSZER

Rákos megbetegedésben a malignus klonális sejtpopuláció kialakulását alapjaiban a szomatikus sejtekben felhalmozódó genetikai változások (mutációk, kromoszomális eltérések) és epigenetikai módosulások teremtik meg. A normális sejtek transzformálódását számos noxa (karcinogének, sugárzás, vírusinfekciók, idült gyulladás stb.) kiválthatja, párhuzamosan az intrinzik tumorsuppressziós mechanizmusok (pl. apoptózis, hibajavítás, szenescencia) elégtelenségével. A daganatsejteket a genom instabilitása mellett autonóm proliferációs készség, gátolt differenciálódás, az apoptózis elkerülése, az immortalizáció képessége, invázió és érújdonképződés jellemzi. A malignus transzformálódás további lényegi történései a főként mikrokörnyezet-függő gyulladás és a gazdaszervezet protektív immunválaszának elkerülése/blokkolása (6, 7).

A szervezet homeosztázisának fenntartásában az immunrendszer alapvető funkciója a saját és a nem saját (megváltozott saját vagy idegen) struktúrák felismerése és megkülönböztetése, az egyéni antigénintegritás védelme. Immunológiai megközelítésből a tumorgenezis dinamikus, a gazdaszervezet és a tumor kölcsönhatásán alapuló többlépcsős folyamat (ún. „immunoediting”), mely során a tumor maga is folyamatosan hat az immunválaszra (8). Az intakt immunrendszer – bizonyos határig – képes a malignus sejtek felismerésére és eliminálására. Az immunfelügyelet („immunosurveillance”) a natív (NK-, NKT-sejtek, makrofágok,

dendritikus sejtek) és adaptív immunitás (CD4⁺ Th1, CD8⁺ citotoxikus T-limfociták) effektor sejtjei által, különböző mechanizmusok révén közvetített extrinzik tumorszuppresszió jelensége. E folyamatban számos szolubilis elem (pl. IFN- γ , IFN- α , TNF- α , IL-12, ill. NKG2D, Fas/FasL, TRAIL, perforin) is részt vesz. Ugyanakkor gyakori, hogy az elimináció nem teljes körű, és a kevésbé immunogén, rezisztens tumorsejtek – akár éveket, évtizedeket – szunnyadó („dormant”) állapotban perzisztálnak (9). Egyensúlyi állapot („ekvilibrum”) jön létre a szervezet védekező válasza és a tumor progressziója között: az (adaptív) immunrendszer még ellenőrzés alatt tartja a daganat növekedését. A tumor azonban progrediálhat, amennyiben a nem immunogén (antigén/MHC I expresszió hiányos) tumorsejtvariánsok szelektálódásával azok felismerése zavart szenved, ill. a protektív immunválaszt a daganatsejtek – együttesen a mikrokörnyezet elemeivel – aktívan gátolni képesek („menekülés, immune subversion”) (10). A tumorelles immunitás blokkolása egyebek között sejtes elemek (pl. MDSC, M2 makrofágok, FOXP3⁺ regulátor T-sejtek), immunellenőrző pontok (mint az effektor T-sejtek aktivációját gátló receptorok, pl. CTLA-4/CD152, PD-1/CD279, LAG3, TIM-3), valamint szekretált immunoszuppresszív molekulák (pl. IL-10, IL-6, IL-8, TGF- β , VEGF) révén valósul meg (11).

AZ EMLŐDAGANAT IMMUNOGENITÁSA

Vannak ismert immunogén daganatok, mint a malignus melanóma vagy a vesesejtes karcinóma, ugyanakkor az emlődaganat nem kifejezetten immunogén. Összefüggést találtak az immunogenitás és a mutációk gyakorisága között. A jelenséget azzal magyarázzák, hogy a gyakori mutációkkal kísért daganatokban nagyobb valószínűséggel alakulnak ki immunreakcióra vezető neoantigének. Alexandrov és munkacsoportja bizonyította, hogy melanómában, tüdő- és húgyhólyagdaganatban észlelhető a legtöbb szomatikus mutáció (12). A mutációs terhelés kimutatására szolgál a tumor mutációs teher (TMB), mely egymillió bázispárra vonatkoztatva a nem szinonim – valószínűleg fehérjeszintű változást is okozó, tehát nem minden szomatikus – mutációk számát veszi figyelembe (mut/MB). Magasnak számít, ha ez az érték >17. Emlődaganatban általában 5 alatti (13). A magasabb TMB rossz prognosztikus faktor, ám az immunkezelés nagyobb hatékonyságát vetíti előre (14, 15).

A nem szinonim mutációk közül hozzávetőleg minden tizedik által kódolt fehérjéből lesz neoantigén, és kb. minden ötödik neoantigén immunogén természetű (16). Molekuláris diagnosztikai módszerekkel ma már igazolható, ha a daganatban immunogén neoantigén van jelen. Assadipour közölt esete alapján 72 nem szinonim mutációból egy bizonyult immunogénnek. A mutáció mind a 16 vizsgált metasztázisban jelen volt, egyúttal a neoantigéneket felismerő CD4⁺ tumorinfiltráló limfocitákat (TIL) is sikeresen izolálták (17). Ez a lehetőség új fejezetet nyithat az adaptív immunterápiák terén. A neoantigénekkal kapcsolatban érdemes megjegyezni,

hogy azok tumorspecifikusak (TSA), míg számos tumorantigén – kisebb gyakorisággal – az egészséges szervezetben is előfordul (tumorasszociált antigén, TAA). Az utóbbira példa több differenciációs antigén (pl. CD19, CD20), túlexpresszált molekula (EGFR, HER2), az ún. rák-here antigének (MAGE, NY-ESO) és onkofetális tumorantigének (mint CEA, PSA), melyek közül valamennyi kezelési célpont lehet.

A hagyományos onkológiai kezelések a daganatot célozzák („target the tumor”), és kevésbé veszik figyelembe a gazdaszervezetet, azon belül is a daganat mikrokörnyezetét. Az immunkezelés a gazdaszervezet immunrendszerét aktivizálja a betegséggel (tumor) szemben („target the host”). A szemléltetést alapvetően a tumorinfiltráló limfociták szerepének felismerése jelentette. Tripla-negatív (TN) és HER2-pozitív (HER2+) emlődaganatok esetében kifejezettebb a TIL jelenléte, mint a hormonreceptor-pozitív, de HER2-negatív (ER+/HER2-) tumoroknál (18). Ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy a tumorinfiltráló limfociták között nemcsak citotoxikus CD8⁺, de szuppresszor funkciójú T-limfociták (Treg) is gyakrabban fordulnak elő. A TIL jelenléte és mértéke kedvező prognosztikai jel, mely összefüggés a TN daganatokban a legkifejezettebb (19–22), kevésbé jellemző a HER2+ tumorokra, és nem kimutatható a HR-pozitív formában (23). Prediktív szerepe is van, előre jelezheti a kezelés hatékonyságát, elsősorban TN és HER2-pozitív tumorok tekintetében (19, 23). Ugyanakkor a Treg-túlsúly ronthatja a prognózist (24). A TIL jellemzésére egyes génexpressziós vizsgálatok szolgálnak: amerikai kutatók a különböző TIL-ek jelenlétét és aktivitását jellemző expressziós mintázatokat (ún. metagéneket) állapítottak meg. A nagyobb (immun) metagén értékekhez kedvezőbb prognózis társult, és a neoadjuváns kemoterápiát követően is magasabb volt a komplett remissziós arány (25). Egy másik vizsgálatban a mutációs teher és az immunmetagén-expresszió kapcsolatát vizsgálták kifejezetten TN emlődaganatban. A mutációs teher és a neoantigének száma között korrelációt találtak, de az immunmetagén (és hasonlóan a TIL) negatívan korrelált a mutációk számával (26). Az erősen immuninfiltrált daganatokban a klonális heterogenitás mértéke is kisebb volt, ami arra utal, hogy e TN tumorokban eredményes volt az immunfelügyelet, és sok klón kiszelektálódott. A fenti tudományos eredmények alapján elsősorban a TN daganatokat tartják immunogén tumoroknak. Az eddig közölt vizsgálatok is főleg ezt a betegcsoportot célozták meg, ez azonban nem jelenti azt, hogy a jövőben ne lehetne várni az immunkezelés hatékonyságát más emlődaganat-alcsoportban is.

KLINIKAI EREDMÉNYEK

Immunellenőrzőpont-gátlók

(immune checkpoint inhibitor, ICI)

A melanómában és más tumorokban hatékony CTLA-4-gátlók emlődaganatban önmagukban csak minimális hatékonyságot mutattak (16). A PD-1/PD-L1 gátlókkal ígéretesebb eredmények születtek, így fázis I-es vizsgálatokban monoterápiában alkalmazva 5–20%-ban tapasztaltak terápiás választ, és

2. TÁBLÁZAT. PD-1/PD-L1 gátlóval végzett klinikai vizsgálatok eredményei

Vizsgálat neve (referencia)	Fázis	Gyógyszer neve	Betegek	Eredmény
KEYNOTE-012 [27]	Ib	pembrolizumab	27 PD-L1-pozitív TNBC	ORR: 18,5% 1 CR, 4 PR, 7 SD
GO27831 [28]	I	atezolizumab	91 PD-L1-pozitív TNBC	ORR: 12%
JAVELIN [29]	Ib	avelumab	168, melyből 58 TNBC (medián 3 megelőző terápiás vonal)	ORR: 3% (TNBC: 5,2%) PD-L1+: 16,7% (TNBC: 22,2%) PD-L1-: 1,6% (TNBC: 3,6%)
KEYNOTE-086 [30, 31]	II	pembrolizumab	170 előkezelt TNBC (Cohort A) (ebből PD-L1+: 61,8%) 84 előkezeletlen, PD-L1+ TNBC (Cohort B)	ORR: 5,3% (PD-L1+: 5,7%) mPFS: 2 hó, mOS: 9 hó ORR: 21,4%, DCR: 23,4% mPFS: 2,1 hó, mOS: 18 hó
GP28328 [32]	Ib	atezolizumab + nab-paklitaxel	33 TNBC (0-2 előző terápia)	ORR: 39,4% 1. vonal: 54%, 2. vonal: 30%
ENHANCE1/ KEYNOTE-150 [33]	Ib/II	pembrolizumab+ eribulin	107 TNBC	ORR: 29% 1. vonal: 29%, 2-3. vonal: 22% PD-L1+: 30,6% PD-L1-: 22,4%
TOPACIO/ KEYNOTE-162 [34]	I/II	niraparib + pembrolizumab	54 TNBC	ORR: 29% BRCA-mutáns: 67% PD-L1+: 33% PD-L1-: 15%

TNBC: tripla-negatív emlőrák, ORR: válaszadási arány, CR: komplett remisszió, PR: parciális remisszió, SD: stabil betegség, DCR: betegségkontroll-arány, mPFS: medián progressziómentes túlélés, mOS: medián teljes túlélés

a kemoterápiával való kombináció is előnyösebbnek tűnt (2. táblázat). Az eredmények értékelésénél azonban figyelembe kell venni, hogy e korai vizsgálatokba többnyire már előkezelt betegeket vontak be.

Bár a PD-L1-pozitív betegek között általában magasabb volt a válaszadás, az eddigi eredmények alapján mégsem tartják egyértelműnek az összefüggést a tumor PD-L1-expressziója és a kezelés hatékonysága között. Ugyanakkor a tumorinfiltráló limfociták aránya és az immunsejteken detektált PD-L1-expresszió potenciális prediktív biomarkerként szolgálhat (29). A KEYNOTE-086 vizsgálatban magasabb TIL-érték mellett gyakoribb volt a remisszió, az előkezelt csoportban 2%-ról 6%-ra, az előkezeletlen csoportban 9%-ról 39%-ra emelkedett (35). A JAVELIN vizsgálatban a daganatsejteken mért PD-L1-szint nem, viszont az immunsejteken mért expresszió összefüggést mutatott a remissziós rátával (29). A PD-1/PD-L1 gátló kezelés tekintetében a tumor mutációs arány (TMB), valamint a DNS-javítás elégtelensége (mismatch repair deficiency, dMMR) is prediktív értékű lehet (36). Ez utóbbit gyakran mikroszatellita-instabilitás (MSI-H) kíséri. Pembrolizumab-monoterápia során öt MSI-H/dMMR beteg kezelési eredménye áll rendelkezésre. Az összesen 149 betegnél az objektív válaszarány 39,6% volt. A hatékonyság érdemben nem különbözött a többséget alkotó kolorektális és egyéb daganatok (pl. emlődaganat) viszonylatában (37).

Az egyetlen, közölt eredményű fázis III-as vizsgálat az IMpassion130 (38). Metasztatizáló TN emlődaganatban első vonalú kezelést vizsgáltak *de novo* vagy az adjuváns kezelés után legalább egy évvel relabáló formákban. Összesen 902 beteget randomizáltak atezolizumab + nab-paklitaxel kombinációra, ill. nab-paklitaxel-monoterápiára. A teljes és a PD-L1-pozitív populációban a progressziómentes (PFS) és a teljes túlélés (OS) egyaránt elsődleges végpontnak minősült. A vizsgálat pozitív eredménnyel zárult: a PFS a kombinált karon egyaránt hosszabb volt a teljes (7,2 és 5,5 hónap, $P=0,002$) és a PD-L1+ csoportban (7,5 és 5,0 hónap, $P<0,001$). Az OS tekintetében, bár statisztikailag nem szignifikáns mértékben, a kombinált kezelés szintén előnyösebbnek mutatkozott (teljes populáció: 21,3 és 17,6 hónap, $P=0,08$, PD-L1+ populáció: 25 és 15,5 hónap). Az amerikai gyógyszerügyi hatóság (FDA) törzskönyvezte az atezolizumabot nab-paklitaxellel kombinációban PD-L1-pozitív, tripla-negatív, lokálisan előrehaladott és áttétes emlődaganatban.

Szintén a közelmúltban ismertették a fázis II-es Gepar-Nuevo vizsgálat eredményét. A német neoadjuváns vizsgálatban az elsődleges végpont a pCR-arány volt. A 174 TN emlődaganatos beteg neoadjuváns kemoterápiát kapott (nab-paklitaxel és dózisdenz epirubicin-ciklofoszfamid), magában vagy durvalumabbal kiegészítve. A pCR-arányt magasabbnak találták a kombinált karon (44,2% és 53,4%), ám ez

a különbség nem volt szignifikáns [39]. Korábban hasonlóan ígéretes korai eredményekről számoltak be neoadjuváns pembrolizumabbal: a pCR-arány 20% volt a kemoterápiás és 60% a kombinációs karon [40].

Napjainkban is több fázis II-es és III-as vizsgálat van folyamatban, melyekkel összefüggésben nemcsak metasztatizáló betegségben, de műtét előtt (neoadjuváns; KEYNOTE-522, NeoTRIPaPDL1, IMpassion031) és után is (adjuváns; A-BRAVE) vizsgálják a PD-1/PD-L1 gátlók szerepét. Bár a legtöbb klinikai vizsgálatban tripla-negatív emlődaganatos betegeket értékelnek, egyéb alcsoportok vizsgálatai is zajlanak.

Az immunellenőrzőpont-gátló (ICI) terápia hatékonyabb immunreaktív emlődaganatban. Amennyiben a nem reaktív („cold” vagy „immune desert”) daganatok immunreaktívá változtathatók, valószínűleg az ICI-kezelés még hatékonyabbá válhat. Ezzel kapcsolatban az ICI-terápia előtt alkalmazott radio/kemoterápia vagy a lokális vakcináció is hatékony megoldást jelenthet. Az előkezelésre példa a fázis II-es TONIC vizsgálat, ahol az áttétes TN emlődaganatos páciensek maximum 3 megelőző terápiát kaphattak [41]. Öt alcsoportot képeztek aszerint, hogy a nivolumabterápia bevezetése előtti két hétben a betegek sugárkezelést (3×8 Gy), doxorubicint (15 mg hetente), ciklofoszfamidot (napi 50 mg) vagy ciszplatint (40 mg/m² hetente) kaptak, ill. nem részesültek kezelésben. A válaszadás a teljes betegpopulációban 20% volt, míg az egyes alcsoportokban az indukciós terápia alapján különbözött: irradiáció 8% (1/12), doxorubicin 35% (6/17), ciklofoszfamid 8% (1/12), ciszplatint 23% (3/13), ill. nivolumab-monoterápia 17% (2/12).

A PD-1/PD-L1 gátlókat ugyancsak az immunogenitás fokozásának reményében kombinálják PARP-inhibitorokkal. A fázis I/II-es TOPACIO/KEYNOTE 162 vizsgálatba 54 TN emlődaganatos beteget vontak be [34]. A niraparib és pembrolizumab kombinációja mellett 29%-os válaszarányt észleltek. Jelenleg is zajló klinikai vizsgálatokban a PD-1/PD-L1 gátlókat más immunmodulátorokkal, ICI-célpontú készítményekkel (OX40, ICOS, LAG3, TIM-3, CD137) is társítják, sőt a kombinált immunkezelés hatékonyságát kemoterápiával együtt adva (három kombinációban) is tanulmányozzák.

Antitest-gyógyszer konjugátumok

Bár az antitest-gyógyszer konjugátumok szigorúan véve nem tartoznak az immunterápiák csoportjába, ám hatásukban szintén jelentős szerephez jut az immunrendszer aktiválása. Mivel több új ígéretes szer került piacra, erre a területre is érdemes kitérni. Az emlődaganatban használt antitest-kemoterápia konjugátumra jó példa a TDM1, melynek hatása és terápiás szerepe közismert. A glembatumumab vedotin (anti-gpNMB antitest + monometil-aurisztatin E/MMAE) szintén konjugált készítmény. A szer 124 terápiaeresztens, gpNMB-expresszálo (gpNMB >5%) beteg bevonásával lefolytatott fázis II-es vizsgálatban általában nem volt hatékonyabb, mint a kemoterápia (ORR: 12% mindkét vizsgálati karon), de egyes alcsoportokban azért észleltek különbségeket. Így

a gpNMB-túlexpresszálo daganatformáknál (gpNMB >25%) és TN betegcsoportban magasabb volt a válaszadás: 30%, ill. 18% [42].

Egyéb készítményekkel csak fázis I-es vizsgálati eredmények állnak rendelkezésre. Ilyen a sacituzumab givitecan (IMMU-132), ahol a 110, többszörösen előkezelte TN emlődaganatos beteg 34%-ában alakult ki remisszió [43]. A ladiratuzumab vedotin (anti-LIV-1+MMAE) esetében 63 TN emlődaganatos betegben az arány 25% volt [44]. Ugyan az antitest-gyógyszer konjugátumok hatása csak részben immunológiai hátterű, de ICI-terápiával együtt hatásuk kifejezettebbé válhat, mely új kombinációkra ad elméleti lehetőséget.

Vakcináció

A vakcináció során a specifikus tumorelles immunválasz terápiás hatását használják ki, melyet a daganatra jellemző antigén vált ki. Számatlan tumorasszociált antigént (mint HER2, szialil-TN-KLH, MUC1, telomeráz, survivin, mammaglobin, mutáns p53) alkalmaztak már ilyen célzattal. Ugyancsak folynak kísérletek daganatsejt-lizátummal (pl. GVAX sejtalapú vakcina). A próbálkozások során általában igazolták az immunreakció erősödését (pl. effektor CD8⁺ T-sejtszám és -aktivitás növekedése), amit azonban nem igazán kísért klinikai hatékonyság. Kezdeti biztató eredmények után (pl. HER2, szialil-TN-KLH alapú vakcinák) a fázis III-as vizsgálatok egyelőre negatív eredménnyel zárultak [45]. Példaként említhető a szintetikus előállított nelipepimut-S (E75) (eredetileg a HER2-ből izolált peptid), melyet GM-CSF-fel kombinálva alkalmaznak (NeuVax®). A bármilyen mértékben HER2-t expresszálo daganatok esetében történt adjuváns fázis I/II-es vizsgálatok eredménye után a gyengén HER2-pozitív (immunhisztokémiával HER2 + és ++) daganatok körében folytatott fázis III-as tanulmányokat a köztes analízis eredménye alapján – hatástalanságra hivatkozva – leállították. Ugyanakkor a készítményt tovább vizsgálják, aktuálisan trasztuzumabbal kombinálva (NCT01570036, NCT02297698). Az egyik ilyen study korai eredménye alapján ez a kombináció – nem várt módon – éppen a tripla-negatív betegcsoportban bizonyult hatékonyknak [46].

A legújabb vizsgálatokban már döntően kombinációkat használnak, így a vakcináció mellett ellenőrzőpont-gátlót (PD-1/PD-L1 gátló), Treg-gátlót (ciklofoszfamid, anti-CD25 daklizumab) vagy mieloid gyulladást gátló szert (CSF1R- és PI3K-gamma-blokád) adnak [16]. Lehetséges továbbá a vakcináció kiegészítése egyéb daganatellenes kezelési módokkal (mint trasztuzumab, kemoterápia). Példa erre egy biztató eredményű randomizált fázis II-es vizsgálat az MD Anderson intézetből [47]: metasztatikus emlődaganatos betegek PANVAC (poxvírus-alapú tumorvakcina) és docetaxel kombinációs kezelésben (25 beteg) vagy docetaxel-monoterápiában (23 beteg) részesültek. A PFS tekintetében nem szignifikáns előnyt észleltek a kombinációs protokoll javára (7,9 hónap vs. 3,9 hónap, P=0,09).

Adoptív immunterápia

Az adoptív immunterápia során nem előre gyártott készítményt használnak, hanem a betegből nyert biológiai minta feldolgozásával, manipulálásával jutnak egyéni terápiás eszközhöz (*in vitro* tumorantigénekké aktivált immunkompetens sejtek). Hatásuk elsősorban hematológiai malignitásokban bizonyított, de már szolid daganatokban is akadnak előremutató eredmények. Bár a készítmények alapja antigénprezentáló sejt (APC) vagy NK-sejt is lehet, a legtöbb adat mégis a T-sejt-alapú terápiákról érhető el.

Song és munkatársai 232 metasztatikus emlődaganatos beteg adatát dolgozták fel, akik kemoterápia során részesültek adoptív immunkezelésben [48]. A kemoterápiás ciklus 5. napján perifériás mononukleáris vérsejt (PBMC) mobilizálást végeztek G-CSF-fel, majd az aferezissel nyert mintát *in vitro* tenyésztették együttes IL-4/GM-CSF/TNF- α stimulációval. A készítményt (dendritikus sejt, citokinindukált killer sejt, azaz DC-CIK) minden ciklus 12., 15. és 17. napján alkalmazták. A túlélési adatok nem voltak kimagaslóak (a legjobb kimenetelű alcsoportban 36 hónap). Megállapították, hogy a Treg-szint változása az eredményt jelentősen befolyásolta. Az adoptív terápia módszerét metaanalízis formájában is vizsgálták. Huszonhét klinikai vizsgálatban kezelt összesen 633 beteg adatait dolgozták fel, amiből 7 vizsgálatba csak emlődaganatos betegeket vontak be. A DC-CIK kezelés szignifikáns túlélési előnyt mutatott a csak DC- vagy csak CIK-kezelésben részesülő daganatos betegekkel szemben. Kritikaként említhető azonban, hogy ez az előny csak az első évben volt szignifikáns, az emlődaganatos csoportot külön nem elemezték, ill. kontrollcsoportot sem szerepeltettek. Kizárólag egykarú vizsgálatok eredményeit hasonlították össze [49]. Lin és munkatársai közelmúltban megjelent publikációjukban 368 metasztatikus emlődaganatos beteget vizsgáltak, akiket 2003–2013 között kezeltek, és akiket 2 csoportba osztottak (kemoterápiát követő DC-CIK kezelés vs. csak kemoterápiában részesülők), és adataikat prospektíven elemezték [50]. A főbb beválasztási kritériumok a következők voltak: HR-negatív vagy hormoninszenzitív daganat, viscerális áttét, legalább egy hónapja befejezett kemoterápia, ill. Karnofsky-index >70. Az 5 éves DFS (42% vs. 30%) és az 5 éves OS (44% vs. 29%) egyaránt szignifikánsan előnyösebb volt az immunterápiás csoportban ($P < 0,01$). Hasonló elrendezésben,

de nagy dózisu kemoterápiával kombinált DC-CIK kezelésről is közöltek már korai fázisú pozitív beszámolót [51].

Másrészt kemoterápia-refrakter, HR+ metasztatikus emlőrákos beteg szomatikus génmutációk által kódolt fehérjét (neopeitóp) felismerő autológ T-sejt-terápiájáról is vannak kedvező adatok [52].

Az adoptív immunterápia másik, igen korszerű formája a kiméra antigénreceptor- (CAR) T-sejt kezelés. Ebben az esetben a betegből kinyert T-limfocitákat változtatják meg és teszik azokat az adott tumorról szemben specifikusan aktívvá a T-sejt-receptor (TCR) mesterséges átalakításával. A CAR gént virális vektor segítségével juttatják a T-sejtbe. A CAR-T-kezelés hatékonyságát fázis I-es vizsgálat keretében jelenleg is vizsgálják TN emlőrákos betegekben [53].

ÖSSZEFOGLALÁS

Az emlőrák nem kifejezetten immunogén daganat. Ennek ellenére a PD-1- és PD-L1-gátló készítmények hatásságot mutatnak, különösen a betegség egyes alcsoportjaiban. Jobban reagálnak a tripla-negatív emlődaganatok, és bár a PD-L1 szerepe nem egyértelmű, ha kimutatható, a kezelés eredményesebb lehet. Az ICI-kezelések kombinálhatók, így egyéb ICI-terápiával, célzott kezeléssel és kemoterápiával egyaránt. A PD-L1-gátló és a kemoterápia sikeres kombinációjáról már napvilágot látott pozitív vizsgálati eredmény, újabb lökést adva a klinikai fejlesztésnek. Természetesen az ideális gyógyszer-kombináció és az ideális biomarkerek által meghatározott betegszelekció kimunkálása még a jövő feladata. Másrészt elmondható, hogy az ICI-kezelés az első olyan terápia, melyet daganathisztológiai típustól és kiindulási szervtől függetlenül törzskönyveztek biomarker által megszabott kezelésre (MSI-H/dMMR). Bármilyen daganatban kimutatják a DNS-hibajavító mechanizmusok ilyen hibáját (tipikus példa vastagbél-daganatban a Lynch-szindróma), ellenőrzőpont-gátló kezelésre van lehetőség. Bár a legszélesebb körű klinikai fejlesztés kétségtelenül az ellenőrzőpont-gátló kezelésekre összpontosul, a vakcináció és az adoptív immunterápia korai eredményei is biztatóak. Az adoptív immunkezelésről elmondható, hogy jelentős technikai és tudásbeli felkészültséget igényel, igen költséges, de a (heterogén) emlődaganatok kezelésében jelentős továbblépésre adhat reményt.

IRODALOM

1. www.seer.cancer.gov
2. Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
3. Definition of targeted therapy – NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/targeted-therapy>
4. Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *J Cancer* 9:1773–1781, 2018
5. Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med (Lausanne)* 4:227, 2017
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646–674, 2011
7. Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30:1073–1081, 2009
8. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331:1565–1570, 2011
9. Muzes G, Sipos F. Metastatic cell dormancy and re-activation: an overview on series of molecular events critical for cancer relapse. *Anticancer Agents Med Chem* 17:472–482, 2017
10. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol* 6:715–727, 2006
11. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 541:321–330, 2017

12. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415–421, 2013
13. <https://www.carislifeosciences.com/cmi-overview/tumor-mutation-al-burden-tmb/>
14. <https://medicalxpress.com/news/2017-12-tumor-mutations-equals-higher-success.html>
15. Budczies J, Bockmayr M, Denkert C, et al. Classical pathology and mutational load of breast cancer – integration of two worlds. *J Pathol Clin Res* 20:225–238, 2015
16. Vonderheide RH, Domchek SM, Clark AS. Immunotherapy for breast cancer: what are we missing? *Clin Cancer Res* 23:2640–2646, 2017
17. Assadipour Y, Zacharakis N, Crystal JS, et al. Characterization of an immunogenic mutation in a patient with metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 23:4347–4353, 2017
18. 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* 2:1354–1360, 2016
19. 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* 31:860–867, 2013
20. Liu S, Lachapelle J, Leung S, et al. CD8⁺ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res* 14:R48, 2012
21. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 32:2959–2966, 2014
22. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 37:559–569, 2019
23. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 19:40–50, 2018
24. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer* 4:59, 2016
25. Thomasa A, Routh ED, Pullikuth A, et al. Tumor mutational burden is a determinant of immune-mediated survival in breast cancer. *Oncoimmunology* 30:e1490854, 2018
26. Karn T, Jiang T, Hatzis C, et al. Association between genomic metrics and immune infiltration in triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol* 3:1707–1711, 2017
27. Nanda R, Specht J, Dees C, et al. KEYNOTE-012: Long-lasting responses in a phase Ib study of pembrolizumab for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Cancer Res* 77(4 Suppl):Abstr P6-10-03, 2017
28. Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase 1 study. *JAMA Oncol* 5:74–82, 2019
29. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat* 167:671–686, 2018
30. Adams S, Schmid P, Rugo HS, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 30:397–404, 2019
31. Adams S, Loi S, Toppmeyer D et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 30:405–411, 2019
32. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: a phase 1b clinical trial. *JAMA Oncol* 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5152
33. Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani V, et al. Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 78(4 Suppl):Abstr PD6-13, 2018
34. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg LS, et al. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 36(15 suppl):1011, 2018
35. Loi S, Adams S, Schmid P, et al. Relationship between tumor infiltrating lymphocyte (TIL) levels and response to pembrolizumab (pembro) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Results from KEYNOTE-086. *Ann Oncol* 28 (Suppl 5):608, 2017
36. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409–413, 2017
37. <https://www.keytruda.com/msi-h/clinical-trials/>
38. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 379:2108–2121, 2018
39. Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. Randomized phase II neoadjuvant study (GeparNuevo) to investigate the addition of durvalumab to a taxane anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 36(15 suppl):104, 2018
40. Nanda R, Liu MC, Yau C, et al. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. *J Clin Oncol* 35(15 suppl):506, 2017
41. Kok M, Voorwerk L, Horlings H, et al. Adaptive phase II randomized trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer (TON-IC trial): Final response data stage I and first translational data. *J Clin Oncol* 36(15 suppl):1012, 2018
42. Yardley DA, Weaver R, Melisko ME, et al. EMERGE: a randomized phase II study of the antibody-drug conjugate glembatumumab vedotin in advanced glycoprotein NMB-expressing breast cancer. *J Clin Oncol* 33:1609–1619, 2015
43. Bardia A, Vahdat LT, Diamond J, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate, as 3rd-line therapeutic option for patients with relapsed/refractory metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): efficacy results. *Cancer Res* 78(4 Suppl):Abstr GS1-07, 2018
44. Modi S, Puszta L, Forero A, et al. Phase 1 study of the antibody-drug conjugate SGN-LIV1A in patients with heavily pretreated triple-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res* 78(4 Suppl):Abstr PD3-14, 2018
45. 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* 25:1735–1742, 2014
46. Clifton GT, Kemp Bohan PM, Hale DF, et al. Subgroups analysis of a multicenter, prospective, randomized, blinded phase 2b trial of trastuzumab + nelipepimut-S (NeuVax) vs trastuzumab for prevention of recurrence in breast cancer patients. *Cancer Res* 79(4 Suppl):Abstr P2-09-01, 2019
47. Heery CR, Ibrahim N, Arlen PM, et al. Docetaxel alone or in combination with a therapeutic cancer vaccine (PANVAC) in patients with metastatic breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 1:1087–1095, 2015
48. Song Q, Ren J, Zhou X et al. Circulating CD8⁺CD28⁻ suppressor T cells tied to poorer prognosis among metastatic breast cancer patients receiving adoptive T-cell therapy: A cohort study. *Cytotherapy* 20:126–133, 2018
49. Wang ZX, Cao JX, Wang M. Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cytotherapy* 16:934–945, 2014
50. Lin M, Liang S, Jiang F, et al. 2003–2013, a valuable study: Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in stage IV breast cancer. *Immunol Lett* 183:37–43, 2017
51. Ren J, Di L, Song G, et al. Selections of appropriate regimen of high-dose chemotherapy combined with adoptive cellular therapy with dendritic and cytokine-induced killer cells improved progression-free and overall survival in patients with metastatic breast cancer: reargument of such contentious therapeutic preferences. *Clin Transl Oncol* 15:780–788, 2013
52. Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med* 24:724–730, 2018
53. Specht JM, Lee SM, Turtle C, et al. A phase I study of adoptive immunotherapy for ROR1⁺ advanced triple negative breast cancer (TNBC) with defined subsets of autologous T cells expressing a ROR1-specific chimeric antigen receptor (ROR1-CAR). *Cancer Res* 79(4 Suppl):Abstr P2-09-13, 2019