

Új immunterápiás lehetőségek az emlőrák kezelésében

PUSZTAI LAJOS¹, LADÁNYI ANDREA², SZÉKELY BORBÁLA³, DANK MAGDOLNA⁴

¹Breast Medical Oncology, Yale Cancer Center, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA; Országos Onkológiai Intézet, ²Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, ³„B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály; ⁴Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Lajos Pusztai, Yale Cancer Center, Breast Medical Oncology, Yale School of Medicine, 333 Cedar Street, PO Box 208032, New Haven, CT 06520-8032, USA. Tel.: (00-1) 203-737-8309; Fax: (00-1) 203-785-5792; E-mail: lajos.pusztai@yale.edu

Közlésre érkezett:

2015. december 18.

Elfogadva:

2015. december 19.

A hisztopatológusok már évtizedekkel ezelőtt felismerték a különféle infiltráló limfocitapopulációk prognosztikai értékét emlőrákban. E megfigyeléseket megerősítették az immunhisztokémiai és génexpressziósprofil-vizsgálatok, melyek a nagyobb kemoterápiás érzékenység és a nagyfokú limfoid infiltráció kapcsolatát tárták fel neoadjuváns kemoterápiával kezelt korai stádiumú emlőrákban. Ezek, valamint számos további preklinikai vizsgálat eredményei alátámasztják a hipotézist, miszerint a tumor elleni lokális immunválasz képes legalább részben kontrollálni a daganatnövekedést és közvetíteni a kemoterápia tumorelles hatását. A közelmúltig azonban nem volt közvetlen klinikai bizonyíték arra, hogy a daganat elleni immunválasz fokozása klinikai haszonnal járhat emlőrákos betegekben. A klinikailag hatásos immunellenőrzőpont-gátlók újabb keletű kifejlesztése tette lehetővé a lokális tumorelles immunválasz erősítésének terápiás tesztelését. Két, egyedüli anti-PD-1 (MK-3475, pembrolizumab), illetve anti-PD-L1 (MPDL3280A, atezolizumab) ellenanyagot alkalmazó fázis I-es klinikai vizsgálat közel 20%-os tumorválaszarányt mutatott többszörösen előkezelte, áttétes tripla-negatív emlőrákos esetekben. Igen figyelemreméltó a kapott klinikai válaszok hosszú időtartama. Több betegnél is a betegségkontroll egy évet megközelítő vagy még hosszabb volt, amihez hasonlóan ebben a betegcsoportban a kemoterápiás kezelésmódokkal még nem figyeltek meg. Jelenleg nagyszámú klinikai vizsgálat van folyamatban az említett, valamint azokhoz hasonló gyógyszerekkel korai stádiumú és metasztatikus emlőrákos betegekben. Magyar Onkológia 60:34-40, 2016

Kulcsszavak: emlőrák, immunterápia, immunellenőrző pont, immunmarker, immunellenőrzés

The prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer has long been recognized by histopathologists. These observations were reaffirmed by recent immunohistochemistry and gene expression profiling studies that also revealed an association between greater chemotherapy sensitivity and extensive lymphocytic infiltration in early stage breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. These results suggest that local anti-tumor immune response can at least partially control cancer growth and may mediate the antitumor effects of chemotherapy. However, until recently, there was no direct clinical evidence to demonstrate that enhancing anti-tumor immune response could lead to clinical benefit in breast cancer patients. The recent development of clinically effective immune checkpoint inhibitors made it possible to test the therapeutic impact of augmenting the local anti-tumor immune response. Two Phase I clinical trials using single agent anti-PD-1 (MK-3475, pembrolizumab) and anti-PD-L1 (MPDL3280A, atezolizumab) antibodies demonstrated close to 20% tumor response rates in heavily pre-treated, metastatic, triple negative breast cancers. The most remarkable feature of the responses was their long duration. Several patients had disease control close to a year, or longer, which has not previously been seen with chemotherapy regimens in this patient population. A large number of clinical trials are currently underway with these and similar drugs in the neoadjuvant, adjuvant and metastatic settings to define the role of this new treatment modality in breast cancer.

Pusztai L, Ladányi A, Székely B, Dank M. Immunotherapy opportunities in breast cancer. Hungarian Oncology 60:34-40, 2016

Keywords: breast cancer, immunotherapy, immune checkpoints, immune markers, immune surveillance

BEVEZETÉS

Az immunológiai mikrokörnyezet prognosztikus és prediktív szerepe emlőrákban

Az emlőrák mikrokörnyezetében az immunsejtek jelenlétének összefüggését a betegség kedvező kimenetelével már régen felismerték (1). Újabban az is világossá vált, hogy a limfociták infiltráció mértéke és annak prognosztikai szerepe a molekuláris altípus szerint különböző lehet. Az immunsejtek infiltrációja a legnagyobb mértékű a tripla-negatív emlőrákokban (TNBC), melyeket a HER2-pozitív és a magas proliferációs aktivitású ösztrogénreceptor- (ER) pozitív altípusok követnek. Az immunsejtes infiltráció a low-grade, luminalis A típusú, ER-pozitív daganatokban a legkevésbé nyilvánvaló.

TNBC-ben az – akár a tumorinfiltráló limfociták (TIL) száma, akár különféle immungénmintázatok alapján meghatározott – immunsejtes infiltráció magas szintje hosszú túlélést jósol szisztémás adjuváns kezelésben nem részesülő betegekben is, ami tisztán prognosztikus funkcióra utal (2, 3). Emellett több neoadjuváns (preoperatív) kemoterápiás vizsgálatban szignifikánsan magasabb patológiai komplett válasz (pCR) arányt igazoltak az immunsejtben gazdag TNBC-ben az immunsejtben szegény daganatokhoz viszonyítva, ami arra utal, hogy az immunsejtek mennyisége előrejelzi a kemoterápiás választ (4–7). Nem meglepő módon, adjuváns kemoterápiában részesülő TNBC-s betegekben a TIL-szám a daganatmentes túlélés erős prediktorának bizonyult; a TIL-szám minden 10%-os növekedése a távoli kiújulás kockázatának 18%-os csökkenésével járt (8, 9). A diagnóziskor a TNBC-k megközelítően 5–15%-a a limfocita-predomináns csoportba sorolható, melyet – változó módon – a limfocitáknak vagy $\geq 50\%$ -os, vagy $\geq 60\%$ -os részarányként definiálnak a tumorstrómában. Egy másik 15–20%-ban nincs limfociták infiltráció, míg az esetek többsége (65–80%) alacsony vagy közepes mennyiségű immunsejtet tartalmaz (9, 10). Mind a stromális limfociták (melyek a tumorsejtekkel való közvetlen kapcsolat nélkül a strómában helyezkednek el), mind az intratumorális limfociták (amelyek a tumorsejtek közé vegyülve velük közvetlen kapcsolatban állnak) hasonló prognosztikus és prediktív információt nyújtanak, de a stromális TIL-ek nagyobb számban fordulnak elő, ezért a mennyiségük meghatározása megbízhatóbb (11). A neoadjuváns kemoterápia utáni reziduális TNBC daganatban a limfocitátúlsúly (a stromális sejtek $\geq 60\%$ -a) az esetek kb. 10%-ában figyelhető meg, és szintén kiváló túléléssel jár még olyan betegekben is, akiknél magas rizikóra utaló patológiai tényezők (pl. pozitív nyirokcsomók, > 2 cm-es reziduális tumor) figyelhetők meg (12).

HER2-pozitív emlőrákban a TIL és az immungénmintázatok jelenléte szintén jobb prognózishoz társulnak, szisztémás adjuváns terápiával vagy anélkül kezelt betegekben (13). Hasonlóan a TNBC-hez, minden 10%-nyi TIL-növekedés az áttétek kialakulásának szignifikáns csökkenésével járt adjuváns kemoterápiát és trastuzumabot egyidejűleg kapó betegekben (14). Ezt az összefüggést a NeoALTTO vizsgálat

megerősítette, az N9831 trial azonban nem (15). Az antigénprezentáló sejteken megjelenő kostimulációs molekula, a CD40 jelátviteli útvonalában érintett gének expressziója HER2-pozitív esetekben a trastuzumabot tartalmazó neoadjuváns kemoterápiával elért pCR nagyobb valószínűségével társult (16). A TIL-szám ezzel szemben nem mutatott lineáris összefüggést a pCR-rel a NeoALTTO és a NeoSphere vizsgálatokban, míg a közepes mennyiségű TIL-lel jellemezhető esetekben a HER2 receptort célzó kezelések szignifikáns túlélési előnyt eredményeztek (15, 17). A NeoSphere ugyanakkor az immunrendszer és a klinikai válasz komplexebb kölcsönhatását igazolta a monoklonális antitestek jelenlétében. Ez a vizsgálat egy kombinált trastuzumab-pertuzumab kart is magában foglalt kemoterápia nélkül. Több immungén és metagén magas expressziója kapcsolatot mutatott a magasabb pCR-aránnyal, míg a PD-L1 mRNS-expressziója és az MHC I-metagének a rezisztenciával függtek össze (17).

Kevesebb tanulmány foglalkozott az immunsejtek prognosztikus és prediktív értékével ER-pozitív emlőrákokban. A rendelkezésre álló szakirodalom azonban arra utal, hogy alacsony rizikójú ER-pozitív esetekben nincs látható prognosztikus szerepük, míg a magas proliferációs aktivitású ER-pozitív daganatokban az immunsejtek jelenléte jobb prognózist jelez (18).

Összegezve, a szakirodalom igen egybecsengően az emlőrák mikrokörnyezetében található immunsejtek és a túlélés kapcsolatát mutatja. Ez az összefüggés különösen erős a TNBC és a HER2-pozitív esetekben, de a magas rizikójú ER-pozitív daganatokban is megfigyelhető, felvetve annak a lehetőségét, hogy az immunsejtek közvetítik a megfigyelt kedvező klinikai hatást.

A lokális immunrendszer emlőrákban

A közelmúltban több kitűnő összefoglalót közöltek az immun- és gyulladáscsökkentő sejtek pro- és antitumor hatásáról (19–21). Most csak e komplex és dinamikus rendszer legjellemzőbb vonásait összegezzük. A daganatok többféle immunsejttípusot tartalmaznak. Emlőrákban a legnagyobb arányban a T-limfociták vannak jelen (az immunsejtek 70–80%-a), melyeket gyakoriságban a B-sejtek (10–20%), makrofágok (5–10%), természetes öltő- (natural killer, NK) sejtek (<5%) és antigénprezentáló dendritikus sejtek követnek (10). E legfontosabb sejttípusok mindegyike további funkcionális altípusokra bontható (pl. CD8⁺ effektor T-sejtek, CD4⁺ helper T-sejtek és CD4⁺ regulátor T-sejtek), melyek különböző aktivációs állapotban lehetnek (pl. naiv, aktivált, memória T-sejtek). A sejtek összetett rendszert képeznek, melyet az immunaktiváló és -gátló funkciók közti dinamikus átmenet jellemez. A különböző funkciójú immunsejtek együttes jelenléte jellemzi az immunológiai mikrokörnyezetet, ami megmagyarázza az immun-génexpressziós mintázatok erős korrelációját (5, 17). A különféle immungének koexpressziója több, látszólag paradox összefüggést magyaráz. A PD-1 (programmed death 1) és PD-L1 (programmed death ligand

1) – mindkettő a helyi immunválasz negatív szabályozója – nagymértékű expressziója például hosszabb teljes túléléssel és magasabb pCR-aránnyal mutatott összefüggést TNBC-ben [22, 23]. A CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) – a PD-1/PD-L1-hez hasonló, alternatív immunellenőrzőpont-mechanizmus – fokozott expressziója a PD-L1 kifejeződésével egyező mértékben összefüggött az anti-PD-L1 terápia kedvező hatásával nem-kissejtes tüdőrákban [24]. Az immungénmarkerek és a TIL-szám közti erős korreláció ugyanakkor korlátozza az immunmarker-expressziókat a TIL-meghatározáshoz hozzáadott prediktív és prognosztikus értékét [5, 7]. A központi kérdés, mely továbbra is válassza vár, hogy milyen biológiai mechanizmus áll a különböző emlőrákokban megfigyelt eltérő immunsejt-infiltrációs szint és immunológiai kontroll hátterében.

Preklinikai kísérletek eredményei és betegmintákon végzett korrelatív megfigyelések arra utalnak, hogy a legtöbb emlőrák kivált valamilyen szintű immunválaszt. Az immun-szerkesztési (immunoediting) hipotézis szerint a lokális immunválasznak kettős szerepe van a tumorprogresszióban. Egyrészt gátolja a tumornövekedést immunközvetített sejthalál révén, mely egyes daganatok teljes eliminálásához is vezethet (mielőtt detektálhatóvá válnának), míg más esetekben lelassult növekedést vagy stagnálást eredményez. Másrészt viszont elősegíti a daganatprogressziót az immunellenőrzést túlélő tumorsejtek szelekciója révén, valamint gyulladáshoz vezető környezeti létrehozásával, mely megkönnyíti a tumornövekedést [25]. E hipotézis fontos folyamata, hogy még az elszabadulás (escape) fázis során is, amikor a daganatok klinikailag detektálhatóak, bizonyos fokú immunkontroll megmarad, mely magyarázhatja az immunsejtben gazdag tumorok esetében megfigyelt kedvezőbb prognózist.

Egy másik, a preklinikai modelleken végzett kísérletek alapján felmerülő koncepció, hogy a kemoterápiára és trastuzumabkezelésre adott tumorválaszt befolyásolja és részben közvetíti a gazdaszervezet immunrendszere [26]. A sejtek kemoterápia – különösen doxorubicin és ciklofoszfamid – által kiváltott sérülése citotoxikus immunreakciót idézhet elő, mely hozzájárul a klinikai válaszhoz. A kemoterápia szomatikus mutációkat is indukál, ami új antigének kialakulását eredményezi, melyek immunválaszt válthatnak ki. A kemoterápia – gyógyszer- és dózisfüggő módon – közvetett módon, az immun-suppresszív szabályozó sejtek (pl. mieloid eredetű szuppresszor-sejtek, FOXP3⁺ regulátor T-sejtek) gátlása útján is stimulálhatja a tumorelles immuneffektorokat [27, 28]. E preklinikai megfigyelésekkel összhangban a TIL-ek elemzése sorozatos, az emlő primer tumorából végzett biopsziákban a neoadjuváns kemoterápia során azt találták, hogy a limfociták infiltráció kialakulása a kezelés korai szakaszában korrelál a terápiás válasszal [29]. A klinikailag hatásos immunellenőrzőpont-gátló gyógyszerek kifejlesztése lehetőséget nyújt a lokális tumorelles immunválasz fokozásának terápiás tesztelésére.

A LÁTHATÁRON

Immunológiai biomarkerek

A legtöbb vizsgálatban a TIL-ek és az immungénmintázatok prognosztikus és prediktív értéke a szövettani grade-től, tumormérettől vagy a nyirokcsomóstátustól függetlennek bizonyult, azaz az immunmarkerek képesek a meglévő prognosztikai modellek előrejelző pontosságát növelni [2–6]. Továbbá, a stromális TIL-szám meghatározásának reprodukálhatósága magas; a limfocitapredomináns kategóriában a patológusok közti egyetértés jó és mérsékelt között változott (Cohen κ : 0,60–0,90), míg a szemikvantitatív TIL-értékelés következetessége kiváló volt (korrelációs koefficiens: 0,97) [4]. Ezek az eredmények hasonlóak más, széles körben elfogadott paraméterek, mint például a szövettani osztályozás vagy hormonreceptor-meghatározás esetén kapottakhoz, és jobb, mint a vizsgálok közti egyezés a Ki-67 értékelésénél. A közelmúltban jelent meg egy nemzetközi irányelv a TIL-értékelés standardizálására, mely előkészíti a terepet a prognosztikai paraméternek a rutin patológiai leletezésbe való bevezetésére [11]. Nem végeztek még olyan vizsgálatot azonban, mely az immungénmintázatok vagy a TIL-számot a már meglévő prognosztikai modellekbe próbálta volna beilleszteni, mint az Adjuvant Online, a Nottingham Prognostic Index, a 21-Gene Recurrence Score vagy a Risk of Recurrence (ROR) pontszám, annak érdekében, hogy a prognosztikus pontosságot tovább növeljék.

Az immunológiai paraméterek az immunterápiára adott válasz megjósolására is ígéretes jelöltek. Egyszerűsítve, feltételezhető, hogy az immunterápia a közepes TIL-számú daganatokban lesz a leghatásosabb, minthogy a limfocita-predomináns emlőrákok prognózisa amúgy is kiváló, a limfociták nem tartalmazó tumorok ellen viszont nem alakul ki immunválasz, amit fokozni lehetne. E hipotézis érvényességét folyamatban levő klinikai vizsgálatok fogják tesztelni emlőrákban. A terápiás anti-PD-1 és anti-PD-L1 ellenanyagok – a melanoma, tüdő-, fej-nyaki és hólyagrakok esetén elért figyelemre méltó és tartós válasz eredményeképp – az egyik legizgalmasabb új terápiás lehetőséget képviselik [30]. A PD-1 több különböző sejttípuson kifejeződik, pl. CD4- és CD8-pozitív T-sejteken, B-limfocitákon, NK- és regulátor T-sejteken, így feltehetően korlátozott az értéke biomarkerként. A legtöbb vizsgálat a PD-L1-re összpontosított, mint a PD-1/PD-L1-et célzó terápiák potenciális válaszmárkerére. Emlőrákban a PD-L1 fehérje kifejeződése (pl. >1% immunhisztokémiai pozitív sejt) az esetek 20–30%-ában detektálható, elsősorban TNBC-ben [7, 31–33], míg PD-L1 mRNS-expresszió az emlőtumorok lényegesen nagyobb hányadában azonosítható [16, 22, 23, 32, 33]. A PD-L1 fehérje- és mRNS-szint közti korreláció mérsékelt (Spearman-féle rangkorrelációs együttható: 0,15–0,17) [33]. Más daganattípusokban, amelyeknél több klinikai tapasztalattal rendelkezünk, mint az emlőrák esetében, statisztikailag szignifikáns kapcsolat látható a PD-L1-expresszió és az immunellenőrzőpont-terápia klinikai haszna között. Terápiás válasz és klinikai haszon azonban e vizsgálatok mindegyikében

1. TÁBLÁZAT. Folyamatban levő, emlőrákos betegeket bevonó immunterápiás klinikai vizsgálatok

VIZSGÁLATI FÁZIS	KEZELÉS TÍPUSA	EMLŐRÁK-ALTÍPUS	IMMUNTERÁPIA	KLINIKAI VIZSGÁLAT
I	metasztatikus	összes	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02303366
I/II	metasztatikus	HER2+	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02129556
I/II	metasztatikus	TNBC	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02513472
II	metasztatikus	TNBC	nivolumab	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02499367
II	metasztatikus	HER2-	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02411656
II	metasztatikus	TNBC	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02447003
II	metasztatikus	ER+	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02395627
II	metasztatikus	TNBC ER+/HER2-	durvalumab, tremelimumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02536794
II	metasztatikus	összes	tremelimumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02563925
II	metasztatikus	összes	ipilimumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00083278
III	metasztatikus	TNBC	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555657
III	metasztatikus	TNBC	atezolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02425891
I	metasztatikus	TNBC ER+/HER2-	nivolumab, ipilimumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453620
I	metasztatikus	TNBC ER+/HER2-	nivolumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02309177
I/II	metasztatikus	TNBC	pembrolizumab, INCB024360 (IDO-inhibitor)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02178722
I/II	metasztatikus	TNBC	nivolumab +/- ipilimumab	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01928394
I/II	metasztatikus	TNBC	pembrolizumab, PLX3397 (anti-CSF1R)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452424
I/II	metasztatikus	összes	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02331251
I/II	metasztatikus	HER2+	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02318901
I/II	metasztatikus	TNBC	atezolizumab, varlilumab (CD27-agonista)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02543645
I/II	metasztatikus	TNBC/HER2+	durvalumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02403271
I/II	metasztatikus	TNBC	PDR001	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02404441
II	metasztatikus	TNBC	tremelimumab, durvalumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02527434
II	metasztatikus	TNBC	atezolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02478099
I/II	neoadjuváns	TNBC	durvalumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02489448
II	neoadjuváns	TNBC	atezolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02530489
I	neoadjuváns	TNBC	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02622074
I	metasztatikus	összes	pembrolizumab, p53MVA vakcina	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02395627
II	metasztatikus	összes	pembrolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01174121
I	metasztatikus	HER2+	atezolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02605915

Az adatok a <https://clinicaltrials.gov/>-ról származnak, hozzáférés: 2015. december 17.

a PD-L1-negatív esetekben is kimutatható [24]. A pembrolizumab, egy PD-1 elleni antitest jelenleg az FDA által elfogadásra került olyan áttétes, nem-kissejtes tüdőrákok (NSCLC) kezelésére, melyek kifejezik a PD-L1-et egy társított (companion) diagnosztikus immunhisztokémiai teszt szerint (IHC 22C3 pharmDx, Dako North America). Érdekes módon egy másik anti-PD-1 ellenanyagot, a nivolumabot szintén jóváhagyta az FDA a tüdő metasztatikus laphámrákjának kezelésére, azonban társított diagnosztikus teszt követelménye nélkül. A terápiás indikáció FDA általi, újabb keletű kiterjesztése NSCLC-re (beleértve a nem laphámrákos daganatokat is) azonban támogatja egy kiegészítő diagnosztikus teszt (IHC 28-8 pharmDx, szintén a Dako North America terméke, de különbözik az IHC 22C3-tól) használatát a kezelés céljára történő betegszelekció segítésére. A teszt „kiegészítő” („complementary”), nem „társított” („companion”) diagnosztikum, mivel alkalmazása nem kötelező a nivolumab adása előtt. Fontos megemlíteni, hogy a PD-L1 nagyrészt nem a tumorsejteken, hanem stromális sejteken jelenik meg, ezért túlegyszerűsítésnek tűnik a gyakran idézett magyarázat, miszerint a tumorsejtek PD-L1-expressziója az immunválasz elkerülésének egyik fő mechanizmusa.

Jelenleg nincs nyilvános információ a PD-L1-expresszió prediktív értékéről az emlőrák immunellenőrzőpont-terápiájában. Mindkét fázis I-es vizsgálat azonban, mely klinikai eredményeket közölt, megkövetelte a PD-L1-expressziót beválasztási kritériumként.

Korai eredmények az emlőrák immunterápiájával

Jelenleg két, áttétes TNBC-ben immunellenőrzőpont-gátlók egyedüli ágensként mutatott aktivitását tesztelő fázis I-es klinikai vizsgálat eredményei elérhetők. Egy további fázis I-es trial az ER-pozitív metasztatikus emlőrákos betegeknek exemestane-nal kombinációban adott tremelimumab (anti-CTLA-4 ellenanyag) eredményeit közölte. Ez utóbbi vizsgálatba 26 beteget vontak be, akik közül 11-nél (42%) észleltek több mint 12 hétig tartó betegségstabilizációt [34].

A KEYNOTE-012 vizsgálat (NCT01848834) 32 betegen (medián életkor: 50 év) értékelt az anti-PD-1 ellenanyag pembrolizumab (10 mg/ttkg kéthetente) biztonságosságát és hatásosságát immunhisztokémiai >1% PD-L1-pozitivitást mutató metasztatikus TNBC-ben (a 22C3 ellenanyagot használva az immunhisztokémiához). 111 beteget szűrték PD-L1-expresszióra, és 59%-uknak volt PD-L1-pozitív tumora. A mellékhatások főként 1-2-es fokozatúak voltak; leggyakrabban ízületi fájdalom, fáradtság, izomfájdalom és hányinger fordult elő. A kezelés hatékonysága szempontjából értékelhető 27 betegen a teljes tumorválaszarány 18,5% volt, a válaszig eltelt medián időtartam 18 hét; a válasz medián időtartamát a 2014-es San Antonio Breast Cancer Symposiumon tartott prezentáció időpontjáig nem érték el [35].

A második fázis I-es vizsgálat (NCT01375842) a PD-L1 elleni antitest atezolizumab (MPDL3280A) hatásosságát és biztonságosságát tesztelte TNBC-s betegekben, akiknek a daganata $\geq 5\%$ -os PD-L1-pozitivitást mutatott (az SP142

ellenanyagot használva az immunhisztokémiához) [36]. A PD-L1-expresszióra szűrt betegek 69%-a bizonyult pozitívnak. Három dózist értékelték, 15 mg/ttkg, 20 mg/ttkg, illetve 1200 mg fix dózist. A hatásosság szempontjából 21 beteg eredménye volt értékelhető; 19%-os objektív válaszarányt tapasztaltak, a 24 hetes progressziómentes túlélés aránya 27% volt. A toxicitásra nézve 54 beteg adatait tudták értékelni; a mellékhatások többsége grade 2-es vagy alacsonyabb fokozatú volt, azonban 11%-ban grade 3-as vagy súlyosabb mellékhatás is előfordult. Összességében ezek a válaszarányok hasonlóak az áttétes TNBC másod- vagy harmadvonalon adott kemoterápiás kezelése esetén megfigyelt eredményekhez, azonban sokkal tartósabbnak tűnnek. Az eredmények hasonlóak a fej-nyaki, gyomor- és hólyagrákban immunellenőrzőpont-gátlókkal elért válaszarányokhoz, azonban némileg alacsonyabbak, mint a melanoma és NSCLC esetén megfigyeltek. Ezen ígéretes kezdeti eredményeknek köszönhetően több mint 30 folyamatban levő klinikai vizsgálat értékeli emlőrákban ezt a gyógyszercsoportot különböző klinikai vonalakban (1. táblázat). A klinikai vizsgálatokat végzőknek az elkövetkező években meg kell tanulniuk, hogyan integrálják optimális módon az immunterápiákat a meglévő kezelésmó-

2. TÁBLÁZAT. A jelenleg klinikai tesztelés alatt álló immunterápiás szerek az emlőrák kezelésében

NÉV	SZINONIMÁK	CÉL-MOLEKULA
ipilimumab	MDX-010, MDX-011	CTLA-4
tremelimumab	CP-675206, ticilimumab	CTLA-4
nivolumab	BMS-936558, MDX1106, ONO-4538	PD-1
pembrolizumab	MK-3475, SCH-900475, lambrolizumab	PD-1
MEDI0680	AMP-514	PD-1
PDR001		PD-1
durvalumab	MEDI4736	PD-L1
atezolizumab	MPDL3280A	PD-L1
anti-LAG-3	BMS-986016	LAG-3
MEDI6383		OX40
MEDI6469		OX40
urelumab	BMS-663513, anti-4-1BB	CD137
lirilumab	BMS-986015, IPH-2102, anti-KIR	KIR
INCB024360 (IDO-gátló)		IDO1
MEDI9447		CD73
p53MVA vakcina		p53

dok közé. Jó okunk van hinni abban, hogy több szinergikus kombináció fog felmerülni kemoterápiával, besugárással, HER2 receptor elleni és más biológiai/célzott terápiákkal.

Újabb immunterápiás stratégiák

Sok erőfeszítés történik a hatásos immunterápiák reper-toárjának a CTLA-4 és a PD-1/PD-L1 tengelyen túlmutató szélesítésére (2. táblázat). Tesztelnek egyéb, az immunsejtek aktivitását gátló molekulák (pl. TIM-3, LAG-3) elleni antagonistáknak (37). Vizsgálják immunstimulátor szignálokat (CD137, OX40, CD40, CD27) célzó agonista antitesteket is (38). Az NK-sejtek és a monociták fontos tevékenysége az ellenanyag-közvetített sejtes citotoxicitás. Az NK-sejtek fő gátló szignálja az ún. killer inhibitor receptorokon (KIR) keresztül érvényesül, mely a ráksejtek HLA-antigénjeihez (humán leukocita antigén) kötődik. A KIR-antagonista ellenanyag liriumabot, mely fokozhatja az NK-sejtek aktivitását, jelenleg tesztelik más immunterápiákkal kombinációban (39). Sok tumorsejt és tumorinfiltráló immunsejt túlexpresszálja az indolamin 2,3-dioxigenáz 1-et (IDO1), mely a triptofán aminosav kinureninné történő lebontását végzi, ami a tumorellenes sejt-közvetített immunválasz gátlásához vezet. Az IDO1 kifejeződése fontos lokális immunuszuppressziós mechanizmusként merült fel, mely lehetővé teszi a tumorsejtek számára az immunválasz elkerülését. Az IDO1 kismolekulás inhibitorai is klinikai kipróbálás alatt állnak (40).

A bispecifikus ellenanyagok olyan géntervezett molekulák, melyek egyik karja tumorasszociált antigént (pl. CEA, HER2, EpCAM) céloz, míg a másik kar a T-sejt-receptor CD3 komponenséhez kötődik a T-sejteken, azokat aktiválva (41). Egy másik kreatív megközelítés kiméra antigénreceptorok (CAR) *ex vivo* beillesztését foglalja magában rákos betegekből nyert T-limfocitákba. A kiméra antigénreceptor tumorantigénekhez (pl. HER2, cMET, CEA vagy mesothelin) való kötődésre tervezik (42). Sok ilyen új immunterápiás stratégia klinikai alkalmazhatóságát igazolták, és várjuk a szolid tumorokon mutatott klinikai eredményeket. Az immunológiai célpontú, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú gyógyszerek széles spektruma szerteágazó lehetőségeket nyújt ezek kombinálására is a jövőbeli vizsgálatokban, a terápiák hatásosságának növelése reményével.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az immunellenőrzőpont-gátlók új, hatékony kezelésmódként kerültek előtérbe melanómában – mind a metasztatikus betegség esetén, mind adjuváns kezelésként –, valamint NSCLC-ben. A klinikai vizsgálatok a legtöbb szolid tumorban, így TNBC-ben is jelentős terápiás hatást igazoltak. A korai eredmények pozitív hatása miatt nagyszámú klinikai vizsgálat van folyamatban az immunterápia klinikai szerepének meghatározására emlőrákban.

IRODALOM

- Hamlin IM. Possible host resistance in carcinoma of the breast: a histological study. *Br J Cancer* 22:383–394, 1968
- Iwamoto T, Bianchini G, Booser D, et al. Gene pathways associated with prognosis and chemotherapy sensitivity in molecular subtypes of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 103:264–272, 2011
- Rody A, Karn T, Liedtke C, et al. A clinically relevant gene signature in triple negative and basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res* 13:R97, 2011
- Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 28:105–113, 2010
- Denkert C, Von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 33:983–991, 2015
- Ono M, Tsuda H, Shimizu C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 132:793–805, 2012
- Wimberly H, Brown J, Schalper K, et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res* 3:326–332, 2015
- 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
- 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
- Ruffell B, Au A, Rugo HS, et al. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:2796–2801, 2012
- 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* 26:259–271, 2015
- Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol* 25:611–618, 2014
- Perez EA, Thompson EA, Ballman KV, et al. Genomic analysis reveals that immune function genes are strongly linked to clinical outcome in the North Central Cancer Treatment Group n9831 Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol* 33:701–708, 2015
- 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* 25:1544–1550, 2014
- Salgado R, Denkert C, Campbell C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab. A secondary analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol* 1:448–455, 2015
- Esteva FJ, Wang J, Lin F, et al. CD40 signaling predicts response to preoperative trastuzumab and concomitant paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide in HER-2-overexpressing breast cancer. *Breast Cancer Res* 9:R87, 2007
- Bianchini G, Pusztai L, Pienkowski T, et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the Neosphere trial. *Ann Oncol* 26:2429–2436, 2015
- Bianchini G, Qi Y, Hugo AR, et al. Molecular anatomy of breast cancer stroma and its prognostic value in ER-positive and -negative cancers. *J Clin Oncol* 28:4316–4323, 2010
- Andre F, Dieci MV, Dubsy P, et al. Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res* 19:28–33, 2013

20. Gingras I, Azim HA, Ignatiadis M, Sotiriou C. Immunology and breast cancer: toward a new way of understanding breast cancer and developing novel therapeutic strategies. *Clin Adv Hematol Oncol* 13:372–382, 2015
21. Karn T, Puzsai L, Rody A, et al. The influence of host factors on the prognosis of breast cancer: stroma and immune cell components as cancer biomarkers. *Curr Cancer Drug Targets* 15:652–664, 2015
22. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget* 6:5449–5464, 2015
23. Schalper K, Velcheti V, Carvajal D, et al. In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 20:2773–2782, 2014
24. Herbst RS, Soria JC, Kowanzet M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515:563–567, 2014
25. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331:1565–1570, 2011
26. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat Rev Clin Oncol* 8:151–160, 2011
27. Vincent J, Mignot G, Chalmin F, et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res* 70:3052–3061, 2010
28. Roselli M, Cereda V, di Bari MG, et al. Effects of conventional therapeutic interventions on the number and function of regulatory T cells. *Oncoimmunology* 2:e27025, 2013
29. Demaria S, Volm MD, Shapiro RL, et al. Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 7:3025–3030, 2001
30. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 27:450–461, 2015
31. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2:361–370, 2014
32. Hatem S, Farah K, Scott A. PD-L1 expression is increased in a subset of basal type breast cancer cells. *PLoS One* 9:e88557, 2014
33. Ali HR, Glont SE, Blows FM, et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol* 26:1488–1493, 2015
34. 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* 16:3485–3494, 2010
35. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 75(9 Suppl):abstr S1-09, 2015
36. Emens LA, Braiteh FS, Cassier P, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res* 75(15 Suppl):abstr 2859, 2015
37. Ngiew SF, Teng, MW, Smyth MJ. Prospects for TIM3-targeted antitumor immunotherapy. *Cancer Res* 71:6567–6571, 2011
38. Melero I, Grimaldi AM, Perez-Gracia JL, Ascierto PA. Clinical development of immunostimulatory monoclonal antibodies and opportunities for combination. *Clin Cancer Res* 19:997–1008, 2013
39. Kohrt HE, Thielens A, Marabelle A, et al. Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibodies. *Blood* 123:678–686, 2014
40. Mautino MR, Link CJ, Vahanian NN, et al. Synergistic antitumor effects of combinatorial immune checkpoint inhibition with anti-PD-1/PD-L1 antibodies and the IDO pathway inhibitors NLG-919 and indoximod in the context of active immunotherapy. *Cancer Res* 74(19 Suppl):5023, 2014
41. Shuptrine CW, Weiner LM. Bifunctional antibodies: preclinical and clinical applications. In: *Advances in Tumor Immunology and Immunotherapy*. Springer, New York 2014, pp. 183–211
42. Kershaw MH, Westwood JA, Darcy PK. Gene-engineered T cells for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 13:525–541, 2013

FELHÍVÁS

Tájékoztatjuk Önöket, hogy a **Magyar Onkológusok Társasága®**, mely **közhasznú civil szervezet**, jogosult az SZJA 1%-ának befogadására, amennyiben javára ilyen felajánlás történik.

Kérjük, hogy adója 1%-ával támogassa Társaságunkat, ezzel is elősegítve az általunk kítűzött célok megvalósítását, melyek: egészségmegőrzés, betegségmegelőzés, gyógyító, egészségügyi rehabilitációs tevékenység, tudományos tevékenység, kutatás, ismeretterjesztés.



Dr. Mangel László
a MOT® elnöke

Szakmai és tudományos tevékenységünkkel hozzájárulunk a rosszindulatú daganatos betegségek kezelésével, megelőzésével, kimutatásával és kezelésével kapcsolatos ismeretek gyarapításához és azok elterjesztéséhez.

Segítségüket megköszönjük, a támogatás felhasználásáról – az előírásoknak megfelelően – nyilvános tájékoztatást, elszámolást adunk.

Adószámunk, melyre a támogatást várjuk:
19000479-2-43

Dr. Ágoston Péter
a MOT® főtitkára

Dr. Vincze Borbála
a MOT® kincstárnoka

Budapest, 2016. február 22.