

Stefan Stefanovic

Dr. med.

Die prognostische Bedeutung von disseminierten Tumorzellen im Rahmen einer immunmodulatorischen Bisphosphonattherapie beim primären Mammakarzinom

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Domschke

Das Mammakarzinom ist schon sehr früh keine lokal begrenzte Läsion, die allein operativ und strahlentherapeutisch suffizient behandelt werden kann, sondern eine Systemerkrankung. Mikrometastasen, die in prämetastatischen Nischen bereits vor der Primäroperation im Mikromilieu des Knochenmarks bestehen, können tumordormant persistieren und erst Jahre oder Jahrzehnte später zum metastatischen Progress führen. Es ist bekannt, dass maligne Zellen, wie beispielsweise Mammakarzinomzellen durch das körpereigene Immunsystem erkannt werden können, was einen positiv prädiktiven Faktor bezüglich der Überlebenschancen darstellt.

Im humanen Mammakarzinom korreliert die Präsenz der tumorinfiltrierenden Lymphozyten, darunter primär von Th1 und zytotoxischen Subtypen, mit Ausbleiben der metastatischen Invasion und verbesserter klinischer Prognose im Sinne von Gesamtüberleben und signifikant höheren pathologischen Complete-Response-Raten bei Patientinnen, insbesondere bei triple-negativen Mammakarzinompatientinnen.

Insbesondere beim Mammakarzinom konnten tumorspezifische Immunantworten nachgewiesen werden, die von persistenten Knochenmarks-T-Gedächtniszellen induziert und aufrechterhalten wurden. Das Knochenmark der Krebspatientinnen ist ein essenzielles sekundäres lymphatisches Organ mit entscheidendem Einfluss auf die Disseminierung der Tumorzellen und tumorspezifische Immunantwort. Im Fokus der ersten Publikation stehen neue Erkenntnisse bezüglich Knochenmark-Primärtumor-Crosstalk, Homing-Prozesse, Entstehung der prämetastatischen Nischen, Tumorzell-dormanz sowie Identifizierung der Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren im Mikromilieu des Knochenmarks der Mammakarzinompatientinnen, die die Basis zur Entwicklung gezielter Therapiestrategien anbieten könnten.

Obwohl die meisten Tumoren immunologisch erkannt werden, werden maligne Mammatumoren aufgrund von tumoralen Immunescape-Mechanismen offensichtlich nicht immunologisch abgestoßen. Dies ist einer der Gründe für die bisher limitierten Erfolge immunologischer Therapien. Regulatorische T-Zellen spielen in der Hemmung autoimmuner Aktivität, jedoch auch für die tumor-induzierte Immuntoleranz, eine entscheidende Rolle.

Ein besseres Verständnis diverser Immunescape-Mechanismen ist die *conditio sine qua non* für erfolgreiche zelluläre bzw. humorale Immuntherapien. Unsere Gruppe hatte in einer Studie mit metastasierten Mammakarzinompatientinnen gezeigt, dass eine metronomische Cyclophosphamid-Gabe über 3 Monate zu einer transienten Reduktion der zirkulierenden Tregs um >40 % und mit einem starken, anhaltenden Anstieg von Mammakarzinom-

spezifischen T-Zellen führt, was signifikant mit einer Stabilisierung der Erkrankung und Gesamtüberleben korrelierte.

Unter Immuntherapien versteht man zwei grundsätzliche Therapiekonzepte: die Vakzinierungsstrategien und die Immunmodulation. Bei aktiven Vakzinierungen wird die Immunantwort durch Antigenpräsentation getriggert und bei passiven Vakzinierungen werden direkt immunologisch wirksame immunkompetente Zellen appliziert. Bei einer Immunmodulation wiederum wird die Balance einer Immunreaktion manipuliert, um eine antigen-gerichtete Immunantwort zu provozieren. In einer adoptiven zellulären Therapiestrategie konnte der Zusammenhang der Immunantwort mit der onkologischen Prognose festgestellt werden, ebenso die Implikation, dass insbesondere die Mammakarzinompatientinnen ohne Knochenmetastasen und mit Ansprechen auf adoptiven T-Zell-Transfer von diesem Therapieansatz profitieren könnten. Weitere Therapiekonzepte die immer stärker in den Fokus translationaler Forschung geraten basieren entweder auf Antikörpertherapien – v.a. mit Checkpoint Inhibitoren oder auf gentechnisch hergestellten chimerischen T-Zellen.

Disseminierte Tumorzellen können im Knochenmark zahlreicher Mammakarzinompatientinnen bei der Erstdiagnose nachgewiesen werden. Disseminierte Tumorzellen sind ein vielversprechender Surrogatmarker der mikrometastatischen Tumorlast (bzw. minimal residual disease). Disseminierte Tumorzellen wurden hochsignifikant als unabhängiger prädiktiver Faktor für schlechte Prognose bezüglich des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens publiziert. Prognostische und klinische Bedeutung der disseminierten Tumorzellen sind eine relevante Frage für die Risikostratifizierung der molekularen Subtypen des Mammakarzinoms.

In der adjuvanten Therapie des primären operablen Mammakarzinoms braucht man wegen diskordanter Ergebnisse aus der Literatur zusätzliche Kriterien, um Kandidatinnen zu identifizieren, die von der Bisphosphonattherapie am ehesten profitieren würden. Die zentrale Frage der zweiten Publikation ist, den Einfluss von disseminierten Tumorzellen auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben zu analysieren und zwar in Abhängigkeit vom tumorbiologischen Immunphänotyp sowie dem klinischen Effekt der Bisphosphonattherapie in diesen spezifischen molekularen Subtypen. Die klinische Konsequenz wäre die Definition neuer Kriterien für die Identifizierung der Kandidatinnen mit nachgewiesenen disseminierten Tumorzellen im Knochenmark, die am ehesten von einer zusätzlichen adjuvanten Therapie (unter anderem Bisphosphonattherapie) profitieren würden.

Die Analyse wurde auf einer großen monozentrischen Kohorte mit 504 Patientinnen durchgeführt, mit medianer Beobachtungszeit von 72 Monaten, methodisch basierend auf Immunzytochemie und Immunhistochemie. Subgruppenanalyse der luminalen Mammakarzinompatientinnen ergab die Abwesenheit disseminierter Tumorzellen im Knochenmark als positiven prognostischen Faktor für krankheitsfreies Überleben. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse beschreiben disseminierte Tumorzellen im Knochenmark als unabhängigen Risikofaktor für krankheitsfreies Überleben, signifikant bei den Luminal-A- und Luminal-B-Patientinnen und demonstrieren Überlebensvorteile für luminale Patientinnen mit disseminierten Tumorzellen, die Bisphosphonate erhalten haben.