

Philipp Scharli
Dr. med.

Immune related gene expression to explore immune escape in primary to metastatic breast cancer transition

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde/ Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Wallwiener

Brustkrebs ist mit etwa 69.000 Neuerkrankungen und 18.000 Todesfällen in Deutschland die häufigste Krebserkrankung und die häufigste krebsassoziierte Todesursache der Frau und damit eine Erkrankung von gesellschaftlicher Tragweite. Früherkennungsprogramme und verbesserte Therapien führen zu sinkender Sterblichkeitsrate, doch gerade für das triple-negative, metastasierte Mammakarzinom sind neue Therapieansätze dringend notwendig.

Mit den Studien Impassion130 und Keynote-355 konnten jeweils klinisch relevante Überlebensvorteile der Checkpointinhibitoren Atezolizumab (Anti-PD-L1) und Pembrolizumab (Anti-PD-1) im fortgeschrittenen triple-negativen Mammakarzinom gezeigt werden, wobei T Zell Infiltration und PD-L1 Status prädiktiv waren. Dieser Überlebensvorteil konnte auch im frühen Krankheitsstadium in der Keynote-522 Studie dargestellt werden. Mit Atezolizumab und Pembrolizumab stehen nun für das frühe und fortgeschrittene triple-negative Mammakarzinom zielgerichtete Therapien zur Verfügung, gegen die jedoch viele Tumoren primäre und sekundäre Resistenz aufweisen. Um die Ursachen primärer und sekundärer Resistenzen aufzuklären und den therapeutischen Nutzen einem größeren Patientenkollektiv zu ermöglichen, ist weitere Forschung nötig, die die Mikroumgebung des primären und metastasierten Mammakarzinoms untersucht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Kohortenstudie durchgeführt, um die Immunantwort auf Grundlage der mRNA Expression relevanter Gene im longitudinalen Verlauf zu untersuchen. Aus zwei Zentren wurden insgesamt 67 Patientinnen eingeschlossen. Neben primärem und metastasiertem Tumorgewebe dieser Patientinnen wurden klinisch-pathologische Daten und das Langzeitüberleben korreliert.

Im Vergleich von Primarius und Metastase zeigte sich eine Herunterregulation der CD8 mRNA Expression (- 1.26 [40- $\Delta\Delta$ CT], $p < 0.0001$) und des Immuncheckpoints PD-L1 (- 1.52 [40- $\Delta\Delta$ CT], $p = 0.0059$), die beide prädiktiv für das Ansprechen auf Checkpointblockade mit Pembrolizumab oder Atezolizumab sind.

Die Herunterregulation immunologischer Parameter von Primärtumoren zu Metastasen kann erklären, warum das Ansprechen auf PD-1/PD-L1 gerichtete Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Atezolizumab im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gering ist.

Neben der Herunterregulation der PD-1/PD-L1 Achse konnte die erhaltene Genexpression der Checkpoints TIM-3 (0.06 [40- $\Delta\Delta$ CT], $p = 0.6638$), LAG-3 (- 0.87 [40- $\Delta\Delta$ CT], $p = 0.1759$) und CD73 (- 0.28 [40- $\Delta\Delta$ CT], $p = 0.4731$) in Brustkrebsmetastasen nachgewiesen werden, welche somit potenzielle neue therapeutische Angriffsziele im metastasierten Stadium darstellen können. Des Weiteren wurde die nahezu signifikant erhöhte Genexpression des Makrophagenmarkers CD68 in Metastasen dargestellt (0.77 [40- $\Delta\Delta$ CT], $p = 0.0626$), die ebenfalls therapeutisch genutzt werden könnte. Die Heterogenität der Kohorte zeigt, wie mannigfaltig die Antwort des Immunsystems auf Brustkrebs ist und deutet darauf hin, dass PD-

1/PD-L1 Blockade oder gegebenenfalls kombinierte Therapiestrategien sehr individualisiert und erst nach Untersuchung der Tumormikroumgebung auf die prädiktiven Faktoren CD8 und PD-L1 mRNA Expression durchzuführen ist.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass verschiedene Metastasenlokalisationen unterschiedliche Tumor-Immun Mikroumgebungen hervorrufen. Der systemischen Erkrankung metastasiertes Mammakarzinom wird dadurch ein regionaler Aspekt hinzugefügt, der therapeutisch relevant sein könnte. In der hier vorliegenden Arbeit wiesen Lungenmetastasen ein Mikromilieu auf, das durch PD-1/PD-L1 Blockade besonders gut modulierbar sein könnte.

Die Kategorisierung des Mikromilieus durch CD8 und PD-L1 zeigt einen mechanistischen Zusammenhang zwischen diesen beiden Parameter, die zudem prognostisch relevant sind. Die Beobachtung dieser Kategorien im Progress impliziert die sinnvolle Re-Biopsie einer Patientin im Krankheitsverlauf. Ob und wie diese Kategorien für eine Stratifizierung zur Immuntherapie herangezogen werden, oder ob eine Umwandlung eines „immunologisch kalten“ Milieus zu einem besser therapierbaren möglich ist, bleibt dabei offen.

Weitere translationale Studien und Subgruppenanalysen klinischer Studien werden die Erkenntnisse dieser Arbeit überprüfen und validieren.