

Relația dintre infiltratul limfocitar tumoral și progresia în cancerul de sân triplu negativ

Anca Zgură^{1,2},
Laurenția Gales^{1,2},
Mihai Mitran^{1,3},
Elvira Brătîlă^{1,3},
Rodica Anghel^{1,2}

1. UMF „Carol Davila”,
București, România

2. Institutul de Oncologie
„Prof. Dr. Alexandru
Trestioreanu”,
București, România

3. Spitalul
de Obstetrică-Ginecologie
„Prof. Dr. Panait Sîrbu”,
București

Abstract

Breast cancer is a very heterogeneous disease, both at the molecular level and at the histological level. Initially, five normal subtypes were described – Luminal-A, Luminal-B, HER2+, Triple Negative/Basal (TNBC) – and then expanded to seven subtypes, with Basal-like-1 and 2 types. Triple-negative breast cancer is described as an aggressive, heterogeneous subtype, lacking expression of the estrogen receptor, the progesterone receptor and the HER2 receptor. Although genetic and epigenetic changes are key pathogenic events, the immune system plays a significant role in promoting progression and metastasis. In this paper we have proposed to discuss the extent to which immune system cells can be detected in the tumor micro-environment, as well as their prognostic role in the triple negative subtype.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, immune system, heterogeneity, immunotherapy

Rezumat

Cancerul de sân este o boală foarte heterogenă, atât la nivel molecular, cât și la nivel histologic. Inițial au fost descrise cinci subtipuri intrinseci: Luminal-A, Luminal-B, HER2+, triplu negativ/bazal (TNBC) și normal, ulterior extinzându-se la șapte, împreună cu tipurile Bazal-like-1 și 2. Cancerul de sân triplu negativ este descris ca un subtip agresiv, heterogen, care nu prezintă expresia receptorului estrogen, a receptorului progesteron și a receptorului HER2. Deși schimbările genetice și epigenetice sunt evenimentele-cheie patogene, sistemul imunitar joacă un rol substanțial în promovarea progresiei și a metastazării. În această lucrare ne-am propus să discutăm în ce măsură pot fi detectate celulele sistemului imun în micromediul tumoral, precum și rolul lor prognostic în subtipul triplu negativ.

Cuvinte-cheie: chimioterapie neoadjuvantă, sistem imunitar, heterogen, imunoterapie

Submission date:
24.08.2018
Acceptance date:
6.09.2018

Relationship between tumor infiltrating lymphocytes and progression in triple negative breast cancer

Suggested citation for this article: Zgură A, Gales L, Mitran M, Brătîlă E, Anghel R. Relationship between tumor infiltrating lymphocytes and progression in triple negative breast cancer. *Ginecologia.ro*. 2018;21(3):28-30.

Introducere

Cancerul mamar înglobează tumori cu histologii, agresivitate, răspuns la tratament și evoluție diferite^(1,2). Dezvoltarea tumorală este un proces heterogen, ceea ce face dificilă evaluarea relației dintre tumoră și micromediul tumoral⁽³⁾. Știind dacă tumora exprimă un receptor de suprafață a permis o intervenție terapeutică mai precisă și, prin aceasta, îmbunătățirea semnificativă a supraviețuirii fără boală. Tumorile care exprimă receptori pentru estrogeni și progesteron răspund, în general, la terapiile hormonale, în timp ce tumorile HER2+ (care supraexprimă oncogenul ERBB2) răspund eficient atunci când se utilizează terapia anti-HER2. Tumorile care nu prezintă expresia tuturor celor trei receptori sunt foarte agresive, neavând în momentul de față terapii moleculare țintite disponibile. Doar 20% din tumorile triplu negative (TNBC) răspund bine la chimioterapia neoadjuvantă, iar pacientele cu boală reziduală după tratament au o supraviețuire semnificativ mai redusă față de pacientele cu alte subtipuri moleculare⁽⁴⁾. În ciuda

numeroaselor studii clinice efectuate de-a lungul anilor care au utilizat terapia moleculară sau tratamentul chimioterapic, niciun compus medicamentos nu a prezentat încă rezultate promițătoare pentru tratarea tuturor TNBC⁽⁵⁾. TNBC prezintă caracteristici epidemiologice și clinicopatologice foarte distincte față de celelalte subtipuri. TNBC este asociat cu o incidență mai mare a recăderilor, iar din cauza sensibilității relative la chimioterapie, prognosticul rămâne rezervat.

Heterogenitatea tumorală

Heterogenitatea tumorii a fost explicată prin mai multe ipoteze, una dintre ele indicând faptul că originea tumorală specifică subtipului rezultă prin transformarea evenimentelor. Subtipurile cancerului de sân TNBC de tip bazal s-au dezvoltat de la progenitori de celule stem subdiferențiate⁽⁶⁻⁷⁾. Pe lângă cele trei tipuri majore de cancer de sân, pe baza profilurilor de exprimare a genelor, TNBC a fost clasificat în continuare în șase subtipuri, basal-like 1 (BL-1) și basal-like 2 (BL-2),

imunomodulator (IM), mezenchimal (M), celule stem mezenchimale (MSL) și un receptor de androgen luminal⁽⁵⁾. Un studiu efectuat la Universitatea Baylor a clasificat TNBC în patru subtipuri distincte, cu două subtipuri bazate pe reacția sistemului imunitar imunosupresat (BLIS) sau activat (BLIA)⁽⁶⁾.

Valoarea prognostică a infiltratului limfocitar tumoral (TILs) în subtipul triplu negativ

Multe celule imunitare pot fi, așadar, găsite fie în interiorul tumorii, în jurul tumorii sau în imediata apropiere a tumorii, și anume în stomă. Unele vor avea activitate antitumorală, în timp ce altele vor suprima în mod activ răspunsul imun. Natura exactă a celulelor prezente și localizarea lor specifică în cadrul contextului imun s-au dovedit a fi extrem de puternice în ceea ce privește valoarea prognostică a acestor celule în anumite tipuri de cancer⁽⁹⁾. Interesant este faptul că, deși s-a demonstrat că infiltratul limfocitar tumoral (TILs) se corelează cu răspunsul patologic complet după chimioterapia neoadjuvantă (NAC) în toate cazurile de cancer mamar, o corelație semnificativă între prezența TILs în momentul diagnosticului și supraviețuirea globală a fost observată doar la

pacientele cu cancer mamar triplu negativ (TNBC) și HER2+⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Într-o cercetare recentă cuprinzând 25 de studii publicate și 22.964 de pacienți, Mao Yan și colegii au putut concluziona că TILs a avut valori prognostice numai în TNBC⁽¹²⁾. Într-un studiu de fază III, Loi S. et al. au constatat că infiltrarea limfocitară crescută a fost asociată cu un prognostic excelent în cazul pacientelor cu TNBC⁽¹³⁾.

Rolul sistemului imun în cadrul răspunsului la chimio-/radioterapie

S-a dovedit că tipurile de cancer de sân, în special basal-like, TNBC și HER2, infiltrate cu celule imune, sunt asociate în mod constant cu un prognostic mai bun, cu sau fără tratament; cu toate acestea, răspunsul patologic complet (pCR) la chimioterapia neoadjuvantă rămâne cel mai bun factor predictor pentru progresia TNBC⁽¹⁴⁾. Regimurile terapeutice bazate pe taxani și antracicline au fost asociate cu creșterea pCR⁽¹⁵⁾.

Majoritatea studiilor care au evaluat imunitatea tumorală s-au focalizat pe celulele T citotoxice CD8+, cu activitatea lor citotoxică în eradicarea tumorii⁽¹⁶⁾. Studii recente au indicat faptul că celulele T CD4+, celulele B, macrofagele și celulele dendritice au o contribuție importantă la răspunsul imun antitumoral prin secreția

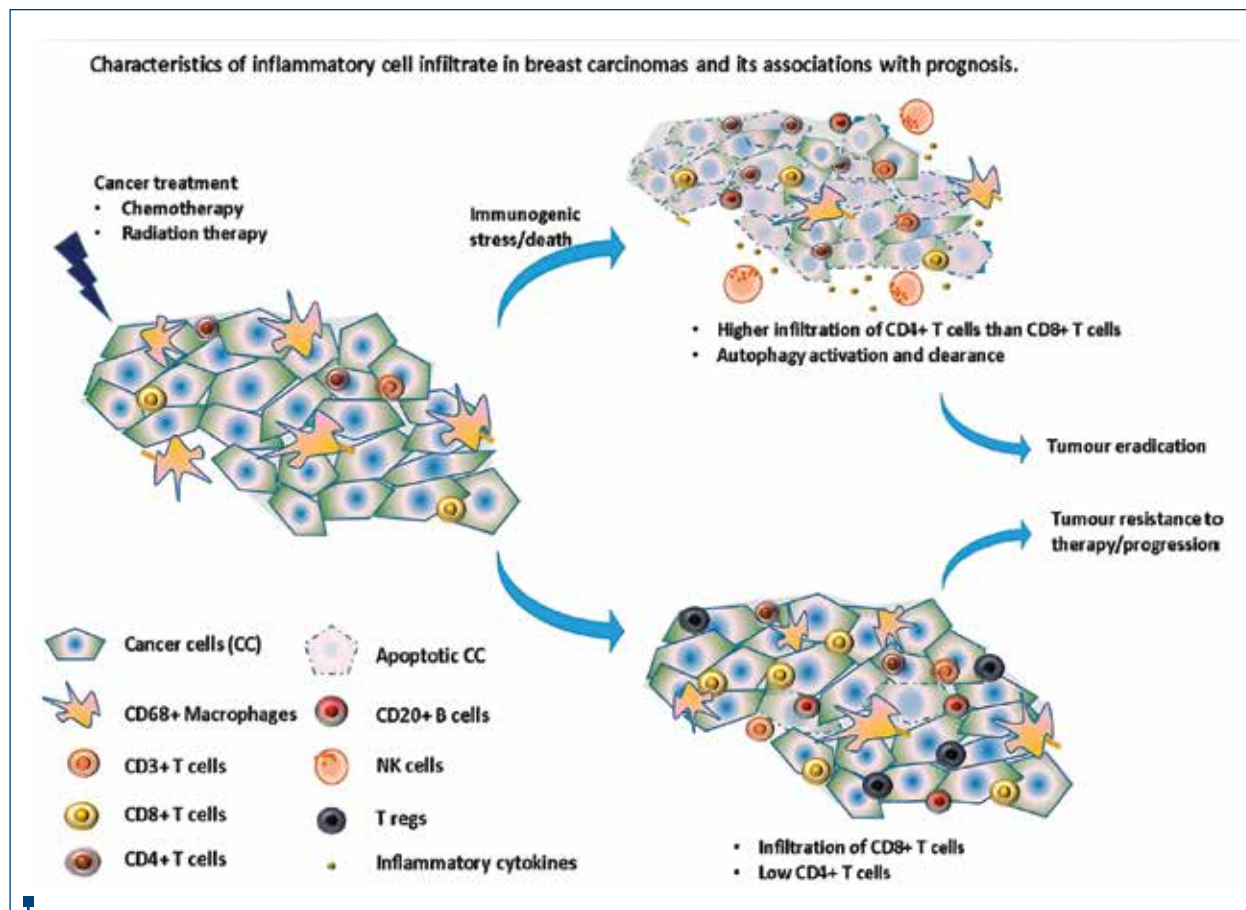


Figura 1. Infiltrarea celulelor imune în carcinoamele de sân și asocierile sale cu prognosticul

de factori imunostimulatori⁽¹⁷⁾. Perez și colegii afirmă că celulele Treg FOXP3 sunt reprezentate într-un număr mult mai mare în grupul cu pacienți Her2+ față de grupul cu pacienți Her2- și că o pondere mai mare a limfocitelor T CD8+ este factor de prognostic pozitiv doar în cazurile în care Her2 este neamplificat, nu și în cazurile cu Her2 amplificat⁽¹⁸⁾.

Infiltratele imune, găsite în interiorul tumorii înainte de chimioterapie, sunt acum considerate ca fiind cele puțin parțial responsabile de răspunsul observat după chimioterapie, din cauza capacității lor de a induce o reacție imună împotriva celulelor tumorale moarte drept consecință a tratamentului.

Chimioterapia poate, de asemenea, să scadă numărul de Treg și de celule supresoare mieloide, precum și inducerea epitopilor *de novo*, care, odată luați și prezentați de sistemul imunitar, ar putea stimula un răspuns imun tumoral specific⁽¹⁹⁾.

Într-un studiu care a evaluat infiltrarea imunitară la 121 de pacienți cu cancer de sân în stadiile II sau III înainte și după primirea NAC, García-Martínez și

colaboratorii au raportat că prezența unui număr mare de celule CD3, CD4, CD68 și CD20 înainte de tratamentul neoadjuvant a fost semnificativ corelată cu pCR după chimioterapie, în timp ce prezența CD68+ și a macrofagelor asociate tumorilor s-a dovedit a fi asociată cu DFS și OS scăzută, în special pentru pacientele cu tumori reziduale (figura 1)⁽²⁰⁾.

Concluzii

Există numeroase studii care au demonstrat o legătură între infiltratul imun, prognostic și răspunsul la tratament într-o serie de tipuri de carcinoame umane. În ultimii ani s-au înregistrat progrese remarcabile în înțelegerea cancerului de sân TNBC, atât clinic, cât și molecular. Având în vedere agresivitatea relativă a acestor tumori și absența tratamentelor țintite, modularea sistemului imunitar este o strategie promițătoare de tratament. ■

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Bibliografie

- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
- Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz J, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010, 12.
- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumour subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 10869-10874.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *J. Clin. Oncol*. 2008, 26, 1275-1281.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Investig*. 2011, 121, 2750-2767.
- Lim E, Vaillant F, Wu D, Forrest NC, Pal B, Hart AH, Asselin-Labat ML, Gyorki DE, Ward T, Partanen A, et al. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumour development in BRCA1 mutation carriers. *Nat. Med*. 2009, 15, 907-913.
- Marusyk A, Polyak K. Tumour heterogeneity: Causes and consequences. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010, 1805, 105-117.
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, Savage MI, Osborne CK, Hilsenbeck SG, Chang JC, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res*. 2015, 21, 1688-1698.
- Ali HR, Chlon L, Pharoah PDP, Markowitz F. Caldas Patterns of Immune Infiltration in Breast Cancer and Their Clinical Implications: A Gene-Expression-Based Retrospective Study. *PLoS Med*. 2016, 13, e1002194.
- Kareva I. A Combination of Immune Checkpoint Inhibition with Metronomic Chemotherapy as a Way of Targeting Therapy-Resistant Cancer Cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 2134.
- Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Aura C, de Azambuja E, Eidtmann H, Ellis CE, Baselga J, et al. Tumour-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 NeoAlto Trial. *Jama Oncol*. 2015, 1, 448-454.
- Mao Y, Qu Q, Chen X, Huang O, Wu J, Shen K. The Prognostic Value of Tumour-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016, 11, e0152500.
- Loi S. Tumour-infiltrating lymphocytes, breast cancer subtypes and therapeutic efficacy. *Oncimmunology*. 2013, 2, e24720.
- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol*. 2006, 24, 2019-2027.
- Nakashoji A, Matsui A, Nagayama A, Iwata Y, Sasahara M, Murata Y. Clinical predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Oncol. Lett*. 2017, 14, 4135-4141.
- Galluzzi L, Buque A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell*. 2015, 28, 690-714.
- Bloy N, Garcia P, Laumont CM, Pitt JM, Sistigu A, Stoll G, Yamazaki T, Bonnell E, Buqué A, Humeau J, et al. Immunogenic stress and death of cancer cells: Contribution of antigenicity vs. adjuvanticity to immunosurveillance. *Immunol. Rev*. 2017, 280, 165-174.
- Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Wang M, Jones VE, Saphner TJ, et al. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase-III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J. Clin. Oncol*. 2014, 32, 2959-2966.
- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol*. 2006, 24, 2019-2027.
- García-Martínez E, Gil GL, Benito AC, González-Billalabeitia E, Conesa MA, García García T, García-Garre E, Vicente V, de la Peña A. Tumour-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014, 16, 488.