

24. Januar 2019

Brustkrebs: Neoadjuvante Chemotherapie verändert die genomische Landschaft und das Immun-Microenvironment

Um Resistenzmechanismen aufzuklären und für die Entwicklung bessere Kombinationstherapien und neuer Therapien, ist es wichtig zu verstehen, wie Medikamente die intrinsische Tumorbiologie und das Microenvironment beeinflussen. Um die Effekte einer neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) auf Genom, Transkriptom und tumorinfiltrierende Leukozyten (TILs) zu untersuchen, wurden Gesamtexom (WES)- und Gesamttranskriptom (WTS)-Sequenzanalysen an einer großen Brustkrebskohorte bestehend aus 146 Fällen und 281 gepaarten Tumorproben durchgeführt.

In Tumorbiopsien, die vor der NAC gewonnen wurden, wurden 5.955 Protein-verändernde somatische Mutationen, die 4.414 Gene betrafen, detektiert. In Tumorproben, die nach der NAC bei der OP entnommen wurden, fanden sich 502 erworbene Mutationen, die 477 Gene betrafen, darunter 19 rekurrend mutierte Gene wie TP53 und NOTCH1. Über alle Brustkrebssubtypen hinweg waren 4.346 Gene nach NAC-Behandlung unterschiedlich exprimiert, signifikant gehäuft in Signalwegen wie Zellzyklus, Östrogenrezeptor (ER)-Signaling, PI3K/mTOR, Immunsignalwege und Metabolismus. Expression-based virtual microdissection-Analysen deuteten darauf hin, dass eine NAC-Behandlung zu einer Zunahme in den Fraktionen Stroma und angrenzendes Normalgewebe führt, passend zu der beobachteten Reduktion der Tumorzellularität.

Um die NAC-induzierten Veränderungen in der molekularen Landschaft dieser Tumoren zu bestimmen, wurden molekulare Besonderheiten wie Genexpressionssignaturen, Mutationsprävalenz und Kopienanzahlveränderungen (copy number alterations, CNA) zwischen den Proben von folgenden 3 Zeitpunkten verglichen: Tumorbiopsie vor der Behandlung, 3 Wochen nach dem ersten Zyklus Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC), bei OP nach 3 weiteren Zyklen AC gefolgt von 4 Zyklen Taxan oder Taxan + Trastuzumab bei HER2+ Subtyp. Es zeigte sich, dass NAC dynamische Veränderungen in Genexpressionssignaturen induziert, die mit Proliferation und immunmodulatorischer Therapieantwort assoziiert sind. Die beobachteten Veränderungsmuster in TILs wurden histopathologisch und mittels digitaler Bildanalysen validiert. In Tumoren vor der Behandlung waren 116 Gene unterschiedlich exprimiert zwischen Patienten mit pathologischer Komplettremission (pCR) und solchen mit Resterkrankung. Die TIL-Level vor der Behandlung waren signifikant mit einer pCR assoziiert. Die Analysen zeigten zudem eine Assoziation zwischen NAC-Ansprechen und z.B. genomischen Alterationen, die DNA-Reparaturmechanismen beeinflussen.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass NAC bei Brustkrebs eine Vielzahl an Veränderungen der genomischen Landschaft und des Immun-Microenvironment induziert, von denen einige Kombinationsstrategien aus immunmodulierenden Therapien und Therapien, die auf DNA-Reparaturmechanismen abzielen, vielversprechend erscheinen lassen.

(Übers. v. UM)

Quelle: SABCS 2018

Literatur:

