

Meme Kanseri

S24

METASTATİK MEME KANSERİNDE MHC ANTİJEN KAYBI, MUTASYON YÜKÜ VE ANATOMİK BÖLGENİN İMMÜN KAÇIŞ ÜZERİNE ETKİSİ

İsmail Beypınar¹

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bd, Alanya, Antalya

Amaç

Metastatik meme kanserinde (MMK) immün kontrol noktası inhibitörlerine yanıt oranları düşük kalmaya devam etmekte; bu durumun temel nedenlerinden biri primer tümörle uzak metastazlar arasındaki immün mikro-ortam farklılıklarının yeterince anlaşılamamasıdır. Bu çalışmada, AURORA US kohortunun çok-omik verilerinden yararlanarak primer tümörler ile organ-spesifik metastazlar arasındaki immün infiltrasyon farklılıkları, MHC sınıf I antijen sunum mekanizmasındaki bozulmalar ve tümör mutasyon yükü (TMB) sistematik biçimde incelendi; bulgular bağımsız bir TCGA-BRCA kohortuyla doğrulandı.

Yöntemler

Çalışmaya 55 hastadan elde edilen 158 biyoörnek (53 primer tümör, 105 metastaz) dahil edildi. İmmün infiltrasyonun nicel değerlendirmesi için ESTIMATE algoritmasıyla ImmuneScore ve LeukocyteFraction hesaplandı. MHC/HLA durumu, HLA-A fokal delesyonu ile HLA-A, HLA-B, HLA-C, TAPBP ve B2M hipermetilasyonu üzerinden belirlendi. TMB tüm ekzom dizileme verisinden hesaplanarak immün parametrelerle ilişkisi değerlendirildi. Metastatik bölgeler karaciğer (n=27), akciğer (n=14), lenf nodu (n=10), beyin (n=9) ve diğer bölgeler (n=45) olarak gruplandırıldı. Bulgular, 1.087 primer tümörü kapsayan TCGA-BRCA kohortunda IFN- γ yanıt skorları ve sağkalım verileri kullanılarak doğrulandı. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, Spearman korelasyonu ve log-rank testleri uygulandı.

Bulgular

Metastazlar, primer tümörlerle karşılaştırıldığında belirgin biçimde azalmış immün infiltrasyon sergiledi (ImmuneScore ortalaması -316 'ya karşı $+481$; $p<0,0001$; Cohen $d=1,01$). Organ-spesifik analizde anlamlı farklılıklar saptandı (Kruskal-Wallis $p=0,007$): karaciğer ve beyin metastazları en immunosupresif mikro-ortamı oluştururken, lenf nodu metastazları immün-izin verici özelliğini korudu (karaciğer vs. lenf nodu: $p=0,025$). MHC mekanizması tüm örneklerin %38,5'inde bozulmuş olup HLA-A hipermetilasyonu metastazlarda primer tümörlere kıyasla 4 kat daha sık görüldü (%21,4'e karşı %5,4). PAM50 alt tip analizinde en büyük immün kaybı Bazal-benzeri tümörlerde gözlemlendi (Δ ImmuneScore: -1102 ; $p=0,0003$). TMB, primer tümörden metastatik döneme dramatik biçimde düştü ($87,2$ 'ye karşı $13,2$ mutasyon/Mb; $p<0,0001$; $d=1,40$) ve immün infiltrasyon ile pozitif korelasyon gösterdi (Spearman $r=0,26$; $p=0,003$). TCGA doğrulama kohortunda Bazal alt tip immün üstünlüğü teyit edildi ($p=2,3\times 10^{-13}$), IFN- γ yanıt skorları Bazal tümörlerde anlamlı biçimde yüksek bulundu ($p=8,3\times 10^{-9}$) ve yüksek leukosit fraksiyonunun sağkalımla ilişkili olduğu gösterildi (log-rank $p=0,042$).

Sonuç

Bu bulgular, organ-yönelimli immünoterapi protokollerinin ve metastaz bölgesine dayalı hasta seçim stratejilerinin geliştirilmesine yönelik önemli bir biyolojik dayanak sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Metastatik meme kanseri, tümör immün mikro-ortamı, MHC sınıf I, HLA hipermetilasyonu, tümör mutasyon yükü, organ-spesifik immünite, ESTIMATE algoritması, AURORA, TCGA

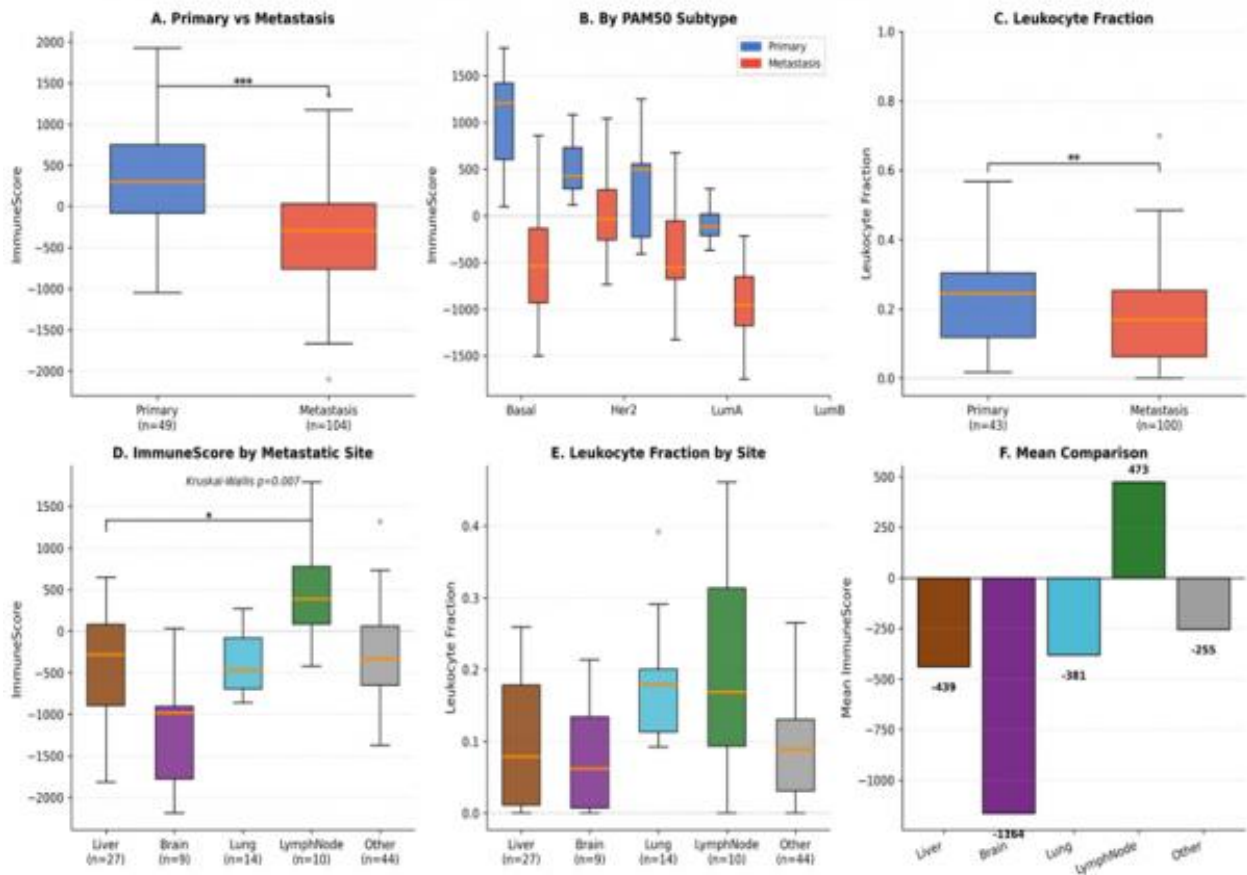
Kaynakça :

- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820
2. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. The Lancet. 2020;396(10265):1817-1828.
3. Schmid P, Cortes J, Puztai L. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. New England Journal of Medicine. 2020;382(9):810-821.
4. Beypınar İ, Balçık OY, Urvay S, et al. Evaluation of inflammatory parameters and ferritin as prognostic factors in non-small cell lung cancer patients receiving nivolumab immunotherapy: Prognostic inflammatory biomarkers in NSCLC immunotherapy. Biomarkers. 2026;0(0):1-10. doi:10.1080/1354750X.2026.2621291
6. Denkert C, Minckwitz G, Darb, Esfahani S. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol. 2018;19(1):40-50.
7. Loi S, Drubay D, Adams S. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(7):559-569.

Resimler :

Resim Açıklaması: Immune microenvironment: primary vs metastatic breast cancer and organ-specific patterns. (A) ImmuneScore: primary vs metastasis ($p < 0.0001$); (B) ImmuneScore by PAM50 subtype; (C) Leukocyte fraction: primary vs metastasis; (D) ImmuneScore by metastatic site (Kruskal-Wallis $p = 0.007$); (E) Leukocyte fraction by metastatic site; (F) Mean ImmuneScore by organ site.

Figure 2. Immune Microenvironment: Primary vs Metastatic and Organ-Specific Patterns



Resim Açıklaması: Immune evasion mechanisms: MHC alterations and tumor mutational burden. (A) MHC alteration rate: primary vs metastasis; (B) MHC alteration by organ site; (C) HLA-A hypermethylation enrichment in metastases (4-fold); (D) MHC alteration by PAM50 subtype; (E) TMB: primary vs metastasis ($p < 0.0001$, $d = 1.40$); (F) TMB by organ site; (G) TMB-ImmuneScore correlation ($r = 0.26$, $p = 0.003$); (H) Immune evasion pathway summary.

Figure 4. Immune Evasion Mechanisms: MHC Alterations and Tumor Mutational Burden

