



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Trippel negativ brystkreft – Bedre overlevelse med immunterapi?

Et litteraturstudium med fokus på resultater og utfordringer ved bruk av sjekkpunkthemmere

Johanne Olsen

Masteroppgave i profesjonsstudiet medisin, MED-3950, mai 2022

Forord

Underveis i medisinstudiet har vi hatt svært engasjerende og spennende undervisning i immunologi. Dette har vekket interessen min for hvordan immunsystemet involveres for å bekjempe sykdom, herunder kreftsykdom. Da jeg høsten 2020 så at Kreftforeningens Rosa-sløyfe aksjon omhandlet persontilpasset medisin, begynte jeg å se på hva som nå var fremadstormende behandling på brystkreftfeltet. Jeg leste en artikkel i Dagens Medisin som omhandlet sjekkpunkthemmeren Atezolizumab, et nylig godkjent medikament som nå kan brukes som en del av behandlingen for en andel pasienter med trippel negativ brystkreft, en molekylær subtype av brystkreft med svært dårlig prognose. Jeg ble umiddelbart svært nysgjerrig på feltet, og valgte derfor å bruke min masteroppgave til å undersøke effekt og utfordringer ved bruk av sjekkpunkthemmere i behandlingen av trippel negativ brystkreft.

Det har ikke vært behov for finansiell støtte til prosjektet.

Jeg ønsker å rette en stor takk til veileder Egil Støre Blix, førsteamanuensis ved Institutt for klinisk medisin, for inspirerende undervisning i immunologi gjennom medisinstudiet, og for verdifull hjelp og veiledning underveis i arbeidet med masteroppgaven. Jeg ønsker også å rette en takk til Eirik Reiherth ved Universitetsbiblioteket for veiledning under prosessen med litteratursøket.



Johanne Olsen
Harstad, 25.05.2022

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag.....	7
Forkortelser	8
1 Innledning	10
1.1 Brystkreft	10
1.1.1 Molekylære subtyper av brystkreft.....	10
Trippel negativ brystkreft	10
1.1.2 Generelle behandlingsprinsipper ved brystkreft	11
Kirurgi.....	11
Stråleterapi	12
Systemisk behandling	12
1.2 Immunologisk forsvar mot kreft	14
1.2.1 Det medfødte immunforsvaret.....	14
1.2.2 Det adaptive immunforsvaret.....	15
1.2.3 Cancer immunoediting.....	16
1.3 Immunterapi i kreftbehandling.....	17
1.3.1 Sjekkpunkthemmere	17
1.3.2 Immunterapi og trippel negativ brystkreft	18
1.3.3 Bivirkninger av immunterapi.....	19
1.3.4 Biomarkører	19
2 Formål.....	21
3 Materiale og metode	22
3.1 Studiedesign.....	22
3.2 Søkestrategi	22
3.2.1 Søkeord	22
3.2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	23
Inklusjonskriterier	23
Eksklusjonskriterier	23

	Begrunnelse for inkluderte studiedesign	24
	Seleksjon av litteratur	25
4	Resultater	27
4.1	Effekt på tidlig trippel negativ brystkreft	27
4.1.1	Sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling	27
	Monoklonale antistoffer mot PD-1	27
	Monoklonale antistoffer mot PD-L1	28
4.2	Effekt på lokalavansert eller metastatisk trippel negativ brystkreft	28
4.2.1	Sjekkpunkthemmer i monoterapi	29
	Monoklonale antistoffer mot PD-1	29
	Monoklonale antistoffer mot PD-L1	29
4.2.2	Sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi	30
	Monoklonale antistoffer mot PD-1	30
	Monoklonale antistoffer mot PD-L1	30
4.3	Bivirkninger	30
4.4	Biomarkører	31
4.4.1	PD-L1 ekspresjon	31
4.4.1.1	Tidlig brystkreft	31
4.4.1.2	Lokalavansert og metastatisk trippel negativ brystkreft	32
4.4.1.3	PD-L1-ekspresjon spesifikt på tumorceller	33
4.4.2	Stromale Tumor-infiltrerende lymfocytter	33
4.4.3	Laktat dehydrogenase	33
4.4.4	CD8+ T-celler	34
4.4.5	BRCA1/2-mutasjon	34
4.4.6	Tumor mutasjonsbyrde	34
4.4.7	PTEN	34
5	Diskusjon	36

5.1	Effekt.....	36
5.1.1	Tidlig brystkreft.....	36
5.1.2	Lokalavansert og metastatisk trippel negativ brystkreft.....	39
5.2	Biomarkører	42
5.3	Styrker og svakheter	48
5.4	Implikasjoner	49
6	Konklusjon	50
7	Referanser.....	51
8	Tabeller	62
9	Figurer.....	73

Tabelliste

Tabell 1	St. Gallen Consensus 2013 definisjon av molekylære subtyper av brystkreft (9).	62
Tabell 2	Forskningsspørsmål organisert etter PICO-modellen.....	62
Tabell 3	Oversikt over inkluderte studier.	63
Tabell 4	Tidlig TNBC (eTNBC). Oversikt over pCR i intervensjonsgruppe vs. placebogruppe..	67
Tabell 5	Lokalavansert og metastatisk TNBC (mTNBC). Oversikt over endepunkter (intervensjon vs. evt. kontroll) i studiene som har undersøkt effekten av sjekkpunkthemmer i monoterapi.	67
Tabell 6	Lokalavansert og metastatisk TNBC (mTNBC). Oversikt over endepunkter, intervensjon vs. kontroll, i studiene som har undersøkt effekten av sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi.....	68
Tabell 7	Oversikt over forekomst av de hyppigst rapporterte bivirkningene på tvers av de aktuelle studiene.	68
Tabell 8	Oversikt over forekomst av de hyppigste rapporterte bivirkninger av spesiell interesse på tvers av de aktuelle studiene.	69
Tabell 9	Tidlig TNBC (eTNBC). Oversikt over pCR i intervensjon vs. placebogruppe i både PD-L1 positiv og PD-L1 negativ populasjon.	69
Tabell 10	Lokalavansert og metastatisk TNBC (mTNBC). Oversikt over intervensjon vs. kontroll i PD-L1 positiv populasjon, samt intervensjon i PD-L1+ vs. PD-L1- populasjon.....	70

Tabell 11 Oversikt over definisjon PD-L1 TC+, samt kvantitative resultater fra PD-L1 TC+ populasjon.	71
Tabell 12 Oversikt over kvantitative data som beskriver sammenheng mellom sTILs og effekt.	71
Tabell 13 Oversikt over serumverdier av LDH og resultater.	71
Tabell 14 Kvantitative data som beskriver sammenheng mellom TMB og effekt.	72

Figurliste

Figur 1 Litteratursøk Embase.	73
Figur 2 Litteratursøk Medline.	74
Figur 3 Modifisert PRISMA flyt-diagram (75) som viser oversikt over prosessen rundt seleksjon av litteratur.	75

Sammendrag

Bakgrunn: Trippel negativ brystkreft (TNBC) kjennetegnes av aggressiv biologi, raskt progredierende sykdom og tidlig forekomst av metastaser. Standard konvensjonell behandling er kjemoterapi, men behandlingen har ofte kun kortvarig effekt. Formålet med oppgaven er å undersøke om bruk av sjekkpunkthemmere gir økt overlevelse ved TNBC og om det finnes biomarkører som kan predikere behandlingseffekt og bivirkninger.

Metode: Systematisk litteratursøk ble gjennomført i Embase og Medline 16.08.21 og 04.04.22. Studier som oppfylte forhåndsbestemte inklusjon- og eksklusjonskriterier ble inkludert.

Resultater: 18 studier med totalt 5981 TNBC-pasienter ble inkludert. Sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi gir økt patologisk komplett respons hos pasienter med tidlig TNBC (eTNBC). Sjekkpunkthemmer i monoterapi har begrenset effekt for pasienter med lokalavansert og metastatisk TNBC (mTNBC), men kombinert med kjemoterapi gir behandlingen økt overlevelse for en andel av pasientene. Rapporterte bivirkninger er tolerable, men potensielt alvorlige. For lokalavansert og mTNBC er PD-L1 ekspresjon på immunceller, høy tumor mutasjonsbyrde (TMB) og stromale tumorinfiltrerende lymfocytter (sTILs) assosiert med effekt, mens PTEN-mutasjon og høy serumverdi av laktat dehydrogenase (LDH) er negativt assosiert med effekt. For eTNBC foreligger det begrenset data på biomarkører og ingen biomarkører for bivirkninger ble identifisert.

Konklusjon: Basert på et utvalg av kliniske fase 1-3 studier gir sjekkpunkthemmere i kombinasjon med kjemoterapi bedre overlevelse for en andel pasienter med TNBC. Identifisering av biomarkører for seleksjon av pasienter som vil ha nytte av behandlingen er en klar utfordring. Enkelte potensielle biomarkører for effekt er identifisert, men flere studier er nødvendig for å bestemme deres prediktive egenskaper.

Nøkkelord: *Trippel negativ brystkreft, immunterapi, sjekkpunkthemmer, anti-PD-1, anti-PD-L1, biomarkører*

Forkortelser

ER	Østrogenreseptor
PR	Progesteronreseptor
TNBC	Trippel negativ brystkreft
mTNBC	Metastatisk trippel negativ brystkreft
mOS	Median overall survival
KI	Konfidensintervall
NK-celler	Natural killer-celler
MHC	Major histocompatibility complex
CTLA-4	Cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4
PD-1	Programmed death 1
FDA	U.S. Food and Drug Administration
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
sTILs	Stromale tumorinfiltrerende lymfocytter
IC	Immunceller
TC	Tumorceller
PD-L1+	PD-L1 positiv
eTNBC	Tidlig trippel negativ brystkreft
MSI	Mikrosatelittinstabilitet
MMR	Mismatch repair
PFS	Progression-free survival
OS	Overall survival
ORR	Objective/overall response rate

pCR	Pathological complete response
MeSH	Medical Subject Headings
RCT	Randomiserte kontrollerte studier
EFS	Event-free survival
ITT	Intention to treat
mPFS	Median progression-free survival
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
PD-L1-	PD-L1 negativ
LDH	Laktat dehydrogenase
TMB	Tumor mutasjonsbyrde
PD-L1 IC+	PD-L1 positivitet definer som ekspresjon av PD-L1 på x% tumorinfiltrerende immunceller
CPS	Combined positive score
HR	Hazard ratio
PD-L1 TC+	PD-L1 positivitet definert som ekspresjon av PD-L1 på >1% av tumorceller.
OR	Odds ratio
UNL	Øvre normalområde
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology

1 Innledning

1.1 Brystkreft

Rapporten «Cancer in Norway 2020» utgitt av Kreftregisteret (1) beskriver brystkreft som den hyppigst forekommende kreftformen hos kvinner. Rapporten presenterer tall for 2019 som viser at 3745 personer, herunder 27 menn og 3718 kvinner, fikk påvist brystkreft for første gang i Norge dette året. Den kumulative risikoen for å utvikle kreft innen fylte 80 år rapporteres å være 10,3% for kvinner og 0,1% for menn. I 2019 var den rapporterte mortalitetsraten til brystkreft 19,9%, og 5-års relativ overlevelse i perioden 2016-2020 var 92,1% (1). 5-års relativ overlevelse varierer basert på sykdomsstadium på diagnosetidspunktet, med best prognose for tidlige sykdomsstadier (2). På verdensbasis er brystkreft ledende årsak til kreftrelaterte dødsfall hos kvinner (3).

1.1.1 Molekylære subtyper av brystkreft

På starten av 2000-tallet publiserte Perou et al. og Sørlie et al. (4, 5) studier hvor de basert på genekspresjonsanalyser viste at brystkreft kunne inndeles i ulike molekylære subtyper som påvirket pasientoverlevelse; luminal brystkreft, ERBB2/også kalt HER2 positiv brystkreft og basal-like brystkreft. De molekylære subtypene baserer seg på tilstedeværelse eller fravær av molekylære markører for østrogenreseptor (ER), progesteronreseptor (PR) eller ERBB2/HER2 (4, 6). Luminal subtype deles igjen i to undergrupper, luminal A og luminal B, basert på forskjeller i genekspresjon innad i gruppen (6, 7). Basal-like brystkreft er som regel trippel negativ, noe som betyr at tumoren er ER-negativ, PR-negativ og HER2-negativ (8). I forbindelse med diagnostikk av brystkreft utføres ERBB2/HER2-, ER- og PR-analyser på alle invasive mammarykarinomer (2). St. Gallen Consensus 2013 har definert de ulike subtypene av brystkreft og disse er beskrevet i tabell 1 (9).

Amerikanske data viser at luminal brystkreft er den vanligste subtypen og utgjør omtrent 70% av tilfellene, mens HER2-positiv brystkreft og basal-like/trippel negativ brystkreft (TNBC) utgjør omtrent 15-20% og 15% (10).

Trippel negativ brystkreft

TNBC er et begrep som brukes om brystkreft som har < 1% ekspresjon av østrogen- og progesteronreseptor, og er HER2 negativ. TNBC omfatter hovedsakelig basal-like subtype, men TNBC og basal brystkreft er ikke synonymt da det er stor heterogenitet innen TNBC-

gruppen (11). En studie av Jiang et al. (12) viser at TNBC kan inndeles i ulike undergrupper basert på genekspresjon; basal subtype 1 og 2, mesenchymal subtype, immunmodulerende og en luminal androgen reseptor subtype.

I perioden 2016-2020 var median alder ved diagnosetidspunkt for brystkreft 62 år i Norge (1). Sammenlignet med andre typer brystkreft oppstår TNBC gjerne hos yngre kvinner og kjennetegnes av store, høygradige tumorer med tidlig forekomst av metastaser (13, 14). En studie av Deluche et al. (15) basert på 22 000 kvinner med metastatisk brystkreft, ESME-cohort, illustrerer at prognosen til metastatisk TNBC (mTNBC) er betydelig dårligere sammenlignet med ER/PR-positiv og HER2-positiv brystkreft. Studien rapporterer en median overall survival (mOS) på 14,8 måneder (95% konfidensintervall (KI) 14,1-15,5) for pasienter med mTNBC, mOS på 43,3 måneder (95% KI 42,5-44,5) hos pasienter med ER/PR-positiv brystkreft og 50,1 måneder (95% KI 47,6-53,1) hos pasienter med HER2-positiv brystkreft.

1.1.2 Generelle behandlingsprinsipper ved brystkreft

Brystkreftbehandling involverer primært kirurgi, stråleterapi og systemisk behandling i form av kjemoterapi eller målrettet terapi (16). Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft beskriver at informasjon om tumorens subtype sammen med histologisk grad, proliferasjonsrate målt med Ki67 og TNM-klassifisering er avgjørende for å vurdere hvilken behandling pasientene skal ha (2).

Kirurgi

Den viktigste metoden for å oppnå lokal kontroll av brystkreft er kirurgi (2, 17). Fram til midten av 1900-tallet gjennomgikk kvinner med brystkreft kirurgisk behandling i form av mastektomi (17). Det er en metode hvor hele brystet, samt ipsilaterale axillære lymfeknuter fjernes. I nyere tid har det vært en overgang til brystbevarende kirurgi etterfulgt av stråleterapi (2). Bakgrunnen for utviklingen av brystbevarende kirurgi var studier av Fisher et al. (18) og Veronesi et al. (19) som viste lik overlevelse ved brystbevarende kirurgi sammenlignet med mastektomi ved tidlig brystkreft. En nyere studie av de Boniface et al. (20) viser at brystbevarende kirurgi i kombinasjon med stråleterapi gir bedre overlevelse enn ved mastektomi, men påpeker at begge metoder er valide alternativer. Det er mange hensyn som skal tas angående valg av kirurgisk behandling, og ifølge Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft, gjøres brystbevarende kirurgi med mindre det foreligger relative eller absolutte

kontraindikasjoner mot dette, eller pasienten selv ønsker mastektomi. I

handlingsprogrammet presenteres flere eksempler på kontraindikasjoner, og blant disse er gjennomgått strålebehandling mot bryst/brystvegg en absolutt kontraindikasjon og stor tumor i et lite bryst en relativ kontraindikasjon (2).

I forbindelse med brystkreftkirurgi undersøkes de axillære lymfeknutene på samme side som tumoren sitter for metastaser, og dette skyldes at kreft har en evne til å spre seg via blod og lymfe. Undersøkelsen gjøres ved at blåfarge og et radioaktivt materiale injiseres rundt eller i tumor. Lymfeknuter som opptar blåfarge eller radioaktivt materiale fjernes og sendes til undersøkelse. Dersom den histologiske undersøkelsen påviser metastase til lymfeknutene er det spesifikke kriterier som definerer når det er indikasjon for å gjennomføre en aksilledisseksjon, hvor alle lymfeknutene i axillens nivå I og II fjernes (2).

Stråleterapi

I etterkant av kirurgisk behandling tilbys strålebehandling med den hensikt å redusere risiko for lokale residiv (2). Strålebehandling regnes som en standardkomponent i brystbevarende behandling, og det er vist at ved et slikt behandlingsregime kan den relative residivrisikoen reduseres med opp mot 70% (2, 18). Det finnes egne anbefalinger for når postoperativ strålebehandling skal igangsettes, og hvilken strålebehandling den enkelte pasient skal ha (2).

Systemisk behandling

Neoadjuvant behandling

Når systemisk behandling gis i forkant av kirurgi eller strålebehandling kalles det neoadjuvant behandling. Neoadjuvant behandling kan brukes for å redusere størrelse på tumor og dermed gi bedre forhold for kirurgisk behandling. Kjemoterapi er mye brukt som neoadjuvant behandling, men for enkelte pasienter finnes det målrettede legemidler som kan benyttes i stedet for, eller i kombinasjon med kjemoterapi (2). St. Gallen Consensus 2021 beskriver at neoadjuvant behandling kan være særlig nyttig for pasienter med brystkreft stadium II og III, pasienter med HER2-positiv tumor, TNBC eller høyere stadium ER/PR-positiv brystkreft (21).

Adjuvant behandling

Systemisk behandling i etterkant av lokal behandling med kirurgi eller strålebehandling

kalles adjuvant behandling. Adjuvant behandling kan i likhet med neoadjuvant behandling omfatte kjemoterapi eller mer målrettet behandling mot ulike subtyper brystkreft (2).

En metaanalyse av Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (22) som undersøkte effekten av adjuvant kjemoterapi mot tidlig brystkreft, viste at behandling med kjemoterapi ga bedre klinisk utfall sammenlignet med pasienter som ikke ble behandlet med kjemoterapi. Andre funn var at kombinasjon av to ulike kjemoterapityper ga større effekt enn en enkelt type, og det ble observert aldersbestemte forskjeller i respons hvor effekten var størst hos yngre kvinner (22). I St. Gallen Consensus 2021 er det presentert forskjellige anbefalinger for adjuvant kjemoterapibehandling for de ulike molekylære subtypene av brystkreft (21). De norske retningslinjene for adjuvant kjemoterapibehandling bygger på disse anbefalingene (2).

Pasienter med ER/PR-positiv brystkreft kan tilbys endokrin behandling i form av antiøstrogen, Tamoxifen, eller aromatasehemmere (2, 21). Det er vist at slik endokrin behandling reduserer mortalitetsraten for pasienter med denne subtypen av brystkreft (22, 23). Tamoxifen virker som en kompetitiv inhibitor til østrogenreseptoren og kan slik blokkere østrogenets effekter på tumor. Aromatasehemmere virker ved å hindre omdannelse av androgener til østrogen, og bidrar slik til lavere sirkulerende konsentrasjon av østrogen i kroppen. Tamoxifen vil være effektivt uavhengig av menopausal status, mens aromatasehemmere kun har effekt hos postmenopausale kvinner (24).

For pasienter med HER2-positiv brystkreft kan behandling med det monoklonale antistoffet Trastuzumab og Pertuzumab tilbys sammen med kjemoterapi (2).

Fraværet av molekylære mål ved TNBC gjør behandling utfordrende (25). Dominerende systemisk behandling av TNBC er kjemoterapi, da denne pasientgruppen ikke er kandidater for behandling med endokrin terapi eller HER2-rettede medikamenter (16). TNBC er oftest en kjemoterapi-sensitiv sykdom, men responsen på cellegift er ofte kortvarig og forekomsten av tilbakefall og fjernmetastaser er høy (26, 27). Basert på den dårlige prognosen for pasienter med TNBC har behovet for målrettede behandlingsformer vært stort.

1.2 Immunologisk forsvar mot kreft

I følge læreboken *The Immune System* av Peter Parham (28) oppstår kreft når celler i kroppen deler seg ukontrollert grunnet mutasjoner i gener som er viktig for celledeling og celleoverlevelse. Det finnes to hovedklasser av gener som kan utvikle seg til kreft dersom det oppstår mutasjoner i disse, proto-onkogener og tumor-supressor gener. Proto-onkogener er viktig for normal celledeling, mens tumor-supressor gener normalt sett bidrar til å hindre proliferasjon av unormale, muterte celler. Bakgrunnen for at kreft oppstår er kompleks og eksposisjon for enkelte virus, kjemikalier eller stråling er eksempler på faktorer som kan bidra til malign transformasjon av celler (28).

Immunsystemet utgjør et omfattende system som skal beskytte kroppen mot fremmede mikrober. Immunsystemet består av det medfødte og det adaptive immunforsvaret, hvor det medfødte bidrar med en rask og uspesifikk respons, mens det adaptive gir en spesifikk og mer langvarig respons (28, 29).

1.2.1 Det medfødte immunforsvaret

De primære oppgavene til det medfødte immunforsvaret er å oppdage patogener, drepe dem å lage inflammasjon i det infeksjonsrammede området av kroppen (28). Det er en rekke ulike celler og systemer som bidrar til denne oppgaven; komplementsystemet, fagocytter som granulocytter, monocytter, natural killer (NK)-celler og antigenpresenterende celler som makrofager og dendrittiske celler (28-30). Cellene i det medfødte immunforsvaret gjenkjenner fremmede celler gjennom pattern recognition receptors som både kan være forankret i cellemembranen, eller finnes intracellulært (28). Når immunforsvaret gjenkjenner fremmede celler, starter prosessen med å uskadeliggjøre eliminere disse cellene (28, 29).

Mekanismene bak immunsystemets overvåkning av kreft er de samme som benyttes for å oppdage og bekjempe virusinfeksjoner. På samme måte som virus, har maligne celler endringer i proteinkonpresjonen som gjør at cellene fremstår fremmede for immunsystemet (28). Særlig NK-celler har en viktig oppgave i forsvaret mot kreft (28, 30). De har evnen til å oppdage celler som grunnet malign transformasjon eller patogener har ervervet endringer i major histocompatibility complex (MHC) klasse 1 molekyler. Cellene utøver sine effektorfunksjoner gjennom utskillelse av perforiner som kan indusere apoptose, men også gjennom utskillelse av interferon gamma, som igjen kan stimulere makrofagers utskillelse av

cytokiner. Dette bedrer makrofagenes fagocytære egenskaper (28). Dendrittiske celler fungerer som bindeledd mellom det medfødte og det adaptive immunforsvaret (30). Når de maligne cellene er ødelagt av celler i det medfødte immunforsvaret, vil små deler av cellene transporteres som antigener med dendrittiske celler til lymfoid vev hvor celler i det adaptive immunforsvaret ligger klare for å forsterke immunresponsen (28).

1.2.2 Det adaptive immunforsvaret

Den adaptive immunresponsen utøves hovedsakelig av B- og T-celler (28, 29). Produksjonen av disse cellene skjer i beinmargen, men den videre veien for modning er forskjellig.

Umodne T-celler migrerer fra beinmargen til thymus der de gjennomgår en seleksjonsprosess hvor cellene med de beste T-cellerreseptorene overlever. Cellene som kommer seg gjennom denne prosessen slippes over i blodbanen som naive T-celler. Naive T-celler vil videre sirkulere mellom blod, lymfe og sekundære lymfoide organer på jakt etter spesifikke antigener. I de sekundære lymfoide organene vil T-cellene møte dendrittiske celler som har som oppgave å frakte antigener fra resten av kroppen slik at de kan presenteres for naive T-celler. Dendrittiske celler presenterer antigen ved hjelp av MHC (28). Dersom en dendrittisk celle presenterer tumor-antigen på MHC-klasse I, vil det lede til aktivering av CD8+ T-celler. Aktiverte CD8+ T-celler er cytotoksiske og kan drepe kreftceller gjennom utskillelse av granula som induserer apoptose (28, 29). CD8+ T-celler er de viktigste effektorcellene i bekjempelsen av kreft (30). Dersom tumor-antigen presenteres gjennom MHC klasse II, vil det lede til aktivering av en CD4+ T-celle, ofte kalt T-hjelpercelle (28-30). Det finnes flere typer T-hjelperceller og det er sammensetningen av cytokiner i miljøet som avgjør til hvilken av dem cellen skal differensiere til (30).

B-celler modnes også i beinmargen, og på samme måte som T-celler gjennomgår de en seleksjonsprosess. B-cellene med de beste B-cellerreseptorene slippes ut av beinmargen til sirkulasjonen. Sammen med T-cellene vil de umodne B-cellene sirkulere mellom blod, lymfe og sekundære lymfoide organer. Dersom B-cellen her møter et spesifikt antigen vil den ved hjelp av T-celler aktiveres, differensiere til antistoffproduserende plasmaceller og proliferere. B-celler som ikke møter sitt antigen vil fortsette å sirkulere i kroppen som naive-B-celler (28). Antistoffer rettet mot proteiner, enten kreftspesifikke proteiner eller proteiner viktig for tumorvekst, brukes mye i kreftbehandling hvor binding av antistoff til protein kan hemme vekst av kreftcellene (28, 31).

De fleste kreftpasienter vil ha en adaptiv immunrespons mot tumor, men responsen er ofte ikke sterk nok til å eliminere tumor fullstendig. En bidragsytende faktor til kreftutvikling er egenskaper hos tumorceller som gjør at de kan unnslippe immunforsvaret (28).

1.2.3 Cancer immunoediting

Historisk sett har det vært aksept for at hovedmålet med immunforsvarets respons mot kreft er å eliminere kreftceller. Siden starten av 2000-tallet har man likevel sett at immunsystemets rolle når det kommer til kreftutvikling er paradoksalt. Kunnskap rundt sammenhengen mellom inflammasjon og kreft har vært økende, og det er vist at immunsystemet i tillegg til å eliminere kreftceller, også har en rolle når det gjelder å fremme tumorgenese (32). Den ledende teorien om relasjonen mellom immunsystemet og kreftceller kalles «cancer immunoediting», en prosess over tre faser; eliminasjonsfasen, likevektsfasen og immunologisk «escape» (33).

Eliminasjonsfasen

Under eliminasjonsfasen vil det medfødte- og adaptive immunforsvaret jobbe sammen for å oppdage og ødelegge kreftceller (33). Som tidligere beskrevet er fagocytose og de antigenpresenterende cellenes fremstilling av tumor-antigen til B- og T-celler viktig for å skape en stabil og langvarig immunrespons (28).

Likevektsfasen

I likevektsfasen er det likevekt mellom immunforsvarets destruksjon og proliferasjon av maligne celler. I løpet av denne fasen vil immunforsvaret bidra til dannelsen av tumorceller som evner å unnslippe immunforsvaret, men immunforsvaret klarer å holde populasjonen på et stabilt nivå (33).

Immunologisk «escape»

Når de maligne cellene har opparbeidet seg evnen til å unnslippe immunforsvaret, oppstår immunologisk «escape» (34). Tumorcellenes evne til å unngå destruksjon av immunsystemet er akseptert som en del av «Hallmarks of Cancer» (32).

I følge Parham (28) finnes det flere teorier om hvordan kreftcellene unngår immunforsvaret. En teori baserer seg på at når celler gjennomgår en malign transformasjon øker ekspresjonen MIC-glykoproteiner på celleoverflaten. MIC er et stressprotein og fungerer

som ligand for aktivering av NKG2D-reseptor som uttrykkes på flere immunceller, blant annet NK-celler og CD8+ T-celler. Binding av MIC på tumorceller og NKG2D på NK- eller CD8+ T-celler leder til aktivering av immuncellene som så går til angrep på tumorcellene. Dersom alle kreftcellene drepes i angrepet er kreften utryddet, men dersom noen celler blir igjen får disse mulighet til proliferasjon og akkumulering av nye mutasjoner som kan bidra til at tumorcellene kan unnslippe immunforsvaret ved senere anledninger (28).

En annen teori går ut på at tap av MHC klasse 1 ekspresjon kan bidra til at tumorcellene kan unnslippe immunovervåkingen (28, 30). På denne måten kan ikke tumor-antigener presenteres for CD8+ T-celler som dermed ikke kan aktiveres og bli cytotoksiske effektorceller. Tap av MHC klasse 1 kan dog gjøre tumor utsatt for angrep fra NK-celler (28).

En tredje teori går ut på at kreftcellene kan fremme et immun-tolerant miljø ved å påvirke utskillelsen av cytokiner som fremmer infiltrasjon av regulatoriske T-celler og andre celletyper som kan hemme effektorfunksjonene til de cytotoksiske T-cellene. Regulatoriske T-celler kan aktivt undertrykke proliferasjon av CD4+ og CD8+ T-celler (28). Tumor kan også oppregulere immunologiske sjekkpunktmolekyler som fremmer perifer T-celleutmattelse (30, 31) .

1.3 Immunterapi i kreftbehandling

1.3.1 Sjekkpunkthemmere

Kjennskap til mekanismer som ligger til grunn for kreftimmunregulering har vært medvirkende til suksessen med sjekkpunkthemmere i kreftbehandling (35). I 2018 mottok Dr. James P. Allison og Dr. Tasuku Honjo "Nobel prize of Physiology or Medicine" for deres funn av hvordan hemming av immun-sjekkpunkt-proteinene cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) og programmed death 1 (PD-1) med antistoffer kan stimulere immunsystemet til å respondere på kreft (36).

CTLA-4 er en regulatorisk reseptor på T-celler som konkurrerer med den kostimulatoriske reseptoren CD28 om binding til ligandene CD80 og CD86. Binding av CD28 til ligand medfører T-celleaktivering, men CTLA-4 har høyere affinitet for begge disse ligandene, og binding av CTLA-4 til ligand medfører T-celleinaktivering. PD-1 er en kostimulatorisk reseptor som uttrykkes på en rekke immunceller, særlig på aktiverte T- og B-celler. PD-1 har to

ligander, PD-L1 og PD-L2, og binding til disse medfører blant annet apoptose av CD8+ T-celler (28, 37). Det teoretiske grunnlaget for Nobelprisen var blant annet en studie av Leach et al. (38) fra 1996 som viste at CTLA-4-blokkade medførte immunrespons mot tumorceller hos mus. I etterkant av dette viste en studie av Iwai et al. (39) i 2002 at inhibering av interaksjonen mellom PD-1 og dens ligand PD-L1, også ga immunologisk respons mot tumor hos mus.

Den økende kunnskapen om immunsjekkpunkter har medført utvikling av utprøvede behandlingsalternativer mot solide tumorer og hematologiske maligniteter (40). I 2011 ble Anti-CTLA-4-behandling godkjent av U.S. Food and Drug Administration (FDA) for behandling av malignt melanom basert på en rekke studier som viste økt overlevelse (41). Med bakgrunn i en studie av Mok et al. (42) som viste økt overlevelse hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) behandlet med Pembrolizumab, ble anti-PD-1 godkjent av FDA for behandling av metastatisk NSCLC hos pasienter med ekspresjon av PD-L1 på >1% av de maligne cellene (43).

1.3.2 Immunterapi og trippel negativ brystkreft

Tradisjonelt sett har brystkreft blitt sett på som en lite immunogen krefttype sammenlignet med blant annet malignt melanom og NSCLC (44). Sammenlignet med andre subtyper av brystkreft har TNBC egenskaper som gjør at pasienter har større sannsynlighet for å respondere på immunterapi (45). En studie av Denkert et al. (46) viste at TNBC har høyere andel stromale tumorinfiltrerende lymfocytter (sTILs) sammenlignet med andre subtyper. Det er også vist at TNBC har høy forekomst av sjekkpunktmolekylet PD-L1 både på immunceller (IC) og tumorceller (TC) (47, 48). Både sTILs og høy ekspresjon av PD-L1 har blitt knyttet til økt respons på sjekkpunkthemmer ved andre kreftformer (47-49).

Studier har vist økt overlevelse for pasienter behandlet med sjekkpunkthemmere ved melanom og NSCLC (50). Mange studier ser nå på rollen til sjekkpunkthemmere i behandlingen av TNBC, og flere studier har allerede ledet til godkjenning for bruk. For eksempel viste IMpassion130-studien økt overlevelse ved bruk av PD-L1-hemmeren Atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel hos pasienter med mTNBC (51). I lys av dette ga FDA i 2019 accelerated approval for Atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel som behandling av PD-L1 positiv mTNBC (52). Ifølge FDA er accelerated approval en

midlertidig godkjenning av legemidler basert på foreløpige resultater fra studier som viser lovende resultater for pasienter med alvorlig sykdom. Behandlingen kan slik gis til pasientene før endelige resultater fra studiene foreligger. Dersom de endelige resultatene viser klinisk nytte gis legemidlet endelig godkjenning, men godkjenningen kan også inndras dersom resultatene ikke viser effekt (53). I Norge ble Atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel godkjent for bruk som behandling mot PD-L1 positiv (PD-L1+) lokalavansert eller mTNBC av Beslutningsforum 30.03.2020 (54). Et annet eksempel er KEYNOTE-355 som viste økt median progression-free survival (mPFS) hos pasienter med mTNBC som fikk Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi hos pasienter med PD-L1+ mTNBC (55). Dette ledet til av FDA i juli 2021 ga endelig godkjenning for bruk av Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi for pasienter med PD-L1+ mTNBC (56, 57). Funnene i denne studien ledet også til at Beslutningsforum 25.04.2022 godkjente Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi for bruk i Norge for denne pasientgruppen (58). Et tredje eksempel er at FDA i juli 2021 også ga midlertidig godkjenning for bruk av Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling for høy-risiko, tidlig TNBC (eTNBC) basert på funnene i KEYNOTE-522 (57).

1.3.3 Bivirkninger av immunterapi

Utviklingen av moderne kreftbehandling med immunterapi har vært ledsaget av utfordrende bivirkninger. Den kliniske og økonomiske byrden av disse bivirkningene er signifikant (59). Bruk av sjekkpunkthemmere kan gi immun-relaterte bivirkninger som skiller seg fra bivirkningene som er observert ved kjemoterapi (60). Typiske immunrelaterte bivirkninger ved PD-1/PD-L1 og CTLA-4 blokkade er påvirkning av gastrointestinaltraktus med enteritt og kolitt, lungepåvirkning i form av pneumonitt, og nyoppstått endokrin sykdom i form av eksempelvis hyper- og hypotyreose, hypofysitt og diabetes type 1 (61). Mange av disse bivirkningene er milde og reversible, men det er viktig å være klar over at behandlingen kan gi potensielt alvorlige bivirkninger. Foreløpig finnes det ingen metoder som kan predikere hvilke pasienter som vil utvikle alvorlige bivirkninger (60).

1.3.4 Biomarkører

I 2001 ble begrepet "Biomarker" definert i en rapport av Biomarkers Definitions Working Group (62) som "A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a

therapeutic intervention”. Innenfor onkologisk praksis kan biomarkører benyttes til å predikere behandlingsrespons på en intervensjon, og til å selektere ut pasienter som ikke vil ha nytte av behandlingen (63).

Bruk av sjekkpunkthemmere i kreftbehandling kan gi langvarig behandlingsrespons, men i dag er dessverre immunterapi kun effektivt for en minoritet av pasientene (64). I dag er kun PD-L1 og tilstedeværelse av mikrosatelittinstabilitet (MSI) sekundært til mismatch repair (MMR) godkjent av FDA som biomarkører for immunterapi mot solide tumorer (59). Selv om disse markørene til en viss grad kan si noe om hvilke pasienter som vil respondere på behandlingen, er det behov for biomarkører med sterkere prediktive egenskaper. Dette behovet illustreres godt gjennom en studie av Davis et al. (65) som undersøkte studier publisert mellom 2011 og 2019 som ledet til FDA-godkjenning av ulike behandlingsregimer med sjekkpunkthemmer. Studien viste at PD-L1 kun var prediktiv for behandlingsrespons på sjekkpunkthemmer i 28,9% av tilfellene (65).

Grunnet et stort potensial for langvarige og alvorlige bivirkninger er det viktig å finne gode biomarkører som kan bidra til å predikere hvilke pasienter som vil ha nytte av behandlingen, og hvilke pasienter som har risiko for utvikling av alvorlige bivirkninger.

2 Formål

Som beskrevet over er TNBC den subtypen av brystkreft med dårligst prognose. Samtidig har det frem til nå ikke vært tilgjengelig målrettet behandling ved denne subgruppen.

Immunterapi har de siste årene vokst fram som et lovende behandlingsprinsipp ved TNBC.

Formålet med masteroppgaven er gjennom en systematisk litteraturgjennomgang, å gi en oversikt over effektresultater og biomarkøranalyser fra studier innenfor feltet immunterapi i form av sjekkpunkthemmere ved TNBC. De primære endepunktene er progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective/overall response rate (ORR) og pathological complete response (pCR). De sekundære endepunktene er biomarkører og deres mulige prediktive egenskaper for både behandlingseffekt og bivirkninger.

Forskningsspørsmål:

1. Gir immunterapi i form av sjekkpunkthemmere bedre overlevelse for pasienter med trippel negativ brystkreft?
2. Hva er status for identifisering av biomarkører som kan predikere hvilke pasienter som vil ha nytte av behandlingen slik at man i større grad kan forbedre pasientseksjonen før behandlingsstart?
 - a. Biomarkører for effekt
 - b. Biomarkører for bivirkninger

I tabell 2 er forskningsspørsmålene organisert etter PICO-modellen.

3 Materiale og metode

3.1 Studiedesign

Bruk av sjekkpunkthemmere i behandling av TNBC er et nytt og spennende felt i stor utvikling. Det publiseres studier som undersøker effekt og potensielle biomarkører for pasientseleksjon kontinuerlig. Cochrane Handbook for Systematisk Reviews and Interventions beskriver et systematisk litteraturstudium som en godt egnet metode for å besvare avgrensede forskningsspørsmål, slik som for eksempel hvorvidt en intervensjon har effekt på en bestemt gruppe (66). Med bakgrunn i dette er et litteraturstudium en passende metode til å undersøke hvorvidt sjekkpunkthemmer i behandling mot TNBC gir økt overlevelse, og status for identifisering av prediktive biomarkører for effekt og bivirkninger.

3.2 Søkestrategi

Litteratursøket startet med å gjøre et usystematisk søk i Embase. Formålet var å identifisere relevante oversiktsartikler og hvilke nøkkelord som var knyttet til disse. Resultatet fra dette usystematiske søket dannet utgangspunktet for søkeordene brukt i det endelige litteratursøket.

3.2.1 Søkeord

Systematisk litteratursøk ble gjennomført i to anerkjente helsevitenskapelige databaser, Embase og Medline. Bakgrunnen for å gjennomføre litteratursøket i disse databasene er at de abonnerer på ulike tidsskrift. Ved å benytte begge databasene ville jeg dermed kunne fange opp flere studier. I begge databasene ble søkene bygd opp av tesaurus termer og frie søkeord. Inspirasjon til søkeordene ble hentet fra det primære, usystematiske søket i Embase. I Medline ble Medical Subject Headings (MeSH) benyttet, mens Emtree-termer ble brukt i Embase. MeSH er et begrepssystem utviklet av National Library of Medicine, og når man benytter en MeSH-term om et begrep får man med synonymer knyttet til begrepet (67). PubMed ble brukt til å finne MeSH-termer. På samme måte som ved bruk av MeSH-termer, inkluderer Emtree-termer synonymer knyttet til begrepet (68). Da MeSH- og Emtree-termer benytter ulike synonymer, var det nødvendig å utforme to søk for å sikre at søkene dekket de samme begrepene.

For å svare på formålet med oppgaven, ble søkene bygd opp i tre bolker basert på PICO-modellen; populasjon (trippel negativ brystkreft), intervensjon (immunterapi) og endepunkt

(effekt og/eller biomarkører). Søket ble satt sammen med Booleske-operatører. Søkeordene innenfor hver bolk ble satt sammen med kombinasjonsordet «OR», og hver bolk ble så satt sammen til ett søk gjennom kombinasjonsordet «AND». Figur 1 og 2 viser oppbygningen av søkene i henholdsvis Embase og Medline, med søkeord og søkestreng.

3.2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For sikre at all litteratur fra litteratursøkene ble vurdert på samme grunnlag og slik redusere risiko for skjevhet i prosessen med utvelgelse av litteratur, ble det laget forhåndsbestemte inklusjon- og eksklusjonskriterier.

Inklusjonskriterier

- **Populasjon:** Pasienter med trippel negativ brystkreft, uavhengig av stadium eller tidligere behandlingsforsøk.
- **Intervensjon:** Immunterapi i form av sjekkpunkthemmere av typen PD-1 eller PD-L1-hemmer, enten som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi.
- **Comparison:** Dersom aktuelt, placebo eller sammenlignet med standard behandling.
- **Endepunkt:** Behandlingseffekt vurdert gjennom klare effektmål, eksempelvis pathologic complete response, objective/overall response rate, progression-free survival og overall survival, og/eller prediktive biomarkører for vurdering av behandlingseffekt eller bivirkninger.
- **Studiedesign:** Kliniske studier fase 1-3 og genomanalyser basert på pasienter fra kliniske studier.
- **Annet:** Engelsk språk, studiene må være tilgjengelig i fulltekst gjennom universitetsbiblioteket sine lisenser.

Eksklusjonskriterier

- **Populasjon:** Ikke-humane studier, studier med andre typer brystkreft enn trippel negativ.
- **Intervensjon:** Immunterapi i andre former en sjekkpunkthemmere av typen PD-1 eller PD-L1-hemmer.
- **Endepunkter:** Andre endepunkter enn behandlingseffekt eller biomarkører for behandlingseffekt eller bivirkninger.
- **Studiedesign:** Review-artikler, metaanalyser.
- **Annet:** Fulltekst ikke tilgjengelig, ikke engelsk språk, conference abstracts.

Begrunnelse for inkluderte studiedesign

Før et legemiddel kan godkjennes for bruk må dets sikkerhet og effekt vurderes gjennom en klinisk studie (69). Kliniske studier kan inndeles i fire faser, hvor fase 1-3 er viktige i prosessen med legemiddelgodkjenning (70). De ulike fasene i kliniske studier har som formål å besvare ulike spørsmål. Fase 1-studier kjennetegnes av små studiepopulasjoner, og hovedmålet er å undersøke legemiddelets sikkerhet. I mange tilfeller vil fase 1-studier også presentere tidlige effektmål. I fase 2-studier øker størrelsen på studiepopulasjonen. En større populasjon vil med høyere sannsynlighet kunne påvise eventuelt sjeldne bivirkninger, og legemiddelets sikkerhet er fortsatt viktig i slike studier. Fase 2-studier har lengre oppfølgingstid enn fase 1-studier og egner seg derfor bedre til å si noe om legemiddelets effekt. Resultater fra fase 2 studier kan brukes til å finne faktorer som kan undersøkes videre i en fase 3 studie. Når et legemiddel går videre til fase 3-studier er hovedmålet ofte å undersøke behandlingens effektivitet. Den beste måten å gjøre dette på er å sammenligne pasienter behandlet med legemiddelet mot en kontrollgruppe. Kontrollgruppen kan være pasienter som mottar placebo og/eller konvensjonell behandling. Fase 1 og fase 2-studier er ofte ukontrollerte studier, mens fase 3 studier er kontrollerte studier. Hvorvidt studien som undersøkes har en kontrollgruppe vil være avgjørende for resultatenes troverdighet (69, 70). I ukontrollerte studier foreligger det risiko for systematiske feil, bias (71). I slike studier kan ofte resultatet påvirkes av andre faktorer, såkalte konfunderende faktorer. Dette gjør at effektestimaterne ikke nødvendigvis kun beskriver legemiddelets effekt (71, 72). Den beste metoden for å undersøke effekten av en intervensjon er fase 3, randomiserte kontrollerte studier (RCT). I slike studier randomiseres studiepopulasjonen i en intervensjonsgruppe og en kontrollgruppe, og randomiseringen bidrar til at gruppene blir sammenlignbare (72). I RCT studier er ofte forskningspersonell og deltakere hindret informasjon om hvilken behandling de enkelte pasientene får, dette kalles blinding. Blinding er nyttig for å hindre at informasjon om hvilken informasjon som ble gitt skal påvirke studiens utfall (70). I RCT studier unngår man at utfallet påvirkes av konfunderende faktorer (72). Ukontrollerte studier gir mindre valide resultater enn RCT-studier (71).

For å besvare mitt forskningsspørsmål som omhandler hvorvidt sjekkpunkthemmere kan gi økt overlevelse for pasienter med TNBC, vil randomiserte kliniske fase 3-studier gi de mest troverdige resultatene. Behandling med sjekkpunkthemmere er relativt nytt, og det tar ofte

flere år før en studie er klar for fase 3. For å øke utvalget studier i dette litteraturstudiet vil derfor også resultater fra fase 1 og fase 2-studier vurderes. Selv om effektresultatet fra slike ikke nødvendigvis kun påvirkes av legemiddelet, vil de kunne bidra med verdifull informasjon som kan benyttes for å legge føringer for videre forskning innenfor feltet.

En biomarkør er prediktiv dersom den kan vise at behandlingseffekten av et legemiddel er forskjellig mellom pasienter med positiv og negativ biomarkør (73). Den ideelle metoden for å undersøke dette er gjennom to forskjellige grupper i en randomisert studie (74). For identifisering av biomarkører kan genomanalyser av pasienter inkludert i kliniske studier benyttes. Dette kan bidra med identifikasjon av potensielle biomarkører hvor dens prediktive verdi kan utforskes videre i egne kliniske studier. Både kliniske studier og genomanalyser er derfor aktuelle for inklusjon for å besvare forskningsspørsmålet som omhandler biomarkører.

Seleksjon av litteratur

Det første litteratursøket ble gjennomført 16.08.21. Søket i Embase ga da 1738 artikler, og etter nøye gjennomlesning viste det seg at 845 av disse var conference abstracts hvor det ikke var mulig å finne videre litteratur. Conference abstracts ble derfor fjernet gjennom filter «limit to embase or medline». Jeg sto da igjen med 893 artikler. Søket i Medline ga 388 artikler. Totalt 1281 artikler ble importert til Endnote X9, hvor 291 duplikater ble fjernet. Resterende 990 artikler ble så vurdert gjennom tittel og/eller abstrakt, av disse ble 946 ekskludert grunnet manglende relevans for min problemstilling. Underveis i prosessen med å selektere litteratur review-artikler med tema som gikk i kjernen for min problemstilling lagt til side. Referanselisten til disse ble så gjennomlest og dette førte til innhenting av fulltekst på ytterligere 3 artikler basert på oppfyllelse av inklusjonskriterier. Totalt ble 47 artikler innhentet i fulltekst. En av artiklene var ikke tilgjengelig gjennom UiT sine lisenser og ble derfor ekskludert. Hver enkelt studie ble vurdert med de forhåndsbestemte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Av de 46 artiklene som ble vurdert i fulltekst ble 24 artikler ekskludert og 22 inkludert. Hyppigste årsak til eksklusjon var at intervensjonen ikke oppfylte kravene definert i inklusjonskriteriene, eller at studienes endemål ikke var passende for å svare på problemstillingen.

Det andre litteratursøket ble gjennomført 04.04.22, med den hensikt å undersøke om det var publisert ny relevant litteratur i etterkant av det første søket. Søket i Embase ga 2107 artikler, hvorav 941 conference abstracts ble fjernet gjennom filter «limit to embase or medline». Søket i Medline ga 545 artikler. Totalt 1345 artikler ble importert til Endnote X9 hvor 365 duplikater ble fjernet. 568 artikler datert med årstall 2021 og 2022 ble så vurdert gjennom tittel/abstrakt. Av disse ble fulltekst innhentet for tre artikler og disse ble vurdert ved hjelp av de forhåndsbestemte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. To av studiene ble inkludert basert på oppfyllelse av inklusjonskriterier, mens én ble ekskludert grunnet intervensjon som ikke oppfylte kravene for inklusjon.

Totalt ble 24 artikler tilhørende 18 studier inkludert i oppgaven. Figur 3 viser et modifisert PRISMA-diagram (75) som gir oversikt over seleksjonsprosessen med begrunnelse for eksklusjon av artikler.

4 Resultater

Totalt ble 24 artikler tilhørende 18 studier fra litteratursøkene inkludert i oppgaven. På tvers av studiene er 5941 pasienter inkludert herunder 2130 pasienter med eTNBC og 3811 pasienter med lokalavansert eller mTNBC. Tabell 3 viser en skjematisk oversikt over alle de inkluderte studiene som tar for seg monoklonale antistoffer mot PD-1 og PD-1, med beskrivelse av studiepopulasjonen og de viktigste endemålene. Aktuelle PD-1 hemmere er Pembrolizumab og Nivolumab, og aktuelle PD-L1 hemmere er Atezolizumab, Avelumab og Durvalumab (55, 76-98).

4.1 Effekt på tidlig trippel negativ brystkreft

4.1.1 Sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling

Seks av de inkluderte studiene har undersøkt effekten av sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi mot TNBC og har benyttet pCR og/eller event-free survival (EFS) som mål på effekt. Studiene definerer eTNBC som stadium II-III, og pCR defineres som fravær av invasiv cancer ved histologisk undersøkelse av resesert bryst og regionale lymfeknuter ved tidspunkt for kirurgi, ypT0/Tis ypN0, eller fravær av invasiv- eller in situ cancer i bryst eller regionale lymfeknuter ved tidspunkt for kirurgi, ypT0 ypN0 (85, 87, 89, 91, 93, 98). FDA definerer EFS som tid fra randomisering til en av følgende hendelser: sykdomsprogresjon som utelukker kirurgi, lokal- eller fjernmetastaser, eller død uansett årsak (53).

Monoklonale antistoffer mot PD-1

KEYNOTE-522 og I-SPY2 har begge undersøkt effekten av Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi mot eTNBC, men studiene har noe ulik kjemoterapi-backbone (89, 91). De 1174 deltakerne i KEYNOTE-522 ble randomisert til å motta Pembrolizumab eller placebo i kombinasjon med paclitaxel, carboplatin, cyklofosfamid og doxorubicin/epirubicin, og Schmid et al. (91) rapporterer om signifikant høyere pCR i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen. Nylig rapporterte data fra KEYNOTE-522 viser estimert EFS etter 36 måneders oppfølgingstid på 84,5% i Pembrolizumab-gruppen sammenlignet med 76,8% i placebogruppen. Estimerte OS-rater etter 36 måneders oppfølgingstid var 89,7% i Pembrolizumab-gruppen og 86,9% i placebogruppen (97). I I-SPY2-studien ble 250 pasienter med tidlig brystkreft, adaptivt randomisert i to grupper. Intervensjonsgruppen

mottok Pembrolizumab i kombinasjon med paclitaxel etterfulgt av doxorubicin og cyklofosfamid, mens kontrollgruppen fikk paclitaxel etterfulgt av doxorubicin og cyklofosfamid. 29 av pasientene i intervensjonsgruppen hadde eTNBC og resultatene fra denne cohorten viser i likhet med KEYNOTE-522 en høyere estimert pCR i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen (89). I KEYNOTE-173 ble pasientene inndelt i seks kohorter og randomisert til å motta en standard dose Pembrolizumab hver 3. uke i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer over 9 sykluser. Felles for alle kjemoterapiregimene var avsluttende behandling med doxorubicin og cyklofosfamid de siste fire syklusene. I de fem første syklusene varierte dose og/eller type kjemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel og carboplatin). Den beste responsen, med pCR mellom 60-80%, observeres hos pasientene som i de første fem syklusene fikk Pembrolizumab i kombinasjon med paclitaxel og carboplatin (93).

Monoklonale antistoffer mot PD-L1

Deltakerne i IMpassion031 ble randomisert til å motta enten Atezolizumab eller placebo i kombinasjon med nab-paclitaxel etterfulgt av doxorubicin og cyklofosfamid. Studien viser statistisk signifikant bedre pCR i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen (87). I GeparNuevo ble populasjonen randomisert til å motta Durvalumab eller placebo i monoterapi 2 uker før oppstart med nab-paclitaxel (window-phase), mens resterende fikk Durvalumab eller placebo i kombinasjon med nab-paclitaxel fra dag 1 (non-window phase). Begge gruppene fikk etterfølgende epirubicin eller cyklofosfamid. Det rapporteres numerisk høyere pCR for gruppen som fikk Durvalumab sammenlignet med placebo i intention to treat (ITT) populasjonen, samt signifikant bedre pCR for pasientene i window-phase (85). I NeoTRIPaPDL1 ble pasientene randomisert til å motta carboplatin, nab-paclitaxel og antracyclin (investigators choice), med eller uten Atezolizumab. Studien viser en marginal numerisk høyere pCR i gruppen som fikk Atezolizumab, men resultatet er ikke statistisk signifikant (98). Tabell 4 gir oversikt over pCR-rater for alle studiene som undersøkte effekten av sjekkpunkthemmer for eTNBC-populasjonen.

4.2 Effekt på lokalavansert eller metastatisk trippel negativ brystkreft

Tolv av de inkluderte studiene har undersøkt pasienter med lokalavansert uresektabel eller mTNBC, hvorav seks studier har undersøkt sjekkpunkthemmer i monoterapi og syv studier

har undersøkt sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi. Gjennomgående endemål er median progression-free survival (mPFS), median overall survival (mOS) og objective/overall response rate (ORR) (55, 76-78, 80, 82, 86, 88, 90, 94-96). Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) definerer OS som tid fra randomisering til død uansett årsak, PFS som tid fra randomisering til objektiv tumorprogresjon eller død, og ORR som andelen pasienter som har delvis- eller komplett respons på behandlingen (99).

4.2.1 Sjekkpunkthemmer i monoterapi

Monoklonale antistoffer mot PD-1

KEYNOTE-012, KEYNOTE-086 cohort A og KEYNOTE-086 cohort B har alle undersøkt effekten av Pembrolizumab i monoterapi mot mTNBC, men studiepopulasjonene har klare forskjeller (77, 78, 88). I KEYNOTE-012 var alle de inkluderte pasientene PD-L1+ og tidligere behandlet, også pasientene i KEYNOTE-086 cohort A var tidligere behandlet, men populasjonen her var både PD-L1+ og PD-L1 negativ (PD-L1-) (78, 88). Pasientene i KEYNOTE-086 cohort B var alle PD-L1+ og tidligere ubehandlet (77). Studiene rapporterer en relativt lik mPFS, men mOS varierer hvor populasjonen i KEYNOTE-086 cohort B har best rapportert mOS, videre fulgt av populasjonen i KEYNOTE-012 og KEYNOTE-086 cohort A. Lignende forhold ble også sett for ORR (77, 78, 88). I KEYNOTE-119 ble deltakerne randomisert til å motta Pembrolizumab eller «investigators choice» kjemoterapi som varierte mellom capecitabin, eribulin, gemcitabin og vinorelbin. Winer et al. (96) rapporterer om lengre mPFS og mOS i gruppen som fikk kjemoterapi sammenlignet med gruppen som fikk Pembrolizumab. ORR rapporteres relativt lik mellom gruppene. Kvantitative data på endepunktene kommer frem av tabell 5.

Monoklonale antistoffer mot PD-L1

Studien av Emens et al. (82) som har undersøkt effekten av Atezolizumab i monoterapi mot mTNBC, viser en betydelig lengre mOS og høyere ORR hos pasientene som fikk Atezolizumab som førstelinjebehandling sammenlignet med de som fikk det som andrelinjebehandling eller senere. I JAVELIN solid tumor study fikk pasienter med solide tumorer Avelumab i monoterapi, og resultatene viser lengre mOS og høyere ORR i TNBC-gruppen sammenlignet med den totale populasjonen (80). Se tabell 5 for oversikt over de rapporterte data fra studiene.

4.2.2 Sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi

Monoklonale antistoffer mot PD-1

I KEYNOTE-355 ble deltakerne randomisert til å motta Pembrolizumab eller placebo i kombinasjon med enten nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin + carboplatin. Resultatene viser en statistisk signifikant økning i mPFS hos intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen (55). Fra ENHANCE 1 hvor pasientene mottok Pembrolizumab i kombinasjon med Eribulin rapporteres det at mOS var høyere for gruppen som fikk aktuell behandling som førstelinjebehandling sammenlignet med de som tidligere hadde gjennomgått to eller flere behandlingslinjer (94). I et research-letter presenterer Voorwerk et al. (95) resultater fra TONIC-studien som har undersøkt Nivolumab enten i kombinasjon med stråleterapi eller kjemoterapi av typen cyklofosamid, cisplatin eller doxorubicin. Det rapporteres her at ORR var høyest i gruppene som fikk Nivolumab i kombinasjon med doxorubicin, etterfulgt av cisplatin med 35% og 23%.

Monoklonale antistoffer mot PD-L1

IMpassion130 og IMpassion131 har begge sett på effekten av Atezolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, men studiene har ulik kjemoterapi-backbone. I IMpassion130 fikk intervensjonsgruppen Atezolizumab + nab-paclitaxel, mens de i IMpassion131 fikk Atezolizumab + paclitaxel. Pasientene i IMpassion131 mottok også dexametason i forkant av de første infusjonene av paclitaxel, populasjonen i IMpassion130 fikk ikke slik forbehandling (86, 90). Resultatene fra IMpassion130 viser statistisk signifikant lengre mPFS, samt lengre mOS og høyere ORR hos intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen (81, 90). I motsetning til IMpassion130 viser IMpassion131 lengre mPFS og mOS i placebogruppen, men ORR er også i denne studien bedre i intervensjonsgruppen (86). Studien av Adams et al. (76) viser høyere mPFS, mOS og ORR for pasientene som fikk Atezolizumab + nab-paclitaxel som førstelinjebehandling, sammenlignet med andrelinjebehandling eller senere. Se tabell 6 for oversikt over endemålene i alle studiene som undersøkte sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi i mTNBC-populasjonen.

4.3 Bivirkninger

Tabell 7 viser at på tvers av de inkluderte studiene er fatigue, nøytropeni, alopeci, diaré, perifer sensorisk nevropati, kvalme og anemi de hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene. Nøytropeni, fatigue og anemi rapporteres som de hyppigste bivirkningene av

grad 3 og 4 i dette aktuelle utvalget. Av spesiell interesse er immunmedierte bivirkninger, og tabell 8 viser at de hyppigst rapporterte er hypotyreose, hypertyreose, pneumonitt, kolitt, hepatitt, binyrebarkinsuffisiens, infusjonsrelaterte reaksjoner og hudreaksjoner (55, 76-78, 80, 82, 85-96, 98).

4.4 Biomarkører

Mange av de inkluderte studiene har undersøkt hvorvidt det finnes biomarkører som kan bidra til bedre seleksjon av hvilke pasienter som vil ha nytte av behandling med sjekkpunkthemmere. I dette litteraturutvalget har de prediktive egenskapene til PD-L1, sTILs, serumverdi av laktat dehydrogenase (LDH), CD8+ T-celler, BRCA1/2-mutasjoner, tumor mutasjonsbyrde (TMB) og PTEN-mutasjoner blitt undersøkt (55, 76, 78-88, 90-94, 96, 98).

4.4.1 PD-L1 ekspresjon

4.4.1.1 Tidlig brystkreft

Fem inkluderte studier har sett på om effekten av sjekkpunkthemmer mot eTNBC øker dersom populasjonen uttrykker PD-L1. I dette aktuelle utvalget varierer andelen PD-L1+ pasienter mellom 46-85%, men definisjonen av PD-L1 positivitet og bruk av metode for påvisning er ikke lik for alle studiene. I noen studier defineres PD-L1 positivitet som PD-L1 på x% tumorinfiltrerende IC (PD-L1 IC+), mens andre benytter PD-L1 combined positive score (CPS) definert som antallet PD-L1+ celler (tumorceller, lymfocytter og makrofager), delt på antallet tumorceller, multiplisert med 100 (85, 87, 91, 93, 98). KEYNOTE-522 og IMpassion031 viser økt pCR i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen uavhengig av PD-L1-status, men andelen pasienter med pCR er generelt høyere for begge gruppene i den PD-L1+ populasjonen (87, 91). I GeparNuevo er pCR høyere både for intervensjonsgruppen og placebogruppen i den PD-L1+ populasjonen sammenlignet med den PD-L1-, og analyser viser en tendens til at responsen på Durvalumab i kombinasjon med er bedre for alle behandlingsgrupper i den PD-L1+ populasjonen. Signifikante resultater rapporteres kun for placebogruppen i den PD-L1 IC+ populasjonen (85). Schmid et al. (93) rapporterer fra KEYNOTE-173 at høye verdier av PD-L1 ekspresjon er signifikant assosiert med høyere pCR-rater. NeoTRIPaPDL1 viser 7,6% høyere pCR-rater for pasientene i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen i den PD-L1+ populasjonen. For pasientene i den PD-L1- populasjonen er pCR best for placebogruppen (98). Tabell 9 viser en

detaljert oversikt over studienes metode for påvisning av PD-L1 ekspresjon, definisjon av PD-L1 positivitet, andel PD-L1+ pasienter i de ulike gruppene og pCR-rater.

4.4.1.2 Lokalavansert og metastatisk trippel negativ brystkreft

Ni studier har undersøkt hvorvidt effekten av sjekkpunkthemmer mot mTNBC øker dersom studiepopulasjonen uttrykker PD-L1. I dette aktuelle utvalget varierer andelen PD-L1+ pasienter mellom 18,1-78%, men som for eTNBC benytter ikke alle studiene samme definisjon på PD-L1 positivitet eller samme metode for påvisning (55, 76, 78, 80-82, 86, 90, 94, 96). Resultatene fra IMpassion130 viser statistisk signifikant økning av mPFS, samt lengre mOS og høyere ORR hos pasientene i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen i den PD-L1 + populasjonen (81, 90). I motsetning til IMpassion130 viser IMpassion131 ingen klar bedring i mPFS og dårligere mOS hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen i den PD-L1+ populasjonen. Det rapporteres dog om høyere ORR både for intervensjon- og kontrollgruppen i den PD-L1+ populasjonen sammenlignet med ITT-populasjonen (86). KEYNOTE-119 rapporterer om dårligere mPFS hos pasienter med PD-L1 CPS >1 og CPS >10, og bedre mPFS for pasientene med PD-L1 CPS >20 i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Analyser på mOS ble gjennomført i gruppene med PD-L1 CPS >1 og CPS >10 og hos begge gruppene ses en liten bedring i mOS. For alle CPS-gruppene er ORR høyere i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen (96). I motsetning til KEYNOTE-119 viser KEYNOTE-355 statistisk signifikant økt mPFS i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen hos de med $CPS \geq 1$ og $CPS \geq 10$ (55).

Studien av Adams et al. (76) viser lengre mPFS, mOS og ORR i den PD-L1+ gruppen sammenlignet med den PD-L1- gruppen. En annen studie av Emens et al. (82) viser også bedre mOS og ORR i den PD-L1+ gruppen. Fra ENHANCE 1 rapporterer Tolaney et al. (94) om lett økning i mPFS og OS, samt bedre ORR hos PD-L1+ pasienter, sammenlignet med PD-L1-. Resultatene fra JAVELIN solid tumor study viser i likhet med overnevnte studier en økt ORR for PD-L1+ pasienter (80). Subpopulasjonsanalyser i KEYNOTE-086 cohort A viser en relativt lik median PFS og ORR i den PD-L1+ og den PD-L1- gruppen. mOS er i denne studien rapportert høyere i den PD-L1- gruppen (78). Se tabell 10 for detaljert informasjon om

studiens metode for påvisning av PD-L1 ekspresjon, definisjon av PD-L1 positivitet, andel PD-L1+ pasienter og endemål med hazard ratio (HR).

4.4.1.3 PD-L1-ekspresjon spesifikt på tumorceller

Studier har også undersøkt hvorvidt PD-L1 ekspresjon spesifikt på TC kan predikere behandlingsrespons. Alle de aktuelle studiene definerer PD-L1 positivitet på TC (PD-L1 TC+) som >1% PD-L1 ekspresjon på TC (82, 83, 85, 90). En biomarkøranalyse gjennomført på populasjonen fra IMpassion130 viser økt mPFS og mOS for pasienter i intervensjonsgruppen med PD-L1 ekspresjon på TC, med størst endring for pasientene som uttrykte PD-L1 både på IC og TC (83). Forekomsten av PD-L1 TC+ pasienter i populasjonen var 32,3% lavere sammenlignet med PD-L1 IC+ (83, 90). Resultater fra GeparNuevo viser også signifikant bedring av pCR for den PD-L1 TC+ populasjonen både i intervensjonsgruppen og i hele kohorten (85). Studien av Emens et al. (82) finner ingen stor forskjell i ORR mellom PD-L1 TC+ og PD-L1 TC-negative pasienter. Detaljert informasjon om resultatene ses i tabell 11.

4.4.2 Stromale Tumor-infiltrerende lymfocytter

Loibl et al. (85) hadde en hypotese om at økt respons på Durvalumab var assosiert med høye nivåer av sTILs og viser at sTILs er signifikant assosiert med pCR i både intervensjonsgruppen, kontrollgruppen, samt i hele kohorten. Fra biomarkøranalysen gjort på populasjonen i IMpassion130 rapporteres det at sTILs er signifikant assosiert med PD-L1 ekspresjon på IC. Hos intervensjonsgruppen rapporteres det om lengre mPFS og mOS sammenlignet med kontrollgruppen i populasjonen som var kombinert sTILs+ og PD-L1 IC+ (83). Non-signifikant lengre OS og PFS, samt høyere ORR observeres for pasientene med høy sTILs i studien av Emens et al. (82). Detaljert informasjon om verdier for endepunkter, odds ratio (OR) og HR kan ses i tabell 12.

4.4.3 Laktat dehydrogenase

Fire av de inkluderte studiene har undersøkt om nivåene av LDH i serum kan fungere som en prediktiv biomarkør og tabell 13 viser en oversikt over resultatene (77, 78, 82, 88). KEYNOTE-012 viser en assosiasjon mellom høy LDH ved baseline og rask sykdomsprogresjon (88). En multivariabelanalyse i studien av Emens et al. (82) viser at pasienter med forhøyet serumverdi av LDH har lavere mOS, mPFS og ORR etter behandling med Atezolizumab sammenlignet med pasienter med lavere verdier. KEYNOTE-086 cohort A og KEYNOTE-086 cohort B støtter opp om disse funnene og rapporterer henholdsvis 5,2% og 3,8% lavere ORR

blant pasienter med s-LDH over øvre normalområde (UNL) sammenlignet med pasienter med verdier under UNL (77, 78).

4.4.4 CD8+ T-celler

To studier har undersøkt sammenhengen mellom effekt og CD8+ T-celler. Begge studiene har benyttet samme metode for påvisning, IHC clone C8/144B, men har ulik definisjon av CD8-positivitet (82, 83). IMpassion130 definerer CD8-positivitet som >0,5% CD8+ T-celler, og viser bedre mPFS og mOS hos pasienter i intervensjonsgruppen som var kombinert CD8+ og PD-L1 IC+. Bedre utfall observeres også hos den PD-L1 IC+ populasjonen uavhengig av prosentandelen CD8+ T-celler (83). Studien av Emens et al. (82) definerer CD8-positivitet som >1,35% CD8+ T-celler, og observerer høyere ORR, PFS og OS ved høyere baselineverdier av CD8+ T-celler.

4.4.5 BRCA1/2-mutasjon

Blant studiepopulasjonen i IMpassion130 hadde 59 pasienter BRCA1-mutasjon, 28 pasienter BRCA2-mutasjon og 2 pasienter hadde mutasjoner i både BRCA1 og BRCA2. Studien finner ingen sammenheng mellom BRCA-mutasjon og PD-L1 IC ekspresjon, og effekten av Atezolizumab for PD-L1 IC+ pasienter synes å være uavhengig av BRCA-status (83).

4.4.6 Tumor mutasjonsbyrde

Barroso-Sousa et al. (79) gjennomførte en genomanalyse på pasienter inkludert i seks ulike kliniske studier. Formålet var å undersøke om høy tumor-mutasjonsbyrde (TMB) påvirker effekten av sjekkpunkthemmer mot mTNBC. Av de inkluderte pasientene hadde 18% høy TMB, definert som >10 mutasjoner/Mb. Resultatene viser signifikant lengre mPFS, samt non-signifikant lengre mOS og høyere ORR for pasientene med høy TMB, sammenlignet med pasienter med lavere TMB (79). I forbindelse med GeparNuevo-studien ble det også undersøkt om TMB kunne være en prediktor for respons på neoadjuvant behandling mot eTNBC. Analysen viser at pasientene som oppnådde pCR hadde signifikant høyere TMB sammenlignet med de som ikke oppnådde pCR (84). Verdier for endepunkter og p-verdier kan ses i tabell 14.

4.4.7 PTEN

I studien av Barroso-Sousa et al. (79) ble det også undersøkt om PTEN-mutasjoner påvirket effekten av sjekkpunkthemmer. PTEN-mutasjoner defineres som nonsynonyme mutasjoner

eller 1 eller 2 kopidelesjoner. 29% av de inkluderte pasientene i studien hadde PTEN-mutasjoner og ORR rapporteres signifikant lavere for disse sammenlignet med de som ikke hadde det. Pasienter med PTEN-mutasjon hadde en 3,8 måneder lavere mPFS og 10,8 måneder lavere mOS, sammenlignet med de uten PTEN-mutasjon.

5 Diskusjon

5.1 Effekt

5.1.1 Tidlig brystkreft

De inkluderte studiene som har sett på eTNBC har benyttet pCR som mål på effekt. I KEYNOTE-522, I-SPY2, IMpassion031 og GeparNuevo er pCR primært endepunkt (85, 87, 89, 91). I NeoTRIPaPDL1 er event-free survival (EFS) primært endepunkt, mens pCR er sekundært endepunkt (98). KEYNOTE-173 har også pCR som sekundært endepunkt, hvor sikkerhet er det primære endepunktet (93).

Det er foreslått at ved å sammenligne lignende neoadjuvante behandlingsregimer kan pCR predikere langtidsutfall for pasienter med tidlig brystkreft (100). pCR er godkjent av FDA og European Medicines Agency (EMA) som et surrogatendepunkt som kan bidra til å forutsi langtidseffekten av en behandling, noe som i studier tradisjonelt presenteres gjennom endepunkter som EFS og OS. For pasienter med høy-risiko eTNBC kan bruk av surrogatendemål gi et svar på effekten av en behandling i løpet av måneder etter oppstart, slik at man unngår å vente flere år på de endelige endemålene før et legemiddel kan gis accelerated approval (100, 101). Slik kan det spares økonomiske ressurser, samt at effektiv behandling kan gjøres raskere tilgjengelig til pasienter som trenger den. Verdien av pCR som endemål er kontroversiell, da assosiasjonen mellom nettopp pCR og endemål som EFS og OS har vært sprikende i tidligere gjennomførte studier (100-102). Når en studie viser effektresultater gjennom pCR, er det viktig å ta med i betraktning at resultatene vil være umodne, og at lengre oppfølgingstid av studiepopulasjonen vil være nødvendig for å få resultater på de endelige endemålene (100).

Fem av studiene i dette litteraturutvalget viser at sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi gir økt pCR sammenlignet med kjemoterapi alene (85, 87, 89, 91, 98). KEYNOTE-522 og IMpassion031 viser statistisk signifikant høyere pCR i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen (87, 91). Resultater fra GeparNuevo viser numerisk høyere pCR i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen i ITT-populasjonen. For pasientene i window-phase var den estimerte behandlingsforskjellen signifikant mellom pasientene som fikk Durvalumab i kombinasjon med kjemoterapi, sammenlignet med pasientene som fikk placebo i kombinasjon med kjemoterapi (85). Pasientene i TNBC-

populasjonen i I-SPY2 som fikk Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi har 38% høyere pCR-rater enn pasientene som fikk kjemoterapi alene, men statistisk signifikans er ikke testet (89). NeoTRIPaPDL1 viser i motsetning til de andre studiene kun marginal økning i pCR mellom gruppene. Den estimerte behandlingsforskjellen er beskjedne 2% i intervensjonsgruppen, men resultatet er ikke statistisk signifikant (98). Årsaken til manglende signifikans i GeparNuevo kan skyldes en liten studiepopulasjon, samt at omtrent en tredjedel av pasientene hadde sykdomsstadium <IIA, mens pasientene i de resterende studiene hovedsakelig hadde stadium II og III (85). En mulig bidragsyttende faktor til den marginale pCR-økningen i NeoTRIPaPDL1 kan være at 49% av studiepopulasjonen i denne studien hadde lokalavansert TNBC, mens dette ikke var tilfellet for pasientene i resterende studier (98). At studiene likevel viser en numerisk høyere pCR for pasientene som fikk sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi, bidrar til å støtte funnene i resterende studier (85, 98).

For å undersøke om valgt kjemoterapi kan påvirke studienes evne til å gi pCR, er det nødvendig å se nærmere på kjemoterapi-backbone i de ulike studiene. Alle seks studiene har benyttet en antracyklin-/taxanbasert behandling i kombinasjon cyklofosamid, med unntak av NeoTRIPaPDL1 hvor cyklofosamid ikke ble gitt (85, 87, 89, 91, 93, 98). Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft beskriver at antracyklin-/taxanbasert har vist seg svært effektivt mot høy-risiko eTNBC og brukes derfor som standardbehandling i Norge (2). To av studiene i dette litteratururvalget, KEYNOTE-522 og IMpassion031, viser signifikant økt pCR for pasientene som fikk henholdsvis Pembrolizumab og Atezolizumab i kombinasjon med kjemoterapi. I IMpassion031 fikk pasientene nab-paclitaxel i kombinasjon med doxorubicin og cyklofosamid, mens pasientene i KEYNOTE-522 fikk paclitaxel i kombinasjon med doxorubicin, cyklofosamid og carboplatin (87, 91). I I-SPY2 fikk pasientene paclitaxel i kombinasjon med cyklofosamid og doxorubicin, og for pasientene som fikk kjemoterapi i kombinasjon med Pembrolizumab rapporteres det 38% høyere pCR-rater (89). Nasjonalt handlingsprogram beskriver også at det tidligere har vært foreslått at man kan øke pCR ved å legge til platinum til antracyklin-/taxanbasert behandling (2). I KEYNOTE-173 fikk pasientene tilhørende cohortene med best rapportert pCR paclitaxel i kombinasjon med carboplatin etterfulgt av doxorubicin og cyklofosamid. En av cohortene i studien fikk ikke carboplatin, og denne gruppen viste klart dårligere pCR (93). Pasientene i NeoTRIPaPDL1 fikk nab-

paclitaxel i kombinasjon med antracyklin (investigators choice) og carboplatin, og denne studien viser en marginal, non-signifikant økt pCR for gruppen som fikk Atezolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (98). KEYNOTE-522, KEYNOTE-173 og NeoTRIPaPDL1 alle har benyttet carboplatin, men kun KEYNOTE-522 og KEYNOTE-173 viser klar økning i pCR (91, 93, 98). Basert på dette litteraturutvalget kan det derfor ikke gis et klart svar på om tillegg av platinum gir økt pCR for pasienter med eTNBC. IMpassion031 viser også signifikant økt pCR uten benyttet platinum (87). Det kan også stilles spørsmål rundt om verdien av å legge til platinum er størst i kombinasjon med en PD-1 hemmer av typen Pembrolizumab, heller enn PD-L1 hemmer slik som Atezolizumab, men dette litteraturutvalget er for lite til å konkludere med det.

For å kunne vurdere studienes evne til å si noe om langtidsutsiktene ved behandlingen er det nødvendig å se på oppfølgingstid, og om det per nå finnes analyser på endelige endepunkter som OS eller EFS. I I-SPY2 ble det gjennomført en utforskende EFS-analyse hvor median oppfølgingstid var 2,8 år i Pembrolizumab-gruppen og 3,5 år i kontrollgruppen. Analysen viser til en nokså lik EFS i begge gruppene. Studien viser altså at på tross av 40% høyere rapportert pCR i Pembrolizumab-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen, var det ingen åpenbar sammenheng mellom pCR og EFS. Det er dog vanskelig å trekke en klar konklusjon ut fra analysen da pasientutvalget var lite, med kun 69 TNBC-pasienter (89). Ved data-cutoff for den benyttede interim analysen av IMpassion031 var median oppfølgingstid av pasientene i Atezolizumab-gruppen 20,6 måneder, og 19,8 måneder i placebogruppen. Studien var ikke formelt kvalifisert for vurdering av EFS og OS, men rapportert HR foreslår en mulig behandlingsfordel med Atezolizumab. Analyser på de endelige endepunktene vil bli gjennomført ved studiens avsluttende effektanalyse (87). GeparNuevo sier ikke noe opp oppfølgingstid, dette er en svakhet ved studien (85). Heller ikke i NeoTRIPaPDL1 presenteres tydelige data på oppfølgingstid, men analyser på EFS er planlagt når siste randomiserte pasient er fulgt i 5 år (98). I KEYNOTE-173 var median oppfølgingstid på tvers av alle kohorter 19,6 måneder. Beregnede EFS-rater ved 12 måneder viser 100% for pasienter som oppnådde pCR på tvers av alle kohorter. Best EFS-rate observeres for de cohortene som fikk platinum, det samme gjelder for OS (93). Oppfølgingstiden ved den første analysen av pCR i KEYNOTE-522 var ikke lang nok til å si noe om endepunkter som EFS eller OS (91). Nylig ble data etter en median oppfølgingstid på 39,1 måneder publisert. Det rapporteres at estimert EFS etter

36 måneder var 84,5% i Pembrolizumab-gruppen og 76,8% i placebo-gruppen. Data på OS var fortsatt umodne på dette tidspunktet, men estimert OS-rater ved 36 måneder var 89,7% i Pembrolizumab-gruppen og 86,9% i placebo-gruppen (97).

For å oppsummere gir monoklonale antistoffer rettet mot PD-1/PD-L1 i kombinasjon med antracyklin-/taxanbasert kjemoterapi økt pCR for pasienter med eTNBC (85, 87, 89, 91, 93, 98). De inkluderte studiene har foreløpig kort oppfølgingstid og gitt den kontroversielle sammenhengen mellom pCR og OS er det vanskelig å konkludere med at sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi for eTNBC gir økt overlevelse på nåværende tidspunkt. De nylig rapporterte data fra KEYNOTE-522 gir likevel håp om at sjekkpunkthemmere kan bidra med økt overlevelse for pasientgruppen (91, 97).

5.1.2 Lokalavansert og metastatisk trippel negativ brystkreft

OS, PFS og ORR er hyppig benyttede endemål i studier som har som mål å undersøke effekten av legemidler i prosessen med legemiddelgodkjenning (53). OS er akseptert som det mest pålitelige endepunktet, men for at resultatet skal være pålitelig krever det lang oppfølgingstid (53, 103). PFS er et endepunkt som i større grad gir et svar på tumorprogresjon, og kan evalueres før svar på overlevelse foreligger (53). PFS kan brukes som et direkte eller surrogatendemål på den kliniske effekten av et legemiddel, og definisjonsmessig vil det være en sammenheng mellom PFS og OS da OS vil omfatte tiden før tumorprogresjon, samt tiden fra tumorprogresjon til død. Det er dog viktig å ta med i betraktning at det ikke alltid vil være en klar sammenheng mellom PFS og OS (53, 103). Noen årsaker til dette kan være at studiepopulasjonen som benyttes for å gi et mål på PFS ofte er lavere enn i overlevelsesstudier, og definisjonen av tumorprogresjon kan variere mellom studier. Det samme gjelder for ORR. ORR kan tidligere gi et svar på den direkte effekten av legemiddelet, men som for PFS er ofte studiepopulasjonen som benyttes for å undersøke dette mindre enn i overlevelsesstudier. Det er derfor ikke gitt at det er korrelasjon mellom ORR og overlevelse (53). Når man vurderer resultatene fra studier som benytter PFS og ORR som endemål, må man derfor være forsiktig med å trekke en direkte konklusjon på at eksempelvis lang PFS eller høy ORR gir lang OS.

De inkluderte studiene som omhandler mTNBC har undersøkt effekten av sjekkpunkthemmer både i monoterapi, og i kombinasjon med kjemoterapi (55, 76-78, 80-82,

86, 88, 90, 94-96). Den tidligere nevnte multisenter ESME-cohortstudien inkluderte 22 000 brystkreftpasienter med en median oppfølgingstid på 51,8 måneder, og hadde som mål å gi et bilde på overlevelsen for de ulike typene brystkreft. Blant de inkluderte var 2963 pasienter med mTNBC (15). Pasientene i denne studien ble hovedsakelig behandlet med kjemoterapi og stråleterapi, noe som lenge har vært konvensjonell behandling for mTNBC (2, 15). Studien viser til en mOS på 14,8 måneder og en mPFS under førstelinjebehandling på 4,8 måneder i mTNBC-populasjonen (15). Denne informasjonen er nyttig for å vurdere om sjekkpunkthemmer enten i monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi mot mTNBC gir bedre klinisk utfall sammenlignet med konvensjonell terapi. En direkte sammenligning er likevel vanskelig da ikke alle pasientene i de inkluderte studiene fikk aktuell behandling som førstelinjebehandling, samt at det er forskjeller i studiepopulasjonene.

Seks studier har undersøkt effekten av sjekkpunkthemmer i monoterapi og viser samlet sett usikker effekt dersom man sammenligner med resultatene fra ESME-cohorten (15, 77, 78, 80, 82, 88, 96). På tvers av disse studiene er mPFS 2,0 måneder med en variasjon mellom 1,4-2,1 måneder, og mOS 9,5 måneder med en variasjon mellom 8,1-18,0 måneder. ORR var generelt lav med median ORR på 9,8% og en variasjon mellom 3,0%-21,4% (77, 78, 80, 82, 88, 96). Både rapportert mOS og ORR var høyere i KEYNOTE-012 og KEYNOTE-086 cohort B sammenlignet med resterende studier. Det er kjent at PD-L1 ekspresjon ser ut til å øke effekten av sjekkpunkthemmere, og da hele studiepopulasjonen i KEYNOTE-012 og KEYNOTE-086 cohort B er PD-L1+ kan dette trekkes fram som en mulig årsak til at resultatene skiller seg noe ut (77, 88). Populasjonen i KEYNOTE-086 var også tidligere ubehandlet og fikk dermed sjekkpunkthemmer som førstelinjebehandling, noe som også i studien av Emens et al. synes å være en faktor som kan bidra til økt mOS (77, 82). Basert på dette aktuelle utvalget er det ingen stor forskjell i resultatene fra studiene som tok for seg PD-1 hemmer og PD-L1 hemmer, men studiene som undersøkte effekten av PD-1-hemmeren Pembrolizumab kommer best ut. Totalt sett viser studiene at sjekkpunkthemmer i monoterapi kun gir økt effekt sammenlignet med konvensjonell behandling for enkelte grupper, noe som i dette utvalget kan foreslås å være PD-L1+ og tidligere ubehandlede pasienter (77, 78, 80, 82, 88, 96).

Grunnet begrenset respons på sjekkpunkthemmer i monoterapi har flere av de inkluderte studiene evaluert effekten av sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi (55, 76,

81, 86, 90, 94, 95). Det er vist at kjemoterapi kan bidra til å skape et mer inflammert mikromiljø som kan bedre responsen på immunterapi (104). Enkelte av effektene er blant annet økt frigjøring av tumorantigener som igjen øker T-celleresponsen, samt oppregulering av PD-L1. Målet er å skape en synergistisk effekt mellom kjemoterapi og immunterapi (76, 104). Blant de aktuelle studiene varierer rapportert mPFS mellom 1,9 og 7,5 måneder, og ORR varierer mellom 20% og 56,0% i ITT-populasjonene (55, 76, 81, 86, 90, 94, 95). Responsraten er altså betydelig høyere enn for pasientene som fikk sjekkpunkthemmer i monoterapi, og resultatene støtter derfor teorien om en synergistisk effekt mellom kjemoterapi og immunterapi. KEYNOTE-355 viser klart bedre mPFS for pasientene i intervensjonsgruppen som fikk Pembrolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin + carboplatin, sammenlignet med placebogruppen (55). Ved European Society for Medical Oncology (ESMO) kongressen i 2021 ble det presentert et abstrakt fra KEYNOTE-355 omhandlende OS-data etter en median oppfølgingstid på 44,1 måneder. Det ble rapportert signifikant høyere mOS i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen med verdier på henholdsvis 23 måneder og 16,1 måneder (105). Sammenligner man dette med data fra ESME-cohorten hvor rapportert mOS for TNBC-populasjonen var 14,8 måneder tilsvarer dette en 55% økning i mOS for pasienter behandlet med Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (15, 105). Også IMpassion130 viser signifikant bedre mPFS og non-signifikant bedre mOS for intervensjonsgruppen som fikk Atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel, sammenlignet med placebogruppen (81, 90). I kontrast til disse resultatene viser IMpassion131 ingen behandlingsfordel med Atezolizumab i kombinasjon med paclitaxel, hvor det ble rapportert lik mPFS og dårligere mOS i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen. Pasientene i IMpassion131 ble forbehandlet med dexametason for å redusere allergiske reaksjoner på paclitaxel, og det diskuteres hvorvidt den immundempende effekten til steroider kan være årsaken til de skuffende resultatene (86). Baseline-karakteristika mellom IMpassion130 og IMpassion131 var veldig like, og det kommer ikke frem åpenbare forskjeller som kan bidra til å forklare de sprikende resultatene (86, 90). Det stilles også spørsmål rundt om paclitaxel gir dårligere effekt enn nab-paclitaxel, men dette støttes ikke av KEYNOTE-355 viser økt effekt av Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, uavhengig av type kjemoterapi (55, 86). Samlet sett viser studiene at tillegg av sjekkpunkthemmere til kjemoterapi gir økt overlevelse, selv om data foreløpig er umodne (55, 76, 81, 86, 90, 94, 95).

Flere av de inkluderte studiene som undersøkte effekten av sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi rapporterer at effekten er størst når behandlingen gis som førstelinjebehandling (55, 76, 81, 90, 94). I ENHANCE 1 rapporteres det om 1,9 måneder lengre mOS hos gruppen som fikk Pembrolizumab i kombinasjon med Eribulin som førstelinjebehandling (94). Studien av Adams et al. (76) viser en forskjell i mOS på hele 12 måneder mellom førstelinjebehandling og andre-tredjelinjebehandling. Også for mPFS og ORR synes førstelinjebehandling å være hensiktsmessig med en forskjell i mPFS på 3,5 måneder og 23,8% høyere ORR hos pasientene behandlet som førstelinjebehandling. Pasientene i IMpassion130 og KEYNOTE-355 var tidligere ubehandlet, og disse studiene viser noen av de mest lovende resultatene (55, 81, 90). Årsaken til bedre respons hos pasienter som behandles som førstelinje er ikke kjent, men en mulighet kan være at tumor over tid utvikler nye mutasjoner som fremmer tumorvekst eller resistens mot sjekkpunkthemmere (106, 107). En studie av Zaretsky et al. (106) som undersøkte mutasjoner assosiert med resistens mot PD-1 hemmere hos fire pasienter behandlet med Pembrolizumab mot malignt melanom og viser at resistens kan knyttes til mutasjoner i gener som blant annet medfører ineffektiv antigenpresentasjon.

Oppsummert viser studiene at behandling med sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi gir bedre responsrate og klinisk utfall for pasienter med lokalavansert og mTNBC sammenlignet med sjekkpunkthemmer i monoterapi (55, 76-78, 80-82, 86, 88, 90, 94-96). Særlig viser KEYNOTE-355 og IMpassion130 lovende resultater med tanke på forlenget overlevelse hos pasientgruppen (55, 81, 90). Det er en klar tendens i flere studier at effekten av behandling med sjekkpunkthemmer er størst for pasientene som får denne aktuelle behandlingen som førstelinjebehandling sammenlignet med andre- eller tredjelinjebehandling (55, 76, 81, 82, 90, 94).

5.2 Biomarkører

De inkluderte studiene viser effekt av sjekkpunkthemmere i kombinasjon med kjemoterapi både for eTNBC, lokalavansert og mTNBC, men at kun en andel av pasientene responderer på behandlingen (55, 76-91, 93-96, 98). Resultatene viser at behandling med sjekkpunkthemmer i stor grad gir akseptable bivirkninger, men at det foreligger en risiko for potensielt alvorlige bivirkninger (55, 76-78, 80, 82, 85-96, 98). Grunnet risikoen for alvorlige bivirkninger er det viktig å finne gode prediktive biomarkører som kan si noe om hvilke

pasienter som med stor sannsynlighet vil ha effekt av behandlingen, og hvilke pasienter som ikke vil ha effekt. Også biomarkører som kan si noe om risikoen for utvikling av bivirkninger vil være av stor nytte, men dette litteratursøket lyktes ikke med å finne litteratur som undersøkte dette.

PD-L1 ekspresjon er godkjent som biomarkør for immunterapi mot solide tumorer (59). Med tanke på at de inkluderte studiene omhandler monoklonale antistoffer mot PD-1/PD-L1, er ekspresjon av PD-L1 en biomarkør av særlig interesse. PD-L1 kan som tidligere nevnt uttrykkes både på IC og TC, men basert på data fra de inkluderte studiene er ekspresjonen av PD-L1 størst på IC. Hovedandelen av studiene har derfor definert den PD-L1+ populasjonen som pasienter som uttrykker PD-L1 på en bestemt prosentandel av IC i tumorområdet. Flere studier har definert PD-L1 positivitet gjennom CPS, mens noen også har undersøkt den prediktive verdien av PD-L1-ekspresjon på TC. På tvers av alle studiene er det en tendens at andelen PD-L1+ pasienter er noe høyere i eTNBC-populasjonen sammenlignet med mTNBC (55, 76-78, 80-83, 85-87, 90-94, 96, 98). I de tidlige stadier av kreftutviklingen er det interaksjon mellom TC og IC gjennom prosessen kalt cancer immunoediting. For at tumor skal kunne utvikle seg må tumorcellene unnsnippe immunforsvaret, og dette gjøres blant annet ved oppregulering av PD-1/PD-L1 (108). Det er foreslått at det er høyere grad av immunologisk aktivitet i primære tumorer sammenlignet med metastatiske lesjoner (104). Dette kan være en mulig forklaring på hvorfor andelen PD-L1+ pasienter er størst i eTNBC-populasjonen sammenlignet med mTNBC-populasjonen.

For at PD-L1 ekspresjon skal kunne sies å være en prediktiv biomarkør for effekt av sjekkpunkthemmer mot TNBC, må intervensjonsgruppen i den PD-L1+ populasjonen vise bedre eller dårligere kliniske utfall sammenlignet med den PD-L1- populasjonen (73). For eTNBC viser studiene at pCR var høyere i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen i både PD-L1+ og PD-L1- populasjon (85, 87, 91, 93). Unntaket er NeoTRIPaPDL1 som kun viser høyere pCR i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen i den PD-L1+ populasjonen (98). Resultatene fra KEYNOTE-522 ledet til at FDA i 2021 ga accelerated approval for Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi for pasienter med eTNBC, uavhengig av PD-L1-status (57). For mTNBC viser fem av de inkluderte studiene bedre klinisk utfall i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen i den PD-L1+ populasjonen (55, 76, 81, 82, 90, 94). Resultatene fra IMpassion130 ledet til at

FDA i 2019 ga accelerated approval for Atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel for pasienter med PD-L1+ (PD-L1 $\geq 1\%$) mTNBC (52). I kontrast til IMpassion130 viser IMpassion131 dårligere klinisk utfall i den PD-L1+ sammenlignet med den PD-L1-populasjonen, på samme måte som i ITT-populasjonen (86). Begge studiene har benyttet samme immunhistokjemiske (IHC) assay for påvisning av PD-L1 ekspresjon, samme cut-off-verdi for PD-L1 positivitet og andelen PD-L1+ pasienter var nokså like med henholdsvis 40,9% i IMpassion130 og 44,9% i IMpassion131, så det er lite sannsynlig at disse faktorene er bidragsytende til de sprikende resultatene (81, 83, 86, 90). Også resultatene fra KEYNOTE-355 ledet til accelerated approval for Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi for PD-L1+ (PD-L1 CPS >10) mTNBC i 2020 (56). KEYNOTE-355 viser effekt uavhengig av PD-L1 CPS, men bidrar med verdifulle funn som viser at forskjellen i mPFS mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen øker med økende andel PD-L1+ celler, størst for pasientene med PD-L1 CPS >10 (55). I motsetning til KEYNOTE-355 viser KEYNOTE-119 kun høyere mPFS for pasientene i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebogruppen for pasienter med PD-L1 CPS >20 (96).

Studiene i dette litteraturutvalget har benyttet to ulike IHC assays for påvisning av PD-L1-ekspresjon; VENTANA SP142 og 22C3 pharmDx (55, 76-78, 80-83, 85-87, 90-94, 96, 98). Det finnes ikke noe standardisert scoringssystem for påvisning av PD-L1 ekspresjon, og ulike IHC assays brukes for ulike behandlingsregimer (109). I forbindelse med FDA's accelerated approval av Atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel og Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi, ble VENTANA SP142 godkjent for påvisning av PD-L1 ekspresjon med en cutoff-verdi for PD-L1 positivitet på IC $\geq 1\%$ for pasienter som skal behandles med Atezolizumab, og 22C3 pharmDx for bruk ved behandling med Pembrolizumab med en cutoff-verdi for PD-L1 positivitet på CPS ≥ 10 (52, 56). I forbindelse med sammenligning av data fra studier som har benyttet ulike IHC assays har det blitt stilt spørsmål rundt graden av analytisk samsvar mellom metodene (109). En posthoc-analyse av Rugo et al. (110) basert på IMpassion130 hadde som mål å undersøke hvorvidt det var samsvar mellom SP142, SP263 og 22C3. Resultatene viser at dersom PD-L1 positivitet defineres som PD-L1 $\geq 1\%$ for SP142 og SP263, og CPS ≥ 1 for 22C3, varierer andelen PD-L1+ pasienter i populasjonen mellom henholdsvis 46%, 75% og 81%. De konkluderte med at SP263 og 22C3 ikke samsvarer med SP142 basert på disse definisjonene. Ved hjelp av en

matematisk modell fant de optimale cutoff-verdier hvor definisjonen for PD-L1 positivitet var PD-L1 IC $\geq 1\%$ for SP142, PD-L1 IC $\geq 4\%$ for SP263 og PD-L1 CPS >10 for 22C3. Samsvaret mellom metodene var ved disse definisjonene ca. 75% (110). Ikke alle de inkluderte studiene har benyttet det Rugo et al. (110) kaller «optimale cutoff-verdier», og dermed kan det tenkes at samsvaret mellom de benyttede IHC-assay er lavere i dette litteraturutvalget enn det de foreslår i sin studie. Dette er viktig å ta i betraktning når resultater på tvers av de inkluderte studiene sammenlignes.

Samlet sett viser resultatene at effekten av sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi mot eTNBC er uavhengig av PD-L1 status, mens det for mTNBC er en tydeligere sammenheng mellom respons og PD-L1 positivitet (55, 76-78, 80-82, 85-87, 90, 91, 93, 94, 96, 98). Med bakgrunn i dette kan man si at PD-L1 er en dårligere prediktiv biomarkør for effekt ved eTNBC sammenlignet med mTNBC. Det er likevel fortsatt store utfordringer knyttet til bruk av PD-L1 som biomarkør for predikasjon av behandlingseffekt for mTNBC. Et godt eksempel på dette er at det for pasientene med lokalavansert og mTNBC rapporteres at bare en andel av den PD-L1+ populasjonen responderer på behandlingen (55, 76, 78, 80-82, 86, 90, 94, 96). Hva som ligger bak den uregelmessige responsen er ikke kjent, og det er derfor nødvendig med flere kliniske studier som undersøker biologiske årsakssammenhenger. Den prediktive verdien av PD-L1 ekspresjon på TC forblir også usikker basert på dette litteraturutvalget, da kun GeparNuevo viser signifikant bedre klinisk utfall hos PD-L1 TC+ pasienter sammenlignet med PD-L1 TC-(82, 83, 85, 90).

Med bakgrunn i den usikre prediktive verdien av PD-L1 som biomarkør er det nødvendig å finne andre biomarkører som kan bidra til å selektene bort pasienter som ikke vil ha effekt av behandlingen. Det vil kunne bidra til å spare samfunnet store økonomiske ressurser, men ikke minst unngå at pasienter som ikke har effekt av behandlingen unngår bivirkninger som virker negativt inn på livskvaliteten. Studiene har undersøkt andre mulige biomarkørkandidater, og basert på dette litteraturutvalget er tilstedeværelse av sTILs, CD8+ T-celler og høy TMB assosiert med bedre klinisk utfall, mens høy verdi av serum-LDH og PTEN-mutasjon er assosiert med raskere sykdomsprogresjon (77-79, 82-85, 88). Ingen sammenheng ble funnet mellom BRCA1/2-mutasjon og klinisk utfall (83).

Økende kunnskap om hvordan immunforsvaret interagerer med TNBC har gitt håp om å finne gode biomarkører som kan bidra til bedre pasientsелеksjon. De siste årene har oppmerksomheten rundt sTILs i tumor-mikromiljøet vært økende. sTILs gir et bilde på graden av inflammasjon i og omkring tumor. Det finnes flere typer sTILs, men T-celler har vist den sterkeste assosiasjonen til effekt. I tumormikromiljøet er T-celler den dominante celletypen og utgjør ofte opptil 75% av lymfocytene (111). En av de viktigste effektene av sjekkpunkthemmer av typen PD-1/PD-L1 hemmer er økt T-celleaktivering (76, 90). Det kan derfor tenkes at høye verdier av sTILs kombinert med sjekkpunkthemmer kan øke immunresponsen mot tumor. Studien av Emens et al. (82) støtter denne teorien og viser at sTILs er assosiert med bedre klinisk utfall for pasienter med lokalavansert og mTNBC. IMpassion130 klarte ikke å vise at sTILs alene hadde en prediktiv verdi, men i den PD-L1+ populasjonen var det en positiv assosiasjon mellom sTILs og klinisk utfall (83). GeparNuevo viser også at sTILs var signifikant assosiert med økt pCR for pasienter med eTNBC (85).

CD8+ T-celler er en subpopulasjon av sTILs og litteraturen beskriver at CD8+ T-celler er til stede i så mye som 60% av TNBC. Disse cellene differensierer til cytotoksiske celler og er derfor viktig i tumorbekjempelsen (111). Det vil derfor være naturlig å tenke at høye verdier av CD8+ T-celler kan bidra til økt respons på sjekkpunkthemmer. Studien av Emens et al. (82) viste bedre klinisk utfall for pasienter med høye baselineverdier av CD8+ T-celler. I likhet med sTILs viser IMpassion130 ikke bedre klinisk utfall ved høye baselineverdier av CD8+ T-celler alene, kun dersom pasientene også er PD-L1+ (83). Basert på dette lille utvalget er den prediktive verdien av CD8-positivitet alene usikker.

Jo større andel mutasjoner i tumor, jo større andel tumorantigener vil sirkulere i blod og lymfe. Immunforsvaret vil kunne oppdage disse som «fremmede» og dermed skape en immunrespons mot tumor (28, 79). Høy TMB har vært assosiert med immunrespons ved en rekke andre tumortyper, og det er vist økt klinisk effekt av sjekkpunkthemmer hos pasienter som har høy TMB og malignt melanom, lunge- eller kolonkreft. De siste årene har man undersøkt mutasjonsbyrden i brystkreft gjennom store tumor ekspresjonsprofileringsstudier (112). I dette litteraturutvalget viser studien av Barroso-Sousa et al. (79), samt en biomarkøranalyse av Loibl et al. (84) signifikant bedre klinisk utfall hos pasienter med høy TMB.

Også betydningen av enkelt-genmutasjoner er undersøkt. BRCA-mutasjoner er en godt kjent risikofaktor for utvikling av brystkreft, og litteraturen foreslår at opp mot 20% av TNBC-populasjonen har mutasjoner i disse genene (25). Det er vist at tumorer med BRCA1 mutasjoner blant annet har økt mengde sTILs og ekspresjon av PD-L1 (104). Dette litteraturutvalget finner ingen sammenheng mellom BRCA-mutasjon og klinisk effekt av sjekkpunkthemmer (83). Poly(ADP-ribose)-polymerase-hemmere (PARP-hemmere) er godkjent av FDA for behandling av metastatisk brystkreft med germlinje BRCA-mutasjon. En rekke studier undersøker kombinasjonsbehandling med PARP-hemmere og immunterapi for metastatisk brystkreft (104). PTEN er ett tumor-supressor-gen, og mutasjoner i dette genet er vist å gi dårligere respons på PD-L1 hemmere ved blant annet malignt melanom. PTEN-mutasjon har tidligere vært assosiert med dårlig respons på PD-L1 hemmere og resistens til T-cellemediert immunterapi (79). Studien av Barroso-Sousa et al. (79) viser signifikant assosiasjon mellom lavere ORR, mPFS og mOS ved tilstedeværelse av PTEN-mutasjoner.

En annen faktor som synes å gi dårligere klinisk respons på sjekkpunkthemmere er høy serumverdi av LDH. Blant studiene som undersøkte sammenhengen mellom høye serumverdier av LDH og klinisk respons på sjekkpunkthemmer var det en klar enighet om at verdier over UNL er assosiert med dårligere klinisk utfall (77, 78, 82, 88). Det er foreslått at høye serumverdier av LDH er knyttet til høy tumorbyrde. LDH er et viktig enzym i kroppens glukosemetabolisme, og høye serumverdier kan knyttes til både høy glykolytisk aktivitet i tumor, men også som et produkt av tumornekrose. Høye verdier av LDH er også for andre krefttyper assosiert med dårlig utfall, dette er særlig godt studert for malignt melanom hvor LDH-verdi også er tatt med som en del av tumor-staging (113).

Oppsummert er det for pasienter med lokalavansert og mTNBC indikasjon for behandling med Atezolizumab i kombinasjon med nab-paclitaxel hos pasienter med PD-L1 IC \geq 1% (VENTANA SP142), og Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi for pasienter med PD-L1 CPS \geq 10 (22C3 pharmDx). PD-L1 er altså godkjent som biomarkør for å avgjøre om en pasient er aktuell for behandling med PD-1/PD-L1 hemmer, og dette er basert på funnene i IMpassion130 og KEYNOTE-355 (55, 81, 90). Da flere studier rapporterer at kun en andel av PD-L1+ populasjon responderer på behandlingen, er det behov for andre prediktive biomarkører (55, 76, 78, 80-82, 86, 90, 94, 96). I dette litteraturutvalget fremstår TMB og sTILs som gode biomarkørkandidater for pasienter med lokalavansert og mTNBC (79, 82-85).

PTEN-mutasjon og høy serumverdi av LDH er klart negativt assosiert med behandlingseffekt av sjekkpunkthemmer og kan slik benyttes for pasientseleksjon innenfor den samme pasientgruppen (77-79, 82, 88). Litteraturen rapporterer begrenset data når det gjelder biomarkører for effekt av sjekkpunkthemmer mot eTNBC, hvor kun GeparNuevo viser signifikant bedre klinisk utfall for PD-L1 TC+ pasienter og pasienter med høye nivåer av sTILs (85). Basert på resultatene fra KEYNOTE-522 som viste økt pCR og EFS for pasienter med eTNBC uavhengig av PD-L1 status, vurderes Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som standard neoadjuvant behandling for alle pasienter med eTNBC (91, 97).

5.3 Styrker og svakheter

Litteraturstudium som metode har både styrker og svakheter. En styrke ved denne studien er at det systematiske litteratursøket er gjennomført i to relevante databaser etter en godt dokumentert og etterprøvbar metode. Søket er gjennomført to ganger med ca. 7 måneders mellomrom, noe som øker sjansen for å ha fått med all aktuell litteratur innenfor feltet. Bruk av forhåndsbestemte inklusjons- og eksklusjonskriterier sikrer at inkluderte studier egner seg til å svare på problemstillingen og bidrar til å redusere skjevhet i seleksjonsprosessen, dette er en styrke ved studien. At kun en person har vært involvert i utvelgelse av litteratur øker likevel risikoen for seleksjonsbias.

Inkludert i dette litteraturstudiet er 18 studier, herunder sju fase 3 RCT-studier, to fase 2 RCT-studier, to ukontrollert fase 2 studier fem ukontrollerte fase 1 studier og én genomanalyse. Andelen inkluderte RCT-studier anses som en styrke med oppgaven. De ukontrollerte studiene likevel med viktig informasjon som kan bidra til å legge føringen for videre fase 3-studier. Det er en jevn fordeling mellom antall studier som undersøkte effekten av sjekkpunkthemmer mot eTNBC, sjekkpunkthemmer i monoterapi mot mTNBC og sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi mot mTNBC. Det er altså ikke betydelig skjevhet i litteraturutvalget.

En svakhet ved studien er at inkludert litteratur ble begrenset til litteratur tilgjengelig gjennom UiT sine lisenser, noe som gjør at relevant litteratur kan ha blitt oversett. Fjerning av conference abstracts kan også ha medført at aktuelle artikler ikke har blitt inkludert, men at litteratursøket ble gjennomført to ganger med flere måneders mellomrom bidrar til å redusere denne risikoen. Sammenligning av resultater fra flere studier har sine

begrensninger og dette er viktig å tenke på når resultatene tolkes. Selv om studiene har tilsynelatende lik populasjon og intervensjon kan det være metodiske forskjeller som kan innvirke på resultatene. I dette utvalget har ikke alle studiene lik intervensjon, og direkte sammenligning må gjøres med forbehold om begrensningene dette medfører.

En annen svakhet er studiens biomarkøranalyse, som med unntak av studiene som har undersøkt PD-L1, hovedsakelig baserer seg på fase 1 og fase 2 studier. Som beskrevet i metodekapittelet er fase 3 RCT-studier den ideelle metoden å analysere prediktiv verdi av en biomarkør. Konklusjonens tyngde når det kommer til biomarkører svekkes på bakgrunn av dette.

5.4 Implikasjoner

Denne litteraturstudien gir en oppdatert oversikt over effektresultater for bruk av sjekkpunkthemmere i behandling av TNBC, samt en grundig oversikt over status for utvikling av potensielle biomarkører og utfordringer knyttet til dette. Da feltet er i stadig utvikling og fordi nye studier stadig publiseres, vil en litteraturstudie som denne bidra med en nyttig sammenfatting av de resultatene som foreligger på nåværende tidspunkt.

For å heve kvaliteten på behandlingstilbudet kreves sterkere prediktive biomarkører som kan bidra til bedre pasientsелеksjon. For å klare dette er det nødvendig med flere kliniske studier som ser på biologiske årsakssammenhenger. Dette for å skape en større forståelse for hva som ligger til grunn for resistens mot sjekkpunkthemmere. Det er også nødvendig med flere fase 3 studier som videre undersøker den prediktive verdien av biomarkører som basert på fase 1 og fase 2 studier ser ut til å være gode kandidater. Det er vist at TNBC er en heterogen gruppe, og videre forskning på ulike subtyper av TNBC kan bidra til en økt forståelse til hvorfor noen pasienter responderer på sjekkpunkthemmere, mens andre ikke gjør det. Det mangler fortsatt en konklusjon rundt hvilke kombinasjoner av kjemoterapi som gir best resultater for pasienter med lokalavansert og mTNBC, og kliniske studier som ser videre på dette vil være av stor nytte.

6 Konklusjon

Sjekkpunkthemmere av typen PD-1/PD-L1 hemmere viser lovende resultater som behandling mot både eTNBC, lokalavansert og mTNBC. De inkluderte studiene på eTNBC viser at sjekkpunkthemmer kombinert med antracyclin-/taxanbasert kjemoterapi gir økt pCR sammenlignet med kjemoterapi alene. pCR er godkjent som surrogatendemål for OS, og basert på FDAs definisjon av surrogatendemål betyr dette at pCR med stor sannsynlighet skal kunne predikere OS. Forbeholdt denne definisjonen er det sannsynlig at behandling med sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi kan gi økt overlevelse for pasienter med eTNBC. Sammenhengen mellom pCR og OS er dog kontroversiell, og kun lengre oppfølgingstid vil kunne gi et endelig resultat på om behandlingen gir økt overlevelse. For lokalavansert og mTNBC er effekten av sjekkpunkthemmer i monoterapi begrenset, med effekt kun for enkelte grupper. Med bakgrunn i dette har flere studier undersøkt effekten av sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi og resultatene viser økt ORR, mPFS og mOS ved slik kombinasjonsbehandling. Effekten av sjekkpunkthemmer er størst når den gis som førstelinjebehandling, og rapporterte bivirkninger er tolerable, men potensielt alvorlige.

PD-L1 ekspresjon er i dag den eneste biomarkøren som brukes for å bestemme hvorvidt det er indikasjon for behandling med sjekkpunkthemmere for lokalavansert og mTNBC.

Godkjenningen av PD-L1 som biomarkør baserte seg på resultatene fra IMpassion130 og KEYNOTE-355. For eTNBC finnes det ingen godkjente biomarkører. Resultatene fra de inkluderte studiene viser tydelig at den prediktive verdien av PD-L1 ekspresjon ikke er tilstrekkelig, da flere av studiene rapporterer om manglende respons hos store deler av den PD-L1+ populasjonen. Med bakgrunn i uregelmessig respons på sjekkpunkthemmere, har andre biomarkører blitt undersøkt. For lokalavansert og mTNBC er høy TMB og høye verdier av sTILs i flere av studiene assosiert med effekt på sjekkpunkthemmer, mens PTEN-mutasjon og høy serumverdi av LDH er negativ assosiert med effekt. For eTNBC foreligger det begrenset data på biomarkører og ingen biomarkører for bivirkninger ble identifisert.

Forskningen har kommet et godt stykke på vei når det gjelder bruk av immunterapi mot TNBC. De ubesvarte spørsmålene er fortsatt mange, og videre forskning er nødvendig for å heve kvaliteten på behandlingstilbudet. På nåværende tidspunkt fremstår utvikling av gode prediktive biomarkører for behandlingseffekt og bivirkninger som det største behovet.

7 Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2021.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Oslo: Helsedirektoratet; 2021 [updated 23. mars 2022; cited 2022 10. april]. IS-3012 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkreft>].
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
4. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffery SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
5. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869–74.
6. Jiang G, Zhang S, Yazdanparast A, Li M, Pawar AV, Liu Y, et al. Comprehensive comparison of molecular portraits between cell lines and tumors in breast cancer. *BMC Genomics*. 2016;17 (Suppl 7):281-301.
7. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8418-23.
8. Odle TG. Precision Medicine in Breast Cancer. *Radiol Technol*. 2017;88(4):401m-21m.
9. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
10. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
11. Anders CK, Carey LA. ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer.: Up to date; 2020 [updated 26.06.2020; cited 2020 28. september]. Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer>.

12. Jiang YZ, Ma D, Suo C, Shi J, Xue M, Hu X, et al. Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell*. 2019;35(3):428-40.
13. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15):4429-34.
14. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721-8.
15. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. 2020;129:60-70.
16. Taghian A, Merajver SD. Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer: Up to date; 2020 [updated 14. mai 2020; cited 2020 28. september]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer>.
17. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57 (Suppl 1):9s-16s.
18. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1989;320(13):822-8.
19. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1227-32.
20. de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surg*. 2021;156(7):628-37.
21. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen

International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-35.

22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-717.

23. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-84.

24. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *Jama.* 2019;321(3):288-300.

25. Adel NG. Current treatment landscape and emerging therapies for metastatic triple-negative breast cancer. *Am J Manag Care.* 2021;27(5):S87-S96.

26. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, Viale G, Renne G, Canello G, et al. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. *Ann Oncol.* 2012;23(2):324-31.

27. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938-48.

28. Parham P. *The Immune System.* Fourth ed. New York, Abingdon: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2015.

29. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):S3-23.

30. Edechi CA, Ikeogu N, Uzonna JE, Myal Y. Regulation of immunity in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(8).

31. Garcia-Aranda M, Redondo M. Immunotherapy: A Challenge of Breast Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2019;11(12).

32. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.

33. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3(11):991-8.

34. Shoushtari AN, Hellmann M. Principles of cancer immunotherapy: Up to date; 2020 [updated 6. februar 2020; cited 2020 28. september]. Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy>.

35. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3335-7.
36. Smith CIE, Holmdahl R, Kämpe O, Kärre K. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 - Scientific Background: Discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation Stockholm: Nobel Prize Outreach AB; 2018 [updated 30. september 2018; cited 2022 8. mai]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/advanced-information/>.
37. Velcheti V, Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:298-308.
38. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-6.
39. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(19):12293-7.
40. Esteva FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, Pusztai L. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):e175-e86.
41. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1889-94.
42. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
43. U.S Food and Drug Administration. FDA expands pembrolizumab indication for first-line treatment of NSCLC (TPS \geq 1%): FDA; 2019 [updated 4. november 2019; cited 2022 8. mai]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-expands-pembrolizumab-indication-first-line-treatment-nsclc-tps-1>.
44. Sugie T. Immunotherapy for metastatic breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(3).
45. Keenan TE, Tolaney SM. Role of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):479-89.
46. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. 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.
47. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.
48. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, Ghazalpour A, Holterman DA, Xiao N, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(12):2965-70.
49. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1837-46.
50. Chae YK, Arya A, Iams W, Cruz MR, Chandra S, Choi J, et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):39.
51. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
52. Narayan P, Wahby S, Gao JJ, Amiri-Kordestani L, Ibrahim A, Bloomquist E, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab plus Paclitaxel Protein-bound for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic TNBC Whose Tumors Express PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2020;26(10):2284-9.
53. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. *fda.gov*: U.S Department of Health and Human services; 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/media/71195/download>].
54. Beslutningsforum for nye metoder. Atezolizumab (Tecentriq) - Indikasjon V. 2020 [cited 2022 10. mai]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/atezolizumab-tecentriq-indikasjon-v>.

55. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. 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. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-28.
56. U.S Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for locally recurrent unresectable or metastatic triple negative breast cancer. *fda.gov*: FDA; 2020 [cited 2022 26. februar]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-locally-recurrent-unresectable-or-metastatic-triple>.
57. U.S Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *fda.gov*: FDA; 2021 [cited 2022 26. februar]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer>.
58. Beslutningsforum for nye metoder. Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XIX. 2022 [cited 2022 10. mai]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xix>.
59. McKean WB, Moser JC, Rimm D, Hu-Lieskovan S. Biomarkers in Precision Cancer Immunotherapy: Promise and Challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:e275-e91.
60. Chamoto K, Hatae R, Honjo T. Current issues and perspectives in PD-1 blockade cancer immunotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(5):790-800.
61. Bajwa R, Cheema A, Khan T, Amirpour A, Paul A, Chaughtai S, et al. Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors (Programmed Death-1 Inhibitors and Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Inhibitors): Results of a Retrospective Study. *J Clin Med Res*. 2019;11(4):225-36.
62. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
63. Isaacs J, Anders C, McArthur H, Force J. Biomarkers of Immune Checkpoint Blockade Response in Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(5).
64. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*. 2018;24(5):541-50.

65. Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):278.
66. Chandler J, Cumpston M, Thomas J, Higgins J, Deeks J, Clarke M, et al. Introduction. 2022. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Cochrane. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
67. National Library of Medicine. Welcome to Medical Subject Headings. 2021 [Available from: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>].
68. Elsevier. Emtree: The deep indexing of Embase. 2022 [Available from: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research/emtree>].
69. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med*. 2011;123(5):194-204.
70. Chidambaram AG, Josephson M. Clinical research study designs: The essentials. *Pediatr Investig*. 2019;3(4):245-52.
71. Nair B. Clinical Trial Designs. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(2).
72. Skovlund E. Studiedesign. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2021.
73. FDA-NIH Biomarker Working Group. Predictive Biomarker. 2016 [cited 25.april 2022]. In: BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD), Bethesda (MD);: U.S Food and Drug Administration, U.S National Institutions of Health,, [cited 25.april 2022]; [19-20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mime.uit.no/books/NBK326791/>.
74. Goshu M, Nagashima K, Sato Y. Study designs and statistical analyses for biomarker research. *Sensors (Basel)*. 2012;12(7):8966-86.
75. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89.
76. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolaney SM, Chang CW, et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):334-42.
77. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentiis M, Nanda R, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-

negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019;30(3):405-11.

78. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019;30(3):397-404.

79. Barroso-Sousa R, Keenan TE, Pernas S, Exman P, Jain E, Garrido-Castro AC, et al. Tumor Mutational Burden and PTEN Alterations as Molecular Correlates of Response to PD-1/L1 Blockade in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(11):2565-72.

80. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, Nikolinakos P, Arkenau HT, Forero-Torres A, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):671-86.

81. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Dieras V, Iwata H, Loi S, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021;32(8):983-93.

82. Emens LA, Cruz C, Eder JP, Braiteh F, Chung C, Tolaney SM, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):74-82.

83. Emens LA, Molinero L, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Dieras V, et al. Atezolizumab and nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021;01.

84. Karn T, Denkert C, Weber KE, Holtrich U, Hanusch C, Sinn BV, et al. Tumor mutational burden and immune infiltration as independent predictors of response to neoadjuvant immune checkpoint inhibition in early TNBC in GeparNuevo. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1216-22.

85. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1279-88.

86. Miles D, Gligorov J, Andre F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(8):994-1004.

87. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090-100.
88. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460-7.
89. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women with Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):676-84.
90. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-21.
91. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
92. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44-59.
93. Schmid P, Salgado R, Park YH, Munoz-Couselo E, Kim SB, Sohn J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. *Ann Oncol*. 2020;31(5):569-81.
94. Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani VG, D'Adamo DR, Aktan G, Tsai ML, et al. Eribulin Plus Pembrolizumab in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ENHANCE 1): A Phase Ib/II Study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(11):3061-8.
95. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, Sikorska K, van de Vijver KK, de Maaker M, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med*. 2019;25(6):920-8.

96. Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Munoz-Couselo E, Lee KS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):499-511.
97. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-67.
98. Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol.* 2022.
99. Villaruz LC, Socinski MA. The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. *Clin Cancer Res.* 2013;19(10):2629-36.
100. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer - Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. Guidance for Industry.: U.S. Department of Health and Human Services; 2020 [cited 2022 6. april]. Available from: <https://www.fda.gov/media/83507/download>.
101. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecua C, De Pas T, Specchia C, et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021;375:e066381.
102. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
103. Hess LM, Brnabic A, Mason O, Lee P, Barker S. Relationship between Progression-free Survival and Overall Survival in Randomized Clinical Trials of Targeted and Biologic Agents in Oncology. *J Cancer.* 2019;10(16):3717-27.
104. Heeke AL, Tan AR. Checkpoint inhibitor therapy for metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2021;40(2):537-47.
105. Rugo HS, J. Cortés, D.W. Cescon, S. Im, M. Md Yusof, C. Gallardo, et al. LBA16 - KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line

pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC.

oncologypro.esmo.org2021 [cited 2022 3. mai]. Available from:

<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/keynote-355-final-results-from-a-randomized-double-blind-phase-iii-study-of-first-line-pembrolizumab-chemotherapy-vs-placebo-chemotherapy-for>.

106. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375(9):819-29.

107. Relecom A, Merhi M, Inchakalody V, Uddin S, Rinchai D, Bedognetti D, et al. Emerging dynamics pathways of response and resistance to PD-1 and CTLA-4 blockade: tackling uncertainty by confronting complexity. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1).

108. Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Clinical Development of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Breast Cancer: Still a Long Way to Go. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(7):59.

109. Núñez Abad M, Calabuig-Fariñas S, Lobo de Mena M, Torres-Martínez S, García González C, García García J, et al. Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) as Immunotherapy Biomarker in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2).

110. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab plus nab-Paclitaxel-Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(12):1733-43.

111. Stovgaard ES, Nielsen D, Hogdall E, Balslev E. Triple negative breast cancer - prognostic role of immune-related factors: a systematic review. *Acta Oncol*. 2018;57(1):74-82.

112. Thomas A, Routh ED, Pullikuth A, Jin G, Su J, Chou JW, et al. Tumor mutational burden is a determinant of immune-mediated survival in breast cancer. *Oncoimmunology*. 2018;7(10):e1490854.

113. Van Wilpe S, Koornstra R, Den Brok M, De Groot JW, Blank C, De Vries J, et al. Lactate dehydrogenase: a marker of diminished antitumor immunity. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1731942.

8 Tabeller

Tabell 1 St. Gallen Consensus 2013 definisjon av molekylære subtyper av brystkreft (9).

Molekylær subtype	Molekylære markører
Luminal A	ER og/eller PR positiv, HER2 negativ. Lav proliferasjonsgrad målt med Ki67(9).
Luminal B	HER2 negativ (ER positiv, PR negativ eller lav), høy proliferasjonsgrad målt med Ki67 (9). HER2 positiv (ER positiv, PR positiv eller negativ), høy eller lav proliferasjonsgrad målt med Ki67 (9).
HER2-positiv	Non-luminal (ER og PR negativ, HER2 positiv) (9).
Basal-like	ER og PR negativ, HER2 negativ (9).

Ki67 = markør som beskriver tumorcelleproliferasjon (2).

Tabell 2 Forskningsspørsmål organisert etter PICO-modellen.

P (populasjon)	Pasienter med trippel negativ brystkreft, uavhengig av stadium eller tidligere behandlingforsøk.
I (intervensjon)	Immunterapi i form av sjekkpunkthemmer av typen PD-1/PD-L1-hemmer enten som monoterapi, i kombinasjon med kjemoterapi eller i kombinasjon med annen målrettet behandling.
C (comparison)	Dersom aktuelt, placebo eller standard behandling.
O (outcome)	Primære endepunkt er behandlingseffekt vurdert gjennom klare effektmål som eksempelvis overall response rate (ORR), progression-free survival eller overall survival. Sekundære endepunkt er prediktive biomarkører for vurdering av behandlingseffekt (gjennom nevnte effektmål) eller bivirkninger.

Tabell 3 Oversikt over inkluderte studier.

Studie	Fase/design	Stadium TNBC	Deltakere	Intervensjon	Kontroll	Randomisering og blinding	Endemål
KEYNOTE-522 (91) NCT03036488, ongoing	Fase 3/RCT	eTNBC	1174 Intervensjon: 784 Kontroll: 390	Pembrolizumab + paclitacel + carboplatin	Placebo + paclitaxel + carboplatin	2:1 randomisering. Dobbelt-blindet.	Primære: pCR, EFS Sekundære: pCR i PD-L1+ populasjon, OS ITT og PD-L1+ populasjon, sikkerhet
I-SPY2 (89) NCT01042379, ongoing	Fase 2/Plattformstudie, RCT	eTNBC	250 Intervensjon: 69 hvorav, 29 TNBC Kontroll: 181, hvorav 80 TNBC	Pembrolizumab + paclitaxel etterfulgt av doxorubicin og cyklofosamid	Paclitaxel etterfulgt av doxorubicin og cyklofosamid	Adaptiv randomisering basert på Bayes' sannsynlighet for pCR ved hver subtype. 20% av pasientene ble randomisert til kontroll. Ingen blinding.	Primær: pCR Sekundære: residual cancer burden, 3-års EFS og distant recurrence-free survival
KEYNOTE-173 (93) NCT02622074, completed	Fase 1b/ Multicohort Open lable, parallel assignment	eTNBC	60 Cohort A-F: 10 per cohort	Pembrolizumab i kombinasjon med 6 ulike kjemoterapiregimer		Dersom mer enn en cohort var åpen for deltakelse ble pasienter randomisert til en behandlingscohort. Ellers ble pasientene inkludert i cohorten som var åpen for deltakelse. Ingen blinding.	Primære: Sikkerhet, toksisitet Sekundære: pCR, ORR
NeoTRIPaPDL1 (98) NCT002620280, ongoing	Fase 3/ RCT	eTNBC	280 Intervensjon: 138 Kontroll: 142	Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel + antracyklin (investigators choice)	Carboplatin + nab-paclitaxel + antracyklin (investigators choice)	1:1 randomisering. Ingen blinding.	Primær: EFS 5 år etter randomisering Sekundær: pCR
IMpassion031 (87) NCT03197935, ongoing	Fase 3/RCT	eTNBC	333 Intervensjon: 165 Kontroll: 168	Atezolizumab + nab-paclitacel etterfulgt av doxorubicin + cyklofosamid	Placebo + nab-paclitacel etterfulgt av doxorubicin + cyklofosamid	1:1 randomisering. Dobbelt-blindet.	Primære: pCR i ITT og PD-L1+ populasjon. Sekundære: EFS, OS i alle grupper
GeparNuevo (85) NCT02685059, completed	Fase 2/RCT	eTNBC	174 Intervensjon: 88 Kontroll: 86	Durvalumab + nab-paclitaxel etterfulgt av epirubicin/ cyklofosamid	Placebo + nab-paclitaxel etterfulgt av epirubicin/ cyklofosamid	Randomisert. Dobbelt-blindet.	Primær: pCR Sekundær: Respons PD-L1+ vs. PD-L1-

IMpassion130 NCT02425891, completed	Fase 3/RCT	Lokal- avansert og mTNBC	902 Intervensjon: 451 Kontroll: 451	Atezolizumab + nab-paclitaxel <i>Tidligere ubehandlet</i>	Placebo + nab- paclitaxel	1:1 randomisering. Dobbelt-blindet.	Primære: mPFS, mOS i ITT og PD-L1+ populasjon Sekundære: ORR, biomarkører
IMpassion131 (86) NCT03125902, ongoing	Fase 3/RCT	Lokal- avansert og mTNBC	651 Intervensjon: 431 Kontroll: 220	Atezolizumab + paclitaxel (+dexametason) <i>Tidligere ubehandlet</i>	Placebo + paclitaxel (+dexametason)	2:1 randomisering. Dobbelt-blindet.	Primære: mPFS Sekundære: mOS,ORR
Adams et al. (76) NCT01633970, completed	Fase 1b/ Multicohort Open lable, parallel assignment	Lokal- avansert og mTNBC	33 Safety-cohort: 8 Serial biopsy- cohort: 25	Atezolizumab + Nab-paclitaxel <i>Tidligere behandlet</i>	-	-	Primære: Sikkerhet Sekundære: ORR, mPFS, mOS Eksperimentelle endemål: Biomarkører
Emens et al. (82) NCT01375842, completed	Fase 1b/ Multicohort Open lable, parallel assignment	Lokal- avansert og mTNBC	116	Atezolizumab	-	-	Primære: Sikkerhet Sekundære: ORR, mPFS, biomarkører Eksperimentelle endepunkt: mOS
KEYNOTE-012 (88) NCT01848834, completed	Fase 1b/ Multicohort Open lable, parallel assignment	PD-L1+ lokal- avansert og mTNBC	32	Pembrolizumab <i>Tidligere behandlet</i>	-	-	Primær: ORR Sekundære: mPFS, mOS
KEYNOTE-086 Cohort A (78) NCT02447003, completed	Fase 2/ Multicohort Open lable, parallel assignment	mTNBC	170	Pembrolizumab <i>Tidligere behandlet</i>	-	-	Primære: ORR, og sikkerhet Sekundære: mPFS, mOS
KEYNOTE-086 Cohort B (77) NCT02447003, completed	Fase 2/ Multicohort Open lable, parallel assignment	PD-L1+ mTNBC	84	Pembrolizumab <i>Tidligere ubehandlet</i>	-	-	Primær: Sikkerhet Sekundære: ORR, mPFS, mOS

KEYNOTE-119 (96) NCT02555657, completed	Fase 3/ RCT	mTNBC	622 Intervensjon: 312 Kontroll: 310	Pembrolizumab <i>Tidligere behandlet</i>	Investigators choice kjemoterapi, varierte mellom capecitabin, eribulin, gemcitabin og vinorelbin	1:1 randomisering. Ingen blinding.	Primær: mOS Sekundær: mPFS, ORR
KETNOTE-355 (55) NCT02819518, ongoing	Fase 3/RCT	Lokal- avansert og mTNBC	847 Intervensjon: 566 Kontroll: 281	Pembrolizumab + nab-paclitaxel/ paclitaxel/ gemcitabine + carboplatin <i>Tidligere ubehandlet</i>	Placebo + nab-paclitaxel/ paclitaxel/ gemcitabine + carboplatin	2:1 randomisering. Dobbelt-blindet.	Primær: Sikkerhet, mPFS Sekundær: ORR
ENHANCE 1 (94) NCT02513472, completed	Fase 1b/2/ Open lable, single arm	mTNBC	Fase 1b = 7 Fase 2 = 160	Pembrolizumab + Eribulin	-	-	Primær: Sikkerhet, ORR, Sekundære: mPFS, mOS
JAVELIN solid tumor study (80) NCT01772004, completed	Fase 1b/ Multicohort Open lable, sequential assignment	mTNBC	168 hvorav 58 TNBC	Avelumab	-	.	Primær: mPFS Sekundære: ORR,
TONIC (95) NCT02499367, ongoing	Fase 2/ Multicohort Open lable, parallel assignment	mTNBC	67	Nivolumab + stråling/cyclofosfa mid/cisplatin/doxor ubicin	-	Randomisert	mPSF, ORR
TMB and PTEN (79) Pasienter fra seks ulike studier inkludert: NCT02447003, NCT01375842, NCT02513472, NCT01633970, NCT03316586, NCT02657889	Genom- analyse	mTNBC	62	Atezolizumab/ Pembrolizumab/Pembrolizumab + eribulin/Atezolizumab + nab- paclitaxel/Nivolumab + carbozantinib/ Pembrolizumab + niraparib	-	-	mOS, mPFS, biomarkører

I NCT01042379 (89): Platform-studie som undersøker flere behandlingsarmer parallelt. Studien baserer seg på standard neoadjuvant kjemoterapi kombinert med et utprøvende legemiddel. Det rapporteres her resultater pasienter med TNBC tilhørende cohorten som fikk Pembrolizumab/placebo + paclitaxel etterfulgt av doxorubicin og cyklofosamid.

NCT01633970 (76) : Multicohortstudie hvor 240 pasienter med solide tumorer ble randomisert til å motta Atezolizumab i kombinasjon med Bevacizumab og/eller kjemoterapi. Her presenteres resultater fra TNBC populasjonen i behandlingsarm F (Atezolizumab.+ nab-paclitaxel). Studiepopulasjonen ble inndelt i to kohorter; Safety-cohort og serial biopsy cohort.

NCT01375842 (82): Multicohortstudie hvor 661 pasienter med lokalavansert eller metastatisk solide tumorer eller

hematologiske maligniteter ble randomisert til å motta ulike doser Atezolizumab. Studien består av flere tumor-spesifikke dose-expansion kohorter. Her rapporteres resultater fra TNBC kohorten med tidlige data og utforskende biomarkøranalyse.

NCT01848834 (88): Multicohortstudie hvor 297 pasienter ble fordelt i tumor-spesifikke kohorter. Her presenteres resultater fra TNBC-kohorten.

NCT01772004 (80): Multicohortstudie hvor 1756 pasienter ble fordelt i tumor-spesifikke kohorter. I kohorten med metastatisk brystkreft (168) hadde 58 pasienter TNBC.

NCT02499367 (95): Multicohortstudie hvor fem behandlingsarmer er sammenlignet med mål om å finne den mest effektive kombinasjonen.

Tabell 4 Tidlig TNBC (eTNBC). Oversikt over pCR i intervensjonsgruppe vs. placebogruppe.

Studie	Definisjon pCR	Pathologic complete response (pCR)		Estimert behandlings-forskjell i prosentpoeng	P-verdi
		Intervensjon	Placebo		
Monoklonale antistoffer mot PD-1					
KEYNOTE-522 (91)	ypT0/Tis ypN0	64.8%	51.2%	13.6	p<0.001
I-SPY2 (89)	ypT0 ypN0	60%	22%	38	-
KEYNOTE-173 (93)	ypT0/Tis ypN0 og ypT0 ypN0	Variasjon mellom 20% og 80% mellom de ulike kohortene.		-	-
Monoklonale antistoffer mot PD-L1					
IMpassion031 (87)	ypT0/Tis ypN0	58%	41%	17	p=0.0044
NeoTRIPaPDL1 (98)	ypT0 ypN0	46.6%	44.6%	2	p=0.48
GeparNuevo (85)	ypT0 ypN0	ITT: 53.4% Window: 61.0% Non-window: 37.9%	ITT: 44.2% Window: 41.4% Non-window: 50.0%	ITT: 12.4 Window: 19.6 Non-window: 12.1	ITT: p=0.287 Window: p=0.035 Non-window: p=0.360

ypT0/Tis ypN0 = Fravær av invasiv cancer i bryst eller regionale lymfeknuter; ypT0 ypN0= Fravær av invasiv- eller in situ cancer i bryst eller regionale lymfeknuter; ITT = Intention to treat; Window = window-phase; non-window = non-window phase.

Tabell 5 Lokalavansert og metastatisk TNBC (mTNBC). Oversikt over endepunkter (intervensjon vs. evt. kontroll) i studiene som har undersøkt effekten av sjekkpunkthemmer i monoterapi.

Studie	mPFS (95% KI)	mOS (95% KI)	ORR (95% KI)
Monoklonale antistoffer mot PD-1			
*KEYNOTE-012 (88)	1.9 (1.7-5.5)	11.2 (5.3-not reached)	18.5% (6.3-38.1)
KEYNOTE-086 Cohort A (78)	2.0 (1.9-2.0)	9.0 (7.6-11.2)	5.3% (2.7-9.9)
*KEYNOTE-086 Cohort B (77)	2.1 (2.0-2.2)	18.0 (12.9-23.0)	21.4% (13.9-31.4)
KEYNOTE-119 (96)	2.1 vs. 3.3 HR 1.60 (1.33-1.92)	9.9 vs. 10.8 HR 0.97 (0.82-1.15)	9.6% vs. 10.6%
Monoklonale antistoffer mot PD-L1			
Emens et al. (82)	ITT: 1.4 (1.3-1.6)	ITT: 8.9 (7.0-12.6) 1. linje: 17.6 (10.2-ne) 2.-3. linje: 7.3 (6.1-10.8)	ITT: 10% (4.9-16.5) 1. linje: 24% (8.2-47.2) 2.-3. linje: 6% (2.4-13.4)
JAVELIN solid tumor study (80)	TNBC: 5.9 uker (5.9-6.0)	ITT: 8.1 (6.4-ne.) TNBC: 9.2 (4.3-ne.)	ITT: 3.0% (1.0-6.8) TNBC: 5.2%

mPFS og mOS er angitt i måneder; 95% KI = 95% konfidensintervall; *= Hele populasjonen PD-L1 positiv; HR = Hazard ratio; 1. linje = førstelinjehandling; 2.-3. linje= andre- eller tredje linjehandling; ITT = Intention to treat, ne. = not estimable.

Tabell 6 Lokalavansert og metastatisk TNBC (mTNBC). Oversikt over endepunkter, intervensjon vs. kontroll, i studiene som har undersøkt effekten av sjekkpunkthemmer i kombinasjon med kjemoterapi.

Studie	mPFS (95% KI)	mOS (95% KI)	ORR (95% KI)
Monoklonale antistoffer mot PD-1			
KEYNOTE-355 (55)	7.5 vs. 5.6 HR 0.82 (0.69-0.97)	-	-
ENHANCE 1 (94)	4.1 (3.5-4.2)	16.1 (13.3-18.5) 1. linje: 17.4 (13.2-21.0) 2.-3.-linje: 15.5 (12.5-18.7)	23.4% (17.2-30.5)
TONIC (95)	1.9 (1.8-2.0)	-	20% (11-31)
Monoklonale antistoffer mot PD-L1			
IMpassion130 (81, 90)	7.2 vs. 5.5 HR 0.80 (0.69-0.92); p=0.002	21.0 vs. 18.7 HR 0.87 (0.75-1.02); p=0.077	56.0% vs. 45.9% OR 1.52 (1.16-1.97)
IMpassion131 (86)	5.7 vs. 5.6 HR 0.86 (0.70-1.05)	19.2 vs. 22.8 HR 1.12 (0.88-1.43)	54% vs. 47%
Adams et al. (76)	5.5 (5.1-7.7) 1. linje: 8.6 2.-3.-linje: 5.1	14.7 (10.1-ne.) 1. linje: 24.4 2.-3.-linje: 12.4	39.4% (22.9-57.9) 1. linje: 53.8% 2.-3.-linje: 30.0%

mPFS og mOS er angitt i måneder; 95% KI = 95% konfidensintervall; HR = Hazard ratio; OR = Odds ratio; 1. linje = Førstelinjebehandling; 2.-3.-linje = andre- eller tredjelinjebehandling;

Tabell 7 Oversikt over forekomst av de hyppigst rapporterte bivirkningene på tvers av de aktuelle studiene.

Bivirkning	Median (intervall) forekomst av bivirkninger uansett grad		Median (intervall) forekomst av grad 3-4 bivirkninger		Referanser
	Intervensjon	Kontroll	Intervensjon	Kontroll	
Fatigue	36% (12%-90%)	38% (14%-84%)	3.5% (0.6%-73%)	4.7% (0.6-18%)	(55, 76-78, 80, 82, 85-91, 93-96, 98)
Nøytropeni	46.7% (35.9%-88%)	42.5% (38%-71%)	24.65% (1%-49%)	26% (8.2%-54%)	(55, 76, 82, 85-87, 90, 91, 93, 94, 96, 98)
Alopeci	53.2 (33%-92.4%)	55.6% (33%-95.1%)	-	-	(55, 76, 85-87, 90, 91, 93, 94)
Diaré	12.75% (6%-56.5%)	34.2% (16%-44%)	1.8% (1%-7.2%)	2.6% (2.2%-3%)	(76-78, 80, 82, 86-90, 95, 96)
Perifer sensorisk nevropati	41.3% (29%-82.6%)	63.5% (30%-84.1%)	7.1% (5.5%-9.8%)	7% (2.7%-11%)	(76, 85, 86, 89, 90, 94, 98)
Kvalme	39% (10%-79.9%)	55.3% (22%-72.4%)	2.15% (0.6%-5.8%)	1.15% (1%-1.3%)	(55, 77, 78, 80, 82, 87-91, 93, 94, 96, 98)
Anemi	49% (27.7%-94.6%)	38% (26.3%-96.3%)	4.5% (1%-20%)	4.75% (3%-15%)	(55, 76, 77, 82, 85-91, 93, 96, 98)

De fem hyppigst rapporterte fra hver studie er vurdert. Bivirkninger rapportert blant de fem hyppigste i ≥ 5 studier er tatt med i oversikten. Bivirkninger blant de fem hyppigst rapporterte i studiene som ikke ble tatt med i oversikten er; pruritus, redusert appetitt, artralgi, asteni, økt ASAT og ALAT, hånd-fot sykdom, proteinuri, leukopeni, trombocytopeni og oppkast (55, 76-78, 80, 82, 85-91, 93-96, 98)

Tabell 8 Oversikt over forekomst av de hyppigste rapporterte bivirkninger av spesiell interesse på tvers av de aktuelle studiene.

Bivirkning	Median (intervall) forekomst av bivirkninger uansett grad		Referanser
	Intervensjon	Kontroll	
Hypothyreose	10.95% (3.1%-26.7%)	3.15% (1%-10%)	(55, 77, 78, 80, 85-91, 93-96)
Hypertyreose	5.15% (1%-11%)	1.2% (1%-1.4%)	(55, 77, 78, 85-87, 90, 93, 94, 96, 98)
Pneumonitt	3.05% (1%-11%)	1.05% (0.2%-1.2%)	(55, 76-78, 80, 82, 85, 86, 89, 90, 94-96)
Kolitt	2% (1%-3.1%)	1%	(55, 78, 88, 93, 95, 98)
Hepatitt	1.9% (1%-15.3%)	1% (0.9%-14.2%)	(80, 85-90)
Binyrebark insuffisiens	2.15% (1%-8.7%)	1%	(77, 82, 89, 91, 94, 96)
Infusjonsrelatert reaksjon	3.3% (1.2%-16.9%)	7% (1.2-11%)	(77, 78, 85, 87, 91, 94, 95, 98)
Hudreaksjon uansett type	2.5% (1%-49%)	1% (1%-49%)	(55, 82, 86, 87, 91, 93, 96)

Med hudreaksjon uansett type er følgende reaksjoner inkludert; alvorlig hudreaksjon, utslett og lichen planus.

Tabell 9 Tidlig TNBC (eTNBC). Oversikt over pCR i intervensjon vs. placebogruppe i både PD-L1 positiv og PD-L1 negativ populasjon.

Studie	Metode	Definisjon PD-L1 +	Andel PD-L1+ pasienter		Pathologic complete response (pCR)	
			Intervensjon	Kontroll	Intervensjon vs. placebo (PD-L1+)	Intervensjon vs. placebo (PD-L1-)
KEYNOTE-522 (91)	22C3 pharmDx	PD-L1 CPS \geq 1	656/784 (83.7%)	317/390 (81.3%)	68.9% vs. 54.9%	45.3% vs. 30.3%
IMpassion031 (87)	VENTANA	PD-L1 \geq 1%	78/165 (47%)	76/168 (46%)	69% vs. 49%	48% vs. 34%
GeparNuevo (85)	VENTANA	PD-L1 \geq 1%	66/78 (84.6%)	68/80 (85.0%)	58% vs. 50.7%	44.4% vs. 18.2%
KEYNOTE-173 (93)	22C3 pharmDx	PD-L1 CPS \geq 1	47/60 (78%) i den totale populasjonen		Høyere pre-treatment PD-L1 CPS var signifikant assosiert med høyere pCR-rater.	
NeoTRIPaPDL1 (98)	VENTANA	PD-L1 \geq 1%	79/138 (57%)	77/142 (54%)	59.5% vs. 51.9%	33.9% vs. 35.4%

22C3 pharmDx = PD-L1 IHC 22C3 pharmDx; VENTANA = VENTANA PD-L1 IHC SP142; PD-L1 CPS = PD-L1 combined positive score.

Tabell 10 Lokalavansert og metastatisk TNBC (mTNBC). Oversikt over intervensjon vs. kontroll i PD-L1 positiv populasjon, samt intervensjon i PD-L1+ vs. PD-L1- populasjon.

Studie	Metode	Definisjon PD-L1+	Andel PD-L1+	mPFS (95% KI)	mOS (95% KI)	ORR
Intervensjon vs. kontroll i PD-L1 positiv populasjon						
IMpassion130 (81, 90)	VENTANA	PD-L1 $\geq 1\%$	Tot: 369/902 (40.9%)	7.5 vs. 5.0 HR 0.62 (0.49-0.78); $p < 0.001$	25.4 vs. 17.9 HR 0.67 (0.53-0.86)	58.9% vs. 42.6%
IMpassion131 (86)	VENTANA	PD-L1 $\geq 1\%$	Tot: 292/651 (44.9%)	6.0 vs. 5.7 HR 0.82 (0.60-1.12); $p = 0.20$	22.1 vs. 28.3 HR 1.11 (0.76-1.64)	63% vs. 55%
KEYNOTE-119 (96)	22C3 pharmDx	PD-L1 CPS ≥ 1	Tot: 405/622 (65.1%)	2.1 vs. 3.1 HR 1.35	10.7 vs. 10.2 HR 0.86; $p = 0,057$	12.3% vs. 9.4%
		PD-L1 CPS ≥ 10	Tot: 194/622 (31.2%)	2.1 vs. 3.4 HR 1.14	12.7 vs. 11.6 HR 0.78; $p = 0,073$	17.7% vs. 9.2%
		PD-L1 CPS ≥ 20	Tot: 109/622 (17.5%)	3.4 vs. 2,4 HR 0.76	-	26.3% vs. 11.5%
KEYNOTE-355 (55)	22C3 pharmDx	PD-L1 CPS < 1	-	6.3 vs. 6.2	-	-
		PD-L1 CPS ≥ 1	Tot: 636/847 (75.1%)	7.6 vs. 5.6 HR 0.74; $p = 0.0014$	-	-
		PD-L1 CPS ≥ 10	Tot: 323/847 (38.1%)	9.7 vs. 5.6 HR 0.65; $p = 0.0012$	-	-
Intervensjon i PD-L1+ vs. PD-L1- populasjon						
Adams et al. (76)	VENTANA	PD-L1 $\geq 1\%$	12/24 (50.0%)	6.9 vs. 5.1	21.9 vs. 11.4	41.4% vs. 33.3%
Emens et al. (82)	VENTANA	PD-L1 $\geq 1\%$	91/116 (78%)	-	10.1 vs. 6.0	12% vs. 0%
KEYNOTE-086 Cohort A (78)	22C3 pharmDx	PD-L1 CPS ≥ 1	105/170 (61.8%)	2.0 vs. 1.9	8.8 vs. 9.7	5.7% vs. 4.7%
ENHANCE 1 (94)	22C3 pharmDx	PD-L1 CPS ≥ 1	74/160 (44.4%)	4.2 vs. 3.9	16.3 vs. 15.2	28.4% vs. 17.3%
JAVELIN solid tumor study(80)	22C3 pharmDx	PD-L1 $\geq 10\%$	9/48 (18.8%)	-	-	22.2% vs. 2.6%

mPFS og mOS er angitt i måneder; VENTANA = VENTANA PD-L1 IHC SP142; 22C3 pharmDx = PD-L1 IHC 22C3 pharmDx; PD-L1 CPS = PD-L1 combined positive score; HR = hazard ratio; 95% KI = 95% konfidensintervall.

Tabell 11 Oversikt over definisjon PD-L1 TC+, samt kvantitative resultater fra PD-L1 TC+ populasjon.

Studie	Metode	Definisjon av PD-L1 TC+	Andel PD-L1 TC+	Resultat
IMpassion130 (83, 90)	VENTANA	PD-L1 \geq 1%	78/900 (8.7%)	<u>Intervensjon vs. kontroll i PD-L1 TC+ populasjon:</u> mPFS: 7.3 vs. 3.8 måneder mOS: 22.0 vs. 13.3 måneder, HR 0.69 (95% KI 0.39-1.23)
Emens et al. (82)	VENTANA	PD-L1 \geq 1%	25/116 (21.6%)	<u>Intervensjon i PD-L1 TC+ vs. PD-L1 TC- populasjon:</u> ORR: 12% vs. 9.2%
GeparNuevo (85)	VENTANA	PD-L1 \geq 1%	65/158 (41.1%)	<u>Odds ratio for predikasjon av pCR:</u> Intervensjon: OR 2.63 (95% KI 1.02-6.77), p=0.045. Kontroll: OR 1.59 (95% KI 0.64-3.91), p=0.315. I hele cohorten: OR 2.03 (95% KI 1.06-3.87), p= 0.032

VENTANA = VENTANA PD-L1 IHC SP142; 22C3 pharmDx = PD-L1 IHC 22C3 pharmDx; OR = odds ratio; HR = hazard ratio.

Tabell 12 Oversikt over kvantitative data som beskriver sammenheng mellom sTILs og effekt.

Studie	Metode	Definisjon av sTILs+	Andel sTILs+	Resultat
GeparNuevo (85)	HE	Lav <10% Int: 11%-59% Høy >60%	Variasjon mellom 13.3%-47.7%	<u>Odds ratio for predikasjon av pCR:</u> Intervensjon: OR 1.23 (95% KI 1.04-1.6), p=0.019 Kontroll: OR 1.39 (95% KI 1.12-1.74), p=0.003. Hele cohorten: OR 1.34 (95% KI 1.15-1.56), p<0.001
IMpassion130 (83)	HE	sTILs >10%	284/892 (31.8%)	<u>Intervensjon vs. kontroll i sTILs+, PD-L1 IC+:</u> mPFS: 9.0 vs. 5.4 måneder, HR 0.54 (95% KI 0.39-0.75) mOS: 30.0 vs. 18.2 måneder, HR 0.64 (95% KI 0.43-0.96) <u>Intervensjon vs. kontroll i sTILs+, PD-L1 IC-:</u> mPFS: 7.2 vs. 9.0 måneder, HR 0.92 (95% KI 0.59-1.44) mOS: 23.7 vs. 24.5 måneder, HR 1.04 (95% KI 0.59-1.82)
Emens et al. (82)	HE	sTILs > 10% IC	54/116 (46,5%)	Non-signifikant lengre OS og PFS, samt høyere ORR ble sett for pasientene med høy sTILs.

HE = Hematoxylin-eosin farging; Int = intermediær; OR = odds ratio; HR = hazard ratio.

Tabell 13 Oversikt over serumverdier av LDH og resultater.

Studie	Nivå av s-LDH	Resultat
KEYNOTE-012 (88)	>UNL: 13/32 (40,6%) >2x UNL: 5/32 (15,6%)	Høy LDH ved baseline var assosiert med rask sykdomsprogresjon.
Emens et al. (82)	<1,5x UNL: 92/116 (79,3%) >1,5x UNL: 23/116 (19,8%)	Høyere OS, PFS og ORR hos pasienter med lavere nivåer av LDH.
KEYNOTE-086 cohort A (78)	<1 x UNL: 82/170 (48,2%) >1 x UNL til < 2,5x UNL: 85/170 (50%) >2,5x UNL: 2/170 (1,2%)	ORR var noe lavere hos pasienter med høye verdier av LDH, henholdsvis 2,3% hos pasienter med LDH > UNL og 8,5% hos pasienter med LDH < UNL.
KEYNOTE-086 cohort B (77)	1 x UNL: 42/84 (50%) >1 x UNL til < 2,5x UNL: 39/84 (46,4%) >2,5x UNL: 1/84 (1,2%)	ORR var noe lavere hos pasienter med høye verdier av LDH, henholdsvis 20% hos pasienter med LDH > UNL og 23,8% hos pasienter med LDH < UNL.

UNL = øvre normalområde.

Tabell 14 Kvantitative data som beskriver sammenheng mellom TMB og effekt.

Studie	Resultater
TMB and PTEN (79)	<u>Høy TMB vs. lavere TMB:</u> mPFS: 12.5 vs. 3.7 måneder, HR 0.46 (95% KI 0.22-0.95), $p=0.04$ mOS: 29.2 vs. 14.2 måneder, HR 0.48 (95% KI 0.22-1.05), $p=0.06$ ORR: 58% vs. 30%, $p=0.09$
TMB and immune infiltration ... in GeparNuevo (84)	<u>TMB hos de som oppnådde pCR vs. de med restsykdom:</u> 1.87 vs. 1.39 mutasjoner/Mb, $p=0.005$

HR = hazard ratio; Mutasjoner/Mb = mutasjoner per megabase.

9 Figurer

Figur 1 Litteratursøk Embase.

Populasjon	Intervensjon	Endepunkt
1. exp triple negative breast cancer/	12. Exp immunotherapy/	22. Exp overall survival/
2. breast cancer*, triple negative*.ti,ab.	13. Cancer immunotherapy.ab,ti,kw.	23. Exp Progression free survival/
3. Breast neoplasm*, triple negative*.ti,ab.	14. Immune checkpoint inhibitor*.ab,ti,kw.	24. Overall response rate/
4. ER negative PR negative HER2 negative breast cancer*.ti,ab.	15. Checkpoint inhibitor*.ti,ab,kw.	25. Pathologic complete response
5. Metastatic triple negative breast cancer*.ti,ab.	16. Checkpoint blockade*.ti,ab,kw.	26. Adverse effects
6. mTNBC.ti,ab.	17. Immune checkpoint blockade*.ti,ab,kw.	27. Exp biological marker/
7. Metastatic triple negative breast carcinoma*.ti,ab.	18. Anti-PD-1.ab,ti.	28. Biologic marker.ti,ab,kw.
8. Advanced triple negative breast cancer*.ti,ab.	19. Anti-PD-L1.ab,ti.	29. Marker*, biologic.ti,ab,kw.
9. Locally advanced triple-negative breast cancer*.ti,ab.	20. Atezolizumab.ab,ti	30. Marker*, immun*.ti,ab,kw.
10. Early triple-negative breast cancer*.ti,ab.	21. Pembrolizumab.ab,ti.	31. Immune marker*.ti,ab,kw.
11. Advanced triple negative breast carcinoma*.ti,ab.		32. Immunologic* marker*.ti,ab,kw.
		33. Serum marker*.ti,ab,kw.
		34. Clinical marker*.ti,ab,kw.
		35. Biochemical marker*.ti,ab,kw.
		36. Laboratory marker*.ti,ab,kw.
		37. Immun* biomarker*.ti,ab,kw.
		38. Prognostic biomarker*.ti,ab,kw.
		39. Prognostic marker*.ti,ab,kw.
		40. Predictive biomarker*.ti,ab,kw.
		41. Predictive marker*.ti,ab,kw.
		42. PD-1.ti,ab,kw
		43. PD-L1.ti,ab,kw.
		44. Programmed death 1 ligand 1.ti,ab,kw.
		45. Programmed death 1 receptor.ti,ab,kw.
		46. Programmed death-1.ab,ti,kw.
		47. Tumor associated leukocyte.ti,ab,kw.
		48. Tumor infiltrating leukocyte.ti,ab,kw.
		49. Stromal tumor infiltrating lymphocyte*.ti,ab,kw
		50. Tumor microenvironment.ti,ab,kw.
		51. Tumor mutation* burden.ab,ti,kw.
		52. Mismatch repair.ti,ab,kw.
		53. BRCA1 mutation*.ti,ab,kw.
		54. BRCA2 mutation*.ti,ab,kw.

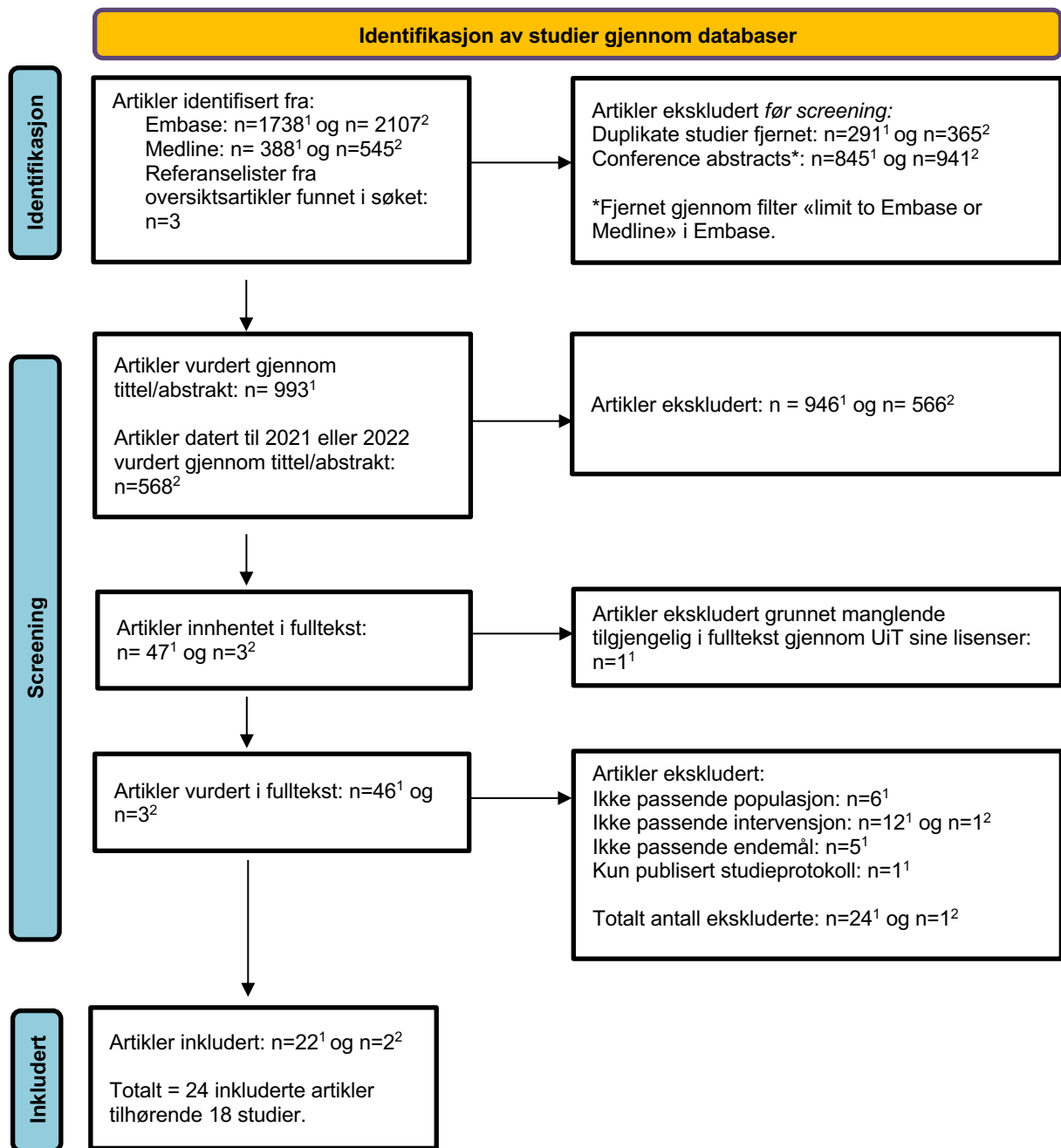
Søkestring: ((exp triple negative breast cancer/ OR breast cancer*, triple negative*.ti,ab. OR Breast neoplasm*, triple negative*.ti,ab. OR ER negative PR negative HER2 negative breast cancer*.ti,ab. OR Metastatic triple negative breast cancer*.ti,ab. OR mTNBC.ti,ab. OR Metastatic triple negative breast carcinoma*.ti,ab. OR Advanced triple negative breast cancer*.ti,ab. OR Locally advanced triple-negative breast cancer*.ti,ab. OR Early triple-negative breast cancer*.ti,ab. OR Advanced triple negative breast carcinoma*.ti,ab.) AND (Exp immunotherapy/ OR Cancer immunotherapy.ab,ti,kw. OR Checkpoint inhibitor*.ti,ab,kw. OR Checkpoint blockade*.ti,ab,kw. OR Immune checkpoint blockade*.ti,ab,kw. OR Anti-PD-1.ab,ti. OR Anti-PD-L1.ab,ti. OR Atezolizumab.ab,ti OR Pembrolizumab.ab,ti.) AND (Exp overall survival/ OR Exp Progression free survival/ OR Overall response rate/ Pathologic complete response OR Adverse effects OR Exp biological marker/ OR Biologic marker.ti,ab,kw. OR Marker*, biologic.ti,ab,kw. OR Marker*, immun*.ti,ab,kw. OR Immune marker*.ti,ab,kw. OR Serum marker*.ti,ab,kw. OR Clinical marker*.ti,ab,kw. OR Biochemical marker*.ti,ab,kw. OR Laboratory marker*.ti,ab,kw. OR Immun* biomarker*.ti,ab,kw. OR Prognostic biomarker*.ti,ab,kw. OR Prognostic marker*.ti,ab,kw. OR Predictive marker*.ti,ab,kw. OR PD-1.ti,ab,kw OR PD-L1.ti,ab,kw OR Programmed death 1 ligand 1.ti,ab,kw. OR Programmed death 1 receptor.ti,ab,kw. OR Programmed death-1.ab,ti,kw. OR Tumor associated leukocyte.ti,ab,kw. OR Tumor infiltrating leukocyte.ti,ab,kw. OR Stromal tumor infiltrating lymphocyte*.ti,ab,kw OR Tumor microenvironment.ti,ab,kw. OR Tumor mutation* burden.ab,ti,kw. OR Mismatch repair.ti,ab,kw. OR BRCA1 mutation*.ti,ab,kw. OR BRCA2 mutation*.ti,ab,kw.))

Figur 2 Litteratursøk Medline.

Brystkreft	Immunterapi	Biomarkører
1. exp Triple Negative Breast Neoplasms/	17. exp Immunotherapy/	33. Overall survival.ti,ab,kw
2. Triple negative breast carcinoma*.ti,ab.	18. Biologic* response modifier therapy.ti,ab,kw.	34. Progression-free survival/
3. Triple receptor negative breast cancer*.ti,ab.	19. Immun* therapy.ti,ab,kw.	35. Overall response rate.ti,ab,kw
4. Metastatic triple negative breast cancer*.ti,ab.	20. Immunological treatment*.ti,ab,kw.	36. Adverse effects
5. TNBC.ti,ab.	21. Immunomodul* therapy.ti,ab,kw.	37. Pathologic complete response
6. mTNBC.ti,ab.	22. Immunomodulating intervention*.ti,ab,kw.	38. exp Biomarkers/
7. Metastatic triple negative breast neoplasm*.ti,ab.	23. Immunomodulating therapy.ti,ab,kw.	39. Immun* biomarker*.ti,ab,kw.
8. Advanced triple negative breast cancer*.ti,ab.	24. Cancer immunotherapy.ab,ti,kw.	40. Prognostic biomarker*.ti,ab,kw.
9. Advanced triple negative breast neoplasm*.ti,ab.	25. Immune checkpoint inhibitor*.ab,ti,kw.	41. Prognostic marker*.ti,ab,kw.
10. Advanced triple negative breast carcinoma*.ab,ti.	26. Checkpoint inhibitor*.ti,ab,kw.	42. Predictive biomarker*.ti,ab,kw.
11. Early triple negative breast cancer*.ti,ab.	27. Checkpoint blockade*.ti,ab,kw.	43. Predictive marker*.ti,ab,kw.
12. Early triple negative breast neoplasm*.ti,ab.	28. Immune checkpoint blockade*.ti,ab,kw.	44. PD-1.ti,ab,kw.
13. Early triple negative breast carcinoma*.ti,ab.	29. Anti-PD-1.ab,ti.	45. PD-L1.ti,ab,kw.
14. Local* advanced triple negative breast cancer*.ti,ab.	30. Anti-PD-L1.ab,ti	46. Programmed death 1 ligand 1.ti,ab,kw.
15. Local* advanced triple negative breast neoplasm*.ti,ab.	31. Atezolizumab.ab,ti.	47. Programmed death 1 receptor.ti,ab,kw.
16. Local* advanced triple negative breast carcinoma*.ti,ab	32. Pembrolizumab.ab,ti.	48. Programmed death-1.ab,ti,kw.
		49. Tumor associated leukocyte.ti,ab,kw.
		50. Tumor infiltrating leukocyte.ti,ab,kw.
		51. Stromal tumor infiltrating lymphocyte*.ti,ab,kw.
		52. Tumor microenvironment.ti,ab,kw.
		53. Tumor mutation* burden.ab,ti,kw.
		54. Mismatch repair.ti,ab,kw.
		55. BRCA1 mutation*.ti,ab,kw.
		56. BRCA2 mutation*.ti,ab,kw.

Søkestreng: ((exp Triple Negative Breast Neoplasms/ OR Triple negative breast carcinoma*.ti,ab. OR Triple receptor negative breast cancer*.ti,ab. OR Metastatic triple negative breast cancer*.ti,ab. OR TNBC.ti,ab. OR mTNBC.ti,ab. OR Metastatic triple negative breast neoplasm*.ti,ab. OR Advanced triple negative breast cancer*.ti,ab. OR Advanced triple negative breast neoplasm*.ti,ab. OR Advanced triple negative breast carcinoma*.ab,ti. OR Early triple negative breast cancer*.ti,ab OR Early triple negative breast neoplasm*.ti,ab. OR Early triple negative breast carcinoma*.ti,ab. OR Local* advanced triple negative breast cancer*.ti,ab. OR Local* advanced triple negative breast neoplasm*.ti,ab. OR Local* advanced triple negative breast carcinoma*.ti,ab) AND (exp Immunotherapy/ OR Biologic* response modifier therapy.ti,ab,kw. OR Immun* therapy.ti,ab,kw. OR Immunological treatment*.ti,ab,kw. OR Immunomodul* therapy.ti,ab,kw. OR Immunomodulating intervention*.ti,ab,kw. OR Immunomodulating therapy.ti,ab,kw. OR Cancer immunotherapy.ab,ti,kw. OR Immune checkpoint inhibitor*.ab,ti,kw. OR Checkpoint inhibitor*.ti,ab,kw. OR Checkpoint blockade*.ti,ab,kw. OR Immune checkpoint blockade*.ti,ab,kw. OR Anti-PD-1.ab,ti. OR Anti-PD-L1.ab,ti OR Atezolizumab.ab,ti. OR Pembrolizumab.ab,ti.) AND (Overall survival.ti,ab,kw OR Progression-free survival/ OR Overall response rate.ti,ab,kw OR Adverse effects OR Pathologic complete response OR exp Biomarkers/ OR Immun* biomarker*.ti,ab,kw. OR Prognostic biomarker*.ti,ab,kw. OR Prognostic marker*.ti,ab,kw. OR Predictive biomarker*.ti,ab,kw. OR Predictive marker*.ti,ab,kw. OR PD-1.ti,ab,kw. OR PD-L1.ti,ab,kw. OR Programmed death 1 ligand 1.ti,ab,kw. OR Programmed death 1 receptor.ti,ab,kw. OR Programmed death-1.ab,ti,kw. OR Tumor associated leukocyte.ti,ab,kw. OR Tumor infiltrating leukocyte.ti,ab,kw. OR Stromal tumor infiltrating lymphocyte*.ti,ab,kw. OR Tumor microenvironment.ti,ab,kw. OR Tumor mutation* burden.ab,ti,kw. OR Mismatch repair.ti,ab,kw. OR BRCA1 mutation*.ti,ab,kw OR BRCA2 mutation*.ti,ab,kw.))

Figur 3 Modifisert PRISMA flyt-diagram (75) som viser oversikt over prosessen rundt seleksjon av litteratur.



¹ = Fra søk 1, gjennomført 16.08.21.

² = Fra søk 2, gjennomført 04.04.22.

