

IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI RAKU DOJK

Tanja Marinko

Rak dojk je heterogena bolezen. Različni podtipi raka dojk so različno imunogeni in imajo različne deleže limfocitnih infiltratov v tumorju (TIL, angl. tumor infiltrating lymphocytes), skupek celic CD4+ (T-celic pomagalk), celic CD8+ (citotoksičnih T-celic) in B-celic. Gostota TIL se ocenjuje kot kontinuirana vrednost. Za visoko vrednost gostote TIL velja vrednost nad 50-60 %, za srednjo 10-50 % in nizko manj kot 10 %. Pri visokem TIL govorimo o limfocitno predominantnem raku dojk. Rak dojk kot celota ima visok delež TIL le v 19 %. Največ limfocitnih infiltratov imata HER2 pozitivni (mediani delež TIL pri tem podtipu je 15 %) in trojno negativni podtip raka dojk (20 %). Pri trojno negativnem raku dojk je TIL dokazano neodvisni prognostični dejavnik za celokupno preživetje in čas do progressa bolezni. Več nejasnosti o vlogi TIL je pri hormonsko odvisnem raku dojk, kjer je mediani delež TIL 10 % in je TIL morda povezan celo s slabšo prognozo. Ta podtip raka dojk je najmanj imunogen.

Zaradi različne imunogenosti posameznih podtipov raka dojk raziskave s področja imunoterapije večinoma potekajo na posameznih podtipih. Podobno kot pri drugih solidnih tumorjih tudi pri raku dojk v različnih raziskavah dokazujejo potencialno dobrobit zdravljenja z radio-imunoterapijo, ki bo imela v prihodnosti zagotovo mesto v personaliziranem pristopu zdravljenja raka. Zdravljenje z imunoterapijo pri raku dojk

Raziskave na področju zdravljenja z imunoterapijo so se najprej začele pri razsejanem trojno negativnem raku dojk, ki ima med vsemi podtipi raka dojk najslabšo prognozo. Srednje preživetje po ponovitvi bolezni je 13 mesecev. Ta podtip ima največje mutacijsko breme (z mutacijami nastanejo novi antigeni, ki aktivirajo imunske T-celice) in največji delež tumorjev z visoko gostoto TIL (30 %). Prve raziskave učinkovitosti imunoterapije v monoterapiji so pokazale nizek delež objektivnih odgovorov na zdravljenje (5-23 %). V raziskavi s pembrolizumabom (Keynote-086) je višji TIL napovedoval višji delež objektivnih odgovorov na imunoterapijo, v raziskavah z atezolizumabom in avelumabom pa sta poleg TIL napovedovala boljši odgovor na zdravljenje še večja izraženost celic CD8+ in izraženost PD-L1.

V nadaljnjih raziskavah so imunoterapijo kombinirali s kemoterapijo, ki deluje sinergistično z imunoterapijo, saj nekroza tumorskih celic, ki jo povzroči kemoterapija, preko sproščanja neoantigenov sproži imunski odgovor. Atezolizumab je prvi zaviralec kontrolnih točk, ki je bil registriran za zdravljenje raka dojk, natančneje za zdravljenje razsejanega trojno negativnega raka dojk. V randomizirani raziskavi Impassion-130, ki je bila podlaga za registracijo zdravila, so bolnice z razsojem bolezni v eksperimentalni skupini zdravili s kombinacijo atezolizumaba in nab-paklitaksela. Raziskava je pokazala, da imajo bolnice s PD-L1 pozitivnimi tumorji boljši izid zdravljenja, bolnice, ki so bile zdravljenje s kombinacijo imunoterapije in kemoterapije, pa so imele v primerjavi z bolnicami iz kontrolne skupine statistično značilno boljše preživetje. Nasprotno je bila raziskava Keynote-119, ki je primerjala monoterapijo s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo po izboru zdravnika, negativna.

Imunoterapija v kombinaciji z obsevanjem pri raku dojk

Obsevanje lahko modulira vsak parameter imunskega cikla, poveča imunogenost tumorja, zato je kombinacija imunoterapije z obsevanjem teoretično zelo obetavna. Številne predklinične raziskave so pokazale sinergistični učinek obsevanja in imunoterapije tudi pri raku dojk. Potrdile so tudi abskopalni učinek obsevanja, ko so se, poleg primarnega tumorja v obsevanem področju, zmanjšali tudi oddaljeni zasevki izven obsevanega področja.

Trenutno na področju raka dojke potekajo številne klinične raziskave faze I in II, ki proučujejo kombinacijo imunoterapije in obsevanja, nekatere tudi v kombinaciji s kemoterapijo oz. anti HER2 terapijo. Večina raziskav vključuje bolnice z metastatskim rakom dojk, oziroma najpogosteje izključno bolnice z metastatskim trojno negativnim rakom dojk. V raziskavah se obsevanje izvaja bodisi s konvencionalno ali stereotaktično tehniko, vselej pa gre za hipofrakcionirane sheme obsevanja z visokim dnevnim odmerkom sevanja. Najpogosteje uporabljene sheme obsevanja so 5 x 6 Gy, 3 x 8 Gy in 1 x 20 Gy. Pri HER2 pozitivnem raku dojk poteka raziskava, v kateri obsevajo možganske zasevke ob sočasni imunoterapiji s tremelimumabom.

Randomizirana raziskava faze II (NCT0346442) poteka v Avstraliji. Vanjo vključujejo bolnice z metastatskim trojno negativnim rakom dojk, ki jih obsevajo s SBRT tehniko v kombinaciji z atezolizumabom brez sočasne kemoterapije. V prvi skupini je predpisan odmerek sevanja 1 x 20 Gy, v drugi skupini pa 3 x 8 Gy.

Raziskave potekajo tudi pri bolnicah z nemetastatskim rakom dojk. Klinična raziskava faze I, NCT03366844, v katero vključujejo bolnice z visoko rizičnim hormonsko odvisnim, HER2 negativnim oziroma trojno negativnim rakom dojk, proučuje preoperativno obsevanje tumorja (t.i. boost) z odmerkom 3 x 8 Gy v kombinaciji s pembrolizumabom.

Zaključek

Kombinacija obsevanja in imunoterapije je najbolj obetavna pri imunogenih podtipih raka dojk, kot sta trojno negativni in HER2 pozitivni rak dojk. Rezultati raziskav kažejo, da je poleg podtipa pomembno tudi, kdaj v poteku bolezni zdravimo z radio-imunoterapijo. Zdravljenje je tem bolj učinkovito, čim manjše je tumorsko breme, saj abskopalni učinek izkoristimo za uničenje oddaljenih mikrozasovkov. Glede na to si od radio-imunoterapije največ obetamo pri zgodnjem raku dojk oziroma pri oligometastatski bolezni. Izziv za prihodnje raziskave je določitev pravega zaporedja obsevanja in imunoterapije, optimalne sheme in tehnike obsevanja, velikosti obsevalnega polja ter najučinkovitejših imunoterapevtikov.

Literatura

Grašič Kuhar C. Vloga imunskega sistema in imunoterapija pri trojno negativnem raku dojk. *Onkologija* (2020); 1: 32-38.

Tsoutsou P.G. s sod. Emerging opportunities of radiotherapy combined with immunotherapy in the era of breast cancer heterogeneity. *Frontiers in oncology* (2018); 8: 1-13.

Abbassi s sod. Immunotherapy and radiotherapy for management of breast cancer: Rational and overview on clinical practice. *Cancer/Radiotherapie* (2020); 24: 73-80.