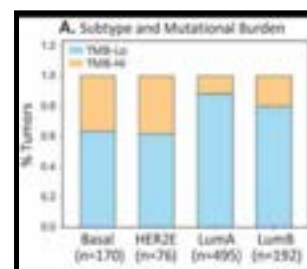


Imunoterapija in obsevanje pri raku dojk

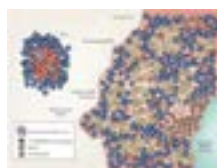
asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

Rak dojk

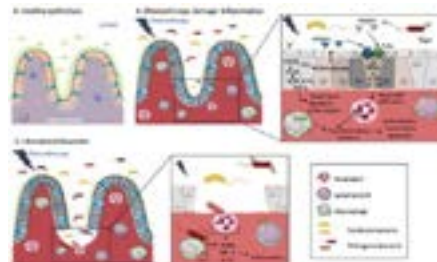
Večina raka dojk: nizko mutacijsko breme (MTB), (\uparrow TNBC, HER2+) Dejavnik imunsko pogojenega preživetja raka dojk



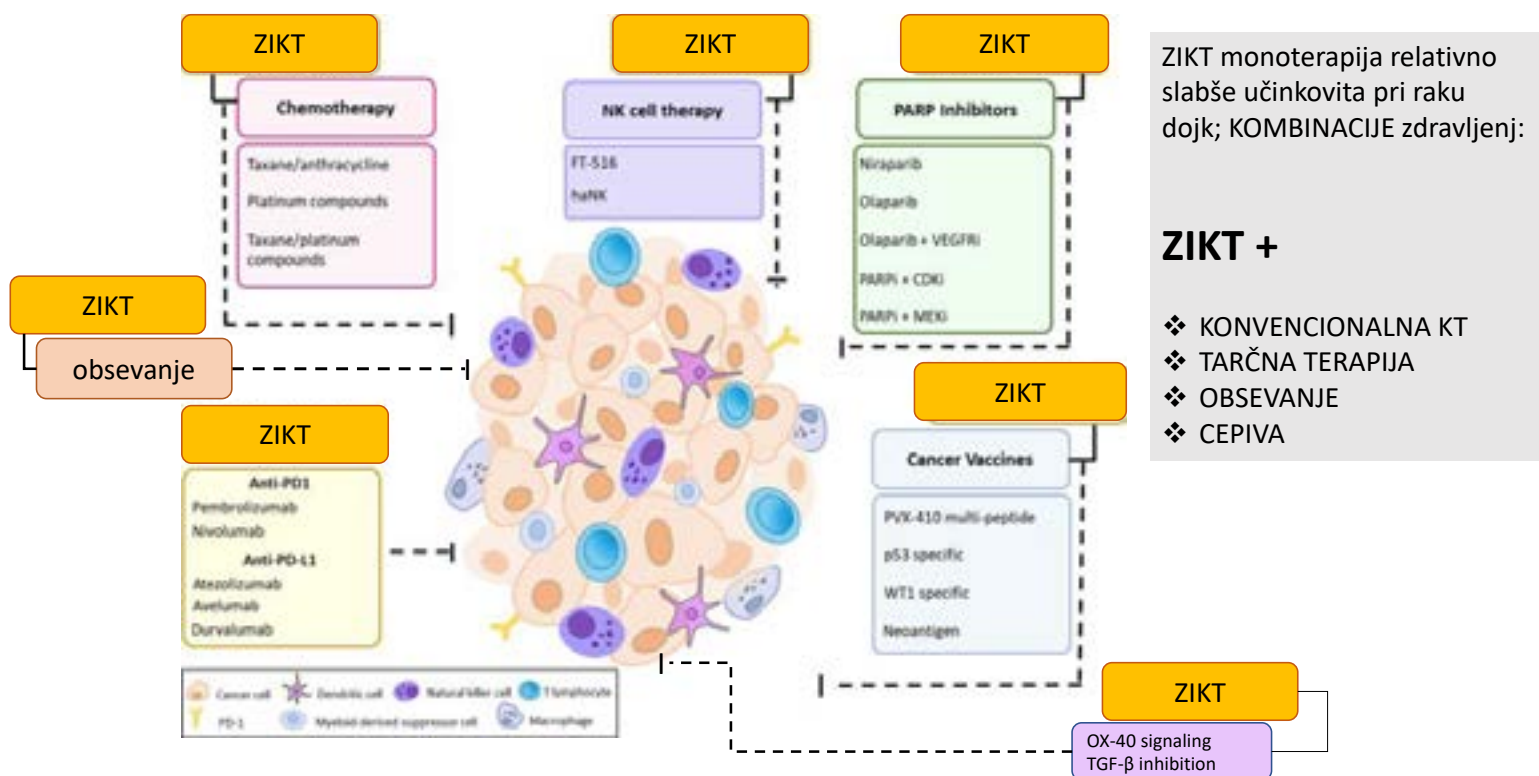
Raznolikost imunskega infiltrata



Mikroorganizmi v tumorjih dojk in v črevesju



Zarodne ali somatske mutacije BRCA 1/2 \rightarrow bolj imunogeni tumorji v cca 50 % (motnje popravljanih mehanizmov DNA; po drugi strani pa lahko le zmeren TIL)



Thomas R, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Triple Negative Breast Cancer Treatment: Promising Future Prospects. Front Oncol. 2021

Predoperativno zdravljenje: raziskave kombinacij ZIKT + RT

faza	N		ZIKT	RT	
NCT03875573	II	147	HR+/HER2-	± durvalumab in oleclumab	SBRT: 3 x 8 Gy
NCT03804944	II	100	HR+/HER2-	HT + FLT-3 + pembrolizumab ali oba	SBRT: 3 x 8 Gy
NCT03366844	I	60	HR+/HER2- ali TNBC	Pembrolizumab	SBRT: 3 x 8 Gy
NCT02977468	I	15	TNBC	Pembrolizumab	Intraoperativna RT (boost)
NCT02608385	I	117	Vsi tumorji, tudi rak dojke	Pembrolizumab	SBRT (3-5 frakcij)

Optimalen RT predpis doze: celokupna doza in frakcionacija?



↑ Neželeni učinki (koža, dojka, QoL)

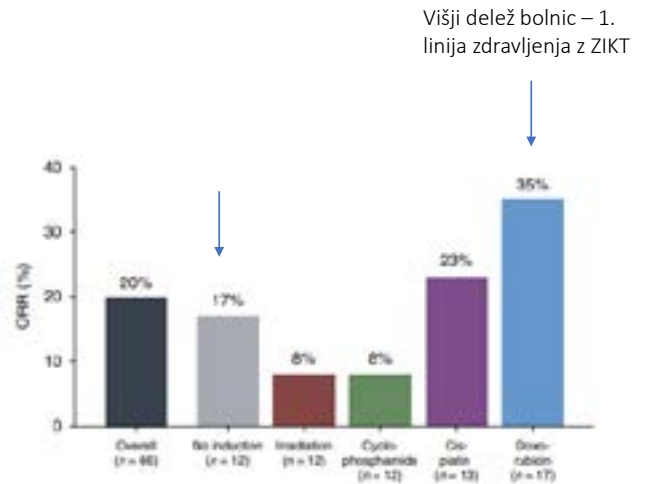
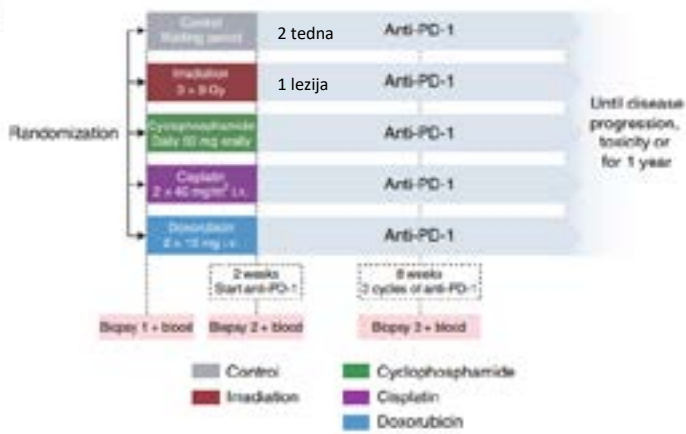
PREDNOSTI PREDOPERATIVNEGA ZDRAVLJENJA:

RT – boljša definicija primarne bolezni/tarče → večina tkiva je nato operirana (potencial za eskalacijo doze)

Sinergistično delovanje ZIKT in RT → potencial za uničenje mikrozasevkov

The TONIC trial, mTNBC, nivolumab, faza II

N = 70; PD-L1 ≥ 1 %, ≥ 1. linija sistemskega zdravljenja



Objektivni odgovor na zdravljenje: 20 % (celotna kohorta), iRECIST

Srednji čas do progressa (celotna kohorta): 1,9 m

„priming strategies to improve the efficacy of PD-1/PD-L1 blockade“

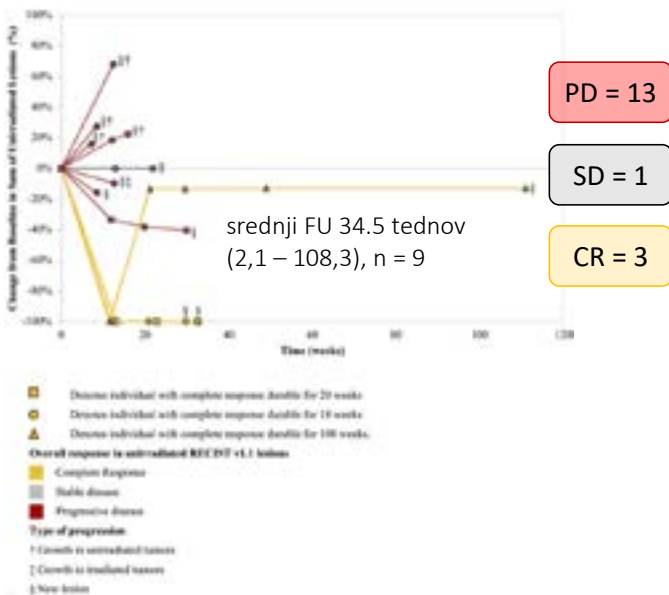
Voorwerk L, et al. Nat Med. 2019

Faza II, n=17, mTNBC

Pembrolizumab 200 mg ± 3 dni ob RT, nato na 18-24 dni do PD
RT 5 x 6 Gy, 3D-CRT

Status PD-L1 ni bil zahtevan ob vključitvi v raziskavo (→ 67 % PD-L1+)

Večina bolnic predhodno zdravljenih z več linijami sistemske KT



PRIMARNI CILJ: stopnja celokupnega odgovora neobsevanih zasevkov/tumorjev (13. t)
→ **17.6 % (3/17)**

SEKUNDARNI CILJ: varnost in čas do progressa
G1/2: (29 %) radiodermatitis
G3: (17,6 %) (pembrolizumab): utrujenost, limfopenija, okužba
G4: limfopenija

3 bolnice s CR → PD-L1+
7 bolnic s PD-L1+ → PD

PD-L1 ni najboljši biomarker

Ho A, et al. Cancer 2020

Hormonsko odvisen rak dojk

HR+, faza II, n = 8, predhodno zdravljeni

Pembrolizumab 2 - 7 dni + PaI RT: 5 x 4 Gy

Objektivni delež odgovorov na zdravljenje: 0 %

Srednji čas do progressa 1,4 m
Srednje celokupno preživetje 2.9 m

HER2+ rak dojk, Ib/II PANACEA trial

Pembrolizumab + trastuzumab ali pembrolizumab

predhodno zdravljeni, trastuzumab-rezistentni (PD-L1 ±)

Objektivni delež odgovorov na zdravljenje:

PD-L1 +: 15 %

PD-L1 -: 0 %

.. Nižja RT doza, RT kostnih zasevkov...

Barroso-Sousa R, et al. Clin Breast Cancer. 2020; Loi S et al. Lancet Oncol 2019.

objektivni deleži odgovorov na zdravljenje, mTNBC, rezultati raziskav faze II

Neizbrani bolniki, ↑ breme bolezni, mTNBC (≥ 1. linija ST & PD-L1 ±)

PEMBROLIZUMAB

5 – 10 %

KEYNOTE-012
KEYNOTE-086

Neizbrani bolniki, mTNBC (≥ 1. linija ST & PD-L1 ±)

PEMBROLIZUMAB + RT

18 %

Ho et al, 2020
(≈ 24 % ≥ G3 AEs)

Izbrani bolniki, mTNBC (prva linija & PD-L1 +)

PEMBROLIZUMAB

18 – 23 %

KEYNOTE-086
(≈ 10 % ≥ G3 AEs)

Neizbrani bolniki, mTNBC (≥ 1. linija ST & 93 % PD-L1 +)

NIVOLUMAB ± RT ali KT

8 – 35 %

TONIC
(≈ 19 % ≥ G3 AEs)

Adams S, et al. Ann Oncol 2019; Ho A. et al. Cancer 2020; Voorwerk L, et al. Nat Med. 2019
Adams S, et al. Ann Oncol 2019 doi: 10.1093/annonc/mdy518.

Metastatski rak dojke: raziskave kombinacij ZIKT + RT

	faza	N		ZIKT	RT
NCT02639026	I	30	Različni tumorji, rak dojke	MEDI4736 and tremelimumab	3 x 8 Gy / 1 x 17 Gy
NCT03430479	I, II	32	HR+/HER2- mBC	Nivolumab, HT	RT (ni podatka)
NCT03524170	I	20	HR+/HER2- mBC	M7824 (Anti-PDL1/TGF-beta)	RT (ni podatka)
NCT03004183	II	57	mTNBC, rak pljuč	ADV/HSV-tk and valacyclovir in pembrolizumab	SBRT: 5 x 6 Gy
NCT03464942	II	52	mTNBC	Atezolizumab	SBRT: 3 x 8 Gy / 1 x 20 Gy
NCT03915678	II	247	Različni tumorji, mTNBC	Atezolizumab + BDB001	RT 2 x 2 Gy / SBRT 27-60 Gy v 3-5 fr.
NCT02563925	I	28	mBC, možganski zasevki	Tremelimumab in anti-HER2 ter durvalumab	WBRT ali SRS
NCT03483012	II	45	TNBC, možganski zasevki	Atezolizumab	SRS
NCT03449238	I, II	41	mBC, možganski zasevki	Pembrolizumab	SRS
NCT03807765	I	12	mBC, možganski zasevki	Nivolumab	SRS
NCT04683679	II	56	mTNBC	Pembrolizumab ± olaparib	SBRT: 3 x 8-9 Gy
NCT01862900	II	14	mBC (pljuča, jetra)	Anti-OX40 (MEDI6469)	SBRT 1x-10-20 do 2x20 Gy
NCT02730130	II	17	mTNBC	Pembrolizumab	5 x 6 Gy
NCT03789097	I, II	56	NHL, mBC, H&N (scc)	FLT-3, poly-ICLC, RT + pembrolizumab	RT (2 frakciji, ni podatka)

Clinicaltrials.gov