

IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI TROJNO NEGATIVNEM RAKU DOJK

Tanja Marinko^{1,2}

¹ Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana;

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: tmarinko@onko-i.si

Izvleček

Imunoterapija je vrsta tarčnega zdravljenja. Pri nekaterih rakih je glede na ostale vrste sistemskega onkološkega zdravljenja že v ospredju, pri raku dojk pa se iz zadnjih linij zdravljenja počasi prebija v ospredje. Prispevek opisuje trenutno mesto imunoterapije v zdravljenju raka dojk ter nudi pregled dosedanjih in novih indikacij za zdravljenje z imunoterapijo pri trojno negativnem raku dojk, s poudarkom na kombinaciji z obsevanjem.

Trojno negativen rak dojk

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. Glede na patohistološke lastnosti ga delimo na več različnih podtipov, eden izmed njih je trojno negativen rak dojk (TNRD), ki predstavlja okrog 15% vseh rakov dojk. Za ta podtip je značilno, da tumorske celice ne izražajo estrogenskih (ER) in progesteronskih receptorjev (PR) ter receptorjev za humani epidermalni rastni faktor 2 (HER2) (1).

TNRD je bolj agresiven, kot ostali podtipi raka dojk in ima slabše preživetje (1,2). Pogosto ga odkrijemo pri ženskah, mlajših od 40 let. Pogost je pri bolnicah in bolnikih z dednim rakom dojk. Do 20% TNRD je povezanih s prisotno zarodno mutacijo v genu BRCA, še posebno BRCA1. Za TNRD je značilna hitra rast. Celice tumorja so navadno slabo diferencirane. Po primarnem zdravljenju TNRD, je tveganje za razsoj največje v prvih treh letih, nato pa strmo pade.

Imunoterapija

Imunoterapija je vrsta tarčnega zdravljenja, pri katerem zdravimo z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Imunske kontrolne točke so vključene v imunski odgovor organizma na tumor in preprečujejo preveč buren odziv organizma na tumor. Med njimi je ena najbolj proučevanih PD-1 (receptor za programirano celično smrt-1, angl. programmed death), ki je prisoten na T-limfocitih in spodbuja apoptozo antigensko specifičnih T-celic v bezgavkah ter zmanjšuje apoptozo regulatornih T-celic. Nanj se lahko veže ligand PD-L1. PD-1 izražajo imunske celice in s tem regulirajo imunski odziv, izražajo pa ga tudi tumorske celice (3). Ligand PD-L1 izražajo predvsem tumor infiltrirajoče imunske celice, in sicer veliko bolj, kot pa sam tumor (2). Vezava PD-L1 na PD-1 tumorskim celicam omogoča, da se izognejo uničenju z efektorskimi imunskimi celicami, saj le-te tumorskih celic ne prepoznajo kot nevarne (3). Z zdravljenjem z zaviralci imunskih kontrolnih točk omogočimo, da se zavrt imunski odziv na tumor ponovno zažene.

Zaviralci imunskih kontrolnih točk so monoklonska protitelesa. Pri raku dojk v klinični praksi uporabljamo zaviralce kontrolnih točk proti PD-1 (pembrolizumab) in PD-L1 (atezolizumab).

Raziskave z imunoterapijo so se pri raku dojk najprej začele pri metastatskem TNRD. Najprej so preizkušali zdravljenje z imunoterapijo kot monoterapijo, a je bil delež objektivnih odgovorov na zdravljenje majhen, le 5-23%. Veliko boljše rezultate je prineslo zdravljenje z imunoterapijo v kombinaciji s kemoterapijo, ki lahko deluje sinergistično z imunoterapijo. Kemoterapija namreč povzroči nekrozo tumorskih celic, pri čemer se sproščajo neoantigeni, kar sproži aktivacijo imunskega sistema (3). V raziskavah, kjer kombinirajo imunoterapijo s kemoterapijo, poteka zdravljenje z imunoterapijo do progressa bolezni, kemoterapijo pa zaključijo po 4-6 ciklih oziroma ob pojavu omejujočih neželenih učinkov zdravljenja.

Imunoterapija in obsevanje

Številni dokazi kažejo, da lahko sevanje spodbudi imunske celice v mikrookolju tumorja, kar je ključni razlog za kombiniranje radioterapije z imunoterapijo (4). Pri številnih vrstah raka se tumorsko mikrookolje spremeni iz stanja imunskega prepoznavanja/antagonizma v stanje imunskega pobega, v katerem imunski sistem postane nesposoben za boj proti tumorju (5). Biološke spremembe, ki so običajno povezane z imunskim pobegom, vključujejo zmanjšano izražanje MHC razreda 1, povečano število inhibitornih ligandov in citokinov ter povečano število mieloidnih supresorskih celic (14). Čeprav je glavni mehanizem, s katerim sevanje povzroča lokalno celično smrt, indukcija dvoveržnih prekinitev DNA, se je izkazalo, da je sevanje imunogeno z neposredno in posredno aktivacijo prirojenega in pridobljenega imunskega odziva (6). Lokalna celična smrt, ki jo povzroči sevanje, spodbudi neposredno sproščanje tumorskih antigenov ter spodbuja aktivacijo citotoksičnih celic T. Poleg tega lahko sevanje s stimulacijo kalretikulina, beljakovine, ki veže kalcij in spodbuja fagocitozo, spodbuja sposobnost celic, ki predstavljajo antigene, da predstavijo tumorske antigene naivnim celicam T (7). Nasprotno pa je bilo ugotovljeno, da sevanje tudi zmanjšuje prisotnost CD47, beljakovine, ki signalizira zmanjšanje regulacije fagocitoze (8). Pokazalo se je, da veliki odmerki sevanja povečajo izražanje MHC-1, kar poveča verjetnost predstavitve tumorsko specifičnih peptidov s strani antigen predstavitev celic naivnim T celicam (9). Ta fenotip v povezavi s povečanim izražanjem receptorjev za smrt, kot je Fas, olajša sposobnost imunskega sistema, da uniči tumorske celice, saj poveča vidnost tumorja za citotoksične celice T (10, 11). Pokazalo se je tudi, da zmerni odmerki sevanja aktivirajo odziv interferona tipa I v tumorskih celicah z zaznavanjem citoplazemske DNA, pridobljene iz tumorskih mikrojedeh po poti cGAS-STING (12). S temi različnimi procesi radioterapija na koncu ustvari provnetno tumorsko mikrookolje, ki spodbudi imunsko aktivacijo na način, ki je lahko sinergističen z imunoterapijo.

Trenutne indikacije za zdravljenje z imunoterapijo pri raku dojk

V Evropi je bila imunoterapija za zdravljenje TNRD prvič registrirana avgusta leta 2019. Na podlagi rezultatov raziskave Impassion 130 je Evropska agencija za zdravila EMA (European Medical Agency) odobrila zdravljenje z Atezolizumabom (2, 13). Gre za randomizirano raziskavo faze III, kjer so v eni roki bolnice z metastatskim TNRD

zdravili z nab- paklitakselom v kombinaciji s placebom, v drugi, raziskovalni roki pa z nab- paklitakselom v kombinaciji z atezolizumabom. V vsako raziskovalno roko so vključili 451 bolnic. Bolnice so z omeneno kombinacijo zdravili do progressa bolezni oziroma do pojava nesprejemljivih neželenih učinkov zdravljenja. Bolnice so razvrstili glede na izraženost PD-L1 pred začetkom zdravljenja. Primarna cilja raziskave sta bila čas do progressa bolezni in celokupno preživetje. Po srednjem času sledenja 12,9 mesecev je bi čas do progressa bolezni značilno daljši v skupini bolnic, ki so bile zdravljene s kombinacijo imunoterapije in taksanov (7,2 meseca) v primerjavi s skupino, ki je bila zdravljena samo s taksani (5,5 mesecev) (razmerje tveganj (HR) 0,80; 95% interval zaupanja (IZ), 0,69 do 0,92; $p = 0,002$). Med bolniki s PD-L1-pozitivnimi tumorji je bil srednji čas do progressa bolezni 7,5 oziroma 5 mesecev (HR 0,62; 95 % IZ, 0,49 do 0,78; $P < 0,001$).

Registraciji atezolizumaba je za zdravljenje metastatskega TNRD na podlagi rezultatov raziskave Keynote 355 septembra 2021 sledila še odobritev pembrolizumaba. V mednarodno multicentrično randomizirano dvojno slepo klinično raziskavo faze III so vključevali le bolnice s PD-L1 pozitivnimi tumorji. V standardni roki so bolnice z metastatskim TNRD zdravili s kemoterapijo v kombinaciji s placebom (281 bolnic), v raziskovalni študijski roki pa v kombinaciji s kemoterapijo in pembrolizumabom (566 bolnic). Od kemotrapevtikov so bili dovoljeni nab-paklitaksel, paklitaksel ali kombinacija gemcitabina in karboplatina). Pri bolnicah s CPS (combined positive score) 10 ali več je bil srednji čas do progressa bolezni značilno daljši: 9,7 mesecev pri bolnicah v skupini s pembrolizumabom in 5,6 mesecev v skupini s kemoterapijo in placebom (HR 0,65, 95 % IZ 0,49-0,86; $p = 0,0012$) (14).

V kratkem v Evropi pričakujemo še odobritev imunoterapije za zdravljenje nemetastatskega TNRD, ki je v Ameriki že odobrena in vključena v klinične smernice. Ameriška agencija za zdravila (FDA) odobrila zdravljenje s pembrolizumabom na podlagi rezultatov raziskave Keynote 522 (15, 16). Gre za randomizirano raziskavo faze III, v katero so vključili bolnice z nezdravljenim TNRD stadija II in III. Bolnice so zdravili z neoadjuvantno kemoterapijo, v kombinaciji z imunoterapijo, s katero so nadaljevali tudi po operaciji. Bolnice so najprej prejele neoadjuvantno zdravljenje s štirimi cikli pembrolizumaba (v odmerku 200 mg) ali placeba vsake tri tedne ter kemoterapijo s paklitakselom in karboplatinom. Sledili so štirje cikli pembrolizumaba ali placeba ter kemoterapija v kombinaciji doksorubicin-ciklofosamid ali epirubicin-ciklofosamid. Po operaciji, ki je sledila neoadjuvantnemu zdravljenju, so bolnice v skupini, ki so jo zdravili z imunoterapijo, vsake tri tedne do skupno devet mesecev dopolnilno prejemale pembrolizumab, bolnice v skupini s placebom, pa so prejemale placebo. Primarni cilj raziskave so bili patološki popolni odgovori na neoadjuvantno zdravljenje in preživetje brez dogodka, ki je opredeljeno kot čas od randomizacije do datuma napredovanja bolezni, lokalne ali oddaljene ponovitve bolezni, pojava drugega primarnega raka, ali smrti zaradi katerega koli vzroka. Od 1174 bolnic, ki so bile randomizirane, jih je bilo 784 razvrščenih v raziskovalno skupino (pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo) in 390 v standardno skupino (placebo v kombinaciji s kemoterapijo). Po srednjem času spremljanja 39,1 meseca je bilo v skupini bolnic, zdravljenih z imunoterapijo in kemoterapijo, ocenjeno preživetje brez dogodkov po 36 mesecih 84,5 % (95 % IZ, 81,7 do 86,9), v primerjavi s 76,8 % (95 % IZ, 72,2 do 80,7 %) v skupini s placebom in kemoterapijo (HR za dogodek ali smrt 0,63; 95 % IZ, 0,48 do 0,82; $p < 0,001$). Neželeni

dogodki so se pojavljali predvsem v neoadjuvantni fazi in so se ujemali z že znanimi pojavi zdravljenja s pembrolizumabom in kemoterapijo.

Kombinacija radioterapije in imunoterapije v raziskavah pri trojno negativnem raku dojk

V raziskavah, na katerih so temeljile odobritve imunoterapije za standardno zdravljenje bolnic s TNRD, je radioterapija le bežno omenjena ali pa sploh ni omenjena. Tako je na primer v prispevku o raziskavi Impassion 130, v katero so vključevali bolnice z metastatskim rakom dojk, ne omenjajo. V raziskavi Keynote 522, kjer so imunoterapijo kombinirali z neoadjuvantno kemoterapijo, ter nato z njo nadaljevali kot adjuvantno zdravljenje, je dopolnilna radioterapija potekala sočasno z imunoterapijo. Zdravljenje z obsevanjem so predpisovali po ustaljenih kliničnih smernicah. Ne poročajo, da bi sočasno zdravljenje z dopolnilno radioterapijo in imunoterapijo kakorkoli vplivalo na opisovan spekter neželenih učinkov zdravljenja z imunoterapijo (16).

Učinkovitost in varnost kombinacije pembrolizumaba in radioterapije pri bolnicah z metastatskim TNRD so preverjali v majhni klinični raziskavi faze II, v kateri tumorjev niso selekcionirali glede na izražanje PD-L1 (17). Razskava je imela eno samo skupino, v katero so vključili 17 bolnic z metastatskim TNRD. Vsaka od bolnic je imela vsaj en zasevek, ki so ga paliativno obsevali v 5-7 dneh z odmerkom 30 Gy v 5-ih frakcijah, ter vsaj en zasevek, ki ni bil obsevan. Velikost in odgovor vseh zasevkov na zdravljenje so ocenjevali po RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) kriterijih. Imunoterapijo s pembrolizumabom v odmerku 200 mg i.v. so dodali 1-3 dni po prvi frakciji obsevanja in nato vsake tri tedne vse do napredovanja bolezni. Primarni cilj raziskave je bil odgovor neobsevanih zasevkov na zdravljenje, izmerjen 13. teden po začetku zdravljenja, torej morebitni abskopalni učinek obsevanja. Ker je TNRD nepredvidljiv in zelo agresiven, pa je že pred 13. tednom pri 8 bolnicah bolezen napredovala, od tega je 5 bolnic zaradi napredovanja bolezni umrlo. Pri bolnicah, ki so jih analizirali so ugotovili približno enako učinkovitost kombiniranega zdravljenja z obsevanjem in imunoterapijo, kot jo poročajo v raziskavah, kjer so bolnice zdravili samo z imunoterapijo. Neželeni učinki kombiniranega zdravljenja so bili sprejemljivi in podobni tistim, o katerih poročajo v registracijskih raziskavah za imunoterapijo pri TNRD (17).

Zaključek

Imunoterapija počasi vstopa v zdravljenje raka dojk, še posebno TNRD, ki je med vsemi podtipi raka dojk najbolj imunogen in zato najbolj dovzeten za zdravljenje z imunoterapijo. Hkrati je TNRD tudi najbolj agresiven podtip raka dojk, za katerega imamo trenutno na voljo manj različnih vrst zdravil, kot za druge podtype raka dojk, zato se pri tem podtipu še bolj intenzivno išče nove vrste in kombinacije zdravljenj.

Kombinacijo imunoterapije z radioterapijo, ki je pri nekaterih drugih rakih že dobro proučevana in obetajoča, pri raku dojk še intenzivno proučujejo, rezultati raziskav bodo na voljo v prihodnjih letih.

Literatura

1. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397(10286):1750-69.
2. 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.
3. Grašič-Kuhar C. Mesto imunoterapije pri zdravljenju raka. 2017.
4. Wang Y, Liu ZG, Yuan H, Deng W, Li J, Huang Y, et al. The reciprocity between radiotherapy and cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2019;25(6):1709-17.
5. Wang Y, Deng W, Li N, Neri S, Sharma A, Jiang W, et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: current challenges and future directions. *Front Pharmacol*. 2018;9:185.
6. Jiang W, Chan CK, Weissman IL, Kim BYS, Hahn SM. Immune priming of the tumor microenvironment by radiation. *Trends Cancer*. 2016;2(11):638-45.
7. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, Fimia GM, Apetoh L, Perfettini JL, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med*. 2007;13(1):54-61.
8. Vermeer DW, Spanos WC, Vermeer PD, Bruns AM, Lee KM, Lee JH. Radiation-induced loss of cell surface CD47 enhances immune-mediated clearance of human papillomavirus-positive cancer. *Int J Cancer*. 2013;133(1):120-9.
9. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley EK, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med*. 2006;203(5):1259-71.
10. Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol*. 2000;74:181-273.
11. Werner LR, Kler JS, Gressett MM, Riegert M, Werner LK, Heinze CM, et al. Transcriptional-mediated effects of radiation on the expression of immune susceptibility markers in melanoma. *Radiother Oncol*. 2017;124(3):418-26.
12. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun*. 2017;8:15618.
13. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras 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.
14. 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.

15. Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
16. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai 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.
17. Ho AY, Barker CA, Arnold BB, Powell SN, Hu ZI, Gucalp A, et al. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2020;126(4):850-60.

