

Zdravljenje razsejanega, trojno negativnega raka dojk z atezolizumabom in nab-paklitakselom: podatki iz realnega sveta

Dimitar Stefanovski¹, Luka Dobovišek¹, Tanja Ovcariček¹, Gorana Gašljević¹, Simona Borštnar¹

¹ Onkološki Inštitut Ljubljana

Ozadje: Atezolizumab (A) v kombinaciji z nab-paklitakselom (nP) je standardno zdravljenje bolnikov z razsejanim, PD-L1 pozitivnim, trojno negativnim rakom dojk (TNRD) v prvi liniji. V številnih raziskavah je bilo ugotovljeno, da je PD-L1 prediktivni biomarker zdravljenja z imunoterapijo. Cilj naše raziskave je predstaviti podatke iz realnega sveta glede učinkovitosti in varnosti A v kombinaciji z nP, ter ugotoviti napovedno vrednost izraženosti PD-L1.

Metode: V retrospektivno opazovalno raziskavo smo vključili vse bolnike s PD-L1 pozitivnim TNRD, ki so bili zaporedno zdravljeni z A na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani med aprilom 2019 in oktobrom 2022. Podatke o bolnikih smo pridobili iz elektronske zdravstvene dokumentacije. Izraženost PD-L1 je bila ocenjena z imunohistokemičnim barvanjem s testom VENTANA SP142. Tumorji, pri katerih je bil PD-L1 izražen v < 1% površine so bili PD-L1 negativni. Bolnike, ki so imeli PD-L1 pozitivne tumorje smo razdelili v dve skupini, in sicer, v tisto z visoko izraženostjo PD-L1 ($\geq 5\%$) in tisto z nizko izraženostjo PD-L1 ($\geq 1\%$ in < 5%). Primarni cilji raziskave so bili: čas do progressa bolezni (PFS), celokupno preživetje (OS), ter varnost zdravljenja. Sekundarni cilj pa je bil določitev napovedne vrednosti ravni izraženosti PD-L1 na izid zdravljenja. Za izračun časa do progressa bolezni in celokupnega preživetja smo uporabili Kaplan-Meierjevo metodo. Napovedni vpliv ravni ekspresije PD-L1 smo izračunali z uporabo Coxovega modela.

Rezultati: Med aprilom 2019 in oktobrom 2022 je bilo z A zdravljenih 46 bolnic z razsejanim TNRD. Srednji čas opazovanja je bil 19,3 mesecev. Srednja starost bolnic je bila 56,3 (35 – 84) let. Samo 5 (10,8%) bolnic je imelo primarno razsejano bolezen in so bile kemoterapevtsko naivne, ostale bolnice (41; 89,1%) so že prejele kemoterapijo v sklopu (neo)adjuvantnega zdravljenja. Srednje število metastatskih lokalizacij je bilo 2 (1–5). Osemnajst (39,1%) bolnic je imelo zasevke samo v mehkih tkivih. Zasevke v visceralnih organih je imelo 25 (54,3%) bolnic, v kosteh pa 11 (23,9%) bolnic. Sedemnajst (36,9%) bolnic je imelo visoko izraženost PD-L1, 29 (63,1%) bolnic pa nizko izraženost. Večina bolnic (36; 78,3%) je prejela A v prvi liniji, ostale bolnice (10; 21,7%) pa v drugi oz. nadaljnjih linijah zdravljenja. Večina bolnic (44; 95,7%) je prejela A v kombinaciji z nP, dve bolnici (4,3%) pa sta A prejeli v monoterapiji. nP je bil predčasno ukinjen pri 15 bolnicah. Srednji PFS v celotni kohorti je

bil 8,3 mesecev (95% CI 4,2 – 12,3), v kohorti z visoko izraženostjo PD-L1 je bil PFS 23,6 mesecev, v primerjavi s 4,1 meseci v kohorti z nizko izraženostjo PD-L1 ($p=0,012$, HR = 0,34, 95% CI 0,15 – 0,79). OS v celotni kohorti je bil 21,8 mesecev (95% CI 14,6 – 29,1). V kohorti z visoko izraženostjo PD-L1 OS ni bilo doseženo, v kohorti z nizko izraženostjo PD-L1 pa je znašalo 18,4 mesecev ($p= 0,038$, HR= 0,36, 95% CI 0,14 – 0,94). Odgovor na zdravljenje je predstavljen v tabeli 1. Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 in 4 so bili: nevtropenija (6,5%), povišana vrednost aminotransferaz (4,3%), periferna nevropatija (2,2%), ter utrujenost (2,2%). Ena bolnica je umrla zaradi sepse, povezane z zdravljenjem.

Zaključki: Naša analiza je pokazala podobno učinkovitost in varnost zdravljenja kot registracijska raziskava Impassion130. Bolniki z izraženostjo PD-L1 \geq 5% imajo nižje tveganje za ponovitev bolezni, v primerjavi z bolniki pri katerih je PD-L1 izražen v \geq 1% in $<$ 5%.

Tabela 1. Odgovor na zdravljenje v opazovani populaciji.

Odgovor	število bolnikov (%)
popoln odgovor	5 (10,9)
delni odgovor	15 (32,6)
stagnacija	5 (10,9)
klinična dobrobit	25 (54,4)
progres	15 (32,6)
ni bilo možno oceniti	6 (13)