

OCENA PATOLOŠKEGA ODZIVA NA ZDRAVLJENJE Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Doc. dr. Gorana Gašljević, dr. med., Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut
Ljubljana

Mile Kovačević, dr. med., Oddelek za patologijo, KOPA Golnik

Povzetek

Neoadjuvantno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk postaja vse bolj pomembno za zdravljenje mnogih vrst malignih bolezni, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo. Odziv na zdravljenje merimo tudi s patološko preiskavo, vendar nimamo enotnih priporočil za oceno odziva. Enoten način ocenjevanja patološkega odziva do sedaj ni bil mogoč, ker so se za posamezne organe uporabljali različni sistemi ocenjevanja. Za določene organe (npr. dojko) so razvili celo več sistemov ocenjevanja. Zato so Stein in sodelavci predlagali poenoten sistem ocenjevanja irPR (angl. *immune related pathologic response*), ki omogoča primerjavo patološkega odziva med različnimi študijami kot tudi med različnimi tipi tumorjev. Patomorfološke značilnosti tumorja so po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk podobne tistim, ki jih vidimo po kombiniranem zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk in kemoterapijo. Značilno je, da spremembe niso odvisne od histološkega tipa tumorja, prav tako ni razlik med primarnimi in sekundarnimi tumorji (zasevki v bezgavkah, oddaljeni zasevki). Sistem irPR se bi zato lahko uporabljal za oceno preživetja brez napredovanja bolezni (angl. *event free survival*, EFS) in celostnega preživetja (angl. *overall survival*, OS), kot pomoč pri odločanju za uvedbo zdravljenja z adjuvantno terapijo in načrtovanje zdravljenja pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

Uvod

Neoadjuvantno oz. predoperativno sistemsko zdravljenje je postalo neizogibni del zdravljenja mnogih malignih bolezni. Cilj zdravljenja je zmanjšati breme bolezni, omogočiti ohranitveno kirurgijo, uničiti mikroskopske zasevke in oceniti občutljivost tumorja na sistemsko zdravljenje *in vivo*. Ocena patološkega odziva po neoadjuvantnem zdravljenju omogoča tudi zgodnji vpogled v učinkovitost zdravljenja.

Dosedanje znanje o odzivu na neoadjuvantno zdravljenje večinoma sloni na rezultatih zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo (NAKT). Še posebej se je popolni patološki odziv (angl. *complete pathologic response* pCR) v povezavi s časom preživetja brez napredovanja bolezni (EFS angl. *event free survival*) in celostnim preživetjem (OS angl. *overall survival*) uveljavil kot merilo za oceno uspeha zdravljenja. Številne študije so pokazale povezavo med stopnjo patološkega odziva in EFS oz. OS pri raku dojk, pljuč, rektuma in urotelijskem karcinomu.

Neoadjuvantno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk se uporablja v sodobni doktrini zdravljenja trojno negativnih rakov dojk, nedrobnoceličnega pljučnega raka, svetloceličnega ledvičnega raka, urotelijskega karcinoma in melanoma, bodisi v kombinaciji s kemoterapijo, bodisi v monoterapiji. Neoadjuvantno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk igra pomembno vlogo v tumorski imunologiji, ker omogoča razrast tumorsko-specifičnih T-celičnih klonov, ki so del tumorskega mikrookolja. Po operativnem posegu tumorsko specifični T- limfociti ostajajo v aktivnem stanju in lahko uničijo mikroskopska žarišča ostanka bolezni.

Sistem za enotno ocenjevanje patološkega odziva so predlagali Stein in sodelavci leta 2020. Na histoloških vzorcih 258 bolnikov, ki so bili zdravljeni neoadjuvantno z zaviralci imunskih kontrolnih točk zaradi različnih vrst karcinomov, so ocenjevali patomorfološke značilnosti tumorjev, ki so nastale zaradi zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Med temi so bili znaki imunske aktivacije (limfoidni infiltrati, terciarne limfoidne strukture in plazmatke), celična smrt (obstoj kolesterolskih špranj in penastih makrofagov), identifikacija tumorskega ležišča s fibrozo in neovaskularizacijo. Podobne značilnosti odgovora na zaviralce imunskih kontrolnih točk so našli tako v primarnem tumorju kot v zasevkih v bezgavkah in oddaljenih zasevkih. Spremembe so bile podobne tudi pri tistih bolnikih, ki niso bili zdravljeni le z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ampak tudi s kombinacijo zaviralcev imunskih kontrolnih točk in kemoterapije. Definirali so tako imenovani »pan-tumor irPR« (angl. *pan-tumor immunotherapy related pathologic response*) s

ciljem zgodnje ocene učinkovitosti zdravljenja in validacije le-tega v oceni dolgoročnega izida zdravljenja.

Enoten pristop pri ocenjevanju regresivnih sprememb po zaviralcih imunskih kontrolnih točk ima mnoge prednosti:

- Omogoča direktno primerjavo odziva na zdravljenje med različnimi študijami in med tumorji.
- Omogoča oceno odziv na zdravljenje tumorjev, kjer je bilo zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk indicirano zaradi značilnih molekularnih tarč, npr. karcinomi z okvaro delovanja popravljalnih mehanizmov DNA (angl. *mismatch-repair-deficient cancers*).
- Omogoča oceno odziva na zdravljenje za tiste histološke tipe tumorjev, kjer neoadjuvantno zdravljenje do sedaj še ni bilo v klinični uporabi.
- Omogoča oceno odziva tako v primarnem tumorju kot tudi v klinično jasnih in tipnih zasevkih.
- Opušča se razvoj in kreiranje različnih sistemov za oceno učinkovitosti zdravljenja ne le pri različnih organskih sistemih, pač pa tudi pri uporabi različnih blokatorjev PD-L1 in PD-1.
- Omogoča standardiziran pristop analize histoloških vzorcev po zaviralcih imunskih kontrolnih točk in odkrivanje novih bioloških označevalcev.

Makroskopski pregled in vzorčenje

Priporoča se odvzem ene rezine (lamelle) vzdolž največjega premera ležišča tumorja in dodatno vzorčenje iz preostalega dela vzorca, en dodaten odvzem na centimeter tkiva. Na enak način vzorčimo bezgavko z zasevkom: celotno lamelo z največjim premerom bezgavke in zasevka.

Histološka ocena količine rezidualnega vitalnega tumorja

Delež rezidualnega vitalnega tumorskega tkiva (RVTT) se izračuna po enačbi:

$$RVTT (\%) = \text{površina RVTT} / \text{površina celotnega tumorskega ležišča} \times 100$$

pri čemer tumorsko ležišče vključuje rezidualni vitalni tumor, tumorsko stromo, nekrozo in področje regresivnih sprememb. Za poročanje o rezultatih se uporablja naslednji način: RVTT 0 %, > 0 % in < 10 % in potem v 10-% presledkih (20 %, 30 %...do 100 %). Na enak način se ocenjujejo spremembe v zasevkih v bezgavkah ali v drugih organih.

Če irPR določamo istočasno v primarnem tumorju in v zasevku, izračunamo in poročamo irPR za vsako anatomsko lokacijo posebej, saj je odziv na zdravljenje v

primarnem tumorju lahko popoln, v zasevkih pa ne. Tak podatek je izjemnega pomena za napoved prognoze bolezni.

Pri ocenjevanju irPR je zelo pomembno razlikovanje med vitalnim ostankom tumorja in regresivnimi spremembami. Če regresivne spremembe zamenjamo za tumor, lahko podcenimo učinek zdravljenja. Nasprotno pa učinek zdravljenja lahko precenimo, če tumorske celice, ki so morfološko spremenjene zaradi zdravljenja, zamenjamo za regresivne spremembe. Velik problem pri oceni predstavlja tudi nekroza, ki se v nekaterih študijah smatra za regresivne spremembe, v drugih pa ne. Nekroza najverjetneje ne predstavlja specifičnega odziva na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Nastane lahko zaradi zdravljenja z drugimi agensi, prav tako je potrebno upoštevati druge etiopatogenetske vzroke za njen nastanek. Nekroza v centralnih delih visokomalignih tumorjev je bolj verjetno posledica hiposije tumorja kot pa posledica učinka zdravljenja. Nekroza, ki se nahaja ob tumorski stromi z regresivnimi spremembami, bolj verjetno ustreza tumorski nekrozim, izzvani z učinkovanjem zdravljenja.

Popolni patološki odziv (angl. *pathologic complete response*, pCR) in obsežen patološki odziv (angl. *major pathologic response*, MPR)

Popoln patološki odziv se definira kot popolna odsotnost vitalnega tumorskega tkiva. Obsežen patološki odziv se definira kot $\leq 10\%$ rezidualnega vitalnega tumorja. Oba parametra se uporabljata v študijske namene za napoved dolgoročnega izida zdravljenja. Pri pljučnem raku le manjši delež bolnikov (5-15 %) na zdravljenju z agensi anti-PD-L1 doseže pCR in cca 19-43 % pri melanomu. Na ugoden učinek in izid zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk pa najverjetneje ne vpliva le pCR, ampak tudi sistemski protitumorski imunski odziv, saj imajo bolniki s MPR podobno dolgoročno preživetje kot tisti s pCR. Če namesto pCR za oceno izida zdravljenja uporabljamo MPR, ima bistveno večji delež bolnikov (19-45 % za pljučni rak in 30-60% za melanom) dobro dolgoročno preživetje, ki se ne razlikuje od tistih s pCR.

Ponovljivost

Ujemanje med patologi, ki so neodvisno ocenjevali irPC z 10-% intervali, je pokazalo interklasni korelacijski koeficient (angl. *intraclass correlation coefficient*) 0,982 s 95-% intervalom zaupanja (angl. *confidence interval*) (0,965–0,992).