

## Novosti na področju imunoterapije dojk Novelties in immunotherapy of breast cancer

dr. Simona Borštnar, dr. med<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Povzetek

Z odkritjem in razpoznavanjem vloge zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) pri številnih solidnih rakah in potrditve imunogenosti trojno negativnega raka dojk (TNRD), je imunoterapija postala privlačna strategija zdravljenja tudi pri tej bolezni. Čeprav so se ZIKT kot monoterapija izkazali za večinoma neučinkovite, pa je več kasnejših raziskav pokazalo, da kombinacija kemoterapije in ZIKT izboljša rezultate zdravljenja v primerjavi s kemoterapijo samo tako pri razsejanem in tudi zgodnjem TNRD. Atezolizumab v kombinaciji z *nab*-paklitakselom in pembrolizumab v kombinaciji s taksani ali platino in gemcitabinom so standardno zdravljenje pri bolnikih s prvim razsojem PD-L1 pozitivnega raka dojk. Neoadjuvantna terapija s pembrolizumabom in kemoterapijo pa je standardni pristop pri zgodnjem TNBC. Pri ostalih podtipih raka dojk zaenkrat še ni na voljo dokazov o učinkovitosti ZIKT.

**Ključne besede:** rak dojk; zaviralci imunskih kontrolnih točk; imunoterapija; PD-L1; TNRD.

### Abstract

With the discovery and recognition of the role of immune checkpoint inhibitors (ICI) in many solid cancers and confirmation of the immunogenicity of triple-negative breast cancer (TNBC), immunotherapy has become an attractive treatment strategy in this disease as well. Although single-agent ICIs proved largely ineffective, subsequent studies showed that combining chemotherapy and ICI improved outcomes in both advanced and early TNBC. Atezolizumab in combination with nab-paclitaxel and pembrolizumab in combination with taxanes or platinum agents and gemcitabine are standard treatments in first-line metastatic PD-L1 positive breast cancer. Neoadjuvant therapy with pembrolizumab and chemotherapy is the standard approach in early TNBC. For the other subtypes of breast cancer, no evidence is yet available on the effectiveness of ICI.

**Keywords:** Breast cancer; Immune checkpoint inhibitors; Immunotherapy; PD-L1; TNBC.

## 1. Uvod

Dolgo je veljalo, da rak dojk (RD) ni imunogen in zato ni primeren za imunoterapevtski pristop. To splošno sprejeto mnenje je bilo spremenjeno, ko so odkrili vlogo tumorske infiltracije z limfociti (TIL). Njihova prisotnost je povezana z boljšo prognozo trojno negativnega in HER2 pozitivnega raka dojk. Naša retrospektivna raziskava in več drugih raziskav je pokazalo, da imajo bolniki z zgodnjim trojno negativnim rakom (TNRD), ki imajo intenzivno TIL v tumorju, boljšo prognozo v primerjavi z bolniki z manj intenzivno TIL.

Imunoterapija z uporabo zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) v obliki monoklonskih protiteles, ki se specifično vežejo na molekule, kot je citotoksični protein 4, povezan s T-limfociti (CTLA-4) ali protein programirane celične smrti 1 (PD-1), izražen na aktiviranih limfocitih T in ligand programirane smrti 1 (PD-L1), ki je prisoten na tumorskih celicah, lahko uspešno blokirajo negativno signalizacijo v celičnem imunskem odzivu. Ta pristop je revolucioniral zdravljenje različnih rakov, tako da je postala imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk pomemben sestavni del terapevtskih shem pri različnih rakah.

## 2. Trojno negativni rak dojk

TNRD je najbolj agresiven podtip raka dojk, ki ga definira odsotnost tarč kot so hormonski receptorji in receptor HER2. Kemoterapija je bila dolgo edina razpoložljiva terapevtska možnost. Vendar pa je TNRD tudi najbolj imunsko infiltriran podtip, kar kaže, da ima lahko interakcija med imunskimi in tumorskimi

celicami pomembno vlogo in da je imunoterapija lahko učinkovita. Čeprav so se pri TNRD ZIKT kot monoterapija izkazali za večinoma neučinkovite, pa je več kasnejših raziskav pokazalo, da kombinacija kemoterapije in ZIKT izboljša rezultate zdravljenja v primerjavi s kemoterapijo samo tako pri zgodnjem kot tudi razsejanem TNRD.

### 3. Razsejan trojno negativni karcinom dojke

Razsejan trojno negativen rak dojk ima slabo prognozo s srednjim preživetjem le dobro leto. Raziskave faze I, ki so preučevale ZIKT pri bolnikih s predhodno zdravljenim razsejanim (r)TNRD, niso pokazali pomembne koristi. Kljub temu pa je bila opažena aktivnost pri manj predhodno zdravljenih bolnikih z večjo izraženostjo PD-L1 v tumorjih, kar je kazalo na to, da bi lahko določili omejen izbor bolnikov, ki jim imunoterapija lahko koristi. Več raziskav faze III, ki so primerjale sočasno kemoterapijo in ZIKT ter kemoterapijo samo pri zdravljenju prvega reda rTNRD, je pokazalo ugoden vpliv ZIKT na izhod bolezni. KEYNOTE 355 (KN355) je bila randomizirana raziskava faze III, ki je preučevala dodatek pembrolizumaba kemoterapiji (*nab*-paklitaksel ali paklitaksel ali karboplatin-gemcitabin) v primerjavi s samo kemoterapijo pri bolnikih s prvim razsojem TNRD. Bolniki so bili stratificirani glede na izraženost PD-L1, ocenjeno s sestavljenim pozitivnim rezultatom (*ang. combined positive score-CPS*) Preskušanje je imelo dve primarni končni točki: preživetje brez napredovanja bolezni (*ang. progression-free survival - PFS*) in celotno preživetje (*ang. overall survival- OS*) v celotni skupini bolnikov in pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 (CPS 10 in CPS 1). Statistično pomembno korist so opazili le PD-L1 pozitivnih (CPS>10) v smislu tako PFS (HR 0,65; p<0,0012) kot tudi OS (HR 0,73; p<0,0093), medtem ko ni bilo pomembne razlike pri bolnikih s PD-L1 negativnimi tumorji.

IMpassion130 je bila randomizirana raziskava faze III, ki je preučevala dodajanje atezolizumaba k *nab*-paklitakselu v prvem redu zdravljenja rTNRD. Raziskava je bila pozitivna za PFS v celi populaciji vključenih bolnikov (srednji PFS 7,2 mesecev pri kombinaciji atezolizumaba in *nab*-paklitaksela v primerjavi s 5,5 mesecev pri *nab*-paklitakselu samemu (HR 0,80; p<0,0025) in v podskupini PD-L1 pozitivnih (7,5 vs 5,0 mesecev; HR 0,62; p<0,001). Opazili so tudi klinično pomembno korist za OS pri PD-L1 pozitivnih (25,4 vs 17,9 mesecev; HR 0,67), čeprav zaradi statističnega načrta raziskave to statistično ni bilo pomembno. Zelo podobna raziskava faze III, IMpassion131, je preučevala paklitaksel z atezolizumabom ali brez njega. Raziskava ni pokazala koristi dodajanja ZIKT niti v celi skupini, niti pri bolnikih s PD-L1 pozitivnimi tumorji. Razlogi za to so lahko hkratna terapija s kortikosteroidi, ki jo je treba dodati paklitakselu (ne pa *nab*-paklitakselu) in lahko zmanjša učinkovitost ZIKT in pa zelo dobri izidi v kontrolni skupini bolnikov zdravljenih samo s paklitakselom.

Raziskava faze III	Število bolnikov	Raziskovalna roka	Kontrolna roka	Izidi
<b>IMpassion130</b>	902	Atezolizumab + <i>nab</i> -paklitaksel	Placebo + <i>nab</i> -paklitaksel	+ Izboljšanje srednjega PFS v celi skupini za 1,7 meseca (HR 0.80; p=0.002) in pri PD-L1 pozitivnih za 2,5 meseca (HR 0.62; p<0.001). Podaljšanje OS pri PD-L1 pozitivnih za 7,5 mesecev (HR 0,84; p=0,08).
<b>Impassion 131</b>	651	Atezolizumab + paklitaksel	Placebo + paklitaksel	+ ni statistično pomembne razlike
<b>KEYNOTE-355</b>	847	Pembrolizumab + kemoterapija	Placebo + kemoterapija*	+ Podskupina PD-L1 pozitivnih (CPS>10): izboljšanje srednjega OS za 6,9 mesecev (HR 0.73; p=0.0185)

Tabela 1: Imunoterapija z ZIKT pri zdravljenju razsejanega TNRD (\**nab*-paklitaksel ali paklitaksel ali karboplatin-gemcitabin)

#### 4. Določanje statusa PD-L1 pri razsejanem TNRD

Pozitivni rezultati raziskav IMpassion130 in KEYNOTE-355 pri razsejanem TNRD so privedli do registracije uporabe atezolizumaba in pembrolizumaba, vendar le pri bolnikih s PD-L1 pozitivnimi tumorji, zato je pred odločitvijo o zdravljenju potrebna določitev izraženosti PD-L1 v metastazi ali primarnem tumorju. Metoda je imunohistokemična (IHC), vendar pa sta določitvi drugačni za vsakega od obeh ZIKT. Za zdravljenje z atezolizumabom je treba določiti status PD-L1 na imunskih celicah v tumorju s testom IHC SPF 142. Meja pozitivnosti je 1%.

Za zdravljenje s pembrolizumabom pa je treba določiti izraženost PD-L1 s testom IHC 22C3. Izračuna se kombiniran pozitiven rezultat (CPS), ki je število celic, obarvanih na PD-L1 (tumorske celice, limfociti, makrofagi), deljeno s skupnim številom viabilnih tumorskih celic, pomnoženo s 100. Šteje se, da ima vzorec izražen PD-L1, če je  $CPS \geq 10$ .

#### 5. Imunoterapija pri zdravljenju zgodnjega TNRD

Zgodovinsko gledano je zdravljenje zgodnjega (z)TNRD temeljilo na kemoterapiji kot zaporedje več zdravil pred operacijo ali po njej. Čeprav nikoli ni bilo dokazano, da bi neoadjuvantna kemoterapija izboljšala rezultate v primerjavi z adjuvantno kemoterapijo, pa ima klinične prednosti, vključno z oceno odziva tumorja *in vivo* ter stratifikacijo tveganja in temu prilagojeno izbiro zdravljenja po operaciji. Doseganje patološkega popolnega odgovora (pCR) z neoadjuvantno terapijo korelira z odličnimi dolgoročnimi izidi in je lahko nadomestni cilj raziskav zgodnjega raka dojke.

KEYNOTE 522 (KN522) je bila randomizirana klinična raziskava faze III, ki je primerjala pembrolizumab in kemoterapijo proti kemoterapiji sami. Kemoterapevtski režim je bil: 4 ciklusi kombinacije karboplatin-paklitaksel, ki mu sledijo 4 ciklusi kombinacije epirubicin-ciklofosamid (EC) ali doksorubicin - ciklofosamid (AC). Po operaciji pa so bolniki nadaljevali s pembrolizumabom do skupno 1 leta zdravljenja. Dodajanje pembrolizumaba je povečalo delež pCR (64,8 % proti 51,2 %,  $p < 0,001$ ) in izboljšalo 3-letno preživetje brez dogodkov (*ang. event-free survival-EFS*) na 84,5 % v eksperimentalni skupini v primerjavi s 76,8 % v kontrolni skupini (HR 0,63;  $p < 0,0003$ ).

Raziskave z drugimi ZIKT so dale manj enostavne rezultate za vrednotenje. GeparNuevo, klinična raziskava faze II, je raziskovala učinek *nab*-paklitaksela, ki mu je sledila EC z durvalumabom ali brez njega. Dodatek durvalumaba je izboljšal delež pCR (53,4 % proti 44,2 %;  $p < 0,287$ ). Pokazala se je tudi korist dodatka durvalumaba in sicer izboljšanje 3-letnega iDFS na 84,9 % v primerjavi s 76,9 % (HR 0,54;  $p < 0,0559$ ) in 3-letnega OS na 95,1 % v primerjavi s 83,1 % (HR 0,26;  $p < 0,0076$ ). V klinični raziskavi faze III NeoTRIP kombinacija atezolizumaba in kemoterapije s karboplatinom in *nab*-paklitakselom ni izboljšala pCR v primerjavi s samo kemoterapijo (48,6 % v primerjavi 44,4%). O primarnem cilju, EFS, še niso poročali. V še eni raziskavi faze III, IMpassion031, so raziskali učinek atezolizumaba ali placeba k kemoterapiji z *nab*-paklitakselom, ki mu je sledil AC. Atezolizumab, je dosegel svoj primarni cilj in pokazal pomembno znatno višjo stopnjo pCR (57,6 % vs 41,1 %,  $p < 0,0044$ ) in trend k daljšemu EFS. Raziskava faze III GeparDouze (NCT03281954), ki preizkuša isti režim vendar z dodatkom karboplatina v kombinaciji z *nab*-paklitakselom, še poteka.

Tabela 2: ZIKT v zdravljenju zgodnjega raka dojke

RAZISKAVA	KEYNOTE-522	IMpassion031	NeoTRIP	GeparNuevo
Število bolnikov	1174	333	280	174
Vrsta ZIKT in trajanje	Pembrolizumab (1 leto)	Atezolizumab (1 leto)	Atezolizumab (x 8 ciklusov)	Durvalumab (x 8 ciklusov)
Srednji čas opazovanja	39,1 mesecev	20,6 mesecev	ni poročano	20,6 mesecev
Primarni cilj	pCR in EFS	pCR pri vseh in PD-L1 pozitivnih	EFS	pCR in EFS

<b>Kemoterapija</b>	pT+karbo → A ali E+C	nab-pT ACdd	→ nab-pT+ karbo	nab-pT→ EC
<b>Izidi: pCR</b>	Vsi : 64,8% vs 51,2% PD-L1+: 68,9% vs 54,9% PDL1-: 45,3% vs 30,3	Vsi: 58% vs 41%; PD-L1+: 68,8% vs 49,3% PD-L1-: 48% vs 34%	48,6 vs 44,4	53,4 vs 44,2 P = 0,287
<b>Izidi: EFS/iDFS</b>	EFS (3-letni) 84,5% vs 76,8% (HR 0,63, p< 0,0003) OS (3-letni) 89,7% vs 76,9% (HR 0,72, p< 0,032)	EFS: HR 0,76 (95% CI 0,40–1,44) OS: HR 0,69 (95% CI 0,25–1,87)	ni poročano	3-letni iDFS 84,9% vs 79,5%

pCR= patološki popoln odgovor, EFS: preživetje brez dogodka pT=paklitaxel, dd=dozno gosto, A=doksorubicin, E=epirubicin, C=ciklofosfamid, HR=razmerje tveganj  
Registrirana je samo uporaba pembrolizumaba v kombinaciji s kemoterapijo predoperativno in nato monoterapija pooperativno, skupno 1 leto. Določitev izraženosti PD-L1 ni potrebna.

## 6. Zaključek

Kombinacija ZIKT in kemoterapije je nov standard zdravljenja zgodnjega TNRD ne glede na izraženost PD-L1 in prvega razsoja PD-L1 pozitivnega TNRD. Ostaja pa več odprtih vprašanj: kakšna je idealna izbira spremljajoče kemoterapije in optimalno zaporedje zdravljenj, kakšni so morebitni napovedni biomarkerji (poleg izraženosti PD-L1) in vloga ZIKT pri drugih podtipih raka dojk.

## Literatura

- Denkert C , von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, *et al.* Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): 40-50.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, *et al.* Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2108-21.
- Rugo HS , Loi S, Adams S, *et al.* PD-L1 immunohistochemistry assay comparison in atezolizumab plus nab-paclitaxel-treated advanced triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113 (12): 1733-43.
- Schmid P, Cortes J, Dent R, *et al.* VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Ann Oncol* 2021; 32 (9): 1198-1200.
- Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, *et al.* Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2020; 396 (10257):1090-1100.
- Morganti S, Tolaney SM. Role of Immunotherapy in Early- and Late-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023;37(1):133-150.
- Isaacs J, Anders C, McArthur H, Force J. Biomarkers of Immune Checkpoint Blockade Response in Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2021 Mar 20;22(5):38.