

Sistemsko zdravljenje trojno negativnega raka dojk

Tanja Ovčariček, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

Povzetek

Trojno negativni rak dojk je agresivna bolezen, ki jo označuje odsotnost izražanja hormonskih in HER2 receptorjev, zato je vrsto let osnovo sistemskega zdravljenja te vrste raka predstavljala kemoterapija. Danes smo tudi na področju trojno negativnega raka dojk priča razvoju posamezniku prilagojenega sistemskega zdravljenja tako pri zgodnji kot razsejani bolezni. Najpomembnejši biološki označevalci za izbiro vrste sistemskega zdravljenja pri trojno negativnem raku dojk so prisotnost zarodnih mutacij v genih *BRCA* in izraženost proteina PD-L1 (angl. *Programmed death-ligand 1*). Zgodnji trojno negativni rak večinoma zdravimo s predoperativno kemoterapijo, ki ji pogosto dodamo zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk. Če s tem pristopom ne dosežemo kompletne patološke remisije bolezni, lahko prilagodimo dopolnilno zdravljenje glede na prisotnost določenih bioloških označevalcev (mutacija gena *BRCA*). Tudi zdravljenje razsejanega trojno negativnega raka dojk je s poznavanjem novih bioloških označevalcev bolj personalizirano. Novost v sistemskega zdravljenju trojno negativnega raka dojk pa je tudi zdravljenje z zdravili konjugati, t. i. konjugati protitelo-zdravilo.

Uvod

Trojno negativni rak dojk predstavlja 10-15 % vseh rakov dojk. Za ta podtip je značilna odsotnost izražanja hormonskih in HER2 receptorjev ter običajno agresivnejši potek in slabše preživetje v primerjavi z luminalnimi podtipi raka dojk.

V primerjavi z luminalnimi podtipi raka dojk so ob postavitvi diagnoze tumorji pri trojno negativnem raku dojk bolj napredovali, bolj pogosto zasevajo v pljuča in centralni živčni sistem in manj pogosto v skelet.

Biološki označevalci pri trojno negativnem raku dojk

Odsotnost klasičnih tarčnih bioloških označevalcev (ER, HR, HER2) je bila v preteklosti glavna značilnost trojno negativnega raka dojk in posledično neselektivna, empirično izbrana kemoterapija (KT), po principu "enaka za vse", edini način sistemskega zdravljenja. Z odkritjem novih tarč pa smo odkrili tudi podskupine trojno negativnega raka dojk, ki jih lahko uspešno zdravimo s tarčnimi zdravili, tako se je pričela doba individualiziranega sistemskega zdravljenja tudi na področju trojno negativnega raka dojk. Prognostični in prediktivni biološki označevalci, ki so bili v zadnjem desetletju na področju trojno negativnega raka dojk najbolj preučevani, so izražanje limfocitov, ki infiltrirajo tumor (angl. tumor infiltrating lymphocytes – TIL), proteina PD-L1 (angl. *Programmed death-ligand 1*) in prisotnost zarodnih mutacij v genih *BRCA*. Tumorji z bolj izraženimi TIL imajo boljšo prognozo, vendar izraženost TIL zaenkrat ne igra vloge pri odločanju o sistemskega zdravljenju trojno negativnega raka dojk.

Izraženost PD-L1 je napovedni dejavnik učinkovitosti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk, vendar ne pri omejenem trojno negativnem raku dojk, pač pa ima določanje le-te pomembno vlogo pri izbiri sistemskega zdravljenja razsejanega trojno negativnega raka dojk.

Prisotnost mutacije gena *BRCA* napoveduje večjo učinkovitost zaviralcev PARP (poli-ADP riboza polimeraze), tako pri zgodnjem kot razsejanem trojno negativnem raku dojk.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE TROJNO NEGATIVNEGA RAKA DOJK

Predoperativno sistemsko zdravljenje

V zadnjih letih je prišlo do premika v zaporedju zdravljenja zgodnjega trojno negativnega raka dojk. Predoperativno ali neoadjuvantno sistemsko zdravljenje je postala standard zdravljenja bolnikov z zgodnjim trojno negativnim rakom dojk s stadijem I in II. Predoperativna kemoterapija poleg sistemskega nadzora bolezni omogoča doseganje manj obsežnih kirurških posegov ter možnost dodatnega prilagajanja dopolnilnega sistemskega zdravljenja glede na učinkovitost neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja, torej bolj personaliziran pristop. Bolniki, ki z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem dosežejo popoln patološki odgovor (angl. complete pathologic response, pCR), imajo boljše preživetje v primerjavi z bolniki, pri katerih je po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju prisotna rezidualna bolezen. Največkrat v predoperativnem zdravljenju predpišemo kemoterapijo na osnovi antraciklinov in taksanov. Z namenom povečanja verjetnosti za doseganje popolnega patološkega odgovora pa v predoperativnem zdravljenju uporabljamo dve strategiji: dodatek karboplatina in pembrolizumaba k standardni kemoterapiji. V raziskavah se je namreč izkazalo, da dodatek karboplatina k neoadjuvantnemu sistemskemu zdravljenju na osnovi antraciklinov in taksanov poviša delež bolnikov, pri katerih z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem dosežemo popoln patološki odgovor.

Poleg karboplatina pa delež popolnega patološkega odgovora poveča tudi dodatek imunoterapije s pembrolizumabom, kar je dokazala klinična raziskava KEYNOTE-522. Vključila je bolnike s trojno negativnim rakom dojk in tumorji, večjimi od 2 cm, in/ali pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami, ki so poleg kemoterapije na osnovi antraciklinov, taksanov in karboplatina prejeli še imunoterapijo s pembrolizumabom. Dodatek pembrolizumaba h kemoterapiji statistično pomembno izboljša delež popolnega patološkega odgovora in preživetje brez ponovitve bolezni. Zgodnje trojno negativne rake dojk z velikostjo tumorjev več kot 2 cm in/ali s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami tako danes zdravimo s predoperativnim sistemskim zdravljenjem s kombinacijo antraciklinov, taksanov, karboplatina in pembrolizumaba (Tabela 1).

Dopolnilno sistemsko zdravljenje trojno negativnega raka dojk

Pri trojno negativnem raku dojk se primarno za kirurško zdravljenje odločimo pri manjših tumorjih in ko pazdušne bezgavke niso prizadete. V tem primeru standard sistemskega zdravljenja predstavlja kemoterapija na osnovi antraciklinov in/ali taksanov.

Novost v zadnjih letih je predvsem individualizirano prilagajanje dopolnilnega sistemskega zdravljenja pri bolnikih, ki so bili primarno zdravljeni z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem in s tem zdravljenjem nismo dosegli popoln patološki odgovor. Bolniki z rezidualno boleznijo po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju imajo slabšo prognozo, zato dopolnilno zdravljenje prilagodimo z namenom izboljšanja preživetja na dva načina: z dopolnilnim zdravljenjem s citostatikom kapecitabinom ali dopolnilnim zdravljenjem z zaviralcem PARP olaparibom.

Rezultati raziskave CREATE-X so pokazali boljše preživetje bolnikov s trojno negativnim rakom dojk, ki po zdravljenju z neoadjuvantnim sistemskim zdravljenjem niso imeli popolnega patološkega odgovora in so v dopolnilnem zdravljenju prejeli kapecitabin.. Prav tako je bilo dokazano statistično pomembno izboljšanje preživetja z dopolnilnim zdravljenjem z olaparibom v času trajanja enega leta pri bolnikih z mutacijo gena *BRCA* in ostankom bolezni po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju v klinični raziskavi OlympiA. Dopolnilno zdravljenje z olaparibom je priporočeno tudi pri bolnikih z mutacijo gena *BRCA* in tumorji, večjimi od 2 cm, ali pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami brez predhodnega neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja.

Ker se priporočila za zdravljenje trojno negativnega raka dojk hitro spreminjajo in so bile zgoraj omenjene raziskave zasnovane v različnih časovnih obdobjih, enoznačnega odgovora glede najboljše kombinacije dopolnilnega sistemskega zdravljenja pri bolnikih z ostankom bolezni po neoadjuvantnem sistemskem zdravljenju ni. Večina priporočil pa priporoča nadaljevanje zdravljenja s pembrolizumabom ne glede na ostanek bolezni ter dodatek kapecitabina k pembrolizumabu pri bolnikih, ki nimajo prisotnih mutacij genov *BRCA*, oziroma dodatek olapariba pri tistih, kjer so te mutacije prisotne (Tabela 2).

Sistemsko zdravljenje metastatskega trojno negativnega raka dojk

Metastatski trojno negativni rak dojk zdravimo z zaporedjem več sistemskih zdravljenj in kemoterapija še vedno ostaja pomemben način sistemskega zdravljenja. Vendar pa se je tudi na področju metastatskega trojno negativnega raka dojk pričelo obdobje vedno bolj individualiziranega zdravljenja glede na izraženost določenih bioloških označevalcev.

Vsekakor je ena izmed pomembnih možnosti zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk pri tistih bolnikih z metastatskim trojno negativnim rakom dojk, ki imajo povišano izraženost PD-L1. Glede na evropska priporočila je zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (bodisi atezolizumab ali pembrolizumab) in kemoterapijo prva izbira zdravljenja na podlagi dokazanega izboljšanja preživetja v raziskavah Impassion 130 in KEYNOTE-355. Ob prvem razsoju trojno negativnega raka dojk je treba določiti izraženost PD-L1 na dva načina, in sicer: na imunskih celicah v tumorju (test SP142) za odločitev o zdravljenju z atezolizumabom in kombiniran pozitivni seštevek (ang. Combined Positive Score- CPS) (test 22C3)) za odločitev o zdravljenju s pembrolizumabom.

Pri bolnikih z metastatskim trojno negativnim rakom dojk in mutacijo genov *BRCA* se odločamo za zdravljenje z zaviralci PARP (talazoparib ali olaparib) na podlagi izsledkov raziskav OlympiAD in EMBRACA.

Pri bolnikih z metastatskim trojno negativnim rakom dojk brez izražanja PD-L1 in brez prisotnosti mutacije genov *BRCA* pa imamo na izbiro le eno izmed različnih standardnih kemoterapevtskih shem, ki jih izbiramo glede na različne kriterije.

Velika novost pri zdravljenju metastatskega trojno negativnega raka dojk je zdravljenje s konjugati protitelo-zdravilo. Takšna zdravila omogočajo bolj ciljano dostavo citostatika v tumorsko mikrookolje.

Konjugat sacituzumab govitekav, ki se veže na Trop-2, se uporablja v drugi ali naslednjih linijah zdravljenja metastatskega trojno negativnega raka dojk. V nadaljnjih linijah zdravljenja uporabljamo že poznane standardne citostatike, ki jih predpisujemo v različnih zaporedjih glede na potek bolezni in značilnosti bolnika.

Tabela 1. Ključne klinične raziskave pri trojno negativnem raku dojke

ZGODNJI RAK DOJKE		
<i>Dodatek karboplatina k NAKT na osnovi antraciklinov in taksanocv</i>		
raziskava	shema	rezultati
BrighTNes	KT ¹ +/- karboplatin	↑ pCR, EFS, ni izboljšanja OS
CALGB 40603	KT ¹ +/- karboplatin	↑ pCR, ni izboljšanja EFS in OS
GeparSixto	KT ¹ +/- karboplatin	↑ pCR, EFS, ni izboljšanja OS
<i>Dodatek pembrolizumaba k NAKT na osnovi antraciklinov/taksanov/platine</i>		
KEYNOTE 522	KT ² +/-pembrolizumab	Izboljšanje pCR, ESF (HR:0.64, p=sign)
<i>Individualirano dopolnilno zdravljenje pri bolnikih brez pCR po NAKT</i>		
CREATE-x	Bolniki z zgodnjim Her2 negativnim RD z rezidualno boleznijo po NAKT: kapecitabin vs placebo	DFS: HR:0.58, p=sign; OS: HR: 0.68, p=sign
OlympiA	Bolniki z zgodnjim TNRD po NAKT z rezidualno boleznijo in gBRCA ali bolniki s TNRD za dopolnilno zdravljenje in ≥pT2 ali ≥pN1 ³	DFS:HR:0.58, p=sign., OS: HR: 0.68, p=sign
RAZSEJAN RAK DOJKE-raziskave z vključevanjem biomarkerjev		

Izraženost PD-L1:zdravljenje z imunoterapijo z ZKT		
IMPASSION 130	Nabpaklitaksel+/- atezolizumab mTNRD	PD-L1 + mTNRD PFS: HR:o.62, p=sign OS: HR.o.71, NA
IMPASSION 131	Paklitaksel +/- atezolizumab mTNRD	PD-L1+ mTNRD PFS:HR:o.82 , p=nsign OS:HR:1,12, p=nsign
KEYNOTE 355	Nabpaklitaxel/gem+karbo/palki+karbo +/- pembrolizumab mTNRD	PD-L1+ mTNRD PFS: HR: o.73, p=sign OS: HR: o.73, p=sign
Prisotnost gBRCA:zdravljenje s PARPi		
OlympiAD	HER2 neg mRD z gBRCA in ≥ 2 liniji predhodno: olaparib vs KT (vinorelbine/kapecitabin/eribulin)	PFS: HR:o.58, p=sign OS: HR:o.9, p=nsign
EMBRACA	Her2 neg mRD z gBRCA in ≤ 3 linije	PFS: HR:o.54, p=sign OS: HR:o.76, p=nsign

KONJUGAT PROTITELO-ZDRAVILO: SACITUZUMAB-GOVITEKAN (SG)		
ASCENT	mTNRD z $\geq$ predhodnih linij KT: kapecitabin/vinorelbine/eribulin/gemcitabin e vs SG	PFS: HR: 0.41, p=sign OS: 0.51, p=sign

¹ KT na osnovi antraciklinov in taksanov, ² KT z antraciklini, taksani in karboplatinom, ³ v raziskavo vključena tudi skupina bolnikov s hormonsko odvisnim rakom; EFS (angl. event-free survival; preživetje brez dogodka); ZKT: zaviralci kontrolnih točk, sgn.:signifikantno, nsign.=nesignifikantno, PARPi: zaviralci PARP

Tabela 2. Zdravljenje zgodnjega trojno negativnega raka dojk

stadij	zdravljenje
T1a	Dopolnilna KT ni potrebna
T1b	Razmislek o dopolnilni KT in vrsti le-te
T1c	Dopolnilna KT: antraciklini/taksani ali TC
Stadij II-III	Predoperativna sistemska terapija: antraciklini/taksani+/-karboplatin+/-pembrolizumab
Rezidualna bolezen po NAKT+pembrolizumab	Dopolnilna sistemska terapija: gBRCA: pembrolizumab + olaparib brez gBRCA: pembrolizumab + kapecitabin
Brez rezidualne bolezni po NAKT+pembrolizumab	Dopolnilna sistemska terapija: pembrolizumab

Zaključek

Nova molekularnogenetska odkritja so tudi na področju trojno negativnega raka dojk prinesla pomembne izboljšave v sistemskem zdravljenju zgodnjega in razsejanega trojno negativnega raka dojk in tako odprla pot individualiziranemu zdravljenju.

Literatura

1. Smernice diagnostike in zdravljenje raka dojk. Ljubljana. Onkološki inštitut 2018.
2. Curigliano G., Burstein HJ, Gnant M, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St. Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023, *Annals of Oncology* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-1220.
4. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2022;33(4):384-394
5. Leon-Ferre R A, Goetz M P. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer *BMJ* 2023; 381:e071674 doi:10.1136/bmj-2022-071674.
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer

- (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979513; PMCID: PMC7510449.
7. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-567.