

IMMUNOTERAPIA U CHORYCH NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM LECZENIA CHORYCH NA POTRÓJNIE UJEMNEGO RAKA PIERSI

Elżbieta Nowara¹, Eliza Działach²

¹ Collegium Medicum Uniwersytet Jana Długosza, Częstochowa

² Zakład Zdrowia Publicznego, Wydział Zdrowia Publicznego ŚUM, Katowice

Abstract

Breast cancer is the most commonly diagnosed neoplasm in women. Triple negative breast cancer has poor prognosis and is still challenge. During last years immunotherapy demonstrated significant improvement of progressive free survival and also overall survival. Nonetheless development immunotherapy related adverse event, including endocrinopathies, requires specific management. In this review we focus on the immune checkpoint inhibitors based therapy toxicity for triple negative breast cancer.

Keywords: triple-negative breast cancer, immunotherapy, toxicity, pembrolizumab

Streszczenie

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet. Potrójnie ujemny rak piersi ma złe rokowania i nadal stanowi wyzwanie. W ostatnich latach immunoterapia wykazała znaczną poprawę przeżywalności bez progresji choroby, a także przeżywalności ogólnej. Niemniej jednak rozwój zdarzeń niepożądanych związanych z immunoterapią, w tym endokrynopatii, wymaga specjalnego postępowania. W niniejszym przeglądzie skupiamy się na toksyczności terapii opartej na inhibitorach punktów kontrolnych układu odpornościowego w przypadku potrójnie ujemnego raka piersi.

Słowa kluczowe: potrójnie ujemny rak piersi, immunoterapia, toksyczność, pembrolizumab

Wstęp

Gwałtowny postęp w diagnostyce molekularnej nowotworów złośliwych i rozwój nowych technologii terapeutycznych, co obserwujemy w ostatnich latach, budzą silne nadzieje na wydłużenie

życia chorych na nowotwory złośliwe. Na szczególną uwagę zasługuje leczenie chorych na nowotwory dotychczas uznawane za chemiooporne, w których mediana życia wynosi kilka miesięcy.

Celem pracy jest przedstawienie immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych u chorych na raka piersi oraz niespotykanych dotychczas powikłań tego leczenia. Praca pogładowa pokazuje również na możliwości terapii powikłań.

Rak piersi to najczęściej występujący nowotwór u kobiet. Szacuje się, że w Polsce rak piersi stanowi ok 25% wszystkich zachorowań na nowotwory. Wg raportu Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 w Polsce zareportowano ponad 24 000 nowych zgłoszeń [1]. Liczba ta stanowi ogromne wyzwanie dla jednostek ochrony zdrowia zarówno w zakresie szybkiej diagnostyki jak i leczenia.

Zgodnie z klasyfikacją san Gallen z 2015r leczenie systemowe nowotworów piersi jest uzależnione od typu genetycznego guza, co jest obecnie rutynowo oznaczane u każdego chorego w Polsce. Oceniana jest ekspresja receptorów ER - estrogenowych, PR - progesteronowych, HER-2 – ludzkiego receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 oraz wskaźnik proliferacji Ki67 [2].

Szczególnym wyzwaniem nadal pozostaje leczenie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, którego komórki nie wykazują ekspresji powyższych receptorów.

Przegląd powikłań inhibitorów punktów kontrolnych

W ostatnich latach doszło do znaczących postępów w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe. Najbardziej dynamicznie rozwija się metoda terapii nazwana immunoterapią, której istotą jest ukierunkowana aktywacja układu odpornościowego osoby chorej na raka. Podstawą tej koncepcji było udokumentowanie, że nowotwór jest chorobą, która nabyła zdolności do oszukiwania układu odpornościowego, uniemożliwiając mu rozpoznawanie komórek nowotworowych jako obce, a tym samym pozwalając na niekontrolowany rozwój guza. Od kilkudziesięciu lat lekarze i pacjenci próbowali wielu czynników, które mogłyby w niespecyficzny sposób poprawiać aktywność układu odpornościowego, takich jak interleukiny czy interferony. Jednak dopiero lepsze zrozumienie szlaków aktywacji limfocytów oraz poznanie rodzajów komórek układu odpornościowego pozwoliło na poszukiwanie specyficznych receptorów na komórkach odpowiedzialnych za rozpoznawanie, aktywowanie, migrację i usuwanie obcych komórek nowotworowych [3,4].

W 2018 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii otrzymali prof. James P. Allison z USA oraz Tasuku Honjo z Japonii. Laureaci opracowali metody leczenia nowotworów wykorzystujące działanie układu odporności. Wówczas już podczas dorocznej międzynarodowej najważniejszej konferencji onkologów - Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej - ASCO prognozowano, że immunoterapia onkologiczna zdominuje leczenie chorób nowotworowych.

Immunoterapia w przeciwieństwie do chemioterapii nie ma wpływu na mnożące się komórki, zarówno nowotworowe jak i zdrowe. Jej mechanizm działania jest zupełnie odmienny od chemioterapii, ale co najważniejsze istotnie odmienił los chorych na tzw. chemiooporne nowotwory, jak czerniak czy rak nerki. Nie powoduje też klasycznych powikłań chemioterapii w postaci łysienia czy typowego dla cytostatyków uszkodzenia szpiku.

Pierwszy lek immunokompetentny opracowany w oparciu o badania noblistów zarejestrowano w 2011 roku (przeciwciało anty-CTLA4 – ipilimumab), w 2015 roku doszło do rejestracji dwóch nowych leków: pembrolizumabu i niwolumabu – inhibitorów punktów kontrolnych, które mają udowodnioną efektywność m.in. u chorych na raka płuca, czerniaka czy w nowotworach regionu głowy i szyi.

W chwili składania tej pracy (2025) w Polsce immunoterapia znajduje zastosowanie w leczeniu następujących nowotworów: nowotworów skóry, płuca, raka nerki, nowotworów regionu głowy i szyi, nowotworów ginekologicznych, raka pęcherza moczowego, jelita grubego, przełyku i żołądka, raka piersi i licznych nowotworów hematologicznych. Wszystkie te leki są obecnie stosowane zgodnie z zapisami Programów Lekowych NFZ wg rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia [5].

Leczenie immunologiczne pobudza i wzmacnia odpowiedź układu odpornościowego, precyzyjnie nakierowując czynniki terapeutyczne w miejsca zmienione chorobowo.

U wybranych chorych, kiedy udaje się wykazać właściwe czynniki predykcyjne dla immunoterapii, korzyść z leczenia jest niespotykana wysoka i długotrwała. Dotychczas oceniania chemiowrażliwość nie ma żadnego powiązania z odpowiedzią na immunoterapię, która, co dotychczas było niespotykane, często może prowadzić nawet do wyleczenia z nowotworu lub wieloletnie przeżycia, a co najbardziej interesujące nawet w przypadku nowotworu w fazie rozsiewu. Wieloletnie przeżycia u tych chorych poddają w wątpliwość celowość dotychczas stosowanej miary przeżycia 5 lat.

Immunoterapia raka jest metodą leczenia, która opiera swój mechanizm działania na mobilizowaniu układu odpornościowego do walki z nowotworem. Ludzki układ immunologiczny obejmuje zespół narządów, wyspecjalizowanych komórek i substancji, które pomagają w ochronie organizmu przed zakażeniami i nowotworami. Do układu immunologicznego należą m.in. szpik kostny, węzły chłonne, śledziona, grasica, limfocyty T i B, komórki dendrytyczne, komórki NK, monocyty i granulocyty. W zdrowym organizmie, komórki układu immunologicznego dzięki zdolności rozpoznawania nowotworu jako „ciało obce” przemieszczają się w obrębie organizmu w celu dotarcia do miejsca, w którym obecne są obce i stanowiące niebezpieczeństwo komórki nowotworowe [6].

Inhibitory punktów kontrolnych działają, jak nazwa wskazuje, poprzez blokowanie immunologicznych punktów kontrolnych, które są cząsteczkami regulującymi odpowiedź immunologiczną. Te punkty kontrolne, takie jak PD-1 (białko programowanej śmierci komórki 1) i

CTLA-4 (cytotoksyczne białko 4 związane z limfocytami T), mają za zadanie zapobieganie atakowaniu zdrowych komórek przez układ odpornościowy. Jednak komórki nowotworowe mogą wykorzystywać te punkty kontrolne, aby uniknąć wykrycia i zniszczenia immunologicznego podszywając się pod komórki zdrowe.

Kiedy stosowane są inhibitory punktów kontrolnych, wiążą się one z immunologicznymi punktami kontrolnymi i uniemożliwiają im hamowanie odpowiedzi immunologicznej. To zasadniczo zwalnia hamulce układu odpornościowego, umożliwiając mu skuteczniejsze rozpoznawanie i atakowanie komórek rakowych.

Jednym z kluczowych mechanizmów działania inhibitorów punktów kontrolnych jest reaktywacja limfocytów T, które są typem białych krwinek odpowiedzialnych za rozpoznawanie i zabijanie komórek nowotworowych. Blokując szlak PD-1 lub CTLA-4, inhibitory punktów kontrolnych zwiększają aktywację i proliferację limfocytów T, umożliwiając im skuteczniejsze celowanie w komórki nowotworowe.

Obecnie zarejestrowane są trzy grupy leków immunologicznych. Pierwsza z nich to leki, dla których celem jest receptor dla zaprogramowanej śmierci komórki PD-1, w tym pembrolizumab, nivolumab i celiplimab. Druga to leki, dla których celem jest ligand receptora zaprogramowanej śmierci komórki PD-L1, w tym atezolizumab, avelumab i durvalumab. Trzecia działa na antygen-4 limfocytów T CTLA-4. Do tej grupy należy ipilimumab [7].

Tak pobudzone limfocyty T mogą nabyć zdolność do autoagresji prowadząc do ataku na własne antygeny i tkanki. Nieprawidłowa odpowiedź autoimmunologiczna może pojawić się w każdym narządzie, jednak najczęściej dotyczy skóry, tarczycy, jelita grubego i płuc.

Co ciekawe, toksyczność może pojawić się w dowolnym czasie, nawet do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, najczęściej 1-12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Poważne powikłania dotyczą nawet 20% chorych leczonych PD-1 i 50% chorych leczonych kombinacją PD-1/CTLA-4.

Powikłania średniego stopnia występują u wszystkich chorych poddawanych leczeniu skojarzonemu PD-1/CTLA-4 i 60-70% poddanych pojedynczemu lekowi z grupy PD-1 lub PD-L1.

Kategoryzacja tych powikłań nadal jednak stanowi trudność. W leczeniu powikłań poza czasowym przerwaniem immunoterapii często stosowana jest sterydoterapia, prednizon w dawce 1-2 mg / kg masy ciała. W przypadku oporności na sterydoterapię można zastosować leki immunosupresyjne typowe dla choroby. Ciężkie powikłania obserwowane są nawet u 23% poddawanych leczeniu skojarzonemu PD-1/CTLA-4 i 3% poddanych pojedynczemu lekowi z grupy PD-1 lub PD-L1 [8,9].

Ze względu na skąpe rekomendacje o wysokim stopniu dowodu, zaleca się leczenie oparte o zalecenia ekspertów, wyniki badań retrospektywnych lub opisy przypadków

Wnikliwa obserwacja potencjalnych powikłań powinna być stosowana szczególnie u chorych poddawanych leczeniu skojarzonemu. Dotyczy to nie tylko rozszerzonych badań laboratoryjnych ale również gruntownego wywiadu klinicznemu.

Jakkolwiek ogólny mechanizm powikłań leczenia immunologicznego jest ogólnie znany i oparty na blokadzie immunologicznych punktów kontrolnych, to nie są jasne powody, dla których pojawiają się u konkretnych chorych narządowo specyficzne zaburzenia.

Najczęściej występujące powikłania dotyczą zmian skórnych. Dotyczą ok 1/3 chorych leczonych PD-1, nieznacznie częściej występują u chorych leczonych PD-L1. Znacznie częściej i poważniejszy przebieg poddawanych leczeniu skojarzonemu PD-1/CTLA-4.

Najczęściej obserwowane powikłania immunologiczne dotyczą następujących narządów: skóra, układ pokarmowy, narządy dokrewne, płuco [10].

Powikłania skórne występują u około połowy chorych leczonych inhibitorami punktów kontrolnych, częściej w trakcie leczenia inhibitorami PD-1 lub PD-L1. Najczęściej występują w stopniu G1-2 w postaci wysypki. Co ciekawe rzadko pojawiające się odbarwienia skóry u chorych na czerniaka w trakcie leczenia ICI są związane ze znacznym wydłużeniem czasu wolnego od progresji i całkowitego przeżycia. W kilku badaniach obserwacje że czas wolny od progresji był dłuższy u chorych, u których wystąpiły objawy bielactwa. Zapalenie skóry jest najwcześniejszym objawem niepożądanym i jest związane z poprawą wyników leczenia [11].

U chorych na raka piersi leczonych w chwili obecnej dysponujemy jedynie jednym lekiem z grupy immunoterapeutyków: pembrolizumabem.

Skórne działania niepożądane w stopniu 3 lub wyższym dotyczą ok 3,8% chorych. Najczęściej pojawia się wysypka skórna, suchość skóry.

Inne objawy ze strony skóry są rzadkie i obejmują: łuszczycę, rumień guzowaty, zespół Sweeta czy zespół DRESS [12].

W zespole Sweeta początkowo pojawia się (zwykle 1–3 tyg.) gorączka towarzysząca infekcji górnych dróg oddechowych, zapaleniu migdałków podniebiennych z objawami grypopodobnymi. Opisywano też biegunkę, bóle stawów. Zmiany skórne w zespole Sweeta przyjmują obraz tkliwych rumieniowych, obrzękowych oraz grudkowych wykwitów, które pojawiają się szybko. Czasami mogą pojawić się także pęcherzyki i krosty.

Zespół DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) to rzadka, lecz potencjalnie zagrażająca życiu reakcja polekowa, objawiająca się wysypką skórą i eozynofilią. W ekstremalnych sytuacjach dochodzi do zapalenia wielonarządowego co jest związane z wysoką śmiertelnością.

Powikłania ze strony układu pokarmowego dotyczą przede wszystkim biegunki, zapalenia jelita. Powikłania żołądkowo-jelitowe mogą pojawić się wcześniej, nawet po pierwszym wlewie, ale również po zakończeniu leczenia [13].

Toksyczność wątrobowa manifestuje się najczęściej pod postacią bezobjawowego podwyższenia stężeń transaminaz z lub bez hiperbilirubinemii. Obserwowana jest pomiędzy 6-14 tygodniem leczenia. Zazwyczaj ustępują po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, co można wówczas ponownie wdrożyć [14].

Najczęściej występującymi powikłaniami ze strony narządów dokrewnych są zmiany aktywności hormonalnej tarczycy. Może występować zarówno niedoczynność jak i nadczynność tarczycy, często bezobjawowa lub skąpoobjawowa. Niedoczynność może dotyczyć ok 8% chorych [15].

Uszkodzenie przysadki przebiega pod postacią jej niedoczynności, a objawy uzależnione są od zajętego obszaru. Może manifestować się niedoczynnością tarczycy, nadnerczy, osi gonadalnej. Niewydolność przysadki wymaga leczenia endokrynologicznego z suplementacją hormonalną [16,17].

Niewydolność nadnerczy może dotyczyć 1,3% chorych leczonych pembrolizumabem. Ekstremalnie rzadko obserwowano cukrzycę polekową [18,19].

Pojawienie się powikłań układu dokrewnego nie wymaga zmian dawki leku. Pozostałe wymienione powikłania występują niezmiernie rzadko.

Podsumowanie

Rozwój nowych technologii w diagnostyce molekularnej nowotworów złośliwych pozwala na doskonalenie wiedzy na temat ich terapii. Immunoterapia lekami z grupy inhibitorów punktów kontrolnych pozwala na uzyskanie wieloletnich przeżyć u chorych na nowotwory, dla których dotychczas nie mieliśmy skutecznych propozycji leczenia. Systematyczna kontrola stężeń hormonów narządów dokrewnych pozwala na wczesne wykrycie toksyczności i skuteczne leczenie, a co za tym idzie możliwość kontynuacji immunoterapii.

Piśmiennictwo

1. <https://onkologia.org.pl/pl>
2. Ines Vasconcelos, Afsana Hussainzada, Stefan Berger, Ellen Fietze, Jörg Linke, Friederike Siedentopf, Winfried Schoenegg; The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast* 2016 Oct;29:181-5.
3. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, Chmielowski B, Spasic M, Henry G, Ciobanu V, West AN, Carmona M, Kivork C, Seja E, Cherry G, Gutierrez AJ, Grogan TR, Mateus C, Tomasic G, Glaspy JA, Emerson RO, Robins H, Pierce RH, Elashoff DA, Robert C, Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):568-71.
4. Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Jan;10(1):41-62.
5. Obwieszczenia ministra zdrowia - lista leków refundowanych - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl
6. Douglas B Johnson, Baruch D Jakubovic, Vincent Sibaud, Meghan E Sise Douglas B. Johnson. Balancing Cancer Immunotherapy Efficacy and Toxicity; *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct;8(9):2898-2906.
7. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, de Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan;15(1):47-62.
8. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv119-iv142.
9. Li X, Shao C, Shi Y, Han W. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2018 Feb 27;11(1):31.
10. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Oct;4(5):560-75.
11. Min Lee CK, Li S, Tran DC, Zhu GA, Kim J, Kwong BY, Chang ALS. Reply to: "Use of immortal time within survival analysis". *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):e19-e20.
12. Jonathan L Curry, Michael T Tetzlaff, Priyadharsini Nagarajan, Carol Drucker, Adi Diab, Sharon R Hymes, Madeleine Duvic, Wen-Jen Hwu, Jennifer A Wargo, Carlos A Torres-Cabala, Ronald P Rapini, Victor G PrietoJ. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *Cutan Pathol* 2017 Feb;44(2):158-176.

13. Peyton Cramer 1, Robert S Bresalier. Gastrointestinal and Hepatic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2017 Jan;19(1):3.
14. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, Lebbé C, Kirkwood JM, Schachter J, Daniels GA, Hassel J, Cebon J, Gerritsen W, Atkinson V, Thomas L, McCaffrey J, Power D, Walker D, Bhore R, Jiang J, Hodi FS, Wolchok JD. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 1;35(34):3815-3822.
15. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):173-182.
16. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Shaheen M, Veloski C, Robert C. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. 2017 Jul;58:70-76.
17. David J Byun, Jedd D Wolchok, Lynne M Rosenberg, Monica Girotra. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017 Apr;13(4):195-207.
18. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, Cohen J, Sullivan RJ. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018 Sep 15;124(18):3706-3714.
19. Francesco Alessandrino, Hina J Shah, Nikhil H Ramaiya. Multimodality imaging of endocrine immune related adverse events: a primer for radiologists
Clin Imaging 2018 Jul-Aug;50:96-103.