

ZDRUŽENO LIJEČENJE PARP INHIBITORIMA I RADIOTERAPIJOM KOD BOLESNICA S TROSTRUKO NEGATIVNIM RAKOM DOJKE

Majana Soče^{1,2}, Maja Baučić¹, Sanja Vušković¹, Tena Mlinarić Koprivanac¹

¹Klinika za onkologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

²Zdravstveno veleučilište Zagreb, Mlinarska cesta 38, Zagreb

Sažetak

Trostruko negativni rak dojke, kao najagresivniji podtip raka dojke, izazov je svim pojedincima uključenim u liječenju bolesnica s rakom dojke. Zahtijeva multidisciplinarni pristup, te agresivniji pristup u terapijskim opcijama. Najčešće uključuje kombinaciju sistemskih i lokalnih terapija. Radioterapija je, uz operativni zahvat, najvažnija metoda lokalnog liječenja raka dojke. Cilj joj je eliminirati moguće ostatne tumorske stanice i tako spriječiti povrat bolesti. Sama radioterapija je jako učinkovita metoda liječenja, ali je ograničena tolerancijom okolnih organa i tkiva na zračenje. Stoga se pokušava smanjiti radiorezistencija tumora kombinacijom radioterapije i sistemskih onkoloških opcija. PARP inhibitori su jedni od poznatih radiosenzibilizatora, i dokazan je njihov *in vitro* sinergistički učinak zajedno s radioterapijom. Trenutno nam nedostaju dobri klinički podaci o podnošljivosti združene terapije PARP inhibitora i zračenja, ali trenutne kliničke studije upućuju da će to biti jedna od opcija liječenja raka dojke u budućnosti.

Ključne riječi: radioterapija, PARP inhibitori, radiorezistencija, radiosenzibilizacija

Radioterapija je jedna od ključnih metoda u liječenju svih tumorskih sijela, pa tako i raka dojke. Glavna uloga radioterapije trenutno u raku dojke je u adjuvantnom liječenju. Preko 90% raka dojke lokalizirano je u trenutku dijagnoze, i tada nam je primarni cilj liječenja eliminirati tumor i spriječiti povrat bolesti, a trostruko negativni rak dojke (TNBC) ima veću vjerojatnost povrata od ostalih podtipova. TNBC je prepoznat kao najagresivniji oblik, povezan s lošom prognozom zbog nedostatka ciljanih terapija, ali i značajne heterogenosti tumora s posljedičnom radiorezistencijom.

Iako svjedočimo napretku u planiranju i provođenju radioterapije uz preciznije ciljanje tumora uz očuvanje zdravih tkiva, učinkovitost radioterapije je i dalje ugrožena tolerancijom na zračenje. Problem je i nedostatak prediktivnih biomarkera za

identifikaciju bolesnica koje bi imale najviše koristi od radioterapije. Stoga, poboljšanje učinkovitosti radioterapije za TNBC uključuje razvoj radiosenzibilizatora, poput PARPi-ja i inhibitora imunoloških kontrolnih točaka, kako bi poboljšali ishode liječenja.

Za optimalan učinak liječenja potrebno je poznavati potencijalne interakcije između radioterapije i ciljanih terapija, te razumjeti najvažnije učinke ionizirajućeg zračenja na stanice, tkiva i biološke puteve, kao i djelovanje PARP inhibitora.

Ionizirajuće zračenje ima štetne učinke na sve dijelove stanice, ali glavni uzrok stanične smrti je prekid dvolančane DNK. Takvo oštećenje DNA nastaje izravno i neizravno: izravno oštećenje nastaje izravnim interakcijama između zračenja ili njegovih sekundarnih elektrona i DNK, dok neizravno oštećenje nastaje djelovanjem slobodnih radikala.

Osim prekida dvolančane DNK, RT dovodi i do oštećenja jednolančane DNK, pogrešnih popravaka i kromosomskih abnormalnosti u stanicama raka.

Nakon što se dogodi oštećenje DNK, započinje popravak oštećenja DNK. Stanica lako popravi jednolančane prekide DNK, i to s komplementarnim lancem na suprotnoj strani kao predloškom. Stoga je cilj smanjiti pojavu jednolančanih prekida, a povećati dvolančane prekide DNK.

Većina popravaka prekida dvolančane DNK događa se unutar prvih sati od zračenja putem dva glavna puta: homologne rekombinacije i nehomolognog spajanja krajeva. Važni proteini za homolognu rekombinaciju su RAD51, BRCA1 i BRCA2.

PARP inhibitori mogu inhibirati popravak jednolančanih prekida uzrokovanim zračenjem, transformirajući nepopravljene jednolančane prekide u dvolančane i tako potičući smrt tumorskih stanica. Ovo je prvi i najvažniji radiosenzibilizirajući učinak PARP inhibitora.

Radiosenzibilnost stanica varira tijekom staničnog ciklusa, tako da su stanice najosjetljivije na zračenje u M-fazi, potom u G2-fazi, dok stanice u kasnoj S-fazi su uglavnom radiorezistentne. PARP inhibitori mogu zaustaviti tumorske stanice u G2/M fazi i djelovati sinergistički s radioterapijom.

Sve se više zna o utjecaju tumorskog mikrookoliša na rast tumora, ali i na učinkovitost terapija. Većina tumora stvara hipoksična područja, koja su značajno otporna na zračenje. Kombinacija PARP inhibitora i radioterapije dovodi do manje otpornosti na zračenje izazvane hipoksijom. Npr., olaparib može izazvati vazodilataciju i povećati perfuziju tumora, posljedično smanjujući hipoksiju i čineći tumor osjetljivijim na zračenje. S druge strane, PARP inhibitori pokazuju radiosenzibilizirajuće učinke u hipoksičnim stanicama čak i bez ikakvog utjecaja na vaskularni sustav.

Još jedan važan združeni učinak je da radioterapija može smanjiti rezistenciju tumora na PARP inhibitore putem nekoliko mehanizama. Prvo, radioterapija može doprinijeti stvaranju prekida dvolančane DNK, povećavajući osjetljivost stanica raka na PARP inhibitore. Radioterapija može povećati oštećenje DNK unutar tumorskih

stanica, izazivajući staničnu smrt i aktivirajući imunološki sustav kako bi se povećala apoptoza i imunološki posredovana citotoksičnost.

Radioterapija i PARP inhibitori djeluju putem različitih mehanizama i pojačavaju smrt tumorskih stanica i apoptozu na različitim razinama, čime se povećava učinkovitost liječenja.

Na temelju OlympiA studija znamo da olaparib, oralni PARP inhibitor, poboljšava preživljenje bez bolesti i preživljenje bez progresije bolesti u bolesnica čiji su tumori bili negativni na ERBB2 s varijantom germinativne linije BRCA 1 ili BRCA2 u adjuvantnom i metastatskom liječenju, uz kliničku dobru podnošljivost. U OlympiA studiji bolesnice su primale olaparib nakon provedene adjuvantne radioterapije (pauza od najmanje 2 tjedna), kroz godinu dana. Trogodišnje preživljenje bez invazivne bolesti bilo je 85,9% u skupini koja je primala olaparib, a 77,1% u skupini koja je primala placebo.

Upravo zbog svega navedenog, sve više studija istražuje strategije za resenzibilizaciju TNBC tumora na radioterapiju, s ciljem poboljšanja liječenja ovog izazovnog tumorskog podtipa.

Studija faze 1 o olaparibu i radioterapiji za TNBC (RadioPARP) s postupnim povećanjem doze imala je za cilj procijeniti sigurnosni profil olapariba kao radiosenzibilizatora ranom stadiju. Uključene su bile bolesnice visokog rizika, s rezidualnom bolešću nakon neoadjuvantne kemoterapije. Olaparib se primjenjivao oralno u obliku tableta i davao se eskalacijski (50 mg, 100 mg, 150 mg ili 200 mg dva puta dnevno). Terapija olaparibom započeta je 1 tjedan prije radioterapije i nastavljena je istodobno s radioterapijom. Glavni ishodi bili su sigurnost i podnošljivost PARP inhibitorau kombinaciji radioterapijom za rani stadij visokorizičnog TNBC-a, dok su sekundarni bili ukupno preživljenje i preživljenje bez događaja. Nisu uočeni toksični učinci koji ograničavaju dozu, a olaparib je povećan na 200 mg dva puta dnevno bez postizanja maksimalne podnošljive doze. Trogodišnje ukupno preživljenje je bilo 83%, odnosno 65% za preživljenje bez događaja.

Veliparib je sljedeći oralni PARP inhibitor koji se istražuje u kombinaciji s radioterapijom, i to za upalni rak dojke (kojeg je lokalna kontrola bolest još izazovnija). U pretkliničkim studijama veliparib se pokazao učinkovit neovisno o intrinzičnom podtipu raka dojke ili statusu mutacije BRCA gena. Studija faze 1 (TBCRC 024) uključila je bolesnice s lokoregionalnim recidivom raka dojke nakon mastektomije ili primarni upalni rak dojke liječen mastektomijom. Liječenje se sastojalo od velipariba (50, 100, 150 ili 200 mg) koja se uzimala oralno dva puta dnevno tijekom 6-tjednog ciklusa radioterapije (50 Gy na torakalnu stijenku i regionalne limfne čvorove plus „boost“ od 10 Gy na ožiljak mastektomije). Od 33 uključene bolesnice, 4 su razvile vlažnu deskvamaciju (doza velipariba 100 i 150 mg 2x dnevno), dok kod jedne bolesnice je zabilježena neutropenija G3 (doza velipariba 200 mg 2x dnevno). Kasna nuspojava je teža fibroza u području liječenja, i to u gotovo polovici bolesnica, stoga autori preporučuju dozu velipariba od 50 mg 2x dnevno uz radioterapiju.

Danas je ciljanje popravka DNA u kombinaciji s radioterapijom kao pristup radiosenzibilizaciji i dalje važan put u istraživanjima raka dojke. Nažalost, ne možemo na pitanja radiosenzibilizacije odgovoriti ekstrapolacijom uz drugih tumorskih sijela, jer se radioterapija, frakcioniranje i toksičnost razlikuju, kao i radiorezistencija. U tijeku su studije faze 2 koje uključuju PARP inhibitore i radioterapiju, kao SWOG S1706 studija koje će nam vjerujem pomoći u boljoj borbi radiorezistencije raka dojke.

Samo istraživanjem ovakvih pristupa kod bolesnica s rakom dojke možemo dobiti odgovore na pitanja o učinkovitosti i toksičnosti.

Literatura:

1. Sarlak Saharnaz et al. Enhancing radiotherapy techniques for Triple-Negative breast cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*, 2025 May; Volume 136, 102939.
2. van Aken ESM, Devnani B, et al. ESMO-ESTRO framework for assessing the interactions and safety of combining radiotherapy with targeted cancer therapies or immunotherapy - Radiotherapy and Oncology. *Radiother Oncol.* 2025 Jul;208:110910.
3. Tutt ANJ, Garber JE, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.
4. Loap P, Loirat D, et al. Concurrent Olaparib and Radiotherapy in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: The Phase 1 Olaparib and Radiation Therapy for Triple-Negative Breast Cancer Trial. *JAMA Oncol.* 2022 Dec 1;8(12):1802-1808.
5. Jagsi R, Griffith KA, et al. Translational Breast Cancer Research Consortium. Concurrent Veliparib With Chest Wall and Nodal Radiotherapy in Patients With Inflammatory or Locoregionally Recurrent Breast Cancer: The TBCRC 024 Phase I Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 2018 May 1;36(13):1317-1322.