

<https://helda.helsinki.fi>

Milloin rintasyövän immunologisesta hoidosta on hyötyä?

Jukkola, Arja

2023

Jukkola , A & Karihtala , P 2023 , ' Milloin rintasyövän immunologisesta hoidosta on hyötyä? ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 78 , Nro 7-8 , Sivut 269-272 . < <https://www.laakarilehti.fi/pdf/2023/SLL7-8-2023-269.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/357230>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

**Arja Jukkola**

syöpätautien professori,
ylilääkäri
Tampereen yliopistollinen
sairaala ja Tampereen
yliopisto

Peeter Karihtala

tutkimusjohtaja,
syöpätautien professori
Hus Syöpäkeskus ja
Helsingin yliopisto

Milloin rintasyövän immunologisesta hoidosta on hyötyä?

- Immuunipuolustusta aktivoivat PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet on otettu menestyksekkäästi käyttöön useiden levinneiden syöpien hoitomuotona.
- Rintasyöpien hoitotulokset immunologisilla vasta-aineilla ovat olleet vaatimattomampia.
- Kaksi immunologisen järjestelmän kiihdyttämiseen perustuvaa vasta-ainetta on saanut käyttöaiheen Suomessa immunogeenisyydeltään voimakkaimman levinneen rintasyövän alaryhmän hoidossa yhdessä solunsalpaajan kanssa.
- Käyttöaiheen on saanut myös immunologinen hoito rintasyöpäkasvaimen pienentämiseen tarkoitettussa neoadjuvanttihoitossa.
- Huomioiden immunologisen hoidon haitat ja kustannukset sekä kohtalaisen vaatimattomat hoitotulokset, parempia hoidon tehoa ennustavia tekijöitä kaivattaisiin.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Suomen Syöpärekisteri, Syöpätalastosovellus. (siteerattu 29.3.2022). www.syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot
- 2 Senkus E, Kyriakides S, Ohno S ym. ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 5):v8–30.
- 3 Szekely B, Bossuyt V, Lix ym. Immunological differences between primary and metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30:219–35.
- 4 Sobral-Leite M, van de Vijver K ym. Assessment of PD-L1 expression across breast cancer molecular subtypes, in relation to mutation rate, BRCA 1-like status, tumor-infiltrating immune cells and survival. *Oncoimmunology* 2018;7:e1509820.
- 5 Emens LA, Adams S, Barrios CH ym. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2021;32:983–93.
- 6 Franzol MA, Romano E, Piccart M. Immunotherapy for early breast cancer: too soon, too superficial, or just right? *Ann Oncol* 2021;32:323–35.
- 7 Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S ym. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018;19:40–50.
- 8 Galluzzi L, Buque A, Kepp O ym. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell* 2015;28:690–714.

Viittaus:

Suom Lääkäril 2023;78:e34908



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

RINTASYÖPÄ on edelleen ylivoimaisesti yleisin naisten syöpä, ja Suomessa todetaan vuosittain yli 5 000 uutta tapausta (1). Ennuste on Suomessa huipputasoa sekä maailmanlaajuisessa että pohjoismaisessa vertailussa. Hyvään hoitotulokseen ovat olleet merkittävästi vaikuttamassa toimivat diagnostiikka- ja hoitoketjut sekä moniammatillisuus.

Kolmoisnegatiivisen rintasyövän immunologista hoitoa on tutkittu eniten.

Tähän saakka rintasyövän lääkkeellisinä hoitoina ovat olleet pääasiassa solunsalpaajat, hormonaaliset hoidot, HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) -kohdennetut hoidot sekä uudet sykliiniriippuvaisten kinaasien estäjät. Kuitenkin yli 800 rintasyöpäpotilasta menehtyy vuosittain syöpäänsä, ja uusia tehokkaita lääkkeitä rintasyövän liitännäishoittoon ja levinneen syövän hoitoon tarvitaan edelleen. Immunologiset hoidot ovat useiden syöpien kohdalla tehneet merkittävän läpimurron erityisesti levinneen taudin hoidossa – harvemmissä syövässä myös varhaisvaiheen hoidossa.

Rintasyöpä on hyvin heterogeeninen sairaus. Molekulaarisella tasolla rintasyöpä voidaan jakaa karkeasti viiteen eri alaryhmään: luminaalinen A, luminaalinen B (HER2-negatiivinen), luminaalinen B (HER2-positiivinen), HER2-positiivinen (hormonireseptorinegatiivinen) ja kolmoisnegatiivinen (HER2-negatiivinen, hormonireseptorinegatiivinen) (2). Luminaaliset kasvaimet ovat aina hormoni-reseptoriposiitiivisia. Alatyyppeihin liittyy erilaisia kasvaimen immuuniprofileja: eroja voi olla kasvaimen mikroympäristön lymfosyyteisissä (TIL-solut), immuunivastetta heikentävässä PD-L1 (programmed cell death ligand 1) -tuotannossa, kasvaimen liittyvissä antigeeneissä ja kasvaimen mutaatiotaakassa. Yleisesti rintasyöpä tulee taudin edetessä ja levitessä vähemmän immunogeeniseksi verrattuna alkuperäiseen kasvaimen (3). Tämä on osaltaan hidastanut immunologisten hoitojen käyttöönottoa rintasyövässä, koska perinteisesti kliininen lääkekehitys aloitetaan muille hoidoille resistentistä potilaista.

Immunologisen hoidon taustaa

Syöpäsolujen ja immuunipuolustusjärjestelmän vuorovaikutus on monimutkainen. Osa syöpäpotilaista saa erittäin pitkäkestoisia vas-

- 9 Ye JC, Formenti SC. Integration of radiation and immunotherapy in breast cancer; treatment implications. *Breast* 2018;38:66–74.
- 10 Miles D, Gligorov J, André F ym. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *IMpassion131 investigators. Ann Oncol* 2021;32:994–1004.
- 11 Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH ym. 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 randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:1090–100.
- 12 Cortes J, Cescon DW, Rugo HS ym. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396:1817–28.
- 13 Schmid P, Cortes J, Dent R JF ym. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386:556–67.
- 14 Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P ym. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: an analysis of genome sequence data. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146:211–20.
- 15 Waks AG, Stover DG, Guierriero JL ym. The immune microenvironment in hormone receptor-positive breast cancer before and after preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25:4644.
- 16 Postow MA, Sidlow R, Hellman MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158–68.

TAULUKKO 1.

Kooste vaiheen 3 rintasyöpätutkimuksista immunologisilla hoidoilla

Tutkimuksen nimi	IMpassion031 (11)	KEYNOTE-522 (13)	IMpassion130 (5)	IMpassion131 (10)	KEYNOTE-355 (12)
Asetelma	TNBC, neoadjuvanttihoito	TNBC, neoadjuvanttihoito	Etäpesäkkeinen TNBC, 1. hoitolinja	Etäpesäkkeinen TNBC, 1. hoitolinja	Etäpesäkkeinen TNBC, 1. hoitolinja
Potilasmäärä	455	1 174	902	651	847
Interventio	Nab-paklitakseli +/- atetsolitsumabi, jonka jälkeen liitännäisatetsolitsumabi	Solunsalpaaja +/- pembrolitsumabi, jonka jälkeen liitännäisepembrolitsumabi	Nab-paklitakseli +/- atetsolitsumabi	Paklitakseli +/- atetsolitsumabi	Solunsalpaaja +/- pembrolitsumabi
Päätulos	Täydellinen patologinen vaste 57,6 % vs. 41,1 % (p = 0,004)	Täydellinen patologinen vaste 64,8 % vs. 51,2 % (p < 0,001)	PD-L1-positiivisilla potilailla mPFS 7,5 vs. 5,3 kk, HR 0,62 (95 %:n LV 0,49–0,78)	PD-L1-positiivisilla potilailla mPFS 6,0 vs. 5,5 kk, HR 0,62 (95 %:n LV 0,60–1,12)	PD-L1-positiivisilla potilailla mPFS 9,7 kk vs. 5,6 kk, HR 0,65 (95 %:n LV 0,49–0,86)
Lisätietoja		Pembrolitsumabi vähensi myös uusiutumia (HR 0,63; 95 %:n LV 0,48–0,82)	Myös hyöty kokonaisuudessaan PD-L1-positiivisilla potilailla 7,5 kk, ei tilastollisesti merkitsevää	Erona IMpassion130-tutkimukseen vain eri solunsalpaaja	Tulokset negatiiviset

LV = luottamusväli. HR = riskisuhde. mPFS = etenemisvapaan ajan mediaani. PD-L1 = programmed death ligand 1. TNBC = kolmoisnegatiivinen rintasyöpä.

teita immunologiseen hoitoon, kun taas osa ei hyödy hoidoista lainkaan. Toistaiseksi lähinnä PD-L1-proteiinin runsaan ilmentymisen on osoitettu yhdistyvän parempaan vasteeseen (kuva 1). Ongelmia esiintyy kuitenkin kyseisen merkkiaineen immunohistokemiallisten määrittelysten kanssa, sillä niissä käytetään erilaisia vasta-aineita ja arvioinnin katkaisuarvoja. Lisäksi PD-L1:n ilmentymistä voidaan arvioida sekä syöpä- että immuunisoluista. Suurin osa rintasyövistä on PD-L1-negatiivisia, ja PD-L1-ilmentymä on vahvasti riippuvainen siitä, mitataanko sitä esimerkiksi primaarikasvaimesta vai maksan tai imusolmukkeen etäpesäkkeestä (4).

Akuutit haitat ovat harvinaisia.

Haasteista huolimatta PD-L1-ilmentymä on rintasyövässä kuitenkin tullut käyttöön ensivaiheen levinneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoa valittaessa (5). Rungas TIL-solujen määrä on yhdistetty parempaan rintasyövän ennusteeseen ja solunsalpaajahoidon vasteesseen HER-2 positiivisessa ja kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä (6).

Hormonireseptoripositiivisissa rintasyövässä on vain vähän TIL-soluja, ja näissä syövässä tilanne on epäselvempi (7). TIL-solujen käyttö merkkiaineena tässä kasvaintyyppissä on epäselvää ja kliinisessä työssä se ei vielä ole merkittävää.

Useissa prekliinisissä tutkimuksissa eri solunsalpaajilla on todettu olevan immunogeenisyyttä lisäävä vaikutus siten, että ne joko estävät immunosuppressiivisia soluja ja/tai aktivoivat vastaanottajasoluja tai lisäävät T-solujen invaasiota ja siten immunogeenisyyttä (8). Sädehoidon tiedetään myös stimuloivan T-solujen vastetta. Parhailaan on menossa useita tutkimuksia immunologisen hoidon ja sädehoidon yhdistelmähoitosta erilaisissa rintasyövän alatyypeissä (9).

Hoidot käytännössä

Tällä hetkellä käytetyimpiä immunologisia hoitoja ovat PD-1:n (programmed cell death 1) ja PD-L1:n estäjät, joista eniten käyttöaiheita on atetsolitsumabilla, nivolumabilla ja pembrolitsumabilla. Näiden hoitojen käyttö on laajinta melanoomien lisäksi levinneissä ei-pienisoluisissa keuhkosyövässä ja munuaissyövässä. Jossain määrin immunologisia hoitoja ollaan ottamassa käyttöön myös parantavalla tarkoituksella tehdyn leikkauksen jälkeen tai sädehoidon jälkeisenä liitännäishoitona.

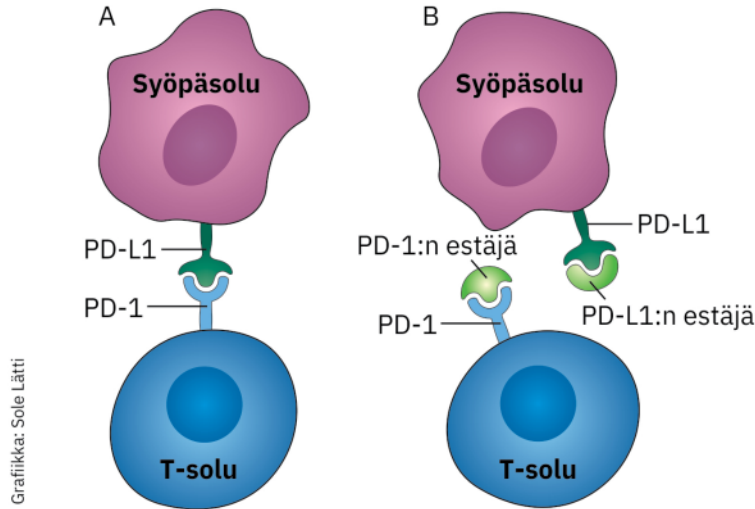
Kliininen tutkimusnäyttö neoadjuvanttihoitossa

Rintasyövän alatyypeistä eniten immunologisia hoitoja on tutkittu kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä, sekä neoadjuvanttihoitona että levinneen syövän yhteydessä (taulukko 1). Tämän syövän alatyypin tiedetään olevan immunologisesti aktiivinen johtuen suuresta PD-L1-tuotannosta, genomien epästabiiliudesta ja runsaasta mutaatioiden määrästä. IMpassion-

KUVA 1.

PD-1:n ja PD-L1:n estäjien toiminta

PD-1 on solun pinnalla oleva reseptori, jonka ligandi on mm. T-soluissa ja antigeenia esittelevissä soluissa oleva PD-L1. Kun PD-1 sitoutuu ligandiinsa, se hillitsee tehokkaasti T-solujen aktiivisuutta (A). PD-1- ja PD-L1-vasta-aineet estävät tämän interaktion ja saavat T-solut tunnistamaan syöpäsolun ja käynnistävät immuunipuolustusmekanisimit (B).



Grafiikka: Sole Lähti

031-tutkimuksessa tutkittiin immuunipuolustusta aktivoivan PD-L1-vasta-aine atetsolitsumabin ja solunsalpaaja nab-paklitakselin yhdistelmää neoadjuvanttihoitossa. Täydellinen patologinen vaste todettiin 58 %:lla myös atetsolitsumabia saaneista potilaista ja 41 %:lla pelkkää solunsalpaajahoitoa saaneista potilaista. Hieman erikoisesti PD-L1-positiivisuus ei vaikuttanut tuloksiin (11).

Myös toista hyvin samankaltaisella tavalla immuunijärjestelmää aktivoivaa lääkettä, PD-1:n estäjä pembrolitsumabia, on tutkittu rintasyövän neoadjuvanttihoitona. Kuten atetsolitsumabi, myös pembrolitsumabi lisäsi solunsalpaajaan liitettyä kolmoisnegatiivisten rintasyöpäpotilaiden neoadjuvanttihoitossa täydellisten hoitovasteiden määrää ja vähensi lisäksi syövän uusiutumia (13). Pembrolitsumabi on hiljattain saanut käyttöaiheen rintasyövän neoadjuvanttihoitossa tavanomaisen solunsalpaajahoidon lisänä. On huomattava, että mainituissa neoadjuvanttihoitotutkimuksissa merkittävä osa kasvaimista on ollut varsin pieniä ja paikallisia.

Tällaisten hyväennusteisten syöpien hoitovaste on hyvä myös perinteisillä platinapohjaisilla solunsalpaajahoidoilla, ja on oleellista pohtia tarkoin, missä potilasryhmissä lisähoiton aiheuttamat mahdolliset haitat ylittävät sen potentiaaliset hyödyt. Lisäksi on huomattava, että pembrolitsumabia jatkettiin mainitussa neoadjuvanttitutkimuksessa vielä puolen

vuoden ajan leikkaushoidon jälkeen, eikä voida olla varmoja, olisiko samaan tulokseen päästy ilman tätä kallista ja mahdollisesti toksista liittämissä hoitovaihetta.

Kliininen tutkimusnäyttö levinneessä rintasyövässä

Levinneen rintasyövän hoitokäytäntöihin on Suomessakin vaikuttanut IMpassion130-tutkimus. Siinä nab-paklitakseli yhdistettiin atetsolitsumabiin kolmoisnegatiivisten rintasyöpäpotilaiden levinneen syövän ensilinjan hoidossa ja tätä yhdistelmää verrattiin pelkkään nab-paklitakselihoitoon. Taudin etenemättömyysaika koko tutkitussa joukossa oli atetsolitsumabia saaneilla 7,2 kk ja vertailuryhmässä 5,5 kk (riskisuhde 0,80; 95 %:n luottamusväli (LV) 0,69–0,92). Vastaavasti PD-L1-positiivisessa potilasryhmässä etenemättömyysaika oli 7,5 kk / 5 kk (riskisuhde 0,62; 95 %:n LV 0,49–0,78) (5). Kliinisesti merkittävä 7,5 kuukauden hyöty kokonaiselossaolossa saavutettiin PD-L1-positiivisilla potilailla, jotka saivat atetsolitsumabia (HR 0,67; 95 %:n LV 0,53–0,86). Kokonaiselossaoloajan piteneminen ei kuitenkaan ollut käytettyjen tilastollisten menetelmien mukaan merkitsevä.

Kliininen käyttö on Suomessa vielä vähäistä.

Tämä lääkeyhdistelmä on saanut käyttöaiheen ja myös käyttöluvan Suomessa kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoitoon levinneessä PD-L1-positiivisessä rintasyövässä. Kun atetsolitsumabi yhdistettiin vastaavassa asetelmassa enemmän kliinisessä käytössä olevaan solunsalpaajaan, paklitakseliin, vastaavaa hyötyä ei saatu. Syy tähän on avoin (10).

Myös pembrolitsumabi on saanut Euroopassa myyntiluvan levinneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon. Tämän käyttöaiheen taustalla on tutkimus, jossa pembrolitsumabin yhdistäminen solunsalpaajahoitoon (taksani tai gemsitabiini-karboplatiini) ensilinjan hoidossa paikallisesti levinneessä tai etäpesäkkeisessä kolmoisnegatiivisessä syövässä pidensi PD-L1-positiivisilla potilailla taudin etenemättömyysaikaa neljällä kuukaudella verrattuna pelkkää solunsalpaajaa saaneisiin (12). Julkistujen tutkimusten tulokset pääsääntöisesti vahvistavat hypoteesia, että rintasyövän mikroympäristö on vastaanottavimmillaan immunologisille hoidoille syövän varhaisessa vaiheessa.

SIDONNAISUUDET

Arja Jukkola: Ei sidonnaisuuksia.

Peeter Karihtala: Asiantuntijalausunto (AstraZeneca), luentopalkkiot (Novartis, Lilly, Sandoz), advisory board (Gilead, Roche, Pfizer, Lilly, Sandoz, Novartis, Pierre Fabre), tutkijana yritysliittöisessä tutkimuksessa (Lilly, Roche, Sanofi, Faron).

Hormonireseptoripositiivisen rintasyövän on ajateltu olevan immunologisesti ”kylmä syöpä”, jossa TIL-solujen määrä sekä PD-L1-tuotanto ovat vähäisiä. Hormonireseptoripositiiviset rintasyövät ovat kuitenkin immunologiaaltaankin hyvin heterogeeninen tautiryhmä (14,15). Usein voimakkaasti hormonireseptoripositiiviset rintasyövät reagoivat huonosti solunsalpaajiin, ja jäännöstaudin osuus neoadjuvanttihoidon jälkeen on suuri (16). Immunologiset hoidot eivät ole vielä vakiinnuttaneet asemaa tässä alaryhmässä sen paremmin neoadjuvanttihoidossa kuin levinneen rintasyövän hoidossa.

Haittavaikutukset

Immunologiset hoidot ovat yleisesti ottaen paremmin siedettyjä verrattuna esimerkiksi solunsalpaajiin, ja akuutit haitat ovat harvinaisia. PD-1:n ja PD-L1:n estäjähoitoihin liittyy kuitenkin 5–10 %:lla potilaista hyvinkin vakavia autoimmuunipohjaisia haittavaikutuksia, jotka voivat ilmaantua jopa vasta kuukausia hoidon päättymisen jälkeen. Autoimmuuni-reaktiot voivat ilmetä missä tahansa elimessä, mutta tavallisimpia ovat dermatiitti, koliitti ja pneumoniitti.

Eriyisesti varhaisvaiheen hoidoissa immunologisilla lääkkeillä on muistettava immunologisten hoitojen aiheuttamat pitkäaikaisetkin haittavaikutukset, kuten kilpirauhasen vajaatai liikatoiminta, tyyppin 1 diabetes, lisämunuaisen vajaatoiminta ja aivolisäkkeen tulehdus (17).

Vakavien autoimmuunireaktioiden pitäminen mielessä on oleellisen tärkeää, kun immunologisia hoitoja saavat tai vasta saaneet potilaat hakeutuvat vastaanotolle epäselvien oireiden vuoksi. Autoimmuunireaktioiden ensisijaisena hoitona on yleensä suuriannoksinen kortisonihoito usean viikon ajan. Väheksy ei myöskään sovi immunologisten hoitojen aiheuttamaa taloudellista kuormitusta.

Lopuksi

Immunologisten hoitojen läpimurto ei rintasyövän yhteydessä ole ollut niin vaikuttava kuin esimerkiksi melanoomissa, munuais-syövässä ja ei-pienisoluisissa keuhkosyövässä.

Immunoterapian vasteeseen näyttävät jonkin verran vaikuttavan PD-L1-status, syövän mutaatiotaakka ja TIL-solujen määrä, mutta vain harvoissa tilanteissa on käytettävissä selkeitä biomerkkiaineita, jotka ennustaisivat immunologisen lääkkeen tehoa.

Rintasyöpä on pääsääntöisesti immunologisesti kuumempi ja vastaanottavaisempi immunologisille hoidoille taudin varhaismassa vaiheessa ja erityisesti kolmoisnegatiivisessa syövän alatyypissä. Atetsolitsumabi ja pembrolitsumabi yhdistettyinä tiettyihin solunsalpaajiin ovat saaneet Suomessa käyttöaiheen levinneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoidossa PD-L1-positiivisilla potilailla.

Levinnyttä kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavien potilaiden hoitovaihtoehdot ovat vähissä, ja uudet elinaikaa pidentävät hoidot ovat tervetulleita. Nämä potilaat ovat lisäksi keskimäärin nuorempia kuin muiden rintasyöpätyyppien potilaat. Pembrolitsumabia voidaan käyttää kolmoisnegatiivisissa rintasyövisissä tavallisen neoadjuvanttihoidon lisäksi, mutta tästä ajoittain hyvinkin toksisesta lisähoidosta eniten hyötyviä potilaita ei vielä osata tunnistaa etukäteen. Tuloksia muista immunologisista lääkkeistä vielä odotetaan.

Suurin osa rintasyöpäpotilaista paranee nykyisillä hoidoilla. Uudet hoidot ovat tuoneet merkittävää parannusta levinneenkin syövän ennusteeseen. Immunologisten hoitojen lopullinen merkitys rintasyövän hoidossa jää edelleen auki ja niiden kliininen käyttö on Suomessa vielä vähäistä. Immunologiset lääkkeet ovat kalliita, mutta toisaalta vasteet ovat olleet osalla potilaista hyvinkin pitkiä syöpätyypeissä, joista pitkäaikaisseurantaa on aiemmin raportoitu.

Useita tutkimuksia on menossa immunologisista ja muista rintasyövän hoidossa käytetyistä biologisista ja vasta-ainehoidoista. Vastattavia kysymyksiä on vielä paljon: kuka hyötyy immunologisista hoidoista eniten, onko löydettävissä parempia biomerkkiaineita hyvän hoitovasteen saajille tai immunologiselle toksisuudelle, mikä on oikea annostelu tai hoidon kesto tai voisivatko yhteishoidot solunsalpaajan tai sädehoidon kanssa herkistää rintasyöpiä immunologisille hoidoille. ●