

KONJUGAT PROTITELO-ZDRAVILO TRASTUZUMAB-DERUKSTKAN PRI ZDRAVLJENJU HER2-POZITIVNEGA RAKA ŽELODCA

Lucija Bogdan, dr.med.,¹ doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Metastatski adenokarcinom želodca ima neugodno prognozo, pogosto ga odkrijemo v napredovalih stadijih. Pri izbiri zdravljenja metastatske bolezni imajo pomembno vlogo biološki označevalci. V 1. redu HER2-pozitivno bolezen zdravimo s kemoterapijo s fluoropirimidini in oksaliplatinom ter trastuzumabom. Novost pri zdravljenju metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca je konjugat protiteles-zdravilo trastuzumab-derukstekan, ki zaradi napredne zgradbe in mehanizmov delovanja predstavlja nadgradnjo predhodno uporabljenih zdravil. V članku je predstavljen primeru bolnice, ki je v 3. redu zdravljenja metastatskega HER2-pozitivnega raka želodca prejela trastuzumab-derukstekan.

Ključne besede: trastuzumab derukstekan, rak želodca, konjugat protiteles-zdravilo

Uvod

Rak želodca je tretji najpogostejši vzrok smrti zaradi raka na svetu. Pri zgodnjem raku so bolniki neredko asimptomatski, klinična slika lokalno napredovale in metastatske bolezni je nespecifična. Tozadevno 60 % bolnikov ob diagnozi ni primernih za zdravljenje z namenom ozdravitve. Najpogostejši histološki tip je adenokarcinom (90 %). Laurenova klasifikacija deli adenokarcinom na difuzni, inetestinalni in mešani. Klasifikacija The Cancer Genome Atlas (TCGA) ga deli na štiri molekularne podtipе: EBV-pozitiven, visoko mikrosatelitsko nestabilen (MSI-H), genomsko stabilen (GS) in kromosomsko nestabilen (CIN). V zadnjih letih smo na področju zdravljenja raka želodca deležni številnih novosti, ki vključujejo pomembnejšo vlogo bioloških označevalcev in inovativnih zdravil.

Zdravljenje metastatskega adenokarcinoma želodca

Osnova 1. reda zdravljenja je kemoterapija s fluoropirimidini (kapecitabin, 5-fluorouracil, S1 – tegafur/gimeracil/oteracil) in oksaliplatinom (FOLFOX). Dokazan prediktivni učinek imajo trije biološki označevalci: HER2 (receptor 2 za epidermalni rastni faktor), MSI-H (visoka mikrosatelitska nestabilnost), PD-L1 (ligand 1 za receptor programirane celične smrti 1). Izraženost PD-L1 določamo z imunohistokemijo, izrazimo pa s kombinirano pozitivno oceno (angl. combined positive score, CPS) – razmerjem med številom PD-L1-pozitivnih tumorskih in imunskih celic ter številom vseh celic, pomnoženo s 100. Zaviralce imunskih nadzornih točk v kombinaciji s FOLFOX uporabljamo pri zdravljenju HER2-negativnega PD-L1-pozitivnega metastatskega raka želodca in gastroezofagealnega prehoda (nivolumab pri $CPS \geq 5$, pembrolizumab pri $CPS \geq 1$). Režimi zdravljenja v drugi in kasnejših linijah so ramucirumab-paklitaksel, ramucirumab, FOLFIRI (5-fluorouracil-leukovorin-irinotekan), takasani ali irinotekan v monoterapiji, trifuridin/tipiracil, pembrolizumab pri MSI-H boleznih.

HER2-pozitiven adenokarcinom želodca

Signalna pot HER2

Receptor HER2 je transmembranski tirozin kinazni receptor iz družine receptorjev za epidermalne rastne dejavnike. Vezava ligandov nanj sproži aktivacijo signalnih poti, vključenih v proliferacijo, preživetje, migracijo in diferenciacijo. Amplifikacija HER2 je povezana z nastankom številnih rakov, najpogosteje raka dojke ali želodca (17,9 %). Pomnoženost proteina HER2 določamo z imunohistokemijo, rezultat 3+ pomeni močno pozitivno reakcijo, ob zmerno pozitivni reakciji 2+ izraženost proteina HER2 opredelimo s fluorescenčno *in situ* hibridizacijo (FISH).

1. red zdravljenja

Bolnike s HER2-pozitivnim rakom želodca v 1. redu zdravimo po shemi FOLFOX + trastuzumab. Novost pri HER2-pozitivni bolezni s $CPS \geq 1$ je kombinacija FOLFOX + trasutuzumab+pembrolizumabom. V raziskavi KEYNOTE-811 je dodatek pembrolizumaba standarnemu zdravljenju podaljšal preživetje do napredovanja bolezni, nakazano je bilo izboljšanje preživetja.

2. red zdravljenja

Konjugat protitelesa in zdravila trastuzumab-derukstekan (T-DXd) predstavlja novo možnost zdravljenja bolnikov z metastatskim ali napredovalim HER2-pozitivnim rakom želodca in ezofagofastričnega

prehoda po progresu na zdravljenju, ki je vključevalo trastuzumab. Rezultati študije faze 2 DESTINY-Gastric02 kažejo na 42-% odziv na zdravljenje in približno 50-% 1-letno celotno preživetje.

Konjugat protitelo-zdravilo trastuzumab-derukstekan

T-DXd je kombinacija humaniziranega anti-HER2 IgG monoklonskega protitelesa, ki je prek razcepljivega veznika na tetrapeptidni bazi vezan na derivat eksamestana, zaviralca topoizomeraze I. Na eno protitelo anti-HER2 je vezano 8 molekul DXd (Slika 1), kar je povezano z visoko antitumorsko učinkovitostjo. Vezava T-DXd na receptor HER2 sproži od protitelesa odvisno celično citotoksičnost. Po vstopu v celico se zaradi prekinitve vezi sprosti citostatik, ki z okvaro DNA povzroči apoptozo. Ker derukstekan dobro prehaja celično membrano, deluje citotoksično na tumorske celice v okolici (angl. bystander killing effect).

Najpogostejši neželeni učinki T-DXd so gastrointestinalni (slabost, bruhanje, driska, zaprtost) in hematološki (nevtropenija, anemija, trombocitopenija). Pogosta neželena učinka gradusa 1-2 sta utrujenost (58,4 %) in alopecija (35,4 %). Pogosto je povišanje transaminaz. Slabost se pojavlja pri 72,2 % bolnikov, bruhanje pa pri 40,1 %. Priporočljiva je antiemetična profilaksa z deksametazonom, zaviralcem receptorja 5-HT3 (5-hidroksitriptaminskega), in pri bolnikih z individualnimi zaviralci receptorja NK-1 (neurokinin-1). Redko so potrebne prilagoditve odmerka T-DXd.

Infuzijska reakcija na trastuzumab-derukstekan se kaže z vročino ali mrzlico, lahko tudi slabostjo, bruhanjem, glavobolom, vrtoglavico, hipotenzijo, zadihanostjo. Pred aplikacijo T-DXd je potrebna profilaksa z antihistaminikom in kortikosteroidom.

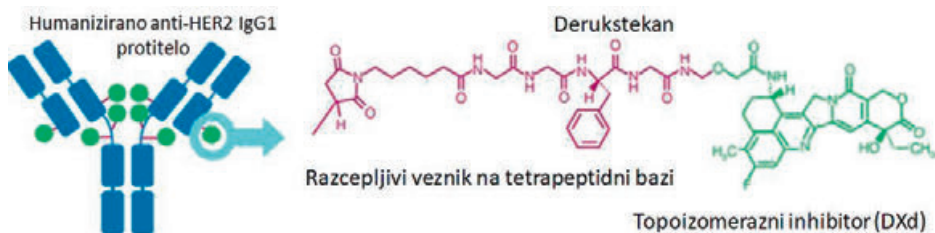
Nevtropenija je najpogostejši hematološki neželeni učinek (približno 40 %). Zaradi manj kot 10-% tveganja za febrilno nevtropenijo primarna profilaksa z G-CSF ni indicirana.

Kardiotoksičnost trastuzumab-derukstekana se kaže z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (LVEF). LVEF je treba določiti pred uvedbo zdravljenja in med njim v 3-4 mesečnih intervalih. V primeru kongestivnega srčnega popuščanja, upada LVEF za 20 % ali na vrednost pod 40 %, je potrebna stalna prekinitev zdravljenja.

Intersticijska bolezen pljuč (angl. interstitial lung disease, ILD) ali intersticijski pnevmonitis je najnevarnejši neželeni učinek. Pojavnost ILD v analizi študij, ki so vključevale različne vrste rakov, je bila 15, 8 %, večinoma gradus 1-2, v 2,2 % gradus 5. Srednji čas do pojava je znašal 5,5 mesecev.

Pri ILD/pnevmonitisu trastuzumab-derukstekan za stalno prekinemo, ponovna uvedba je možna v primeru popolne remisije simptomov pri gradusu 1. ILD/pnevmonitis gradusa ≥ 2 je vedno treba zdraviti s kortikosteroidi.

Slika 1: Struktura trastuzumab-derukstekana (povzeto po Nakagawa K in sodelavci)



Klinični primer

Bolnica se je pri starosti 59 let zdravila zaradi limfoma želodca MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) stadija II.X.B.E z 9 cikli COP (ciklofosamid, vinkristin, metilprednizolon), eradikacijo *Helicobacter pylori* in obsevanjem ostanka. Ima arterijsko hipertenzijo, je po poškodbi kolena in po histerektomiji z adnektomijo zaradi miomov. Aprila 2021 smo pri bolnici odkrili adenokarcinom korpusa želodca, stadija pT4a N2 (4/24). Po totalni gastrektomiji je dopolnilno prejela 6 ciklov S1+oksaliplatin. Ob oksaliplatinu je imela težave z mravljinčenjem. Februarja 2023 je prišlo do razsoja bolezni v jetra. Iz predhodnih vzorcev smo donarčili biološke označevalce. Tumor je HER2 3+, pMMR (angl. proficient mismatch repair). V 1. redu je prejela 8 ciklov kapecitabina in trastuzumaba, brez oksaliplatina zaradi nevropatije med adjuvantnim zdravljenjem. Septembra 2023 smo ob progresu v jetrih uvedli 2. red zdravljenja z ramucirumabom in paklitakselom. Zaradi nevropatije je po 3. ciklu nadaljevala z ramucirumabom v monoterapiji. Decembra 2023 se je stanje zmogljivosti poslabšalo, PS (angl. performance status) je bil 2, vrednosti tumorskih označevalcev in jetrnih encimov so porastle. Zaradi kliničnega in laboratorijskega progressa smo uvedli 3. red zdravljenja s trastuzumab-derukstekanom. Neposredno po prvi aplikaciji je dobila bolečine v hrbtu, ki so spontano izzvenele, imela je težave s slabostjo. Po 3 ciklih se je klinično stanje izboljšalo, tumorski označevalci so v upadanju, vrednosti jetrnih encimov so normalne.

Zaključek

V zadnjih letih smo deležni pomembnega napredka na področju specifičnega sistemskega zdravljenja metastatskega raka želodca. Konjugat zdravilo-protitelo transtuzumab- derukstekan predstavlja nadgradnjo dosedanjega zdravljenja HER2-pozitivne bolezni, ki učinkovito zavira HER2-signalno pot po pojavu odpornosti proti trastuzumabu. V teku so raziskave, ki T-DXd neposredno primerjajo s kemoterapijo 2. reda, preučujejo nove kombinacije zdravljenja in odpirajo nove možnosti za bolnike z metastatskim rakom želodca.

Literatura

1. Lordick F, Carneiro S, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 Oct; 33(10): 1005-1020.
2. Choi S, Park S, Kim H, et al. Gastric Cancer: Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2022 Feb 24;10(3):543.
3. Chenzhe M, Xiao W, Jiwu G, et al. Challenges and future of HER-2 positive gastric cancer therapy. *Frontiers in Oncology*. 2023; 13.
4. Rogers JE, Yamashita K, Sewastjanow-Silva M, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Gastric Adenocarcinoma: Expanding Therapy of a Recognized Target. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 27;15(21):5180.
5. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, et al. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practise of breast cancer. *ESMO Open*. 2022 Aug; 7 (4).
6. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (15):9504.