

Učinkovitost in varnost zdravljenja s trastuzumab derukstekanom: analiza podatkov iz realnega sveta

Efficacy and safety of Trastuzumab Deruxtecan Therapy: Analysis of real-world data

Privšek Nina^{1,2,3}, Borštnar Simona^{3,4}, Grašič
Kuhar Cvetka^{3,4}

¹Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za onkologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

²Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

³Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

⁴Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: Nina Privšek, dr. med.

E-mail: nprivsek@onko-i.si

Poslano / Received: 14. 11. 2024

Sprejeto / Accepted: 24. 11. 2024

doi:10.25670/oi2024-015on

IZVLEČEK

Nova generacija zdravil, ki se imenuje konjugat protitelesa in zdravila (ADC), trenutno predstavlja eno najučinkovitejših zdravil pri zdravljenju raka. Usmerjena je proti specifični tarči (antigenu), selektivno izraženi na tumorski celici, po vezavi nanjo sledi tarčna znotrajcelična dostava citostatika, ki povzroči celično smrt. Pri razsejanem raku dojk je ADC z imenom trastuzumab derukstekan (T-DXd) pokazal izjemno učinkovitost v več raziskavah pod imenom DESTINY. Naprej so bili na voljo podatki pri razsejanem HER2+ raku dojk, kasneje še pri drugih HER2+ solidnih rakih ter nato še pri raku dojk z nizko izraženostjo HER2. V prispevku predstavljamo prve podatke o učinkovitosti in varnosti T-DXd v Sloveniji. V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike, zdravljene na Onkološkem inštitutu Ljubljana od novembra 2021 do aprila 2024. Ugotavljamo dobre odgovore na zdravljenje (objektivni odgovor 59 % pri HER2+ raku dojk, 38 % pri drugih HER2+ solidnih rakih ter 33 % pri nizkem izražanju HER2). Po kratkem srednjem času spremljanja 8,8 (95 % IZ 0,8–33,3) meseca je preživetje brez progressa v realnem svetu (rwPFS) 13 mesecev pri HER2+ raku dojk, 5,8 meseca pri raku dojk z nizko izraženostjo HER2 in 7,7 meseca pri ostalih solidnih HER2+ ali HER2 mutiranih rakih. Varnostni profil je v skladu s poročili v registracijskih raziskavah, razen za pnevmonitis, ki smo ga beležili v bistveno nižjem odstotku (le 1 %). Zaključimo lahko, da je kljub poznim linijam zdravljenja in heterogeni populaciji delež odgovorov na T-DXd visok, ocena rwPFS pa je ob kratkem času spremljanja še nezanesljiva.

Ključne besede: rak, rak dojk, HER2, konjugat protitelesa in zdravila, trastuzumab derukstekan

ABSTRACT

Antibody-drug conjugates (ADCs) are a new generation of drugs that currently represent one of the most effective treatment options for cancer. ADCs target a specific target (antigen) that is selectively expressed on a tumour cell. Binding of ADCs to a tumour cell results in targeted intracellular delivery of cytotoxic drugs which causes cell death. An ADC called trastuzumab deruxtecan (T-DXd) has shown remarkable efficacy in several clinical trials called DESTINY. Initial data were available for patients with metastatic HER2-positive breast cancer, followed by data on other HER2-positive solid cancers and breast cancer with low HER2 expression. In this article, we present the first data on the efficacy and safety of T-DXd in Slovenia. We conducted a retrospective study of patients treated with T-DXd at the Institute of Oncology Ljubljana from November 2021 to April 2024. We observed good responses to treatment (objective response 59% in HER2-positive breast cancer, 38% in other HER2-positive solid cancers and 33% in breast cancer with low HER2 expression). After a short median follow-up of 8.8 (95% CI 0.8–33.3) months, real world progression-free survival (rwPFS) was 13 months in HER2-positive breast cancer, 5.8 months in HER2-low breast cancer, and 7.7 months in other HER2 positive or HER2-mutated solid cancers. The safety profile was consistent with that reported in the registration studies, with the exception of pneumonitis, which was reported in a much lower percentage (only 1%). We can conclude that the response rate to T-DXd is high despite the late treatment lines and the heterogeneous population, while rwPFS assessment is unreliable due to the short observation period.

Keywords: cancer, breast cancer, HER2, antibody-drug conjugate, trastuzumab deruxtecan

UVOD

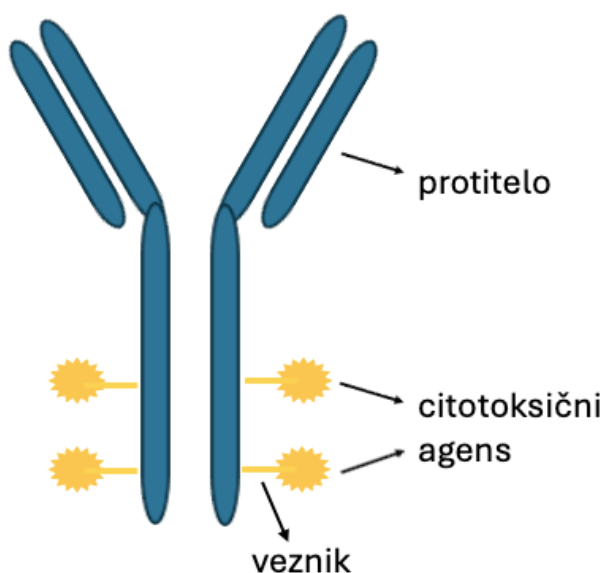
Konjugati protitelesa in zdravila (*angl. antibody-drug conjugates, v nadaljevanju ADC*) so nova skupina zdravil, ki je prinesla preboj v zdravljenju številnih rakov. Združuje delovanje monoklonskih protiteles in citostatikov. Gre za koncept tarčne dostave citostatika v tiste rakave celice, ki izražajo odločen antigen (tarčo), ki se v idealnem primeru izraža le na rakavih celicah, ne pa tudi na normalnih celicah. ADC so sestavljena iz monoklonskega protitelesa proti specifičnemu receptorju (tarči) na površini rakave celice, nanj je preko kemičnega veznika (*angl. linker*) vezan citostatik. Citostatiki so tipično iz skupin zaviralcev mikrotubulov, topoizomerase 1 ali alkilirajočih agensov (slika 1). Takšna sestava ADC omogoča visoko specifičnost vezave, ciljano dostavo citostatika v notranjost rakave celice in boljšo učinkovitost, ki je odraz večje koncentracije citostatika na mestu delovanja (1, 2).

Sam koncept sestave zdravila ADC sicer ni nov. Zasledimo ga že leta 1967 (3), kljub temu pa je do odobritve prvega ADC v klinično prakso (gemtuzumab ozogamicin, leta 2000) preteklo dobrih 30 let. Prvi ADC-ji so bili sestavljeni iz mišjih protiteles z vezanimi običajnimi citostatiki in so bili slabo uspešni. Trenutno se na tržišču pojavljajo ADC-ji tretje generacije, ki imajo za osnovo humanizirana protitelesa (povečini IgG1, redkeje IgG4), kar omogoča, da jih imunski sistem ne odstrani iz cirkulacije. Na podlagi nizke učinkovitosti prvih dveh generacij so izboljšali učinkovitost ADC-jev z uporabo tehnologij, ki povečajo razmerje števila vezanih citostatikov na protitelo (*angl. drug-to-antibody ratio, DAR*), z uporabo novejših cepljivih veznikov, ki omogočajo sproščanje citostatika šele v tumorski celici, in z uporabo potentnejših citostatikov, ki so učinkoviti že v nanomolarnih koncentracijah. Tarčne celice tako prejmejo 100- do 1000-krat večjo koncentracijo citostatika, kot bi jo prejele s klasično aplikacijo kemoterapije. Zaradi omenjenih izboljšav so ADC-ji nove generacije učinkovitejši, imajo boljši profil neželenih učinkov in širše terapevtsko okno (2, 4).

1.1 PREGLED RAZISKAV S TRASTUZUMAB DERUKSTEKANOM

Trastuzumab derukstekan (T-DXd) je ADC tretje generacije. Sestavljen je iz humaniziranega IgG1 monoklonskega protitelesa, usmerjenega proti receptorju humanega epidermalnega rastnega

Slika 1: Shematski prikaz sestave konjugata monoklonskega protitelesa in citostatika (ADC). Slika je narejena v Biorenderju.



faktorja 2 (*angl. Human epidermal growth factor receptor 2; HER2 receptor*), na katerega je preko razcepljivega veznika pritrjen citostatik derukstekan (DXd), ki je zaviralec topoizomerase 1. Na eno protitelo je vezanih 8 molekul citostatika (DAR je 1 : 8), kar močno poveča potentnost citostatika, vendar je tudi potencialna toksičnost večja. Vezava T-DXd na zunajcelični del HER2 receptorja sproži ne samo zavoro kaskade prekomerno aktivirane HER2 poti, temveč tudi internalizacijo kompleksa receptorja in ADC. Znotrajcelično v lizosomih pride do encimske razcepitve veznika s posledično sprostitvijo citostatika DXd iz protitelesa. Antigen ali kompleks antigen-protitelo se nato recirkulirata nazaj na membrano celice. DXd zlahka prehaja membrane in tako v jedru zavira delovanje topoizomerase 1, s čimer poškoduje deoksiribonukleinsko kislino (DNK) in sproži celično smrt z apoptozo. Obenem DXd deloma lahko prehaja tudi ven iz celice in uničuje celice v neposredni okolici, ki ne izražajo tega receptorja (t. i. »bystander effect«) (2, 5). Ta učinek je zelo pomemben za učinkovitost T-DXd, še posebej v poznih linijah zdravljenja, ko postane tumor heterogen glede izražanja HER2 receptorja.

Učinkovitost T-DXd je bila sprva dokazana v študiji faze II **DESTINY-Pan-Tumor02**, ki je vključila 262 močno pretretiranih bolnikov z različnimi solidnimi raki s HER2+ statusom (definiranim kot imunohistokemično (IHC) 3+ ali IHC2+/in situ hibridizacija (ISH) pozitiven). Zdravljenje s T-DXd je privedlo do visokega deleža objektivnih odgovorov (ORR, kar je vsota popolnega in delnega odgovora) 40,9 %, srednji čas preživetja brez progressa (PFS) pa je znašal 11,1 (95 % IZ 5,4–20,5) meseca (6).

Najobširneje je bil T-DXd preučevan pri raku dojke. Izpostaviti bi želeli dve pomembni študiji, ki sta privedli do registracije T-DXd pri metastatskem HER2+ raku dojke. Pri **DESTINY-Breast02** (7) so bile bolnice, ki so bile močno pretretirane, randomizirane med zdravljenje po izboru zdravnika (trastuzumab + kapecitabin ali trastuzumab + lapatinib) ali zdravljenje s T-DXd. Mediani PFS je bil za 10,9 meseca daljši pri T-DXd (17,8 vs 6,9 meseca), $p < 0,0001$. Obetavni rezultati so vodili do najpomembnejše študije v zadnjih letih pri HER2+ raku dojke, to je **DESTINY-Breast03**. Ta je spremenila zlati standard zdravljenja v 2. redu metastatskega HER2+ raka dojke, ko je namesto predhodnega ADC 2. generacije (trastuzumab emtansina (T-DM1)) ustoličila T-DXd (8). Šlo je za izboljšanje medianega PFS za 20 mesecev (28,8 vs 6,8 meseca; $p < 0,0001$) in znižanje tveganja za smrt za tretjino (HR 0,64; 95 % IZ 0,47–0,87; $p = 0,0037$).

Nadalje so preučevali učinkovitost T-DXd še pri bolnicah z razsejanim rakom dojke z nizko vsebnostjo HER2, ki so prejele eno ali dve predhodni liniji kemoterapije (raziskava **DESTINY-Breast04**) (9). Nizko izražanje HER2 je bilo opredeljeno kot rezultat IHC 1+ ali IHC 2+ in HER2 ni pomnožen (ISH). Bolnice so bile randomizirane v razmerju 2 : 1 med T-DXd in kemoterapijo po izbiri zdravnika (kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel ali nab-palitaksel). 87 % bolnic je imelo hormonsko pozitiven rak, ostale trojno negativne. V tej kohorti se je srednji PFS podaljšal za 4,7 meseca (s 5,4 na 10,1 meseca, $p < 0,001$), prav tako se je povečalo skupno preživetje (OS) za 6,4 meseca (s 17,5 na 23,9 meseca, $p = 0,003$). Poročajo tudi o dobri učinkovitosti pri možganskih zasevkih, kar je zelo pomembno, saj polovica bolnic z razsejanim HER2+ rakom dojke doživi možganske zasevke (10).

Ob zabeleženih učinkovitostih je bil T-DXd nadalje preizkušan še pri določenih drugih solidnih rakih (želodec, pljuča, debelo črevo). **DESTINY-Lung01** (raziskava faze II) in **DESTINY-Lung02** (raziskava faze II) sta preizkušala T-DXd pri bolnikih s HER2 mutiranim razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč, refraktarnim na standardno zdravljenje. Ob zdravljenju s T-DXd so beležili visok delež objektivnih odgovorov (55 %), srednji PFS je bil 8,2 meseca, srednji OS 17,8 meseca (11, 12). Ob primerjavi prenosljivi-

vosti in učinkovitosti se je odmerek 5,4 mg/kg telesne teže napram 6,4 mg/kg telesne teže izkazal za neinferiornega in je ob manjši toksičnosti preferiran (12). V **DESTINY-Gastric02** (raziskava faze II) so T-DXd preizkušali pri bolnikih z neresektabilnim ali razsejanim HER2+ rakom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, pri katerih je bolezen napredovala med prvo linijo sistemskega zdravljenja ali po njej. Ob zdravljenju s T-DXd je bil dokazan visok delež objektivnih odgovorov (42 %) (13). Pregled študij in njihovih rezultatov je podan v tabeli 1. Iskanje je bilo opravljeno v bibliografski zbirki PubMed z uporabo iskalnih nizov: »trastuzumab deruxtecan«, »breast cancer«, »lung cancer«, »gastric cancer«.

Ob uporabi T-DXd v redni klinični praksi zasledimo v literaturi, predvsem v zadnjem letu, tudi vse več analiz o učinkovitosti in varnosti T-DXd iz realnega sveta, t. i. »real world data«. Eno največjih na področju raka dojk predstavlja italijanska študija DE-REAL, ki je preučevala učinkovitost in varnost T-DXd pri

polnoletnih bolnicah z neresektabilnim ali metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojk. V študijo so vključili 143 (4 moški) močno pretretiranih bolnikov z medianim številom 4 predhodnih linij za metastatsko bolezen. Beležili so dober ORR na zdravljenje 68 %, klinična dobrobit (ORR + stabilna bolezen) pa je bila dosežena v 93 %. Ob medianem spremljanju 12 mesecev je mediani real world PFS (rwPFS), definiran kot čas od pričetka zdravljenja s T-DXd do progressa bolezni ali smrti iz katerega koli razloga, znašal 16 mesecev. Varnostni profil je bil boljši od pričakovanega, saj so le pri 84 (59 %) bolnikih beležili neželene učinke, ki so bili večinoma (v 69 %) blagi (stopnje 1 ali 2 glede na Skupne terminološke kriterije poročanja neželenih učinkov, CTCAE). Pnevmonitis je bil redek, poročan le pri 3 bolnikih (2 %) (14). Francoska skupina je v študiji REALITY-01 preučevala 305 pretretiranih (≥ 2 predhodni antiHER2 liniji) bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojk, ki so bili zdravljeni s T-DXd. Poročala je o visokem ORR 49,7 %

Tabela 1: Pregled najpomembnejših študij s T-DXd.

Študija	Vzorec	Zasnova študije	Objektivni odgovor na zdravljenje (ORR)	Čas do progressa bolezni	Ocena preživetja (OS)
Destiny-Pan-Tumor02	268	učinkovitost T-DXd pri močno pretretiranih solidnih tumorjih (hepatobiliarni trakt, mehur, endometrija, ovarijski, pankreas, žleze slinavke, ORL raki, cerviks ipd) z izraženim HER2 receptorjem	T-DXd: 61,3 %	srednji PFS: 11,9 meseca	srednji OS: 21,1 mesecev
Destiny-Breast03	524	primerjava učinkovitosti in varnosti T-DXd s T-DM1	T-DXd: 79,7 % T-DM1: 34,2 %	T-DXd: 28,8 meseca vs T-DM1: 6,8 meseca	T-DXd: ni dosežen vs T-DM1: ni dosežen
Destiny-Breast04	557	učinkovitost in varnost T-DXd pri močno pretretiranih bolnicah z metastatskim rakom dojk z nizko izraženo HER2 receptorja	T-DXd: 52,6 % vs terapija po izboru: 16,3 %	T-DXd: 9,9 meseca vs terapija po izboru: 5,1 meseca	T-DXd: 23,4 mesecev vs terapija po izboru: 16,8 mesecev
Destiny-Breast12	263 bolnic z možganskimi metastazami	učinkovitost T-DXd pri zdravljenju možganskih metastaz	stabilne metastaze: 49,7% aktivne metastaze: 54,7 %	12-mesečni PFS v centralnem živčevju: 57,8 % aktivne metastaze: 60,1 %	12-mesečni OS: stabilne metastaze: 93,2 % aktivne metastaze: 86,1 %
Destiny-Lung01	91	učinkovitost in varnost T-DXd pri bolnikih z metastatskim HER2 mutiranim nedrobnoceličnim rakom pljuč, refraktarnim na standardno zdravljenje	T-DXd: 55 %	srednji PFS: 8,2 meseca	srednji OS: 17,8 mesecev
Destiny-Gastric01	187	učinkovitost in varnost T-DXd pri bolnikih s HER2 pozitivnim napredovalnim rakom želodca	T-DXd: 51 % vs terapija po izboru: 14 %	T-DXd: 11,3 meseca vs terapija po izboru: 5,6 meseca	T-DXd: 12,5 mesecev vs terapija po izboru: 8,4 mesecev
Destiny-CRC	86	učinkovitost in varnost T-DXd pri pretretiranih bolnikih z metastatskim HER2 pozitivnim kolorektalnim karcinomom	T-DXd: 45,3%	srednji PFS: 6,9 meseca	srednji OS: 15,5 mesecev

s 24,9-% deležem popolnih odgovorov (CR). Ob medianem času spremljanja 17,7 meseca je bil mediani PFS (mPFS) 17,4 meseca (15). Tudi britanska skupina je v svoji analizi 280 pretretiranih (mediana 3 predhodnih linij zdravljenja) bolnikov z metastatskim HER2 pozitivnim rakom dojke ob zdravljenju s T-DXd beležila visok ORR 63 %, obenem pa tudi precejšen delež (56 %) ukinitve zdravljenja s T-DXd. Med razlogi za ukinitve zdravljenja so bili progres bolezni ali smrt (100 bolnikov (64 %)), toksičnosti zdravljenja (39 bolnikov (25 %), od tega 22 (14 %) zaradi pnevmonitisa) in bolnikova odločitev (8 bolnikov (5 %)) (16).

Podatki iz realnega sveta o učinkovitosti in varnosti zdravljenja s T-DXd pri raku želodca so bili poročani v dveh japonskih študijah – multicentrični retrospektivni študiji in EN-DEAVOR študiji. Obe sta vključevali bolnike s HER2 pozitivnim (IHC 3+ ali IHC 2+/ISH pozitiven) neresektabilnim ali metastatskim rakom želodca oz. gastroezofagealnega prehoda (GEJ) (17, 18). V multicentrično retrospektivno študijo je bilo vključenih 18 močno pretretiranih (≥ 2 predhodni liniji zdravljenja) bolnikov. Ob zdravljenju s T-DXd so beležili ORR 41 % in klinično dobrobit v 76 %. Ob kratkem srednjem času spremljanja (5,8 meseca) je bil mPFS 3,9 meseca in srednje preživetje (mOS) 6,5 meseca (17). V študijo EN-DEAVOR je bilo vključenih 312 bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2 pozitivnim rakom želodca ali GEJ po progresu na prvolinijskem zdravljenju za metastatsko bolezen. Ob zdravljenju s T-DXd je bil ORR 42,9 %, klinična dobrobit pa je bila dosežena v 81,4 %. Mediani čas spremljanja je bil 8,3 meseca, ob tem je rwPFS znašal 4,6 meseca. Zdravljenje s T-DXd je bilo prekinjeno pri 299 (95,8 %) bolnikih, večinoma zaradi progressa bolezni (72,1 %), neželenih učinkov (23,7 %) in drugih razlogov (3,2 %). Med hujšimi (≥ 3 stopnja po CTCAE) neželenimi učinki so beležili hematotoksičnost, predvsem nevtropenijo (19,6 %) in anemijo (9,3 %), medtem ko je bila pojavnost pnevmonitisa (≥ 3 stopnje po CTCAE) pričakovana (1,6 %). Večina bolnikov (78,2 %) je zdravljenje pričela z reduciranim odmerkom ($> 5,4$ mg/kg $\leq 6,4$ mg/kg), ki ga je bilo treba zgodaj v poteku zdravljenja zaradi neželenih učinkov še dodatno znižati ($> 4,4$ mg/kg $\leq 5,4$) (18).

1.2 PROFIL NEŽELENIH UČINKOV

Toksičnost T-DXd je vezana na lastnosti citostatika in izražanje HER2 na netumorskih celicah (npr. na srcu). Profil neželenih stranskih učinkov ob zdravljenju s T-DXd je bil med raziskavami primerljiv. Tako so najpogostejši neželeni učinki podobni kot pri kemoterapiji (nevtropenija, driska, slabost, alopecija). Neželeni stranski učinki stopnje 3 po CTCAE so bili poročani v 30–55 % (v DESTINY Breast03 pri 45 %, v DESTINY Breast04 pri 28 %, v DESTINY Panum02 v 35–52 % in v DESTINY Gastric01 pri 38 %) (6, 8, 9, 13). Med njimi so bili najpogostejši nevtropenija (15–20 %), anemija (8–10 %), slabost (5–9 %) in bruhanje (2 %).

Neželeni učinek posebnega pomena pri T-DXd je pljučna toksičnost, ki je bila v prvih raziskavah poročana pri okrog 20 %, v zadnjih pa pri 4–12 % (6–14). Gre za resen stranski učinek, ki je v redkih primerih (1–2 %) privedel do smrti, povezane z zdravljenjem, in predstavlja enega glavnih razlogov za znižanje prvotno izbranega terapevtskega odmerka. Za T-DXd sta bili namreč v študijah dokazani povezavi med odmerkom in učinkovitostjo ter odmerkom in toksičnostjo. Ob iskanju primernega odmerka so testirali doze med 0,8 mg/kg telesne teže do 8 mg/kg telesne teže. Ob odmerku 6,4 mg/kg so beležili največji odgovor na zdravljenje, obenem pa pomembno več resnih neželenih učinkov, posebej pnevmonitisa, kot ob nižjem odmerku 5,4 mg/kg, ki je posledično postal priporočen za večino indikacij (19, 20).

Razvita so bila tudi posebna priporočila za ravnanje v primeru pojava pljučne toksičnosti oz. pnevmonitisa, ki jih povzemamo v tabeli 2.

1.3 NAMEN DELA

Na podlagi izkazane učinkovitosti ob sprejemljivem toksičnem profilu je bil T-DXd odobren za uporabo pri zdravljenju različnih solidnih rakov. Namen raziskave je preliminarne analize učinkovitosti in varnosti zdravljenja s T-DXd pri bolnikih, zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL), in primerjava z rezultati registracijskih študij.

Tabela 2: Prikaz ukrepanja ob sumu ali pojavi pnevmonitisa [21].

Neželeni učinek	Stopnja	Prilagoditev zdravljenja
intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pnevmonitis	asimptomatska IPB, asimptomatski pnevmonitis (stopnja 1)	Prekinitev zdravljenja s T-DXd, dokler ne izzveni do stopnje 0 po CTCAE, nato: • če izzveni v 28 dneh ali manj od pojava ohranite isti odmerek; • če izzveni v več kot 28 dneh od pojava, zmanjšajte odmerek za eno stopnjo; • v vseh primerih, še posebej pri vztrajanju pnevmonitisa, je treba razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi ($\geq 0,5$ mg/kg/dan do izboljšanja simptomov, nato postopno nižati odmerek v 4 tednih). Kortikosteroidi so ob vztrajanju pnevmonitisa > 28 dni priporočeni.
	simptomatska IPB/simptomatski pnevmonitis (stopnja 2 ali višja)	Trajno ukinite zdravljenje s T-DXd. Takoj je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi: • stopnja 2: ≥ 1 mg/kg/dan v trajanju 14 dni oz. do izzvenetja simptomov in radioloških sprememb, nato postopno nižanje odmerka v 4 tednih. V primeru slabšanja oz. pomanjkljivega kliničnega izboljšanja je potreben dvig odmerka kortikosteroida na 2 mg/kg/dan, prehod na parenteralno aplikacijo in dodatna diagnostična obravnava; • stopnja 3 ali 4: potrebna je hospitalizacija in zdravljenje z visokimi dozami kortikosteroidov 500–1000 mg za 3 dni, čemur sledi ≥ 1 mg/kg/dan za > 14 dni oz. do popolnega izzvenetja radiografskih sprememb in nato postopno nižanje odmerka > 4 tedne. V primeru pomanjkljivega izboljšanja na kortikosteroidno zdravljenje v 3–5 dneh je potreben premislek o izboru druge imunosupresivne terapije (infliksimab, mikofenolat mofetil).

2 METODE DELA

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse bolnike in bolnice, ki so na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) prejeli zdravljenje s T-DXd v obdobju od novembra 2021 do septembra 2024. Analizirali smo jih po naslednjih kohortah: HER2 pozitiven razsejan rak dojk, nizko izražen HER2 razsejan rak dojk, ostali solidni raki (HER2 pozitiven rak želodca, HER2 mutirani pljučni rak in HER2 pozitiven rak hepatobiliarnega trakta). HER2 status smo določali imunohistokemično (IHC), v primeru rezultata IHC 2+ pa je bil HER2 določen še z in situ hibridizacijo (ISH). Kot HER2 pozitiven status smo šteli HER2 IHC 3+ ali IHC 2+ ob pozitivnem izvidu ISH (število kopij gena $HER2 \geq 2$). Rake z nizkim izražanjem HER2 smo opredelili kot HER2 IHC 1+ ali IHC 2+/ISH negativen. Bolnike, pri katerih je bila prisotna točkovna mutacija v genu HER2, smo opredelili kot HER2 mutiran tumor. Primarni cilj je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v realnem svetu (rwPFS), ki smo ga definirali kot čas od uvedbe zdravljenja s T-DXd do radiološko dokazanega progressa bolezni (22). Sekundarni cilj je bil najboljši odgovor (ORR in klinična dobrobit) na zdravljenje s T-DXd in smo ga opredelili s slikovnimi metodami (računalniško tomografijo, CT) z upoštevanjem RECIST 1.1 kriterijev (23). Analizirali smo tudi neželene sopoje, ki smo jih kategorizirali skladno s 5. verzijo CTCAE (24), prekinitve/ukinitve zdravljenja, zniževanje odmerka in vpliv demografskih dejavnikov, vrste raka, HER2 izraženosti, linije zdravljenja in lokacije metastaz na preučevane izide.

Raziskava je bila odobrena od komisije za protokole kliničnih raziskav in etične komisije Onkološkega inštituta Ljubljana (št. odobritve: ERIDNPVO-0045/2024). Bolniki so pred pričetkom zdravljenja podali splošno soglasje za obdelavo podatkov. Podatke smo pridobili iz evidenc lekarne Onkološkega inštituta in elektronske dokumentacije (Webdoctor, Think Clinical). Deskriptivno analizo smo opravili v programih Excel in SPSS v.22.

3 REZULTATI

3.1 KARAKTERISTIKE BOLNIKOV IN PREDHODNEGA ZDRAVLJENJA

Od novembra 2021 do aprila 2024 je z zdravljenjem pričelo 79 bolnikov, od tega 66 bolnic z rakom dojk (32 (49 %) HER2

pozitiven, 34 (51 %) rak dojk z nizkim izražanjem HER2) in 13 bolnikov z drugimi solidnimi raki (4 z rakom distalne tretjine požiralnika, 5 z rakom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, 2 bolnika z rakom debelega črevesa in danke, 1 bolnica z rakom jajčnikov in 1 bolnik z rakom pljuč). V tortnem diagramu (slika 2) prikazujemo podtipe solidnih rakov, zdravljenih s T-DXd, glede na delež zastopanosti.

Klinični podatki bolnikov so prikazani v tabeli 3. Mediana starost bolnic je bila 55 let (HER pozitiven rak dojk) in 60 let oz. 61,6 leta (rak dojk z nizkim HER2 in drugi solidni raki). Večina bolnic (62 %) je imela ob diagnozi lokalno ali lokoregionalno napredovalo bolezen, medtem ko je bila bolezen pri 38 % bolnic odkrita v razsejanem stadiju. Ob uvedbi zdravljenja s T-DXd so bile bolnice večinoma že močno pretretirane, z medianim številom predhodnih linij sistemskega zdravljenja za razsejano bolezen 3 (za HER2+ rak dojk) oz. 4 (za rak dojk z nizko izražanjem HER2). Več kot 30 % v HER2 pozitivni kohorti in več kot 40 % v kohorti z nizkim HER2 je imelo slabo stanje zmogljivosti (≥ 2). Pri HER2+ kohorti je imelo 41 % bolnic možganske in 72 % bolnic visceralne zasevke.

3.2 UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA

3.2.1 rwPFS

Srednji čas spremljanja je bil 8,8 (95 % IZ 0,8–33,3) meseca. Mediani rwPFS je bil 13 (95 % IZ 9,9–16,2) mesecev pri HER2 pozitivnem raku dojk, 5,8 (95 % IZ 2,8–8,8) meseca pri raku dojk z nizkim izražanjem HER2 in 7,7 (95 % IZ 1,9–11,2) meseca pri ostalih solidnih rakih (slika 3). RwPFS je bil značilno daljši pri HER2 pozitivni kohorti raka dojk ($p = 0.019$). Analize OS zaradi kratkega časa opazovanja nismo opravili.

3.2.2 ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE

63 (95 %) bolnic z rakom dojk je imelo merljivo bolezen, od teh 1 (2 %) v času analize še ni opravila evalvacijske diagnostike, zato smo pri analizi odgovora na zdravljenje upoštevali podatke 62 bolnic. Skupno smo beležili 45-% ORR (59-% pri HER2 pozitivnem in 33-% pri raku z nizkim izražanjem HER2). Nadzor bolezni (ORR + stagnacija) je bil dosežen pri 71 % bolnic (83

Slika 2: Prikaz solidnih tumorjev, zdravljenih s T-DXd, glede na podtip tumorja.

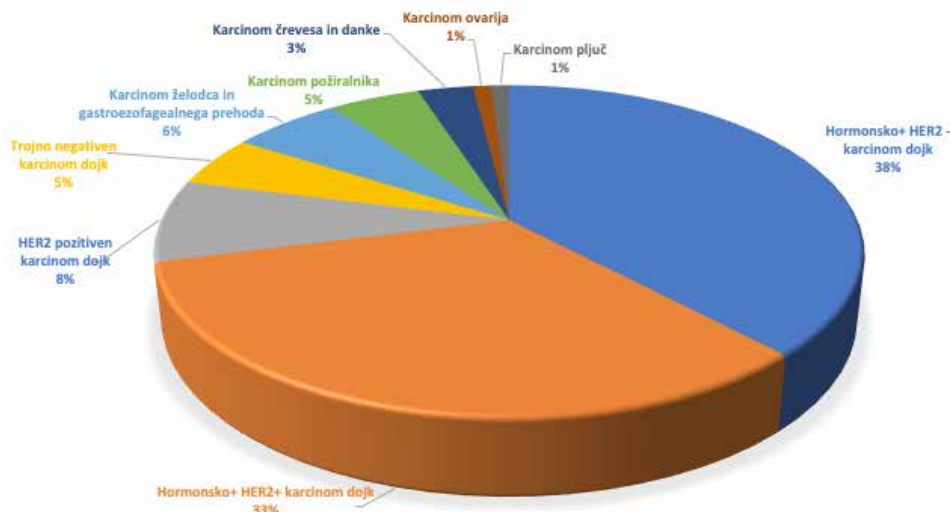


Tabela 3: Prikaz demografskih in kliničnih podatkov bolnikov, zdravljenih s T-DXd.

		Naša analiza		
		dojka		ostali
		HER2 +	HER2 low	
število vključenih bolnikov		32	34	13
mediana starost (leta)		55	60	61,6
PS				
	0	7 (22 %)	3 (9 %)	1 (8 %)
	1	15 (47 %)	17 (50 %)	7 (54 %)
	2	8 (25 %)	13 (38 %)	5 (38 %)
	3	2 (6 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
mesta metastaz				
	samo kostni zasevki	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	visceralni zasevki	23 (72 %)	29 (85 %)	9 (69 %)
	CŽS zasevki	13 (41 %)	3 (9 %)	2 (15 %)
predhodno zdravljenje				
	mediana preteklih linij	3	4	1
	0	1 (3%)	0 (0 %)	0 (0 %)
	1	11 (34 %)	3 (9 %)	8 (62 %)
	2	6 (19 %)	5 (15 %)	3 (23 %)
	3	7 (22 %)	6 (17 %)	1 (7,5 %)
	4 +	7 (22 %)	20 (59 %)	1 (7,5 %)
	predhodno hormonska terapija	9 (28 %)	27 (79 %)	0 (0 %)
	predhodno kemoterapija	26 (81 %)	34 (100 %)	0 (0 %)
	predhodno druga terapija	0 (0 %)	7 (21 %)	0 (0 %)

% pri HER2 pozitivnem in 60 % pri raku z nizkim izražanjem HER2). Trinajst bolnikov z drugimi solidnimi raki je imelo merljivo bolezen, ORR je bil dosežen v 38 %, nadzor bolezni pa v 69 % (slika 4).

V kohorti bolnic z rakom dojke smo nadalje primerjali odgovore na zdravljenje s T-DXd v odvisnosti od linije sistemskega zdravljenja in ugotovili, da ORR ostaja visok ne glede na linijo zdravljenja (slika 5).

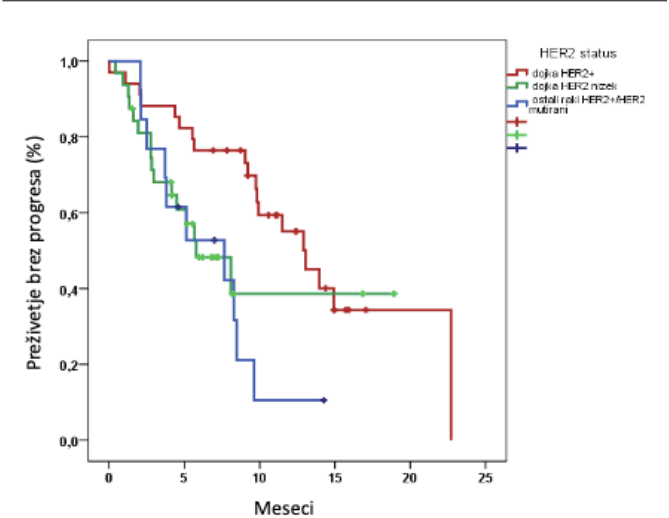
3.3 NEŽELENI UČINKI

Podajamo analizo za vseh 79 zdravljenih bolnikov. Pri skoraj vseh bolnikih – 78 (98,7 %) smo zabeležili vsaj en neželeni učinek. Po pogostnosti so si sledili: utrujenost pri 44 (56 %) bolnikih, slabost pri 38 (48 %) bolnikih in anemija pri 33 (42 %) bolnikih. Nekoliko redkejši so bili hepatopatija pri 17 (22 %) bolnikih, bruhanje pri 16 (20 %) bolnikih, inapetenca pri 15 (19 %) bolnikih, okužbe pri 12 (15 %) bolnikih, alopecija pri 11 (14 %) bolnikih in nevtropenija pri 8 (10 %) bolnikih. Večinoma so bili neželeni učinki blagi ali zmerni (stopnje 1 ali 2 po CTCAE), med resnimi (stopnja 3 po CTCAE) sta bili utrujenost in anemija, vsaka pri 2 (2,5 %) bolnikih. Natančnejši pregled neželenih učinkov je na sliki 6. Pri treh bolnicah (4 %) je bilo zdravljenje zaradi resnih neželenih učinkov prekinjeno (pri dveh (2,5 %) bolnicah zaradi nodularne hiperplazije jeter, katere etiologija ni popolnoma jasna, pri eni (1 %) bolnici zaradi pnevmonitisa stopnje 1).

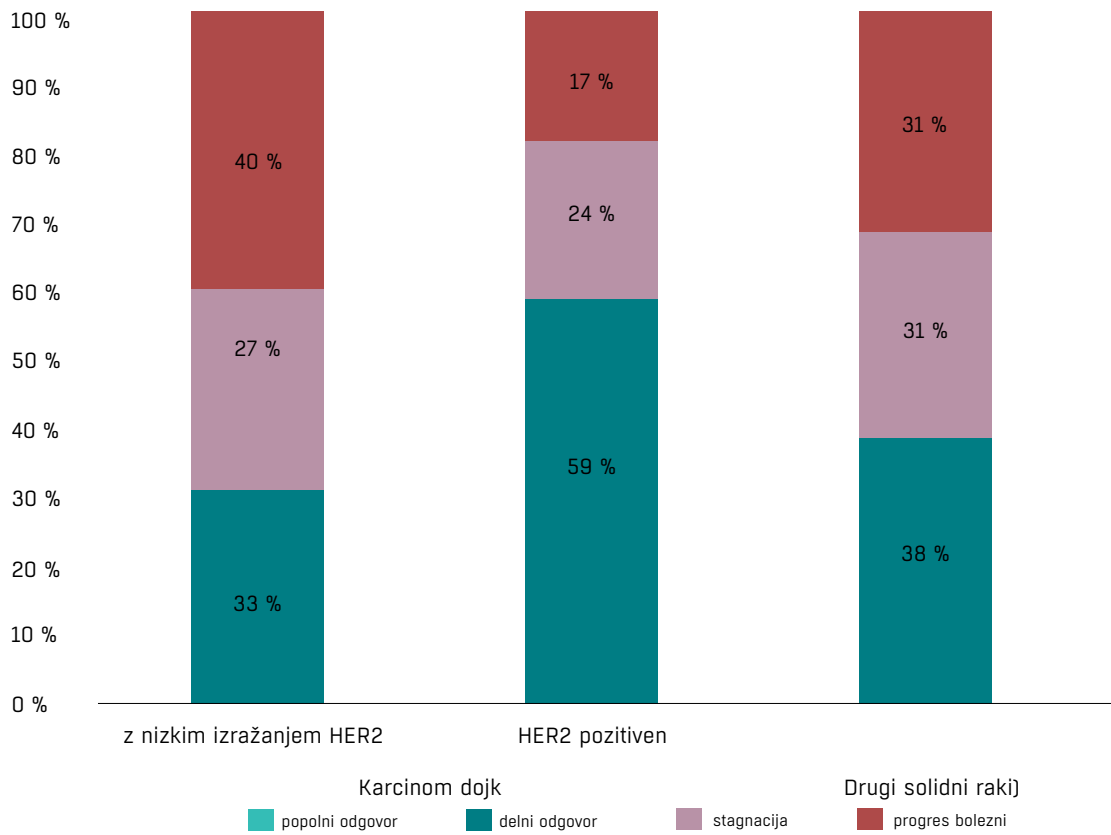
3.4 ODMERJANJE

V klinični praksi se želimo pri močno pretretiranih bolnikih nekaterim predvidljivim neželenim učinkom izogniti z znižanjem odmerka ali s profilaktičnim zdravljenjem. Pri HER2 pozitivni kohorti raka dojke je priporočen začetni odmerek 5,4 mg/m². V 97 % smo zdravljenje s T-DXd uvedli v 100 % odmerku, pri bolnicah z nizkim izražanjem HER2 pa le v 59 %. Posledično smo pri HER2 pozitivni kohorti zaradi neželenih učinkov odmerek T-DXd pri skoraj tretjini bolnic (31 %) znižali, pri drugi skupini bolnic pa le pri 18 %. Pri slednjih smo se tudi v večji meri posluževali uporabe granulocitnih rastnih dejavnikov, saj jih je prejemale skoraj ena tretjina bolnic. Pri bolnikih z drugimi solidnimi raki, ki so prejemale T-DXd, smo pri 62 % zdravljenje pričeli z nižjim odmerkom, kot je priporočen (5,4 mg/m² pri raku pljuč in 6,4 mg/m² pri raku želodca), znižanje odmerka je bilo potrebno pri 7 % bolnikov, rastnih dejavnikov pa ti bolniki niso prejemale. Povzetek odmerjanja po skupinah je prikazan v tabeli 4.

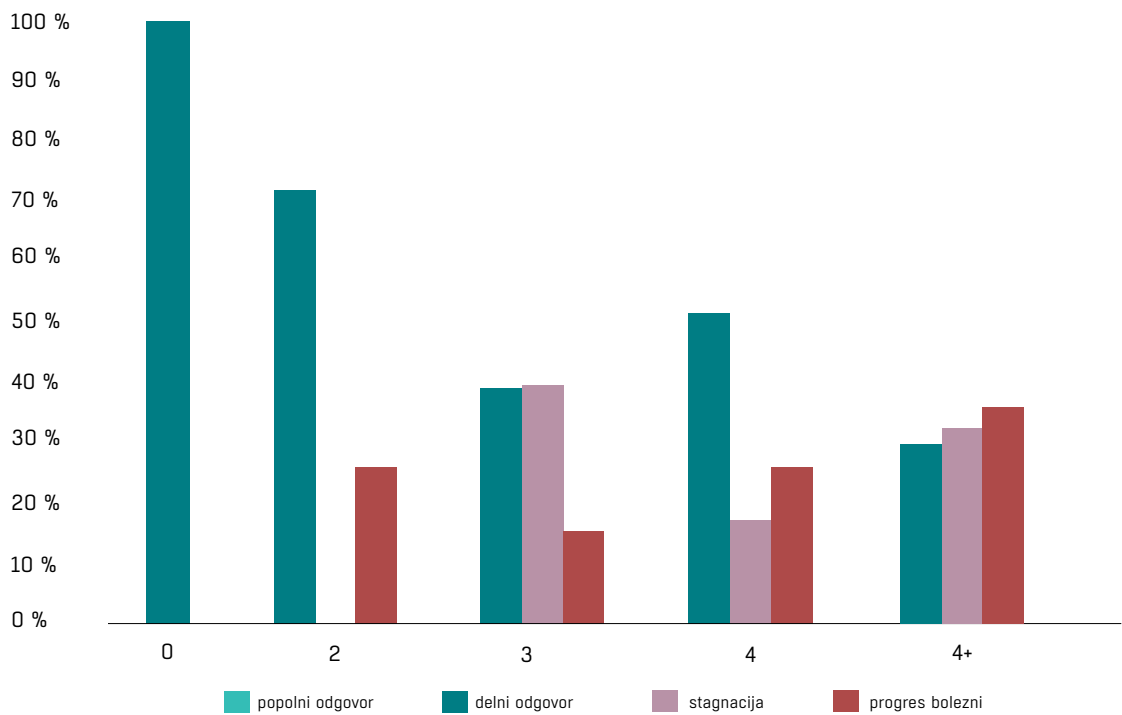
Slika 3: Preživetje brez progressa v realnem svetu pri bolnikih, zdravljenih s T-DXd; srednje spremljanje 8,8 mes.; p = 0,019.



Slika 4: Prikaz odgovorov na sistemsko zdravljenje s T-DXd.



Slika 5: Prikaz odgovorov na sistemsko zdravljenje v odvisnosti od linije sistemske terapije.



Slika 6: Prikaz najpogostejših neželenih učinkov ob zdravljenju s T-DXd.

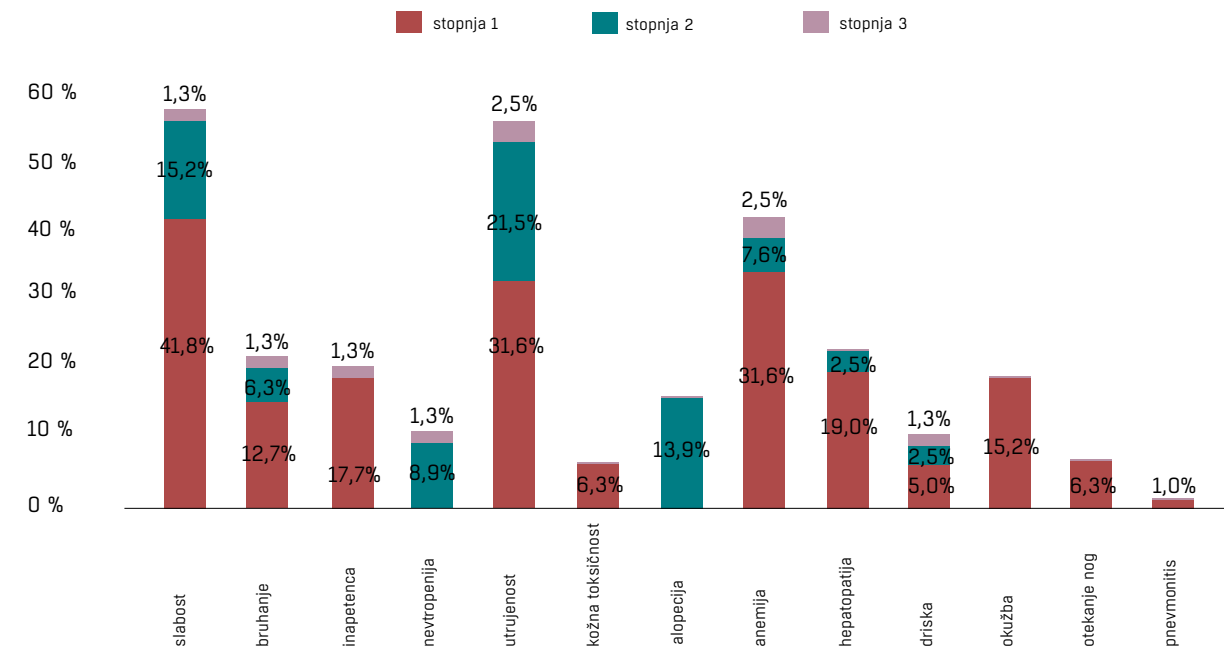


Tabela 4: Prikaz odmerjanja T-DXd.

		DOJKA		OSTALI
		HER2 pozitiven	z nizkim izražanjem HER2	
doza	mediana	5,4 mg/kg	5,35 mg/kg	5,4 mg/kg
	povprečje	5,2 mg/kg	5 mg/kg	5,5 mg/kg
začetek s polno dozo	število/delež	31 (97 %)	23 (59 %)	5 (38 %)
začetek z nižjo dozo	število/delež	1 (3 %)	11 (32 %)	8 (62 %)
bolniki, ki prejemajo nižjo dozo	število/delež	11 (34 %)	15 (50 %)	9 (69 %)
nižanje doze zaradi neželenih učinkov	število/delež	10 (31 %)	6 (18 %)	1 (7 %)
uporaba GCSF	število/delež	3 (9 %)	10 (29 %)	0 (0 %)

GCSF – rastni dejavnik za granulocitno vrsto

4 RAZPRAVA

Naši podatki kažejo, da je T-DXd učinkovito in varno zdravilo. Z njim smo na OI Ljubljana v obdobju od novembra 2021 do aprila 2024 zdravili heterogeno skupino 79 bolnikov. Približno tretjina bolnikov je imela slabo stanje zmogljivosti po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije 2 ali več (31 % v skupini s HER2 pozitivnim rakom dojke, 41 % v skupini z nizkim izražanjem HER2 in 38 % v skupini drugih solidnih rakov). Delež tovrstnih bolnikov je v naši raziskavi višji, kot je bil poročan v drugih študijah iz realnega sveta s T-DXd, denimo v francoski raziskavi bolnic s HER2 pozitivnim rakom dojke (15) ali japonski študiji EN DEAVOR (18), obenem pa je to skupina bolnikov, ki so bili iz različnih raziskav pod imenom DESTINY povsem izključeni (7–14). Podobno kot v drugih raziskavah, ki so preučevale podatke o T-DXd iz realnega sveta, so bili naši bolniki močno pretretirani. Bolnice s HER2 pozitivnim rakom dojke so prejele mediano 3 predhodne linije zdravljenja, bolnice z rakom dojke z nizkim izražanjem HER2 pa 4. V italijanski študiji iz realnega sveta DE-REAL so bolnice s HER2 pozitivnim rakom dojke pred zdravljenjem s T-DXd povprečno prejele 4 linije sistemske terapije (14).

Učinkovitost zdravljenja s T-DXd pri raku dojke je bila v naši raziskavi nižja kot v registracijskih študijah zdravljenja, vendar primerljiva s podatki iz realnega sveta. Skupno smo beležili 45-% ORR–59-% ORR v podskupini s HER2 pozitivnim rakom in 33-% ORR v skupini z nizkim izražanjem HER2. Klinična dobrobit je bila dosežena pri skupno 71 % bolnic z rakom dojke, v 83 % pri bolnicah s HER2 pozitivnim rakom dojke in v 60 % pri bolnicah z rakom dojke z nizkim izražanjem HER2. O podobnih rezultatih sta v študijah iz realnega sveta poročala Botticelli s sod. in Cheng s sod., ki sta pri bolnicah s HER2 pozitivnim rakom dojke ob zdravljenju s T-DXd ugotavljala 68-% (14) oz. 63-% ORR (16), klinična dobrobit pa je bila dosežena v 93 % (14). V registracijskih raziskavah DESTINY Breast03 so pri bolnicah s HER2 pozitivnim rakom dojke poročali o ORR 79,7 % (8), v študiji DESTINY Breast04 pri bolnicah z nizkim izražanjem HER2 pa o ORR 52,6 % (9). Klinična dobrobit je bila v DESTINY Breast03 dosežena pri 96,6 % bolnic, v DESTINY Breast04 pa pri 88 % (8, 9). Nasprotno pa so naši podatki glede ORR pri HER2 pozitivnem raku želodca in GEJ primerljivi tako z japonskimi študijami iz realnega sveta (38 % vs 41 % oz. 42,9 %) kot z registracijsko študijo (ORR 42 %) (13). Dodatno smo v naši raziskavi beležili visoke deleže odgovorov na zdravljenje z ADC tudi v višjih linijah sistemskega zdravljenja, kar potrjuje izsledke predhodno objavljenih raziskav (6, 9).

Ob kratkem srednjem času opazovanja 8,8 meseca smo beležili spodbuden mediani rwPFS, posebej pri HER2 pozitivni kohorti raka dojke z 41-% deležem možganskih in 71-% deležem visceralnih zasevkov, kjer je bil mediani rwPFS 13 mesecev. Podobno sta italijanska in francoska raziskava iz realnega sveta ob nekoliko daljšem času spremljanja (12 mesecev in 17,7 meseca) poročali o rwPFS 16 mesecev (14) oz. 17,4 meseca (15). V DESTINY Breast02 so pri pretretiranih bolnicah s HER2 pozitivnim rakom dojke poročali o PFS 17,8 meseca (7). V študiji DESTINY Breast04, ki je preučevala kohorto bolnic z nizkim izražanjem HER2, vendar v pomembno boljšem stanju zmogljivosti kot v naši raziskavi in manj predhodnih linij zdravljenja, je bil mediani PFS 10,1 meseca (9). Pri naši tovrstni kohorti je bil mediani rwPFS pričakovano nižji in je znašal 5,8 meseca. Dodatno smo pri bolnikih z drugimi solidnimi raki (večinoma rak želodca in GEJ) v naši raziskavi ugotavljali mediani rwPFS 7,7 meseca, kar je skladno s poročanim v raziskavi DESTINY Gastric01 (7,6 meseca) (13) in boljše, kot je poročala japonska študija iz realnega sveta EN-DEAVOR, ki je ob podobnem času spremljanja (8,3 meseca) beležila rwPFS 4,6 meseca (18).

Varnostni profil T-DXd v naši raziskavi je bil skladen s predhodno poročanim v različnih raziskavah DESTINY. Neželene učinke, ki so bili večinoma blagi, smo zabeležili pri 98,7 % bolnikov, kar sovпада z rezultati raziskav DESTINY Breast03 in Gastric01 (98,10 % in 100 %) (6–14). Najpogostejše smo beležili slabost (48,1

%), utrujenost (55,7 %) in anemijo (41,7 %). Slabosti in bruhanja je bilo v naši raziskavi za približno polovico manj kot v raziskavah DESTINY Breast03 in Gastric01 (48,1 % vs 72,8 % oz. 59,9 % in 20,3 % vs 44 % oz. 41,8 %), prav tako je bilo manj nevtropenij (10,1 % vs 42 % oz. 8,9 %) in alopecije (14 % vs 36 % oz. 24,1 %) (8, 13). Beležili smo tudi zelo nizko pojavnost pnevmonitisa, zgolj pri 1 (1 %) bolnici, in to v blagi obliki. O podobno nizkem deležu je v študiji iz realnega sveta poročal Botticelli s sod., ki je pnevmonitis beležil v 3 (2 %) primerih, le da je bila stopnja v vseh primerih huda (14). Nasprotno pa je bila incidenca pnevmonitisa v registracijskih študijah praktično 10× višja (10,5 % v DESTINY Breast03 in 12,1 % v DESTINY Breast04) (8, 9). Možnih vzrokov za neskladje med incidenco poročenih simptomov v registracijskih študijah in študijah iz realnega sveta je več, Botticelli je med pomembnejšimi navedel uporabo intenzivnejše profilakse pričakovanih neželenih učinkov, pogostejše prilagajanje odmerka in pomanjkljivost retrospektivnih raziskav z nedoslednim beleženjem podatkov (14). Menimo, da so vsi trije razlogi botrovali tudi pri zabeleženih pojavnosti in intenzivnosti neželenih učinkov v naši raziskavi, še posebno prejetje nižjega odmerka (prejemala ga je skoraj polovica bolnikov (47 %)), s čimer razlagamo zelo nizko zabeleženo pojavnost pnevmonitisa, katerega pojavnost narašča z odmerkom.

Naša raziskava je prva tovrstna v Sloveniji, ki poroča o izkušnjah zdravljenja s T-DXd. Pomembna je z vidika analize izbora bolnikov, odmerjanja in prilagajanja odmerkov, stopnje odgovora na terapijo in neželenih učinkov. Kljub temu pa je rezultate treba interpretirati ob upoštevanju nekaterih omejitev. Med slednjimi je gotovo unicentričnost raziskave, saj so bili vključeni zgolj bolniki, ki so zdravljenje s T-DXd prejemali na OIL. Kot dodatno slabost vidimo še majhen nabor bolnikov, predvsem tistih z drugimi raki kot rakom dojke, kar onemogoča smiselno statistično obdelavo in primerjavo s podatki iz literature. Tudi čas spremljanja je v naši raziskavi še kratek, zaradi česar je ocena rwPFS nezanesljiva, ocena OS pa še ni smiselna.

5 ZAKLJUČEK

T-DXd je ADC s tarčo na HER2. Prve izkušnje zdravljenja kažejo na dober ORR in nadzor bolezni ter obetaven rwPFS. Varnostni profil zdravljenja je ugoden in dobro obvladljiv. Po obravnavi dodatnih bolnikov in daljšem času spremljanja bo potrebna ponovna analiza obravnavanih vprašanj.

LITERATURA

- Gupta, Nikita, L. Sai Geethika, and Payavula Sneha. "Antibody-Drug Conjugates in Cancer Treatment: An Overview". *J Cancer Tumor Int.* 2024;14(3):33-45. <https://doi.org/10.9734/jcti/2024/v14i3259>
- He J, Zeng X, Wang C, Wang E, Li Y. Antibody-drug conjugates in cancer therapy: mechanisms and clinical studies. *MedComm* (2020). 2024 Jul 28;5(8):e671. doi: 10.1002/mco2.671.
- Ghose T, Cerini M, Carter M, Nairn RC. Immunoradioactive agent against cancer. *Br Med J.* 1967;1(5532):90-9
- Junutula JR, Raab H, Clark S, Bhakta S, Leipold DD, Weir S, et al. Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index. *Nat Biotechnol.* 2008 Aug;26(8):925-32. doi: 10.1038/nbt.1480. Epub 2008 Jul 20
- Trastuzumab deruxtecan, summary of product characteristics, [spletna stran na internetu] [pridobljeno 29.11.2024]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_en.pdf

6. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et. al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 1;42(1):47-58. doi: 10.1200/JCO.23.02005. Epub 2023 Oct 23.
7. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 27;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0. Epub 2023 Apr 20. Erratum in: *Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2196. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02709-5. Erratum in: *Lancet*. 2024 Mar 9;403(10430):912. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00420-3.
8. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et. al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5. Epub 2022 Dec 7. Erratum in: *Lancet*. 2023 Feb 18;401(10376):556.
9. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et. al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5.
10. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et. al. DESTINY-Breast12 study group. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med*. 2024 Sep 13. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7. Epub ahead of print.
11. Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jan 20;386(3):241-251. doi: 10.1056/NEJMoa2112431. Epub 2021 Sep 18.
12. Goto K, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 1;41(31):4852-4863. doi: 10.1200/JCO.23.01361
13. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et. al. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29.
14. Botticelli A, Caputo R, Scagnoli S, Pisegna S, De Laurentiis M, Curigliano G, et. al. Real-World Outcomes of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer: The DE-REAL Study. *Oncologist*. 2024 Apr 4;29(4):303-310. doi: 10.1093/oncolo/oyad308.
15. Pierga J-Y, Asselain B, Teixeira L, Tiong FL, Kotti S, Bachelot T, et al. French real-world safety and effectiveness of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in the treatment of patients (pts) with HER2+ metastatic or unresectable breast cancer (m/u BC): First results of REALITY-01 ambispective study. *ESMO Open* 2024; 9(Suppl4):103212
16. Cheng A, Frank S, Baines K, Nathan M, Douglas RV, Sylva R, et al. Real world experience of trastuzumab deruxtecan for the treatment of breast cancer in UK. *J Clin Oncol* 2024; 42(16 Suppl.):1024. doi.org:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1024.
17. Matsumoto T, Yamamura S, Ikoma T, Kurioka Y, Doi K, Boku S, et. al. Real-World Data of Trastuzumab Deruxtecan for Advanced Gastric Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022 Apr 17;11(8):2247. doi: 10.3390/jcm11082247.
18. Kawakami H, Nakanishi K, Makiyama A, Konishi H, Morita S, Narita Y, et. al. EN-DEAVOR Study Group. Real-world effectiveness and safety of trastuzumab-deruxtecan in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric cancer (EN-DEAVOR study). *Gastric Cancer*. 2024 Oct 10. doi: 10.1007/s10120-024-01555-w. Epub ahead of print.
19. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et. al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1512-1522. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30604-6. Epub 2017 Oct 13.
20. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et. al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):816-826. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30097-X. Epub 2019 Apr 29. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):e293. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30292-X.
21. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, Li BT, Nicholson AG, Bartholmai BJ et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treat Rev*. 2022 May;106:102378. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102378. Epub 2022 Mar 12.
22. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res*. 2021 Apr 15;11(4):1121-1131.
23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et. al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
24. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); dostopano 30. 9. 2024

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>