



ΠΡΩΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ TRASTUZUMAB DERUXTECAN (ENHERTU®) ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Μπαξεβάνος Παναγιώτης¹; Φλώρος Θεοφάνης¹
¹Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (NNA)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan) ανήκει στην κατηγορία των συζευγμένων φαρμάκων με μονοκλωνικά αντισώματα (Antibody Drug Conjugates) και ενδείκνυται ως θεραπεία του μεταστατικού HER2 θετικού καρκίνου μαστού. Ενθαρρυντικά είναι τα δεδομένα από κλινικές μελέτες φάσης 2, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του ENHERTU® σε ασθενείς με HER2 θετικό γαστρικό και κολοορθικό καρκίνο. Περιγράφουμε τη θετική εμπειρία του κέντρου μας (NNA) με τη χορήγηση του συγκεκριμένου παράγοντα σε 2 ασθενείς με HER2 θετικό γαστρεντερικό καρκίνο. Πιστεύουμε ότι το ENHERTU® σε ασθενείς με HER2-θετικό γαστρεντερικό καρκίνο, που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου στις κλασικές θεραπείες, είναι αποτελεσματικό, ασφαλές και αποτελεί τη βέλτιστη θεραπευτική επιλογή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

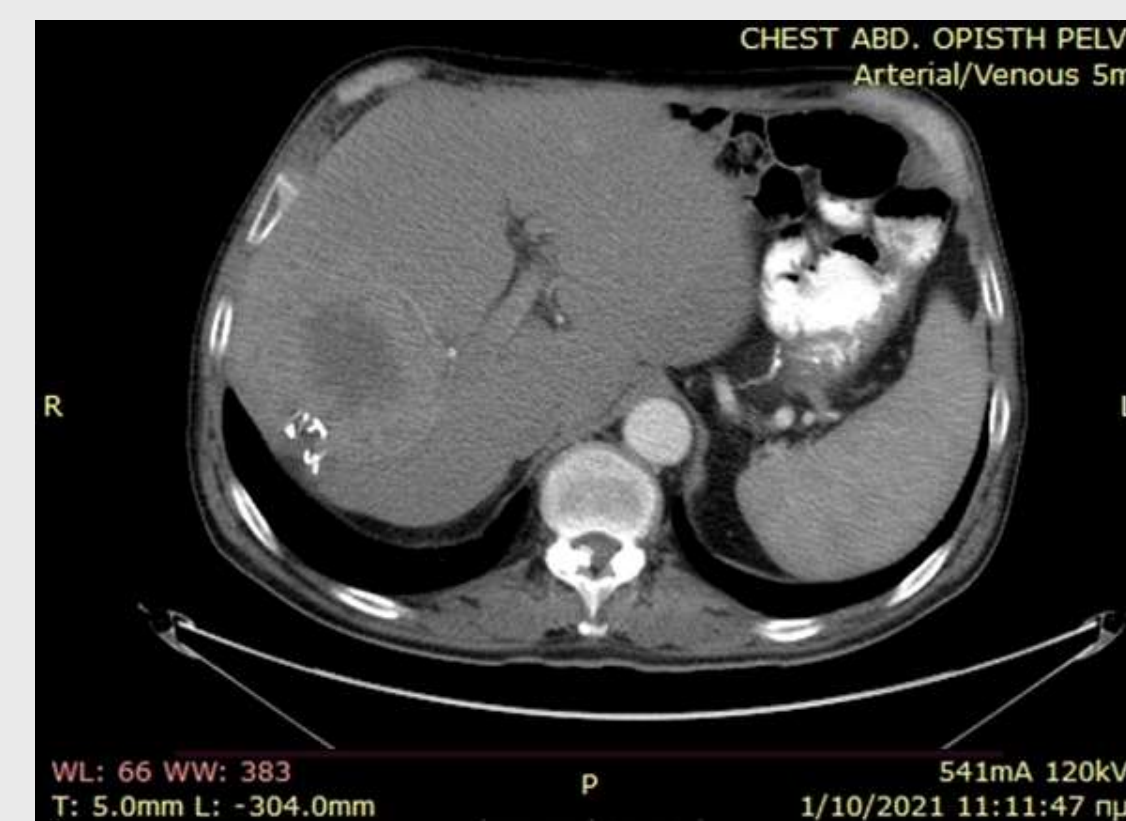
Το Enhertu® είναι ένα συζευγμένο φάρμακο, που αποτελείται από τη σύνδεση της τραστουζουμάμπης (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα HER2) με 8 μόρια δερουξετάνης (αναστολέας τοποϊσομεράσης I). Έχει λάβει ένδειξη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό HER2-θετικό καρκίνο μαστού, και πρόοδο νόσου σε 2 τουλάχιστον στοχευτικές αντι-HER2 γραμμές αγωγής. Εκτιμάται ότι η υπερέκφραση ή/και ενίσχυση του γονιδίου HER2 συμβαίνει σε περίπου 1 στους 5 γαστρικούς καρκίνους, και σε περίπου 2-5% των καρκίνων παχέος εντέρου^{1,2}. Ιδιαίτερως ενθαρρυντικά είναι τα δεδομένα στις μελέτες φάσης 2, DESTINY-Gastric02 και DESTINY-CRC01, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του Enhertu® σε προθεραπευμένους ασθενείς με HER2-θετικό γαστρικό και κολοορθικό καρκίνο αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα, σημειώθηκε υψηλό ποσοστό αντικειμενικών ανταποκρίσεων (ORR: 38% στη DESTINY-Gastric02, ORR: 45,3% στη DESTINY-CRC01) που ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο των μελετών^{3,4}.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρουσίαση 2 περιστατικών χορήγησης Enhertu® σε ασθενείς με HER2-θετικό γαστρικό και κολοορθικό καρκίνο, που αντιμετωπίζονται στο NNA. Δεν υφίσταται σύμφωνα με τη γνώση μας αντίστοιχη εμπειρία στην ελληνική επικράτεια καθώς δεν υπάρχει τρέχουσα άδεια χορήγησης από EMA για τα ανωτέρω νεοπλάσματα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ 1ΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άρρεν ασθενής, 67 ετών, έλαβε Enhertu® σε δόση 6.4mg/KgBΣ ως 5^η γραμμή θεραπείας, 2 περίπου χρόνια μετά τη διάγνωση μεταστατικού HER2-θετικού αδενοκαρκινώματος στομάχου. Μετά από 4 κύκλους θεραπείας, παρουσιάζει σημαντική κλινική βελτίωση και μείζονα ανταπόκριση στις ηπατικές (Εικόνες 1,2) και περιτοναϊκές εντοπίσεις. Κατά τον 1^ο κύκλο χορήγησης, εμφάνισε σοβαρή αιματολογική τοξικότητα (εμπύρετη ουδετεροπενία, θρομβοπενία βαθμού 3) και αιμορραγικό ασκίτη με ανάγκη υποστηρικτικής νοσηλείας. Ακολούθως έγινε μείωση κατά 20% της χορηγούμενης δόσης χωρίς περαιτέρω τοξικότητα.



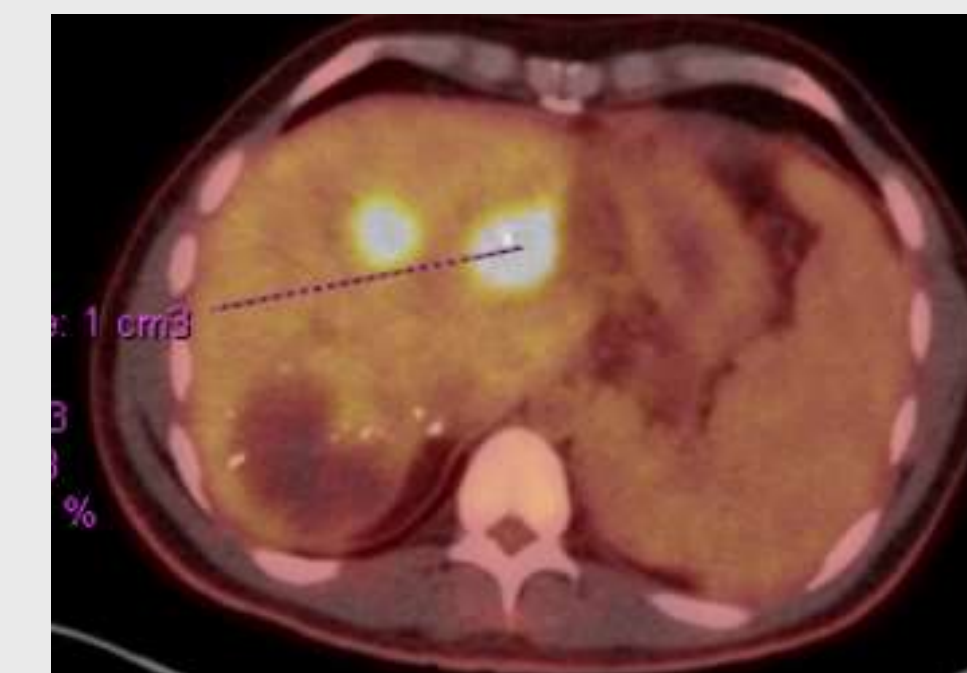
Εικόνα 1



Εικόνα 2

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ 2ΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άρρεν ασθενής, 35 ετών, 22 μήνες από τη διάγνωση μεταστατικού HER2-θετικού αδενοκαρκινώματος σιγμοειδούς (All RAS wt, BRAF wt, MSS) και αποτυχία στις καθιερωμένες θεραπείες με Fluorouracil-Oxaliplatin-Irinotecan-Cetuximab-Bevacizumab, παρουσιάζει σοβαρές επιπλοκές της εκτεταμένης ηπατικής νόσου (πυλαία υπέρταση – κίρσοι οισοφάγου). Ακολούθως ξεκινάει τη λήψη Enhertu® σε δόση 6.4mg/KgBΣ ανά 3 εβδομάδες ως 3^η γραμμή θεραπείας. Μετά από 3 κύκλους θεραπείας, παρατηρείται σημαντική κλινική βελτίωση και πτώση των καρκινικών δεικτών. Στην πρώτη επαναπεικόνιση με PET/CT μετά από 4 κύκλους θεραπείας, παρουσιάζει σχεδόν πλήρη μεταβολική ανταπόκριση στις ηπατικές και λεμφαδενικές εντοπίσεις (Εικόνες 3,4 προ θεραπείας – Εικόνες 5,6 μετά από θεραπεία). Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα άλλη πλην έμεσης βαθμού 2.



Εικόνες 3, 4



Εικόνες 5,6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η στόχευση του υποδοχέα HER2 αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση στον HER2 θετικό καρκίνο στομάχου, με την προσθήκη του trastuzumab στη χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής. Αντιθέτως, στον κολοορθικό καρκίνο δεν υπάρχουν επί του παρόντος εγκεκριμένες αντι-HER2 θεραπείες. Το συζευγμένο φάρμακο – αντίσωμα Enhertu® είναι μία υποσχόμενη αντι-HER2 θεραπεία στο HER2 θετικό γαστρικό και κολοορθικό καρκίνο, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών φάσης 2 σε ασθενείς που είχαν εξαντλήσει τις κλασικές θεραπευτικές επιλογές. Η εμπειρία μας στο NNA από τη χορήγηση Enhertu® σε 2 ασθενείς με γαστρεντερικό καρκίνο ήταν θετική, και συμβαδίζει με τα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης που καταγράφονται στις μελέτες φάσης 2. Όσον αφορά την ασφάλεια, παρατηρήθηκε κυρίως διαχειρίσιμη αιματολογική και γαστρεντερική τοξικότητα. Δεν προέκυψαν συμβάματα διάμεσης πνευμονοπάθειας / πνευμονίτιδας, που αποτελεί την πιο επικίνδυνη τοξικότητα του φαρμάκου και καταγράφεται σε ποσοστά 7-9% στις αντίστοιχες κλινικές μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το Enhertu® σε ασθενείς με HER2-θετικό γαστρεντερικό καρκίνο, που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου στις κλασικές θεραπείες, είναι αποτελεσματικό, ασφαλές και αποτελεί τη βέλτιστη θεραπευτική επιλογή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abrahao-Machado LF, et al. HER2 testing in gastric cancer: An Update. *World J Gastroenterol.* 2016;22(19):4619-4625.
2. Siena S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018 May 1;29(5):1108-1119.
3. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/primary-analysis-of-a-phase-ii-single-arm-trial-of-trastuzumab-deruxtecan-t-dxd-in-western-patients-pts-with-her2-positive-her2-unresectable>
4. Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):779-789.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Μπαξεβάνος Παναγιώτης
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών
Email: baxpan88@hotmail.com
Τηλ: 6945470147