

Νεότερα δεδομένα στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού: Ο ρόλος της νέας γενιάς ADCs (συζεύγματα αντισώματος φαρμάκου)

Ο καρκίνος του μαστού είναι παγκοσμίως ο συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες. Υπολογίζεται ότι 1 στις 8 γυναίκες θα παρουσιάσει καρκίνο του μαστού, ενώ στην Ελλάδα αναφέρονται περί τις 7.700 νέες περιπτώσεις το χρόνο. Οι θεραπευτικές εξελίξεις στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού είναι καταλυτικές και αυτό οφείλεται στην εξατομίκευση της θεραπευτικής προσέγγισης.



ΕΛΕΝΗ ΓΑΛΑΝΗ, PhD
Παθολόγος-Ογκολόγος, Β' Ογκολογική Κλινική,
Metropolitan Hospital

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 έλαβε έγκριση για τη θεραπεία του HER2 θετικού καρκίνου του μαστού το πρώτο συζευγμένο με φάρμακο μονοκλωνικό αντίσωμα, Antibody drug conjugate (ADC). Τα τελευταία χρόνια τα σύμπλοκα αυτά μόρια έχουν συγκεντρώσει το ενδιαφέρον της ογκολογικής κοινότητας λόγω των εντυπωσιακών θεραπευτικών τους αποτελεσμάτων.

Τα συζευγμένα με αντίσωμα φάρμακα έχουν ως σκοπό τη στοχευμένη χορήγηση της χημειοθεραπείας μέσα στο καρκινικό κύττα-

ρο, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα και μειώνοντας τη τοξικότητα. Θα λέγαμε ότι ο τρόπος δράσης τους θυμίζει την ιστορία του «Δούρειου Ίππου». Το καρκινικό κύτταρο αναγνωρίζει το μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο συνδέεται με μια μεμβρανική πρωτεΐνη που υπερεκφράζεται στα κακοήθη κύτταρα στόχους. Μετά τη σύνδεση, το σύμπλοκο μόριο ενδοκυτταρώνεται και ελευθερώνει το χημειοθεραπευτικό φάρμακο μέσα στο κύτταρο, προκαλώντας το θάνατό του. Μάλιστα, τα νεότερα ADCs έχουν τη δυνατότητα να αλληλοεπιδρούν και να θανατώνουν και τα παρευρισκόμενα κύτταρα (bystander effect) αυξάνοντας έτσι την αντικαρκινική τους δράση. Συγκεκριμένα, το χημειοθεραπευτικό μόριο διαχέεται στα γειτονικά κύτταρα προκαλώντας το θάνατό τους. Σήμερα, στον HER2 θετικό καρκίνο του μαστού έχουν έγκριση δύο συζευγμένα με μονοκλωνικό αντίσωμα φάρμακα, το TDM1 και το Trastuzumab deruxtecan.

Το TDM 1 είναι ένα σύμπλοκο μόριο το οποίο αποτελείται από το αντί HER2 μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab, πάνω στο οποίο είναι συνδεδεμένο το χημειοθεραπευτικό φάρμακο.

Με βάση τα αποτελέσματα από τη μελέτη EMILIA το TDM1, σήμερα έχει έγκριση για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής της HER2 θετικής μεταστατικής νόσου. Επίσης, η μελέτη KATHERINE έδειξε πως υπάρχει όφελος από την επικουρική θεραπεία με TDM1, μετά τη χειρουργική αφαίρεση όταν υπάρχει υπολειμματική νόσος μετά τη χορήγηση προεγχειρητικής θεραπείας.

Η επιστημονική κοινότητα υποδέχτηκε με μεγάλο ενθουσιασμό το νέας γενιάς συζευγμένο με φάρμακο μονοκλωνικό αντίσωμα το trastuzumab deruxtecan. Είναι ένα σύμπλοκο μόριο που αποτελείται από το γνωστό μας trastuzumab, πάνω στο οποίο είναι συνδεδεμένα 8 μόρια δεροϋξετεκάνης, που είναι αναστολέας της topoisomerase I. Το trastuzumab deruxtecan ήδη από τη μελέτη φάσης 2, τη DESTINY1 έδειξε ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη θεραπεία της μεταστατικής βαρείας προθεραπευμένης νόσου. Σύντομα, συγκρίθηκε με τη στάνταρ έως τότε δεύτερης γραμμής θεραπεία το TDM1, στη μελέτη DESTINY 3, και έδειξε εντυπωσιακό όφελος τόσο στο διάστημα ελεύθερο υποτροπής της νόσου (28.8μήνες vs 6.8μήνες, HR: 0.33) όσο και στη συ-

νολική επιβίωση. Το όφελος αφορούσε όλες τις υποομάδες των ασθενών, είτε σπλαχνική νόσο, είτε εγκεφαλικές μεταστάσεις, είτε είχαν λάβει pertuzumab.

Επίσης, η μελέτη DESTINY Breast 04 έδειξε ότι το trastuzumab deruxtecan είναι δραστικό και στις ασθενείς με μεταστατική HER2 low νόσο, δηλαδή με HER 2 (1+) η (2+) και FISH/CISH αρνητικό καρκίνο του μαστού. Συγκεκριμένα, 557 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο οι οποίες έχουν λάβει τουλάχιστον 1 γραμμή χημειοθεραπείας τυχαιοποιήθηκαν να πάρουν trastuzumab deruxtecan ή τη στάνταρ χημειοθεραπεία επιλογής του θεράποντα ιατρού. Το DFS ήταν σημαντικά καλύτερο στο σκέλος του trastuzumab deruxtecan (10,1 vs 5,4 μήνες με HR:0,51), καθώς και η συνολική επιβίωση (9,9 vs 5,4 μήνες, HR: 0,5).

Η αιματολογική τοξικότητα, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό, είναι συνήθεις παρενέργειες του φαρμάκου. Αξίζει να σημειωθεί ότι απαιτείται ενισχυμένη αντιεμετική αγωγή. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει αλωπεκία, κόπωση, κεφαλαλγία, διαταραχές των τρανσαμινασών, απώλεια βάρους και ανορεξία. «Αχιλλείο πτέρνα» του φαρμάκου αποτελεί η διάμεση πνευμονίτιδα η οποία στην τελευταία καταγραφή αναφέρεται σε ποσοστό 15% στη μελέτη DESTINY 3. Οι καρδιολογική τοξικότητα, όπως καταγράφεται με τις διαταραχές του κλάσματος εξωθήσεως, παραμένει σε χαμηλά ποσοστά της τάξεως του 3,5%. Επιπλέον, πολύ σημαντικές εξελίξεις υπάρχουν και για τη δύσκολη κατηγορία του τριπλά αρνητικού καρκίνου μαστού. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι προθεραπευμένοι ασθενείς με μεταστατική τριπλά αρνητική νόσο έχουν σημαντικό κλινικό όφελος εάν λάβουν θεραπεία με το νέο συζευγμένο φάρμακο sagituzumb govitecan. Η μελέτη φάσης III, ASCENT αξιολόγησε τη χορήγηση του sagituzumb govitecan σε ασθενείς με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο γραμμές θεραπείας. Το sagituzumb govitecan βελτίωσε σημαντικά το χρόνο ελεύθερο υποτροπής της νόσου (5,6 vs 1,7 μήνες HR: 0,41) καθώς και τη συνολική επιβίωση (12,1 vs 6,7 μήνες HR:0,48). Η αιματολογική τοξικότητα καθώς και οι παρενέργειες από

το γαστρεντερικό ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

Επίσης, η μελέτη TROPICS2 έδειξε ότι το sagituzumb govitecan μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με προθεραπευμένο ορμονοευαίσθητο HER2 αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Συγκεκριμένα, αυξάνει σημαντικά τόσο το διάστημα ελεύθερο νόσου (5,5vs 4,0 μήνες HR:0,79) όσο και τη συνολική επιβίωση (14,4 vs 11,2 μήνες, HR:0,79). Όπως αναμένετε είναι σε εξέλιξη κλινικές δοκιμές που αξιολογούν τα ADCs τόσο σε προτιμότερες γραμμές θεραπείας στον καρκίνο του μαστού, αλλά και σε άλλους συμπαγείς όγκους. Ήδη το trastuzumab deruxtecan έχει έγκριση για τη θεραπεία του HER2 θετικού προχωρημένου καρκίνου του στομάχου. Τέλος, ένας μεγάλος αριθμός νεότερων ADCs είναι υπό μελέτη. x

REFERENCES

- > Cortes J et al. N Engl J Med 2022; 386: 1143-1154
- > Modi Sh et al. N Engl J Med 2022; 387: 9-20
- > Bardia A et al. N Engl J Med 2021; 384: 1529-1541
- > Rugo H et al. JCO 2020; Vol 40; LBA 1001
- > Shitara K, et al. N Engl J Med 2020; 382: 2419-2430



Τα συζευγμένα με αντίσωμα φάρμακα έχουν ως σκοπό τη στοχευμένη χορήγηση της χημειοθεραπείας μέσα στο καρκινικό κύτταρο, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα και μειώνοντας τη τοξικότητα. Θα λέγαμε ότι ο τρόπος δράσης τους θυμίζει την ιστορία του «Δούρειου Ίππου». Το καρκινικό κύτταρο αναγνωρίζει το μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο συνδέεται με μια μεμβρανική πρωτεΐνη που υπερεκφράζεται στα κακοήγη κύτταρα στόχους.

