

že protinádorová účinnost T-DXd je silně asociována se stupněm HER-2 exprese. Ve studii DAISY byly předlžené pacientky s metastatickým karcinomem prsu rozděleny do 3 kohort podle stupně HER-2 exprese (HER-2 pozitivní, HER-2 low a HER-2 0) a léčeny T-DXd do progresu či neakceptovatelné toxicity. Četnost ORR byla v rameni HER-2 pozitivním 71 %, v rameni HER-2 low 37,5 % a v rameni HER-2 0 30 %. Těmto četnostem ORR odpovídalo i korespondující prodloužení PFS (11,1 vs. 6,7 vs. 4,2 měsíce). Zajímavým nálezem byla pozorovaná četnost ORR 30 % v rameni s tumory HER-2 0 – to může být vysvětleno přítomností HER-2 „ultra low“ subtypu v rámci tumorů HER-2 0, tj. tumorů s inkompletní a slabou pozitivitou HER-2 exprese u < 10 % nádorových buněk (18).

Základní současné poznatky stran terapeutického přístupu k HER-2 low karcinomu prsu jsou tedy založeny na těchto poznatcích:

- 1) HER-2 low karcinomy prsu postrádají onkogenní HER-2 signalizaci: z toho vyplývá neúčinnost monoklonálních protilátek (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab) a naopak účinnost protilátkových konjugátů (ADC) schopných vyvolat bystander efekt (především T-DXd).
- 2) Bystander efekt je zcela klíčovým faktorem protinádorového účinku u HER-2 low karcinomu prsu (a nejenom u karcinomu prsu) z důvodu časté intratumorózní HER-2 heterogenity (mechanismus „Trojského koně“ s eradikací okolních nádorových buněk, a to i těch bez exprese HER-2) – to je i hlavním důvodem vyšší účinnosti T-DXd oproti T-DM1, který bystander efekt nevyvolává.
- 3) Mechanismy podmiňující bystander efekt jsou především: a) štěpitelný (cleavable) linker u T-DXd vs. neštěpitelný (non-cleavable) linker u T-DM1, b) vysoká (T-DXd) vs. nízká (T-DM1) membránová permeabilita pro cytostatikum.
- 4) Vyšší poměr dávky cytostika vůči protilátce (DAR = drug to antibody ratio): 8,1 u T-DXd a 3:1 u T-DM1.
- 5) Typ cytostatika: emtansin u T-DM1 (inhibitor tvorby mikrotubulů) a deruxtecán u T-DXd (derivát exatecanu – inhibitor topoizomerázy I – 10× potentnější než SN38, tj. aktivní metabolit irinotecanu

Obr. 8. Porovnání hlavních charakteristik T-DM1 a T-DXd (23)

	Trastuzumab-emtansin (T – DM1)	Trastuzumab-deruxtecán (T – DXd)
Monoklonální protilátka	Trastuzumab	Trastuzumab
Typ protilátky	Humanizovaná IgG1	Humanizovaná IgG1
Cílový antigen	HER2	HER2
Cytostatikum (Payload)	Emtansin	Deruxtecán
Třída cytostatika	Maytansinoid – inhibitor mikrotubulů	Camptothecin – inhibitor topoizomerázy I
Membránová permeabilita pro cytostatikum	Nízká	Vysoká
Bystander efekt	Ne	Ano
Typ linkeru	Neštěpitelný (non-cleavable)	Štěpitelný (cleavable)
Struktura linkeru	Thioéterový	Tetrapeptidový
DAR (drug-to-antibody ratio) = průměrný počet konjugovaných molekul cytostatika vůči jedné protilátce	≈ 3,5:1	≈ 8:1
Poločas	≈ 4 dny	≈ 7 dnů

a vykazující větší cytotoxickou aktivitu v klonech buněk karcinomu prsu).

DESTINY – Breast04

Studie DESTINY – Breast04 byla randomizovaná, open-label studie fáze III zahrnující pacientky s HER-2 low neresekabilním nebo metastatickým karcinomem prsu, které byly předlženy jednou nebo dvěma liniemi chemoterapie pro metastatické onemocnění (nebo musely zaznamenat relaps do 6 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie) (19). Pacientky s HR+ karcinomem musely být předlženy alespoň jednou linií hormonální terapie pro metastatické onemocnění. Pacientky nesměly být předlženy anti-HER-2 terapií (nesmělo se tedy jednat o původně HER-2 pozitivní tumor se změnou na HER-2 low při relapsu). Hormonální pozitivita byla definována jako ER nebo PR ≥ 1 %. Bylo možné zařadit pacientky s léčenými a stabilními mozkovými metastázami. Naopak nebylo možné zařadit pacientky s historií neinfekční intersticiální pneumonitidy léčené kortikoidy nebo s podezřením na intersticiální plicní nemoc při zobrazovacím vyšetření v rámci screeningu. Stratifikačními faktory byl: 1) HER-2 status (centrálně stanovené IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH-), 2) 1 vs. 2 linie předchozí chemoterapie, 3) HR+ (s nebo bez CDK4/6 inhibitoru) vs. HR-. Pacientky (n = 557) byly randomizovány v poměru 2:1 k terapii trastuzumab-deruxtecánem (n = 373) 5,4 mg/kg à 3 týdny i.v. vs. k léčbě dle rozhodnutí zkušejícího (TPC = treatment of physycian choice, n = 184) – capecitabin (20,1 % paci-

entek), eribulin (51,1 %), gemcitabin (10,3 %), paclitaxel (8,2 %), nab-paclitaxel (10,3 %). Primárním cílem bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou komisí u HR+ pacientek. Klíčovými sekundárními cíli bylo PFS hodnoceno nezávislou komisí v celé populaci pacientů (HR+ i HR-), celkové přežití (OS – HR+ i všichni pacienti), ORR (celková léčebná odpověď), DOR (trvání léčebné odpovědi), bezpečnost. Explorativním cílem byla účinnost a bezpečnost u HR- pacientek.

Drtivá většina pacientek měla HR+ tumor (n = 494, 89%), zatímco pacientek s HR- tumorem bylo podstatně méně (n = 63, 11 %). V rameni HR+ (tj. hlavním hodnoceném) převažovaly tumory HER-2 IHC 1+ oproti IHC 2+ (58,3 % vs. 41,7 %). Většina pacientek měla přítomny viscerální metastázy: jaterní (74,6 %), plicní (29,6 %). Cca 5 % pacientek mělo při zařazení do studie přítomné mozkové metastázy. Pacientky byly poměrně předlžené, medián počtu předchozích linií léčby pro metastatické onemocnění byl 3, ≥ 3 předchozí linie absolvovalo celkem 67 % pacientek. Medián počtu předchozích linií chemoterapie byl 1 a hormonálních terapií 2 (pro metastatické onemocnění). 70 % pacientek bylo předlženo CDK4/6 inhibitory.

Hlavní cíl studie (PFS ve skupině HR+ tumorů) byl jednoznačně splněn dle primární analýzy z 11. 1. 2022. V rameni s T-DXd došlo téměř ke zdvojnásobení PFS a redukcí rizika progresu či úmrtí na polovinu. Medián PFS byl v rameni s T-DXd 10,1 měsíců (95% CI: 9,5–11,5) oproti rameni s TPC – mPFS 5,4 měsíce (95% CI: 4,7–7,1), hazard ratio – HR 0,51