

(95% CI: 0,4–0,64, $p < 0,001$). Podobný benefit byl zaznamenán i v celkové populaci (HR+ a HR-): mPFS 9,9 vs. 5,1 měsíce (HR 0,50, 95% CI: 0,4–0,63, $p < 0,001$). V malé skupině HR- tumorů byla také nalezena jednoznačná účinnost T-DXd oproti TPC (mPFS 8,5 vs. 2,9 měsíců, 95% CI: 1,4–5,1). V rameni s T-DXd byl mPFS 10,3 měsíců (TPC 4,8 měsíců) u pacientek s HER-2 skóre IHC 1+ a 10,1 měsíců (TPC 5,1 měsíce) s HER-2 skóre IHC 2+ (a ISH-). Benefit T-DXd byl prokázán i bez ohledu na předlécenost CDK4/6 inhibitory: u pacientek předlčených mPFS 10 vs. 5,4 měsíců a u pacientek nepředlčených mPFS 11,7 vs. 5,9 měsíců. V kohortě HR+ tumorů prokázal T-DXd i prodloužení celkového přežití (OS): 23,9 vs. 17,5 měsíců (HR 0,64, 95% CI: 0,48–0,86, $p = 0,003$). Toto bylo očekávaně potvrzeno i v celkové populaci (mOS 23,4 vs. 16,8 měsíce, HR 0,64, 95% CI: 0,49–0,84, $p = 0,001$). U HR- pacientek byl mOS v rameni s T-DXd 18,2 měsíce vs. 8,3 měsíce v rameni s TPC (HR 0,48, 95% CI: 0,24–0,95). Klinicky výrazného benefitu dosáhl T-DXd i v parametru dosažené léčebné odpovědi (ORR). V kohortě HR+ karcinomů (ale výsledky jsou prakticky totožné i u pacientek s HR- tumory) zaznamenal T-DXd četnost ORR 52,6 % oproti 16,3 % v rameni s TPC. Četnost parciálních remisí (PR) byla 49,2 % vs. 15,7 %. Dvanáct pacientek (3,6 %) v rameni s T-DXd dosáhlo kompletní remise (CR) oproti 1 pacientce v rameni s TPC (0,6 %). Kontrola nemoci (DCR = CR + PR + SD) byla výrazně vyšší v rameni s T-DXd:

88 % vs. 66,3 %, stejně tak míra klinického přínosu (tj. CR + PR trvající min. 6 měsíců): 71,2 % vs. 34,3 %.

99,5 % pacientek v rameni s T-DXd a 98,3 % pacientek v rameni s TPC se v průběhu studie setkalo alespoň s jednou nežádoucí událostí (TEAE) způsobenou danou léčbou. Závažných nežádoucích událostí (SAE) bylo mírně více v rameni s T-DXd (27,8 % vs. 25 %), ale incidence nežádoucích událostí grade ≥ 3 byla vyšší u pacientek léčených TPC (52,6 % vs. 67,4 %). 16,2 % pacientek v rameni s T-DXd vs. 8,1 % pacientek v rameni s TPC muselo ukončit studiovou léčbu z důvodu nežádoucí události a 22,6 % vs. 38,4 % z tohoto důvodu muselo dávku terapie zredukovat. Čtrnáct pacientek (3,8 %) léčených T-DXd a 5 pacientek (2,9 %) léčených TPC zemřelo v průběhu studie. V rameni s TPC nebyla žádná smrt přisouzena kauzálně studiové medikaci, zatímco v rameni s T-DXd mělo 7 úmrtí vztah k podané medikaci: pneumonitida (2 pacientky), ischemická kolitida, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace), dyspnoe, febrilní neutropenie, sepse. V rameni s T-DXd byla nejčastější nežádoucí událost nehlédě na stupeň závažnosti nevolnost, únava a alopecie. Nejčastější nežádoucí událostí grade ≥ 3 byla neutropenie, anémie a únava. Nejčastější TEAE spojenou s ukončením léčby u T-DXd byla intersticiální pneumonitida (8,2 %) vs. periferní senzorická neuropatie u TPC (2,3 %) a nejčastější TEAE spojenou se snížením dávky byla u T-DXd nevolnost a únava (4,6 %) vs. neutropenie u TPC (14 %). Klinicky významný

rozdíl ve snížení ejekční frakce levé komory nebo symptomatického srdečního selhání byl zcela zanedbatelný mezi oběma skupinami. Intersticiální pneumonitida byla diagnostikována u 45 pacientů (12,1 %) léčených T-DXd oproti jedné pacientce v rameni s TPC (0,6 %). Tedy především proaktivní přístup k diagnostice pneumonitidy způsobené T-DXd terapií je základním parametrem podpůrné terapie s diagnosticko-terapeutickým postupem prakticky identickým s léčbou pneumonitidy asociované s imunoterapií.

Shrnutí

HER-2 low karcinom prsu je název pro zcela heterogenní podskupinu karcinomů prsu, jejímž společným znakem je nízká až střední exprese HER-2 receptoru nesplňující kritéria tzv. HER-2 pozitivitu. Pro tuto skupinu je charakteristická vysoká léčebná účinnost protilátkových konjugátů schopných vyvolávat bystander efekt (ADC 3. generace, především trastuzumab-deruxtecan) oproti starším ADC bez této schopnosti (T-DM1) a monoklonálním protilátkám (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab), které vzhledem k absenci onkogenní HER-2 signalizace u HER-2 low tumorů mají účinnost téměř nulovou. Kromě HER-2 low nádorů prsu dále můžeme definovat i podtyp „HER-2 ultra low“, u kterého je též zaznamenána účinnost T-DXd. Do budoucna bude tedy jistě nutná přesnější a sjednocená patologická identifikace této podskupiny s event. zavedením senzitivnějších metod, které by byly schopny

Obr. 9. DESTINY-Breast04 (19)

