

KONJUGATI PROTITELO-ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Tanja Ovčariček, dr. med.,^{1,2} doc. dr. Erika Matos, dr.med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Konjugati protitelo-zdravilo predstavljajo pomemben napredek v sistemskem zdravljenju različnih vrst malignih bolezni in nekatere že rutinsko uporabljamo za zdravljenje raka dojk. Njihov razvoj sta omogočila napredek v tehnologiji izdelave treh ključnih komponent zdravila: monoklonsko protitelo, citotoksična učinkovina (angl. payload) in veznik (angl. linker) ter napredek v odkrivanju ključnih tumorskih tarčnih antigenov. V klinični praksi za zdravljenje raka dojk že uporabljamo tri konjugate. Trastuzumab-emtanzin (T-DM1) je konjugat druge generacije, že več let ga uporabljamo za zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk. Sacituzumab-govitekan (SG) in trastuzumab-derukstekan (T-DXd) sta konjugata tretje generacije. Sta učinkovitejša in namenjena zdravljenju različnih podtipov raka dojk in drugih rakov. Obetavni so rezultati kliničnih raziskav učinkovitosti datopotamab-derukstekana (Dato-DXd). V prispevku podrobneje predstavlja najpomembnejše značilnosti, indikacije, učinkovitost in neželene učinke konjugatov protitelo-zdravilo, ki jih že uporabljamo v rutinski klinični praksi za zdravljenje raka dojk ali pa so tik pred tem, da vanjo vstopijo.

Uvod

Konjugati protitelo-zdravilo, kratko konjugati (angl. Antibody Drug Conjugates; ADCs) so posebna, nova skupina zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje različnih malignih bolezni. Imajo kompleksno strukturo. Monoklonsko protitelo je preko veznika (angl. linker) povezano s citotoksično učinkovino (angl. payload). Ideja za razvoj takšnih zdravil se je pojavila že pred mnogimi leti. Že leta 1940 so razmišljali o konceptu ciljane dostave citotoksične učinkovine do tumorskih celic, kar bi omogočilo optimalno učinkovitost na želenem mestu in hkrati zmanjšalo neželene učinke. Vendar je trajalo kar nekaj let, da je tehnološki napredek omogočil izdelavo in povezavo komponent zdravila ter prepoznavanje ključnih tumorskih tarčnih antigenov. Prvi konjugat na področju onkologije je bil odobren za rutinsko klinično uporabo leta 2000.

Na področju raka dojk v rutinski praksi trenutno uporabljamo tri konjugate. Trastuzumab emtanzin (T-DM1) je konjugat druge generacije, v uporabi od leta 2013. Je prvi konjugat, ki je bil odobren za zdravljenje solidnih rakov. Sacituzumab govitekan (SG) in trastuzumab derukstekan (T-DXd) sta konjugata tretje generacije, ki ju v primerjavi s T-DM1 odlikuje večja učinkovitost ter širša uporabnost, to je uporabnost pri več podtipih raka dojk.

Glede na impresivne rezultate raziskave faze 3 TROPION-Breast01 v kratkem na področju zdravljenja raka dojk pričakujemo odobritev četrtega konjugata, datopotamab-derukstekana (Dato-DXd).

Konjugati, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka dojk, so usmerjeni na dve tumorski tarči: receptor HER2 ali receptor TROP-2. Citotoksična učinkovina (angl. payload) je citostatik iz skupine zaviralcev topoizomerase I (derukstekan ali govitekan) ali zaviralcev mikrotubulov (emtanzin). Značilnosti posameznih konjugatov, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka dojk, so predstavljene v Tabeli 1.

Konjugati, usmerjeni na protein HER2

Antigen, na katerega sta usmerjeni zdravili T-DM1 in T-DXd, je receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2, protein HER2. Protein HER2 je že dobri dve desetletji poznana in pomembna tarča za zdravljenje raka dojk. Pri obeh konjugatih je monoklonsko protitelo trastuzumab, citotoksični učinkovini in veznika pa se razlikujejo. Za obe zdravili je značilen podoben delež pojavljanja kardiomiopatij kot za trastuzumab, to je 2-3 %.

Trastuzumab-emtanzin (T-DM)

T-DM1 je konjugat trastuzumaba in emtanzina, zaviralca mikrotubulov. Je konjugat druge generacije z veznikom, ki je encimsko necepljiv, kar zdravilo daje stabilnost v plazmi. Ker celična membrana za emtanzin ni prepustna, zdravilo nima uničujočega učinka na sosednje celice (*angl. bystander effect*). Zdravilo je odobreno za zdravljenje HER2- pozitivnega (HER2+) raka dojk, in sicer kot dopolnilno zdravljenje pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk, pri katerih s predoperativnim sistemskim zdravljenjem nismo dosegli popolne patološke remisije (*angl. pathologic complete response; pCR*), ter v drugi ali kasnejši liniji zdravljenja razsejanega raka dojk. Registracijske klinične raziskave so prikazane v Tabeli 2.

Najpogostejša neželena učinka sta trombocitopenija in porast transaminaz, med zdravljenjem pa je treba spremljati srčno funkcijo. Možne so tudi resnejše okvare jeter, kot je nodularna regenerativna hiperplazija s portalno hipertenzijo. Primeri intersticijskega pnevmonitisa so redki (Tabela 3).

Trastuzumab-derukstekan (T-DXd)

Je konjugat trastuzumaba in deruksetekana, derivata eksatekana, ki je po mehanizmu delovanja zaviralec topoizomerase I. Zanj je značilno, da je skoraj 10-krat bolj potenten od aktivnega metabolita irinotekana (SN38), pa tudi razmerje zdravilo/protitelo je precej višje v primerjavi s T-DM1. Poleg zelo potentne citotoksične učinkovine T-DXd odlikuje poseben veznik, ki je stabilen v plazmi, vendar encimsko cepljiv. To zagotavlja stabilnost zdravila v krvnem obtoku in visoko koncentracijo zdravila na mestu tumorja oziroma zasevkov. Po vstopu v tumorsko celico sledi encimska razgradnja veznika in sprostitvev citotoksične učinkovine. Ker je celična membrana za derukstekan prepustna, lahko prehaja tudi v sosednje celice, ima uničujoč učinek na sosednje celice. Tako si razlagamo učinkovitost T-DXd tudi pri raku dojke z nizkim izražanjem proteina HER2 (angl. HER-2 low). Gre za posebno skupino raka dojke, ki smo ga do prihoda T-DXd uvrščali v podtip HER2-negativnega raka dojke. Zanj je značilna nižja izraženost proteina HER2, imunohistokemično ocenjeno izražanje 1+ ali 2+ ter odsotnost pomnoženosti gena za protein HER2, izraženo kot negativen rezultat pri *in situ* hibridizaciji, kot je to značilno za HER2-pozitivni rak dojke.

Zdravilo T-DXd je odobreno za zdravljenje razsejanega HER2-pozitivnega raka dojke, ki napreduje po vsaj eni predhodni liniji zdravljenja z zdravili anti-HER2 ter za zdravljenje raka dojke z nizko izraženostjo proteina HER2 po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo ali zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6.

Poleg nevtropenije in višjega emetogenega potenciala (srednja do visoko emetogena skupina) je najbolj specifičen neželeni učinek T-DXd intersticijski pnevmonitis. V začetnih kliničnih raziskavah so opisovali pojavnost pri do 15 % zdravljenih. Ker gre za življenje ogrožajoči neželeni učinek in so začetni znaki neznačilni, je pomembno proaktivno prepoznavanje in čim prejšnje ustrezno zdravljenje (Tabela 3).

Konjugati, usmerjeni na protein Trop-2

Trofoblastni celični površinski antigen 2 (*angl.* trophoblast cell-surface antigen 2-Trop-2) je transmembranski glikoprotein, katerega izraženost na zdravih celicah je nizka, na tumorskih celicah pa je pogosto prekomerno izražen. Celice raka dojke ga izražajo v okoli 80 %. Prvi konjugat iz te skupine je sacituzumab-govitekan.

Sacituzumab-govitekan

Citotoksična učinkovina pri sacituzumab-govitekanu je metabolit irinotekana (SN 38), po mehanizmu delovanja zavira topoisomerozo I. Tudi to zdravilo, podobno kot T-DXd, odlikuje visoko razmerje zdravilo-protitelo in uničujoč učinek na sosednje celice. Zdravilo je odobreno za zdravljenje razsejanega, trojno negativnega raka dojke kot tretja ali višja linija sistemskega zdravljenja, po napredovanju bolezni na vsaj eno linijo zdravljenja razsejane bolezni. Zdravilo ima dokazano učinkovitost in je odobreno tudi za zdravljenje razsejanega, hormonsko odvisnega HER2-negativnega (HR+/HER2-) raka dojke po izčrpanem hormonskem zdravljenju oziroma po vsaj dveh linijah sistemskega zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki so nevtropenija, alopecija in driska, ki je za to zdravilo specifičen neželeni učinek (Tabela 3). Bolniki, ki so homozigoti za alel UGT1A1*28, imajo večjo verjetnost za razvoj hude nevtropenije, vendar pa farmakogenomska diagnostika pred uvedbo zdravljenja s sacituzumab-govitekanom ni zahtevana.

Datopotamab-derukstekan (Dato-DXd)

Citotoksična učinkovina pri tem konjugatu je derukstekan. Za zdravilo je tako kot za T-DXd značilen uničujoč učinek na sosednje celice. Na Evropskem onkološkem kongresu (ESMO Congress 2023) in kasneje na simpoziju v San Antoniu v ZDA (San Antonio Breast Cancer Symposium 2023) so bili predstavljeni rezultati raziskave faze III TROPION-Breast01, v katero so bili vključeni že predhodno zdravljeni bolniki z razsejanim, HR+/HER2- rakom dojke. Bolnice, zdravljene z Dato-DXd, so imele pomembno daljši čas do napredovanja bolezni v primerjavi s skupino, ki je prejela kemoterapijo po izboru zdravnika. Najpomembnejša neželena učinka zdravila sta nevtropenija in stomatitis. V teku je že raziskava TROPION-Breast02, prav tako raziskava faze III, ki preučuje učinkovitost Dato-DXd v prvi liniji zdravljenja razsejanega trojno negativnega raka dojke, pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk.

Prihodnost v razvoju konjugatov protitelo-zdravilo na področju raka dojk

Konjugati so v zdravljenju raka dojk dokazali impresivne rezultate. Zavzemajo vse pomembnejše mesto v zdravljenju te bolezni in njihova uporaba se pomika v vse zgodnejše linije zdravljenja. Za nekatere že potekajo raziskave, ki preučujejo učinkovitost pri zgodnjem raku dojk. Odprta pa ostajajo številna vprašanja. Eno od ključnih odprtih vprašanj pri zdravljenju razsejane bolezni je optimalna umestitev in sosledje zdravljenja z različnimi konjugati. Na zadnjem simpoziju v San Antoniu so izpostavili pomen razvoja rezistence na konjugate. Zaradi možnega razvoja navzkrižne rezistence med različnimi konjugati se ob progresu bolezni na zdravljenju z enim konjugatom zastavlja vprašanje smiselnosti uvedbe drugega konjugata. Zato je toliko bolj pomembno vprašanje optimalnega izbora in sosledja uporabe konjugatov. V teku so raziskave, ki preučujejo učinkovitost kombiniranega zdravljenja, to je zdravljenja s konjugati v kombinaciji z drugimi vrstami sistemskega zdravljenja (male molekule, zaviralci imunskih nadzornih točk). V razvoju so že številni novi konjugati, sestavljeni iz monoklonskih protiteles, usmerjenih proti drugim tumorskim tarčam (B7-H3, B7-H4, CD166, HER3, LIV1, Nektin-4, ROR1 in ROR2).

Zaključek

Konjugati postajajo v zdravljenju raka dojk vse pomembnejša skupina zdravil. Čeprav je glede na mehanizem delovanja konjugatov pričakovana toksičnost nizka, je zdravljenje povezano z nekaterimi specifičnimi, lahko tudi življenje ogrožajočimi neželenimi učinki. Zato je zelo pomembno, da jih poznamo, da do njihovega prepoznavanja pristopamo proaktivno in jih ob pojavu začnemo čim prej zdraviti. V razvoju so novi, morda še učinkovitejši konjugati, v preskušanju pa tudi kombinacije konjugatov z drugimi protitumorskimi zdravili. Sodobne tehnološke možnosti so usmerjene v razvoj novih veznikov, vključitev drugih, še potentnejših citotoksičnih učinkovin, in v prepoznavanje novih tumorskih tarč.

Tabela 1. Značilnosti konjugatov protitelo-zdravilo za zdravljenje raka dojk

Konjugat protitelo-zdravilo	Antigen (tarča)	Monoklonsko protitelo	Citotoksična učinkovina	Veznik	Razmerje zdravilo-protitelo
T-DM1	HER2	trastuzumab	emtanzin	necepljiv	3,5
T-DXd	HER2	trastuzumab	derukstekan	cepljiv	8
SG	TROP-2	sacituzumab	govitekan	cepljiv	7,6
Dato-DXd	TROP-2	datopotamab	derukstekan	cepljiv	4

Tabela 2. Registracijske raziskave faze III s konjugati protitelo-zdravilo na področju raka dojk

Konjugat protitelo-zdravilo	Raziskava (faza raziskave)	Linija zdravljenja	Zdravljenje	Učinkovitost
HER2+ rak dojk				
T-DM1	KATHERINE (III)	Dopolnilno zdravljenje	T-DM1 vs. trastuzumab	7-letni IDFS: 80,3 % vs. 67,8 %; SZ 7-letni OS: 88 % vs. 83%; SZ
T-DM1	EMILIA (III)	2. linija, M1	T-DM1 vs. lapatinib+kapecitabin	PFS: 9,6 vs. 6,4 mes; SZ OS: 29,9 vs. 25,9 mes; SZ
T-DXd	DESTINY-Breast03 (III)	2. linija, M1	T-DXd vs. T-DM1	PFS: 28,8 vs. 6,8 mes; SZ OS: NP
T-DXd	DESTINY-Breast02 (III)	3. linija, M1	T-DXd vs. KT po izboru zdravnika	PFS: 17,8 vs. 6,9 mes; SZ OS: 39,2 vs. 26,5 mes; SZ
Trojno negativni rak dojk				
SG	ASCENT (III)	2. ali 3. linija, M1	SG vs. KT po izboru zdravnika	PFS: 5,6 vs. 1,7 mes; SZ OS: 12,1 vs. 6,7 mes; SZ

Rak dojk z nizko izraženostjo proteina HER2				
T-DXd	DESTINY-Breast04 (III)	2. ali 3. linija, M1	T-DXd vs. KT po izboru zdravnika	PFS: 9,9 vs. 5,1 mes; SZ OS: 23,4 vs. 16,8 mes; SZ
HR+/HER2- RD				
SG	TROPICS-02 (III)	3. ali višja linija, M1	SG vs. KT po izboru zdravnika	PFS: 5,5 vs. 4,0 mes; SZ OS: 14,4 vs. 11,2 mes; SZ

RD: rak dojk; IDFS: preživetje brez ponovitve invazivne bolezni (angl. invasive disease-free survival); SZ: statistično značilno; SNZ: statistično neznailno; OS: celotno preživetje (angl. overall survival); NP: nezreli podatki; M1: razsejana bolezen; PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (angl. progression-free survival); KT: kemoterapija; TNRD: trojno negativni rak dojk; HR+/HER2- rak dojk: hormonsko odvisen, HER2-negativni rak dojk; HER2+ RD: HER2-pozitivni rak dojk, T-DM1: trastuzumab-emtanzin, T-DXd: trastuzumab-derukstekan, SG: sacituzumab-govitekan

Tabela 3. Neželeni učinki konjugatov protitelo-zdravilo za zdravljenje raka dojk

Neželeni učinek	T-DM1 Pogostost (%)	T-DXd Pogostost (%)	SG Pogostost (%)
Nevtropenija	2,4	20	26
Trombocitopenija	14,3	4,3	14
Anemija	3,8	8,6	11
Utrudljivost	2,4	6	9
Pnevmonitis	–	15,5 (G3: 3,1)	–
Padec LVEF	2	1,6	–
Porast transaminaz	15	–	–
Slabost	–	7,6	6

T-DM1: trastuzumab-emtanzin; T-DXd: trastuzumab-derukstekan; SG: sacituzumab- govitekan; LVEF: iztisni delež iz levega prekata; G: gradus

Literatura

1. Schlam I, Moges R, Morganti S, Tolane SM, Tarantino P. Next-generation antibody-drug conjugates for breast cancer: Moving beyond HER2 and TROP2. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2023 Oct 1;190:104090–0.
2. Grinda T, El Rassy E, Pistilli B. Antibody–Drug Conjugate Revolution in Breast Cancer: The Road Ahead. *Current Treatment Options in Oncology*. 2023 Mar 25;24(5):442–65.
3. 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.Corti C, Giugliano F, Nicolò E, Tarantino P, Criscitiello C, Curigliano G. HER2-Low Breast Cancer: a New Subtype? *Current Treatment Options in Oncology*. 2023 May 24(5):468-78.
4. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1423-1433.
5. Bardia A, Jhaveri K, Im SA, et al: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial. *Annals of Oncology* 2023; 34(2):S1264-S1265.,1.Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan SM, Tolane SM. Optimizing the safety of antibody–drug conjugates for patients with solid tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023 Jun 9;20(8):558–76.
6. Nguyen TD, Bordeau BM, Balthasar JP. Mechanisms of ADC Toxicity and Strategies to Increase ADC Tolerability. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 24;15(3):713–3.
7. Cobert AM, Helms C, Larck C, Moore DC. Risk of hepatotoxicity with trastuzumab emtansine in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf*. 2020 Apr 21;11:2042098620915058.