

Πρώτη έγκριση στοχεύουσας θεραπείας για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού με χαμηλή έκφραση HER2

Η υπερέκφραση του υποδοχέα HER2 παρατηρείται σε περίπου 15% των ασθενών με καρκίνο μαστού. Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί στοχεύουσες θεραπείες έναντι του υποδοχέα αυτού που έχουν μεταβάλλει ριζικά την φυσική ιστορία της νόσου και έχουν αυξήσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών. Και μεταξύ των υπολοίπων ασθενών όμως, σε ποσοστό περίπου 60%, διαπιστώνονται χαμηλά επίπεδα έκφρασης του HER2 αποτελώντας έναν δυνητικό θεραπευτικό στόχο για μεγάλη μερίδα ασθενών με καρκίνο μαστού. Ωστόσο, οι θεραπευτικές επιλογές που στοχεύουν τον συγκεκριμένο υποδοχέα είχαν αποδειχθεί ως τώρα μη αποτελεσματικές στις περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από χαμηλή έκφραση του HER2 (“HER2-low” cancers).

Οι πρόσφατες επιστημονικές εξελίξεις όμως έρχονται να ανατρέψουν τα ως τώρα δεδομένα. Όπως αναφέρουν οι Καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Μιχάλης Λιόντος** (Επίκουρος Καθηγητής Θεραπευτικής – Ογκολογίας), **Φλώρα Ζαγουρή** (Καθηγήτρια Θεραπευτικής - Ογκολογίας), **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου** (Καθηγήτρια Θεραπευτικής-Επιδημιολογίας-Προληπτικής Ιατρικής) και **Θάνος Δημόπουλος** (Καθηγητής Θεραπευτικής – Αιματολογίας – Ογκολογίας και Πρύτανης ΕΚΠΑ) μια νέα στοχεύουσα θεραπεία, το συζευγμένο με χημειοθεραπευτικό φάρμακο αντίσωμα έναντι του HER2, η τραστουζουμάμπη ντερουξτεκάνη, έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων για την θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και χαμηλά επίπεδα έκφρασης του HER2 υποδοχέα. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσης III του φαρμάκου DESTINY-Breast-04 που διεξάχθηκε και στη Θεραπευτική Κλινική του νοσοκομείου Αλεξάνδρα και ανακοινώθηκε τον Ιούνιο στο συνέδριο ASCO 2022. Η μελέτη δημοσιεύθηκε παράλληλα, με τη συμμετοχή της Κας Ζαγουρή μεταξύ των κύριων ερευνητών, στο περιοδικό *New England Journal of Medicine*.

Στη συγκεκριμένη μελέτη συμπεριελήφθησαν 550 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού χαρακτηριζόμενο από χαμηλή έκφραση του HER2 υποδοχέα που είχαν λάβει προηγουμένως ένα ή δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα. Πιο συγκεκριμένα, η χαμηλή έκφραση του HER2 υποδοχέα ορίστηκε στην ανοσοϊστοχημική ανάλυση ως βαθμός 1+ ή ως βαθμός 2+ σε συνδυασμό με αρνητικό αποτέλεσμα στην εξέταση FISH (fluorescence in-situ hybridization). Οι παραπάνω ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν είτε την τραστουζουμάμπη ντερουξτεκάνη είτε τη χημειοθεραπεία που όριζε ο θεράπων ιατρός. Στο σύνολο των ασθενών, η τραστουζουμάμπη ντερουξτεκάνη σχεδόν διπλασίασε το χρόνο ως την υποτροπή της νόσου που ήταν 9.9 μήνες για αυτούς που έλαβαν το φάρμακο και 5.1 μήνες για αυτούς που έλαβαν χημειοθεραπεία. Επίσης, αύξησε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό το διάστημα της συνολικής επιβίωσης. Το όφελος από τη χορήγηση τραστουζουμάμπης ντερουξτεκάνης παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την έκφραση των ορμονικών υποδοχέων που είχαν οι ασθενείς.

Ο σχεδιασμός της συγκεκριμένης στοχεύουσας θεραπείας έχει συμβάλλει αποφασιστικά στην αποτελεσματικότητα που αποδεικνύει τόσο σε ασθενείς με υπερέκφραση του HER2, όσο και σε εκείνους με χαμηλά επίπεδα έκφρασης. Η τραστουζουμάμπη ντερουξτεκάνη ανήκει σε μια νέα κατηγορία φαρμάκων όπου το αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα HER2 είναι συζευγμένο με μόρια χημειοθεραπευτικού φαρμάκου. Με τον τρόπο αυτό όχι μόνο αναστέλλεται η λειτουργία του υποδοχέα HER2 στα καρκινικά κύτταρα και σταματά ο πολλαπλασιασμός τους, αλλά

επιπλέον η απελευθέρωση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου επάγει τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων.

Η ταχεία αποδοχή των επιστημονικών δεδομένων από τις ρυθμιστικές αρχές και η έγκριση από τον FDA της τρασουζουμάμπης ντερουξετεκάνης για τους ασθενείς μεταστατικό καρκίνο μαστού και χαμηλή έκφραση του HER2 υποδοχέα αντανάκλα την ανάγκη για εισαγωγή στην κλινική πρακτική μιας ιδιαίτερα υποσχόμενης θεραπευτικής προσέγγισης. Για πρώτη φορά επομένως θα υπάρχει διαθέσιμη στοχεύουσα θεραπεία για την πολυάριθμη αυτή ομάδα ασθενών με HER2-low καρκίνο μαστού και αναμένεται σύντομα το φάρμακο να λάβει έγκριση και στην Ευρώπη.