

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΛΗΡΟΥΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ TRASTUZUMAB DERUXTECAN (ENHERTU®) ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ HER2+ ΟΡΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΣΕ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πλιάκου Ε., Μπαξεβάνος Π., Φλώρος Θ.
Ε' Παθολογική- Ογκολογική Κλινική, Metropolitan General Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το ορώδες καρκίνωμα του ενδομητρίου είναι ένας σχετικά σπάνιος (5%) αλλά επιθετικός ιστολογικός υπότυπος που διαγιγνώσκεται κυρίως σε προχωρημένο στάδιο και εμφανίζει πτωχή πρόγνωση. Η υστερεκτομή και η επακόλουθη επικουρική χημειοθεραπεία αποτελούν τη βασική θεραπευτική αντιμετώπιση στην πρώιμη νόσο. Η απομακρυσμένη υποτροπή, ωστόσο, είναι πολύ συχνή. Περίπου το 1/3 των ασθενών μπορεί να υπερεκφράζει τον υποδοχέα cERBB2 (HER2/neu). Η στόχευσή του δεν αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία. Πρόσφατες συγκεντρωτικές μελέτες (basket trials) εντούτοις έχουν ανακοινώσει σημαντικές ανταποκρίσεις στη χορήγηση του συζευγμένου αντισώματος trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) σε πληθώρα νεοπλασιών με υπερέκφραση του υποδοχέα cERBB2.

Σκοπός: Η παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού με ορώδες καρκίνωμα ενδομητρίου και υπερέκφραση του υποδοχέα HER2 μετά από αποτυχία 3 προηγούμενων γραμμών θεραπειών. Παρουσίαση περιστατικού: Πρόκειται για ασθενή 67 ετών με διάγνωση ορώδους καρκινώματος του ενδομητρίου που υποβλήθηκε σε ολική υστερεκτομή το 2019 (παθολογοανατομικό στάδιο ΙΙΙC). Ακολούθησε επικουρική θεραπεία με Carboplatin-Paclitaxel για 6 κύκλους. Το 2022 η ασθενής παρουσίασε υποτροπή της νόσου με πνευμονικές και λεμφαδενικές εντοπίσεις. Έλαβε κατά σειρά την ανωτέρω ΧΜΘ και συνδυασμό Lenvatinib-Pembrolizumab χωρίς ανταπόκριση. Ζητήθηκε στο σημείο αυτό ΙHC μελέτη έκφρασης cERBB2 η οποία ήταν θετική (3+). Το Φεβρουάριο 2023 χορήγησε 3ης γραμμής θεραπεία με Carboplatin/Gemcitabine και διπλής anti-HER2 αγωγής (trastuzumab-pertuzumab, μελέτη TAPUR) χωρίς επίσης ανταπόκριση. Τον Ιούνιο 2023 απευθύνεται στην κλινική μας με παρουσία πνευμονικών-περιτοναικών-ηπατικών-οστικών-λεμφαδενικών μεταστάσεων. Χορήγηση trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) συμφώνως των αποτελεσμάτων της μελέτης DESTINY-rantumor02. Ταχεία συμπτωματική βελτίωση, πλήρης απεικονιστική και μεταβολική ύφεση σε ακόλουθες απεικονίσεις με PET/CT. Απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών \geq grade 1.

Συμπεράσματα: Το trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), θα πρέπει να εξετάζεται ως θεραπευτική επιλογή στον προχωρημένο ορώδη καρκίνο του ενδομητρίου με υπερέκφραση του υποδοχέα cERBB2 και πιθανώς να αποτελέσει μια νέα "tumor agnostic" αγωγή στο προσεχές μέλλον.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ορώδες καρκίνωμα είναι ένας επιθετικός ιστολογικός υπότυπος του καρκίνου του ενδομητρίου. Είναι σχετικά σπάνιος και αντιπροσωπεύει περίπου το 5% των κακοηθειών του οργάνου. Παρ' όλα αυτά, προκαλεί έως και 40% του συνόλου των θανάτων από καρκίνο του ενδομητρίου. Το ορώδες καρκίνωμα χαρακτηρίζεται συνήθως από υψηλού βαθμού ιστολογία, προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση και κακή πρόγνωση. Στα πρώιμα στάδια έχει ένδειξη η χειρουργική εξαίρεση του όγκου, η οποία ακολουθείται από επικουρική χημειοθεραπεία. Ωστόσο, ακόμη και με επιθετική θεραπεία, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών θα εμφανίσουν υποτροπή και εξέλιξη της νόσου σε σύντομο χρονικό διάστημα. Έχει βρεθεί ότι περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με διάγνωση ορώδους καρκινώματος μπορεί να υπερεκφράζει την πρωτεΐνη HER2/neu [αποτελεσμα 2+ ή 3+ στην ανοσοϊστοχημεία (IHC)] ή/και να εμφανίζει ενίσχυση του γονιδίου c-erbB2 [Fluorescent In Situ Hybridization (FISH)], κάτι το οποίο δύναται να προσφέρει νέες θεραπευτικές επιλογές. Συγκεκριμένα, η χρήση στοχευμένων παραγόντων anti- HER2/neu, και δη του trastuzumab deruxtecan (T-DXd), έχει παρουσιάσει σημαντικές ανταποκρίσεις σε κλινικό και προκλινικό επίπεδο σε πληθώρα νεοπλασιών, μεταξύ των οποίων και στο γυναικολογικό καρκίνο. Το trastuzumab deruxtecan (T-DXd) είναι ένα καινοτόμο αντισώμα (ADC), συζευγμένο με έναν αναστολέα τοποϊσομεράσης I που ασκεί τη δράση του έναντι του HER2. Η κλινική του χρησιμότητα επιβεβαιώνεται από τη δημοσίευση των πρώιμων αποτελεσμάτων μιας φάσης II μελέτης (DESTINY-PanTumor02) η οποία περιλαμβάνει ασθενείς με διάφορους, προθεραπευμένους τύπους καρκίνου με κοινό χαρακτηριστικό την υπερέκφραση του HER2.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρουσίαση ενός ενδιαφέροντος περιστατικού με ορώδες καρκίνωμα ενδομητρίου και υπερέκφραση του υποδοχέα HER2. Η ασθενής έλαβε trastuzumab deruxtecan (T-DXd) και εμφάνισε πλήρη ανταπόκριση μετά από αποτυχία πολλαπλών προηγούμενων γραμμών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένου και της διπλής anti-HER2 αγωγής με το συνδυασμό trastuzumab και pertuzumab. Η επιλογή της θεραπείας αρχικά βασίστηκε στην υπάρχουσα μικρή βιβλιογραφία [κυρίως κλινικά (case reports) και προκλινικά δεδομένα] και τα πρώιμα αποτελέσματα basket μελέτης DESTINY-PanTumor02 κατά την οποία το trastuzumab deruxtecan δοκιμάζεται σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου με υπερέκφραση HER2, ανθεκτικών στις καθιερωμένες θεραπείες. Η ασθενής έδωσε πλήρη και ενυπόγραφη συγκατάθεση για τη δημοσίευση του περιστατικού και των φωτογραφιών.

Εικόνα 1. (Α) Η ασθενής προσήλθε στην κλινική μας με πρόοδο της νόσου της, έχοντας λάβει ήδη πολλαπλές γραμμές θεραπείας. Στο PET/CT που προσκομίζει αναδεικνύονται πολυάριθμες εστίες με αυξημένη πρόσληψη. **(Β)** Πλήρης ύφεση της νόσου μετά από χορήγηση trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), η οποία διατηρείται έως και σήμερα, 10 περίπου μήνες μετά την έναρξη. Η ασθενής αναφέρει βελτίωση της συμπτωματολογίας και της συνολικής ποιότητας ζωής της. Η κλινική ανταπόκριση της νόσου επιβεβαιώθηκε και στην πρώτη επανασταδιοποίηση με PET/CT όπου, όπως φαίνεται και στην εικόνα, υπάρχει πλήρης απεικονιστική και μεταβολική ύφεση.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Η ασθενής είναι μια 67 ετών γυναίκα με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό και αρχική διάγνωση ορώδους καρκινώματος του ενδομητρίου, για το οποίο υποβλήθηκε σε ολική υστερεκτομή μεθ' εξαρτημάτων το 2019 (παθολογοανατομικό στάδιο ΙΙΙC). Ακολούθησε επικουρική θεραπεία με Carboplatin-Paclitaxel για 6 κύκλους την οποία η ασθενής ανέχθηκε καλώς. Κατόπιν η ασθενής ετέθη σε τακτική παρακολούθηση έως το 2022, όπου παρουσίασε υποτροπή της νόσου με πνευμονικές και λεμφαδενικές εντοπίσεις. Στο σημείο αυτό, έλαβε θεραπεία 1^{ης} γραμμής με Carboplatin-Paclitaxel χωρίς ανταπόκριση και κατόπιν το συνδυασμό Lenvatinib-Pembrolizumab, συμφώνως κατευθυντήριων οδηγιών. Λόγω προϋούσης νόσου, ζητήθηκε ανοσοϊστοχημική (IHC) μελέτη για αξιολόγηση της έκφρασης του cERBB2 η οποία ήταν θετική (3+). Το Φεβρουάριο 2023 έγινε χορήγηση 3ης γραμμής θεραπείας με Carboplatin/Gemcitabine και διπλής anti-HER2 αγωγής (trastuzumab-pertuzumab, συμφώνως της μελέτης TAPUR) χωρίς ανταπόκριση.

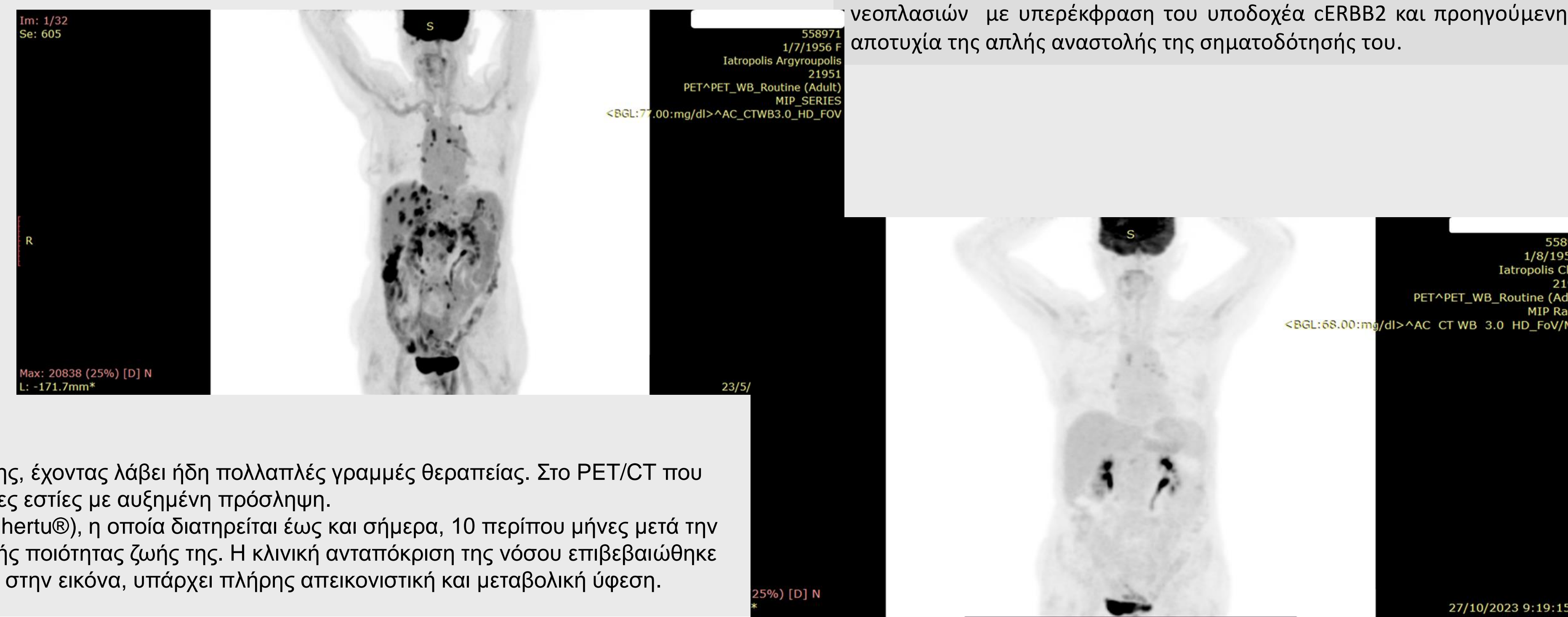
Τον Ιούνιο 2023 η ασθενής απευθύνεται στην κλινική μας με επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας και των καρκινικών δεικτών. Συγκεκριμένα παρουσίαζε διάχυτες πνευμονικές, περιτοναικές, ηπατικές, οστικές και λεμφαδενικές εντοπίσεις (εικόνα 1Α). Μετά από διεξοδική συζήτηση με την ασθενή, αποφασίστηκε η έναρξη χορήγησης trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) συμφώνως πρόσφατα ανακοινωμένων στο ASCO 2023 αποτελεσμάτων της μελέτης DESTINY-rantumor02. Μετά από δύο κύκλους θεραπείας, η ασθενής εμφάνισε πλήρη κλινική ύφεση και πτώση των τιμών των νεοπλασματικών δεικτών καθώς και πλήρη απεικονιστική και μεταβολική ύφεση στην 1^η επανασταδιοποίηση με PET/CT (εικόνα 1Β). Τέλος, η ασθενής εμφανίζει άριστη ανοχή στη θεραπεία και απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών \geq βαθμού 1 ενώ αναφέρει παράλληλα και συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής της.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το υποτροπιάζον ορώδες καρκίνωμα του ενδομητρίου αποτελεί μία πρόκληση καθώς πολύ συχνά δεν ανταποκρίνεται στις χορηγούμενες, εγκεκριμένες θεραπείες ή το διάστημα ανταπόκρισης είναι βραχύ. Πρόσφατοι βιοδείκτες είναι η παρουσία μικροδορυφορικής ασάθειας και η υπερέκφραση του HER2. Ο τελευταίος, φαίνεται να συνδέεται με πτωχή πρόγνωση. Υπάρχουν κλινικές δοκιμές που συνδυάζουν την κλασσική χημειοθεραπεία με anti-HER2 παράγοντες, με κυριότερο το trastuzumab, μόνο του ή σε συνδυασμό με pertuzumab. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του NCCN, το trastuzumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (Carboplatin-Paclitaxel) είναι η προτεινόμενη θεραπεία για τον προχωρημένο/υποτροπιάζοντα καρκίνο ενδομητρίου με υπερέκφραση του HER2. Παρότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα για αύξηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) και της συνολικής επιβίωσης (OS) στο προχωρημένο, υποτροπιάζον ή μεταστατικό ορώδες καρκίνωμα ενδομητρίου με υπερέκφραση του HER2 με τη χρήση του trastuzumab, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών αναπτύσσει αντίσταση ή δεν ανταποκρίνεται (όπως στην περίπτωση της ασθενούς μας).

Η αντίσταση στο trastuzumab έχει αποδοθεί σε πολλούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της αποβολής του υποδοχέα HER2 στην κυκλοφορία, των μεταλλάξεων που ενεργοποιούν το PI3K και της ανάπτυξης ετερογένειας των HER2 πρωτεϊνών εντός του όγκου. Τα ADCs όπως το T-DXd, έχουν χαρακτηριστικά που μπορεί να τους επιτρέψουν να ξεπεράσουν αυτούς τους μηχανισμούς αντίστασης. Το T-DXd έχει υψηλή αναλογία φαρμάκου προς αντισώμα, με διαπερατό από τη μεμβράνη ωφέλιμο φορτίο. Αυτό του δίνει τη δυνατότητα να μεταφέρει το κυτταροτοξικό του φορτίο και σε κύτταρα που δεν εκφράζουν το HER2 αλλά γεινιάζουν με αυτά (bystander effect), αυξάνοντας την αποτελεσματικότητά του.

Ειδικότερα για την ασθενή μας, πιθανολογούμε ότι η απλή αναστολή της σηματοδότησης του HER2 με συγχρήγηση ΧΜΘ στην οποία η νόσος ήταν ήδη ανθεκτική δεν επέφερε θεραπευτικό αποτέλεσμα ενώ αντίθετα η χρήση του υποδοχέα HER2 ως "όχημα" μεταφοράς μεγάλων ποσοτήτων αναστολέα Topoisomerase 1 ενδοκυττάρια, υπήρξε επιτυχής. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από την επιτυχία του T-DXd σε πληθώρα νεοπλασιών με υπερέκφραση του υποδοχέα cERBB2 και προηγούμενη αποτυχία της απλής αναστολής της σηματοδότησής του.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φάσης II μελέτη DESTINY-PanTumor02 που συμπεριέλαβε 267 ασθενείς με πολλαπλούς τύπους κακοηθειών μεταξύ των οποίων ενδομητρίου, τραχήλου μήτρας, παγκρέατος και άλλων, ανακοίνωσε στο ASCO 2023 τα πρώτα της αποτελέσματα μετά από 12.75 μήνες παρακολούθησης. Στο σύνολο των ασθενών (HER2 IHC 2+ ή 3+), η ανταπόκριση (ORR) ήταν 37.1% (n = 99; [95% CI, 31.3-43.2]), ενώ η μέση διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) 11.3 μήνες (95% CI, 9.6-17.8). Η διάμεση PFS ήταν 6.9 μήνες (95% CI, 5.6-8.0), ενώ η μέση επιβίωση 13.4 μήνες (95% CI, 11.9-15.5). Στους ασθενείς (n = 75) με υψηλή έκφραση HER2 (IHC 3+), τα αποτελέσματα ήταν ακόμα καλύτερα, [μέση διάρκεια ανταπόκρισης τους 22.1 μήνες (95% CI, 9.6 -NR), μέση επιβίωση τους 21.1 μήνες (95% CI, 15.3-29.6)]. Ειδικότερα η κοόρτη των ασθενών με ενδομητριακό καρκίνο παρουσίασε το μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης με 57.5% (84.6% σε ασθενείς με IHC 3+). Το ποσοστό διατήρησης της ανταπόκρισης στους 12 μήνες ήταν 72.3%.

Στη version 02.2024 το trastuzumab deruxtecan συμπεριλαμβάνεται στις οδηγίες του NCCN για HER2-θετικό (IHC 3+ or 2+) καρκινώματα ενδομητρίου. Οι συνθετέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, έμετος, αναμιά, διάρροια και κόπωση με τις σοβαρού βαθμού (\geq 3) να εμφανίζονται στο 40.8% των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) φαίνεται να αποτελεί μια ενθαρρυντική θεραπευτική επιλογή στον προχωρημένο ορώδη καρκίνο του ενδομητρίου με υπερέκφραση του υποδοχέα cERBB2 και πιθανώς να αποτελέσει μια νέα «tumor agnostic» θεραπεία στο προσεχές μέλλον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mutlu L, Manavella DD, Bellone S, McNamara B, Harold JA, Mauricio D, Siegel ER, Buza N, Hui P, Hartwich TMP, Yang-Hartwich Y, Demirkan C, Verzosa MSZ, Altwerger G, Ratner ES, Huang GS, Clark M, Andikyan V, Azodi M, Dottini PR, Schwartz PE, Santin AD. In Vivo and In Vitro Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in Uterine Serous Carcinoma. Mol Cancer Ther. 2023 Dec 1;22(12):1404-1412. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0126. PMID: 37676984.
- McNamara B, Bellone S, Demirkan C, Hartwich TMP, Santin AD. Trastuzumab deruxtecan in recurrent uterine serous carcinoma resistant to trastuzumab based-chemotherapy. Gynecol Oncol Rep. 2023 Jun 4;48:101219. doi: 10.1016/j.gore.2023.101219. PMID: 37325293; PMCID: PMC10265462.
- McNamara B, Mutlu L, Greenman M, Harold J, Santin A. HER2 Oncogene as Molecular Target in Uterine Serous Carcinoma and Uterine Carcinosarcoma. Cancers (Basel). 2023 Aug 14;15(16):4085. doi: 10.3390/cancers15164085. PMID: 37627113; PMCID: PMC10452357.
- Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, Jung KH, Ługowska I, Manso L, Manzano A, Melichar B, Siena S, Stroyakovskiy D, Fielding A, Ma Y, Puvvada S, Shire N, Lee JY. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):47-58. doi: 10.1200/JCO.23.02005. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870536; PMCID: PMC10730032.