

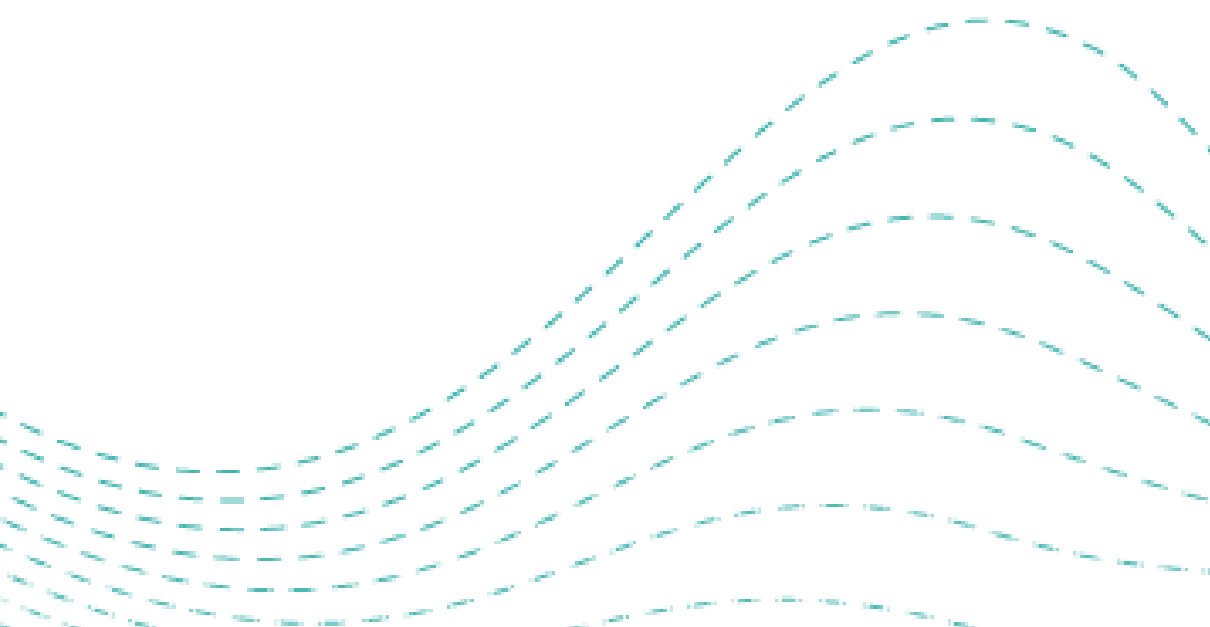


CAPÍTULO 11

Li BT, Smit EF, Goto Y *et al*; DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241-51.

por **Pedro De Marchi**

Oncologista clínico de Cabeça e Pescoço e de Tórax da Oncoclínicas; coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; coordenador de residência médica em Oncologia Clínica da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa da Oncoclínicas; professor adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Uerj)



ABSTRACT

BACKGROUND

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-targeted therapies have not been approved for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (formerly DS-8201), a HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2-mutant NSCLC have not been investigated extensively.

METHODS

We conducted a multicenter, international, phase II study in which trastuzumab deruxtecan (6.4mg/kg of body weight) was administered to patients who had metastatic HER2-mutant NSCLC that was refractory to standard treatment. The primary outcome was objective response as assessed by independent central review. Secondary outcomes included the duration of response, progression-free survival, overall survival, and safety. Biomarkers of HER2 alterations were assessed.

RESULTS

A total of 91 patients were enrolled. The median duration of follow-up was 13.1 months (range, 0.7-29.1). Centrally confirmed objective response occurred in 55% of the patients (95% CI; 44%-65%). The median duration of response was 9.3 months (95% CI; 5.7-14.7). Median progression-free survival was 8.2 months (95% CI; 6-11.9), and median overall survival was 17.8 months (95% CI; 13.8-22.1). The safety profile was generally consistent with those from previous studies; grade 3 or higher drug-related adverse events occurred in 46% of patients, the most common event being neutropenia (in 19%). Adjudicated drug-related interstitial lung disease occurred in 26% of patients and resulted in death in two patients. Responses were observed across different HER2 mutation subtypes, as well as in patients with no detectable HER2 expression or HER2 amplification.

CONCLUSIONS

Trastuzumab deruxtecan showed durable anticancer activity in patients with previously treated HER2-mutant NSCLC. The safety profile included interstitial lung disease that was fatal in two cases. Observed toxic effects were generally consistent with those in previously reported studies.

ANÁLISE SOBRE O ESTUDO

Trata-se de um estudo de fase II, aberto, não randomizado e internacional conduzido em 21 países da América do Norte e da Europa, além do Japão, que avaliou a atividade de trastuzumabe-deruxtecana na dose de 6,4mg/kg administrado de forma endovenosa a cada 21 dias. O estudo é composto por duas coortes, sendo uma com pacientes portadores de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) com tumores que apresentam mutações no gene HER2 e a outra com pacientes cujos tumores apresentam hiperexpressão do gene. Os resultados aqui apresentados são referentes aos 91 pacientes com mutações incluídos no estudo¹.

As mutações no gene HER2 são encontradas em cerca de 3% dos CPNPC e predominam em pacientes mais jovens e não tabagistas². No cenário de doença avançada, esses pacientes eram tratados apenas com quimioterapia e imunoterapia, que apresentam resultados limitados. Opções de drogas dirigidas ao gene HER2, como trastuzumabe em combinação com quimioterapia, mostraram resultados decepcionantes, em parte devido às dificuldades em definir critérios moleculares precisos para a seleção de pacientes e em parte devido à raridade de pacientes com tumores com alta expressão de HER2 ou amplificação do gene, em contraste com câncer de mama e câncer gástrico. Outros estudos com inibidores de tirosina-quinase e trastuzumabe-entansina demonstraram resultados encorajadores, porém inconsistentes^{3,4}.

O trastuzumabe-deruxtecana é um anticorpo-droga conjugado, composto por um anticorpo monoclonal anti-HER2 ligado por meio de um ligante clivável (*linker*) a uma potente carga citotóxica de inibidor da topoisomerase I (*payload*) em alta proporção droga-anticorpo de aproximadamente 8:1. A droga permanece estável no plasma até ser internalizada e clivada seletivamente por peptídeos que são superexpressos em células cancerígenas, liberando assim o *payload* que exercerá sua atividade citotóxica por meio de danos no DNA celular e consequente apoptose. Por sua propriedade lipofílica, o efeito citotóxico também é observado em células vizinhas (*bystander effect*). Estudos translacionais mostraram que o receptor HER2 mutado pode internalizar preferencialmente o complexo “HER2-trastuzumabe-deruxtecana” independentemente da expressão de HER2 e superar a resistência a outros agentes direcionados ao HER2, o que apoia o desenvolvimento adicional de trastuzumabe-deruxtecana para o tratamento nessa população⁵.

Foram incluídos no estudo 91 pacientes com doença irresssecável ou metastática, cuja doença tinha progredido ao tratamento padrão e que apresentavam

pelo menos uma lesão mensurável e ECOG-PS 0-1. Pacientes com metástases cerebrais assintomáticas que não estavam em uso de corticoide ou anticonvulsivantes puderam ser incluídos. Pacientes previamente tratados com anticorpos anti-HER2 eram excluídos, porém aqueles tratados apenas com inibidores de tirosina-quinase eram permitidos. Também foram excluídos pacientes com história de doença intersticial pulmonar não infecciosa tratados com corticoide ou quadro atual de doença intersticial pulmonar¹.

A mediana de idade dos pacientes incluídos foi de 60 anos. A maioria era de mulheres, brancas, provenientes da América do Norte e com ECOG-PS 1. Mais de 90% das mutações em HER2 estavam presentes no domínio quinase do gene e a mediana de tratamentos prévios foi dois (variando de zero a sete)¹.

Entre os 91 pacientes, 50 deles (55%; IC de 95%; 44-65) apresentaram resposta ao tratamento. Respostas foram observadas mesmo entre pacientes com vários tratamentos prévios, entre os que tinham recebido imunoterapia prévia e entre aqueles com metástases cerebrais. A mediana da duração de resposta (DR) foi de 9,3 meses; de SLP, 8,2 meses; e de SG, 17,8 meses. Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais comuns, relacionados à droga, foram neutropenia (19%) e anemia (10%). Dois pacientes apresentaram evento de grau 5 relacionado à droga. Houve descontinuação do tratamento devido a eventos adversos em 25% dos pacientes, sendo 18% de eventos pulmonares. Pneumonite foi observada em 26% dos pacientes, sendo o tempo médio para início dos sintomas de 141 dias (variando de 14 a 462 dias)¹.

A maioria das mutações em HER2 eram inserções no éxon 20 (86%). Mutações pontuais também foram encontradas na éxon 19 ou 20 (domínio quinase) ou no éxon 8 (domínio extracelular). Alguma expressão de HER2 (1+ a 3+) foi encontrada na maioria dos casos e dois pacientes apresentavam amplificação do gene. Respostas foram observadas independentemente da localização da mutação e também entre pacientes sem expressão ou amplificação do gene¹.

O trastuzumabe-deruxtecano apresentou resultados positivos em todos os desfechos analisados e se mostrou até o momento a droga mais eficaz no tratamento de pacientes com CPNPC com mutações no gene HER2¹. A atividade da droga foi independente da expressão ou da amplificação do gene, como ocorre em outros tumores. O trastuzumabe-deruxtecano é uma nova opção de tratamento para esses pacientes.

MENSAGEM FINAL

Este estudo foi o primeiro a estabelecer a eficácia de uma nova classe de drogas (um anticorpo conjugado a droga) como terapia-alvo para CPNPC. Nesse caso, diferentemente de outros tumores, como por exemplo, o câncer de mama e o de estômago, o alvo terapêutico são as mutações no gene, como não amplificação ou hiperexpressão. Apesar de ser um estudo de fase II não randomizado com ausência de um braço controle, considerando-se o forte racional e os resultados expressivos, a droga foi aprovada em diferentes agências regulatórias.

REFERÊNCIAS

1. Li BT, Smit EF, Goto Y *et al*; DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(3):241-51.
2. Mazières J, Peters S, Lepage B *et al*. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol*. 2013;31:1997-2003.
3. Mazieres J, Drilon A, Lusque A *et al*. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019;30:1321-8.
4. Ricciardi GRR, Russo A, Franchina T *et al*. NSCLC and HER2: between lights and shadows. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1750-62.
5. Tsurutani J, Iwata H, Krop I *et al*. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors. *Cancer Discov*. 2020;10:688-701.