

## TRASTUZUMAB DERUXTECAN, UN PROMETEDOR FÀRMAC PER FER FRONT AL CÀNCER DE MAMA

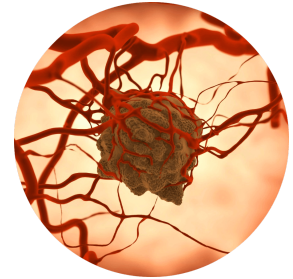
### Resultats rellevants en assajos clínics obren camí a una nova opció per tractar la malaltia

Belén Revilla Aenspeck

---

El càncer de mama és la **malaltia maligna més comuna** i el **segon tipus de càncer** que provoca més mortalitat a nivell mundial en les dones [1,2]. Precisament per aquest motiu és de vital importància la recerca en aquest àmbit, tot i que en els darrers anys les expectatives del tractament del càncer de mama han progressat significativament.

Un dels avenços que s'ha aconseguit recentment és l'utilització del fàrmac Trastuzumab deruxtecan en pacients amb aquest tipus de tumor. El tractament es va realitzar de manera exitosa. L'objectiu d'aquest article és explicar en profunditat els aspectes més destacables del nou fàrmac.



#### Què sabem sobre el càncer de mama?

El càncer de mama es classifica segons el tipus de receptor que presenten les cèl·lules tumorals a la seva membrana plasmàtica [1]:

- ER+: càncer de mama que expressa receptors d'estrògens.
- PR+: càncer de mama que expressa receptors de progesterona.
- HER2+: càncer de mama que expressa receptors tipus 2 de factor de creixement epidèrmic humà.
- TNBC: càncer de mama triple negatiu, és a dir, que no expressa cap dels receptors anteriorment mencionats.
- TPBC: càncer de mama triple positiu, és a dir, que expressa els tres tipus de receptors alhora.

Al llarg d'aquest article es centrarà l'atenció en un càncer molt concret: el **càncer de mama HER2+**, tant metastàtic com no metastàtic, d'impossible intervenció quirúrgica.

En condicions de salut, el receptor HER2 es troba a totes les cèl·lules mamàries, i intervé en el correcte creixement cel·lular. Però en aquest tipus de tumor, generalment es produeix una sobreexpressió del gen de HER2, que fa que la proteïna HER2, al seu torn, també es trobi produïda en excés [2,3].

Els càncers tipus HER2+ tendeixen a créixer i a generar metàstasis amb més freqüència que els càncers en què no hi ha una sobreexpressió de HER2 [4], d'aquí la rellevància de trobar estratègies per combatre'l. Representa el **15-20% del total de càncers de mama** [1] i és el tipus de neoplàsia sobre la qual s'ha demostrat que Trastuzumab deruxtecan té efectes favorables, sobretot en casos en què el tumor ha estat prèviament tractat [5].

## Com actúa Trastuzumab deruxtecan?

Trastuzumab deruxtecan, també conegut com DS-8201 o T-DXd (Enhertu®) és un **fàrmac immunoconjugat**. La seva estructura consta d'un anticòs humà monoclonal anti-HER2 i el fàrmac, un agent citotòxic. Concretament es tracta d'un derivat d'Exatecan (Dxd), un inhibidor de la topoisomerasa I. El fàrmac i l'anticòs es mantenen units mitjançant un tetrapèptid, que assegura la seva estabilitat en la circulació sanguínia i impedeix l'alliberament prematur de l'agent citotòxic [3,5].

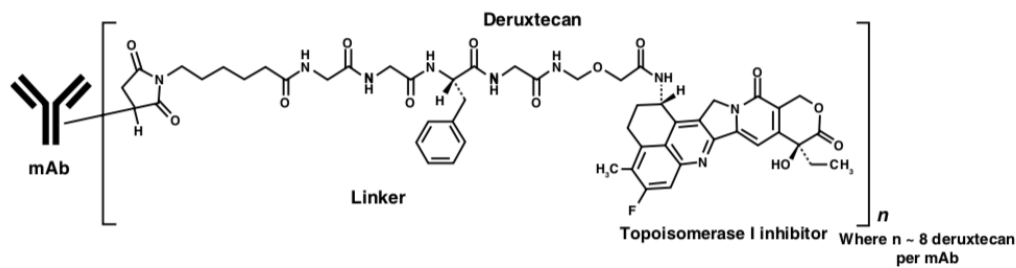


Figura 1: Estructura molecular de Trastuzumab deruxtecan [6].

El seu mecanisme d'acció és molt distintiu, i lleugerament diferent a altres fàrmacs similars, com seria Trastuzumab emtansine (TDM-1), un altre immunoconjugat. TDX penetra a l'interior de la cèl·lula cancerosa de manera selectiva, mitjançant la detecció i unió al receptor HER2+, seguit de la seva internalització per **formació d'un lisosoma**. Un cop a l'interior de la cèl·lula, els enzims lisosomals degraden el tetrapèptid d'unió entre l'anticòs i l'agent citotòxic, alliberant així la càrrega citotòxica. L'agent citotòxic és el responsable de formar un **complex estable amb la DNA-topoisomerasa I**, inhibint-la. El resultat és l'aturada de la replicació cel·lular i, en conseqüència, l'apoptosi de la cèl·lula tumoral [2].

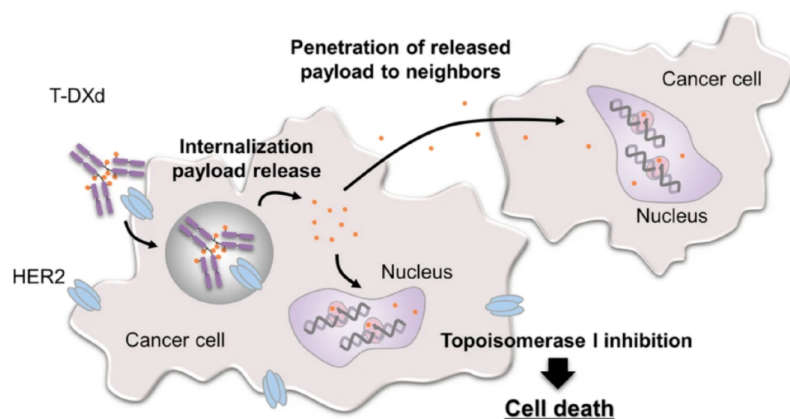


Figura 2: Mecanisme d'acció de Trastuzumab deruxtecan [4].

És per aquesta raó que en alguns articles de *El Periódico* o *La Vanguardia* es compara el característic mecanisme del fàrmac amb un "cavall de Troia" [7,8].

Mitjançant aquest mecanisme, Trastuzumab deruxtecan pot arribar inclús a afectar a les cèl·lules neoplàsiques adjacents sense haver de penetrar al seu interior mitjançant el receptor, és a dir, té un cert **efecte independent de la seva diana**. Així doncs, també és d'utilitat en cèl·lules tumorals més heterogènies o en aquelles en què els nivells d'expressió

dels receptors siguin més reduïts [1,5,9]. A més, el fàrmac posseeix l'avantatge de causar una afectació sistèmica poc rellevant gràcies al seu reduït temps de semivida.

No obstant això, aquest darrer fet encara està en debat. El motiu és que, de la mateixa manera que atacaria a les cèl·lules contigües al tumor, podria arribar a ser un problema per les cèl·lules no tumorals que es trobin properes al tumor o simplement cèl·lules que expressin de manera natural receptors HER2, com serien les cèl·lules epitelials, cardíques o del múscul esquelètic. Un altre inconvenient que presenta és que l'agent citotòxic que conté atravesava les membranes cel·lulars més fàcilment que altres tractaments, com ara Trastuzumab emtansine [1,5,10].

**Trastuzumab deruxtecan és un fàrmac immunoconjugat que podria arribar a tractar càncers de mama HER2+ mitjançant la seva internalització a l'interior de la cèl·lula i posterior inhibició de la replicació cel·lular**

### [Quina ha estat la seva història i evolució?](#)

Trastuzumab deruxtecan va ser aprovat per primer cop el mes de desembre de l'any 2019 per la *Food and Drug Administration* (FDA) als Estats Units per aquelles pacients amb càncer de mama HER2+ metastàtic que prèviament havien estat tractades amb fàrmacs anti-HER2 sense èxit [1]. Va ser el segon anti-HER2 immunoconjugat aprovat, després de Trastuzumab emtansine, gràcies als resultats obtinguts a l'assaig clínic DESTINY-Breast01, en el que encara no es comparava amb cap altre fàrmac, sino que es va testar de manera aïllada [4].

Finalment, al gener de 2021, l'Agència Europea de Medicaments (EMA) va autoritzar la comercialització condicional del fàrmac [1].

### [Comparació de Trastuzumab deruxtecan amb altres tractaments](#)

A dia d'avui, múltiples assajos clínics del fàrmac es troben encara en marxa. Els darrers articles de *el Periódico* y *La Vanguardia* [7,8] fan especial menció a l'estudi **DESTINY-Breast03**, un assaig clínic multinacional i aleatoritzat amb 524 participants pacients de càncer de mama HER2+, metastàtic o localment avançat i inoperable on es comparaven els efectes del tractament amb Trastuzumab deruxtecan respecte del tractament amb Trastuzumab emtansine, ambdós considerats des d'un principi com a teràpia de segona línia [2,11].

Es va observar una reducció de la progressió de la malaltia en un **75,8%** en el cas de Trastuzumab deruxtecan i un 34,1% en el cas de Trastuzumab emtansine [10]. D'altra banda, es va comprovar que Trastuzumab deruxtecan presenta una unió fàrmac-anticòs més forta, amb un ratio de 8 i 3,5 molècules unides a l'anticòs, respectivament [10], i que les seves característiques farmacocinètiques són més adequades. Tanmateix, presenta una eficàcia més elevada atès que s'empra una dosi per infusió intravenosa més alta (5,4 mg/kg) que en el cas de Trastuzumab emtansine (3,6 mg/kg) [5].

A grans trets sembla més actiu i menys tòxic, no només en comparació amb TDM-1 sino també respecte de les quimioteràpies tradicionals. Per tant, els resultats de l'ús de TDX, tot i demostrar una gran eficàcia, s'han d'investigar a fons per descobrir completament el seu potencial, ja que no cal oblidar que la major part d'estudis encara es troben en fases primerenques [9].

**L'assaig clínic DESTINY-BREAST03 posa de manifest l'eficàcia del fàrmac, amb resultats que mostren gairebé un 80% de reducció en la progressió de la malaltia**

### Les possibles resistències al fàrmac

Com en gran part dels tractaments antineoplàsics, poden sorgir resistències al fàrmac. Actualment encara s'estan estudiant les possibilitats per aquest cas, donat que generalment es tracta de processos complexos, però és lògic pensar que Trastuzumab deruxtecan podria comptar amb les mateixes resistències que la resta de fàrmacs anti-HER2.

Un exemple és el mecanisme de **downregulation** o regulació per disminució dels receptors HER2, fet que provoca la seva internalització i que les cèl·lules canceroses no puguin ser tan ben detectades. Molt similar a aquest mecanisme seria la àmplia **variabilitat genètica** de HER2, responsable de l'existència de diferents isoformes de la molècula, entre d'altres [9].

D'altra banda, una activació anormal de la via de PI3K, AKT i mTOR pròpia de les cèl·lules canceroses pot actuar com a resistència al fàrmac degut a que presenta un paper important en la **resposta proliferativa i antiapoptòtica** [12].

No obstant això, no tot són desavantatges, ja que un aspecte positiu és que TDX-1 presenta una baixa afinitat pels transportadors d'eflux de tipus *MultiDrug Resistance protein 1* (MDR1), que es caracteritzen per reduir la quantitat intracel·lular de diferents fàrmacs [3].

### Els efectes secundaris

Els efectes adversos més prevalents són els que es presenten també amb més freqüència en altres tractaments contra el càncer. Destaquen signes i símptomes a nivell gastrointestinal i hematològic: nàusees, fatiga, vòmits, neutropenia i trombocitopenia [10].

Però l'atenció es troba principalment centrada en efectes secundaris més greus: la **malaltia pulmonar intersticial** o pneumonitis, que afecta a aproximadament un **15% de les pacients**. Aquest nombre és més elevat que en les pacients tractades amb Trastuzumab emantsine, i encara que les afectades han d'interrompre el tractament i ser tractades amb corticosteroides, és essencial centrar l'atenció en aquest efecte secundari per obtenir més informació sobre la seva gravetat [1]. També s'ha postulat la possible inducció de cardiotoxicitat per part del fàrmac, però en diversos assajos clínics es va notificar com a relació no significativa o significativament baixa [13].

Així doncs, en general, la relació benefici risc és favorable, però es requereixen més estudis. És per aquest motiu que a dia d'avui els científics situen TDX-1 com a tractament

de **segona o tercera línia**, sense descartar utilitzar-ho en primera línia quan es tingui més coneixement sobre la seva seguretat.

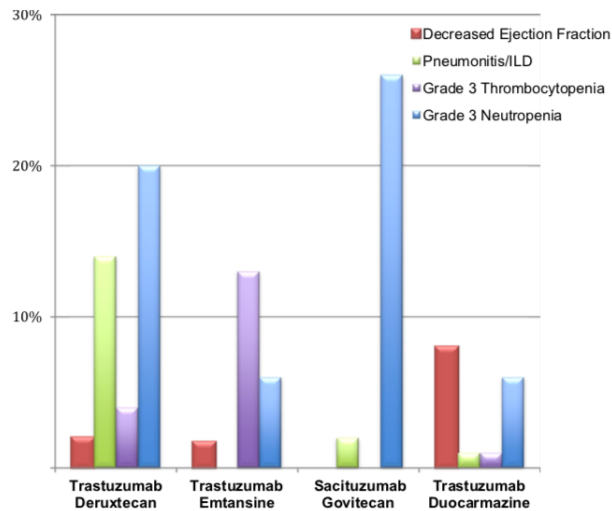


Figura 3: Freqüència relativa dels efectes secundaris de Trastuzumab deruxtecan i altres fàrmacs immunoconjugats [10].

### Per quins altres tipus de càncer estaria indicat?

Paral·lelament als tumors de mama, FDA ha aprovat l'ús de Trastuzumab deruxtecan en altres tipus de neoplàsies que també són HER2+, com ara **adenocarcinomes gàstrics i gastroesofàgics**, sobre els quals també existeixen certs estudis en què s'observen importants resultats.

En un d'aquests estudis en concret, es va avaluar Trastuzumab deruxtecan respecte de la quimioteràpia convencional en pacients amb càncer gàstric o adenocarcinoma gastroesofàgic HER2+. Els resultats van mostrar una reducció de la progressió de la malaltia en un **51%** en els pacients tractats amb TDX-1 envers un 15% en pacients que van seguir un tractament amb quimioteràpia [14]. Tanmateix, assajos clínics recents estan testant el fàrmac en càncers de tipus colorectal, uterí i pulmonar, entre d'altres.

### Conclusions

Podem concloure que arribar a curar el càncer de mama seria una de les fites més importants en l'àmbit de les ciències de la salut, i suposaria tot un canvi tant en la visió de la malaltia com en la visió del tractament.

Amb l'estudi de Trastuzumab deruxtecan es plantegen grans expectatives i progressos. Així doncs, queda retratat que és essencial potenciar la investigació científica en la immunoteràpia, que compta amb un gran pes actualment i que tindrà cada vegada més rellevància al llarg del temps.

Està clar que a dia d'avui hi ha múltiples opcions de fàrmacs, i també moltes possibles combinacions entre ells, per la qual cosa un dels majors reptes del futur serà resoldre aquestes incògnites per aconseguir millorar el tractament general de la malaltia, individualitzar el tractament del pacient el màxim possible i sobretot millorar la seva qualitat de vida.

## BIBLIOGRAFIA

1. Adams E, Wildiers H, Neven P, Punie K. Sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan: two new antibody-drug conjugates in the breast cancer treatment landscape. *ESMO Open* [Internet]. 2021 [citad 5 de novembre de 2021];6(4):100204. Disponible a: [https://www.esmopen.com/article/S2059-7029\(21\)00165-4/fulltext](https://www.esmopen.com/article/S2059-7029(21)00165-4/fulltext)
2. Bartsch R. Trastuzumab-deruxtecan: an investigational agent for the treatment of HER2-positive breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2020;29(9):901-10. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2020.1792443>
3. Nicolò E, Zagami P, Curigliano G. Antibody-drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future? *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2020;32(5):494-502. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32657795/>
4. Enhertu Effective in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [Internet]. *Cancer.gov*. 2021 [citad 21 d'octubre de 2021]. Disponible a: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2021/enhertu-her2-metastatic-breast-cancer>
5. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(7):610-21. Disponible a: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914510?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914510?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
6. Keam SJ. Trastuzumab deruxtecan: First approval. *Drugs* [Internet]. 7 de març 2020;80(5):501-8. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144719/>
7. Europa Press. Un fármaco frena el avance de un tipo de cáncer de mama en un 75,8% de pacientes [Internet]. *El Periódico*. 2021 [citad 19 d'octubre de 2021]. Disponible a: <https://www.elperiodico.com/es/sociedad/20210918/farmaco-cancer-mama-12091370>
8. Un fármaco frena el avance de un tipo de cáncer de mama en un 75,8% de pacientes, según un estudio [Internet]. *La Vanguardia*. 2021 [citad 19 d'octubre de 2021]. Disponible a: <https://www.lavanguardia.com/vida/20210918/7730428/catalunya-farmaco-frena-avance-tipo-cancer-mama-75-8-pacientes-estudio.html>
9. Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer* [Internet]. 2020;126(19):4278-88. Disponible a: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33102>

10. Linehan AS, Fitzpatrick OM, Morris PG. Profile of trastuzumab deruxtecan in the management of patients with HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer: An evidence-based review. *Breast Cancer (Dove Med Press)* [Internet]. 2021;13:151-9. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.2147/BCTT.S245024>
11. Haloupek N. Trastuzumab Deruxtecan Data Impresses at ESMO. *Cancer Discovery* [Internet]. setembre de 2021 [citat 23 d'octubre de 2021];11(11):2664-5. Disponible a: <https://cancerdiscovery-aacrjournals-org.sire.ub.edu/content/candisc/11/11/2664.2.full.pdf>
12. Pinzón CE, Serrano ML, Sanabria MC. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Rev Cienc Salud (SciELO)* [Internet]. 2009 [citat 1 de novembre de 2021];7(2):47-66. Disponible a: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v7n2/v7n2a7.pdf>
13. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. juny de 2021;188(1):21-36. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115243/>
14. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* [Internet]. juny de 2020;382(25):2419-30. Disponible a: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004413>