

Konjugáty protilátka-liek (ADC): revolúcia v liečbe metastatického karcinómu prsníka?

MUDr. Bibiána Vertáková Krakovská, PhD.

I. onkologická klinika LF UK, Onkologický ústav sv. Alžbety, s. r. o, Bratislava

Konjugáty protilátka-liek (ADC) predstavujú novú triedu protinádorových liečiv. ADC sú unikátnou kombináciou monoklonálnej protilátky a silnej cytotoxickéj látky, ktoré sú v rôznom pomere naviazané na seba prostredníctvom chemického linkera. Táto skupina je veľmi rýchlo sa rozvíjajúcou triedou protinádorových liekov, ktoré už spôsobili revolúciu v liečebnej stratégii mnohých druhov nádorov (hematologické aj nehematologické malignity). Štruktúra ADC má výhodu selektivity protilátky a protinádorového efektu vysokoefektívnej cytostatickej nálože. V súčasnosti máme na liečbu metastatického karcinómu prsníka štyri preparáty: trastuzumab emtansín (T-DM1), trastuzumab deruxtekan (T-DXd), sacituzumab govitekan (SG) a datopotamab deruxtekan (Dato-DXd). Mnohé ďalšie ADC na liečbu karcinómu prsníka sa v súčasnosti testujú v neskorých fázach klinických štúdií, pričom sa nedávno dosiahlo niekoľko povzbudivých výsledkov. Počas používania ADC však vznikajú aj problémy vrátane vzniku získanej rezistencie a výskytu toxicít súvisiacich s liečbou. ADC sa čoraz viac testujú v kombinácii s inými látkami (napr. antiHER2, imunoterapia) a vývoj ADC novej generácie rýchlo napreduje.

Kľúčové slová: konjugáty protilátka-liek, linker, protilátka, cytotoxická nálož, metastatický karcinóm prsníka

Antibody-drug conjugates (ADCs): a revolution in the treatment of metastatic breast cancer?

Antibody-drug conjugates (ADCs) represent a new class of anticancer drugs. ADCs are a unique combination of a monoclonal antibody and a potent cytotoxic agent, which are linked to each other in varying proportions via a chemical linker. This group is a very rapidly developing class of anticancer drugs that have already revolutionized the treatment strategy of many types of cancer (hematological and non-hematological malignancies). The ADC structure has the advantage of antibody selectivity and the antitumor effect of a highly effective cytostatic load. Currently, we have four drugs approved for widespread use in the approved indication for the treatment of metastatic breast cancer (all of which are available for use in Slovakia to varying degrees) – trastuzumab emtansine (T-DM1), trastuzumab deruxtecan (T-DXd), sacituzumab govitecan (SG) and datopotamab deruxtecan (Dato-DXd). Many other ADCs for the treatment of breast cancer are currently being tested in late-stage clinical trials, with some encouraging results recently. However, challenges arise during the use of ADCs, including the development of acquired resistance and the occurrence of treatment-related toxicities. ADCs are increasingly being tested in combination with other agents (e.g., anti-HER2, with immunotherapy), and the development of new generation ADCs is progressing rapidly.

Keywords: antibody-drug conjugates, linker, antibody, payload, metastatic breast cancer

Onkológia (Bratisl.), 2025;20(4):219-225

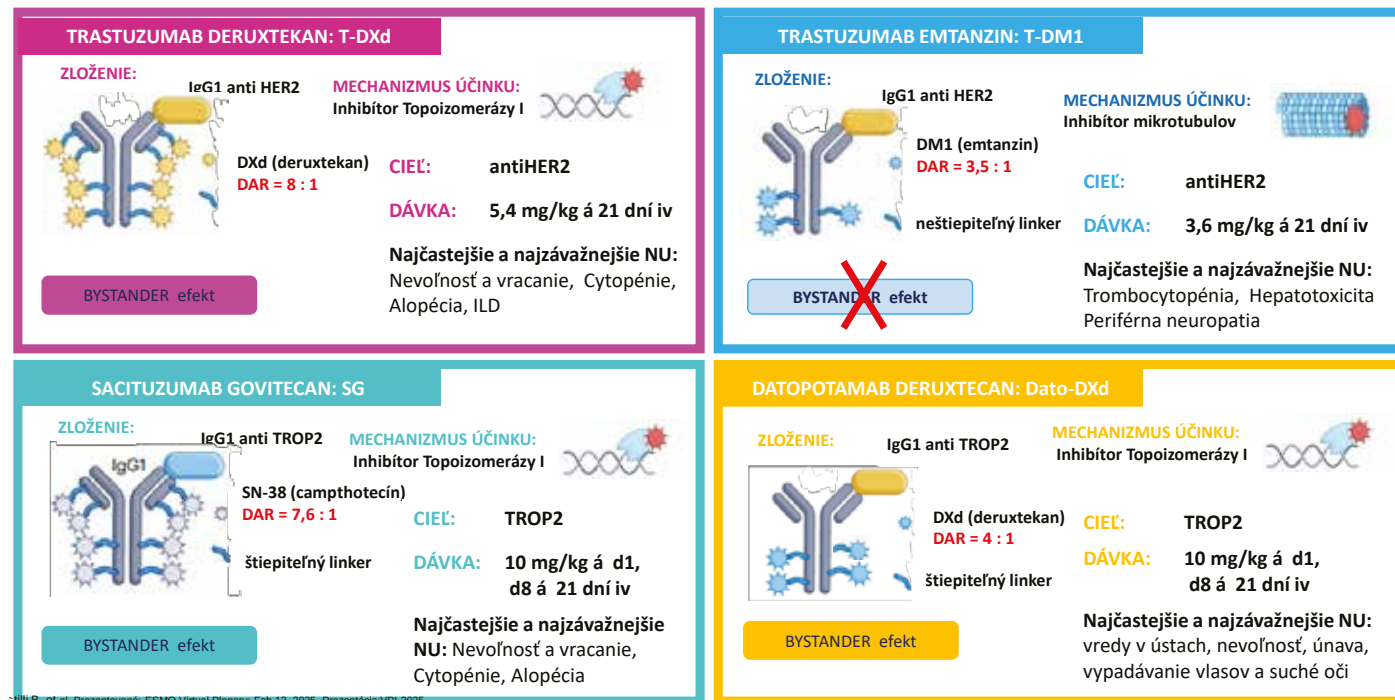
Úvod

Konjugáty protilátka-liek (ADC) predstavujú novú triedu protinádorových liečiv kombinujúcich monoklonálne protilátky (mAb) s cytotoxickým liekom (ktorý je príliš toxický na samostatné podanie pacientovi) a sú navzájom spojené prostredníctvom chemického linkera (spojovacieho mostíka) (1). V praxi boli prvé začiatky koncepcie vytvorenia cieľovo špecifických „magických nábojov“ proti nádoru opísané už začiatkom 20. storočia, keď Paul Ehrlich predstavil túto teóriu po prvýkrát (2). Cieľom ADC je dodanie čo najvyššej možnej dávky cytostatika priamo do nádorovej bunky so súčasnou snahou o šetrenie nenádorových tkanív, čo vedie k zlepšeniu terapeutického okna (3) a zníženiu výskytu nežiaducich udalostí. Zlepšenia v technológii konjugácie a iden-

tifikácia nových cytostatík vhodných do ADC, ako aj vývoj nových generácií linkerov urýchlili vývoj ADC v posledných rokoch. ADC sú rýchlo sa rozvíjajúcou triedou protinádorových liečiv a už v súčasnosti spôsobili revolúciu v liečebnej stratégii nádorových ochorení (4). Prvým ADC schváleným na liečbu solídnych nádorov bol v roku 2013 trastuzumab emtansín (T-DM1), ktorý bol zaradený do liečebných schém na liečbu pokročilého HER2-pozitívneho karcinómu prsníka (5). V súčasnosti už máme k dispozícii v liečbe karcinómu prsníka štyri ADC, ktoré doteraz schválili americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) aj Európska lieková agentúra (EMA): T-DM1, trastuzumab deruxtekan (T-DXd), sacituzumab govitekan (SG) a datopotamab deruxtekan (Dato-DXd) (6, 7) (obrázok 1).

Dizajn ADC

Všetky klasické ADC tvoria tri základné zložky: protilátka, ktorá cieľi na antigén (Ag) asociovaný s nádorom; účinné a silné cytostatikum a linker, ktorý obe súčasti spája v rôznom pomere. Tento pomer, tzv. drug-antibody ratio (DAR), teda pomer lieku a mAb, určuje, aké množstvo liečiva je dopravené do nádorovej bunky (3). Zloženie týchto troch zložiek sa môže medzi rôznymi ADC výrazne líšiť (obrázok 2). Mechanizmus účinku ADC (obrázok 3) možno zjednodušene opísať v bodoch, ktoré na seba nadväzujú: väzba na cieľové Ag, internalizácia, transport endozomálnou/lyzozomálnou cestou, lyzozomálna degradácia linkera, intracelulárne uvoľnenie cytotoxickéj nálože. Vďaka štiepateľným linkerom a bunkovo permeabilným cy-

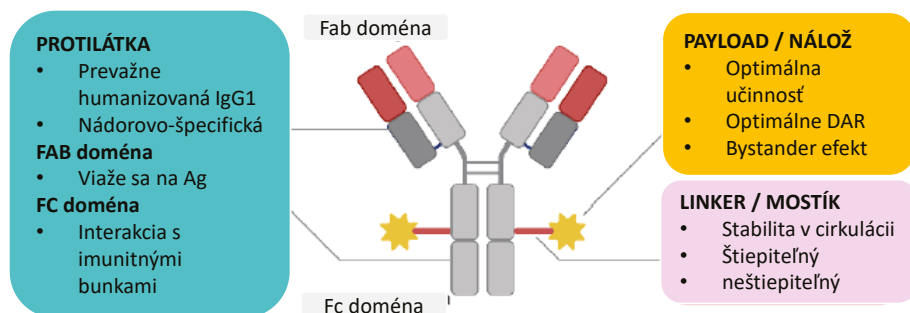
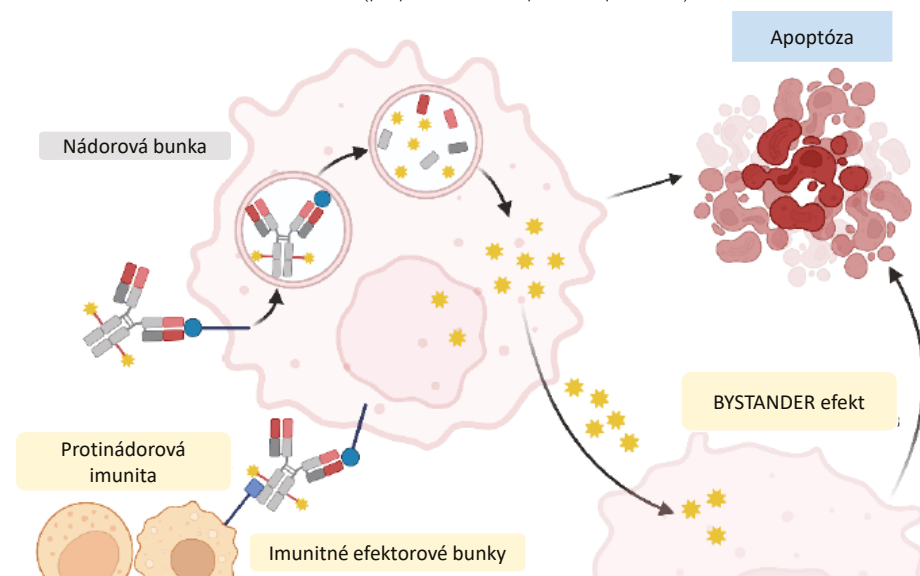
Obrázok 1. ADC dostupné v SR v liečbe karcinómu prsníka (16-43)

Siřili B, et al. Prezentované: ESMO Virtual Plenary, Feb 12, 2025. Prezentácia VPI-2025.

totoxickým liekom (v niektorých ADC) môže cytostatikum prechádzať bunkovou membránou, opustiť cieľovú bunku a pôsobiť tak aj na susedné bunky (tzv. bystander efekt – efekt prihládajúceho). Okrem toho protinádorová časť ADC môže takisto podporovať protinádorové imunitné reakcie.

Protilátky (Ab): imunoglobulíny G (IgG) sú najbežnejší typ Ab pre ich nízku molekulovú hmotnosť (typicky 150 kDa), vysokú afinitu, dlhý polčas rozpadu a väčšiu penetrabilitu v tkanivách. Ľudské IgG1 sú v súčasnosti najčastejšie používané vzhľadom na ich schopnosť sprostredkovať protinádorovú imunitu (8). Ideálna Ab rozpoznáva Ag, ktoré sú vysoko exprimované na nádorových bunkách, ale nie na bunkách zdravých tkanív, hoci Ag (HER2 a TROP2) sú do istej miery exprimované aj na okolitých tkanivách (9). Navyše, ideálna mAb v ADC by mala mať dlhý polčas rozpadu v systémovom obehu s nízkou imunogenicitou. Kľúčová je optimalizácia afinity protilátok, pretože nadmerne silná afinita môže obmedziť penetráciu do tkaniva (10).

Payload – nálož cytostatika: použité cytostatikum je vo všeobecnosti účinnejšie ako tradičné chemoterapie (CHT). Rozdelenie cytostatických náloží využívaných v liečbe karcinómu prsníka podľa mechanizmu účinku: poškodenie mikrotubulov (napr. maytansinoid

Obrázok 2. Štruktúra ADC (prepracované a upravené podľa 14)**Obrázok 3.** Mechanizmus účinku ADC (prepracované a upravené podľa 14)

DM1) (11); poškodenie DNA (inhibitory topoizomérázy I- derivát exatekanu DXd [21] a metabolit irinotekanu SN-38 (12). Ideálny „payload“ by mal mať všetky uve-

dené vlastnosti: vysoká špecifickosť cytostatika voči nádoru; nízka molekulová hmotnosť, aby sa znížila imunogenicitá; mal by byť výhodne rozpustný vo vo-

Tabuľka. Kľúčové klinické štúdie f.III–implementácia ADC do liečby pokročilého/metastatického karcinómu prsníka (16-43)

Názov	Charakteristika pacientov	Liečebné ramená	Výsledky
EMILIA	Predliečené pac s HER2+ ABC N = 991	T-DM1 vs lapatinib + kapecitabín	mPFS (mes) = 9,6 vs 6,4 (p < 0,001); mOS (mes) = 29,9 vs 25,9 (p < 0,001) ORR = 43,6 % vs 30,8 %
TH3RESA	Predliečené pac s HER2+ ABC N = 602	T-DM1 vs TPC	mPFS (mes) = 6,2 vs 3,3 (p < 0,0001); mOS (mes) = 22,7 vs 15,8 (p < 0,0007) ORR = 31 % vs 9 %
DESTINY Breast 02	Predliečené HER2+ ABC N = 608	T-DXd vs TPC	mPFS (mes) = 17,8 vs 6,9 (p < 0,0001); mOS (mes) = 39,2 vs 26,5 (p = 0,002) ORR = 69,7 % vs 29,2 %
DESTINY Breast 03	Predliečené HER2+ ABC N = 524	T-DXd vs T-DM1	mPFS (mes) = 29 vs 7,2 (HR-0,30); mOS (mes) = 52,6 vs 42,7 (HR-0,73) ORR = 78,9 % vs 36,9 %
DESTINY Breast 04	Predliečené HER2 s nízkou expresiou N = 557	T-DXd vs TPC	mPFS (mes) = 9,9 vs 5,1 (p < 0,0001); mOS (mes) = 23,4 vs 16,8 (p = 0,0001) ORR = 52,3 % vs 16,3 %
DESTINY Breast 06	Predliečené HER2- slaboz pozitívne (low) alebo ultraslaboz pozitívne (ultralow) ABC N = 866	T-DXd vs TPC	mPFS (mes) HER2 low = 13,2 vs 8,1 (HR-0,62) mPFS (mes) HER2 ultralow = 13,2 vs 8,3 (HR-0,78) ORR (HER2low) = 56,5 % vs 32,3 %; ORR (HER2 ultralow) = 61,8 vs 26,3 %
DETINY Breast 09	Nepredliečené HER2+ MBC N = 1157	T-DXd vs T-DM1 1. línia	mPFS 40,7 mesiaca oproti 26,9 mesiaca, HR- 0,56, P < 0,00001 24-mesačné PFS = 70,1 % vs 52,1 %; ORR- 85,1 % vs 78,6 %
DESTINY Breast 12	Predliečené HER2+ ABC s alebo bez mts CNS N = 504	T-DXd	12mes PFS (CNS mts) = 61,6 %; 12mes CNS PFS (CNS mts) = 58,9 % ORR: 51,7 % u CNS mts vs 62,7 % u non-CNS mts
ASCENT	Predliečené, ABC TNBC N = 468	SG vs TPC	mPFS (mes) = 5,6 vs 1,7 (p < 0,001); mOS (mes) = 12,1 vs 6,7 (p < 0,001) ORR = 35 % vs 5 %
TROPICS-02	Predliečené HR+/HER2- ABC N = 543	SG vs TPC	mPFS (mes) = 5,5 vs 4,0 (p < 0,001); mOS (mes) = 14,4 vs 11,2 (p 0,002) ORR = 21 % vs 14 %
TROPION-Breast01	Predliečené pokročilé ABC HR+/HER2- N = 732	Dato-DXd vs CHT	mPFS /mes) = 6,9 vs 4,9 (p < 0,001); ORR = 36,4 % vs 22,9 %

de, aby sa uľahčila väzba s protilátkou, s funkčnou skupinou umožňujúcou väzbu cez linker (zvyšky cysteínu/lyzínu, disulfidové mostíky); mal by byť stabilný pri kyslom pH, aby sa nedegradoval v lyzozómoch. Pomer liečiva k protilátke (DAR) sa vzťahuje na priemerný počet dávok cytostatika pripojených k jednej protilátke ADC. DAR schválených ADC sa pohybujú od 2 do 8. Optimálny DAR pre každý ADC nie je jednoznačný, je nutné, aby sa vyvážila účinnosť, stabilita a bezpečnosť (12).

Linker – spojovací mostík: nálož naviazaná neštiepiteľnými linkerami vykazuje zníženú permeabilitu buniek a tzv. „bystander“ efekt (efekt z prihliadania – usmrtenie aj okolitých buniek, ktoré neexprimujú Ag). Naproti tomu štiepiteľné linkery môžu byť rozložené enzýmami asociovanými s nádorom, aby sa uvoľnila cytostatická nálož (13). Ak cytostatikum preniká cez bunkovú membránu (pri ADC so štiepiteľnými linkerami), má veľmi žiaduci bystander efekt, ale na druhej strane je spojené s toxicitou mimo cieľa. V prípade ADC v liečbe karcinómu prsníka je tioéterový linker použitý v T-DM1 neštiepiteľný, zatiaľ čo linkery použité v T-DXd a SG sú štiepiteľné (9). Optimálny linker by mal vyvážiť stabilitu, účinnosť a bezpečnosť ADC.

Približne 15 – 20 % nádorov prsníka vykazuje pozitivitu HER2 (IHC+ alebo FISH/CISH+). Práve pri týchto nádoroch prebehli prvé pokusy o implementáciu ADC do liečby (14). Kľúčové klinické štúdie ADC zamerané na HER2 pri karcinóme prsníka sú zhrnuté v tabuľke. ADC zamerané na HER2 sú v súčasnosti používané a kategorizované v SR na podanie u pacientok s HER2 pozitívnym ochorením, hoci FDA aj EMA schválenie má liek aj na podanie u širšej populácie pacientov s HER2- slaboz pozitívnym ochorením (a významne pozitívne dáta z klinických štúdií potvrdzujú efektivitu aj pri HER2- ultra slaboz pozitívnom ochorení (15)).

Trastuzumab emtansín (T-DM1)

Je prvý anti-HER2 ADC zložený z humanizovanej anti-HER2 protilátky trastuzumabu pripojenej prostredníctvom neštiepiteľného linkeru k cytotoxickému mikrotubulovému inhibítoru DM1 s DAR 3,5. Schválenie T-DM1 v liečbe HER2-pozitívneho metastatického karcinómu prsníka (MBC) v roku 2013 bolo založené na výsledkoch pivotnej fázy III štúdie EMILIA, ktorá porovnávala T-DM1 vs lapatinib plus kapecitabín u 991 pacientok s HER2-pozit MBC, ktoré boli

predtým liečené trastuzumabom a taxánom (16). Medián prežitia bez progresie (PFS) bol 9,6 mesiaca v skupine T-DM1 a 6,4 mesiaca v skupine lapatinib-kapecitabín (HR- 0,65, P < 0,001) a medián celkového prežitia (OS) bol 30,9 mesiaca a 25,1 mesiaca (HR, 0,68, P < 0,001). Okrem toho bol T-DM1 spojený nielen s významným zlepšením prežitia, ale aj s priaznivejším bezpečnostným profilom. Miera nežiaducich udalostí (NU stupňa ≥ 3 bola nižšia pri T-DM1 ako pri lapatinib-kapecitabíne (41 % oproti 57 %). Trombocytopénia (12,9 %) a zvýšené koncentrácie AST (4,3 %) boli najčastejšie hlásenými NU stupňa ≥ 3 v skupine s T-DM1, zatiaľ čo hnačka (20,7 %) a palmárno-plantárna erytrodyzestézia (16,4 %) boli najčastejšie NU stupňa ≥ 3 v skupine s lapatinibom a kapecitabínom (16). Konečná OS analýza štúdie EMILIA potvrdila prínos (29,9 mesiaca s T-DM1 oproti 25,9 mesiaca) a priaznivý bezpečnostný profil s T-DM1 (17). Tieto výsledky potvrdili úlohu T-DM1 v liečbe druhej línie HER2-pozit MBC. V štúdií TH3RESA bol T-DM1 spojený s predĺženým mPFS (6,2 mesiaca oproti 3,3 mesiaca) a mOS (22,7 mesiaca oproti 15,8 mesiaca) a nízkym výskytom NU stupňa ≥ 3 (40 % oproti 47 %) v porovnaní s liečbou podľa výberu lekára (18, 19) u pacientok

predliečených minimálne dvoma líniami antiHER2 liečby. Poukazuje na efektivitu T-DM1 v neskorších líniiach liečby. V štúdií KAMILLA preukázal T-DM1 svoju účinnosť a prijateľnú bezpečnosť pre pacientov s HER2-pozit MBC a CNS mts. Medián PFS a OS bol 5,5 a 18,9 mesiaca (20). Takisto aj retrospektívna analýza štúdie EMILIA u pacientok s asymptomatickými CNS mts.

Trastuzumab deruxtekan

Trastuzumab deruxtekan (T-DXd) je novší anti-HER2 ADC zložený z trastuzumabu konjugovaného s deruxtekanom (DXd) (21). Na rozdiel od T-DM1 obsahuje štiepateľný mostík na báze tetrapeptidu, ktorý môže byť selektívne štiepený katepsínmi, ktoré sú v nádoroch prítomné vo zvýšenej miere. Táto vlastnosť zvyšuje koncentráciu DXd v nádorových bunkách a obmedzuje systémovú expozíciu T-DXd, čo vedie k jeho zvýšenej účinnosti. Ďalším rozdielom oproti T-DM1 je nálož cytostatika – inhibitor topoizomérázy I (deruxtekan DXd), ktorý je derivátom exatekanu. DAR v T-DXd je až 8:1 (22). Štiepateľný linker a permeabilita DXd cez bunkovú membránu umožňujú DXd preniknúť do mikroprostredia nádoru a vykazujú tzv. bystander efekt, čo je dôležitá vlastnosť T-DXd pri liečbe nádorov s heterogenitou HER2 (nádorov HER2 low a ultralow). T-DXd bol prvýkrát hodnotený u intenzívne predliečených pacientov s HER2-pozit MBC v štúdií fázy II DESTINY-Breast01, ktorá ukázala, že T-DXd viedol k vysokej účinnosti s mPFS 19,4 mesiaca, mOS 29,1 mesiaca a ORR 62,0 % (23, 24). Celkovo až 53,8 % pacientok malo jeden alebo viac NU stupňa ≥ 3 . Je potrebné poznamenať, že intersticiálne ochorenie pľúc/pneumonitída (ILD) sa vyskytla u 15,8 % pacientok, z ktorých 2,7 % malo úmrtie súvisiace s liečbou (24). Výsledky štúdie DESTINY-Breast01 viedli k prvému schváleniu T-DXd v roku 2019 pre pacientky s HER2-pozit MBC, ktoré dostávali dva alebo viac režimov založených na anti-HER2 (25). Štúdia fázy III, DESTINY-Breast03 bola navrhnutá tak, aby porovnávala T-DXd s T-DM1 u pacientok s HER2-pozit MBC predliečených trastuzumabom a taxánom (27, 28). Výsledky ukázali, že T-DXd nielenže zlepšil mPFS (29,0 oproti 7,2 mesiaca), ale

viedol aj k zlepšeniu OS (mOS– 52,6 oproti 42,7 mesiaca), čo ukazuje, že T-DXd je účinnejší anti-HER2 ADC ako T-DM1 (26–28). ORR bola tiež významne vyššia pri T-DXd v porovnaní s T-DM1 (78,9 % oproti 36,9 %). Výskyt NU stupňa ≥ 3 bol vyšší v skupine s T-DXd ako v skupine s T-DM1 (58,0 % oproti 52,1 %), pričom ILD sa vyskytla u 16,7 % pacientok v skupine T-DXd (3,4 % pacientok v skupine T-DM1), hoci neboli pozorované prípady stupňa 4 a 5. Na základe výsledkov štúdie DESTINY-Breast03 sa T-DXd považuje za preferovanú liečbu v 2. línii u pacientok s pokročilým HER2-pozit MBC. V štúdií fázy III DESTINY-Breast02 bolo porovnané T-DXd s liečbou podľa výberu lekára (trastuzumab + kapecitabín alebo lapatinib + kapecitabín) u pacientov s progresiou po predchádzajúcom podaní T-DM1 ukázalo, že ORR (70 % oproti 29 %), mPFS (17,8 oproti 6,9 mesiaca) a mOS (39,2 oproti 26,5 mesiaca) sa významne zlepšili pri podaní T-DXd (29). Najčastejšími NU stupňa ≥ 3 bol pokles počtu neutrofilov (11 % pri T-DXd oproti 2 % pri liečbe podľa výberu lekára), anémia (8 % oproti 3 %), neutropénia (8 % oproti 2 %) a nevoľnosť (7 % oproti 3 %). Tieto výsledky naznačujú, že T-DXd dokáže prekonať rezistenciu voči T-DM1a efektivitu konjugátu po konjugáte. V štúdií DESTINY-Breast09 fázy 3 bola hodnotená účinnosť a bezpečnosť 1L T-DXd $\pm$ P vs. THP u 1 157 pacientok s HER2+ MBC. Štúdia CLEOPATRA ustanovila THP režim ako štandard starostlivosti v tomto podaní pred viac ako desiatimi rokmi. Pacientky boli liečené v 1. línii. V plánovanej predbežnej analýze prezentovanej na ASCO 2025 boli prezentované údaje pre T-DXd + P verus THP. T-DXd + P významne zlepšili PFS (40,7 mesiaca oproti 26,9 mesiaca; HR–0,56; $P < 0,00001$). Prínos PFS bol konzistentný vo všetkých podskupinách. Údaje o OS neboli zrelé. Medián trvania odpovede na liečbu T-DXd + P presiahol tri roky. NU počas liečby stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 63,5 % a 62,3 % a závažné u 27,0 % a 25,1 % pacientov v skupine T-DXd + P a THP. ILD bola potvrdená u 46 pacientov (12,1 %; prevažne 1./2. stupeň; $n = 2$ [0,5 %] 5. stupeň), ktorí dostávali T-DXd + P, a u 4 pacientov (1,0 %; všetci 1./2. stupeň), ktorí dostávali THP. T-DXd + P preuká-

zali štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie PFS v porovnaní s THP, ktoré bolo konzistentne pozorované vo všetkých podskupinách (30).

DESTINY-Breast07 je multicentrická, otvorená štúdia fázy Ib/2 skúmajúca bezpečnosť, znášanlivosť a efektivitu T-DXd v monoterapii alebo v kombinácii s pertuzumabom. Zaradení boli pacienti s HER2+ mBC bez alebo so stabilnými CNS metastázami. Interval bez ochorenia musel byť ≥ 12 mesiacov od (neo)adjuvantnej liečby; predchádzajúca liečba pre mBC nebola povolená. Pacienti boli stratifikovaní podľa hormonálneho receptora a stavu ochorenia (recidivujúce vs. de novo) a exprese PD-L1. Bol podávaný T-DXd v štandardnej dávke 5,4 mg/kg intravenózne každé 3 týždne ako monoterapia alebo v kombinácii s pertuzumabom 420 mg (P) intravenózne každé 3 týždne, s nasycovacou dávkou 840 mg. V ramene s monoterapiou bolo 75 pacientov a v kombinovanom ramene 50 pacientov. Celková miera odpovede bola 77,3 % (80 % CI; 70,0; 83,6) s T-DXd a 82,0 % (80 % CI 73,1; 88,8) s T-DXd + P. PFS po 12 mes bol 77,3 % (80 % CI; 69,0; 83,7) s T-DXd a 89,4 % (80 % CI 81,9; 93,9) s T-DXd + P. Bezpečnostné profily boli konzistentné so známym profilom pre T-DXd a P, bez výskytu ILD stupňa ≥ 3 . Interim analýza preukázala účinnosť T-DXd v oboch ramenách (31).

Anti-HER2 terapie sú plne etablované v liečbe pacientok s karcinómom prsníka, ktoré sú HER2-pozitívne, čo je definované podľa nadmernej exprese HER2 (skóre 3+) pri imunohistochemickom vyšetrení (IHC) alebo amplifikácie génu ERBB2 pri *in situ* hybridizačnom teste (ISH). Avšak približne 45 – 55 % HER2- doteraz negatívnych nádorov prsníka má stále detegovateľný proteín HER2 (IHC 1+ alebo 2+ s ISH-), čo je definované ako HER2-slabá pozitivita (32). HER2-slabo pozitívne karcinómy predstavujú približne dve tretiny HR+ a jednu tretinu TNBC. V prelomovej štúdií DESTINY-Breast04, ktorá hodnotila pacientky s MBC so slabou HER2-pozitivitou, ktoré predtým podstúpili jednu alebo dve línie CHT, T-DXd preukázala významné zlepšenie PFS (9,9 mesiaca oproti 5,1 mesiaca) a OS (23,4 mesiaca oproti 16,8 mesiaca) v porovnaní

s CHT podľa výberu lekára. Ak ide o toxicitu, T-DXd mal nižšiu mieru NU stupňa ≥ 3 ako v kontrolnej skupine (52,6 % oproti 67,4 %) a ILD sa vyskytla u 12,1 % pacientok s T-DXd. Tieto výsledky zdôraznili heterogenitu expresie HER2 a viedli k schváleniu T-DXd pre pacientky s nízkou expresiou HER2 v roku 2022. Nedávno publikované výsledky zo štúdie DESTINY-Breast06 ukázali aj úlohu T-DXd pri HR-pozit ochoreni s nízkou a ultranízkou expresiou HER2 (IHC 0 so slabým membránovým farbením u menej ako 10 % nádorových buniek). Výsledky ukázali, že T-DXd nielenže zlepšil mPFS u pacientok s HER2 ultranízkou expresiou (13,2 mesiaca s T-DXd oproti 8,1 mesiaca s CHT), ale zlepšil aj mPFS pri MBC s ultránizkým HER2 v porovnaní s CHT (mPFS- 13,2 mesiaca s T-DXd oproti 8,3 mesiaca s CHT) (33). Výsledky štúdie DB06 demonštrovali efektivitu HER2 low a ultralow v 1. línii CHT u pacientok rezistentných na hormonálnu liečbu. Miera NU stupňa ≥ 3 bola 52,8 % s T-DXd a 44,4 % s CHT, pričom ILD sa vyskytla u 11,3 % pacientov v skupine s T-DXd (33). Výsledky zo štúdie DESTINY-Breast06 viedli k nedávnomu schváleniu T-DXd pre pacientky s pokročilým karcinómom prsníka s nízkym a ultránizkým HER2. U značného počtu pacientok s HER2-pozit karcinómom prsníka sa v priebehu ochorenia vyvinú mozgové metastázy (34). T-DXd vykazuje intrakraniálnu aktivitu u pacientok s HER2-pozit a CNS mts. Analýza podskupín štúdie DESTINY-Breast01 naznačila, že monoterapia T-DXd viedla k zlepšeniu výsledkov u pacientok s ORR 58,3 % a mPFS 18,1 mesiaca (35). V jednoramennej štúdii fázy 2 TUXEDO-1 bola liečba T-DXd spojená s celkovou mierou intrakraniálnej odpovede 73,3 % u pacientok s HER2-pozit MBC s CNS mts (36). T-DXd tiež preukázal značnú intrakraniálnu aktivitu u pacientok s CNS mts v štúdii DESTINY-Breast03. Dosiahnutý mPFS bol 15,0 mesiacov s T-DXd a 3,0 mesiace s T-DM1 a intrakraniálna ORR bola 67,5 % pre T-DXd a 34,3 % pre T-DM1. V štúdii DESTINYBreast12 hodnotiacej úlohu T-DXd u pacientok s pokročilým HER2-pozit MBC s CNS mts alebo bez nich bolo 12-mesačné PFS 61,6 % a 12-mesačné PFS v CNS bolo 58,9 % u pacientok s CNS mts (37).

Výsledky DESTINY-Breast12 preukázali značnú intrakraniálnu aktivitu T-DXd pri HER2-pozit MBC.

ADC zamerané na TROP2

Trojito negatívny karcinóm prsníka (TNBC) predstavuje približne 15 – 20 % všetkých druhov karcinómu prsníka a vyznačuje sa vysokou agresivitou, vysokou mierou metastázovania a zlými dlhodobými výsledkami prežitia (14). Keďže chýbajú špecifické ciele a TNBC je heterogénne ochorenie, je dôležité hľadať nové liečebné ciele. Povrchový Ag trofoblastových buniek-2 (TROP2) je povrchový glykoproteín typu I, ktorý je relatívne vysoko exprimovaný v nádorovom tkanive v porovnaní s normálnymi tkanivami (14). Prvé štúdie s ADC TROP2 pri karcinóme prsníka boli venované TNBC (tabuľka).

Sacituzumab govitekan

Sacituzumab govitekan (SG) je prvý antiTROP2-ADC vo svojej triede, ktorý sa skladá z humanizovanej protilátky IgG1k anti-Trop2 hRS7 pripojenej prostredníctvom štiepateľného linkeru k inhibítoru topoizomerase I SN-38 (aktívny metabolit irinotekanu) (9). Má vysoký DAR 7,6 a relatívne silné cytostatikum SN-38, ktoré sú spojené pomocou pH-citlivého, hydrolyzovateľného štiepateľného linkeru, ktorý umožňuje bystander efekt (38). V štúdii fázy III ASCENT bol porovnávaný SG s CHT podľa voľby lekára u pacientov s relapsom ochorenia, u pacientov predliečených dvoma alebo viacerými štandardnými režimami CHT. V rámci štúdie sa preukázalo, že SG zlepšuje ORR (35 % oproti 5 %), mPFS (5,6 mesiaca oproti 1,7 mesiaca) a mOS (12,1 mesiaca oproti 6,7 mesiaca) (39). Ak ide o toxicitu, miera NU stupňa ≥ 3 bola 64 % u pacientov v skupine SG oproti 46 % u pacientov v kontrolnej skupine, pričom myelosupresia a hnačka boli častejšie pri SG. Avšak iba 5 % pacientov v skupine SG prerušilo liečbu pre toxicitu. Na základe týchto výsledkov bol SG prvým ADC schváleným v liečbe TNBC pre pacientov, ktorí predtým dostali dve alebo viac línii liečby. Exploratívna analýza biomarkerov v štúdii ASCENT ukázala, že ORR bola 44 %, 38 % a 22 % oproti 1 %, 11 % a 6 % u pacientov s vysokou, strednou a nízkou

expresiou TROP2 v skupine SG a kontrolnej skupine a mOS bol 14,2, 14,9 a 9,3 mesiaca oproti 6,9, 6,9 a 7,6 mesiaca (40). Konečné výsledky štúdie ASCENT potvrdili superioritu SG v porovnaní s CHT vo všetkých sledovaných podskupinách expresie TROP2 (41). Uvedené výsledky naznačujú, že u pacientov s TNBC, SG vykazuje efektivitu bez ohľadu na expresiu TROP2. SG bol skúmaný aj u pacientok s HR+/HER2-negat MBC. Štúdia fázy III TROPiCS-02 porovnávala SG s CHT u predliečených, endokrinne rezistentných HR+/HER2-negat MBC bol mPFS 5,5 mesiaca so SG a 4,0 mesiaca s CHT (41). Konečné výsledky štúdie TROPiCS-02 ukázali, že mOS (14,4 oproti 11,2 mesiaca) a ORR (21 % oproti 14 %) sa významne zlepšili pri podaní SG v porovnaní s CHT. Okrem toho bol prínos konzistentný vo všetkých podskupinách expresie TROP2 (42). Nežiaduce udalosti stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 74 % v skupine SG a u 60 % v skupine s CHT. Na základe výsledkov štúdie TROPiCS-02 bol SG prvým schváleným ADC pre pacientky s MTS HR+/HER2-, ktoré dostávali endokrinnú liečbu, taxán a inhibítor CDK4/6 a boli predliečené minimálne dvoma predchádzajúcimi CHT.

Datopotamab deruxtekan

Datopotamab deruxtekan (Dato-DXd) je TROP2 ADC, ktorý pozostáva z humanizovanej monoklonálnej protilátky IgG1 proti TROP2 konjugovanej s účinným inhibítorom topoizomerase I DXd prostredníctvom štiepateľného linkeru na báze tetrapeptidu. DAR Dato-DXd je 4:1. Štúdia fázy III TROPION-Breast01 porovnávala Dato-DXd s CHT podľa voľby skúšajúceho u pacientok s metastatickým HR+/HER2-negat karcinómom prsníka, ktoré predtým dostali 1 – 2 línie CHT (43). Výsledky preukázali, že Dato-DXd významne zlepšil PFS (mPFS, 6,9 oproti 4,9 mesiaca) a ORR (36,4 % oproti 22,9 %) v porovnaní s CHT. Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou stupňa ≥ 3 sa vyskytli u 20,8 % v skupine s Dato-DXd a u 44,7 % v skupine s CHT (42). Výsledky štúdie TROPION-Breast01 viedli k schváleniu lieku Dato-DXd pre pacientky s MBC HR+/HER2-negat, ktoré podstúpili predchádzajúcu endokrinnú terapiu a CHT. Navyše, boli a sú skúmané liečebné kombinácie Dato-DXd a inhibítora progra-

movaného úmrtia-1 (PD-1)/PD-L1 (napr. durvalumab v štúdiu BEGONIA) (44). Táto kombinácia sa javí ako sľubný liečebný režim pre TNBC.

Ďalšie skúmané ADC s liečebným potenciálom pri karcinóme prsníka

Okrem T-DM1 a T-DXd viacero nových ADC zameraných na HER2 preukázalo svoj potenciál v klinických skúšaní fázy I-III pri HER2-pozitívnej alebo HER2-exprimujúcej solídnej karcinóme (napr. trastuzumab duokarmazín v klinickej štúdiu TULIP) (45). Viaceré ďalšie ADC zamerané na TROP2 sú v súčasnosti vo vývoji. Okrem toho nové cieľové ADC (napr. patritumab deruxtekan zamerané na HER3) (46) preukázali povzbudzujúcu predbežnú protinádorovú aktivitu v pokročilých solídnych nádoroch. V súčasnosti sa v klinických štúdiách aktívne skúma viac ako 150 ADC (14) a stále sa objavujú ďalšie sľubné údaje o ich efektívnosti.

Manažment nežiaducich udalostí

Vzhľadom na rýchle rozširovanie indikácií ADC a narastajúci počet liečených pacientov sú informácie o nežiaducich udalostiach (NU), ich včasné rozpoznanie a adekvátny manažment nadmieru dôležité. Toxicity ADC často pozostávajú z cieľových (on-target) a mimocieľových toxicít (off-target), pričom mimocieľové dominujú v profiloch toxicity väčšiny ADC. Údaje z metaanalýzy klinických štúdií ukázali, že výskyt NU súvisiacich s liečbou všetkých stupňov bol 91,2 % a NU stupňa ≥ 3 bol 46,1 % (14). Prejav toxicity sa medzi jednotlivými ADC líšia (prehľad na obrázku 1). Najčastejšie NU stupňa ≥ 3 pri T-DM1 boli trombocytopenia (13 %), zvýšené AST (4 %), zvýšené ALT (3 %), anémia (3 %), únava (2 %), hypokaliémia (2 %), neutropénia (2 %) a hnačka (2 %) (5). Naproti tomu najčastejšie NU stupňa ≥ 3 pri T-DXd boli neutropénia (19 %), anémia (14 %), leukopénia (10 %), trombocytopenia (7 %), nevoľnosť (5 %), únava (4 %), vracanie (2 %) a intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída (2 %) (46). Pľúcna toxicita bola častejšie pozorovaná pri T-DXd. Výskyt ILD/pneumonitídy akéhokoľvek stup-

ňa a stupňa ≥ 3 bol 12,5 % a 2,2 % (46). Jednoznačný mechanizmus, ktorým uvedená toxicita vzniká, nie je jasný. Jedným z možných mechanizmov vzniku ILD je pôsobenie určitého typu cytostatickej nálože, medzi lieky potenciálne indukujúce ILD patria maytanzinoidy (emtanzín), auristatíny, kamptotecíny (deruxtekan) a duokarmycíny. Ďalším možným mechanizmom ILD indukovanej ADC je vychytávanie konjugátov alveolárnymi makrofágmi nezávislé od cieľa (47). Správna liečba ILD súvisiacej s ADC zahŕňa včasnú diagnostiku, starostlivé monitorovanie a včasnú a adekvátnu liečbu (46). Hoci ILD vyvolaná ADC môže byť život ohrozujúca, väčšina prípadov je nízkeho stupňa a možno ju vyriešiť včasnou liečbou kortikosteroidmi.

Kombinovaná terapia založená na ADC

Napriek sľubnej aktivite ADC v solídnych nádoroch je prínos ADC ako samostatného lieku limitovaný rozvojom rezistencie. Teoreticky môžu kombinované terapie prekonať rezistenciu na oba lieky. Preto sa v klinických štúdiách hodnotia kombinácie založené na ADC s inými protinádorovými terapiami vrátane imunoterapie, cielenej terapie a CHT. Cieľom je vyvážením optimálnej účinnosti a bezpečnosti. Ideálni kombináčni partneri pre ADC by mali kombináciou liekov poskytnúť synergické protinádorové účinky bez nepriateľného prekryvania sa toxicity (14).

ADC novej generácie

Medzi hlavné prekážky, ktoré vznikajú pri používaní ADC, patria získaná rezistencia a toxicita. Keďže technológia linkerov za posledné dve desaťročia výrazne pokročila, dizajn ADC sa značne vylepšil. V súčasnosti sa skúmajú ADC novej generácie vrátane napr. bispecifických ADC, imunostimulačných konjugátov protilátok a ADC s dvojitoú náložou cytostatika, ktorých cieľom je vylepšiť účinnosť, zvýšiť bezpečnosť a riešiť rezistenciu na liečbu ADC (14).

Záver

ADC sú veľmi zaujímavou skupinou liekov. Napriek rozsiahlym rozdielom v štruktúre majú ADC tri kľúčové prvky

(mAb, cytostatikum a linker). Štruktúra má výhodu selektivity protilátky a protinádorového efektu cytostatickej nálože. Cieľom je dodanie čo najvyššej možnej dávky cytostatika priamo do nádorovej bunky so súčasnou snahou o šetrenie nenádorových tkanív. Nejde len o CHT alebo len o cieľnú terapiu, ide o komplexnú kombináciu týchto dvoch liečebných modalít, ktorú môžeme s určitým nadhľadom nazvať „cieľená chemoterapia“. Môžeme konštatovať, že ADC znamenajú revolúciu v liečbe nádorov prsníka. Za posledné roky boli aj v Európe schválené T-DM1, T-DXd, SG a Dato-DXd na podanie v bežnej klinickej praxi a viacero látok je v štádiu klinického vývoja. Úspešný vývoj ADC má významný vplyv na liečebný štandard karcinómu prsníka. ADC sú najrýchlejšie rastúcou triedou liekov v onkológii s rýchlorastúcim podielom pacientov liečených ADC. Súčasne dochádza aj k rozširovaniu indikácií na podanie z paliatívnych indikácií do adjuvancie a z monoterapie do kombinovanej liečby.

Autorka je bez konfliktu záujmov.

Literatúra

1. Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(8):641-61.
2. Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(6):473-80.
3. Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(6):327-44.
4. Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C, et al. Antibody-drug conjugates: smart chemotherapy delivery across tumor histologies. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(2):165-82.
5. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *NEngl J Med.* 2012;367(19):1781-91.
6. www.fda.gov (Food and Drug Administration)
7. https://www.ema.europa.eu/en (European Medicine Agency)
8. Yu J, Song Y, Tian W. How to select IgG subclasses in developing anti-tumor therapeutic antibodies. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):45.
9. Tsuchikama K, et al. Exploring the next generation of antibody-drug conjugate clinical landscape. *MAbs.* 2023;15(1):2229101.
10. Thumber GM, Schmidt MM, Wittrup KD. Antibody tumor penetration: transport opposed by systemic and antigen-mediated clearance. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(12):1421-34.
11. Oroudjev E, Lopus M, Wilson L, et al. Maytansinoid-antibody conjugates induce mitotic arrest by suppressing microtubule dynamic instability. *Mol Cancer Ther.* 2010;9(10):2700-13.
12. Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, et al. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2/SN-38 Antibody-Drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers. *Bioconjug Chem.* 2015;26(5):919-31.
13. Bargh JD, Isidro-Llobet A, Parker JS, et al. Cleavable linkers in antibody-drug conjugates. *Chem Soc Rev.* 2019;48(16):4361-74.

14. Li N, Yang L, Zhao Z, et al. Antibody-drug conjugates in breast cancer: current evidence and future directions. *Experimental Hematology and Oncology*. 2025;14(1):41.
15. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Derux-tecan in previously treated HER2-low advanced breast Cancer. *NEngJMed*. 2022;387(1):9-20.
16. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med*. 2012;367(19):1783-91.
17. Dieras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732-42.
18. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physicians choice for pre-treated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):689-99.
19. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physicians choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):743-54.
20. Montenuro F, Delaloe S, Barrios CH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1350-8.
21. Ogitan Y, Aida T, Hagihara K, et al. A novel HER2-Targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-108.
22. Yver A, Agatsuma T, Soria JC. The Art of innovation: clinical development of trastuzumab Derux-tecan and redefining how antibody-drug conjugates target HER2-positive cancers. *Ann Oncol*. 2020;31(3):430-4.
23. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Derux-tecan in previously treated HER2-Positive breast Cancer. *N Eng J Med*. 2020;382(7):610-21.
24. Saura C, Modi S, Krop I, et al. Trastuzumab Derux-tecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (Destiny-Breast 01). *Ann Oncol*. 2024;35(3):302-7.
25. Kean SJ. Trastuzumab derux-tecan: first approval. *Drugs*. 2020;80(5):501-8.
26. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Derux-tecan versus trastuzumab emtansine for breast Cancer. *N Eng J Med*. 2022;386(12):1143-54.
27. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab derux-tecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updates results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105-17.
28. Cortes J, Hurvitz SA, Im SA, et al. Trastuzumab Derux-tecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med*. 2024;30(8):2208-2215.
29. Andre F, Hee Park Y, Kim SB, et al. Trastuzumab Derux-tecan versus treatment of physicians choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;41(10390):1773-85.
30. Tolaney S, et al. Trastuzumab derux-tecan (T-DXd) + pertuzumab (P) vs taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): Interim results from DESTINY-Breast09. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/253126> (aktualizované výsledky DB 09 ASCO2025)
31. Andre F, et al. DESTINY-Breast07: Dose-expansion interim analysis of T-DXd monotherapy and T-DXd + pertuzumab in patients with previously untreated HER2+ mBC. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):1009-1009.
32. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-62.
33. Bardia A, Hu X, Dent R, et al. Trastuzumab Derux-tecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. *N Eng J Med*. 2024;391(22):2110-2122.
34. Marra A, Chandarlapaty S, Modi S. Management of patients with advanced-stage HER2 positive breast cancer: current evidence and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(3):185-202.
35. Jerusalem G, Park YH, Yamashita T, et al. Trastuzumab Derux-tecan in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases: A DESTINY-BREAST01 subgroup analysis. *Cancer Discov*. 2022;12(12):2754-62.
36. Barthe R, Berghoff AS, Furtner J, et al. Trastuzumab Derux-tecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single arm, phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(9):1840-7.
37. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, et al. Trastuzumab derux-tecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med*. 2024;30(12):3717-3727.
38. Nelson BE, Meric-Bernstam F. Leveraging TROP2 Antibody-Drug conjugates in solid tumors. *Annu Rev Med*. 2024;75:31-48.
39. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in metastatic Triple-Negative breast Cancer. *N Eng J Med*. 2021;384(16):1529-41.
40. Bardia A, Tolaney SM, Punie K, et al. Biomarker analyses in phase III ASCENT study of sacituzumab Govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1148-56.
41. Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, et al. Final results from the randomised phase III ASCENT clinical trial in metastatic Triple-negative Breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression. *J Clin Oncol*. 2024;42(15):1738-44.
42. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab Govitecan in hormone receptor-positive/Human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3365-76.
43. Bardia A, Jhaveri K, Im SA, et al. Datopotamab Derux-tecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2- negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01. *J Clin Oncol*. 2024
44. Schmidt P, et al. Datopotamab Derux-tecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): updated results from BEGONIA, a phase Ib/II study. *Ann Oncol*. 2023;34(suppl.):S334-90.
45. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumors and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*. 2019;20(8):1124-35.
46. Li R, Hua M, Li J, et al. The safety of trastuzumab Derux-tecan with a focus on interstitial lung-disease and/or pneumonitis: A systematic review and single-arm meta-analysis. *Cancer*. 2024;230(17):2968-77.
47. Tarantino P, Modi S, Tolaney SM et al. Interstitial lung disease induced by Anti-ERBB2 Antibody-Drug conjugates: A review. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1873-81.

**MUDr. Bibiána Vertáková
Krakovská, PhD.**

I. onkologická klinika LF UK,
OÚSA, s. r. o.
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
bibiana.vertakova@ousa.sk

