

# Trastuzumab Deruxtecan in *HER2*-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer

*Bob T. Li, M.D., Ph.D., M.P.H., Egbert F. Smit, M.D., Ph.D., Yasushi Goto, M.D., Ph.D., Kazuhiko Nakagawa, M.D., Hibiki Udagawa, M.D., Julien Mazières, M.D., Misako Nagasaka, M.D., Ph.D., Lyudmila Bazhenova, M.D., Andreas N. Saltos, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Jose M. Pacheco, M.D., Maurice Pérol, M.D., et al., for the DESTINY-Lung01 Trial Investigators\**

Student : YI-NING SU Advisor: Dr. C. Chin Date:2022.10.07 Class room:R236

## 1. 簡述論文的概要以及重大發現

大多數非小細胞肺癌（NSCLC）是由致癌改變引起的，近年來標靶療法大大降低了 NSCLC 死亡率。人表皮生長因子受體 2（HER2，也稱為 ERBB2）編碼基因突變驅動了約 3% 的非鱗狀 NSCLC，它與女性、從未吸煙和不良預後相關，並且與無 HER2 突變或有其他突變的 NSCLC 相比，HER2 突變型 NSCLC 的發病年齡略年輕，腦轉移發生率較高。

儘管 HER2 標靶療法已改變了乳腺癌和胃癌患者的治療，但 HER2 靶向療法尚未被批准用於 NSCLC 患者。因此，HER2 突變型 NSCLC 患者目前接受標準化療或免疫治療，而這些療法用於二線或更後期治療時，其抗癌活性有限。此外，關於該人群接受免疫檢查點抑制劑治療後的緩解情況，目前報道的結果有限且各不相同，有 7%~27% 的患者接受治療後達到客觀緩解。對 HER2 抗體曲妥珠單抗聯合化療開展的臨床試驗在 NSCLC 患者中獲得了令人失望的結局，部分原因是難以制定精準的分子學標準，進而選出可從 HER2 靶向藥物獲益的患者，以及相對於乳腺癌和胃癌而言，NSCLC 中高水平 HER2 蛋白表達或 HER2 擴增的情況罕見。靶向 HER2 突變型 NSCLC 的其他努力獲得了令人鼓舞但並不一致的結果，在接受 HER2 酪氨酸激酶抑制劑和抗體治療的患者中，客觀緩解率為 0~30%，在接受 HER2 抗體-藥物偶聯物恩美曲妥珠單抗治療的患者中，客觀緩解率為 44%。本研究在 NSCLC 患者中評估了曲妥珠單抗 deruxtecan，本文發表對納入試驗的所有 HER2 突變患者進行初步分析後獲得的結果。

## 2. 對內容的疑問、論文的缺點與評論

Trastuzumab Deruxtecan 是在於 2021 年核准為乳癌用藥，相同一年也被承認可用於胃癌用藥，在此 P A P E R 中並未表明為何想用此藥用於非小細胞肺癌。而非小細胞肺癌是有臨床用藥，為何採用此 Trastuzumab Deruxtecan 藥物去研究，在此研究中雖有比對此用藥與臨床用藥比例，但未詳細去做討論，認為可以增加此條件。