

HER-2 low karcinom prsu

Adam Paulík

Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Hradci Králové

Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

HER-2 low karcinom prsu je název pro zcela heterogenní podskupinu karcinomů prsu, jejímž společným znakem je nízká až střední exprese HER-2 receptoru nesplňující kritéria tzv. HER-2 positivity (HER-2 low nádory jsou definovány jako nádory s expresí HER2 na úrovni 1+ nebo 2+ a současně ISH negativní). Pro tuto skupinu je charakteristická vysoká léčebná účinnost protilátkových konjugátů schopných vyvolávat bystander efekt (ADC 3. generace, především trastuzumab-deruxtecan) oproti starším ADC bez této schopnosti (T-DM1) a monoklonálními protilátkami (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab), které vzhledem k absenci onkogenní HER-2 signalizace u HER-2 low tumorů mají účinnost téměř nulovou. Kromě HER-2 low nádorů prsu dále můžeme definovat i podtyp „HER-2 ultra low“ (IHC na úrovni nekompletního a slabého barvení u $\leq$ než 10% nádorových buněk), u kterého je též zaznamenána účinnost T-DXd. Vzhledem k časté HER-2 heterogenitě v čase nadále narůstá potřeba pravidelných rebiopsií ke znovuzhodnocení stavu HER-2 exprese a z toho plynoucí možnosti zahájení terapie pomocí T-DXd i v pozdějších fázích léčby metastatického karcinomu prsu s příznivým ovlivněním prognózy.

Klíčová slova: subtypy karcinomu prsu, HER-2 low, ADC (konjugát protilátka-cytostatikum), trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), bystander efekt, intersticiální pneumonitida.

HER-2 low breast cancer

HER-2 low breast cancer is newly established term of completely heterogeneous subgroup of breast cancer sharing one common phenotype which is low to moderate expression of HER-2 protein and not meeting criteria for HER-2 positivity. The specific attribute of this subgroup is high responsiveness to antibody-drug conjugates (ADC's) that can cause bystander killing effect (ADC's of the 3rd generation – especially T-DXd) in comparison to older ADC's lacking this disposition (T-DM1) and to monoclonal antibodies (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab) with almost zero efficacy due to the absence of oncogenic HER-2 signalling in HER-2 low tumours. HER-2 ultra-low subtype is defined as $\leq$ 10% of infiltrating cancer cells showing incomplete and faint/weak membrane staining with proven efficacy of T-DXd as well. Due to the frequent HER-2 heterogeneity during the course of time the re-biopsy approach is of crucial importance to reassess the up-to-date HER-2 status enabling subsequent treatment with T-DXd.

Key words: breast cancer subtypes, HER-2 low, ADC (antibody-drug conjugate), trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), bystander effect, interstitial pneumonitis.

Úvod

Subtypy karcinomu prsu a definice HER-2 low karcinomu prsu

Karcinom prsu je heterogenní skupina nádorů lišících se původem vzniku, genovým profilem, mírou transkripce klíčových onkogenů (na úrovni mRNA), klinickým chováním, přirozeným průběhem nemoci i citlivostí/rezistencí k různým modalitám léčby. V klinické praxi se dle exprese

estrogenových (ER) a progesteronových receptorů (PR) a dle exprese HER-2 receptoru rozděluje na nádory luminální (Luminal-A s nižším stupněm proliferace, lepší mírou diferenciaci, vysokou expresí ER/PR, negativitou HER-2 a lepší prognózou versus Luminal-B nádory s agresivnějšími charakteristikami a/nebo s přítomnou expresí HER-2 a horší prognózou), nádory HER-2 pozitivní (bez exprese hormonálních receptorů – HR – tzv. subtyp HER-2 enriched, nebo s expresí

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(1):32-38
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.007>
 Článek přijat redakcí: 18. 12. 2023
 Článek přijat k tisku: 20. 1. 2024

MUDr. Adam Paulík
 adam.paulik@fnhk.cz

INZERCE

ER/PR v rámci Luminal-B nádorů) a na nádory triple-negativní (tj. ER/PR/HER-2 negativní), z nichž většina spadá do kategorie basal-like karcinomů prsu (původ z bazálních buněk prsní žlázy, častá asociace s BRCA1 mutací). Podrobnější a přesnější členění subtypů karcinomu prsu uvádí většinou šest základních druhů určených oproti zmíněné klinické aproximaci fundamentálněji dle stupně transkripce onkogenních drah, tedy na úrovni mRNA (stanovených většinou metodou PAM50): 1) Luminal-A, 2) Luminal-B, 3) HER-2 enriched, 4) Basal-like, 5) Normal-like a 6) Claudin-low (mezenchymální fenotyp) (1).

Stran HER-2 positivity byly do této doby karcinomy prsu děleny na nádory HER-2 pozitivní (cca 15–20% všech karcinomů prsu) a na nádory HER-2 negativní (80–85%), přičemž pouze nádory HER-2 pozitivní byly léčeny systémovou terapií zaměřenou proti HER-2 receptoru, zatímco nádory HER-2 negativní byly považovány za zcela rezistentní vůči anti-HER-2 terapii. Dle guidelines ASCO/College of American Pathologists guidelines z roku 2018 jsou za HER-2 pozitivní karcinomy prsu definovány ty, které imunohistochemicky vykazují intenzivní a kompletní membránovou pozitivitu u > 10% nádorových buněk (IHC 3+), nebo ty, které pomocí in-situ hybridizace prokazují amplifikaci genu pro HER-2 (tj. poměr HER-2/CEP17 $\geq$ 2 nebo průměrný počet kopií HER-2 $\geq$ 6,0 signálů na buňku) (2).

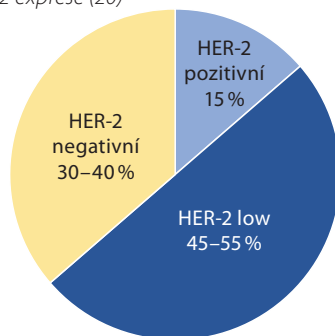
Nádory, které nesplňují kritéria pro HER-2 pozitivitu a současně nejsou HER-2 negativní (tj. dle IHC 0 = není patrné žádné barvení nebo nekompletní barvení membrány, které je slabé/sotva patrné a u $\leq$ 10% nádorových buněk + není prokázána amplifikace genu HER-2) jsou definovány jako karcinomy prsu HER-2 low. Stručně řečeno HER-2 low karcinom prsu je (alespoň v současnosti) definován jako IHC 1+ nebo 2+ bez prokázání amplifikace genu HER-2.

Distribuce HER-2 low karcinomu prsu

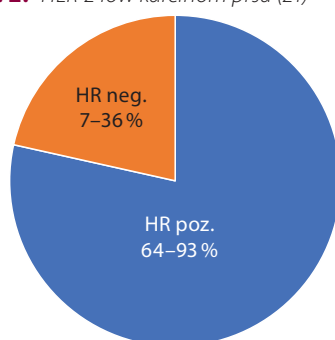
Se zavedením nové HER-2 low entity v rámci karcinomu prsu se dramaticky mění náhled na 80–85% všech karcinomů prsu do této doby hodnocených jako HER-2 negativní, neboť HER-2 low karcinomy prsu tvoří 45–55% všech karcinomů prsu. Většina (64–93%) HER-2 low karcinomů prsu současně vykazuje expresi hormonálních receptorů, zatímco menšina (7–36%) je hormonálně negativních (HR-). Z HER-2 low/HR+ je

většina nádorů luminálních (Luminal-A 59–66%, Luminal-B 25–33%), HER-2 enriched 1–3%, basal-like 2–4%, normal-like 3–4%. Naopak z HER-2 low/HR- je většina basal-like (77–83%), HER-2 enriched 14%, normal-like 8% a Luminal-A 2%. Je zajímavé, že v porovnání nádorů HER-2 low a HER-2 0 jsou u nádorů HER-2 low (IHC 1+ a 2+) více zastoupeny luminální subtypy (Luminal-A 49–54,2%, Luminal-B 28–30,2%, basal-like 15,2–9,8%) zatímco u nádorů HER-2 0 převažuje subtyp basal-like (43,7%), zatímco Luminal-A a Luminal-B zahrnují pouze 28,7% a 18,9% (3). Toto je ve shodě s dalšími pozorováními, kdy je stupeň HER-2 exprese pozitivně korelovan se stupněm exprese ER (triple negativní karcinom prsu: 40% je HER-2 low, ER 1–9%: 46% je HER-2 low, ER > 95%: 62% je HER-2 low) (4).

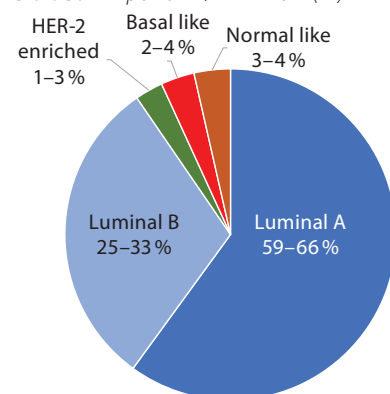
Obr. 1. Rozdělení karcinomu prsu dle stupně HER-2 exprese (20)



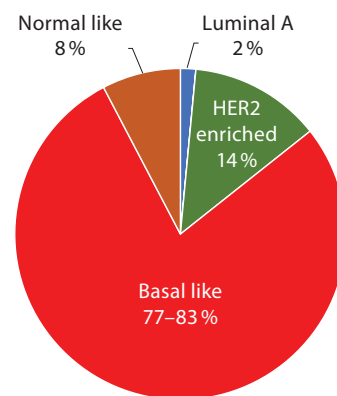
Obr. 2. HER-2 low karcinom prsu (21)



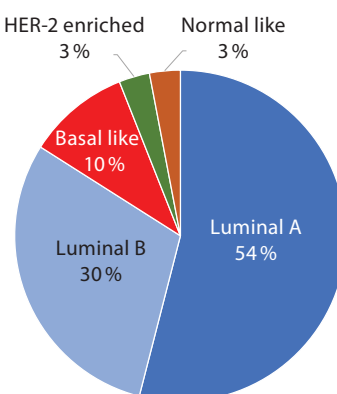
Obr. 3. HR pozitivní/HER-2 low (21)



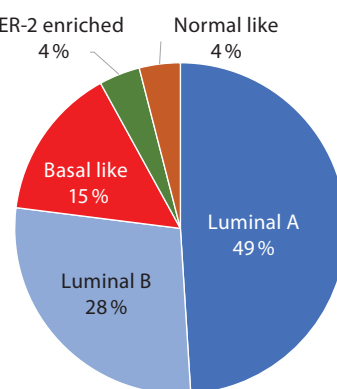
Obr. 4. HR negativní/HER-2 low (21)



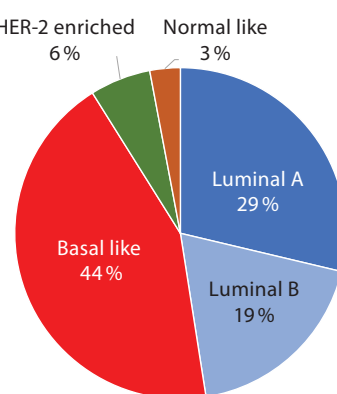
Obr. 5. IHC 2+ bez amplifikace (22)



Obr. 6. IHC 1+ (22)



Obr. 7. IHC 0 (22)



Klinicko-patologické charakteristiky HER-2 low karcinomu prsu

Klinické a patologické rozdíly mezi HER-2 low a HER-2 0 karcinomy prsu jsou nekonzistentní a velmi pravděpodobně jsou určovány nikoliv kvantitativním stupněm exprese HER-2 receptoru, ale fundamentálním genomickým subtypem karcinomu prsu, jak je zmíněno na začátku článku. Například ve Schettiniho studii byl HER-2 low subtyp spojen s častějšími nodálními postiženími ($p = 0,010$) a větší velikostí tumoru ($p = 0,007$) v porovnání s tumory HER-2 0 (3). Na druhou stranu rozsáhlá korejská studie (30 491 pacientek) zaznamenala u HER-2 low karcinomů méně T4 nádorů, vyšší histologický grading a absenci lymfatické invaze (5). Vzhledem k vyššímu zastoupení lumenálních subtypů u HER-2 low karcinomů oproti HER-2 0 není překvapením nižší četnost dosažených patologických kompletních remisí (pCR) po neoadjuvantní chemoterapii u HER-2 low subtypu (29,2 % vs. 39 %, $p = 0,0002$) (6).

Velká pozornost byla věnována možnému prognostickému významu stanovení stupně HER-2 exprese u HER-2 negativního karcinomu prsu. S tímto cílem byla provedena řada rozsáhlých retrospektivních studií, a to jak u časného, tak u metastatického karcinomu prsu. Žádná z těchto studií (největší s 1 136 016 pacientek) ovšem neprokázala jednoznačný a smysluplný rozdíl v celkovém přežití (OS) mezi HER-2 low a HER-2 tumory (samozřejmě po vybalancování stran positivity hormonálních receptorů a tedy základních prognostických podtypů karcinomu prsu) (7, 8). Také v současnosti neexistuje evidence, která by dala odpověď na otázku, zda HER-2 low status může ovlivnit prognózu pacientů po léčbě specifickými druhy terapie (např. CDK4/6 inhibitory) (9).

Změny HER-2 exprese v čase

HER-2 status je dynamický faktor nabývající různých hodnot nejenom ve stejném čase v různých místech tumoru (nádorová heterogenita), ale také měnící se i v čase vlivem:

- 1) přirozeného evolučního vývoje nádorového onemocnění a
- 2) selektivního tlaku aplikované terapie.

Dochází ke změně HER-2 exprese mezi primárním tumorem a relapsem (vzdáleným či lokálním), ale i mezi primárním tumorem před

neoadjuvantní terapií a po ní. Např. Miglietta et al. popisuje (u 547 pacientek) HER-2 diskordanci mezi primárním tumorem a relapsem 38 %. Ke změně z HER-2 0 na HER-2 low došlo v 15,2 % případů, zatímco z HER-2 low na HER-2 0 ve 14,1 % případů. Větší nestabilita HER-2 exprese byla pozorována u HR+ tumorů (47,3 % HER-2 low u primárního tumoru vs. 53,8 % u relapsu) narozdíl od HR- tumorů (35,4 % vs. 36,2 %) (10). Další studie téměř identicky podporuje dané zjištění (11).

Jako klíčový faktor při současných (nových a přelomových) možnostech terapie metastatického HER-2 low karcinomu prsu trastuzumab-deruxtecane (T-DXd) se tedy jeví (ještě více než dříve) provádění opakovaných rebiopsií progredujících/relabujících metastatických ložisek, kdy můžeme očekávat změnu fenotypu nádoru z HER-2 0 na HER-2 low spíše než opačným směrem. Na kongresu ASCO 2023 byla prezentována studie zahrnující 512 pacientek s metastatickým triple negativním karcinomem prsu v době diagnózy. Pacientky, které měly v minulosti prokázán pouze HER-2 0 status z tumoru při progresi, podstoupily rebiopsii progredující léze a v každé následné rebiopsii byla zaznamenána cca 1/3 pacientek s nově diagnostikovanou HER-2 low expresí (a tedy nově vhodných k terapii trastuzumab-deruxtecane): 1. rebiopsie (60 % pacientek nově s dg. HER-2 low tumorem), 2. rebiopsie (32 %), 3. rebiopsie (33 %), 4. rebiopsie (38 %) (12).

Protilátkové konjugáty (ADC) jako zásadní léčebná modalita v léčbě HER-2 low karcinomů prsu

Prvními léky zaměřenými proti HER-2 receptoru, které byly zkoumány u HER-2 low karcinomů prsu, byly monoklonální protilátky. Nicméně ty nezaznamenaly prakticky žádný terapeutický efekt:

- 1) Trastuzumab v kombinaci s adjuvantní chemoterapií nesnížil riziko relapsu invazivního onemocnění (iDFS) u vysoce rizikových HER-2 low pacientek ve studii fáze III NSABP-B47 (13).
- 2) Pertuzumab jako monoterapie u předléčených pacientek s metastatickým HER-2 low karcinomem prsu prokázal parciální remisi pouze u 2 pacientek ze 78 (2,5 %) (14).

- 3) Margetuximab ve studii fáze II nezaznamenal mezi 25 pacientkami ani jednu léčebnou odpověď (15). Tato data silně naznačují, že HER-2 onkogenní dráha je u HER-2 low nádorů oproti nádorům HER-2 pozitivním výrazně méně (pokud vůbec) onkogenně signálně aktivní, a že tedy samotné zablokování její downstreamové signalizace monoklonální protilátkou je nedostatečné a nemůže vést ke smrti nádorové buňky. V duchu této hypotézy není tedy překvapivé, že bylo i pozorováno menší procento dosažených patologických kompletních remisí (pCR) po neoadjuvantní terapii v kombinaci TDM-1 (trastuzumab emtansin) + pertuzumab ve srovnání s kombinací trastuzumab + pertuzumab + chemoterapie, kde právě chemoterapie byla s největší pravděpodobností zodpovědná za bystander killing effect okolních HER-2 negativních buněk v rámci intratumorální HER-2 heterogenity, který nemohl být dosažen starším protilátkovým konjugátem T-DM1 postrádajícím právě schopnost vyvolat bystander efekt (16).

Nově definovaná HER-2 low podskupina karcinomů prsu vzhledem k výše zmíněné absenci onkogenní signalizace HER-2 dráhy tedy tvoří nový subtyp karcinomu prsu, ale zcela heterogenní skupinu rozdílných tumorů, které spojuje jediná společná vlastnost: nízká až střední exprese HER-2 receptoru nesplňující aktuální kritéria HER-2 positivity a z této vlastnosti vyplývající výrazná účinnost protilátkových konjugátů (ADC). Ale (a to je zásadní poznatek!), pouze těch ADC, které jsou schopny indukovat bystander efekt, a tedy eradikovat i okolní, často HER-2 negativní nádorové buňky. Tedy ADC 3. řady a z nich především trastuzumab-deruxtecane (viz dále popis studie DESTINY – Breast04). HER-2 low podskupina karcinomu prsu byla v podstatě vytvořena až *ex post* po vývoji T-DXd a zjištění, že kromě jeho extrémní účinnosti u HER-2 pozitivního karcinomu prsu (bezprecedentně vyšší účinnost oproti T-DM1 ve 2. linii metastatického HER-2 pozitivního karcinomu prsu – studie DESTINY – Breast03) je účinný i u nádorů s nižší až velmi nízkou expresí receptoru HER-2 (17). Přitom bylo prokázáno,

že protinádorová účinnost T-DXd je silně asociována se stupněm HER-2 exprese. Ve studii DAISY byly předlžené pacientky s metastatickým karcinomem prsu rozděleny do 3 kohort podle stupně HER-2 exprese (HER-2 pozitivní, HER-2 low a HER-2 0) a léčeny T-DXd do progresu či neakceptovatelné toxicity. Četnost ORR byla v rameni HER-2 pozitivním 71 %, v rameni HER-2 low 37,5 % a v rameni HER-2 0 30 %. Těmto četnostem ORR odpovídalo i korespondující prodloužení PFS (11,1 vs. 6,7 vs. 4,2 měsíce). Zajímavým nálezem byla pozorovaná četnost ORR 30 % v rameni s tumory HER-2 0 – to může být vysvětleno přítomností HER-2 „ultra low“ subtypu v rámci tumorů HER-2 0, tj. tumorů s inkompletní a slabou pozitivitou HER-2 exprese u < 10 % nádorových buněk (18).

Základní současné poznatky stran terapeutického přístupu k HER-2 low karcinomu prsu jsou tedy založeny na těchto poznatcích:

- 1) HER-2 low karcinomy prsu postrádají onkogenní HER-2 signalizaci: z toho vyplývá neúčinnost monoklonálních protilátek (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab) a naopak účinnost protilátkových konjugátů (ADC) schopných vyvolat bystander efekt (především T-DXd).
- 2) Bystander efekt je zcela klíčovým faktorem protinádorového účinku u HER-2 low karcinomu prsu (a nejenom u karcinomu prsu) z důvodu časté intratumorózní HER-2 heterogenity (mechanismus „Trojského koně“ s eradikací okolních nádorových buněk, a to i těch bez exprese HER-2) – to je i hlavním důvodem vyšší účinnosti T-DXd oproti T-DM1, který bystander efekt nevyvolává.
- 3) Mechanismy podmiňující bystander efekt jsou především: a) štěpitelný (cleavable) linker u T-DXd vs. neštěpitelný (non-cleavable) linker u T-DM1, b) vysoká (T-DXd) vs. nízká (T-DM1) membránová permeabilita pro cytostatikum.
- 4) Vyšší poměr dávky cytostika vůči protilátce (DAR = drug to antibody ratio): 8,1 u T-DXd a 3:1 u T-DM1.
- 5) Typ cytostatika: emtansin u T-DM1 (inhibitor tvorby mikrotubulů) a deruxtecán u T-DXd (derivát exatecanu – inhibitor topoizomerazy I – 10× potentnější než SN38, tj. aktivní metabolit irinotecanu

Obr. 8. Porovnání hlavních charakteristik T-DM1 a T-DXd (23)

	Trastuzumab-emtansin (T – DM1)	Trastuzumab-deruxtecán (T – DXd)
Monoklonální protilátka	Trastuzumab	Trastuzumab
Typ protilátky	Humanizovaná IgG1	Humanizovaná IgG1
Cílový antigen	HER2	HER2
Cytostatikum (Payload)	Emtansin	Deruxtecán
Třída cytostatika	Maytansinoid – inhibitor mikrotubulů	Camptothecin – inhibitor topoizomerazy I
Membránová permeabilita pro cytostatikum	Nízká	Vysoká
Bystander efekt	Ne	Ano
Typ linkeru	Neštěpitelný (non-cleavable)	Štěpitelný (cleavable)
Struktura linkeru	Thioéterový	Tetrapeptidový
DAR (drug-to-antibody ratio) = průměrný počet konjugovaných molekul cytostatika vůči jedné protilátce	≈ 3,5:1	≈ 8:1
Poločas	≈ 4 dny	≈ 7 dnů

a vykazující větší cytotoxickou aktivitu v klonech buněk karcinomu prsu).

DESTINY – Breast04

Studie DESTINY – Breast04 byla randomizovaná, open-label studie fáze III zahrnující pacientky s HER-2 low neresekabilním nebo metastatickým karcinomem prsu, které byly předlženy jednou nebo dvěma liniemi chemoterapie pro metastatické onemocnění (nebo musely zaznamenat relaps do 6 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie) (19). Pacientky s HR+ karcinomem musely být předlženy alespoň jednou linií hormonální terapie pro metastatické onemocnění. Pacientky nesměly být předlženy anti-HER-2 terapií (nesmělo se tedy jednat o původně HER-2 pozitivní tumor se změnou na HER-2 low při relapsu). Hormonální pozitivita byla definována jako ER nebo PR ≥ 1 %. Bylo možné zařadit pacientky s léčenými a stabilními mozgovými metastázami. Naopak nebylo možné zařadit pacientky s historií neinfekční intersticiální pneumonitidy léčené kortikoidy nebo s podezřením na intersticiální plicní nemoc při zobrazovacím vyšetření v rámci screeningu. Stratifikačními faktory byl: 1) HER-2 status (centrálně stanovené IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH-), 2) 1 vs. 2 linie předchozí chemoterapie, 3) HR+ (s nebo bez CDK4/6 inhibitoru) vs. HR-. Pacientky (n = 557) byly randomizovány v poměru 2:1 k terapii trastuzumab-deruxtecánem (n = 373) 5,4 mg/kg à 3 týdny i.v. vs. k léčbě dle rozhodnutí zkušejícího (TPC = treatment of physycian choice, n = 184) – capecitabin (20,1 % paci-

entek), eribulin (51,1 %), gemcitabin (10,3 %), paclitaxel (8,2 %), nab-paclitaxel (10,3 %). Primárním cílem bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou komisí u HR+ pacientek. Klíčovými sekundárními cíli bylo PFS hodnoceno nezávislou komisí v celé populaci pacientů (HR+ i HR-), celkové přežití (OS – HR+ i všichni pacienti), ORR (celková léčebná odpověď), DOR (trvání léčebné odpovědi), bezpečnost. Explorativním cílem byla účinnost a bezpečnost u HR- pacientek.

Drtivá většina pacientek měla HR+ tumor (n = 494, 89%), zatímco pacientek s HR- tumorem bylo podstatně méně (n = 63, 11 %). V rameni HR+ (tj. hlavním hodnoceném) převažovaly tumory HER-2 IHC 1+ oproti IHC 2+ (58,3 % vs. 41,7 %). Většina pacientek měla přítomny viscerální metastázy: jaterní (74,6 %), plicní (29,6 %). Cca 5 % pacientek mělo při zařazení do studie přítomné mozkové metastázy. Pacientky byly poměrně předlžené, medián počtu předchozích linií léčby pro metastatické onemocnění byl 3, ≥ 3 předchozí linie absolvovalo celkem 67 % pacientek. Medián počtu předchozích linií chemoterapie byl 1 a hormonálních terapií 2 (pro metastatické onemocnění). 70 % pacientek bylo předlženo CDK4/6 inhibitory.

Hlavní cíl studie (PFS ve skupině HR+ tumorů) byl jednoznačně splněn dle primární analýzy z 11. 1. 2022. V rameni s T-DXd došlo téměř ke zdvojnásobení PFS a redukcí rizika progresu či úmrtí na polovinu. Medián PFS byl v rameni s T-DXd 10,1 měsíců (95% CI: 9,5–11,5) oproti rameni s TPC – mPFS 5,4 měsíce (95% CI: 4,7–7,1), hazard ratio – HR 0,51

(95% CI: 0,4–0,64, $p < 0,001$). Podobný benefit byl zaznamenán i v celkové populaci (HR+ a HR-): mPFS 9,9 vs. 5,1 měsíce (HR 0,50, 95% CI: 0,4–0,63, $p < 0,001$). V malé skupině HR- tumorů byla také nalezena jednoznačná účinnost T-DXd oproti TPC (mPFS 8,5 vs. 2,9 měsíců, 95% CI: 1,4–5,1). V rameni s T-DXd byl mPFS 10,3 měsíců (TPC 4,8 měsíců) u pacientek s HER-2 skóre IHC 1+ a 10,1 měsíců (TPC 5,1 měsíce) s HER-2 skóre IHC 2+ (a ISH-). Benefit T-DXd byl prokázán i bez ohledu na předlécenost CDK4/6 inhibitory: u pacientek předlčených mPFS 10 vs. 5,4 měsíců a u pacientek nepředlčených mPFS 11,7 vs. 5,9 měsíců. V kohortě HR+ tumorů prokázal T-DXd i prodloužení celkového přežití (OS): 23,9 vs. 17,5 měsíců (HR 0,64, 95% CI: 0,48–0,86, $p = 0,003$). Toto bylo očekávaně potvrzeno i v celkové populaci (mOS 23,4 vs. 16,8 měsíce, HR 0,64, 95% CI: 0,49–0,84, $p = 0,001$). U HR- pacientek byl mOS v rameni s T-DXd 18,2 měsíce vs. 8,3 měsíce v rameni s TPC (HR 0,48, 95% CI: 0,24–0,95). Klinicky výrazného benefitu dosáhl T-DXd i v parametru dosažené léčebné odpovědi (ORR). V kohortě HR+ karcinomů (ale výsledky jsou prakticky totožné i u pacientek s HR- tumory) zaznamenal T-DXd četnost ORR 52,6 % oproti 16,3 % v rameni s TPC. Četnost parciálních remisí (PR) byla 49,2 % vs. 15,7 %. Dvanáct pacientek (3,6 %) v rameni s T-DXd dosáhlo kompletní remise (CR) oproti 1 pacientce v rameni s TPC (0,6 %). Kontrola nemoci (DCR = CR + PR + SD) byla výrazně vyšší v rameni s T-DXd:

88 % vs. 66,3 %, stejně tak míra klinického přínosu (tj. CR + PR trvající min. 6 měsíců): 71,2 % vs. 34,3 %.

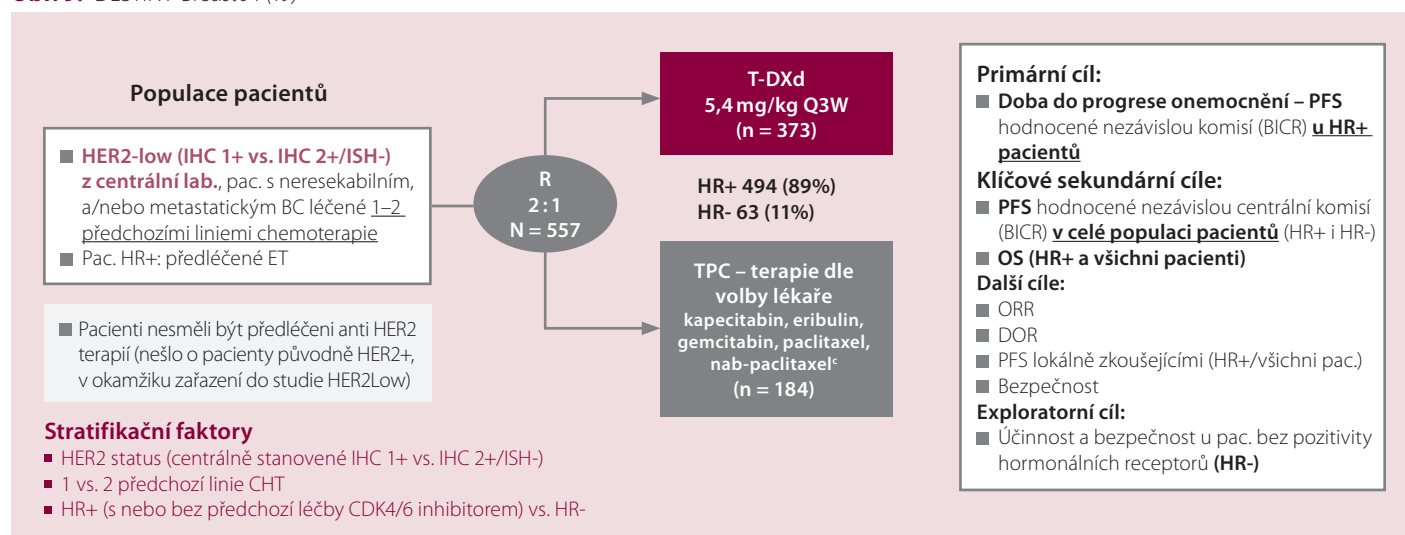
99,5 % pacientek v rameni s T-DXd a 98,3 % pacientek v rameni s TPC se v průběhu studie setkalo alespoň s jednou nežádoucí událostí (TEAE) způsobenou danou léčbou. Závažných nežádoucích událostí (SAE) bylo mírně více v rameni s T-DXd (27,8 % vs. 25 %), ale incidence nežádoucích událostí grade ≥ 3 byla vyšší u pacientek léčených TPC (52,6 % vs. 67,4 %). 16,2 % pacientek v rameni s T-DXd vs. 8,1 % pacientek v rameni s TPC muselo ukončit studiovou léčbu z důvodu nežádoucí události a 22,6 % vs. 38,4 % z tohoto důvodu muselo dávku terapie zredukovat. Čtrnáct pacientek (3,8 %) léčených T-DXd a 5 pacientek (2,9 %) léčených TPC zemřelo v průběhu studie. V rameni s TPC nebyla žádná smrt přisouzena kauzálně studiové medikaci, zatímco v rameni s T-DXd mělo 7 úmrtí vztah k podané medikaci: pneumonitida (2 pacientky), ischemická kolitida, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace), dyspnoe, febrilní neutropenie, sepse. V rameni s T-DXd byla nejčastější nežádoucí událost nehlédě na stupeň závažnosti nevolnost, únava a alopecie. Nejčastější nežádoucí událostí grade ≥ 3 byla neutropenie, anémie a únava. Nejčastější TEAE spojenou s ukončením léčby u T-DXd byla intersticiální pneumonitida (8,2 %) vs. periferní senzorická neuropatie u TPC (2,3 %) a nejčastější TEAE spojenou se snížením dávky byla u T-DXd nevolnost a únava (4,6 %) vs. neutropenie u TPC (14 %). Klinicky významný

rozdíl ve snížení ejekční frakce levé komory nebo symptomatického srdečního selhání byl zcela zanedbatelný mezi oběma skupinami. Intersticiální pneumonitida byla diagnostikována u 45 pacientů (12,1 %) léčených T-DXd oproti jedné pacientce v rameni s TPC (0,6 %). Tedy především proaktivní přístup k diagnostice pneumonitidy způsobené T-DXd terapií je základním parametrem podpůrné terapie s diagnosticko-terapeutickým postupem prakticky identickým s léčbou pneumonitidy asociované s imunoterapií.

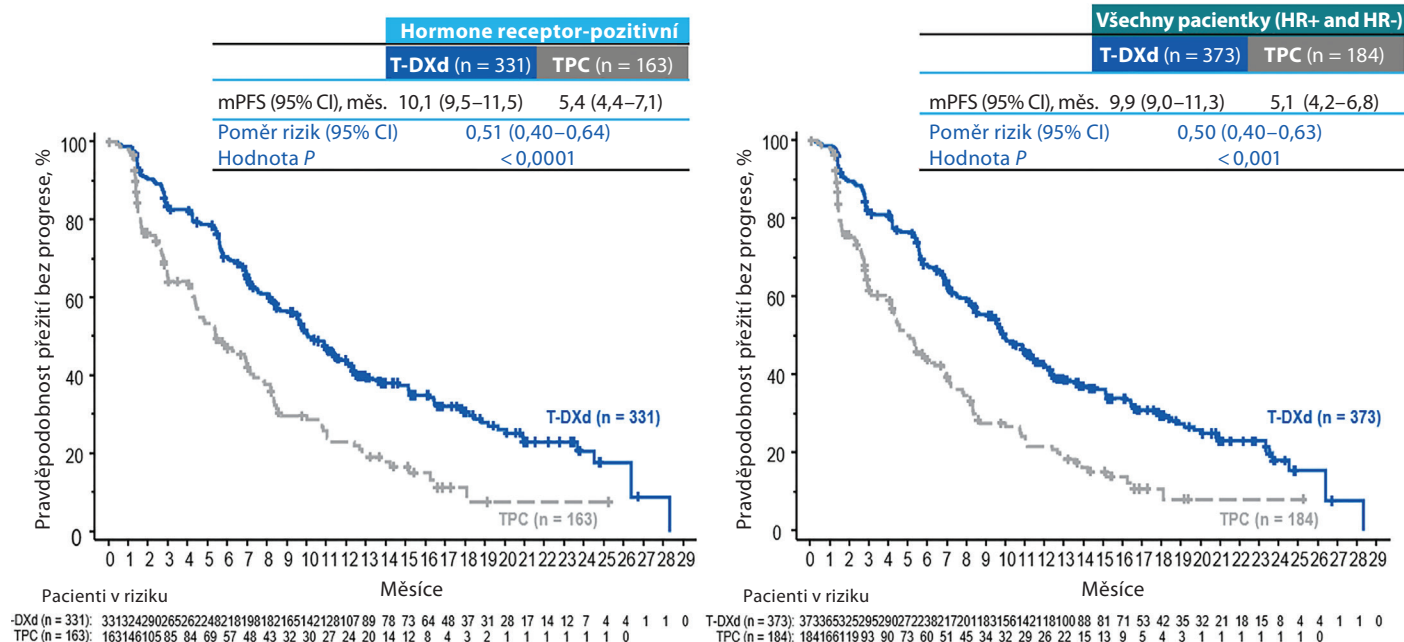
Shrnutí

HER-2 low karcinom prsu je název pro zcela heterogenní podskupinu karcinomů prsu, jejímž společným znakem je nízká až střední exprese HER-2 receptoru nesplňující kritéria tzv. HER-2 pozitivitu. Pro tuto skupinu je charakteristická vysoká léčebná účinnost protilátkových konjugátů schopných vyvolávat bystander efekt (ADC 3. generace, především trastuzumab-deruxtecan) oproti starším ADC bez této schopnosti (T-DM1) a monoklonálním protilátkám (trastuzumab, pertuzumab, margetuximab), které vzhledem k absenci onkogenní HER-2 signalizace u HER-2 low tumorů mají účinnost téměř nulovou. Kromě HER-2 low nádorů prsu dále můžeme definovat i podtyp „HER-2 ultra low“, u kterého je též zaznamenána účinnost T-DXd. Do budoucna bude tedy jistě nutná přesnější a sjednocená patologická identifikace této podskupiny s event. zavedením senzitivnějších metod, které by byly schopny

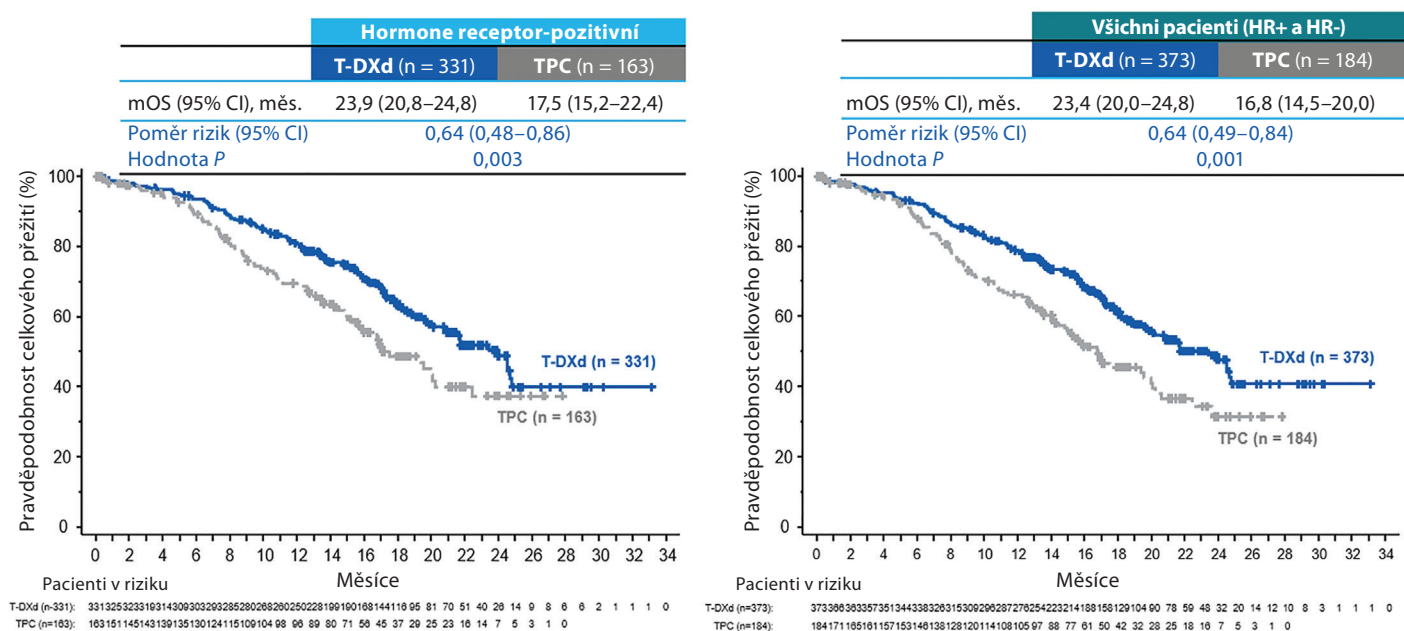
Obr. 9. DESTINY-Breast04 (19)



Obr. 10. DESTINY-Breast04: PFS u HR+ a všech patientek (19)



Obr. 11. DESTINY-Breast04: OS u HR+ a všech patientek (19)



odlišit nádory HER-2 ultra-low od nádorů zcela HER-2 negativních. Vzhledem k HER-2 heterogenitě v čase s poměrně častou změnou HER-2 negativních nádorů na HER-2 low při progresi/relapsu bude nutné ještě

častěji než nyní provádět rebiopsie při progresi onemocnění s vědomím, že při nově diagnostikované HER-2 low pozitivitě máme k dispozici T-DXd, který může výrazně zvrátit prognózu u této stále infaustní diagnózy. Last

but not least bude také jistě zajímavé, jak si s úhradou této přelomové léčby, která se ale bude týkat až poloviny všech patientek s diagnózou metastatického karcinomu prsu, poradí plátcí péče.

LITERATURA

- Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. The Cancer Genome Atlas Network. Nature. 2012;490:61-70.
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline focused update. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:1364-1382.
- Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2021;7(1):1.
- Tarantino P, Jin Q, Tayob N, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer. JAMA Oncol. 2022;8:1177-1183.
- Won HS, Ahn J, Kim Y, et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the

- Korean Breast Cancer Society. Breast Cancer Res. 2022;24(1):22.
- Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. Lancet Oncol. 2021;22(8):1151-1161.

Další literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz