

# HER2-LOW КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Нова подгрупа с нови терапевтични възможности*



г-р Сара Тунчева,  
г-р Цветан  
Йорданов,  
г-р Ивелина  
Панджарова,  
г-р Александър  
Герасимов,  
доц. г-р Ася  
Консулова

УСБАЛО – София,  
Клиника по  
медицинска онкология

Епидемиология  
и терапевтично  
поведение  
при HER2-low  
метастатичен  
карцином на гърда

Карциномът на гърдата (КГ) е най-често диагностицираната онкологична болест при жените в света, с повече от 2 млн. случая установени през 2020 г. в световен мащаб<sup>[2]</sup>. Според Националния раков регистър от 2017 г. КГ е на първо място по честота при жените в България и представлява 26.8% от всички онкологични болести. 72.8% е петгодишната преживяемост от КГ – с 11.1% по-ниска от средната за Европа<sup>[3]</sup>. В клиничната практика решенията за терапевтичен подход обикновено се основават на конвенционални хистопатологични фактори, като се разпознават четири основни клинични подтипа на КГ с прогностична и предиктивна значимост: луминални карциноми: луминален А- и луминален В-подобен (HER2 отрицателен или положителен), карциноми със свърхекспресия на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2), със или без хормонална експресия и тройнонегативен КГ (ТНКГ – без

**ЕДИН ОТ ОСНОВНИТЕ ПРЕДИКТИВНИ БИОМАРКЕРИ, УЧАСТВАЩИ НА ВСЕКИ ЕТАП ОТ ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА (КГ),** е човешкият епидермален фактор рецептор 2 (HER2). До скоро неговото значение се приемаше за бинарно: налична експресия (+) или липсваща (-), но има все повече данни, че сред групата на КГ без амплификация и/или свърхекспресия на HER2, има и подгрупа тумори с ниска (HER2 low) експресия, която има различно прогностично и предиктивно значение: при тези карциноми се експресират ниски нива на HER2, които могат да бъдат таргетирани. До скоро нямаше възможност за тяхното прицелно лечение, тъй като наличните в момента анти-HER2 терапии не успяха да докажат ефективност при пациенти с HER2 low КГ.

Научни данни за ефективност в тази подгрупа пациенти с HER2 low КГ бяха публикувани от клиничното проучване фаза III DESTINY-Breast04. Резултатите показаха, че trastuzumab deruxtecan води до удължаване както на преживяемостта без прогресия (ПБП), така и на общата преживяемост (ОП) при пациенти с HER2-low неоперабилен или метастатичен КГ (мКГ), независимо от наличието на експресия на хормонални рецептори (HR, ER/PR) в сравнение с химиотерапия по избор от лекуващия екип в проучването. Прицелното анти-HER2 лечение никога досега не е постигало полза при пациенти с мКГ с ниска HER2 експресия (HER2-low). DESTINY-Breast04 е първото по рода си фаза III проучване на HER2-насочена терапия при пациенти с метастатичен рак на гърдата с нисък HER2, което показва статистически значима и клинично значима полза. Тези резултати могат да предефинират начина, по който болестта карцином на гърда се класифицира и лекува – към момента в метастатичен стадий, но скоро и на ранен неметастатичен етап.

**Ключови думи:**

HER2 low,  
карцином на  
гърда, trastuzumab  
deruxtecan,  
DESTINY-Breast04,  
HER2 ниска  
експресия, анти-  
HER2 терапия

**Фигура 1:**  
Алгоритъм за дефиниране на HER2 low карцином на гърда<sup>[4]</sup>



експресия на хормонални и HER2 рецептори). В контекста на HER2 положителния КГ (≈15% от всички ново-диагностицирани) амплификацията на гена ERBB2 води до свръхекспресия на белтъка HER2, което придава на тази подгрупа ракови болести по-агресивно поведение и по-лоша прогноза при липса на анти-HER2 лечение. Въпреки това разработването на множество прицелни лечения, насочени към HER2, осигури значителни клинични ползи в ранен и напреднал етап на болестта, променяйки естествения ход на болестта.

Почти 60% от КГ без експресия на HER2 в метастатичен стадий експресират ниски нива на HER2, дефиниращо се като резултат от 1+ при имунохистохимичен (IHC) анализ или като IHC резултат от 2+ и негативен резултат от *in situ* хибридизация (ISH), (Фиг. 1). Тези HER2-low тумори включват хетерогенна група популация, включително хормон рецептор-положителни (HR+) и хормон рецептор-отрицателни (HR-) КГ, които варират в прогноза и чувствителност към системна терапия. Ретроспективен клиникопатологичен анализ на *Shettini et al.* заключава, че съотношението на HR+ спрямо HR- при HER2-low КГ е в полза на и със значително доминиране на позитивен хормонален рецепторен статус: 65.4% спрямо 35.6% респективно<sup>[5]</sup>.

Понастоящем, достъпните анти-HER2 терапии не успяха да подобрят клиничните резултати при пациенти с този субтип карцином. Проучването NSABP B-47/NRG проследява добавянето на trastuzumab към системна химиотерапия при HER2-low КГ в адювантен план, без доказване на полза в преживяемостта без болест (ПББ), преживяемостта без далечно метастазиране или общата преживяемост (ОП)<sup>[6]</sup>. Затова терапевтичният подход в кли-

ничната практика при ранен HER2-low КГ е като при HER2-негативен (IHC 0), като пациентите се стратифицират и тяхното поведение се ръководи от хормон-рецепторния статус. В метастатичен стадий, след прогресия на основна терапия и изчерпване на ендокринните възможности, пациентите имат лимитирани опции за таргетно лечение и най-често получават секвенциална моноагентна палиативна химиотерапия (ХТ). Ако активността на анти-HER2 терапия при HER2-low мКГ бъде потвърдена, процентът на пациентите, извличащи полза от него, може да достигне 60 до 70%. Това всъщност ще представлява и още една терапевтична възможност за лечение в метастатичен стадий.

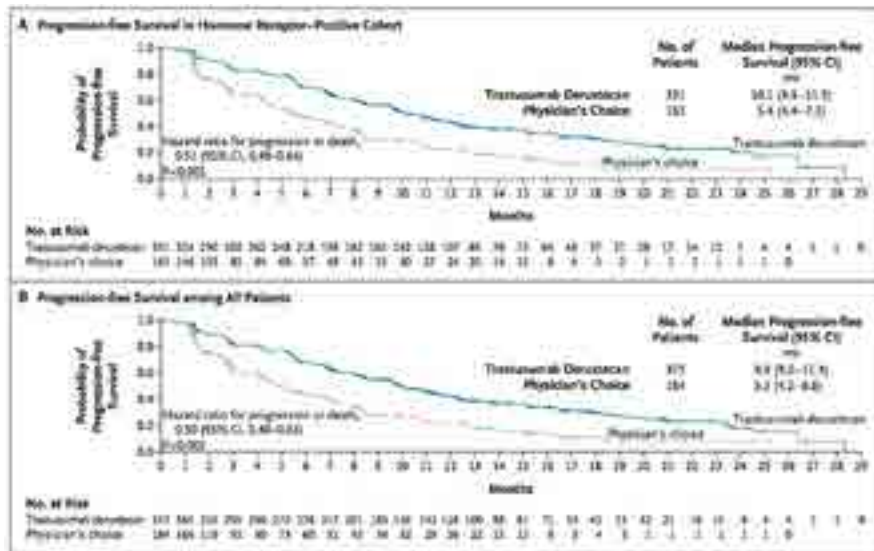
При пациентите с луминален (HR+), HER2-негативен или HER2-low мКГ, комбинация от ендокринна терапия (ЕТ) с циклинзависими киназни 4 и 6 (CDK4/6) инхибитори са ефективни средно 2 години преди настъпване на резистентност<sup>[7,8]</sup>. „Real world“ данни показват ПБП средно около и до 4 месеца при прилагане на последваща линия лечение след CDK4/6 инхибитори и химиотерапия в контекста на метастатична болест<sup>[9]</sup>. При ТНКГ малко таргетни агенти са доказали ефективност и са достъпни, в частност при пациентите без патогенни мутации в BRCA1/2 или тумори без

експресия на лиганд 1 програмирана клетъчна смърт (PDL-1)<sup>[10]</sup>.

## Нова терапевтична възможност при пациенти с HER2-low мКГ?

Trastuzumab deruxtecan (TDX) е кноюзат антимяло-лекарство, който съдържа хуманизирано анти-HER2 IgG1 моноклонално антимяло със същата аминокиселинна последователност като trastuzumab, произведено в клетки от бозайник (яйчник от китайски хамстер), ковалентно свързано с терапевтиката DXd, който е производно на екзатекан и инхибитор на топоизомераза I, чрез разцепващ се линкер на основата на тетрапептид. Към всяка молекула на антимялото са захванати приблизително 8 молекули deruxtecan<sup>[11]</sup>. В практиката, терапевтичното показание на trastuzumab deruxtecan засега е като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с нерезектабилен или метастатичен HER2-положителен мКГ, които са получили една или повече предшестващи линии лечение, базирано или съдържащо анти-HER2 таргет.

**фигура 2:**  
ПБП при  
HR+ кохорта  
(A) и при всички  
пациенти (B)



Първото конюгат антитяло-лекарство, въведено при тази пациентска подгрупа е trastuzumab emtanzine или TD-M1. За разлика от TD-M1 и другите одобрени анти-HER2 прицелни терапии, trastuzumab deruxtecan може ефективно да таргетира туморни клетки с ниска експресия на HER2 и да достави потенциален цитотоксичен товар посредством страничен ефект и върху съседни клетки, хетерогенно експресиращи HER2<sup>[12]</sup>. Фаза 1 и 2 проучвания показват обещаващи резултати при претретиранни пациенти с HER2-low метастатична болест. При тази пациентска популация, процентът на пациенти с общ отговор към терапията варира от 37.0 до 37.5% и средната ПБП варира от 6.3 до 11.1 месеца<sup>[13,14]</sup>. Фаза 1 и 2 резултатите предположиха, че ефикасността на trastuzumab deruxtecan надвишава тези от сега достъпните лечения при пациенти с тройно-негативен или ендокринно-рефрактерен хормон рецепторен-позитивен КГ в този сетинг. DESTINY-Breast04<sup>[1]</sup> е фаза 3 клинично проучване за оценка на ефективността и безопасността на trastuzumab deruxtecan в сравнение с химиотерапия, избрана по

преценка на лекуващия екип при пациенти с HER2-low МКГ.

## Дизайн на проучването

DESTINY-Breast04 е рандомизирано отворено фаза 3 клинично проучване с две рамена, включващо пациенти с HER2-low нерезектабилен или метастатичен карцином на гърда. В клиничното проучване участват пациенти с HR+ статус (ИХХ експресия за естроген или прогестерон  $\geq 1\%$ ) и пациенти без хормонална експресия (HR-) и HER2-low МКГ. Пациентите са рандомизирани на случаен принцип в съотношение 2:1 да получат trastuzumab deruxtecan или ХТ, избрана по преценка на лекуващия лекар като capecitabine, eribulin, gemcitabine, paclitaxel или NAB-paclitaxel. Рандомизацията е била стратифицирана по HER2-low статус (IHC 1+ vs. IHC 2+ и ISH-негативни), по броя на предишни линии химиотерапия за метастатична болест и хормон-рецепторен статус (HR+ с предишно или не третиране със CDK4/6 инхибитори vs. HR-). Па-

циентите трябва да са получавали ХТ за метастатична болест или да са имали рецидив по време на или 6 месеца след завършване на адювантна ХТ, както и пациентите с HR+ болест е трябвало да са на лечение с поне една линия ендокринна терапия. Пациенти с третиранни и стабилни мозъчни метастази също са били включени. Предвид специфичната токсичност на TDХ, изключващ критерий е била история за неинфекциозна интерстициална болест, третирана с глюкокортикостероиди или суспектна интерстициална болест, установена чрез образно изследване при скрининг. Trastuzumab deruxtecan е прилаган интравенозно на всеки 3 седмици в доза от 5.4 mg на килограм телесна маса, а химиотерапията – в съответствие на световните препоръки. Основната крайна точка е ПБП при пациентите без HR+ болест. Ключова вторична крайна точка е ПБП при всички пациенти и ОП при HR+ кохорта и при всички пациенти. Вторични и други крайни точки включват оценка на обективен отговор, продължителност на отговор и ефективност при HR- кохорта.

## Резултати

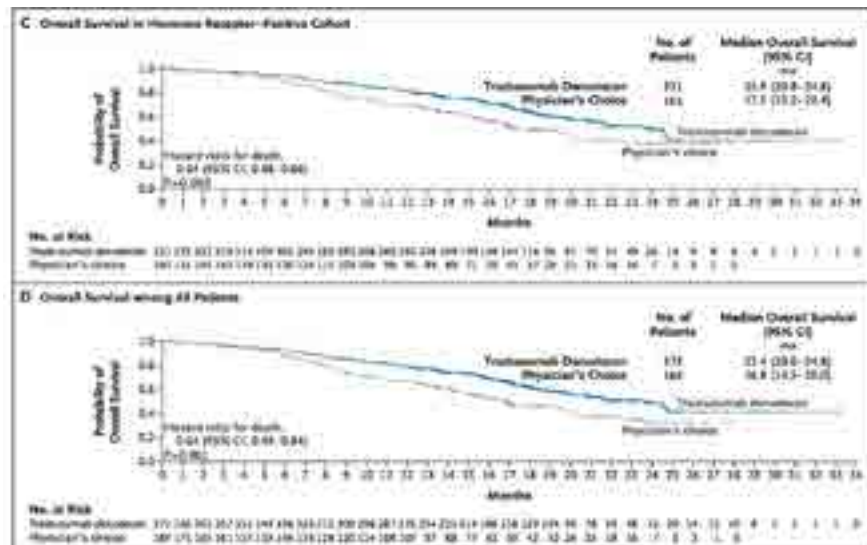
От 373 пациенти, рандомизирани в групата, получаваща trastuzumab deruxtecan, и 184 пациенти в групата, получаваща ХТ, 331 (88.7%) и 163 (88.6%) респективно са с HR+ и HR- статус. В групата, получаваща химиотерапия, 51.1% от пациентите са получили eribulin, 20.1% capecitabine, 10.3% NAB-paclitaxel, 10.3% gemcitabine или 8.2% paclitaxel. Пациентите и в двете рамена са получавали средно три линии системна терапия за метастатична болест преди включване в проучването.

Средната ПБП при HR+ кохорта е 10.1 месеца (95% CI, 9.5-11.5) в

trastuzumab deruxtescan групата и 5.4 месеца (9.5% CI, 4.4-7.1) при групата с ХТ (HR за прогресия на болестта или смърт, 0.51; 95% CI, 0.40-0.64,  $p < 0.001$ ). В trastuzumab deruxtescan групата, средната ПБП е 10.3 месеца при пациентите с ИХХ резултат от HER2, оценен като 1+ и 10.1 месеца при тези с HER2 ИХХ резултат, оценен като от 2+ и негативни резултати от in situ хибридизация (ISH). Сред пациентите, получавали предишно лечение със CDK 4/6 инхибитори, средната ПБП е 10.0 месеца в групата на лечение с trastuzumab deruxtescan, а в сравнение с пациентите без предишно такова лечение – 11.7 месеца. При всички пациенти, получавали trastuzumab deruxtescan, средната ПБП е 9.9 месеца (95% CI, 9.0-11.3) в сравнение с 5.1 месеца (95% CI, 4.2-6.8) в групата на лечение с ХТ (HR за прогресия на болестта или смърт, 0.51; 95% CI, 0.40-0.63,  $p < 0.001$ ). Средната ПБП при HR- кохортата е 8.5 месеца (95% CI, 4.3-11.7) в групата на лечение с trastuzumab deruxtescan и 2.9 месеца (95% CI, 1.4-5.1) при групата с ХТ (HR, 0.46; 95% CI, 0.24-0.89), (Фиг. 2).

Средната ОП в HR+ кохорта е 23.9 месеца (95% CI, 20.8-24.8) в trastuzumab deruxtescan групата и 17.5 месеца (95% CI, 15.2-22.4) при групата с ХТ (HR за смърт, 0.64; 95% CI, 0.48-0.86;  $p = 0.003$ ). Сред всички пациенти, средната ОП е 23.4 месеца (95% CI, 20.0-24.8) в trastuzumab deruxtescan групата и 16.8 месеца (95% CI, 14.5-20.0) при групата с ХТ (HR, 0.64; 95% CI, 0.49-0.84;  $p = 0.001$ ). Средната ОП при HR- кохорта е 18.2 месеца (95% CI, 13.6-неизмерим) в trastuzumab deruxtescan групата и 8.3 месеца (95% CI, 5.6-20.6) в групата с ХТ (HR, 0.48; 95% CI, 0.24-0.95), (Фиг. 3).

Процентът на пациенти с потвърден обективен отговор при HR+ кохорта е 52.6% (95% CI, 47.0-58.0) в trastuzumab deruxtescan групата



**Фигура 3:**  
ОП при HR+ кохорта (C) и ПБП при всички пациенти (D)

и 16.3% (95% CI, 11.0-22.8) при групата с ХТ. Общо 12 пациенти (3.6%) в групата на лечение с trastuzumab deruxtescan и 1 пациент (0.6%) в групата с ХТ са имали пълен отговор. Средната продължителност на отговор към провежданото лечение е 10.7 месеца и 6.8 месеца съответно в двете кохорти. Процентът на потвърден обективен отговор при всички пациенти е 52.3% (95% CI, 47.1-57.4) в trastuzumab deruxtescan групата и 16.3% (95% CI, 11.3-22.5) в групата с ХТ. Съответните проценти при HR- кохорта са 50.0% (95% CI, 33.8-66.2) и 16.7% (95% CI, 3.6-41.4).

**Профил на безопасност**

Общо 99.5% от пациентите в trastuzumab deruxtescan групата и 98.3% от пациентите, получаващи ХТ, са имали поне един страничен ефект, който се е появил или влошил след иницирането на проучването или 47 дни след апликацията на последната доза. Възникването на сериозни странични ефекти се наблюдава при 27.8% от пациентите в trastuzumab deruxtescan групата и 25.0% при пациентите, подложени на ХТ. Случаи на смърт, асоциирани със странични реакции, са при 14 пациен-

ти (3.8%) и 5 пациенти (2.9%) в съответните групи.

В trastuzumab deruxtescan групата най-чести лекарствено-асоциирани странични реакции от всяка степен включват гадене (при 73.0% от пациентите), умора (47.7%) и алоpecia (37.7%) – всички по-чести спрямо при пациентите, получавали ХТ (23.8%, 42.4% и 32.6% съответно). Най-честите степен 3 или по-висока странични реакции са неутропения (13.7%), анемия (8.1%) или умора (7.5%); съответстващите проценти при другата кохорта са 40.7%, 4.7% и 4.7%.

Лекарствено-обусловена интерстициална белодробна болест или пневмонит е настъпила при 45 от пациентите (12.1%), получаващи trastuzumab deruxtescan в сравнение с другата група – 1 пациент (0.6%), получаващ eribulin. В trastuzumab deruxtescan групата дисфункция на лявата камера е докладвана при 17 пациенти (4.6%).

**Дискусия**

Клиничното проучване DESTINY-Breast04 доказва, че таргетирането на ниски нива на HER2 с trastuzumab deruxtescan е нов и логичен терапевтичен подход спрямо нетаргетира-



ща ХТ при пациенти с HER2-low мКГ. Рискът от прогресия на болестта е приблизително 50% по-нисък и рискът от смърт е 36% по-нисък при приложение на trastuzumab deruxtesap спрямо ХТ независимо от хормон-рецепторния статус.

Бинарната категоризация на HER2 като положителен и отрицателен дефинира прогнозата и терапевтичния подход при пациенти на база на активността на trastuzumab. Въпреки че HER2 таргетиращите терапии значително подобряват резултатите при HER2-положителния ранен и метастатичен КГ, ползи при пациенти с HER2-low статус още не са транслирани в клиничната практика. Въпреки че наличието на HER2 свръхекспресия е необходима за ефективността на анти-HER2 терапията, това може да не е задължителен момент при конюгат антиядло-лекарствата. Trastuzumab deruxtesap има антитуморна активност срещу карциноми с различни нива на HER2 експресия. DESTINY-Breast04 подчертава клиничната му приложимост при HER2-low пациентската популация и подкрепя нуждата за редифиниране на подгрупите при HER2-негативните карциноми на гърдата.

Допълнително, HER2-low популацията пациенти включва както HR+, така и HR- такива. При пациентите с HER2-негативен КГ, ПБП след прогресия на CDK4/6 инхибитори е кратка, като най-често се прилага секвенциална моно-ХТ като последващи терапевтични линии. В проучването DESTINY-Breast04 пациентите в HR+ кохорта, които получават trastuzumab deruxtesap, са имали значително по-дълга ПБП и ОП от тези, които са получавали ХТ. Пациенти, предишно получавали CDK4/6 инхибитор, са имали ПБП, сходна на тези пациенти, които не са полу-

чавали предишно такава терапия. За пациентите с ТНKG trastuzumab deruxtesap е възможна алтернатива за тази така или иначе група с по-лоша прогноза. Въпреки малката кохорта от пациенти с ТНKG в проучването, техният числен дял отговаря репрезентативно на преобладаването на тази група в HER2-low популацията.

Профилът на безопасност на trastuzumab deruxtesap е сходен с вече установения при приложението му при HER2-положителен мКГ. Рискът от възникване на странични ефекти остава същият независимо от хормон-рецепторния статус. Най-честата токсичност степен 3 и по-висока е неутропения, като случаите на фебрилна неутропения остават ниски. Повечето случаи на установени интерстициална белодробна болест или пневмонит в рамките на проучването са били леки до умерено тежки, като общата честота е непроменена спрямо тази, установена в предишни проучвания. Въпреки това интестиналната белодробна болест и пневмонитът, асоциирани от trastuzumab deruxtesap, остават важен риск. Основните препоръки включват проактивно наблюдение за възникването на симптоми, провеждане на образни изследвания за идентифициране на потенциални случаи, активно управление с прекъсване на прилагане на медикамента при доказано възникване на тези усложнения и ранно прилагане на глюкокортико-стероиди, за да се минимизира рискът от сериозни последици.

## Заклучение

Приложението на trastuzumab deruxtesap доведе до значимо и значително удължаване на ПБП и ОП спрямо стандартта на лечение към момен-

та – секвенциална ХТ при пациенти с HER2-low мКГ, независимо от хормон-рецепторния статус. Тези резултати имат потенциала да подобряват терапевтичния подход при повече от половината от пациентите с мКГ, които в контекста на сегашното клинично мислене спадат към HER2-негативната група. При клинично приложение на този подход би било възможно потенциално да се разшири способността за изследване и таргетиране и на ниския спектър експресия на HER2, потвърждавайки необходимостта от промяна на начина, по който категоризираме и лекуваме карцинома на гърда. ■

## Книгопис:

1. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtesap in Previously Treated HER2-low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394-424, 2018
3. Valerianova Z, Atanasov T. (eds.) Cancer Incidence in Bulgaria, 2016 & 2017. University Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology. Bulgarian National Cancer Registry. "Paradigma" Publ. Sofia, 2020.
4. Tarantino P, Hamilton E, Tolanev SM, et al. HER2-low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1951-1962. Epub 2020 Apr 24.
5. 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.
6. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, et al. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol* 2020;38(5):444-453.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 2.2022.
8. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25-35.
9. Mo H, Renna CE, Moore HCF, et al. Real-World Outcomes of Everolimus and Exemestane for the Treatment of Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in Patients Previously Treated With CDK4/6 Inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2022;22(2):143-148.
10. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914-23.
11. Enheru : EPAR – Medicine overview. First published: 08/02/2021 EMA/692819/2020
12. Ogilani Y, Hagihara K, Ohtate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci* 2016;107(7):1039-46. doi: 10.1111/cas.12966.
13. Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtesap in Patients With HER2-low -Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1887-1896. doi: 10.1200/JCO.19.02318.
14. Diéras V, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtesap (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: a phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Res* 2022;82:PD8-02. abstrct.