

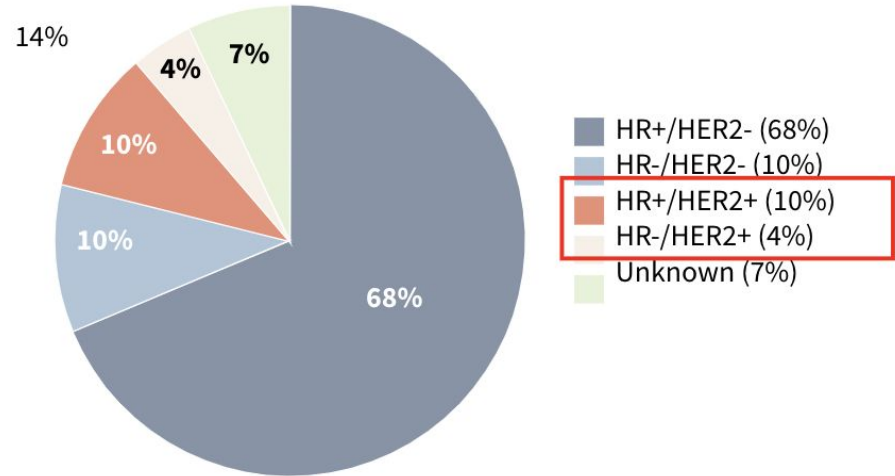
*Mediatelly*

# **Rak dojk z nizkim izražanjem HER2**

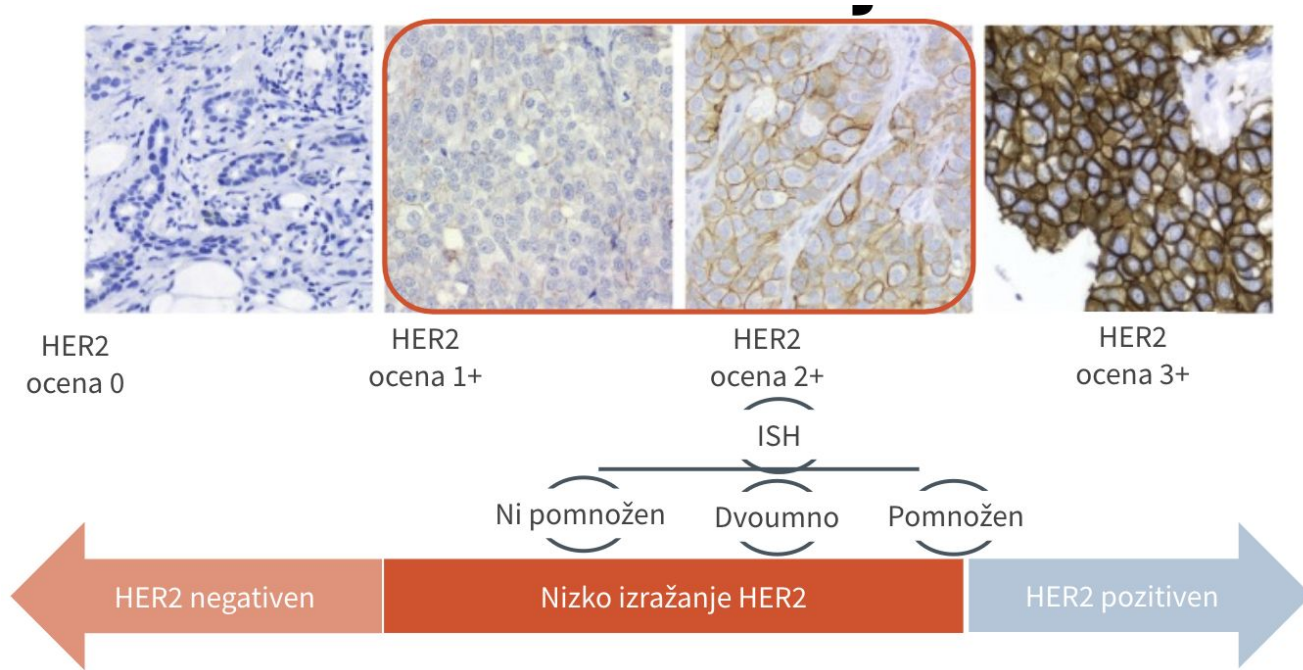
Doc. dr. Erika Matos, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

# Status HER2 pri raku dojk (RD)

- ~15 % RD HER2+
- Amplifikacija gena in/ali prekomerno izražanje proteina HER2 je povezano z agresivnejšim fenotipom.
- HER2 je uveljavljena terapevtska tarča.



# RD z nizkim izražanjem HER2



# Nov podtip raka dojk?

Kar 50-55 % vseh RD

- 40-65 % HR+ RD
- 23-40 % TNBC

Rak dojk z nizkim izražanjem HER2 ni poseben podtip raka dojk, je pa nova “targetabilna” podskupina RD.

Izražanje HER2 je dinamično in se lahko z napredovanjem bolezni spreminja, neskladje med primarnimi tumorji in zasevki ugotovljeno pri do 40 %.

- Delež rakov z nizkim izražanjem HER2 z napredovanjem bolezni narašča

Prognostično in biološko se razlikuje od HER2- raka dojk

- Izidi zgodnjega in razsejanega RD z nizkim izražanjem HER2 boljši kot pri HER2-


# Zdravljenje RD z nizkim izražanjem HER2

Dosedanja zdravila, usmerjena proti HER2, se pri tem podtipu niso izkazala za učinkovita.

ORIGINAL REPORTS | Breast Cancer

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+



[Louis Fehrenbacher](#), MD<sup>1,2</sup>; [Reena S. Cecchini](#), PhD<sup>1,3</sup>; [Charles E. Geyer Jr.](#), MD<sup>1,4</sup>; [Priya Rastogi](#), MD<sup>1,5</sup> ; [Joseph P. Costantino](#), DrPH<sup>1,3</sup>; [James N. Atkins](#), MD<sup>1,6</sup>; ...

[Show More](#)

*SFehrenbacher, JCO. 2020;*  
*Schlam. The Breast. 2023.*

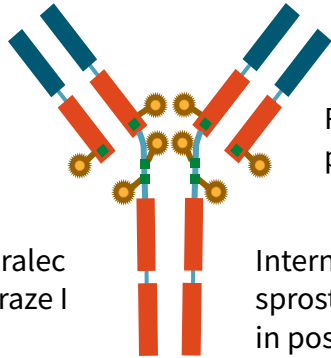
- Pertuzumab v zdravljenju bolnic z razsejanim RD s HER2 – statusom ni pokazal dobrobiti (raziskava faze II).
- Retrospektivna analiza je pokazala nizko učinkovitost TDM-1 v HER2 – tumorjih.

Na podlagi teh ugotovitev je bila uporaba zdravil anti-HER2 omejena na bolnike s HER2+ tumorji.

# Trastuzumab derukstekan (T-DXd): ADC nove generacije, usmerjen proti proteinu HER2

“Učinek uničenja opazovalcev” v zdravljenju mRD z nizkim izražanjem HER2

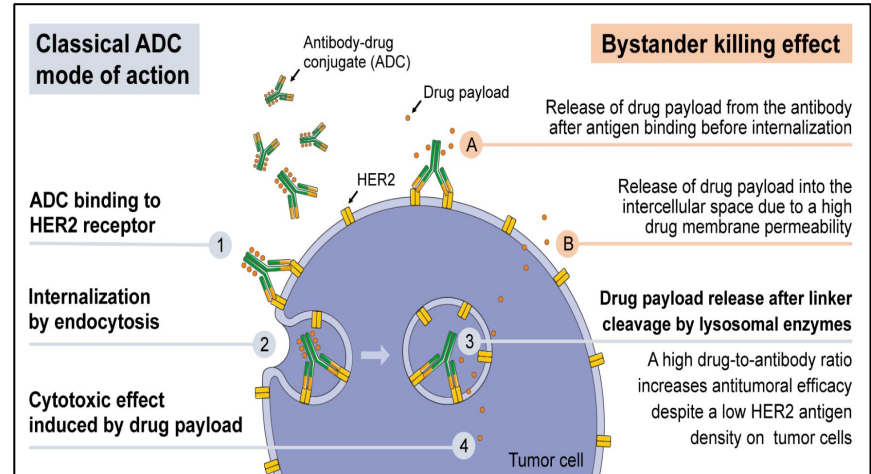
ADC: konjugat zdravilo-protitelo



Razmerje zdravilo protitelo 8:1

Močan zaviralec topoiomeraze I

Internalizacija T-DXd povzroči sprostitve citotoksičnega tovora DXd in posledično celično smrt v ciljni tumorski celici in sosednjih tumorskih celicah.



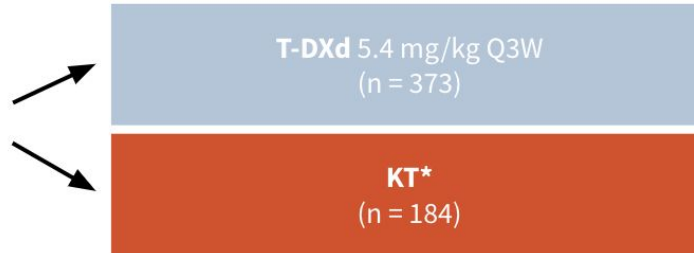
Rezultati raziskave faze Ib so poročali o učinkovitosti T-DXd pri močno predzdravljenih bolnikih (n = 54) z mRD z nizkim izražanjem HER2.

# DESTINY-Breast04: T-DXd v primerjavi s kemoterapijo za predhodno zdravljene bolnike z nizkim izražanjem HER2

Multicentrična, randomizirana, odprta raziskava faze III

*Stratificirano glede na status HER2 (IHC1+ proti IHC2+ in ISH-), število predhodnih linij KT za metastatsko bolezen (1 proti 2), status HR (pozitiven [z ali brez predhodnega iCDK4/6] proti negativnemu)*

Bolnice z neoperabilnim ali mRD z nizkim izražanjem HER2 (IHC1+ ali IHC2+/ISH-); 1-2 liniji KT za metastatsko bolezen ali ponovitev ≤6 mesecev po dopolnilni KT; ≥1 HT, če je HR+; zdravljene stabilne možganske metastaze so dovoljene.  
(N = 557)



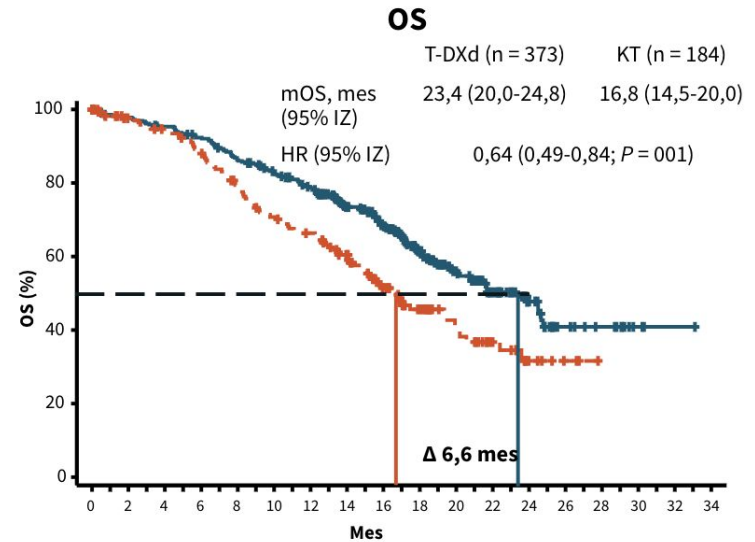
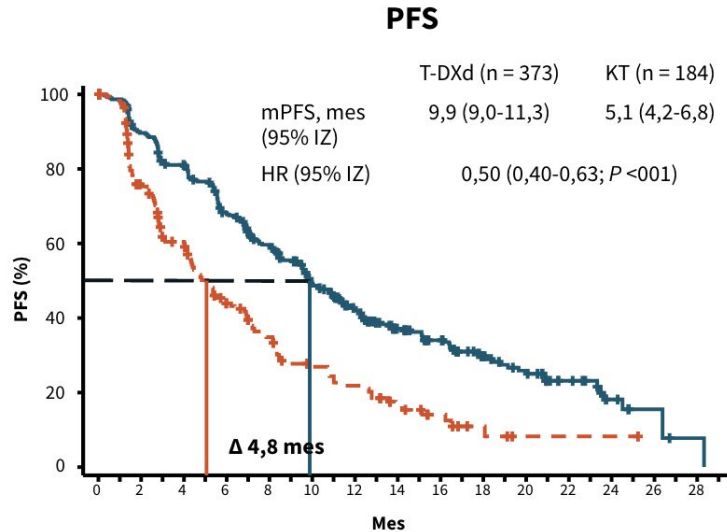
\* Zdravljenje po izbiri zdravnika: kapecitabin, eribulin, gemcitabin, paklitaksel ali nab-paklitaksel.

**Primarni cilj:** PFS v HR+ populaciji bolnikov

**Ključni sekundarni cilji:** PFS (cela skupina), OS v HR+ in v celi skupini, ORR,

DoR, učinkovitost v HR- populaciji bolnikov, varnost

# DESTINY-Breast04: PFS in OS pri vseh bolnicah



Srednji čas spremljanja: 18,4 mesecev



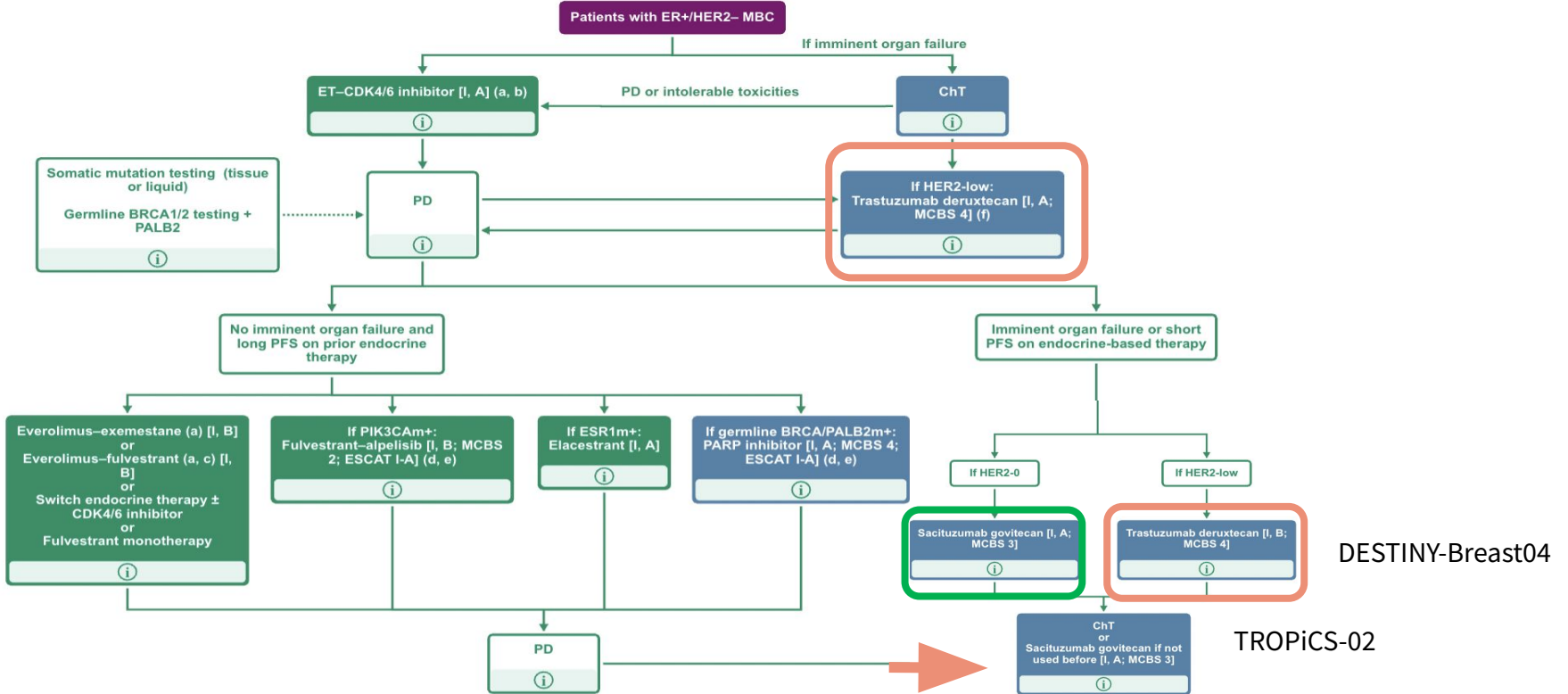
# DESTINY-Breast04: Povzetek

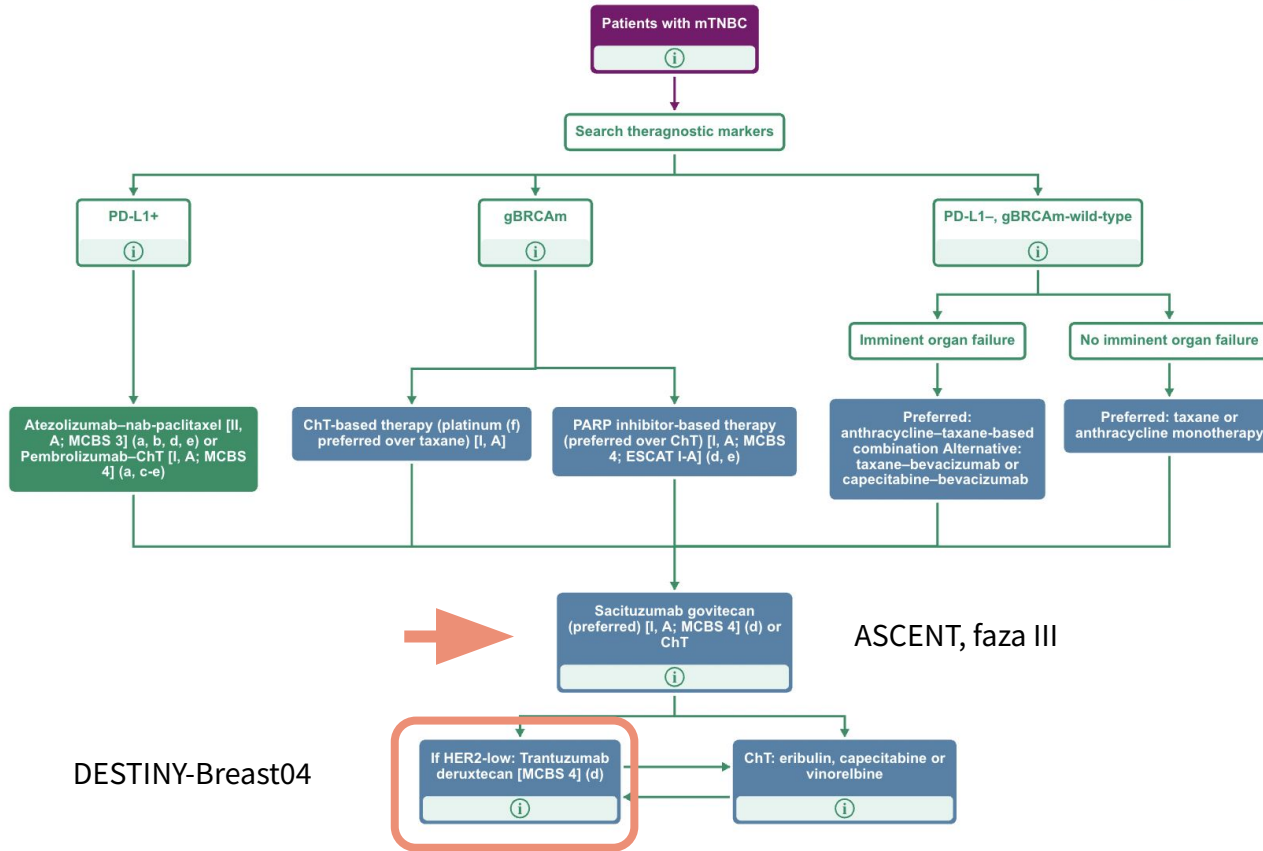
T-DXd je pokazal dobro učinkovitost pri bolnikih z mRD z nizkim izražanjem HER2.

HER2+ IHC 3+ IHC2+/ISH+
HER2 "low" IHC 1+ IHC2+/ISH- ~50%

## Nova paradigma v zdravljenju mRD

- T-DXd je prvo zdravilo, usmerjeno na HER2, ki je pokazalo učinkovitost pri mBC z nizkim izražanjem HER2
  - DESTINY-Breast04 postavlja T-DXd med nove standarde zdravljenja mRD z nizkim izražanjem HER2
  - Potencialno dodatno zdravljenje za ~50 % bolnikov z mRD
- FDA odobril T-Dxd za neoperabilni ali mRD z nizkim izražanjem HER2 za bolnike, ki so predhodno prejeli KT za metastatsko bolezen ali se je bolezen ponovila  $\leq 6$  mesecev po zaključku dopolnilne KT v avgustu 2022.
  - EMA odobritev v januarju 2023; od 14. 12. za mRD z nizkim izražanjem uvrščen na listo zdravil tudi v Sloveniji.





ASCENT, faza III

DESTINY-Breast04

# ADC po ADC pri mRD z nizkim izražanjem HER2?

- Trenutno na voljo T-DXd in sacituzumab govitekan (SG)  
Za HR+ in HR- mRD
- Optimalno zaporedje ADC ni določeno  
Ni raziskav, ki bi primerjale učinkovitost the dveh zdravil med seboj
- Pri HR+ skupini znatno izboljšanje PFS in OS v DESTINY-Breast04, manj predzdravljena populacija bolnikov, prednost zaenkrat T-Dxd z določenimi izjemami (nova biopsija HER2 IHK 0, predobstoječa pljučna, srčna prizadetost).
- Pri HR- skupini manj jasno. V DESTINY-Breast04 majhna zastopanost HR- bolnikov, kljub temu T-DXd dobra možnost zdravljenja za to skupino.
- Učinkovitost SG po zdravljenju T-DXd pri mRD z nizkim izražanjem HER2 še ni bila raziskana?

# Zaključki

- Zdravljenje s T-DXd je spremenilo pristop k zdravljenju bolnikov z mRD z nizkim izražanjem HER2 ne glede na status HR.
- Številna neodgovorjena vprašanja (optimalno zaporedje ADC, kombinacije ADC s HT, IT?), potekajo številne raziskave, s katerimi poskušajo odgovoriti na nekatera od njih.
- Zaenkrat ima poznavanje nizkega izražanja HER2 pri RD pomen le pri napredovali bolezni, potekajo raziskave pri zgodnjem RD z nizkim izražanjem HER2 z visokim tveganjem za ponovitev bolezni.

*Mediatelly*

# **Rak dojk z nizkim izražanjem HER-2**

Avtorica: Erika Matos

Producentka: Lucija B. Petavs, Mediatelly