

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-deruxtecánem (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-deruxtecánem): 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-deruxtecán (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,