

# HER2-low mammacarcinoom



Carolien van Deurzen

**ONCOLOGIE UPDATE 2023**

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Disclosure

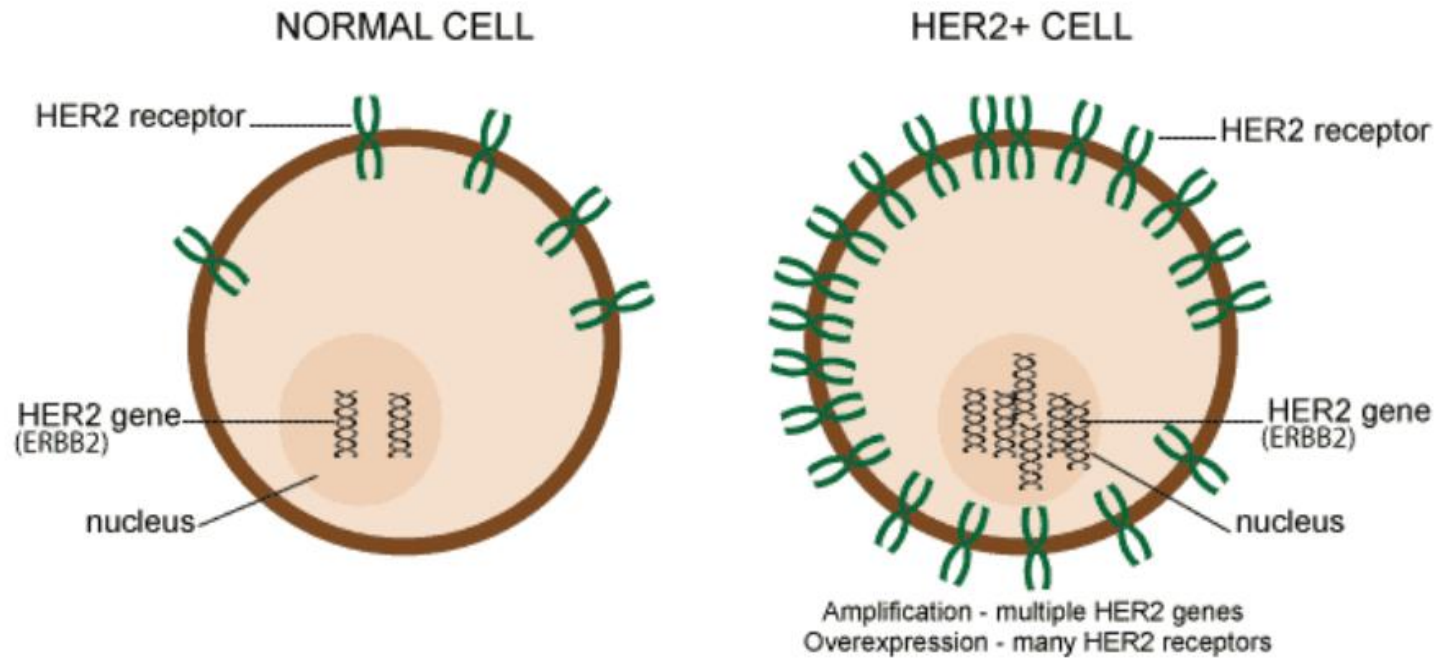
(Potentiële) belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Roche, Astrazeneca, Sysmex,</li></ul>



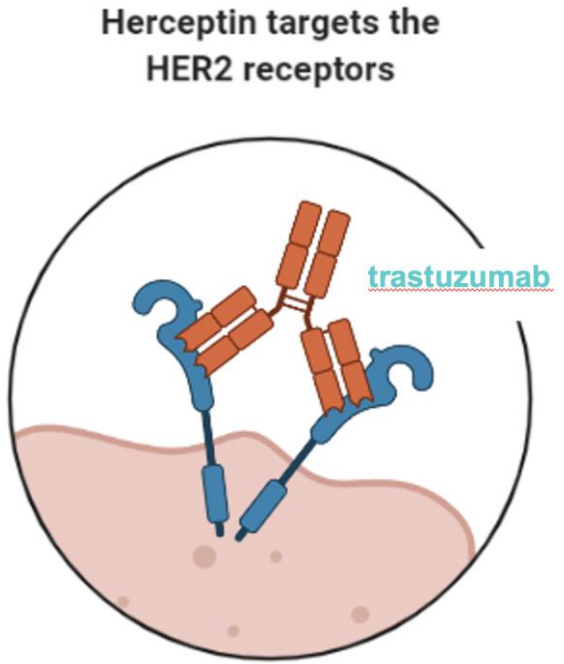
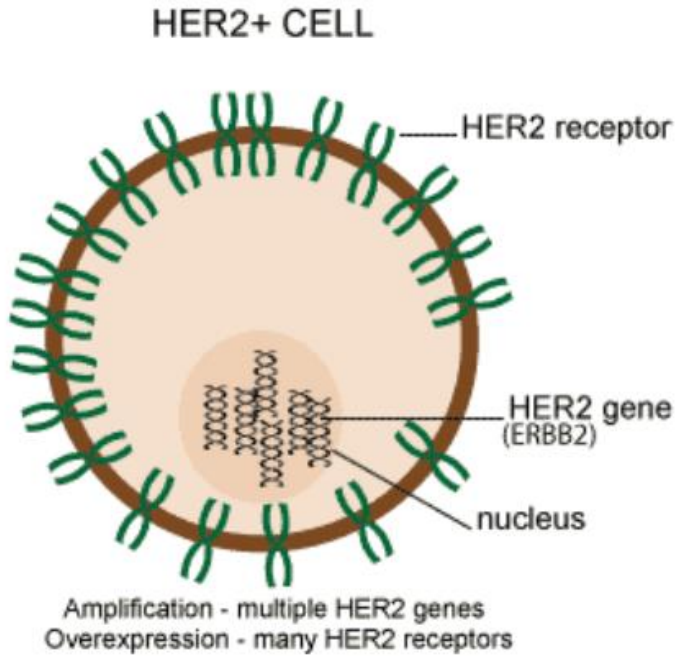
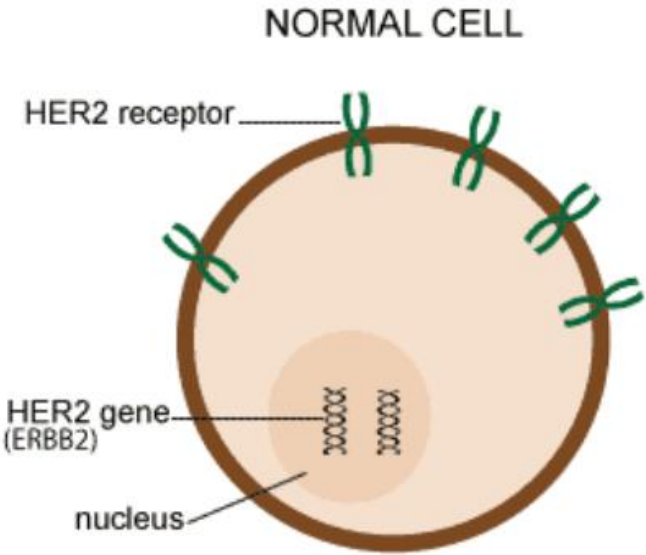
**ONCOLOGIE UPDATE 2023**

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# HER2 receptor bij borstkanker



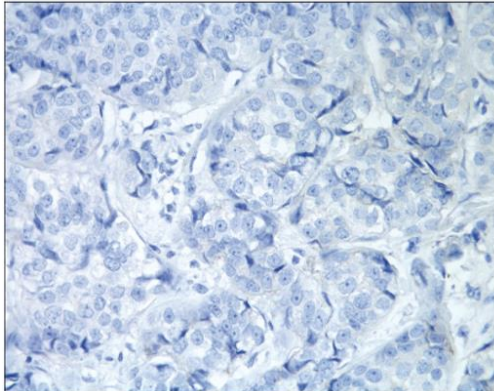
# HER2 receptor bij borstkanker



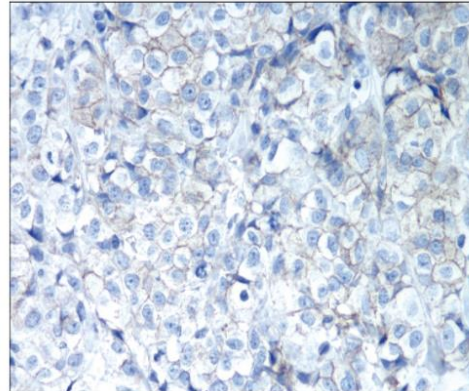
Herceptin may stop the HER2 receptors from signaling the cell to grow

## HER2 testing: Immuunhistochemie

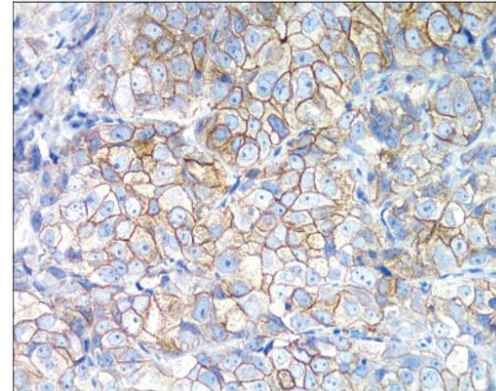
IHC - (0)



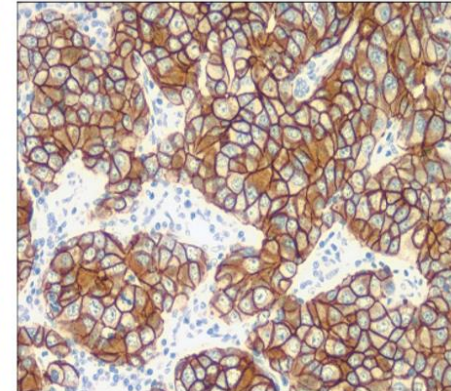
IHC - (1+)



IHC dubieus (2+)



IHC +(3+)



ISH

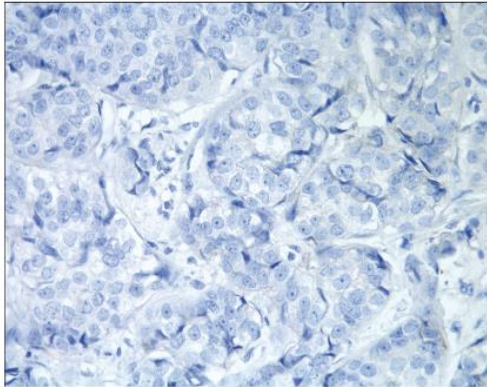
ASCO/CAP guidelines

ONCOLOGIE UPDATE 2023

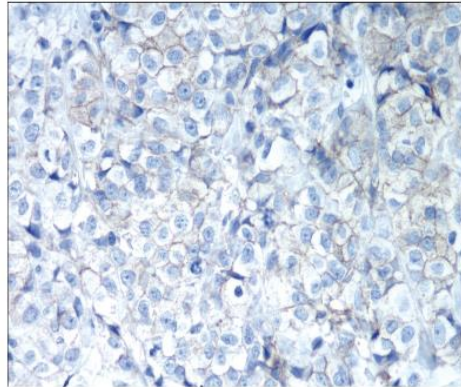
Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# HER2: dichotoom

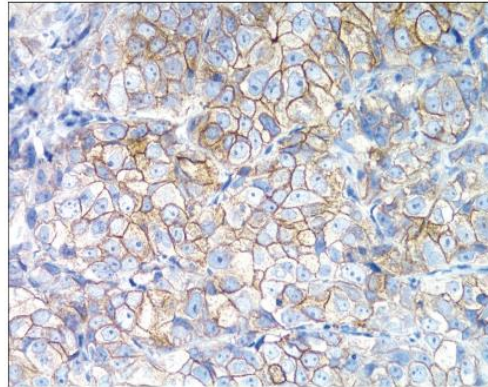
IHC - (0)



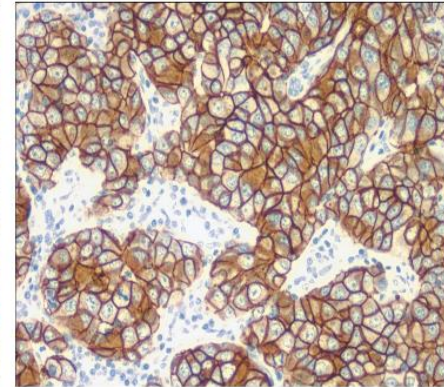
IHC - (1+)



IHC dubieus (2+)



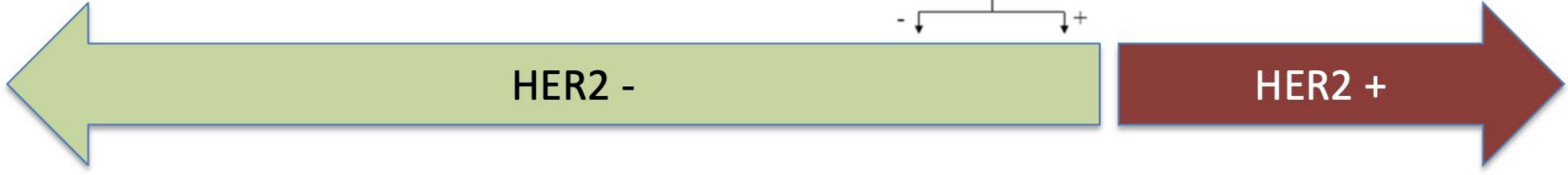
IHC +(3+)



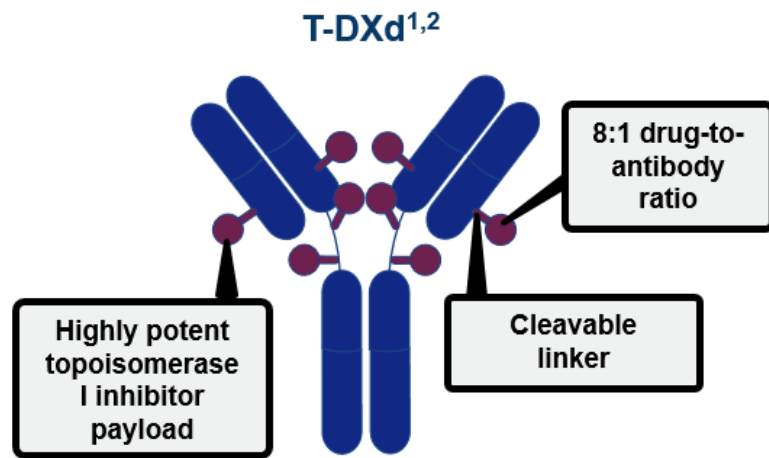
2+ (equivocal)

ISH

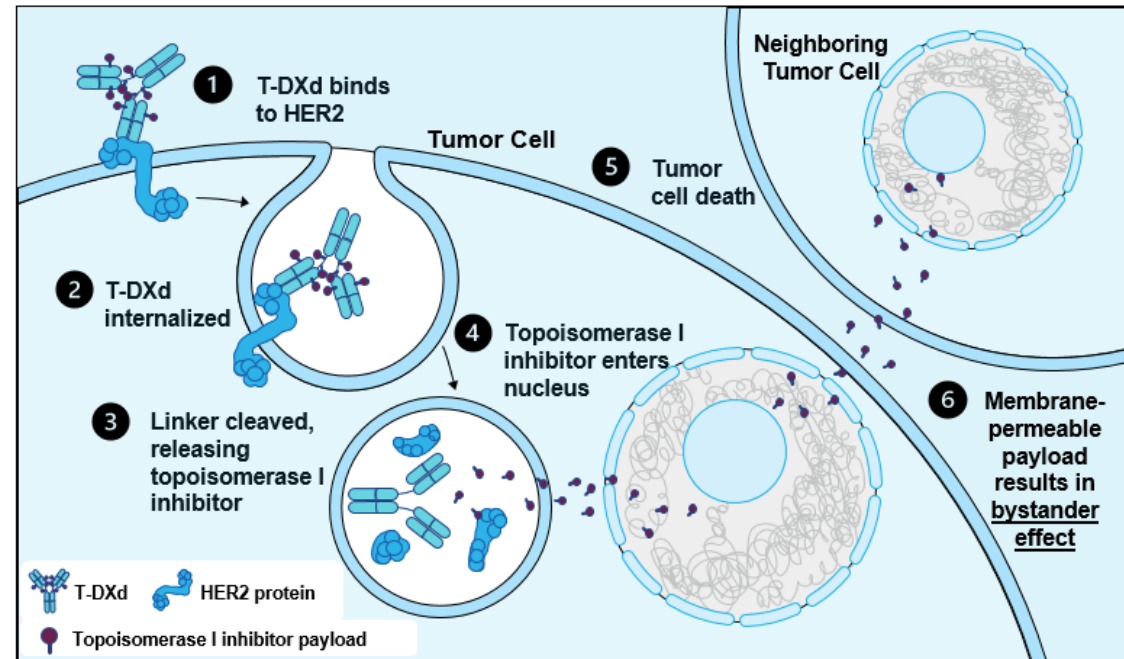
- +



# Antibody Drug Conjugate: Trastuzumab Deruxtecan



Internalization of T-DXd leads to release of the DXd payload and subsequent cell death in the target tumor cell and neighboring tumor cells through the bystander effect<sup>1,2</sup>



Adapted with permission from Modi S et al. *J Clin Oncol* 2020;38:1887-96. CC BY ND 4.0.

1. Nakada T et al. *Chem Pharm Bull.* 2019;67:173-85. 2. Ogitani Y et al. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5097-108. 3. Modi S et al. *J Clin Oncol* 2020;38:1887-96.

## ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Klinische studies met T-DXd

## Metastatic Breast Cancer

DESTINY-Breast01

DESTINY-Breast02

DESTINY-Breast03

DESTINY-Breast04

DESTINY-Breast06

DESTINY-Breast07

DESTINY-Breast08

DESTINY-Breast09

DESTINY-Breast12

## Early Breast Cancer

DESTINY-Breast05

DESTINY-Breast11

## Metastatic Gastric/GEJ Cancer

DESTINY-Gastric01

DESTINY-Gastric02

DESTINY-Gastric03

DESTINY-Gastric04

DESTINY-Gastric06

## Metastatic Colorectal Cancer

DESTINY-CRC01

DESTINY-CRC02

## Metastatic Lung Cancer

DESTINY-Lung01

DESTINY-Lung02

DESTINY-Lung03

DESTINY-Lung04

DESTINY-Lung05



# ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie



# Klinische studies met T-DXd

## Multiple Tumor Types and Combinations

DS8201-A-J101

DESTINY-PanTumor01

DS8201-A-U105

DESTINY-PanTumor02

DS8201-A-U106

PETRA

BEGONIA

HUDSON

## Externally Sponsored Research (ESR)/Investigator Initiated Study (IIS)

National Cancer Institute  
NCT04294628

DAISY

DEBBRAH

HER2-PREDICT

TRIO-US B-12  
TALENT

TUXEDO-1

2022-0315

## Externally Sponsored Research (ESR)/Investigator Initiated Study (IIS) - Not Posted on ClinicalTrials.gov

STATICE

HERB

HERALD

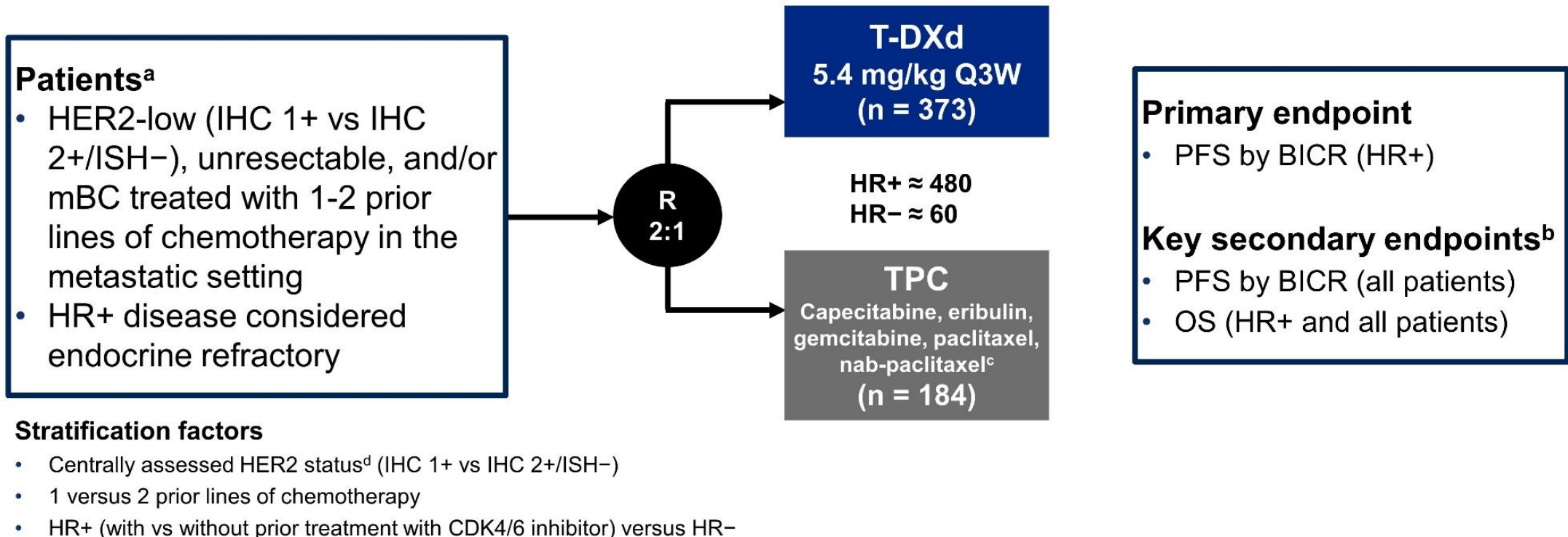
HERALD-TR

# ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# T-DXd effectiever dan TPC in HER2 low ABC

Destiny-Breast 04



Modi et al. NEJM 2023

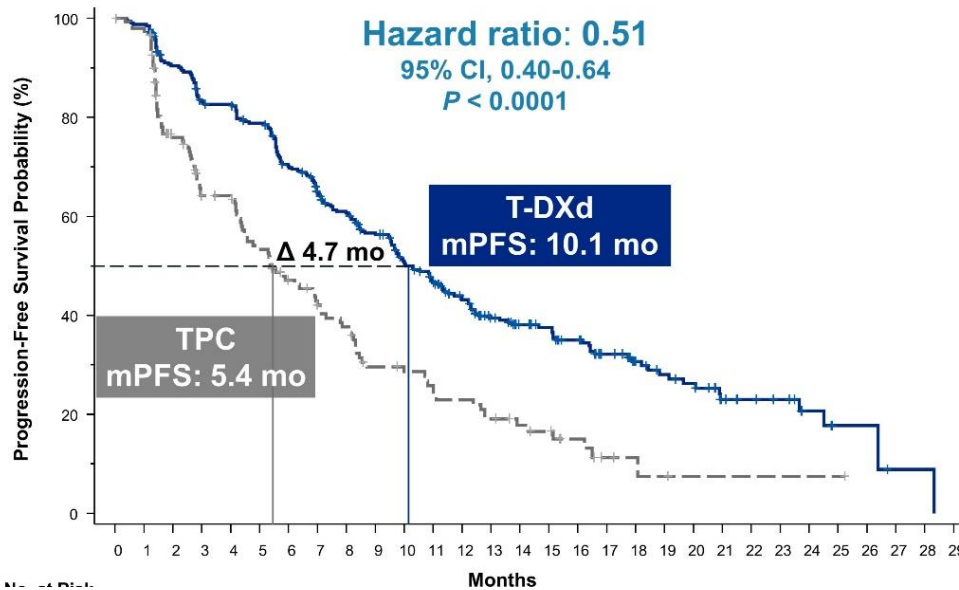
## ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

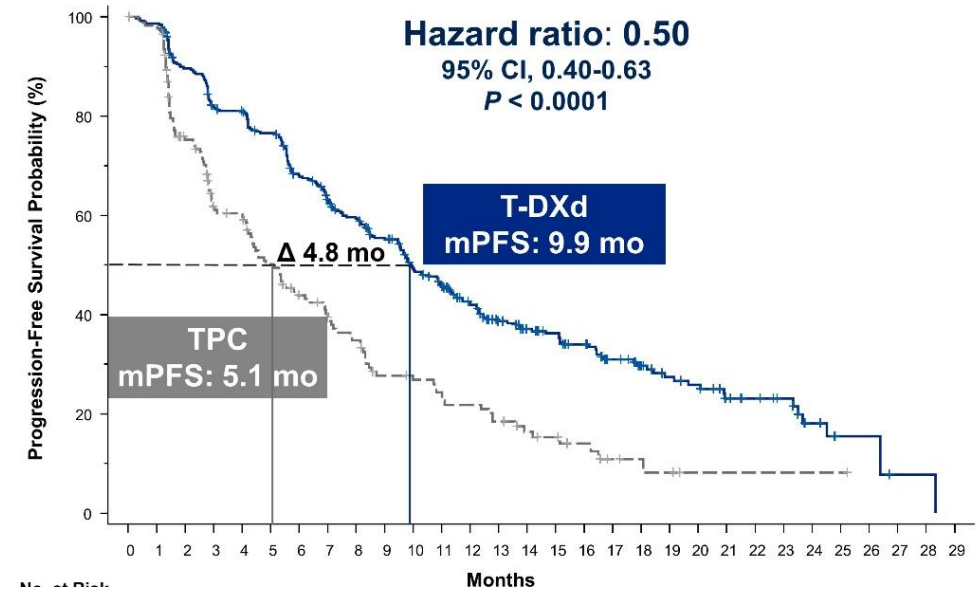
# TDXd is significant beter dan TPC in ER+Her2low ABC

Hierarchical testing: primair eindpunt PFS in ER+ (vervolgens in alle ptn), Destiny Breast04

## Hormone receptor–positive



## All patients



	No. of Patients	No. of Events	HR (95% CI)	HR (95% CI)		HR (95% CI)
<b>IHC status</b>						
IHC 1+	119/192	66/96	10.3 (8.6-12.3)	5.3 (4.1-7.8)		0.48 (0.35-0.65)
IHC 2+/ISH-	92/139	44/67	10.1 (8.2-12.2)	5.9 (4.3-7.9)		0.55 (0.38-0.80)
<b>Prior lines of chemotherapy</b>						
1	129/203	63/93	10.9 (8.5-12.3)	6.8 (4.5-8.2)		0.54 (0.40-0.73)
≥2	81/127	47/69	9.9 (8.3-11.7)	4.6 (2.8-6.2)		0.47 (0.33-0.68)

# ONCOLOGIE UPDATE 2023

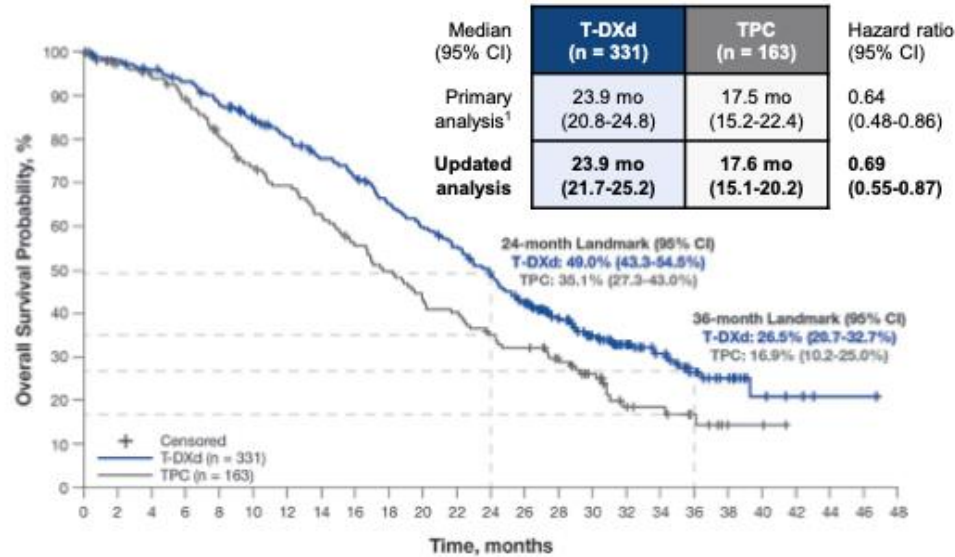
Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Medi et al. MEJM 2023

# Resultaten Destiny-Breast 04 na langere follow-up

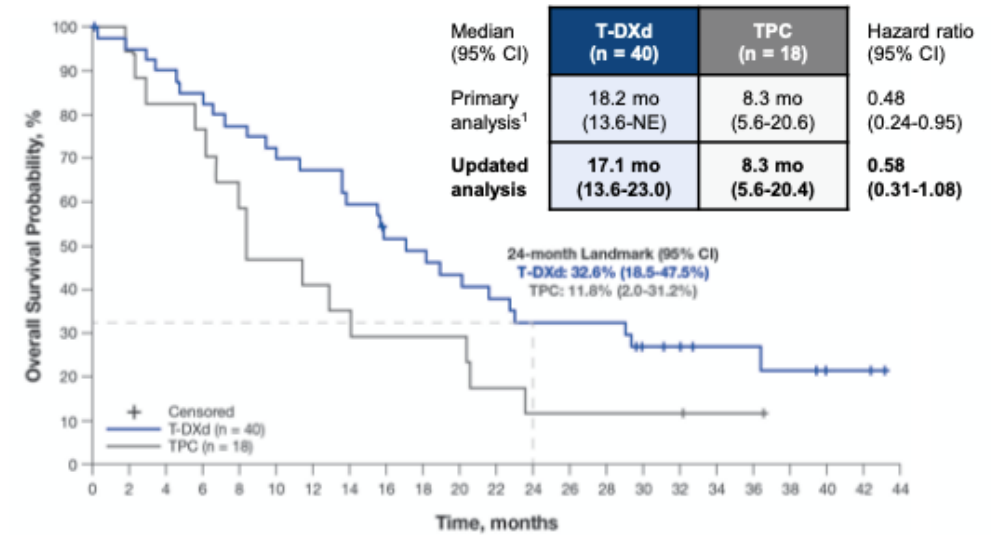
## Overall Survival

### HR+ Cohort



### ER- cohort

## Overall Survival

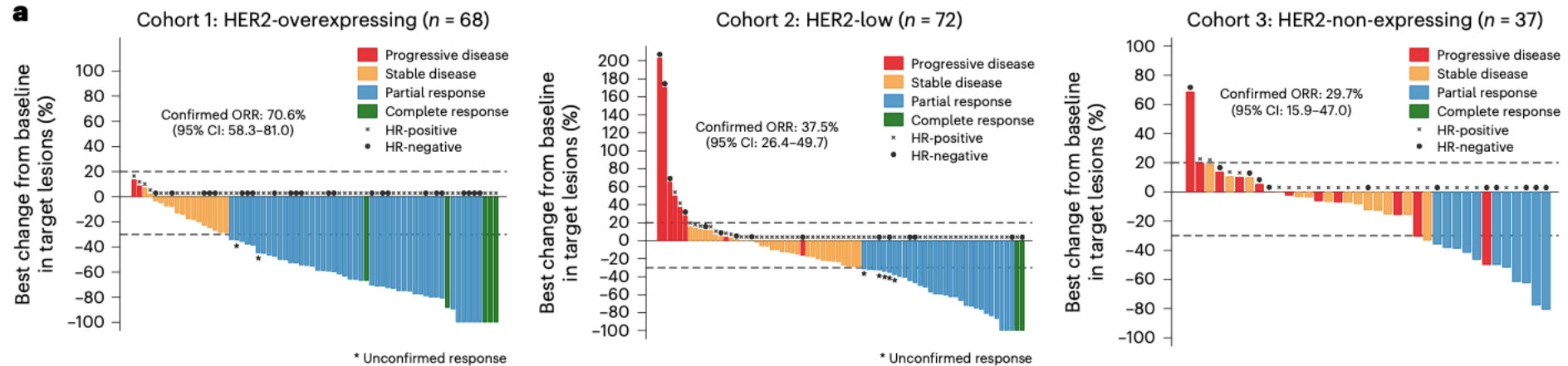


Modi S, ESMO october 20-24, 2023

# ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Daisy Trial: T-DXd bij mBC



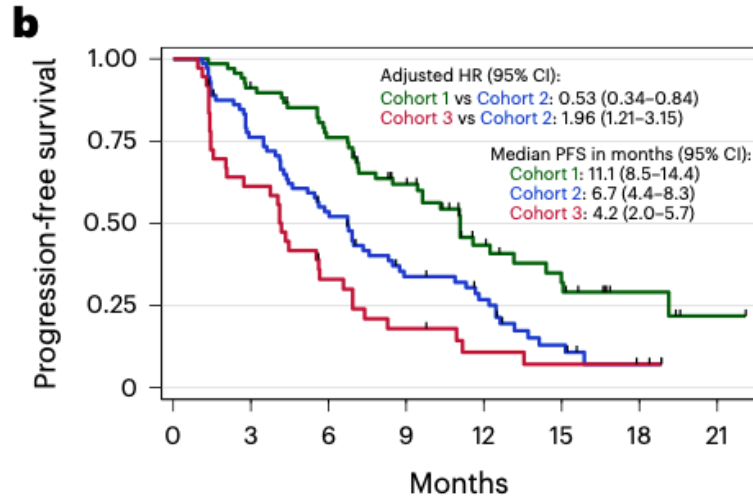
Mosele et al. Nature Medicine, june 2023



## ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Daisy Trial: T-DXd bij mBC



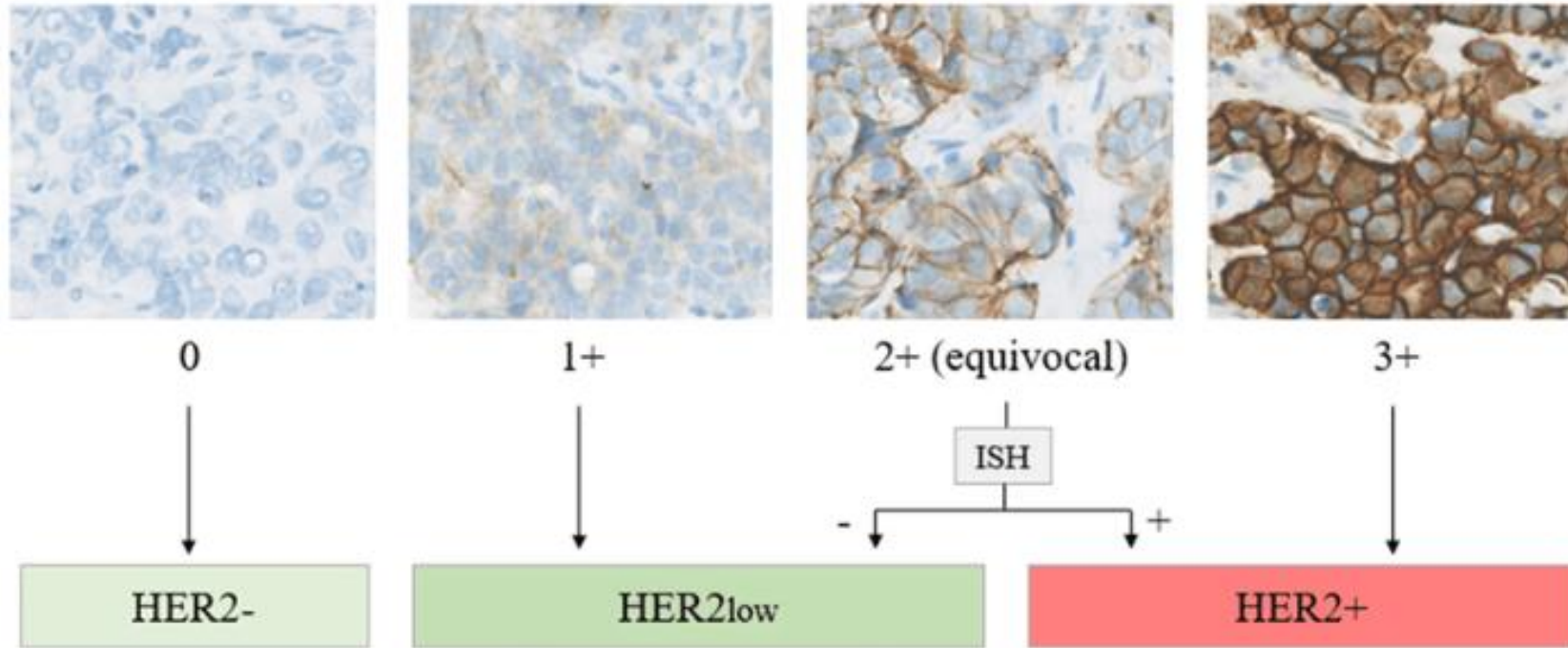
Cohort 1	68	61	50	34	18	11	4	1
Cohort 2	72	54	37	21	15	6	2	0
Cohort 3	37	22	11	6	3	2	1	0

Mosele et al. Nature Medicine, june 2023

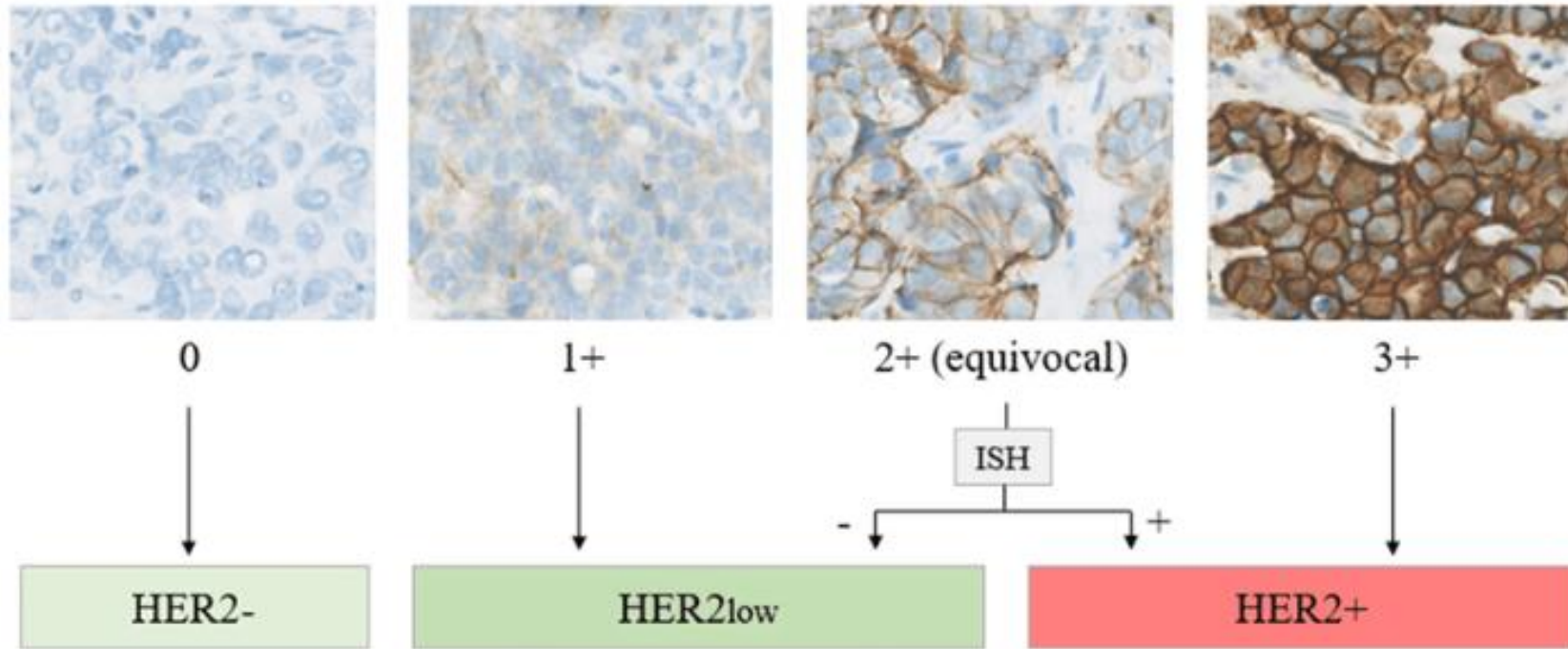
## ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Definitie van HER2-low



## Definitie van HER2-low



**ASCO/CAP guidelines: wijziging definitie HER2-0 in 2013 t.o.v. 2007**

**HER2 ultralow : >niks maar < 10%**



# HER2-low: hoe vaak komt dit voor?

Ruim de helft van alle borstkankerpatienten

- HR positief: 65%
- HR negatief: 40%

# T-DXd gets approved for adult patients with unresectable or metastatic HER2-low, based on DESTINY-Breast04

August 5, 2022

FDA approval

January 26, 2023

EMA approval

FDA.gov, (2022)  
EMA. eu, (2023)

# T-DXd gets approved for adult patients with unresectable or metastatic HER2-low, based on DESTINY-Breast04

August 5, 2022

FDA approval

Companion diagnostic assay: 4B5  
(Ventana Medical Systems)

January 26, 2023

EMA approval

EMA label heeft dit niet opgenomen  
HER2-low score beoordeeld m.b.v. medisch hulpmiddel  
voor IVD met CE-keurmerk. Indien niet beschikbaar, dan  
andere gevalideerde test.

FDA.gov, (2022)

EMA. eu, (2023)

# Wat is de verwachte stand van zaken in Nederland?

- T-DXd indicatie voor HER2-low (Destiny breast 04 studie) indiening in 2024 (waarschijnlijk in lijn met EMA label, dus geen specifieke diagnostische test)
- Als er een rol komt voor T-DXd in Nederland voor HER2-low, dan wordt onderscheid tussen HER-0 en HER2low klinisch relevant
- Destiny Breast 06 resultaten (HER2-ultralow) verwacht in 2024



**ONCOLOGIE UPDATE 2023**

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Rapportage HER2-low in PA-verslag?

- Verslaglegging volgens meest ASCO/CAP guidelines 2018: IHC-0, 1, 2, 3
- Gebruik van HER2-low in PA-verslag wordt niet aanbevolen (ESMO consensus meeting 2023).
- Gebruik van HER2-low is afgeleide van IHC score en kan gebruikt worden in bv. klinische verslaglegging, studie protocollen en publicaties (ESMO consensus meeting 2023)

**Table 1. Interpretation by the ASCO/CAP 2018 Guidelines and by the 2023 ESMO Consensus on HER2-low breast cancer regarding each pattern of HER2 staining**

Description of staining	Denomination by 2018 ASCO/CAP Guidelines	Conclusion by 2018 ASCO/CAP Guidelines	Conclusion by 2023 ESMO clinical practice recommendations
- No staining - Incomplete or faint staining in $\leq 10\%$ of invasive tumor cells	HER2-0 HER2-0	HER2-negative HER2-negative	<b>HER2-0</b> <i>HER2-null<sup>1</sup></i> <i>HER2-ultralow (or &gt;no staining &lt;1+)<sup>2</sup></i>
- Incomplete or faint staining in $>10\%$ of invasive tumor cells	HER2 1+	HER2-negative	<b>HER2-low</b>
- Weak to moderate complete membrane staining in $>10\%$ of invasive tumor cells (ISH-negative)	HER2 2+ nonamplified	HER2-negative	<b>HER2-low</b>
- Weak to moderate complete membrane staining in $>10\%$ of invasive tumor cells (ISH-positive)	HER2 2+ amplified	HER2-positive	<b>HER2-positive</b>
- Intense complete membrane staining in $>10\%$ of invasive tumor cells	HER2 3+	HER2-positive	<b>HER2-positive</b>

Tarantino P, Ann of Oncology 2023



# Uitdagingen in de praktijk

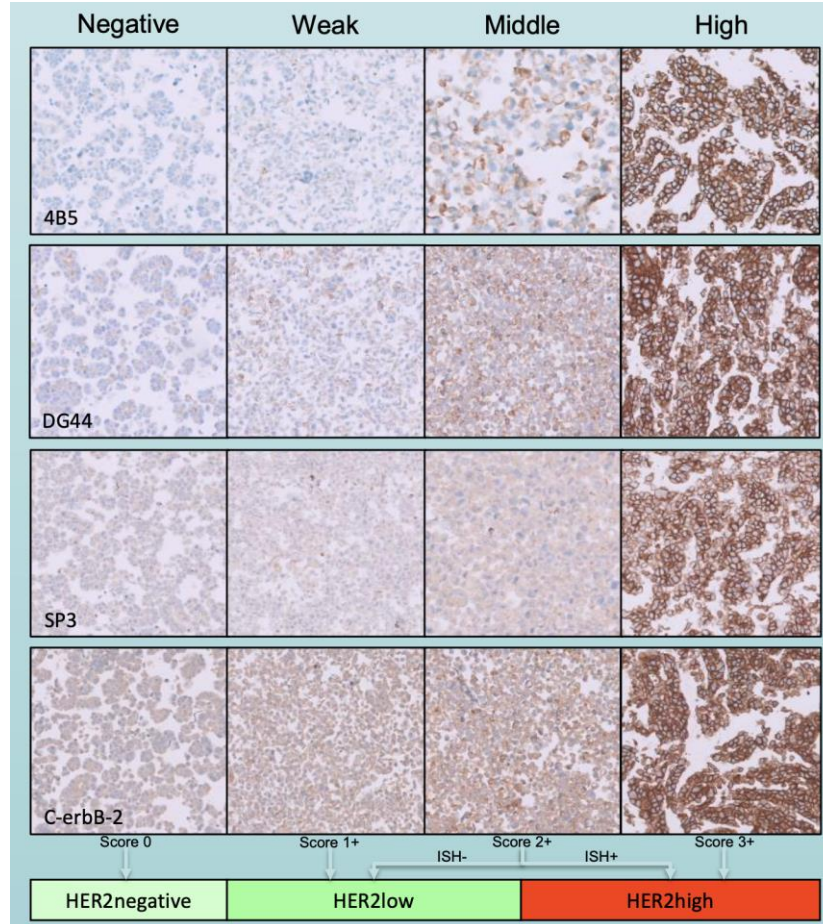
- HER-2 testing is geoptimaliseerd voor detectie van HER2 amplificatie
- Is de test wel geschikt voor detectie van HER2-low?



**ONCOLOGIE UPDATE 2023**

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# HER2 testing in Nederland: rondzending naar alle laboratoria

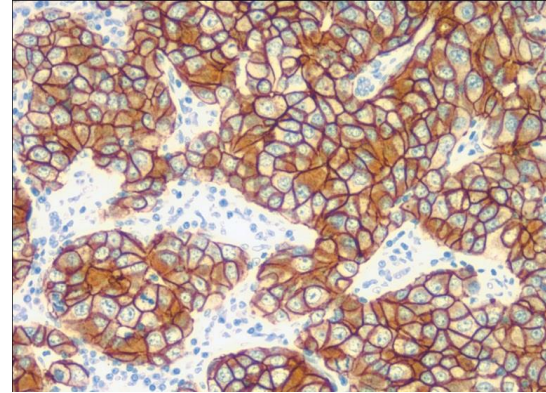


Nils van 't Hart

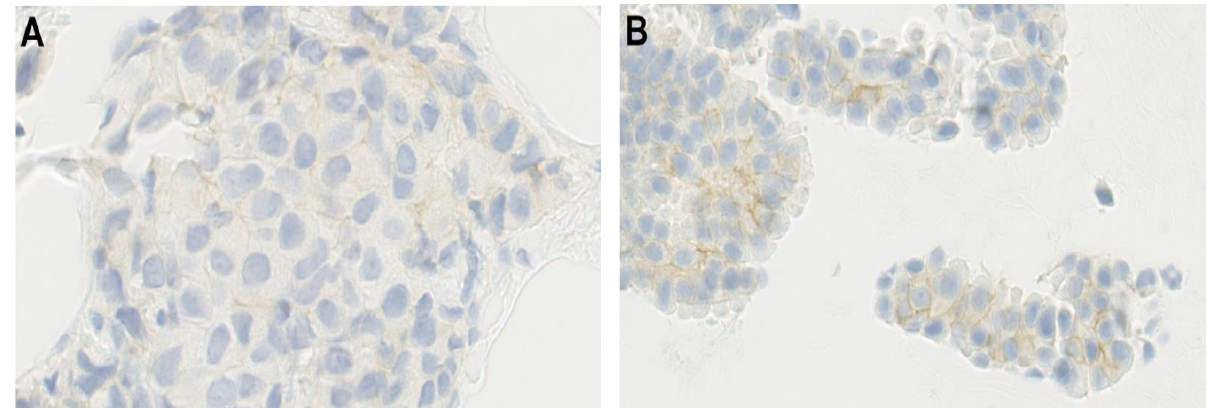
- In Nederland: 54% gebruikt 4B5. Uitkomsten 4B5 vergelijkbaar met DG44.
- SP3 en C-erb-2 worden gebruikt in verschillende verdunningen met verschillende uitkomsten
- HER2 antilichamen die gevalideerd zijn voor detectie van HER2+ tumoren, moeten opnieuw gevalideerd worden voor HER2-low
- Kallibratie
- Externe kwaliteitscontroles (NordicQC, UK NEQAS)

# HER2-low reproduceerbaarheid

Hoogste reproduceerbaarheid bij HER2 3+



Laagste reproduceerbaarheid tussen 0 en 1+





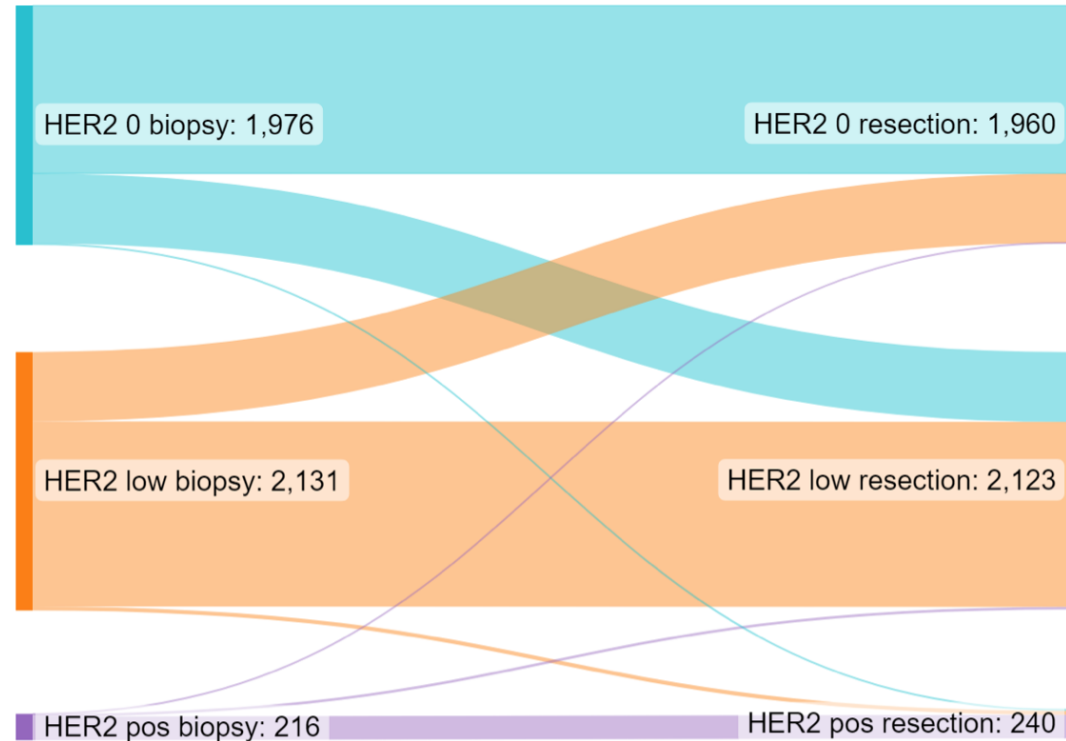
# Potentiele verbeterpunten

- Training/bewustwording van pathologen
- Kallibreren
- Effect van (pre)analytic factors on staining 0 v. 1+?
- New HER2 assays?
- Use of artificial intelligence?

# HER2-low: waar testen we dit op?

## Intra-patient variatie

- Biopt of resectie?



Baez Navarro, Mod. Pathol 2023

# HER2-low: waar testen we dit op?

Intra-patient variatie

- Biopsie of resectie?
- Primaire tumor of metastase?



Miglietta F. et al., (2022)

# HER2-low: waar testen we dit op?

## Intra-patient variatie

- Biopt of resectie?
- Primaire tumor of metastase?
- Welke metastase?

**Biologische heterogeniteit en/of analytische variatie?**

# ESMO consensus 2023

- Behandeling met T-DXt kan gebaseerd zijn op HER2- low status van primaire tumor of metastase.
- Bij HER2-0 status zou je herhaalde biopsie kunnen overwegen om HER2-status opnieuw te bepalen

## HER2: how low can you go?

- De ondergrens van klinische relevantie is onbekend
- In Daisy Trial 38 patienten met HER2-0
- Destiny breast 06 study: HER2-ultralow categorie

# Conclusies

- HER2-low mammacarcinoom: we zien het al jaren, maar we gaan er nu pas op letten door de ontwikkeling van nieuwe generatie ADC
- Klinisch relevante ondergrens van HER2-expressie is onbekend
- Als er een rol komt voor T-DXd in Nederland voor HER2-low, dan wordt onderscheid tussen HER-0 en HER2low klinisch relevant
- Rol voor pathologen om HER2-low zo betrouwbaar mogelijk te gaan detecteren (oa. kalibreren, training/bewustwording, EQA)

How low can you go?



**Dank voor uw aandacht!**