



HAL
open science

Le cancer du sein métastatique HER2-faible : prise en charge et pronostic en vie réelle à partir de la base ESME

Omblin de Calbiac

► **To cite this version:**

Omblin de Calbiac. Le cancer du sein métastatique HER2-faible : prise en charge et pronostic en vie réelle à partir de la base ESME. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03658638

HAL Id: dumas-03658638

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03658638>

Submitted on 4 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

ONCOLOGIE MEDICALE

par

Ombline DE CALBIAC

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} avril 2022

**LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER2-FAIBLE : PRISE EN CHARGE ET
PRONOSTIC EN VIE REELLE À PARTIR DE LA BASE ESME**

Président : Professeur Mario CAMPONE

Directeur de thèse : Docteur Jean-Sébastien FRENEL

MEMBRES DU JURY

Président : Professeur Mario CAMPONE

Directeur de thèse : Docteur Jean-Sébastien FRENEL

Professeur Stéphane SUPIOT

Professeur Jean-Marc CLASSE

Professeur Dominique HEYMANN

REMERCIEMENTS

Au Docteur Jean-Sébastien FRENEL

Merci pour ton encadrement pour cette thèse, merci pour ta grande disponibilité, ta rigueur et tes conseils avisés, j'ai beaucoup de respect pour ton travail.

Au Professeur Mario CAMPONE

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

Aux Professeurs Jean-Marc CLASSE, Stéphane SUPIOT et Dominique HEYMANN

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. J'espère que mon travail sera à la hauteur de votre grande expertise.

À Amélie LUSQUE

Merci d'avoir réalisé l'immense travail que constitue l'analyse statistique, un grand merci pour les relectures.

À toutes les équipes médicales et paramédicales des différents services dans lesquels j'ai eu la chance de travailler, le service d'oncologie médicale, le service d'imagerie et le service de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest de Nantes, le service d'oncologie de La Roche-Sur-Yon, le service d'oncologie thoracique et le service d'hématologie du CHU de Nantes. Mon intérêt pour la médecine n'a cessé de grandir à vos côtés. Merci pour votre humanité, vos enseignements précieux pour mon internat, et votre dévouement auprès des patients.

**HER2-low metastatic breast cancer: management and prognosis of an emerging
breast cancer entity in a real-world setting**

Presented at ESMO 2021, Poster Session.

Table des matières

MEMBRES DU JURY	1
REMERCIEMENTS	2
PARTIE I	5
1) INTRODUCTION	5
2) LA CLASSIFICATION HER2.....	7
3) EPIDEMIOLOGIE ET CARACTERISTIQUES DES TUMEURS HER2-FAIBLES	9
4) PRONOSTIC DU CANCER HER2-FAIBLE	10
5) DONNEES D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE DU CIBLAGE HER2 DANS LES CANCERS DU SEIN HER2-FAIBLES ET PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT	15
6) LA PLATEFORME ESME	20
7) CONCLUSION.....	21
PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL	26
ABSTRACT	27
INTRODUCTION	29
METHODS.....	30
RESULTS	33
DISCUSSION	36
CONCLUSION.....	41
FIGURES AND TABLES	44
REFERENCES	50
ANNEXES	53
POSTER ESMO 2021	54

PARTIE I

1) Introduction

Le cancer du sein est une maladie hétérogène présentant des entités biologiques distinctes. Sa classification, basée sur des données histologiques et immunohistochimiques de routine reconnaît quatre sous-types cliniques principaux permettant d'évaluer le pronostic et de guider les décisions thérapeutiques. Les tumeurs de type Luminal A sont de faible grade, expriment fortement les récepteurs aux oestrogènes (RO) ou à la progestérone (RP), sont HER2-négatives et présentent un faible taux de prolifération. Les tumeurs de type Luminal B sont RO+/RP+ mais peuvent présenter des niveaux variables d'expression des récepteurs hormonaux, avec un grade plus élevé et un potentiel de prolifération plus important. Les tumeurs triple négatives sont HER2 négatives et RO-/RP-. Enfin, les tumeurs HER2-positives sont HER2-positives quel que soit le statut des récepteurs hormonaux (1).

Les cancers du sein peuvent exprimer des niveaux variés d'*ERBB2* (ou *HER2*), un oncogène situé sur le bras long du chromosome 17 qui code pour un récepteur tyrosine kinase transmembranaire de la famille hEGFR (*human epidermal growth factor receptor*). Ce dernier n'a pas de ligand identifié et est impliqué dans la croissance, la différenciation et la survie cellulaire (2). Il est exprimé physiologiquement dans différents types cellulaires dont l'épithélium mammaire et joue un rôle dans son bon fonctionnement. L'amplification du gène *HER2* entraîne une surexpression membranaire de la protéine HER2 et est présente dans environ 15 à 20% des cancers du sein (3). La surexpression de HER2 induit l'activation de plusieurs voies de signalisation et entraîne des signaux de division, de survie et de migration cellulaire, responsables d'une certaine agressivité (4). Auparavant, les patientes atteintes de cancer du sein HER2-surexprimé avaient un pronostic plus défavorable, mais le développement ces vingt dernières années, de thérapies ciblant HER2 a permis une amélioration considérable du pronostic de ces patientes (5–9). Jusqu'à présent, seules les

patientes dont la tumeur présentait une forte expression de HER2, dites « HER2-positives » pouvaient être traitées avec des thérapies anti-HER2. Récemment, des thérapeutiques innovantes ont montré une efficacité permettant d'éliminer des cellules cancéreuses présentant des niveaux inférieurs d'expression de HER2 (HER2-faible) (10). Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons à la population de patientes présentant un cancer du sein avec une faible expression de HER2.

2) La classification HER2

La détermination du statut HER2 est essentielle au diagnostic de cancer du sein, à tous les stades de la maladie, puisqu'elle conditionne l'indication de traitement spécifique ciblant HER2. Elle repose sur l'immunohistochimie (IHC) permettant une analyse de la protéine et l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) qui analyse le gène (11,12). Classiquement, il existait une classification dichotomique du statut HER2 (positif/négatif), puisqu'il était admis que seuls les cancers du sein HER2 positifs bénéficiaient des traitements anti-HER2. L'émergence de nouvelles thérapies efficaces en cas de niveaux intermédiaires d'expression de HER2 va changer ce paradigme.

Les seuils de positivité en immunohistochimie et en FISH ont évolué au cours du temps jusqu'aux recommandations de 2018 de l'ASCO et du Collège des Pathologistes Américains actuellement en vigueur. Le GEFPICS (Groupe d'Etude des Facteurs pronostics Immunohistochimiques dans le cancer du sein) a proposé en 2021 une mise à jour française qui tend à modifier la classification dichotomique de HER2 (11,13) :

- Un score 0 en immunohistochimie correspond à un statut HER2 négatif (score 0) ;
- **Un score 1+ correspond à un statut HER2 négatif (score 1+), appartenant à la catégorie HER2 faible ;**
- **Un score 2+ négatif en FISH correspond à un statut HER2 négatif (score 2+ non amplifié), appartenant à la catégorie HER2 faible ;**
- Un score 2+ positif en FISH correspond à un statut HER2 positif (score 2+ amplifié) ;
- Un score 3+ correspond à un statut HER2 positif (score 3+).

*La synthèse des algorithmes décisionnels en immunohistochimie (IHC) et en FISH est présentée dans les **figures 1 et 2.***

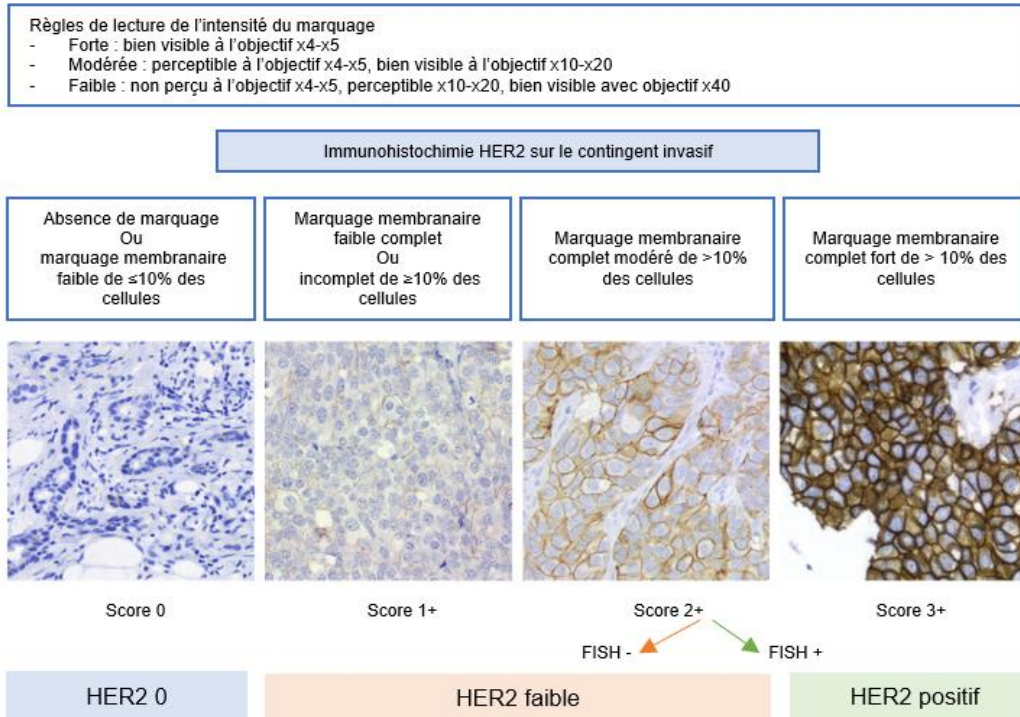


Figure 1 : algorithme de lecture en IHC du statut HER2, d'après Franchet et al.

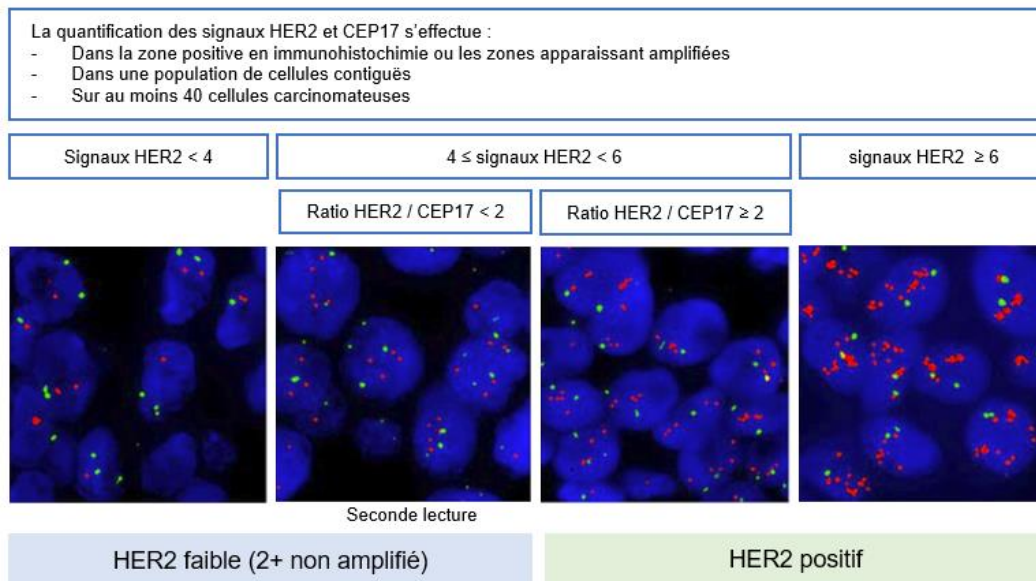


Figure 2 : algorithme de lecture en FISH du statut HER2 notamment en cas de résultat équivoque (2+ en immunohistochimie), d'après Franchet et al.

3) Epidémiologie et caractéristiques des tumeurs HER2-faibles

Les tumeurs HER2-faibles (HIC 1+ ou 2+ non amplifié en FISH) représentent une proportion significative de cancer du sein, évaluée entre 40 et 50% (10,14). Bien qu'actuellement considéré et traité de la même manière qu'un cancer ne présentant aucune expression de HER2 (HER2-0), plusieurs études suggèrent que le cancer du sein HER2-faible présente des caractéristiques différentes. Tout d'abord, les tumeurs HER2-faibles sont plus fréquentes dans les cancers du sein surexprimant les récepteurs hormonaux (luminaux) en comparaison à la population RO-/RP- (triple négatives). Elles expriment les récepteurs hormonaux dans la majorité des cas (65 à 83%) (14). Deux études récentes ont présenté des analyses des caractéristiques clinicopathologiques et moléculaires du cancer du sein HER2-faible. Schettini et al. ont réalisé une analyse moléculaire avec la signature PAM50 sur plus de 3600 patientes atteintes d'un cancer du sein et ont montré que les tumeurs RH+ et HER2-faibles présentaient des niveaux d'expression du gène *ERBB2* et des gènes dits « *luminaux* » plus élevés que les patientes atteintes de la maladie HER2-0 (14). Dans une autre étude utilisant la signature PAM50 sur 804 patientes atteintes de cancers du sein précoces, les tumeurs HER2-faibles présentaient une proportion plus élevée de tumeurs dites « *HER2-enrichi* » en comparaison aux tumeurs HER2-0, et ce quel que soit le statut des récepteurs hormonaux (15). Ces données confirment l'existence de caractéristiques moléculaires intrinsèques aux tumeurs HER2-faibles distinctes des tumeurs HER2 négatives, suggérant potentiellement des différences cliniques entre ces deux sous types.

4) Pronostic du cancer HER2-faible

Plusieurs études rétrospectives suggèrent un impact clinique négatif de l'expression modérée de HER2 (IHC 2+ sans amplification du gène HER2 en FISH), dans les cancers du sein précoces. Les études de Rossi et al. et de Eggeman et al. ont montré respectivement dans des populations de 1150 et 5907 patientes avec un cancer du sein précoce, que les tumeurs HER2 2+ non amplifiées présentaient une taille plus grande, un grade plus élevé, un index de prolifération Ki 67 plus élevé, un envahissement ganglionnaire plus fréquent, en comparaison aux tumeurs HER2 0 ou 1+ (16,17). Il existait respectivement dans l'étude de Rossi et al. et Eggeman et al. un impact négatif du statut HER2 2+ sur la survie sans maladie à 5 ans (HR 2,596; IC 95% : 1,782-3,781 ; $p < 0,001$), et une diminution de la survie sans maladie (HR ajusté 1,21 ; IC 95% 1.052-1.408 ; $p = 0.008$) en population RH+. Kim et al. ont publié en 2020 une étude portant sur 3192 cancers du sein précoces HER2 négatif/RH+ dans laquelle les tumeurs HER2 2+ (non amplifiées en FISH), présentaient aussi un grade plus élevé que les tumeurs HER2-0 ($p = 0,001$). La survie sans récurrence à 5 ans des patientes HER2-faibles était inférieure aux tumeurs HER2-0, mais uniquement pour les patientes âgées de plus de 55 ans (18). Dans l'étude de Jacot et al. qui concerne des patientes atteintes de cancers du sein triple-négatifs, les tumeurs HER2-faibles présentaient à l'inverse un grade tumoral inférieur à celui des tumeurs HER2-0 ($p = 0,007$). Leur survie sans récurrence était plus faible (HR=3,16 ; IC 95% 1,27-7,85; $p = 0,034$) sans impact sur la survie globale (19). A l'inverse, plusieurs travaux suggèrent que le statut HER2-faible n'influence pas le pronostic des patientes (15,20) et certaines études suggèrent même un meilleur pronostic (21–23). En situation néo-adjuvante, une étude conduite sur plus de 2 300 patientes atteintes de cancers du sein précoces HER2-négatifs traitées par chimiothérapie, a montré que les tumeurs HER2-faibles avaient un taux de réponse complète inférieur aux tumeurs HER2-0 (29,2% contre 39%, $p = 0,0002$). Cependant, les patients présentant une tumeur HER2-faible avaient une meilleure survie sans maladie à 3 ans (83,4%; IC 95% 80,5-85,9 versus 76,1% ; IC 95% 72,9-79,0; $p = 0,0084$)(21). Mutai et al. retrouvaient un impact pronostic favorable du statut HER2-faible sur

la survie globale à 10 ans de patientes atteintes de cancers du sein précoces RH+, mais uniquement pour les patients avec un haut risque génomique évalué par le test Oncotype Dx® (HR 0,31; IC 95% 0,11- 0,78 ; p= 0,01) (22).

En situation métastatique, peu d'études sont disponibles, avec des résultats très contradictoires. Dans une étude rétrospective de 2021, conduite sur 1739 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-négatif en Autriche, le statut HER2-faible n'avait pas d'impact sur la survie globale, que ce soit dans le sous-groupe RH+ (HR 0,8; IC 95 % 0,74-1,05; p = 0,171) ou le sous-groupe triple négatif (HR 0,92; IC 95 % 0,68-1,25; p=0,585) (24). Ces résultats sont en accord avec deux autres études (14,20). Une étude plus récente menée en Chine sur 1433 patientes a montré à l'inverse que les patientes avec une tumeur HER2-faible avaient une meilleure survie globale que celles présentant des tumeurs totalement HER2 négatives, dans la population globale (48,5 mois contre 43,0 mois, p = 0,004) ou dans le sous-groupe RO+/RP+ (54,9 mois contre 48,1 mois, p = 0,011). En revanche cela n'était pas démontré dans le sous-groupe RO-/RP- (29,5 mois contre 29,9 mois, p = 0,718) (25).

*L'ensemble de la revue de la littérature est présenté dans les **tableaux 1, 2 et 3***

Etude	Nb	Population cible	Distribution HER2/RH	Caractéristiques du cancer du sein Her2-faible		Données cliniques		Conclusion
<p>"Moderate Immunohistochemical expression of HER-2 (2+) without HER-2 gene amplification is a negative prognostic factor in early breast cancer"</p> <p>Rossi et al. 2012 (16)</p>	1150	<p>Cancers du sein précoces</p> <p>Italie</p> <p>Monocentrique</p>	<p>HER2 0, n= 457 (40%)</p> <p>HER2 1+, n = 454 (39%)</p> <p>HER2 2+, n= 116 (10%)</p> <p>HER2-faible, n=570(49%)</p> <p>HER2 3+, n=123 (11%)</p>	<p>HER2 2+ vs HER2 1+/0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plus grande taille (p<0,001) • Ki 67 plus élevé (p<0,001) • Grade plus élevé (p<0,001) • Plus souvent N+ (p<0,001) • Plus souvent luminal B (p<0,001) • Plus souvent triple-négatif (p<0,001) 		<p>HER2 2+ vs HER2 1+/0</p> <p>Survie sans maladie à 5 ans :</p> <p>- diminuée, aHR 2.596 (95% IC, 1.782-3.781, p<0,001).</p>		<p>Impact clinique négatif du statut HER2 2+.</p>
<p>"Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer"</p> <p>Eggeman et al. 2015 (17)</p>	5907	<p>Cancers du sein précoces</p> <p>HER2 négatifs</p> <p>Regional cancer registry of Saxony-Anhalt, federal state Allemagne</p> <p>Multicentrique</p>	<p>HER2 0/1+, n= 5023 (68.4%)</p> <p>HER2 2+, n= 884 (12%)</p>	<p>HER2 2+ vs HER2 1+/0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plus grande taille (p<0.0001) • Ki-67 plus élevé (p=NC) • Grade plus élevé (p<0.0001) • Plus N+ (p=0.017) • Plus souvent histologie CITNS (p=0.019) • Plus souvent ER+/PR+ (p< 0.0001 ; p=0.039) 		<p>HER2 2+ vs HER2 0/1+:</p> <p>Survie sans maladie à 10ans :</p> <p>- diminuée chez les RH+ (aHR 1.21[1.052-1.408], p=0.008).</p> <p>Survie globale :</p> <p>- diminuée chez les RH+ (HR 1.139 [1.022-1.270], p=0.018), non confirmé en analyse multivariée (p=0.474).</p> <p>Pas d'influence chez les RH- (p=NS)</p>		<p>Impact clinique négatif du statut HER2 2+ chez les patientes RH+.</p>
<p>"Intermediate HER2 expression is associated with poor prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer patients aged 55 years and older"</p> <p>Kim et al. 2020 (18)</p>	2657	<p>Cancers du sein précoces/métastatiques</p> <p>RH+/HER2 négatifs</p> <p>opérés entre 2006 et 2015</p> <p>Corée</p> <p>Monocentrique</p>	<p>Cancers du sein précoces :</p> <p>HER2 2+, n= 654 (25%)</p> <p>HER2-0, n= 2003(75%)</p> <p>Cancers métastatiques:</p> <p>HER2 2+, n=166 (31.0%)</p> <p>HER2-0, n= 369(69%)</p>	<p>HER2 2+ vs HER2 0</p> <p>Stade précoce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade + élevé (p=0.001) • Moins de PR+ (p<0.001) 	<p>Métastatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plus âgés (p=0.023) et ménopausés (p=0.018) 	<p>HER2 2+ vs HER2 0</p> <p>Stade précoce</p> <p>Survie sans récurrence à 5 ans :</p> <p>- pas de différence (p=NS) en population globale.</p> <p>- diminuée chez patients >= 55 ans, (p=0.042)</p>	<p>Métastatique</p> <p>Survie globale :</p> <p>- pas de différence (p=NS).</p> <p>- diminuée, Dans le sous groupe >= 55 ans (p=0.044)</p>	<p>Impact clinique négatif du statut HER2 2+ au stade précoce et métastatique, chez les patients âgés de 55 ans ou plus.</p>
<p>"HER2-low expression in Non-Metastatic TNBC and Correlation with Other Biomarkers"</p> <p>Jacot et al. 2021 (19)</p>	296	<p>Cancers du sein précoces</p> <p>triple négatifs</p> <p>Institut du cancer de Montpellier, France</p> <p>Monocentrique</p>	<p>HER2-0 = 83.8%</p> <p>HER2 1+ =13.5%</p> <p>HER2 2+= 2.7%</p>	<p>HER2 1+/2+ vs HER2 0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade plus faible (1/2) (35.4% vs. 18.2%, p= 0.007) • Profil moléculaire apocrine (57.5% vs 36.7%, p = 0.008). • Plus âgé (p = 0.047) 		<p>HER2 2+ vs 1+/0</p> <p>Survie sans récurrence</p> <p>- diminuée (HR 3.16 [1.27; 7.85], p = 0.034)</p>	<p>HER2 1+/2+ vs 0</p> <p>Survie sans récurrence/survie globale:</p> <p>- pas de différence (p=NS)</p>	<p>Impact négatif sur la survie sans récurrence du statut HER2 2+ dans les TNBC précoces.</p>

Tableau 1/3 : Revue de la littérature, études suggérant un impact pronostic négatif du statut HER2-faible.

Etude	Nb	Population cible	Distribution HER2/RH	Caractéristiques du cancer du sein HER2-faible	Données cliniques			Conclusion
					TNBC : 1+ vs 0	RH+ : 1+ vs 0, 2+ vs 0 :		
"Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status" Hein et al. 2021 (20)	1022	Cancers du sein avancés/métastatiques HER2 négatifs Allemagne Multicentrique	HER2-faible, n=525 (54%) Dont 88% RH+ HER2-0, n=497 (46%) Dont 81% RH+	HER2 2+ et HER2 1+ vs HER2 0 Pas de différence significative (grade, statut RH+, stade, type histologique ...)	TNBC : 1+ vs 0 - pas de différence en survie sans progression / survie globale (p=NS) 2+ vs 0 : - survie globale diminuée (HR 2.24 [1.12-4.47], non confirmé multivarié (p=NS). - pas de différence en survie sans progression (p=NS)	RH+ : 1+ vs 0, 2+ vs 0 : - pas de différence en survie sans progression ni survie globale (p=NS)	Absence d'impact clinique du statut HER2-faible, tendance négative pour les TNBC mais non significatif.	
"Clinical, pathological and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer" Schettini et al. 2021 (14)	3689	Cancers du sein tout stade confondu, HER2 négatifs Espagne, Italie Multicentrique	HER2-faible = 2203 (59.7%) Dont 88.2% HR+ HER2-0 = 1486 (40.3%)	HER2-faible versus HER2 0 <ul style="list-style-type: none"> • Plus souvent RH+ (88.2%) (p<0,001) • Sous types PAM50 différents (p<0,001) • Plus grande taille (p= 0.007) • Plus N+ (p = 0.010) • Plus luminal A ou B (79.6% vs 47,6%, p<0,001) • Plus âgés (p = 0.003). 	HER2-faible vs HER2-0 Survie globale (analyse exploratoire) : - absence de différence, en population globale (p = NS), ou en sous groupe RH+/ RH- (p = NS).		Absence d'impact clinique du statut HER2-faible.	
"HER2-low breast cancer : molecular characteristics and prognosis" Agostinetti et al.2021 (15)	804	Cancers du sein précoces Espagne Multicentrique	HER2-faible, n=410 (51%) Dont 82% HR+ HER2-0, n= 261(49%) Dont 24.5% RH+ HER2 +, n =133 Dont 16.5% RH+	HER2-faible vs non HER2 low (vs HER2 0 et vs HER2+) <ul style="list-style-type: none"> • + souvent RH+ (82% vs 24.5% vs 16.5%) • Signature PAM50 différente (p=0.015) • Sous type HER2 enrichi + fréquent chez Her2-faible/HR- et Her2-faible/HR+ comparé à HER2-0/HR- et HER2-0/HR+ respectivement (13.7% versus 1.6% et 1.2% versus 0.5%) 	HER2-faible vs non HER2-faible Survie globale/survie sans progression : - absence de différence (p=NS)		Absence d'impact clinique du statut HER2-faible.	
"Landscape of HER2-faible metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT MBC-Registry" Gampenrieder et al. 2021 (24)	1729	Cancers du sein métastatiques HER2 négatifs Autriche Multicentrique	HER2-faible, n= 608 (44%) Dont 82.9% RH+ HER2-0, n= 770 (44.5%) Dont 71.9 % RH+	HER2-faible versus HER2 0 <ul style="list-style-type: none"> • Plus souvent RH+ (82.9% vs 71.9, p<0,0001) • Plus âgés (p= 0,017) • Plus ménopausées (p=0,029) • Plus souvent métastatique de novo (35.7% vs 30%) • Plus de type histologique non spécifique (p=0,010) 	HER2-faible vs HER20 Population globale Survie globale : - absence de différence (p=NS)	RH+ Survie globale : - absence de différence (HR 0.89 [0.74-1.05], p = 0.171)	RH- Survie globale : - absence de différence (HR 0.92; [0.68-1.25], p = 0.585)	Absence d'impact clinique du statut HER2-faible au stade métastatique.

Tableau 2/3 : revue de la littérature, études suggérant l'absence d'impact clinique du statut HER2-faible.

Etude	Nb	Population cible	Proportion HER2/RH	Caractéristiques du cancer du sein HER2-faible	Données cliniques (Her2-faible vs HER2 0)			Conclusion
<p>"Clinical and molecular characteristics of HER2-low positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trial"</p> <p>Denkert et al. 2021 (21)</p>	2310	<p>Cancers du sein précoces HER2 négatifs En situation néo-adjuvante.</p> <p>Allemagne Multicentrique</p>	<p>HER2-faible, n=1098(47.5%) Dont 64% RH+</p> <p>HER2-0, n= 1212 (52.5%) Dont 36.7% RH+</p>	<p>HER2-faible vs HER2-0</p> <ul style="list-style-type: none"> Plus souvent RH+ (64%) vs (36.7%), p<0,0001 Ki-67 plus faible, (p<0,0001) Plus souvent Grade I/II, (p<0,0001) 	<p>Population globale</p> <p>Taux de Réponse complète :</p> <p>- plus faible (29.2% vs 39.0%, p=0.0002)</p> <p>Survie globale 3ans :</p> <p>- augmentée (83.4% vs 76.1%, p=0.0084)</p>	<p>HR+</p> <p>Survie globale à 3ans :</p> <p>- améliorée (90.2% vs 84.3%, p=0.016)</p>	<p>HR-</p> <p>Survie globale à 3 ans :</p> <p>- pas de différence (p=NS)</p>	<p>Effet positif sur la survie, surtout chez les RH+, mais Impact négatif du statut HER2-faible sur le taux de réponse complète.</p>
<p>"In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China"</p> <p>Li et al.2022 (25)</p>	1433	<p>Cancers du sein métastatiques HER2 négatifs, diagnostiqués entre 2005 and 2015.</p> <p>Chine, multicentrique</p>	<p>Her2-faible, n= (43.1%) Dont 77.8 RH+</p> <p>HER2-0, n= 815 (56.9%) Dont 69.2% RH+</p>	<p>HER2-faible versus HER2-0</p> <ul style="list-style-type: none"> Plus souvent RH+ (77.8% vs. 69.2%, p<0.001) Grade différent, (p<0.001) Type histo différent (p = 0.004) 	<p>Population globale</p> <p>Survie globale :</p> <p>- augmentée (48.5m vs. 43.0 m, p=0.004, aHR: 0.85 [0.73-0.98] ,p =0.026</p>	<p>HR+</p> <p>Survie globale :</p> <p>- augmentée (54.9m vs 48.1m, p= 0.011)</p>	<p>HR-</p> <p>Survie globale :</p> <p>- pas de différence (29.5 m vs. 29.9 m, p = 0.718)</p>	<p>Impact clinique positif du statut HER2-faible, surtout chez les RH+.</p>
<p>"Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer"</p> <p>Mutai et al. 2021 (22)</p>	608	<p>Cancers du sein précoces RH+/ HER2 négatifs</p> <p>Israël, monocentrique</p>	<p>HER2-faible, n=304(50%)</p> <p>HER2-0, n=304 (50%)</p>	<p>HER2-faible vs HER2-0</p> <ul style="list-style-type: none"> Moins de lobulaire (8% vs 17%, p = 0.005) 	<p>Population globale</p> <p>Survie globale à 10 ans, survie sans maladie à 10 ans, survie sans métastase :</p> <p>- pas de différence (p = NS)</p>	<p>Patientes à haut risque</p> <p>Survie globale à 10 ans :</p> <p>- améliorée (HR 0.31 [0.11-0.78], p= 0.01)</p> <p>Survie sans maladie à 10ans:</p> <p>- améliorée (HR 0.40 [0.20-0.82], p=0.01)</p> <p>Survie sans métastase :</p> <p>- améliorée (HR 0.26 [0.11-0.63], p= 0.002).</p>		<p>Le statut HER2-faible a un impact clinique positif, uniquement chez les patientes à haut risque génomique.</p>
<p>"Her2-neu score as a prognostic factor for outcome in patients with triple-negative breast cancer"</p> <p>Schmidt et al. 2016 (23)</p>	1013	<p>Cancer du sein T2 à T4 , +- N+, triple négatifs (TNBC)</p> <p>Allemagne, Multicentrique</p>	<p>HER2-faible, n=425(41.9%)</p> <p>HER2-0, n= 588 (58.1 %)</p>	<p>HER2-0 vs HER2 1+/2+</p> <p>Pas de différence significative</p>	<p>HER2-0 vs HER2 1+/2+</p> <p>Survie globale:</p> <p>- diminuée (p = 0.0051) pour TNBC</p> <p>Survie sans progression :</p> <p>- diminuée (p = 0.0001) pour TNBC</p>			<p>Les TNBC ont un moins bon pronostic que les cancers du sein HER2-faibles.</p>

Tableau 3/3 : revue de la littérature, études suggérant un impact clinique positif du statut HER2-faible comparé aux tumeurs HER2-négatives.

5) Données d'efficacité thérapeutique du ciblage HER2 dans les cancers du sein HER2-faibles et perspectives de développement

La prise en charge du cancer du sein avec surexpression de HER2 a été révolutionnée par le développement d'un anticorps monoclonal dirigé contre HER2 : le trastuzumab, désormais utilisé en situation néo-adjuvante, adjuvante et métastatique (5,9,26,27). Le pertuzumab, un anticorps ciblant un autre épitope de HER2 a ensuite été développé et fait désormais partie du standard thérapeutique en première ligne métastatique, en association avec une chimiothérapie à base de taxanes et au trastuzumab (6). L'utilisation en deuxième ligne métastatique du lapatinib associé à la capécitabine, a été supplantée par le trastuzumab-emtansine (T-DM1), un anticorps drogue-conjugué (ADC) qui associe l'activité de l'anticorps anti-HER2 à un agent cytotoxique. Ce dernier est aussi utilisé après traitement néo-adjuvant en cas de résidu tumoral sur la pièce opératoire (8,28). Au-delà de la deuxième ligne, les possibilités thérapeutiques peuvent reposer sur les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-HER2, qui sont caractérisés par un faible poids moléculaire et un meilleur franchissement de la barrière hémato-encéphalique avec une potentielle meilleure efficacité sur les métastases cérébrales. On peut citer le tucatinib, qui vient compléter l'arsenal thérapeutique de la population HER2-positif, en association avec le trastuzumab et la capécitabine (29), ou encore le lapatinib associé à la capécitabine qui a permis d'obtenir un contrôle de la maladie métastatique cérébrale chez deux tiers des patients dans une étude de phase II (30). L'ensemble de ces traitements anti-HER2 a permis une amélioration de la survie globale et sans récurrence des patientes atteintes de cancer du sein avec surexpression de HER2, en situation précoce et métastatique.

Ces traitements n'ont pas montré de bénéfice dans la population de patientes avec une tumeur HER2-faible. Le trastuzumab n'a pas montré une amélioration de la survie des patients atteints d'un cancer du sein à faible taux de HER2 (31). Le pertuzumab et le T-DM1 n'ont pas été testés spécifiquement dans la population HER2-faible, mais les données cliniques

rétrospectives ont montré des résultats insuffisants pour justifier des essais dédiés (32,33). Les options de traitements ciblés pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 négatif sont donc limitées. Les progrès de l'ingénierie pharmaceutique ont cependant permis le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Parmi les applications les plus avancées, les anticorps drogues conjugués (ADC) sont conçus pour délivrer, de manière sélective, un puissant cytotoxique à l'intérieur des cellules tumorales exprimant l'antigène de surface cible. L'anticorps conjugué se fixe spécifiquement sur des récepteurs de surface des cellules tumorales, permettant l'internalisation et le relargage intracellulaire de l'agent cytotoxique (**Figure 3**). Ce mécanisme d'action engendre une toxicité systémique moins importante comparativement aux chimiothérapies classiques avec un meilleur rapport bénéfice risque. Ces approches ont été réalisées avec succès dans les cancers du sein métastatiques avec surexpression de HER2 prétraités. Le trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) est un ADC combinant le trastuzumab à un inhibiteur de topoisomérase de type I. Les résultats majeurs de l'étude DESTINY-Breast03 (NCT03529110) menée sur 524 patientes, comparant l'utilisation du T-DM1 au T-DXd en deuxième ligne vont vers un nouveau standard en deuxième ligne métastatique avec un bénéfice en survie sans progression pour le bras T-DXd (HR 0.2840 ; IC 95% 0.2165-0.3727; $p < 0.0001$) ainsi qu'en survie globale (survie globale à 12 mois : 94.1% ; IC 95 % : 90.3-96 versus 85,9% ; IC 95 % : 80.9-89.7 pour le T-DM1; HR : 0.5546 ; IC 95% 0.3587-0.8576; $p = 0.007172$) (34). Le T-DXd bénéficie actuellement d'une autorisation de la FDA (Food and Drug Administration) et de l'Agence Européenne du Médicament pour la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 positif, en progression après T-DM1.

Le T-DXd a aussi montré des données d'efficacité dans la population HER2-faible. Il est composé d'un cytotoxique (exatécan, dérivé de l'irinotécan), connecté à un anticorps monoclonal par une liaison clivable permettant un effet *bystander* élevé, c'est-à-dire un effet sur les cellules n'exprimant pas HER2 adjacentes aux cellules présentant l'antigène (35). L'essai de phase I d'escalade de dose du trastuzumab-deruxtecan chez 54 patientes HER2-

faible métastatiques lourdement pré-traitées a montré un taux de réponse objective de 37% (IC 95% : 24.3 - 51.3), une durée de réponse médiane de 10.4 mois (IC 95% : 8.8 - non atteinte), et un taux de contrôle de la maladie de 87% (IC 95% : 75.1- 94.6). La survie sans progression médiane était de 11.1 mois (IC 95% : 7.6 - non atteinte) (33). Ces taux de réponse élevés ont justifié une étude de phase III (DESTINY-Breast04, NCT03734029) comparant le T-DXd à une chimiothérapie (capécitabine, éribuline, gemcitabine, paclitaxel ou nab-paclitaxel) chez les patientes atteintes de cancers du sein métastatiques/non résecables HER2-faibles prétraités (une ou deux lignes de chimiothérapie). Cette étude randomisée a inclus 480 patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ et 60 patientes atteintes d'un cancer triple-négatif. Les résultats préliminaires non publiés montrent une amélioration significative de la survie sans maladie et de la survie globale chez les patientes HER2-faibles, indépendamment du statut RH, avec un profil de tolérance acceptable, les données complètes seront présentées prochainement. L'étude DAISY, une étude UNICANCER de phase II évaluant l'activité du T-DXd sur des cancers du sein métastatiques en fonction de l'expression de HER2, a montré des résultats prometteurs. Cette étude a rapporté une survie sans progression de 11.1 mois (IC 95% [6.0-8.7]) pour la cohorte HER2 positif (n=68), 6.7 mois (IC 95% [4.4-8.3]) pour la cohorte HER2-faible (n=73), 4.2 mois (IC 95% [2,0-5.7]) dans la cohorte HER2-0 (n=38) (36). Par ailleurs, d'autres nouveaux ADC dirigés contre HER2 comme le trastuzumab-duocarmazine et le RC-48 ont été testés dans le cancer du sein à faible expression de HER2, respectivement dans un essai de phase I et I/II (NCT04602117, NCT03052634). Le trastuzumab-duocarmazine associe un anticorps monoclonal (trastuzumab) lié de façon covalente à un agent alkylant. Une étude de phase I a étudié son efficacité sur 49 patientes avec un cancer du sein métastatique HER2-faible lourdement prétraitées. 9 des 32 patientes RH+ (28%, IC 95% : 13,8-46,8) et 6 des 15 patientes RH- (40%, IC 95% : 16,3-67,6) présentaient une réponse objective. La survie sans progression était respectivement de 4,1 mois (IC 95% : 2,4-5,4) et 4,9 mois (IC 95%, 1,2- non atteinte) (37). Des anticorps bispécifiques ainsi que des vaccins anti-HER2 sont aussi à l'étude élargissant l'arsenal thérapeutique potentiel des tumeurs HER2-faibles (38–43). L'individualisation de cette

nouvelle entité de cancer du sein à la lumière des avancées pharmaceutiques en cours ouvre de grands espoirs thérapeutiques.

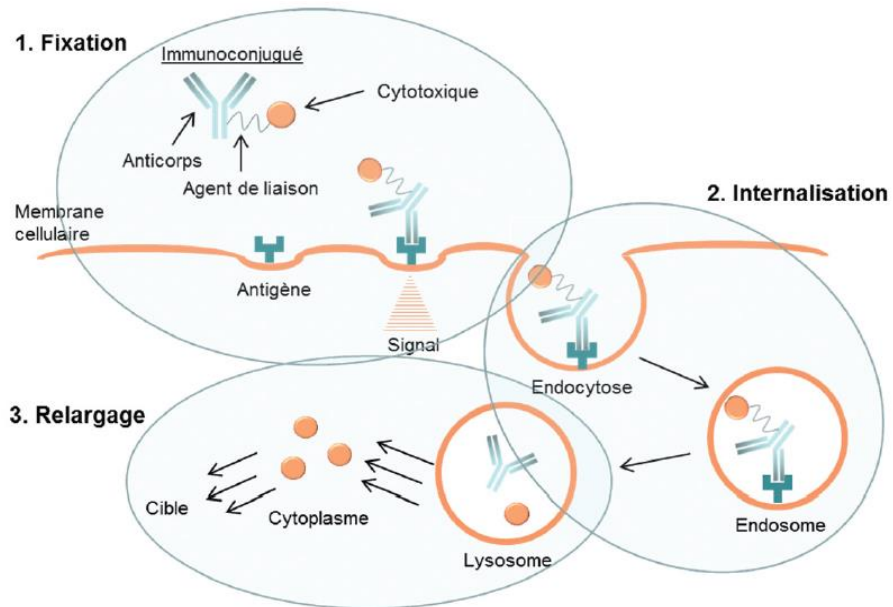


Figure 3 : mécanisme d'action des anticorps drogues-conjugués, d'après Bulletin du cancer, volume 108, décembre 2021.

6) La plateforme ESME

Le but de ce travail de thèse est de réaliser une analyse exhaustive des caractéristiques, de la prise en charge et de la survie en vie réelle des patients atteints de cancer du sein métastatique HER2-faible à partir de la plateforme de données ESME (Epidémiologie-Statistique Médico-Economique). Le programme de recherche ESME est un projet mené par Unicancer, le réseau hospitalier français des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), visant à établir une base de données complète à partir de renseignements de vie réelle de patients traités pour un cancer en France. Il a pour but d'améliorer les connaissances sur la pratique médicale en milieu réel, sur la santé publique et sur l'utilisation des soins de santé. Le programme ESME-CSM constitue un recueil rétrospectif, multicentrique, regroupant les données de 18 Centres de Lutte contre le Cancer (soit 20 sites). Dans notre étude, les patients sélectionnés étaient des hommes ou des femmes, âgés de ≥ 18 ans, atteints de cancer du sein métastatique et dont la première métastase a été traitée (totalement ou partiellement) entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2016. La sélection des patientes s'est concentrée sur les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 négatif (excluant HER2 +++ ou HER2 ++ avec FISH/CISH positif), avec des données d'immunohistochimie (IHC) complètes disponibles sur le statut RH et HER2 et sur le traitement de première ligne.

7) Conclusion

Peu de données de littérature sur le cancer du sein HER2-faible sont disponibles, et celles-ci concernent principalement les stades localisés à partir d'études rétrospectives. Aucune donnée scientifique ne soutient l'expression faible de HER2 comme un facteur pronostique indépendant. L'étude qui est présentée à suivre, est réalisée grâce à la base de données ESME-CSM et constitue à notre connaissance, la plus grande cohorte française de patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-négatif, permettant une description de cette population en vie réelle. L'intérêt porté à cette catégorie de cancer du sein, historiquement non éligible aux traitements anti-HER2, réside dans l'émergence de nouveaux traitements qui semblent efficaces même en cas d'expression faible à modérée de HER2.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. 1 sept 2013;24(9):2206-23.
2. Zhou B. Dysregulation of cellular signaling by HER2 in breast cancer. *Seminars in Oncology*. oct 2003;30:38-48.
3. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, Her2-low carcinomas and beyond. *Seminars in Cancer Biology*. 1 juill 2021;72:123-35.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 9 janv 1987;235(4785):177-82.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 20 oct 2005;353(16):1659-72.
6. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 19 févr 2015;372(8):724-34.
7. Chumsri S, Li Z, Serie DJ, Mashadi-Hosseini A, Colon-Otero G, Song N, et al. Incidence of Late Relapses in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab: Combined Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31. *JCO*. 10 déc 2019;37(35):3425-35.
8. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 14 févr 2019;380(7):617-28.
9. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1 juin 2005;23(16):3676-85.
10. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. Her2-low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *JCO*. 10 juin 2020;38(17):1951-62.
11. Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. [2021 update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status assessment in invasive breast cancer in France]. *Ann Pathol*. nov 2021;41(6):507-20.
12. Ahn S, Woo JW, Lee K, Park SY. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med*. janv 2020;54(1):34-44.
13. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, 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. *JCO*. 10 juill 2018;36(20):2105-22.

14. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of Her2-low breast cancer. *npj Breast Cancer*. déc 2021;7(1):1.
15. Agostinetto E, Rediti M, Fimereli D, Debien V, Piccart M, Aftimos P, et al. Her2-low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers (Basel)*. 5 juin 2021;13(11):2824.
16. Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, Berchiolla P, Kubatzki F, Tomasi N, et al. Moderate Immunohistochemical Expression of HER-2 (2+) Without HER-2 Gene Amplification Is a Negative Prognostic Factor in Early Breast Cancer. *Oncologist*. nov 2012;17(11):1418-25.
17. Eggemann H, Ignatov T, Burger E, Kantelhardt EJ, Fettke F, Thomssen C, et al. Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. oct 2015;22(5):725-33.
18. Kim MH, Kim GM, Kim JH, Kim JY, Park HS, Park S, et al. Intermediate HER2 expression is associated with poor prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer patients aged 55 years and older. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2020;179(3):687-97.
19. Jacot W, Maran-Gonzalez A, Massol O, Sorbs C, Mollevi C, Guiu S, et al. Prognostic Value of Her2-low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *Cancers (Basel)*. 1 déc 2021;13(23):6059.
20. Hein A, Hartkopf AD, Emons J, Lux MP, Volz B, Taran F-A, et al. Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status. *European Journal of Cancer*. sept 2021;155:1-12.
21. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer J-U, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of Her2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology*. août 2021;22(8):1151-61.
22. Mutai R, Barkan T, Moore A, Sarfaty M, Shochat T, Yerushalmi R, et al. Prognostic impact of Her2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. *The Breast*. 1 déc 2021;60:62-9.
23. Schmidt G, Gerlinger C, Juhasz-Böss I, Stickeler E, Rody A, Liedtke C, et al. Her2-neu score as a prognostic factor for outcome in patients with triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. juin 2016;142(6):1369-76.
24. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al. Landscape of Her2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Research*. 14 déc 2021;23(1):112.
25. Li Y, Abudureheiyimu N, Mo H, Guan X, Lin S, Wang Z, et al. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. *Front Oncol*. 2021;11:774577.

26. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 6 oct 2011;365(14):1273-83.
27. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 15 mars 2001;344(11):783-92.
28. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* juin 2017;18(6):732-42.
29. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* mars 2022;33(3):321-9.
30. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* janv 2013;14(1):64-71.
31. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, 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.* 10 févr 2020;38(5):444-53.
32. Gianni L, Lladó A, Bianchi G, Cortes J, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Cameron DA, et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1 mars 2010;28(7):1131-7.
33. Burris HA, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol.* 1 févr 2011;29(4):398-405.
34. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. LBA1 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Annals of Oncology.* 1 sept 2021;32:S1287-8.
35. Staudacher AH, Brown MP. Antibody drug conjugates and bystander killing: is antigen-dependent internalisation required? *Br J Cancer.* 5 déc 2017;117(12):1736-42.
36. Dieras V, Deluche E, Lusque A, et al: Trastuzumab deruxtecan for advanced breast cancer patients, regardless of HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract PD8-02. Presented December 9, 2021.

37. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet Oncology*. août 2019;20(8):1124-35.
38. Chick RC, Clifton GT, Hale DF, Vreeland TJ, Hickerson AT, Kemp Bohan PM, et al. Subgroup analysis of nelipepimut-S plus GM-CSF combined with trastuzumab versus trastuzumab alone to prevent recurrences in patients with high-risk, HER2 low-expressing breast cancer. *Clin Immunol*. avr 2021;225:108679.
39. Pegram MD, Tan-Chiu E, Miller K, Rugo HS, Yardley DA, Liv S, et al. A single-arm, open-label, phase 2 study of MGAH22 (margetuximab) [fc-optimized chimeric anti-HER2 monoclonal antibody (mAb)] in patients with relapsed or refractory advanced breast cancer whose tumors express HER2 at the 2+ level by immunohistochemistry and lack evidence of HER2 gene amplification by FISH. *JCO*. 20 mai 2014;32(15_suppl):TPS671-TPS671.
40. Clifton GT, Peoples GE, Mittendorf EA. The development and use of the E75 (HER2 369-377) peptide vaccine. *Future Oncol*. juin 2016;12(11):1321-9.
41. Clifton GT, Hale D, Vreeland TJ, Hickerson AT, Litton JK, Alatrash G, et al. Results of a Randomized Phase IIb Trial of Nelipepimut-S + Trastuzumab versus Trastuzumab to Prevent Recurrences in Patients with High-Risk HER2 Low-Expressing Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 juin 2020;26(11):2515-23.
42. Cardoso F, Dirix L, Conte PF, Semiglazov V, Placido S de, Jaeger M, et al. Abstract P3-14-21: Phase II Study of Single Agent Trifunctional Antibody Ertumaxomab (Anti-HER-2 & Anti-CD3) in HER-2 Low Expressing Hormone-Refractory Advanced Breast Cancer Patients (ABC). *Cancer Res*. 15 déc 2010;70(24 Supplement):P3-P3-14-21.
43. Pistilli B, Wildiers H, Hamilton EP, Ferreira AA, Dalenc F, Vidal M, et al. Clinical activity of MCLA-128 (zenocutuzumab) in combination with endocrine therapy (ET) in ER+/Her2-low, non-amplified metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) with ET-resistant disease who had progressed on a CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i). *JCO*. 20 mai 2020;38(15_suppl):1037-1037.

PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL

HER2-low metastatic breast cancer: management and prognosis of an emerging breast cancer subtype in a real-world setting

O. De Calbiac¹; A. Lusque²; A. Mailliez³; T. Bachelot⁴; L. Uwer⁵; Ma. Mouret Reynier⁶; C. Levy⁷;
C. Jouannaud⁸; A. Goncalves⁹; A. Patsouris¹⁰; V. Dieras¹¹; M. Leheurteur¹²; T. Petit¹³; P. Cottu¹⁴;
Jm. Ferrero¹⁵; O. Villacroux¹⁶; V. D'hondt¹⁷; I. Desmoulins¹⁸; S. Delaloge¹⁹; J.S. Frenel¹.

1 Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest Nantes & Angers, Boulevard Professeur Jacques Monod, 44800 Saint-Herblain, France

2 Department of Biostatistics, Institut Claudius Regaud – IUCT Oncopole, 1 Avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

3 Department of Medical Oncology, Centre Oscar Lambret, 3 Rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

4 Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, 28 Prom. Léa et Napoléon Bullukian, 69008 Lyon, France

5 Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, 6 Avenue de Bourgogne, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

6 Department of Medical Oncology, Centre Jean Perrin, 58 Rue Montalembert, 63011 Clermont Ferrand, France

7 Department of Medical Oncology, Centre François Baclesse, 3 Avenue du Général Harris, 14000 Caen, France

8 Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie Jean-Godinot, 1 Rue du Général Koenig, 51100 Reims, France

9 Department of Medical Oncology, Institut Paoli-Calmettes, 232 Boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

10 Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest Nantes & Angers, 15 rue André Boquel, 49055 Angers, France

11 Department of Medical Oncology, Centre Eugène Marquis, Avenue de la Bataille Flandres-Dunkerque, 35000 Rennes, France

12 Department of Medical Oncology, Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens, 76000 Rouen, France

13 Department of Medical Oncology, Centre Paul Strauss, 3 Rue de la Porte de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

14 Department of Medical Oncology, Institut Curie, 26 Rue d'Ulm, 75005 Paris & Saint-Cloud, France

15 Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, 33 Avenue de Valambrose, 06189 Nice, France

16 Department of Real World Data, Data Office of Unicancer, 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris, France

17 Department of Medical Oncology, Institut du Cancer de Montpellier, 208 Rue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

18 Department of Medical Oncology, Centre Georges-François Leclerc, 1 rue Professeur Marion, 21000 Dijon, France

19 Department of Cancer Medicine, Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France

ABSTRACT

Background

HER2-low (i.e., HER2 IHC 1+ or 2+ in the absence of HER2 gene amplification) breast cancer (BC) is a new entity, with emerging dedicated treatments. Few studies have reported on this specific subtype. Using a national database, we evaluated the prognosis and outcomes under standard treatments of HER2 low metastatic breast cancer (MBC) patients in a real-world setting.

Methods

The Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) metastatic BC platform (NCT03275311) is a real-world retrospective database that uses a clinical trial-like methodology to collect data from 18 French comprehensive cancer centers. It includes data from each newly diagnosed MBC patient who had at least one treatment between 2008 and 2016 in one of the participating centers. HER2-low BC cases were compared to the HER2 score 0 population regarding progression-free survival under first-line treatments (PFS1) and overall survival (OS).

Results

Among the 15,054 HER2 “negative” MBC patients in the database, 4,671 (31%) and 10,383 (69%) patients had HER2-low and HER2-0 MBC, respectively. HER2-low MBC patients mostly had hormone receptor-positive (87.4%). *De novo* metastatic disease was more frequent among HER2-low patients 37.3% versus 27.8%; $p < 0.0001$). With a median follow-up of 49.5 months [48.6–50.4], the median OS of the HER2-low patients was 38 months [36.4–40.5] for HER2-0 MBC patients compared to 33.9 months [32.9–34.9] for HER2-0 ($p < 0.0001$). After adjustment for age, visceral metastases, number of metastatic sites, *de novo* diseases, period of care, and hormone receptor status, HER2-low patients had a slightly better OS (adjusted HR = 0.95; CI 95% [0.91–0.99]; $p = 0.024$) compared to HER2-0 patients. On the opposite, PFS1 did not differ by HER2 status (adjusted HR = 0.99; CI 95% [0.95–1.02]; $p = 0.45$). No significant differences in OS and PFS1 were observed by hormone receptor subtypes or treatment types. HER2 status (low versus 0) varied in 41% between primary and metastatic assessments.

Conclusion

Our study included the largest cohort to date, and provides insight on the new entity of HER2-low MBC in a real-world setting. Patients with HER2-low MBC have better OS than those with completely HER2-negative tumors, but identical PFS1 under conventional first line treatments.

INTRODUCTION

The HER2-low breast cancer (BC) subtype is a newly proposed subtype for patients with tumors that have an immunohistochemistry (IHC) assay score of 1+ or 2+ without HER2 gene amplification (1–3). In clinical practice, in contrast to HER2-positive BC (i.e., IHC 3+ or IHC 2+ with HER2 gene amplification), patients with these tumors are currently not candidates for the usual anti-HER2 targeted therapy (1,4). However, interest in this subgroup is growing with the emergence of antibody-conjugated drugs that have shown promising antitumor activity for this subgroup (5–7). Even if patients diagnosed with HER2-low tumors are treated in the same manner as those with totally HER2-negative ones, in accordance with the current guidelines (1,8), some evidence has suggested that these tumors are distinct. Some retrospective studies in early BC have suggested a worse prognosis (9,10), improved clinical outcomes (11) or similar clinical outcomes (12,13) as compared to HER2-0 disease. Regarding metastatic disease, very few contradictory data are available (14,15). Considering the new emerging therapies for HER2-low BC, especially in a metastatic setting, a better description of the epidemiology, response to treatment, and outcomes of that population seems important. Our goal was to provide a comprehensive analysis of HER2 low metastatic BC management and prognosis in a real-world setting compared to completely HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) in the largest cohort to date.

METHODS

Study design

This noninterventional, retrospective, comparative study aimed to describe the management and outcomes of HER2 negative MBC patients selected from the ESME-MBC database. The Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) MBC database (NCT03275311) is a multicenter real-world database that uses a retrospective data collection process (18 French comprehensive cancer centers over 20 sites). This database compiles data from patients' electronic medical records. Patients that started a first-line anticancer treatment for MBC in any of the 18 cancer centers that participated in the ESME Research Program from January 01, 2008 to December 31, 2016 were enrolled. In the present study, we specifically selected patients with HER2-negative MBC (excluding HER2 3+ or HER2 2+ with positive FISH/CISH) who had full immunohistochemistry (IHC) data available regarding their hormone receptors and HER2 status. Patients whose primary tumor was HER2-positive were excluded even if their MBC was classified as HER2-low. The data were compiled until the cutoff date (January 24, 2020), death, or date of last contact (if lost to follow-up). The analysis was approved by an independent ethics committee (Comité De Protection Des Personnes Sud-Est II-2015-79). No formal dedicated informed consent was required; however, all patients had approved the reuse of their electronically recorded data. In compliance with French regulations, the ESME-MBC database was authorized by the French data protection authority (Registration ID 1704113 and authorization N°DE-2013.-117). Moreover, in compliance with the applicable European regulations, a complementary authorization was obtained on October 14, 2019 regarding the ESME Research Data Warehouse.

Tumor subtype assessment

Tumors with estrogen receptor (ER) or progesterone receptor (PR) expression $\geq 10\%$ (immunohistochemistry) were considered as hormone receptor-positive as per European guidelines. An HER2 immunohistochemical (IHC) score of 3+ or an IHC score of 2+ with

positive fluorescence *in situ* hybridization (FISH) or chromogenic *in situ* hybridization (CISH) classified the tumors as HER2-positive. HER2-negative score corresponded to IHC score of 0/1+ or 2+ with negative FISH/CISH, or negative FISH/CISH without IHC results available. HER2 and hormone receptor status were determined on metastasis at metastatic diagnosis (or six months after) or on the last histologic results of the primary tumor if not available at the time of metastasis. If two or more histologic reports were available on the same date, a positive status was considered dominant. No central review was executed.

Objectives and endpoints

The primary objective of the present study was to compare the overall survival (OS) of HER2-low to that of HER2 score 0 MBC patients in the overall population and in the hormone receptor-positive and hormone receptor-negative population subtypes. The secondary objectives were to compare first-line progression-free survival (PFS1) between these groups and to describe the patterns of treatment and evolution of the HER2 status between early disease and metastatic disease, if available. OS was the primary endpoint, defined as the delay between metastatic diagnosis and death from any cause. PFS1 was defined as the time between the starting date of first-line treatment and the date of first disease progression or date of death. Patients that were still alive and without progression at the time of the analysis were censored at their last follow-up. A treatment line was defined as a given therapeutic strategy that was set up until disease progression or death; therefore, it may have involved multiple treatments including chemotherapy, targeted agents, or endocrine therapy (ET). *De novo* metastatic disease was defined as the presence of metastasis at the time or within six months (180 days) from the primary tumor diagnosis. Disease progression was defined as the appearance of a new metastatic site or progression of pre-existing metastases at least one month after the start of treatment.

Statistical analysis

Demographic, clinico-pathological characteristics and first-line treatment modalities of HER2-low metastatic BC are presented for the overall population and by IHC subgroups (HER2-low/hormone receptor-negative and HER2-low/hormone receptor-positive) using commonly used statistics. Continuous variables were summarized for the overall population and by IHC subgroups using the median, minimum, maximum, and number of missing data. Qualitative variables have been summarized for the overall population and by IHC subgroups using counts, percentages, and the number of missing data. Differences between groups were assessed using a Chi-squared or Fisher's exact test for qualitative variables and Kruskal–Wallis test for continuous variables. The Kaplan–Meier method was used to estimate survival rates and median survival times in the overall population and by groups. Comparisons of HER2-low and HER2-0 were performed using a two-sided log-rank test. Univariable analysis was performed to identify the prognostic factors associated with OS and PFS. Multivariable adjusted hazard ratios (HRs) were estimated with Cox proportional hazards models. Similar analyses were performed in HER2-low/ hormone receptor-positive and HER2-low/ hormone receptor-negative subgroups in comparison with HER2-0/hormone receptor-positive and HER2-0/hormone receptor-negative subgroups, respectively. All statistical tests were two-sided and p-values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Patients and tumor characteristics of the population of HER2-low MBC patients compared to HER2-0 patients (Table 1 and Figure 2)

A total of 15,054 patients in the database matched the inclusion criteria. A study flowchart is shown in **Figure 1**. The HER2 status was identified as HER2-low and HER2-0 in 4,671 (31%) patients and 10,383 (69%) patients, respectively. In the hormone receptor-positive ($n = 12,271$) population, 4,083 (33%) patients had HER2-low tumors, while this proportion was 588 (21%) in the triple negative population ($n = 2,783$). The median age was 60 years (22.0–103.0). Patients' characteristics according to HER2 expression are shown in **Table 1**. In the HER2-low group, tumor grades were mainly II/III (89.6%) and this was similar to the HER2-0 group. HER2-low MBC patients had significantly more frequent *de novo* metastatic disease: 37.3% vs. 27.8% of patients in the HER2-0 group ($p < 0.0001$). We identified a higher proportion of HER2-low MBC when period of care was before 2012, compared to the number of HER2-low patients treated after 2012 (respectively 63% versus 37%).

Outcomes of patients with HER2-low metastatic breast cancer, versus HER2-0

The median follow-up for the entire population was 49.5 months [48.6–50.4] and was similar for HER2-0 and HER2-low subgroup. HER2-low MBC patients had a statistically significant better OS compared to HER2-0 patients [median OS: 38.0 months (36.4–40.5) vs. 33.9 months (32.9–34.9), respectively; $p < 0.0001$]. The multivariable analysis adjusted for age, visceral metastases, number of metastases, *de novo* metastatic disease, period of care, and hormone receptor status, confirmed that HER2-low MBC patients had an independently better OS compared with HER2-0 patients [adjusted HR (95%CI) = 0.95 (0.91–0.99); $p = 0.024$] (**Figure 3**).

Management and outcomes of the hormone receptor-positive population according the HER2 status (low versus 0) (Table 1 and Figure 2)

A total of 4,083 (33%) and 8,188 (67%) patients were classified in the HER2-low/hormone receptor-positive and HER2-0/ hormone receptor-positive subgroups, respectively. The median age was similar in both groups [i.e., 61 years (22.0–103.0)] as well as menopausal status, tumor grade, and number of metastatic sites. *De novo* metastatic disease was again more frequent in the HER2-low group (37% vs. 28%; $p < 0.0001$) compared to the HER2-0 group. The rate of visceral metastases was 53.3% of without any significant difference between the groups. When the disease was not *de novo* metastatic ($n = 10413$), 68.9%, 89%, and 85.1% of patients with metastatic relapse had received previous adjuvant chemotherapy, radiotherapy, and endocrine therapy (ET), respectively, without significant differences between both groups. The median OS rate was similar for both groups: 43.0 months [41.5–44.4] and 41.8 months [40.5–42.8] for HER2-low and HER2-0, respectively [adjusted HR = 0.96 (0.92–1.02); $p = 0.173$] (**Figure 3**).

The patterns of frontline treatment for metastatic disease were similar between the groups with 44.4% and 47.1% receiving endocrine-based therapy, respectively, and 55.6% and 52.9% receiving chemotherapy in the HER2-low and HER2-0 groups, respectively. These patients were treated between 2008 and 2016, thus only a few received frontline CDK4-6 inhibitors ($n = 63$). The univariable analysis indicated that HER2-low and HER2-0 patients had a similar PFS1 with endocrine therapy [median PFS1 (95%CI): 10.8 (10.1–11.5) and 10.6 (10.1–11.3), respectively]. Similarly, no statistical difference was found for frontline chemotherapy between the groups [median PFS1 (95%CI): 11.0 months (10.4–11.5) and 10.0 months (9.6–10.5)]. In univariable analyses, the median OS rate was similar between the groups for patients treated with frontline endocrine therapy. However, HER2-low MBC patients who received frontline chemotherapy non significantly tended to have better OS than HER2-0 MBC patients [39.7 months (37.3–42.0) vs. 36.8 months (35.1; 38.3), multivariable adjusted HR 0.94 (0.88–1.00); $p = 0.064$] (**Supplemental 1**).

Management and outcome within the triple negative MBC population according to the HER2 status (low versus 0) (Table 1 and Figure 2)

A total of 588 (21%) and 2,195 (79%) patients were classified in the HER2-low and HER2-0 hormone receptor-negative subgroups, respectively. HER2-low MBC patients were slightly older than those with HER2-0 MBC with a median age of 59 years (22–94) versus 54 years (22–93), respectively $p < 0.0001$. Frontline treatment included chemotherapy alone or in combination with targeted therapy/immune therapy in 64.6% and 35.4% of the patients, respectively. Of note, bevacizumab represented 91.9% of all targeted therapies. Globally, in the univariable analysis, HER2-low MBC patients had numerically better PFS1 with frontline chemotherapy-based therapy compared to the HER2-0 group [median PFS1 of 5.3 months (4.8–5.7) vs. 4.6 months (4.4–4.9); $p = 0.0089$] (**Supplemental 2**). Multivariable analysis did not confirm this observation [adjusted HR 0.92 (0.83–1.01); $p = 0.071$] (**Figure 3**). HER2-low MBC patients also had numerically longer OS compared to HER2-0 MBC patients [15.6 months (13.5–17.4) vs. 13.3 months (12.6–14.0), respectively; $p = 0.0441$] (**Supplemental 2**). However, in the multivariable Cox model analysis, including age, type, and number of metastases, *de novo* metastatic diseases, and period of care, HER2-low status was again not significantly associated with OS [adjusted HR 0.91 (0.82–1.01); $p = 0.093$] (**Figure 3**).

Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage BC (Figure 4).

HER2 status was determined on the metastasis and on the primary cancer in 9.5 % and 90.5 % of the patients, respectively. Fifty-four patients with HER2 negative MBC were excluded from the analysis because the primary tumor was classified as HER2-positive. A discordant HER2 status (low/0) between primary versus metastatic assessment was found in 411 of 1,005 (40.9%) patients. A total of 290 (28.9%) patients with a HER2-0 primary tumor switched to HER2-low status at metastasis. Conversion from HER2-low to HER2-0 was observed in 121 (12%) patients.

DISCUSSION

Following the update of the ASCO-CAP guidelines for HER2 assessment in BC, a new category named HER2-low (i.e., IHC HER21+/2+ with ISH negative) was proposed (1,3). Our large unique real-world dataset allowed a comprehensive investigation of the epidemiology and the prognostic impact of this category.

Our large unique real-world dataset allowed a comprehensive investigation of the epidemiology and the prognostic impact of this category in the context of metastatic breast cancer. To our knowledge, this is the largest study reported to date. We show that HER2-low assessed in a real world setting before the latest ASCO-CAP guidelines accounts for 31% of all HER2-non overexpressed and non-amplified cases. In ESME database, HER2-low MBC did not significantly differ from its HER2-0 counterparts regarding primary and metastatic tumor characteristics. 80% of HER2-low cases are hormone receptor-positive. We finally show that HER2-low MBC are associated with a slightly better overall survival in the whole population, while PFS1 remains generally identical, whatever the hormone receptor status and the treatments used.

Distinguishing HER2-0 from HER2-low has not been clinically relevant so far and, for practical purposes, these two groups have often been combined. All large-scale reports have been based on registry studies that included patients who were treated before the establishment of this new category. Therefore, the proportion of these patients is underestimated. Two recently published large studies have provided insight on this category of BC. The first study included 1,378 HER2-negative MBC patients from the MBC-registry of the Austrian Study Group of Medical Tumor Therapy and they reported a 44% prevalence rate for HER2-low MBC (15) while a study that employed the China National Center Database reported a similar prevalence rate of 43.1% (14). In early BC, a pooled analysis of individual patient's data from 2,310 HER2-negative patients who were included in four prospective neoadjuvant clinical trials resulted in a prevalence rate of 47.5% for HER2-low BC (16).

HER2-low expression seems unstable during evolution of the disease. We observed a rate of overall discordance from the primary tumor to metastasis of 40.9%, which was mainly represented by patients with a HER2-0 primary tumor switching to a HER2-low tumor (29%). Two recent Italian reports have highlighted the dynamics of HER2 expression. The first study reported a 38% discordance rate of HER2 expression from the primary BC tumor to matched samples of locoregional recurrences, mostly represented by HER2-0 switching to HER2-low (36.4% of the HER2-0 cohort) and HER2-low to HER2-0 (41.2% of the HER2-low cohort) (17). Similarly, the second study found a significant discordance rate in the HER2 level between the primary tumor and the matched relapse biopsy, with an increase and decrease in HER2 scores, respectively; i.e., 44% and 22% of the HER2-low primary tumors (18). The discrepancy in HER2 expression between primary and metastatic disease may result from genetic drift during tumor progression (19), intratumoral heterogeneity (2), and selective pressure of therapies with potential upregulation of HER2 expression (20,21). This instability is important to consider if dedicated drugs are approved in the near future. Considering serial tumor re-biopsy may be crucial when offering patients the best therapeutic options.

If the HER2-low subtype harbors distinct clinical pathologic features is largely unknown. In the population with hormone receptor-positive BC, HER2-low expression varied in 33% of the patients in our study. This variation has been reported to be 46–50% in previous reports. We did not notice any difference in terms of age, tumor grade, and number or type of metastases. However, the proportion of *de novo* metastatic diseases was higher in the HER2-low population. Considering a biological point of view, a recent report by Schettini et al. identified higher luminal-related gene expression levels in HER2-low/ hormone receptor-positive tumors compared to HER2-0/ hormone receptor-positive disease (13). In the TNBC population, HER2-low expression has been estimated to exist in 21% of the patients in our study to 35% in previous reports (13,14). Regarding characteristics, patients with real triple negative MBC (HER2-0/HR-) were significantly older. We did not notice any difference in tumor grade or the number or type of metastases, while *de novo* metastatic disease was also more frequent. Recently, Agostinetti et al. presented a retrospective analysis of molecular

characteristics of 410 primary HER2-low BC patients, among which 74 were TNBC. Using the PAM50 intrinsic subtype classification, they found a higher rate of HER2-enriched tumors in the HER2-low TNBC group compared to the HER2-0 TNBC population (13.7%, versus 1.2%, respectively) (12). Despite the high frequency of brain metastases in HER2+ MBC patients (22), no difference in brain metastasis frequency was noticed according to HER2 expression, neither in the hormone receptor-positive subgroup nor in the hormone receptor-negative subgroup.

We investigated the hypothesis that patients with a HER2-low tumor had a different clinical outcome from patients with HER2-zero tumors. HER2-low status was an independent prognostic factor associated with longer OS in the global population. Similarly, Li et al. reported an improved OS rate for HER2-low MBC patients compared to HER2-0 patients (48.5 months vs. 43.0 months; $p = 0.004$). A positive impact was also significant in the hormone receptor-positive group (54.9 months vs. 48.1 months; $p = 0.011$) but not in the hormone receptor-negative subgroup ($p = 0.718$) (14). On the other hand, other studies have failed to demonstrate any impact of HER2-low status in a metastatic setting (13,15,23). In early BC, a study enrolling 2,310 patients with HER2-negative early BCs from neo-adjuvant trials showed that HER2-low BC patients had a lower pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy compared with patients with HER2-0 tumors (29.2% vs. 39.0%; $p = 0.0002$) suggesting lower chemosensitivity (16). However, patients with HER2-low tumors had better OS (adjusted HR 0.64 CI 95% 0.481–0.862; $p = 0.0031$).

The growing interest in the HER2-low BC subgroup is associated with the rapid development of antibody-drug conjugates (24). Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) has shown promising efficacy in the HER2-low population using HER2, beyond an oncogenic driver, as a therapeutic vector of cytotoxic agents. Data from the phase I trial of T-DXd that included 54 heavily pretreated HER2-low patients showed an objective response rate of 37% (CI 95% 24.3–51.3), a disease control rate of 87% (CI 95% 75.1–94.6), and a median PFS of 11.1 months (CI 95% 7.6–not reached) (33). These high response rates have justified a randomized, multicenter, phase III trial (DESTINY-Breast04, NCT03734029) comparing T-DXd

with chemotherapy in patients with HER2-low pretreated MBC or unresectable BC (25). Positive topline results demonstrated a statistically and clinically significant improvement in both PFS and OS rates in HER2-low patients regardless of hormone receptor status and an acceptable tolerance profile. Complete data are expected to be presented soon. An additional study is underway that is investigating the place of T-DXd in hormone receptor-positive /HER2-low MBC patients who have progressed after two lines of endocrine therapy (NCT04494425). The therapeutic challenge is notable, particularly in the hormone receptor-positive category, since recent studies have reported significantly lower PFS with CDK4/6 inhibitors in HER2-low patients vs. HER2-0 patients (HR = 1.96, CI 95% 1.03–3.75; p = 0,041) (26). In addition, Diéras and al. reported findings from a phase II DAISY trial that aimed to evaluate the efficacy of T-DXd according to HER2 expression in 177 patients with heavily pretreated MBC. Of the 72 patients with HER2-low BC, the median PFS and the best overall response rate were 6.7 months [4.4; 8.3] and 37.5%, respectively, compared to 4.2 months [2.0–5.7] and 29.7%, respectively, in the HER2-0 subgroup (27). In addition to T-DXd, new anti-HER2 ADCs have shown promising results in the HER2-low population. Trastuzumab-duocarmazine (SYD985) was tested in a phase I trial that enrolled 49 patients with HER2-low MBC. The objective response rate was 28% [13.8–46.8] and 40% [16.3–67.6%] in the hormone receptor-positive and TNBC cohorts, respectively, with a similar median PFS rate in the two subgroups (4.1 and 4.9 months, respectively) (5). A Phase I study is ongoing in combination with paclitaxel in HER2+ and HER2-low MBC (cohort B) patients (NCT04602117). A pooled analysis of two phase I studies was conducted for Ditisamab-vedotin (RC48-ADC). In the HER2-low subgroup, the overall response rate and median PFS were 39.6% [25.8%-54.7%] and 5.7 months [4.1-8.3] (7). In addition to ADCs, a growing number of drugs with a wide spectrum of action, mainly including bispecific antibodies as well as HER2 vaccines, are currently under investigation in HER2-low MBC patients (28–33).

Our study had several limitations. First, the retrospective nature of our study is a limitation, even if the data were collected with a clinical trial-like methodology. Second, the HER2 status was not evaluated centrally and inter-pathologist variability may have affected

the results. Third, most cases of HER2 status were defined based on the primary tumor with few re-biopsies performed. This may have had an impact, in part, on the relatively lower proportion of HER2-low BC patients compared to the published data. At the same time, our study had robust strengths; i.e., the ESME-MBC program represents a very large-scale ongoing multicenter cohort, with one of the largest numbers of MBC patients ever included in a retrospective analysis for outcome estimates. The centralized real-world data are both exhaustive and of high quality.

CONCLUSION

Our study enrolled the largest cohort to provide insight on the new subgroup of HER2-low MBC patients in a real-world setting. Patients with HER2-low BCs have a slightly better OS than those with completely HER2-negative tumors. Correctly identifying HER2-low BC is becoming crucial in order to offer new potential therapies that are effective in this frequent subtype of BC, but would not have major implications outside of this.

Acknowledgments

We thank the eighteen French Comprehensive Cancer Centers for providing the data and each ESME local coordinator for managing the project at local level. Moreover, we thank the ESME Scientific Committee members for their ongoing support. Eighteen participating French Comprehensive Cancer Centers (FCCC): I. Curie, Paris/Saint-Cloud; G. Roussy, Villejuif; I. Cancérologie de l'Ouest, Angers/Nantes; C. F. Baclesse, Caen; ICM Montpellier; C. L. Bérard, Lyon; C. G-F Leclerc, Dijon; C. H. Becquerel, Rouen; I. C. Regaud, Toulouse; C. A. Lacassagne, Nice; Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy; C. E. Marquis, Rennes; I. Paoli-Calmettes, Marseille; C. J. Perrin, Clermont Ferrand; I. Bergonié, Bordeaux; C. P. Strauss, Strasbourg; I. J. Godinot, Reims; C. O. Lambret, Lille. We thank the eighteen French Comprehensive Cancer Centers for providing the data and each ESME contact for coordinating the project at local level.

ESME central coordinating staff:

Head of Research and Development: Claire Labreuveux.

Program director: Mathieu Robain.

Data Management team: Coralie Courtinard, Emilie Nguyen, Olivier Payen, Irwin Piot, Dominique Schwob, and Olivier Villacroux.

Operational team: Michaël Chevrot, Daniel Couch, Patricia D'Agostino, Pascale Danglot, Cécilie Dufour, Tahar Guesmia, Christine Hamonou, Gaëtane Simon, and Julie Tort.

Supporting clinical research associates: Elodie Kupfer and Toihiri Said.

Project Associate: Nathalie Bouyer.

Management assistant: Esméralda Pereira.

Software designers: Matou Diop, Blaise Fulpin, José Paredes, and Alexandre Vanni.

ESME local coordinators:

Patrick Arveux, Thomas Bachelot, Stéphanie Delaine, Delphine Berchery, Etienne Brain, Mathias Breton, Loïc Campion, Emmanuel Chamorey, Marie-Paule Lebitasy, Valérie Dejean, Anne-Valérie Guizard, Anne Jaffré, Lilian Laborde, Carine Laurent, Agnès Loeb, Muriel Mons, Damien Parent, Geneviève Perrocheau, Marie-Ange Mouret-Reynier, and Michel Velten.

Funding

This work was supported by R&D UNICANCER. The ESME-MBC database is supported by an industrial consortium (Roche, Pfizer, AstraZeneca, MSD, Eisai, and Daiichi Sankyo). Data collection, analysis, and publication are fully managed by R&D UNICANCER independently of the industrial consortium.

FIGURES AND TABLES

Figure 1: Flowchart

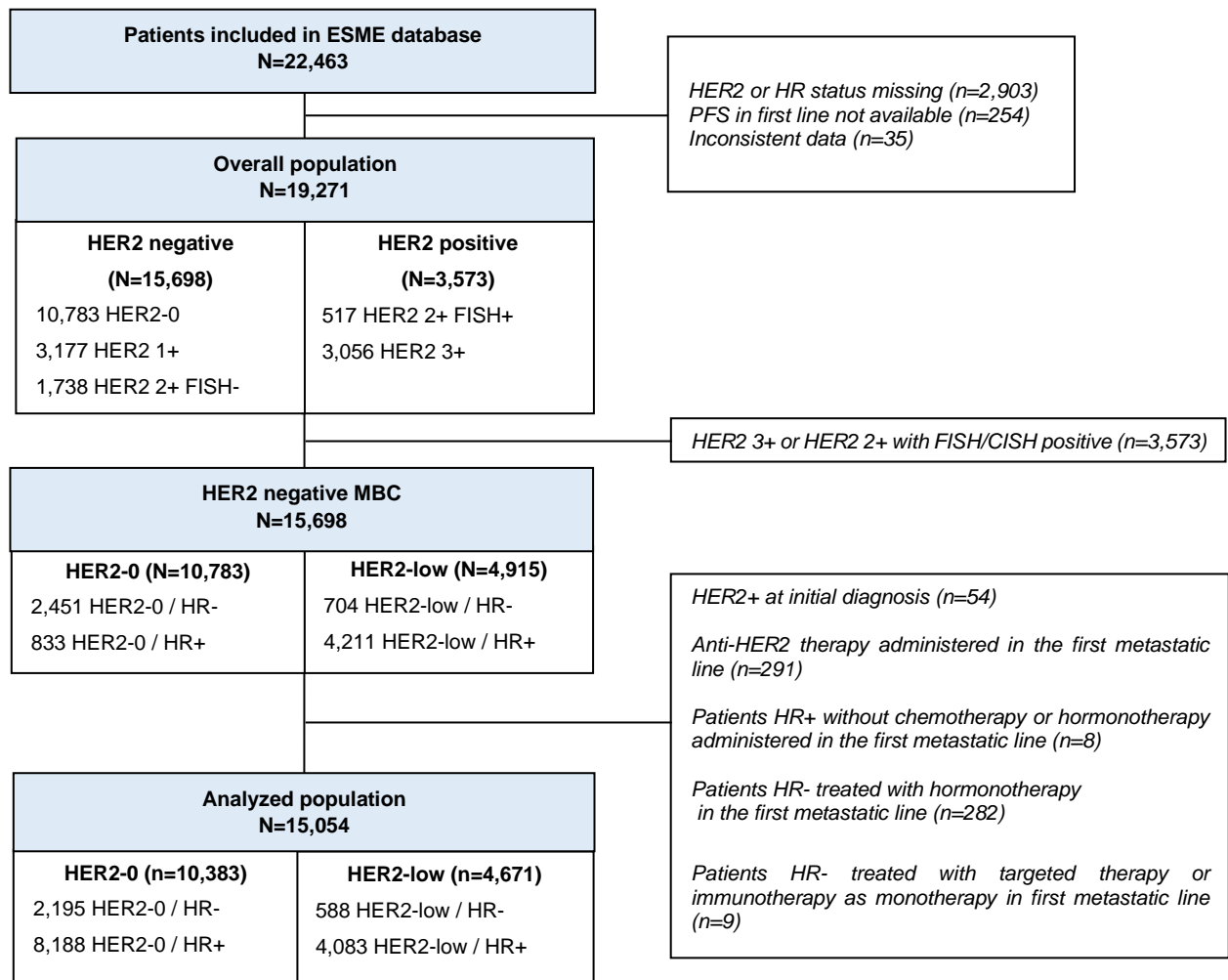


Figure 2: Kaplan–Meier analysis for overall survival (OS) according to HER2 status (HER2-low versus HER2-zero). Disease outcomes were compared among the populations of HER2-low and HER2-zero patients, with separate analyses for the overall population (A), endocrine-positive tumors (B) and triple negative tumors (C).

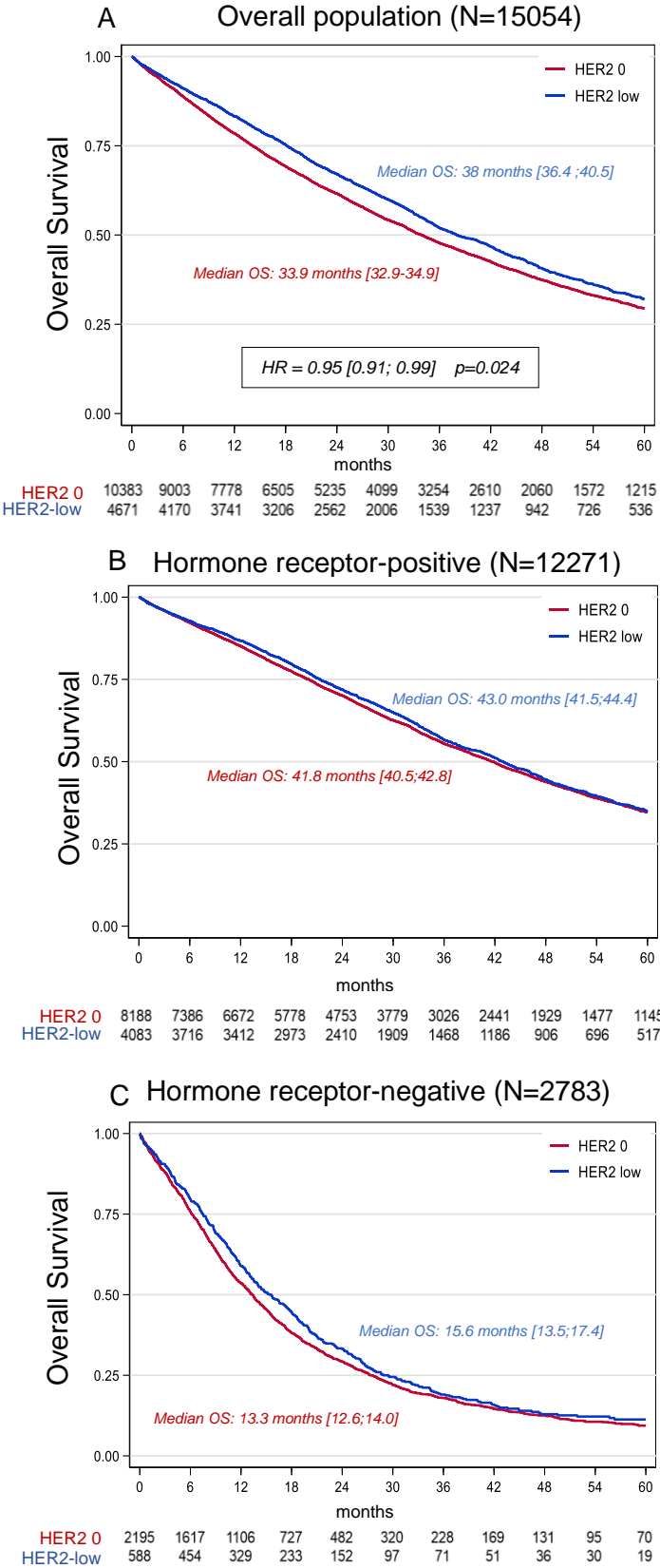


Figure 3: Multivariable analyses of overall survival (OS) and progression-free survival in frontline (PFS1) of HER2 low metastatic breast cancer in the overall population and by the HR subgroup.

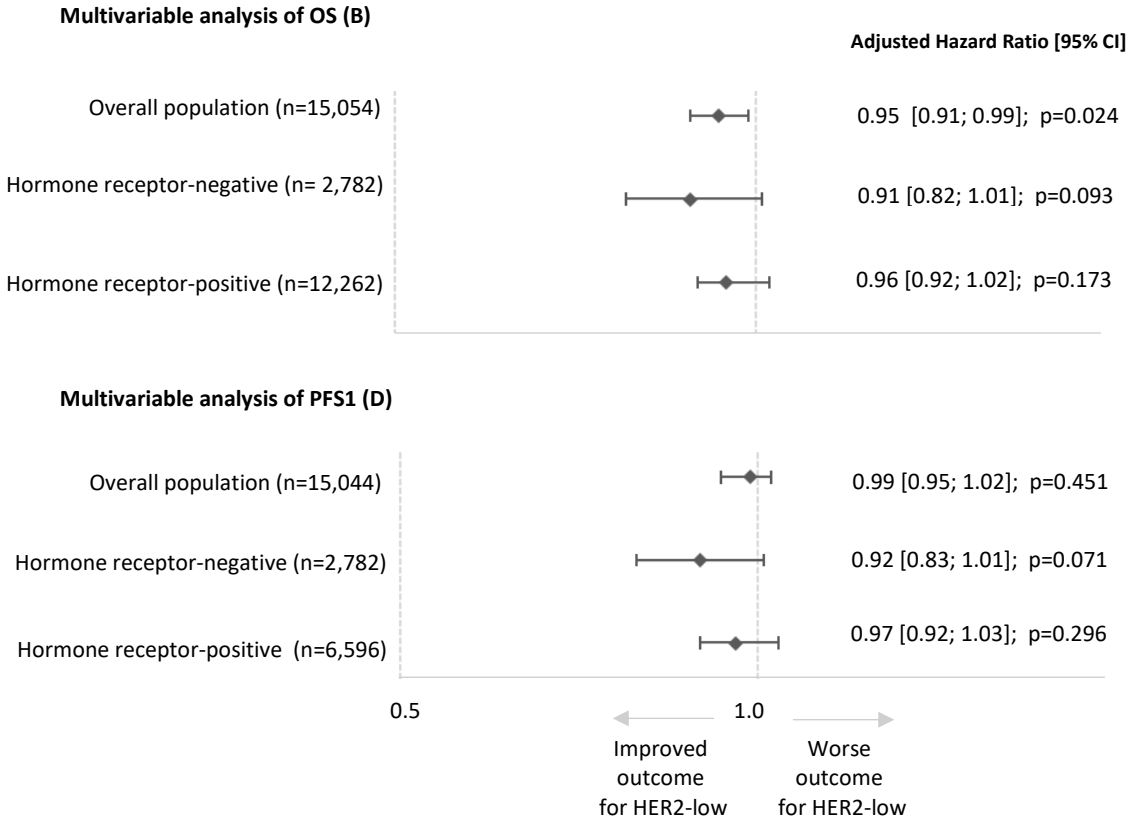
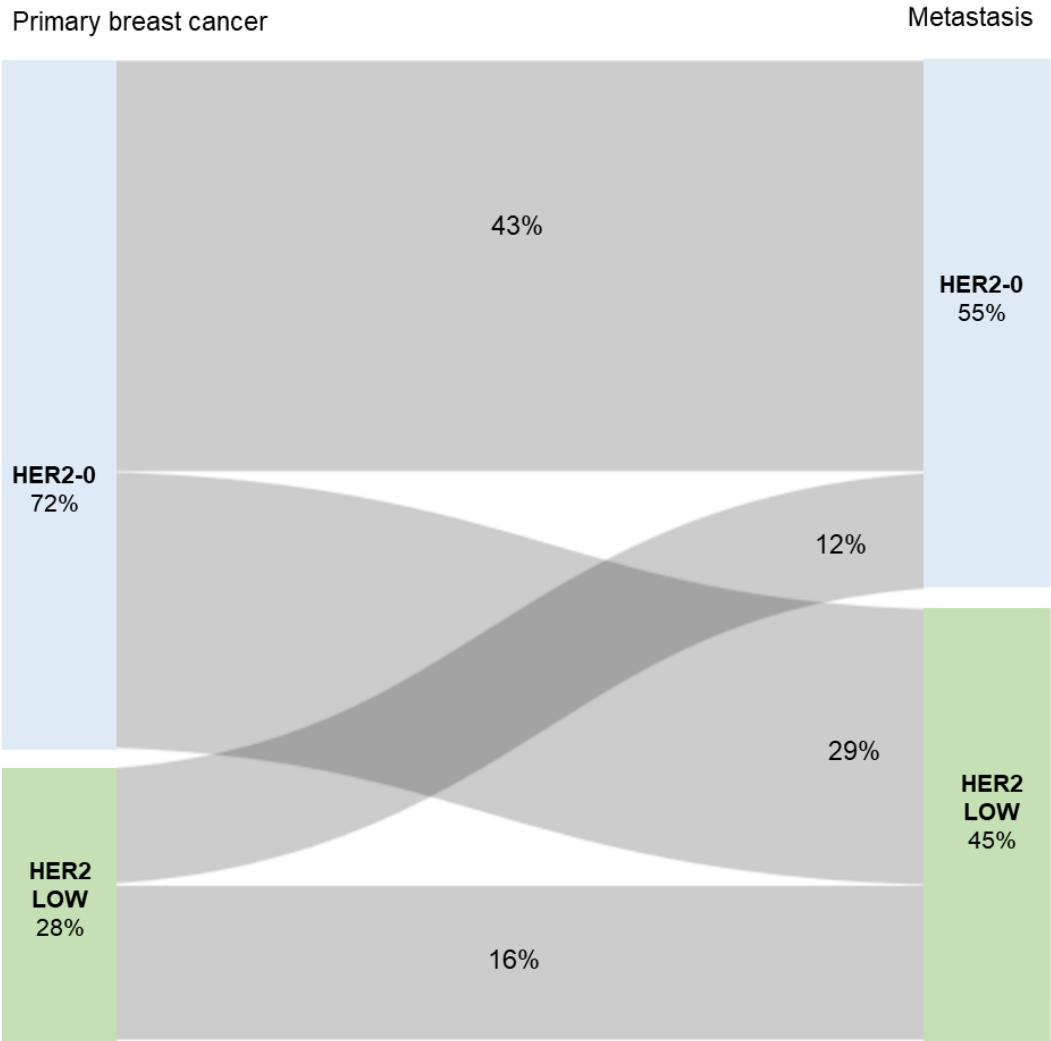


Figure 4: HER2 discordance from primary breast cancer to metastasis in the ESME data base.



Overall rate of discordance from primary tumor to metastase: 40.9% (N=1005)

Table 1: Patient characteristics and treatments according to HER2 status in the overall population and by the hormone receptor subgroup (HR+/HR-).

Characteristics	HER2-zero			HER2-low		
	Overall population N = 10383	HR+ N=8188	HR- N=2195	Overall population N = 4671	HR+ N=4083	HR- N=588
Median age at MBC diagnosis	60.0 (22.0;96.0)	61.0 (22.0;96.0)	54.0 (22.0;93.0)	61.0 (22.0;103.0)	62.0 (23.0;103.0)	59.0 (22.0;94.0)
Age at MBC diagnosis (class)						
< 50 years	2580 (24.8%)	1751 (21.4%)	829 (37.8%)	1016 (21.8%)	872 (21.4%)	144 (24.5%)
50-70 years	5332 (51.4%)	4307 (52.6%)	1025 (46.7%)	2433 (52.1%)	2114 (51.8%)	319 (54.3%)
> 70 years	2471 (23.8%)	2130 (26.0%)	341 (15.5%)	1222 (26.2%)	1097 (26.9%)	125 (21.3%)
Gender						
Male	87 (0.8%)	83 (1.0%)	4 (0.2%)	54 (1.2%)	53 (1.3%)	1 (0.2%)
Female	10296 (99.2%)	8105 (99.0%)	2191 (99.8%)	4617 (98.8%)	4030 (98.7%)	587 (99.8%)
Menopausal status						
No	3148 (30.6%)	2178 (26.9%)	970 (44.3%)	1247 (27.0%)	1057 (26.2%)	190 (32.4%)
Yes	7148 (69.4%)	5927 (73.1%)	1221 (55.7%)	3370 (73.0%)	2973 (73.8%)	397 (67.6%)
Missing	0	83	4	0	53	1
Primary tumor Grade						
Grade I	1052 (12.0%)	1020 (14.8%)	32 (1.7%)	425 (10.4%)	412 (11.6%)	13 (2.4%)
Grade II	4736 (53.9%)	4182 (60.7%)	554 (29.2%)	2385 (58.4%)	2211 (62.2%)	174 (32.8%)
Grade III	3003 (34.2%)	1689 (24.5%)	1314 (69.2%)	1275 (31.2%)	931 (26.2%)	344 (64.8%)
Missing	1512	1297	295	586	529	57
Histological subtype						
Invasive ductal	7665 (74.4%)	5803 (71.5%)	1862 (85.3%)	3580 (77.4%)	3090 (76.4%)	490 (84.0%)
Invasive lobular	1553 (15.1%)	1473 (18.1%)	80 (3.7%)	613 (13.2%)	575 (14.2%)	38 (6.5%)
Mixed	125 (1.2%)	120 (1.5%)	5 (0.2%)	47 (1.0%)	43 (1.1%)	4 (0.7%)
Other	956 (9.3%)	721 (8.9%)	235 (10.8%)	387 (8.4%)	336 (8.3%)	51 (8.7%)
Missing	84	71	13	44	39	5
Time interval between primary tumor and metastatic relapse						
< 6 months (de novo MBC)	2889 (27.8%)	5864 (71.7%)	1621 (73.9%)	1742 (37.3%)	2537 (62.2%)	391 (66.5%)
6-24 months	1498 (14.4%)	676 (8.3%)	822 (37.5%)	527 (11.3%)	339 (8.3%)	188 (32.0%)
> 24 months	5987 (57.7%)	5188 (63.4%)	799 (36.4%)	2401 (51.4%)	2198 (53.8%)	203 (34.5%)
Missing	9	8	1	1	1	0
Number of metastatic sites ≥ 3	2177 (21.0%)	1615 (19.7%)	562 (25.6%)	1086 (23.2%)	944 (23.1%)	142 (24.1%)
Type of metastases						
Visceral metastases	5798 (55.8%)	4295 (52.5%)	1503 (68.5%)	2612 (55.9%)	2240 (54.9%)	372 (63.3%)
Central nervous system	628 (6.0%)	331 (4.0%)	297 (13.5%)	229 (4.9%)	169 (4.1%)	60 (10.2%)
Bone	6172 (59.4%)	5413 (66.1%)	759 (34.6%)	2962 (63.4%)	2748 (67.3%)	214 (36.4%)
Lung	2479 (23.9%)	1673 (20.4%)	806 (36.7%)	1170 (25.0%)	970 (23.8%)	200 (34.0%)
Metastatic nodes	2945 (28.4%)	2012 (24.6%)	933 (42.5%)	1414 (30.3%)	1161 (28.4%)	253 (43.0%)
Liver	2697 (26.0%)	2080 (25.4%)	617 (28.1%)	1278 (27.4%)	1123 (27.5%)	155 (26.4%)
Treatment for primary tumor						
Chemotherapy or Targeted therapy	5519 (73.7%)	4052 (69.1%)	1467 (90.5%)	2085 (71.2%)	1739 (68.5%)	346 (88.5%)
Adjuvant endocrine therapy	5107 (68.2%)	5018 (85.6%)	89 (5.5%)	2165 (73.9%)	2128 (83.9%)	37 (9.5%)
Radiotherapy	6651 (88.9%)	5210 (88.8%)	1441 (88.9%)	2620 (89.5%)	2271 (89.5%)	349 (89.3%)
First line treatment of metastatic disease						
Endocrine based therapy	3859 (37.2%)	3859 (47.1%)	-	1812 (38.8%)	1812 (44.4%)	-
Chemotherapy + ET*	2759 (26.6%)	2759 (33.7%)	-	1514 (32.4%)	1514 (37.1%)	-
Chemotherapy without ET*	3765 (36.2%)	1570 (19.2%)	2195 (100.0%)	1345 (28.8%)	757 (18.5%)	588 (100.0%)

HR+, hormone receptor positive; HR- hormone receptor negative; MBC, metastatic breast cancer; ET, endocrine therapy.

*with or without targeted therapy or immunotherapy

Supplemental 1: Median overall survival (OS) and median progression free survival (PFS1) for metastatic disease, with frontline endocrine therapy and frontline chemotherapy, in the hormone receptor-positive population.

Population	N	Median OS [95% CI]	Median PFS1 [95% CI]
HER2 low/HR+			
Endocrine therapy*	1812	47.3 [43.9-49.1]	10.8 [10.1-11.5]
Chemotherapy*	2271	39.7 [37.3-42.0]	11.0 [10.4-11.5]
HER2 0/HR+			
Endocrine therapy*	3859	46.6 [44.9-48.3]	10.6 [10.1-11.3]
Chemotherapy*	4329	36.8 [35.1-38.3]	10.0 [9.6-10.5]

HR+, hormone receptor positive; OS, overall survival; PFS1, first-line progression-free survival.
 *; with or without targeted therapy / immune therapy

Supplemental 2: Median overall survival (OS) and median progression free survival (PFS1) for metastatic disease, with frontline chemotherapy +/- targeted therapy, in the triple negative population.

Population	N	Median OS [95% CI]	Median PFS1 [95% CI]
HER2 low/HR-	588	15.6 [13.5-17.4]	5.3 [4.8; 5.7]
HER2 0/HR-	2195	13.3 [12.6-14.0]	4.6 [4.4-4.9]

HR-, hormone receptor negative; OS, overall survival; PFS1, first-line progression-free survival.
 *; with or without targeted therapy / immune therapy

REFERENCES

1. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *JCO*. 10 juin 2020;38(17):1951-62.
2. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Seminars in Cancer Biology*. 1 juill 2021;72:123-35.
3. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, 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. *JCO*. 10 juill 2018;36(20):2105-22.
4. Eiger D, Agostinetto E, Saúde-Conde R, de Azambuja E. The Exciting New Field of HER2-Low Breast Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*. 1 mars 2021;13(5):1015.
5. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet Oncology*. août 2019;20(8):1124-35.
6. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 10 juin 2020;38(17):1887-96.
7. Wang J, Liu Y, Zhang Q, Feng J, Fang J, Chen X, et al. RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive and HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer: A pooled analysis of two studies. *JCO*. 20 mai 2021;39(15_suppl):1022-1022.
8. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology*. 1 déc 2021;32(12):1475-95.
9. Rossi V, Sarotto I, Maggiorotto F, Berchiolla P, Kubatzki F, Tomasi N, et al. Moderate Immunohistochemical Expression of HER-2 (2+) Without HER-2 Gene Amplification Is a Negative Prognostic Factor in Early Breast Cancer. *Oncologist*. nov 2012;17(11):1418-25.
10. Gilcrease MZ, Woodward WA, Nicolas MM, Corley LJ, Fuller GN, Esteva FJ, et al. Even low-level HER2 expression may be associated with worse outcome in node-positive breast cancer. *Am J Surg Pathol*. mai 2009;33(5):759-67.
11. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer J-U, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology*. août 2021;22(8):1151-61.
12. Agostinetto E, Rediti M, Fimereli D, Debien V, Piccart M, Aftimos P, et al. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers (Basel)*. 5 juin 2021;13(11):2824.

13. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *npj Breast Cancer*. déc 2021;7(1):1.
14. Li Y, Abudureheiyimu N, Mo H, Guan X, Lin S, Wang Z, et al. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. *Front Oncol*. 2021;11:774577.
15. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Research*. 14 déc 2021;23(1):112.
16. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer J-U, Just M, 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*. août 2021;22(8):1151-61.
17. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, Giarratano T, Lo Mele M, Fassan M, et al. 4MO_PR HER2-low breast cancer: Evolution from primary breast cancer to relapse. *Annals of Oncology*. mai 2021;32:S23.
18. Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *European Journal of Cancer*. mars 2022;163:35-43.
19. Shah SP, Morin RD, Khattra J, Prentice L, Pugh T, Burleigh A, et al. Mutational evolution in a lobular breast tumour profiled at single nucleotide resolution. *Nature*. 8 oct 2009;461(7265):809-13.
20. Tanner M, Järvinen P, Isola J. Amplification of HER-2/neu and topoisomerase IIalpha in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 15 juill 2001;61(14):5345-8.
21. Cao N, Li S, Wang Z, Ahmed KM, Degnan ME, Fan M, et al. NF-kappaB-mediated HER2 overexpression in radiation-adaptive resistance. *Radiat Res*. janv 2009;171(1):9-21.
22. Darlix A, Louvel G, Fraise J, Jacot W, Brain E, Debled M, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer*. déc 2019;121(12):991-1000.
23. Hein A, Hartkopf AD, Emons J, Lux MP, Volz B, Taran F-A, et al. Prognostic effect of low-level HER2 expression in patients with clinically negative HER2 status. *European Journal of Cancer*. sept 2021;155:1-12.
24. Riecke K, Witzel I. Targeting the Human Epidermal Growth Factor Receptor Family in Breast Cancer beyond HER2. *Breast Care (Basel)*. déc 2020;15(6):579-85.
25. Modi S, Ohtani S, Lee C, Wang Y, Saxena K, Cameron DA. Abstract OT1-07-02: A phase 3, multicenter, randomized, open-label trial of [fam-] trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs investigator's choice in HER2-low breast cancer (DESTINY-Breast04). *Cancer Res*. 15 févr 2020;80(4 Supplement):OT1-07.


26. Bao KKH, Sutanto L, Tse SSW, Cheung KM, Chan JCH. The association of HER2 low expression with the efficacy of CDK4/6 inhibitor in hormone receptor positive HER2 negative metastatic breast cancer. *JCO*. 20 mai 2021;39(15_suppl):1052-1052.
27. Dieras V, Deluche E, Lusque A, et al: Trastuzumab deruxtecan for advanced breast cancer patients, regardless of HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract PD8-02. Presented December 9, 2021.
28. Chick RC, Clifton GT, Hale DF, Vreeland TJ, Hickerson AT, Kemp Bohan PM, et al. Subgroup analysis of nelipepimut-S plus GM-CSF combined with trastuzumab versus trastuzumab alone to prevent recurrences in patients with high-risk, HER2 low-expressing breast cancer. *Clin Immunol. avr 2021*;225:108679.
29. Pistilli B, Wildiers H, Hamilton EP, Ferreira AA, Dalenc F, Vidal M, et al. Clinical activity of MCLA-128 (zenocutuzumab) in combination with endocrine therapy (ET) in ER+/HER2-low, non-amplified metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) with ET-resistant disease who had progressed on a CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i). *JCO*. 20 mai 2020;38(15_suppl):1037-1037.
30. Cardoso F, Dirix L, Conte PF, Semiglazov V, Placido S de, Jaeger M, et al. Abstract P3-14-21: Phase II Study of Single Agent Trifunctional Antibody Ertumaxomab (Anti-HER-2 & Anti-CD3) in HER-2 Low Expressing Hormone-Refractory Advanced Breast Cancer Patients (ABC). *Cancer Res*. 15 déc 2010;70(24 Supplement):P3-P3-14-21.
31. Zymeworks Inc. Phase I Trial of ZW25 in Patients With Locally Advanced (Unresectable) and/or Metastatic HER2-expressing Cancers [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juill [cité 7 mars 2022]. Report No.: NCT02892123. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02892123>
32. Clifton GT, Hale D, Vreeland TJ, Hickerson AT, Litton JK, Alatrash G, et al. Results of a Randomized Phase IIb Trial of Nelipepimut-S + Trastuzumab versus Trastuzumab to Prevent Recurrences in Patients with High-Risk HER2 Low-Expressing Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 1 juin 2020;26(11):2515-23.
33. Meric-Bernstam F, Beeram M, Mayordomo JI, Hanna DL, Ajani JA, Blum Murphy MA, et al. Single agent activity of ZW25, a HER2-targeted bispecific antibody, in heavily pretreated HER2-expressing cancers. *JCO*. 20 mai 2018;36(15_suppl):2500-2500.

ANNEXES

Liste des abréviations de la PARTIE I

ADC	<i>Antibody-drug conjugates</i> / Anticorps drogue conjugué
aHR	adjusted hazard ratio
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CITNS	Carcinome Infiltrant de Type Non spécifique.
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
ERBB2	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2
ESME-CSM	Epidémio-Stratégie Médico-Economique Cancer du sein Métastatique
FISH	Hybridation in situ Fluorescente
GEFPICS	Groupe d'Etude des Facteurs Pronostics Immunohistochimiques dans le Cancer du Sein
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR	Hazard ratio
IC 95%	IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
IHC	Immunohistochimie
RH	Récepteurs hormonaux
RO	Récepteur aux Œstrogènes
RP	Récepteur à la Progestérone
T-DM1	trastuzumab-emtansine
T-DXd	trastuzumab-deruxtecan
TNBC	<i>Triple negative breast cancer</i> , cancer du sein triple négatif


POSTER ESMO 2021



HER2-low metastatic breast cancer: management and prognosis of a new breast cancer entity in a real world setting

J.S. Frenel¹; A. Lusque²; A. Mailliez³; T. Bachelot⁴; L. Uwer⁵; Ma. Mouret Reynier⁶; C. Levy⁷; C. Jouannaud⁸; A. Goncalves⁹; A. Patsouris¹⁰; V. Dieras¹¹; M. Leheurteur¹²; T. Petit¹³; P. Cottu¹⁴; Jm. Ferrero¹⁵; O. Villacroux¹⁶; V. D'hondt¹⁷; I. Desmoulin¹⁸; S. Delaloe¹⁹; O. De Calbiac¹

291P
ESMO congress
16 Sept - 21 Sep, 2021

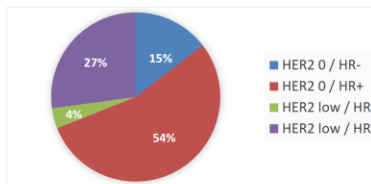


Background

HER2-low (i.e. HER2 IHC 1+ or 2+ in the absence of HER2 gene amplification) breast cancer (BC) is a new entity accounting for 45 to 55% of breast cancer. Patients are managed as HER2-patients however, some dedicated treatments are emerging including antibody drug conjugated

Few data are available on this subtype regarding prognosis and response to treatment in the metastatic setting. We aimed at evaluating the prognosis of patients with HER2 low MBC in a real world setting.

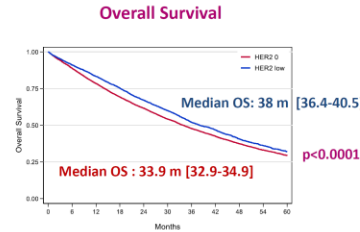
Distribution of HER2-low status in the HER2 - population



Patients and MBC characteristics

At MBC diagnosis	Total	HER2 0	HER2 low	p-value
Age (n=15054)	(N = 15054)	(N = 10383)	(N = 4671)	<0.0001
Median	60.0	60.0	61.0	
Range	(22.0;103.0)	(22.0;96.0)	(22.0;103.0)	
Menopausal (n=14913)				<0.0001
No	4395 (29.5%)	3148 (30.6%)	1247 (27.0%)	
Yes	10518 (70.5%)	7148 (69.4%)	3370 (73.0%)	
Missing	141	87	54	
De novo mBC (n=15044)				<0.0001
No	10413 (69.2%)	7485 (72.2%)	2928 (62.7%)	
Yes	4631 (30.8%)	2889 (27.8%)	1742 (37.3%)	
Missing	10	9	1	
HR Status (n=15054)				NS
Negative	2783 (18.5%)	2195 (21.1%)	588 (12.6%)	
Positive	12271 (81.5%)	8188 (78.9%)	4083 (87.4%)	
Missing	152	97	55	
Histological grade (n=12876)				NS
Grade I/II	8598 (66.8%)	5788 (65.8%)	2810 (68.8%)	
Grade III	4278 (33.2%)	3003 (34.2%)	1275 (31.2%)	
Missing	2178	1592	586	
Metastatic sites (n=15054)				
CNS	857 (5.7%)	628 (6.0%)	229 (4.9%)	0.0050
Lung	3649 (24.2%)	2479 (23.9%)	1170 (25.0%)	NS
Bone metastases	9134 (60.7%)	6172 (59.4%)	2962 (63.4%)	<0.0001
Bone metastases only	4189 (27.8%)	2903 (28.0%)	1286 (27.5%)	NS
Liver metastases	3975 (26.4%)	2697 (26.0%)	1278 (27.4%)	NS

OS of HER2 low MBC (Kaplan Meier, unadjusted)



Median follow-up: 49.5 months [48.6; 50.4]

Prognostic effects of HER2 low status in the different subpopulations - multivariable analyses of OS

	Subtype	N	OS (median)	Adjusted HR	p-value
All patients	HER2 low	4,671	38.0 [36.4-40.5]	0.95 [0.91-0.99]	0.024
	HER2 0	10,383	33.9 [32.9-34.9]	1	
HR+	HER2 low	4,083	43.0 [41.5-44.4]	0.96 [0.92-1.02]	0.173
	HER2 0	8,188	41.8 [40.5-42.8]	1	
Triple negative	HER2 low	588	15.6 [13.5-17.4]	0.91 [0.82-1.01]	0.093
	HER2 0	2,195	13.3 [12.6-14.0]	1	

Conclusion

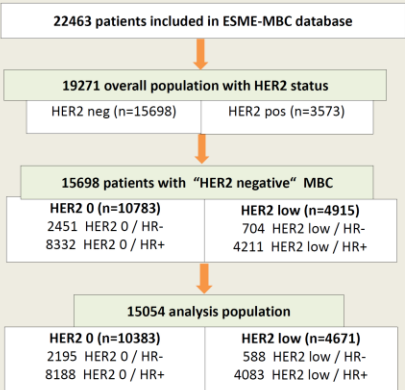
This study is one of the largest cohorts of HER2 low MBC patients to date in a real world setting.

HER2 low patients may have a distinct outcome from HER2 0 pts, particularly in the triple negative sub group of metastatic breast cancer.

Dedicated clinical trials and treatments are under evaluation for this new entity and may change the treatment landscape.

ESME database and Flowchart

ESME-MBC is a unique French national multicenter cohort of metastatic breast cancer (MBC) patients. It retrospectively collects real-world data using clinical trial-like methodology (NCT03275311). We included patients treated between the 1 January 2008 to 31 December 2016.



Titre de Thèse : LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER2-FAIBLE : PRISE EN CHARGE ET PRONOSTIC EN VIE REELLE A PARTIR DE LA BASE ESME

Contexte

Le cancer du sein HER2-faible (HER2 IHC 1+/2+ en l'absence d'amplification du gène HER2 en FISH) est une nouvelle entité, avec des traitements dédiés émergents. Peu de données ont été rapportées sur ce sous-type. A partir d'une base de données nationale, nous avons évalué le pronostic et l'efficacité des traitements chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-faible en vie réelle.

Méthode

La plateforme ESME sur le cancer du sein métastatique (NCT03275311) est une base de données regroupant 18 centres de lutte contre le cancer français. Elle inclut les patients atteints d'un cancer du sein métastatique nouvellement diagnostiqué ayant initié un traitement entre 2008 et 2016 dans l'un des centres. Les cancers du sein HER2-faibles ont été comparés à la population HER2-0, en termes de survie sans progression en première ligne métastatique (SSP1) et de survie globale (SG).

Résultats

Parmi les 15 054 cancers du sein métastatiques dits HER2 "négatifs", 4 671 (31%) et 10 383 (69%) étaient respectivement HER2-faibles et HER2-0. Les cancers du sein HER2-faibles étaient pour la plupart RH+ (N=4 083 ; 87,4%). L'âge médian des patientes était de 61 ans [22-103], le grade tumoral était principalement II/III (89,6%). Les cancers du sein HER2-faibles étaient plus fréquemment métastatiques *de novo* (37,3% versus 27,8% pour les cancers HER2-0; $p < 0,0001$). Après un suivi médian de 49,5 mois [48,6 - 50,4], la SG médiane des patientes HER2-faibles était statistiquement meilleure : 38 mois [36,4-40,5] contre 33,9 mois [32,9-34,9] pour HER2-0 ($p < 0,0001$). Après ajustement sur l'âge, les métastases viscérales, le nombre de sites métastatiques, le statut métastatique *de novo*, la période de traitement et le statut RH, les patientes HER2-faibles présentaient toujours une meilleure survie globale que les patientes HER2-0 (HR ajusté : 0,95 ; IC 95% : 0,91 - 0,99; $p = 0,024$). La survie sans progression en première ligne médiane était similaire quel que soit le statut HER2 dans l'ensemble de la population (HR ajusté : 0,99 ; IC 95% 0,95 -1,02, $p = 0,45$).

Conclusion

La maladie HER2-faible représentait 31% des cancers du sein métastatiques HER2 négatifs. Les cancers HER2-faibles présentaient des caractéristiques différentes de celles des cancers HER2-0, avec une fréquence plus élevée de tumeurs RH+ et une maladie plus fréquemment métastatique *de novo*. Le cancer du sein HER2-faible était associé à de meilleurs résultats cliniques en vie réelle, spécialement dans le sous-groupe triple-négatif. Il s'agit de la plus grosse cohorte de cancers du sein métastatiques HER2-négatifs à notre connaissance.

MOTS-CLES

CANCER DU SEIN METASTATIQUE – HER2-FAIBLE – PRONOSTIC – VIE REELLE