



ОНКОПАТОЛОГИЯ

тематические конференции

2021

Низкая экспрессия рецепторов стероидных гормонов и HER2 в диагностике рака молочной железы: что изменилось для онкопатолога

Кудайбергенова А.Г.
ФГБУ НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова
Санкт-Петербург

Цель выступления:

Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer

American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
Guideline Update

Arch Pathol Lab Med. doi: 10.5858/arpa.2019-0904-SA

Kimberly H. Allison, MD¹; M. Elizabeth H. Hammond, MD²; Mitchell Dowsett, PhD³; Shannon E. McKernin⁴; Lisa A. Carey, MD⁵;
Patrick L. Fitzgibbons, MD⁶; Daniel F. Hayes, MD⁷; Sunil R. Lakhani, MD^{8,9}; Mariana Chavez-MacGregor, MSc¹⁰;
Jane Perlmutter, PhD¹¹; Charles M. Perou, PhD⁵; Meredith M. Regan, ScD¹²; David L. Rimm, MD, PhD¹³;
W. Fraser Symmans, MD¹⁰; Emina E. Torlakovic, MD, PhD^{14,15}; Leticia Varela, MD¹⁶; Giuseppe Viale, MD^{17,18};
Tracey F. Weisberg, MD¹⁹; Lisa M. McShane, PhD²⁰; Antonio C. Wolff, MD²¹

Основная цель тестирования биомаркеров – отбор и распределение пациентов для антигормональной/таргетной/химиотерапии

Рекомендации

- **1.1 Оптимальный алгоритм ER/PgR тестирования.**
- Карциномами с положительным рецепторным статусом считаются карциномы с позитивно окрашенными рецепторами эстрогенов и прогестерона опухолевыми ядрами от 1% до 100%.
- Карциномами с низкой позитивной экспрессией рецепторов ЭСТРОГЕНОВ (!!), не прогестерона считаются опухоли, где выявлено окрашивание 1-10% ядер опухолевых клеток, в таких случаях необходим комментарий патолога.
- Негативный рецепторный статус оценивается в случаях, когда при ИГХ окрашивании рецепторами эстрогенов прогестерона получено окрашивание менее 1% ядер опухолевых клеток.
- Клиницисты должны быть предупреждены и быть готовы к обсуждению с пациентами ограниченных данных относительно низкой позитивной экспрессии рецепторов эстрогенов и вопросов, связанных с результатами теста с пороговыми или близкими к пороговому значениям позитивного теста.

Маркеры

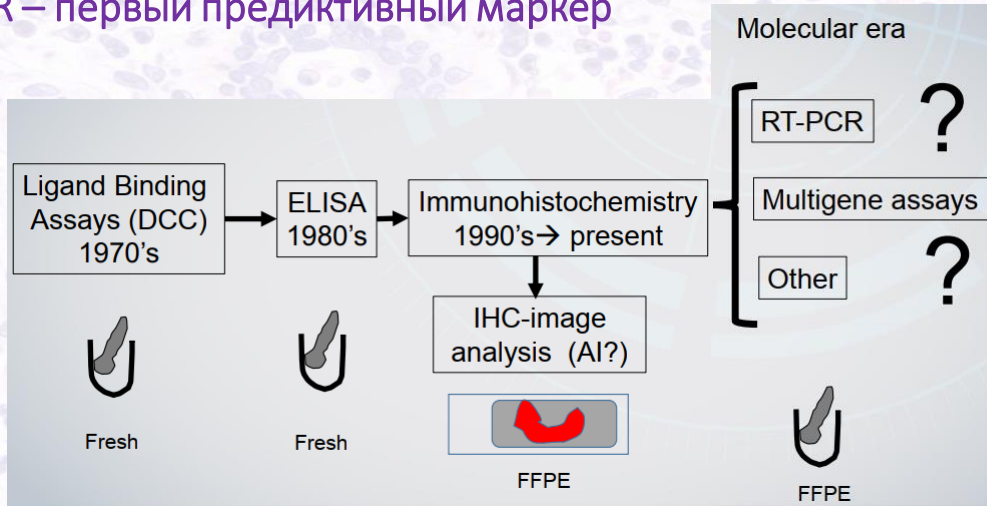
Предиктивные – отражают вероятность ответа опухоли на лечение

- ER – антиэстрогены
- HER2 - анти-HER2 препараты
- PDL1 - ингибиторы контрольных точек (HR-/HER2-)
- VEGF – ингибиторы ангиогенеза
- BRCA1 мутация - PARB-ингибиторы
- PIK3CA мутация – Alpelisib (HR+/HER2-)
- NTRK мутация - larotrectinib
- MSI-H/dMMR

Прогностические – отражают прогноз заболевания

- Размер опухоли
- Наличие метастазов
- Степень злокачественности
- Ki67 (маркеры клеточного цикла)
- TILs (маркеры иммунного ответа)
- Базальный фенотип
- NPI (интегральный индекс)
- RCB (интегральный индекс)
- OncotypeDx, PAM50 и т.д.

ER – первый предиктивный маркер



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДТИПЫ РМЖ

Luminal A Breast Cancer

- most common type: ~40-50%. Older pts.
- express ER-associated proteins, and respond to endocrine therapy
- antiapoptotic phenotype: BCL2, slow growing, eventually metastasizes (to nodes and bone), good 5- and 10-year outcomes
- do NOT express proliferation or HER2-associated genes, chemotx may not benefit



Стадия на момент диагностики

1 -44%, 2- 47%, 3-4 – 9%

Степень злокачественности

Высокая 58%, умеренная/низкая 42%

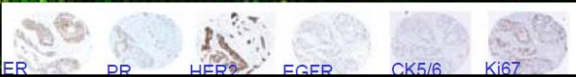
5-летняя выживаемость

75-90%

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДТИПЫ РМЖ

Luminal B Breast Cancer

- ~25-35% of cases (depends on study popⁿ)
- includes cases which co-express hormone receptors and HER2, and ER positive cases with high proliferation
- Disease specific survival hazard ratio ~ 2.0 vs Luminal A
- may benefit from both hormonal and chemotherapy



- Стадия на момент диагностики
- 1 -39%, 2- 54%, 3-4 – 6%
- Степень злокачественности
- Высокая 56%, умеренная/низкая 44%
- 5-летняя выживаемость
- 45-90%

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДТИПЫ РМЖ

HER2E Breast Cancer

- 10-15% of cases are HER2E
- well-studied; identifiable by FISH and IHC (as well as PAM50)
- very aggressive natural history
- responds to anthracyclines, taxanes, trastuzumab & new anti-HER2 agents

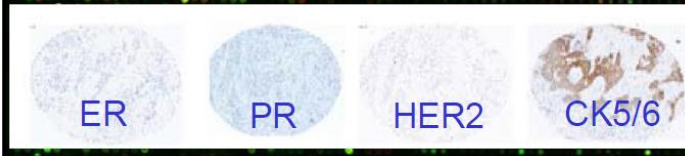


- Стадия на момент диагностики
- 1 -28%, 2- 53%, 3-4 – 19%
- Степень злокачественности
- Высокая 70%, умеренная/низкая 30%
- 5-летняя выживаемость
- 20-75%

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДТИПЫ РМЖ

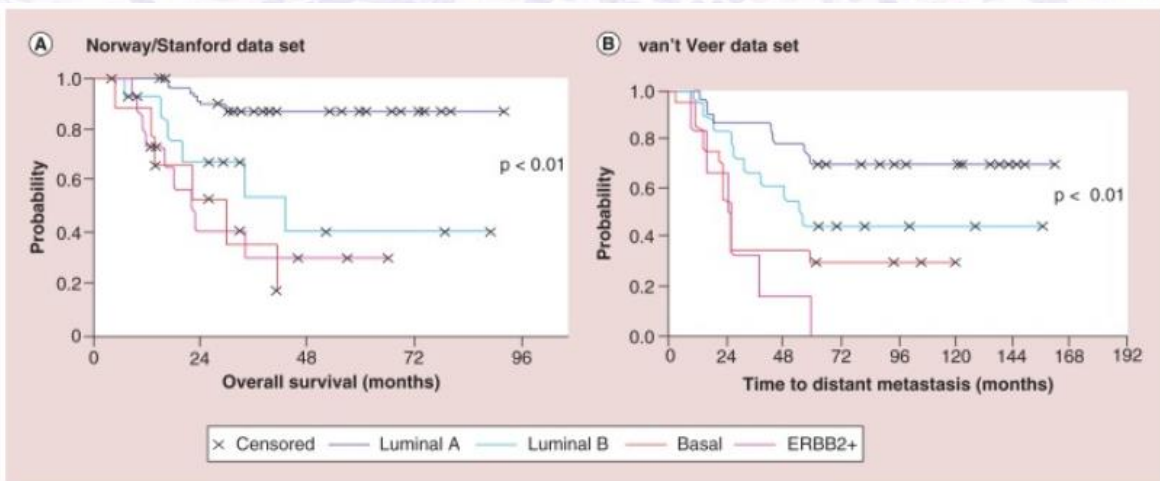
Basal Like Breast Cancer hallmarks

- do NOT express estrogen receptor nor ER associated genes (including PR, GATA3, BCL2, FOXA1)
- do NOT express HER2 nor associated genes (e.g. GRB7)

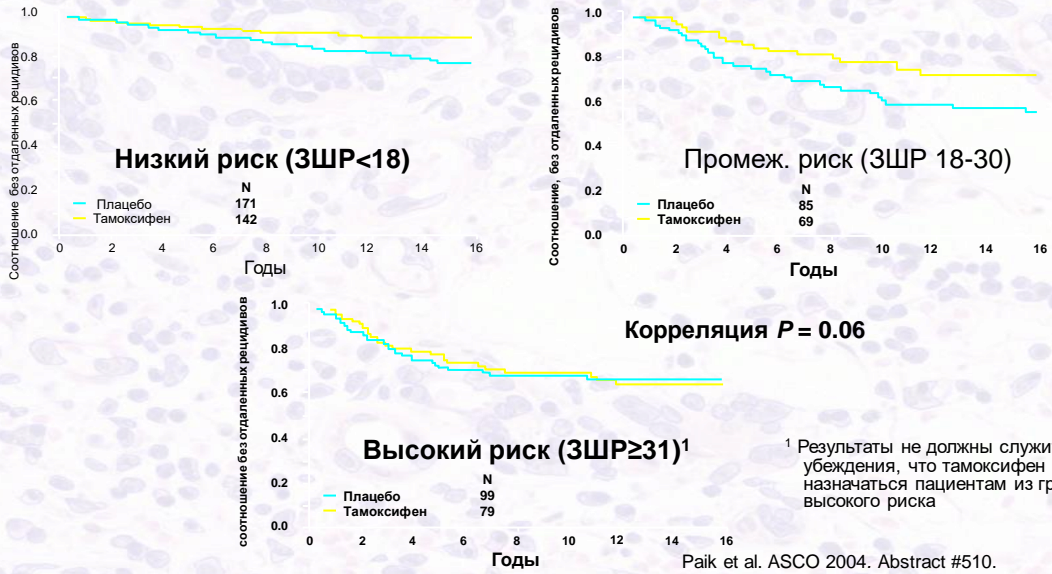


- Стадия на момент диагностики
- 1 -24%, 2- 62%, 3-4 – 13%
- Степень злокачественности
- Высокая 82%, умеренная/низкая 18%
- 5-летняя выживаемость
- 30-80%

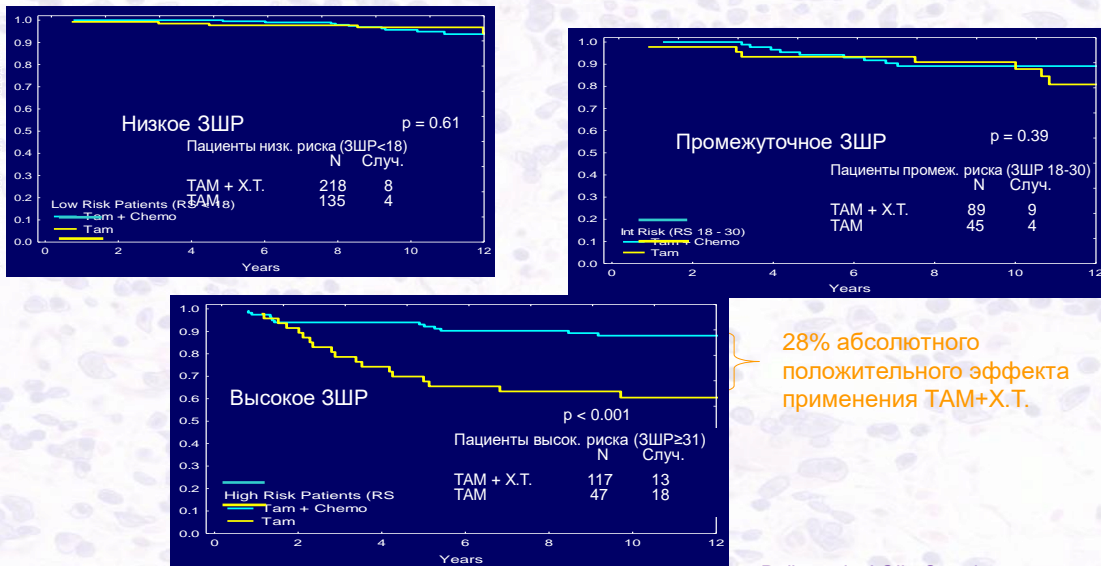
Молекулярные подтипы: анализ выживаемости



Персонализация адъювантной эндокринотерапии с учетом данных мультигенных сигнатур T1N0 (NSABP B-14) положительный эффект от применения тамоксифена у пациентов, разделенных на категории в соответствии с ЗШР



Персонализация адъювантной химиотерапии с учетом данных мультигенных сигнатур T1-2N0 (NSABP B-20) Результаты: тамоксифен в сравнении с тамоксифеном + химиотерапия



Comparison of the Prognostic and Predictive Utilities of the 21-Gene Recurrence Score Assay and Adjuvant! for Women with Node-Negative, ER-Positive Breast Cancer: Results from NSABP B-14 and NSABP B-20

Gong Tang^{1,2}, Steven Shak³, Soonmyung Paik¹, Stewart J. Anderson^{1,2}, Joseph P. Costantino^{1,2}, Charles E. Geyer Jr.^{1,4}, Eleftherios P. Mamounas^{1,5}, D. Lawrence Wickerham^{1,4}, and Norman Wolmark^{1,4}

¹National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Operations and Biostatistical Centers, and Pathology Division, Pittsburgh, PA

²Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

³Genomic Health Inc, Redwood City, CA

⁴Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA

⁵Aultman Health Foundation, Canton, OH

Tang et al.

Page 11

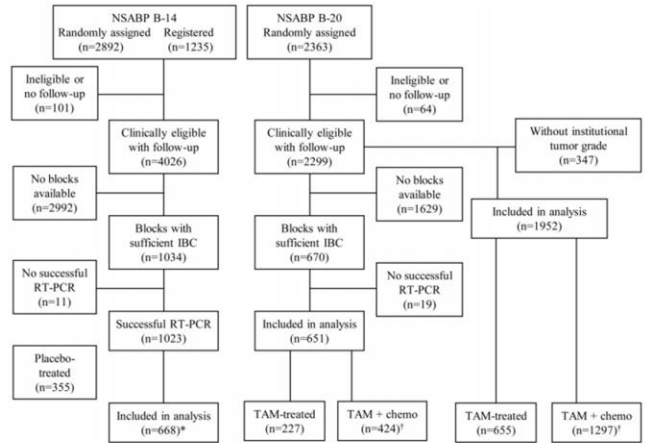


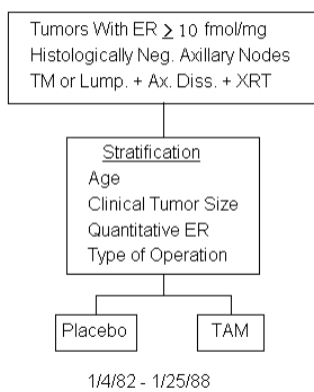
Fig. 1. CONSORT diagram for patients from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 and B-20 trials.

Abbreviations: IBC, invasive breast cancer; RT-PCR, Reverse transcription polymerase chain reaction; TAM, tamoxifen; chemo, chemotherapy.

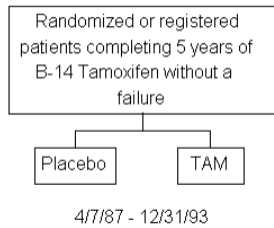
*Includes 290 randomized and 378 registered patients.

[†]Tamoxifen plus methotrexate and fluorouracil (MFT): 203 patients; tamoxifen plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMFT): 221 patients.

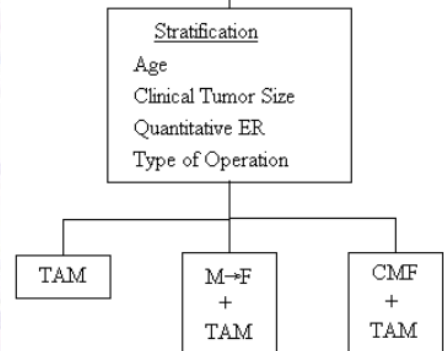
Schema 1

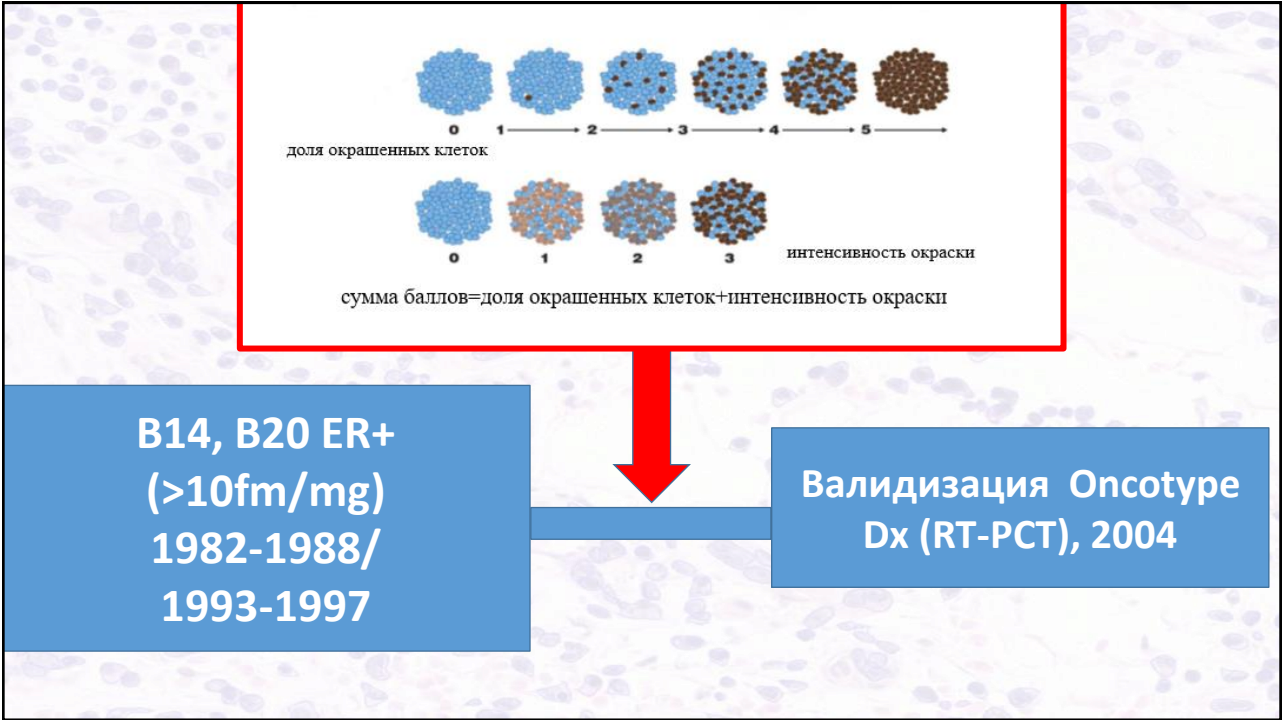


Schema 2



Tumors with ER ≥ 10 fmol/mg
Histologically Neg. Axillary Nodes
TM or Lump. + Ax. Diss. + XRT





The Oncologist®

Breast Cancer

Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review

JENNIFER J. GAO,^a SANDRA M. SWAIN^{b,c}

^aMedical Oncology Service, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA; ^bGeorgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C., USA; ^cMedStar Georgetown University Hospital, Washington, D.C., USA

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

Key Words. Breast neoplasm • Genotype • Immunohistochemistry • Therapeutics

More recent data suggest that for patients with ER+ cancer who receive endocrine-based therapy for only 5 years, the annual risk of distant recurrence is 1.4%–1.8% and up to 21% at 20 years even for T1N0 disease. These data also raise the question of whether these patients with ER+ disease based on IHC truly have gene-based luminal A subtype.

ER Low Positive: 1-10% of tumor cell nuclei immunoreactive

- May benefit from hormonal therapy
- BUT, heterogeneous group
 - “clinical outcomes and biologic/molecular profiles that are often more similar to those of ER-negative cancers”
 - “base decisions on the totality of information available”

	ER 0 (n=183)	ER 1-9% (n=25)	ER>10% (n=251)
Luminal A	1%	0%	48%
Luminal B	<1%	8%	24%
Basal	61%	48%	6%

ER Low Positive should not disqualify appropriate patients from TNBC trials or therapy



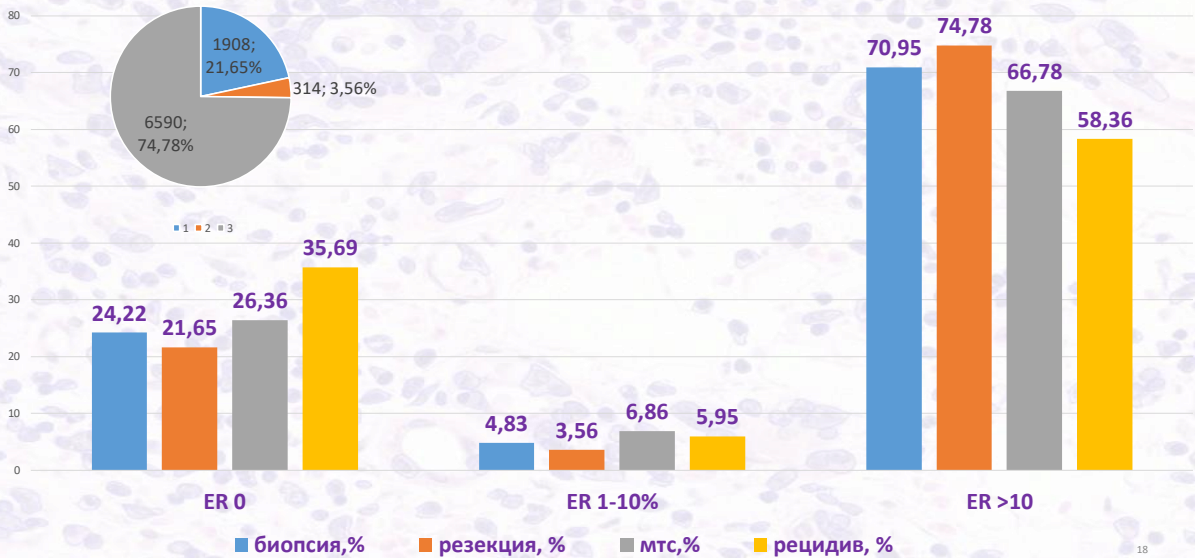
Allison. Arch Pathol Lab Med. doi:10.5858/arpa.2019-0904-SA
Iwamoto. J Clin Oncol 30:729-34

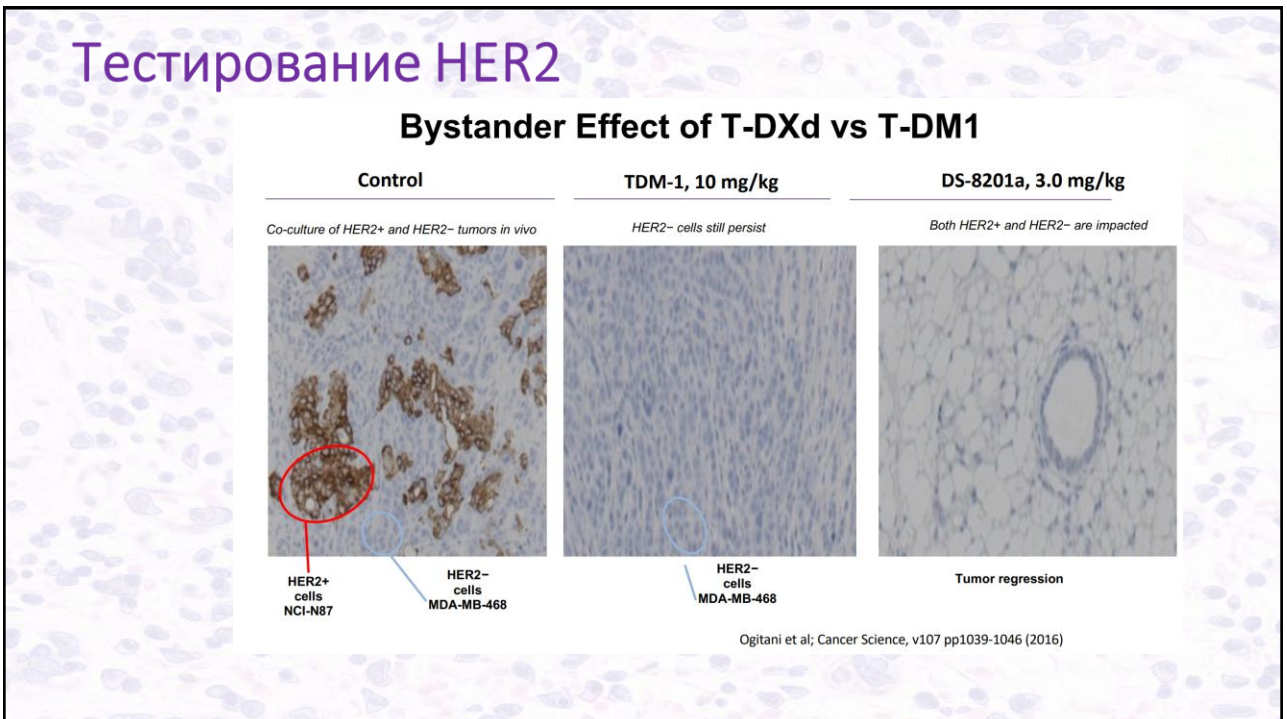
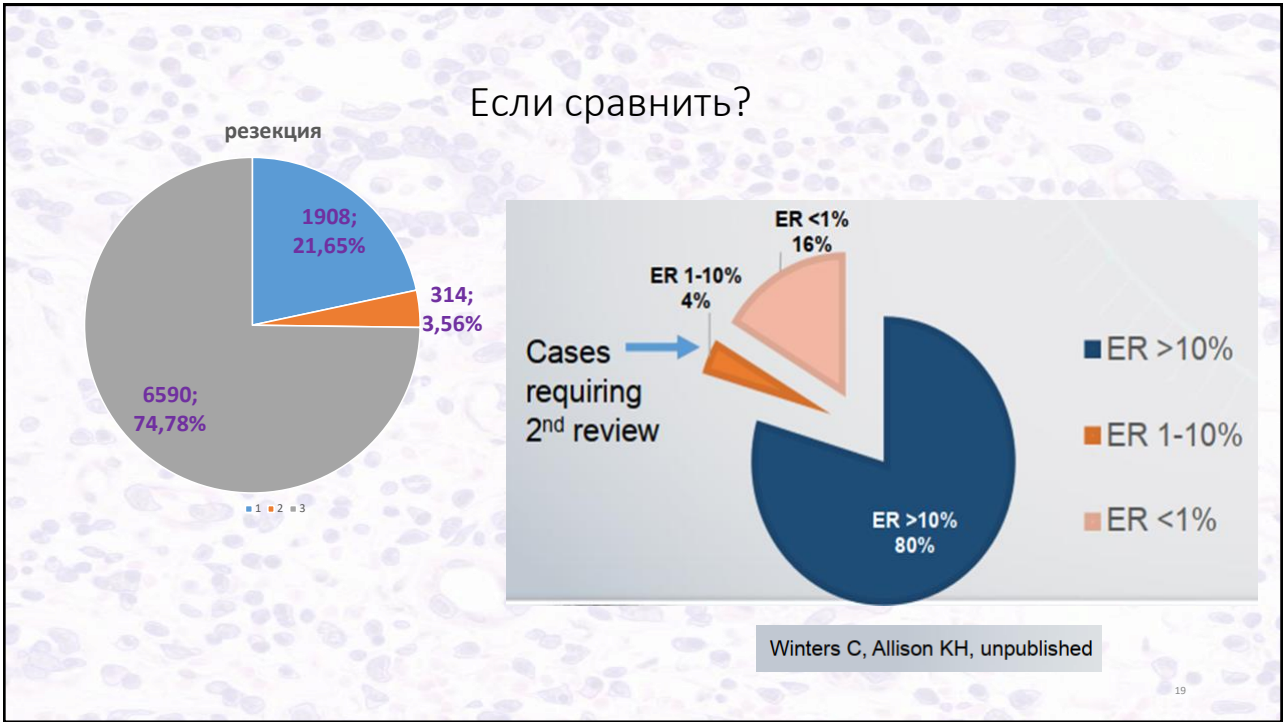
USCAP #IAMUSCAP #USCAP2020

Что в нашей лаборатории?

резекция

доли ER=0, ER 1-10%, ER 11-100%

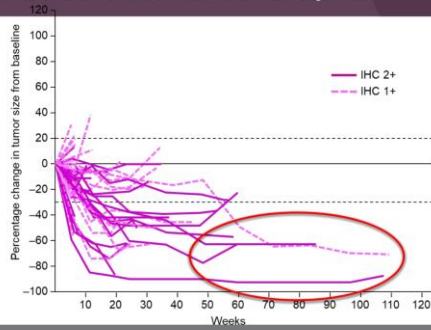
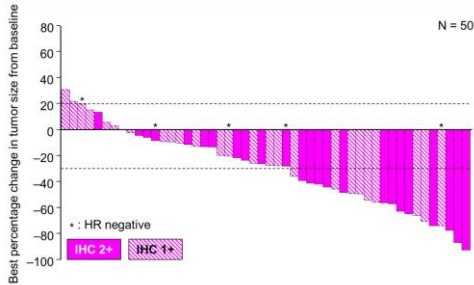




Her2 + подтип: новые терапевтические возможности при низкой экспрессии HER2.

T-DXd has clinical activity in HER2-low MBC

T-DXd has DURABLE clinical activity in HER2-low MBC



CEDARS-SINAI

Modi et al. SABCS

CEDARS-SINAI

Modi et al. SABCS 2018.

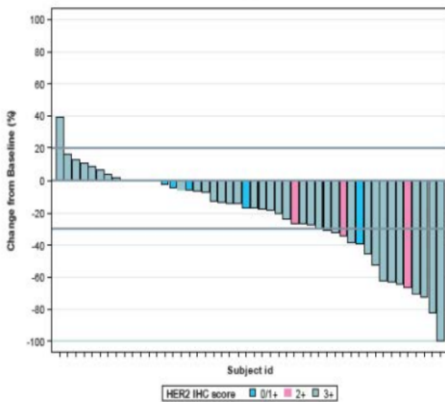
Poster # P6-17-02 – San Antonio Breast Cancer Symposium® – December 4-8, 2018

Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-low expressing breast cancer: Updated results of a large phase 1 study

Shanu Modi,¹ Junji Tsurutani,^{2*} Kenji Tamura,³ Haeseong Park,⁴ Yasuaki Sagara,⁵ Rashmi K. Murthy,⁶ Hiroji Iwata,⁷ Ian E. Krop,⁸ Toshiko Doi,⁹ Charles Redfern,¹⁰ Alvaro Moreno-Aspitia,¹¹ Rebecca Redman,¹² Caleb Lee,¹³ Masahiro Sugihara,¹⁴ Yoshihiko Fujisaki,¹⁵ Shunji Takahashi¹⁶

Her2 + подтип: новые препараты для HER2 1+


Efficacy of SYD-985 in mBC: Phase 1 study results



HER2+ (n=48): ORR 33%
HER2 low/ER- (n=17): ORR 40%
HER2 low/ER+ (n=32): ORR 27%

Saura C, et al. ASCO 2018

Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions

Emanuela Ferraro¹ , Joshua Z. Drago^{1,2} and Shanu Modi^{1,2*}

Ferraro et al. *Breast Cancer Research* (2021) 23:84
<https://doi.org/10.1186/s13058-021-01459-y>

23

Table 2 Pharmacological properties of anti-HER2 ADCs undergoing clinical trials

ADC name	Ab	Linker	Payload	DAR	Ongoing clinical trials ^a
SYD985	Trastuzumab	Valine-citrulline linker (cleavable)	Seco-DUBA (DNA-alkylating)	2.8	NCT03262935 NCT04602117 NCT04235101 NCT01042379
ZW49	ZW25	Cleavable	N-acyl sulfonamide auristatin (microtubule inhibitor)	N.A.	NCT03821233
PF-06804103	Trastuzumab-derived Ab	Maleimidocaproyl-valine-citrulline linker (cleavable)	Aur-06380101	4	NCT03284723
MRG002	Anti-HER2 IgG1	N.A.	Monomethyl auristatin E	NA	CTR20181778 NCT04492488, NCT04742153
GQ1001	Anti-HER2 IgG	NA	NA	NA	NCT04450732
ARX788	Modified heavy chain Ala114 of anti-HER2 mAb	Amberstatin (AS269) (non-cleavable)	Dolastatin monomethyl auristatin F (microtubule inhibitor)	1.9	NCT03255070
A166	Trastuzumab	Valine citrulline peptide (cleavable linker)	Duostatin-5 (microtubule inhibitor)	N.A.	NCT03602079
XMT-1522	HT-19 (anti-HER2 IgG1)	Cleavable hydrophilic polymer	AF-HPA (microtubule inhibitor)	12	NCT02952729
RC48-ADC	Hertuzumab (anti-HER2 humanized Ab)	Valine citrulline peptide (cleavable linker)	Monomethyl auristatin E (microtubule inhibitor)	4	NCT04329429 NCT04280341 NCT04311034 NCT047114190 NCT04073602 NCT04264936 NCT03556345 NCT03500380 NCT03052634
BDC-1001	Trastuzumab	Non cleavable linker	TLR7/8 inhibitor	NA	NCT04278144
FS-1502	Trastuzumab	NA	Monomethyl Auristatin F	NA	NCT03944499
GQ1001	NA	NA	NA	NA	NCT04450732
ALT-P7	Trastuzumab biobetter HM2	Cysteine-containing peptide	Monomethyl auristatin E (microtubule inhibitor)	NA	NCT03281824

24

