

## Научно-практическая конференция «Рак молочной железы» 23 октября 2021 г

### Изменение подходов к HER2-тестированию рака молочной железы

Завалишина Лариса Эдуардовна, д.б.н..  
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Лекция при поддержке компании «АстраЗенека»  
Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний  
Мнение лектора не всегда может совпадать с точкой зрения компании «АстраЗенека»

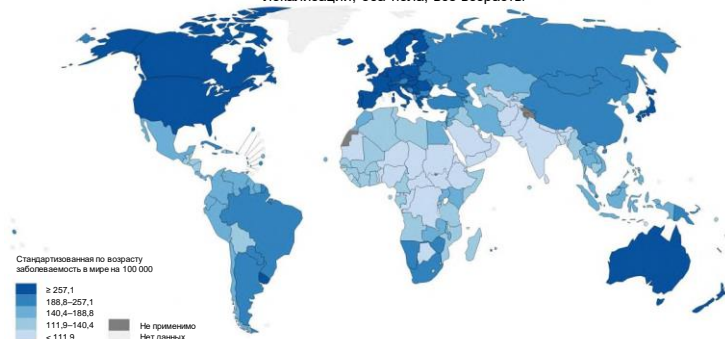
ENH-009-10-21



## Рак молочной железы является наиболее распространенным типом рака во всем мире<sup>1</sup>

### Частота новых случаев рака молочной железы в мире\*

Расчетные мировые показатели стандартизованной по возрасту заболеваемости (ASR) за 2020 г., рак любой локализации, оба пола, все возрасты



Все права защищены. Использовать обложку и контент только в этой публикации запрещено на территории любого государства. Всемирная организация здравоохранения/World Health Organization не несет ответственности за содержание, точность, надежность, полноту или любые иные аспекты, или последствия использования информации на странице. Препятствия, связанные с картой, являются проблемой третьих сторон, ответственность за которые несет поставщик картографических данных.

Источники данных: GLOBOCAN 2020  
Информация о раке молочной железы  
(<https://gco.iarc.fr/html>)  
Всемирная организация здравоохранения



Рак молочной железы у женщин обошел рак легких и стал наиболее часто диагностируемым видом рака: в 2020 году, по оценкам, было зарегистрировано **2,3 миллиона новых случаев** рака молочной железы

1. GLOBOCAN. Cancer Today. Доступно на <https://gco.iarc.fr/today>. По состоянию на март 2021 г.



## Рак молочной железы представляет собой высоко гетерогенное заболевание

### HER2-положительный статус

~ 15 % случаев рака молочной железы отличаются избыточной экспрессией белка HER2 (~ 70 % также экспрессируют рецепторы гормонов)<sup>1,2</sup>

Более агрессивный рак; часто распространяется на внутренние органы и ЦНС<sup>3</sup>

### HR-положительный статус

~ 75 % случаев рака молочной железы отличаются экспрессией рецепторов гормонов (эстрогена и/или прогестерона)<sup>1,2</sup>

Растет медленнее, чем HR-отрицательные опухоли. Чаще дает метастазы в кости и мягкие ткани. Чаще встречается у женщин после менопаузы<sup>1</sup>

### Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)

~ 15 % опухолей не экспрессируют рецепторы гормонов (эстрогена или прогестерона) или HER2 и поэтому классифицируются как трижды негативный рак молочной железы<sup>1,4</sup>

Имеет тенденцию к быстрому росту и распространению (особенно в легкие и ЦНС) и чаще встречается у молодых женщин<sup>1</sup>

### Другие ключевые биомаркеры

BRCA, PIK3CA, PD-L1, ESR1<sup>5</sup>

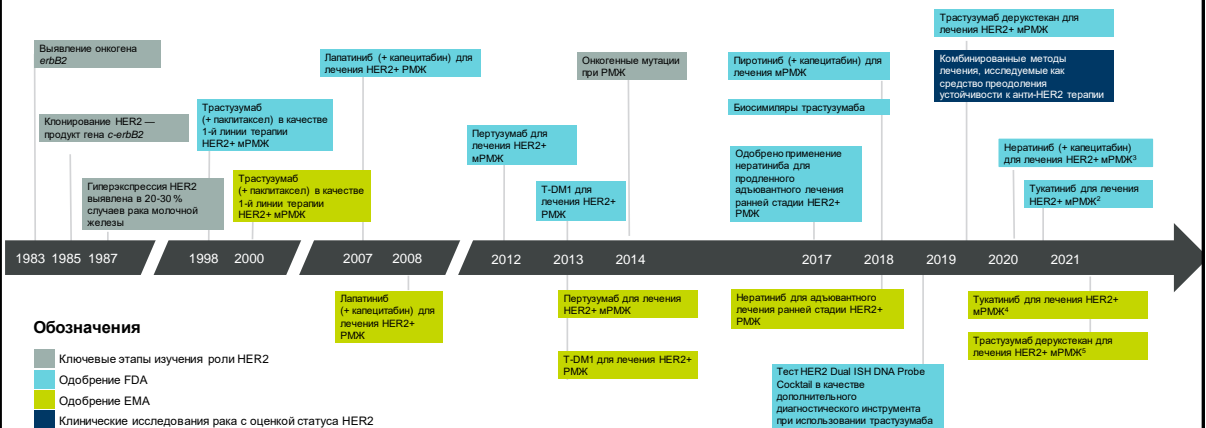
ЦНС — центральная нервная система; ТНРМЖ — трижды негативный рак молочной железы; HR — гормональный рецептор; HER2 — рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа

1. American Cancer Society, Breast Cancer Facts and Figures. 2019-2020. 2. Susan G. Komen, Tumor Characteristics. Hormone Receptor Positive. Komen.org, 2019. 3. American Cancer Society, Breast Cancer Facts and Figures. 2015-2016. 4. BreastCancer.org. Triple Negative Breast Cancer. December 2019. 5. Savard MS et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:e8-e21.



## HER2 был одним из первых идентифицированных биомаркеров солидных опухолей

Разработка методов оценки HER2 и развитие прецизионной медицины в отношении HER2-зависимых заболеваний<sup>1</sup>



РМЖ — рак молочной железы; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*; ПЛ — рак легкого; мРМЖ — метастатический рак молочной железы.

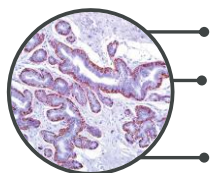
1. Cocco E, et al. *Pharmacol Ther*. 2019;199:188–196; FDA. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tucatinib-patients-her2-positive-metastatic-breast-cancer>. Accessed March, 2021 Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neratinib-metastatic-her2-positive-breast-cancer>. Accessed March, 2021. 3. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luksyn>. Accessed March, 2021. 4. <https://www.precisiononcologynews.com/regulatory-news-fda-approvals/daiichi-sankyo-astrazenecas-enheru-approved-eu-her2-positive-breast-cancer>. Accessed March, 2021.



## Исследования ИГХ и ISH являются стандартными методами оценки HER2-статуса<sup>1-5</sup>

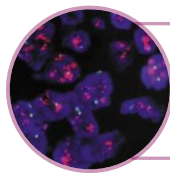
ИГХ позволяет оценить уровень экспрессии белка HER2, а ISH — статус мутации гена HER2<sup>1</sup>

### Иммуногистохимическое исследование (ИГХ)



- Оценка уровня экспрессии белка<sup>1</sup>
- Идентификация белка HER2 на поверхности клетки и связывание с ним<sup>2</sup>
- Интенсивность окрашивания коррелирует с уровнем экспрессии HER2<sup>2</sup>

### Гибридизация *in situ* (ISH)



- Оценка количества копий гена HER2 в ядре<sup>2</sup>
- Используется зонд ДНК, связанный с дополнительной системой обнаружения<sup>2</sup>
- Интенсивность окрашивания/флуоресценции коррелирует с увеличением количества копий<sup>2</sup>

Методы исследования — выполняются на фиксированных формалином, залитых в парафин (FFPE) образцах тканей

HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*.  
\*Алгоритм оценки HER2-статуса посредством ИГХ основан на оценке интенсивности окрашивания и доли окрашенных опухолевых клеток.

1. Marchio C et al. Sem Clin Bio 2020. [Epub ahead of print]. 2. Furrer D et al. Am J Clin Pathol 2015; 144:686-703. 3. Wolff AC et al. J Clin Oncol. 2018;36:2105-2122. 4. NCCN Breast Cancer Guidelines, V4. 2020; 5. Cardoso F et al. Ann Oncol. 2018;29:1634-1657.



## Изменения экспрессии HER2 играют роль при различных злокачественных заболеваниях и могут служить мишенью для анти-HER2-таргетных препаратов

Изменения экспрессии HER2 имеют как прогностическое, так предиктивное значение, и опухоли с амплификацией гена HER2 или гиперэкспрессией белка HER2 считаются HER2-положительными

Существует несколько тестов для выявления HER2-положительного рака.

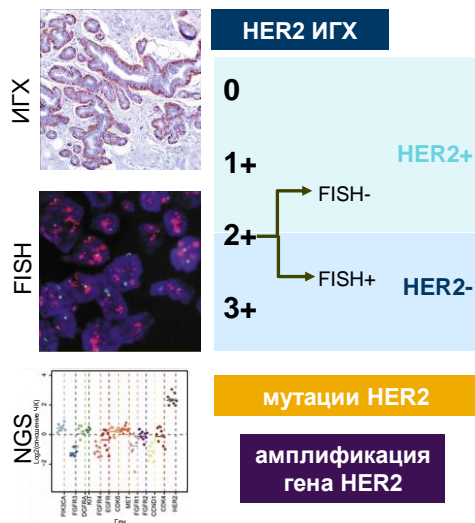
На сегодняшний день доказана эффективность таргетной анти-HER2 терапии при злокачественных заболеваниях с гиперэкспрессией HER2, включая HER2-положительные опухоли молочной железы и желудка

Изучаются возможности применения различных HER2-таргетных препаратов в виде монотерапии или в комбинации с другими видами лечения. Ответ на терапию при раке желудка и молочной железы по всей видимости связан со степенью гиперэкспрессии HER2. Применение таргетной анти-HER2 терапии при раке легкого пока изучается.

FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*;

SNP — секвенирование нового поколения

1. Iqbal N. Mol Biol Int. 2014;2014:852748



## Исследование HER2-статуса при раке молочной железы:

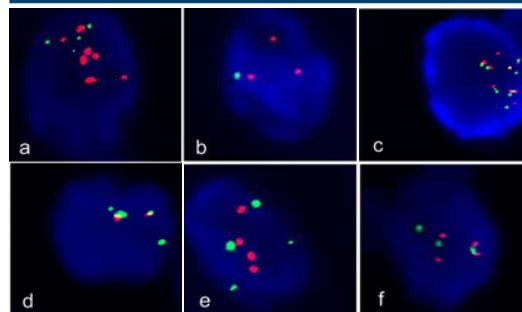
### Анализ HER2 ИГХ

для оценки уровня экспрессии белка HER2

ИГХ=0	ИГХ=1+
Отсутствие окрашивания ИЛИ слабое неполное окрашивание ≤ 10 % клеток	Слабое неполное окрашивание > 10 % клеток
ИГХ=2+	ИГХ=3+
Полное окрашивание от слабой до умеренной интенсивности > 10 % клеток	Интенсивное полное окрашивание > 10 % клеток

### Анализ HER2 FISH/ISH

для оценки амплификации гена HER2



1. Подсчет копий гена HER2 по сравнению с хр.17
2. Расчет соотношения HER2/число копий 17-й хромосомы

ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*; FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*  
 \*Wolff et al. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:1364–1382; doi:10.5858/arpa.2018-0902-SA



## Рекомендации по исследованию HER2 были разработаны с учетом меняющихся потребностей, новых вызовов и доказательной базы<sup>1-3</sup>

**Пограничные значения ИГХ**

Одобрение трастузумаба, положительный HER2 статус определяется как ИГХ 3+ (10 %) или усиленная ISH

Изменение определения ИГХ 3+ (> 30 %)

Если результат биопсии отрицательный, необходимо повторить процедуру при резекции

Определение ИГХ 3+ снова изменено (> 10 %)

Если результат биопсии отрицательный, можно повторить процедуру при резекции

Определение ИГХ 3+ снова изменено (> 10 %)

2000  
FDA

2007  
ASCO/CAP<sup>1</sup>

2013  
ASCO/CAP<sup>2</sup>

2018  
ASCO/CAP<sup>3</sup>

**Пограничные значения ISH**

Усиленная ISH определяется при наличии ≥ 4 копий или при соотношении ≥ 2

Усиленная ISH определяется при наличии > 6 копий или при соотношении > 2,2

Добавлена категория ISH «неопределенно»: 4-6 копий при соотношении < 2

ASCO — Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology); CAP — College of American Pathologists — Американская коллегия патологов; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*.

1. Wolff AC et al. J Clin Oncol 2018; 36(20):2105-2122; 2. Wolff AC et al. J Clin Oncol 2013; 31(31):3997-4013; 3. Wolff AC et al. J Clin Oncol 2006; 25(1):118-45.



## Этапы ручной оценки



ASCO — Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology); CAP — College of American Pathologists — Американская коллегия патологов; HER2 — рецептор элидермального фактора роста человека 2 типа FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; IGX — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*.  
 1. Wolff AC et al. J Clin Oncol. 2018;36:2105–2122



## В 2018 г. ASCO/CAP обновили рекомендации по классификации рака молочной железы по статусу HER2

		2013				
		ISH				
		Соотношение $\geq 2,0$		Соотношение $< 2,0$		
IGX оценка		ЧК $\geq 4$	ЧК $< 4$	ЧК $\geq 6$	ЧК $\geq 4 < 6$	ЧК $< 4$
0	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
1	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
2	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Пограничный	Отрицательный
3	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный

		2018				
		ISH				
		Соотношение $\geq 2,0$		Соотношение $< 2,0$		
IGX оценка		ЧК $\geq 4$	ЧК $< 4$	ЧК $\geq 6$	ЧК $\geq 4 < 6$	ЧК $< 4$
		ISH — Группа 1	ISH — Группа 2	ISH — Группа 3	ISH — Группа 4	ISH — Группа 5
0	Положительный	Положительный	Отрицательный + комментарий	Отрицательный + комментарий	Отрицательный	Отрицательный
1	Положительный	Положительный	Отрицательный + комментарий	Отрицательный + комментарий	Отрицательный + комментарий	Отрицательный
2	Положительный	Положительный	Отрицательный + комментарий	Положительный	Отрицательный + комментарий	Отрицательный
3	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный

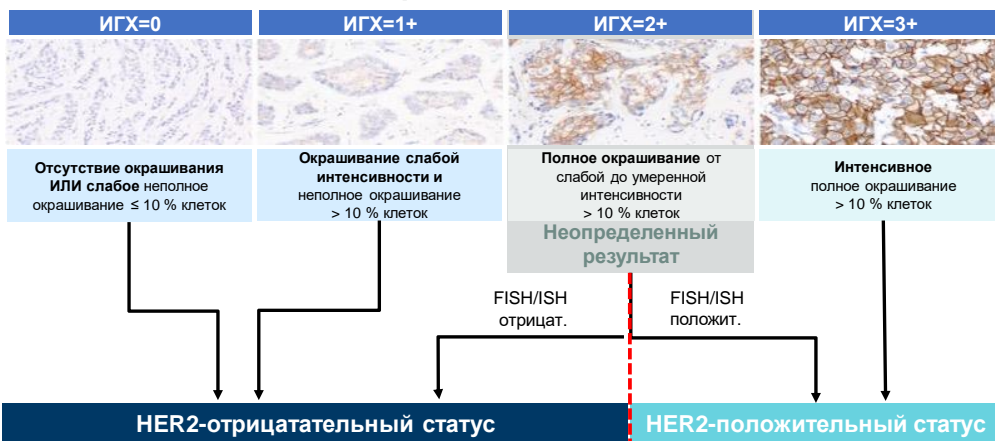
Правило кратности увеличения: 0/с 10%, 40-кратное увеличение; 10–20-кратное увеличение; 5-кратное увеличение.

Отрицательный + комментарий → HER2-low PMЖ

ASCO — Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology); CAP — College of American Pathologists — Американская коллегия патологов; HER2 — рецептор элидермального фактора роста человека 2 типа; ЧК — число копий гена; HER2 — рецептор элидермального фактора роста человека 2 типа; IGX — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*.  
 1. Rüschoff J, et al. Pathologie. 2020;41(6):606–613



## Согласно текущим рекомендациям ASCO/CAP от 2018 г., алгоритм исследования HER2 при раке молочной железы дает результат «HER2-положительный» vs. «HER2-отрицательный»<sup>1</sup>

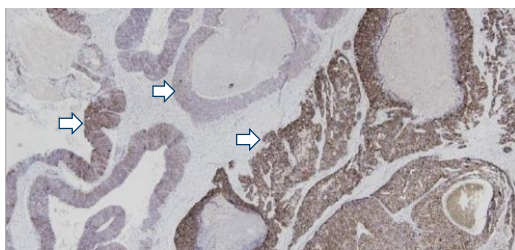


ASCO — Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology); CAP — College of American Pathologists — Американская коллегия патологов  
ИГХ — иммуногистохимия; FISH — флуоресцентная гибридизация in situ; ISH — гибридизация in situ.

1. Wolff AC et al. J Clin Oncol. 2018;36:2105–2122.

## Ряд параметров влияет на определение статуса HER2 с помощью ИГХ<sup>1-3</sup>

- ИГХ позволяет выявить белок HER2 на поверхности клетки с помощью моноклональных или поликлональных антител, конъюгированных с красителем, которые связываются с белком
- Таким образом, интенсивность окрашивания коррелирует с уровнем экспрессии HER2



### Неоднородность опухоли

Продолжительность  
холодовой ишемии

Фиксация ткани

Различные аналитические  
методики

Продолжительность  
окрашивания

Различные антитела

Различные  
инструментальные  
платформы для окрашивания

Интерпретация

Представление результатов

HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия.

1. Gutierrez C and Schiff R. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(1):55–62; 2. Hanna WM, et al. Mod Pathol. 2014;27:4–18; 3. Ahn S. J Pathol Transl Med. 2020; 54(1): 34–44.

## Возможные новые проблемы, связанные с выявлением низкой экспрессии HER2 при раке молочной железы



- В большинстве опубликованных данных уже законченных и продолжающихся клинических исследований HER2-Low статус определяется как ИГХ 1+ или 2+ в сочетании с отрицательным результатом ISH-теста<sup>2</sup>
- На сегодняшний день недостаточно данных для выделения HER2-Low молочной железы в качестве индивидуального подтипа заболевания<sup>2</sup>

HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*.

1. Wolff AC, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:2105–2122; 2. Tarantino P, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951–1962

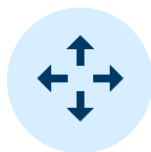
## Потенциальные проблемы оценки HER2-Low образца



Отсутствие клинической необходимости в тщательном различении ИГХ 0 и 1+, т.е. отсутствие мотивации для изменения текущей практики и рабочего процесса



Повторная оценка ИГХ, позволяющая убедиться в качестве окрашивания



После одобрения FDA таргетной терапии, направленной на HER2-Low опухоли, сообществу патоморфологов придется кардинально изменить свой подход, чтобы принести пользу пациентам



Оценка доли клеток со слабым и неполным окрашиванием



Отсутствие «золотого стандарта» для проверки пограничного значения, используемого для различения HER2-Low и HER2-отрицательного образцов

ASCO — Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology); CAP — College of American Pathologists — Американская коллегия патологов; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия.

Собственное мнение автора

## HER2-low PMЖ также может быть мишенью для терапевтического воздействия, как и HER2-положительный PMЖ

Пациенты  
с раком молочной  
железы

**50 %**

пациентов с PMЖ имеют низкий уровень экспрессии HER2<sup>1</sup>

Приблизительно у 50 % пациентов с PMЖ низкий уровень экспрессии HER2<sup>1</sup>

В соответствии с применяемыми в настоящее время системами оценки HER2-low PMЖ определяется по шкале ИГХ, как 1+ или 2+ в сочетании с отрицательным результатом ISH-анализа<sup>1</sup>

Популяция пациентов с HER2-low PMЖ гетерогенна и включает случаи как люминального HR-положительного PMЖ, так и ТНPMЖ<sup>2</sup>

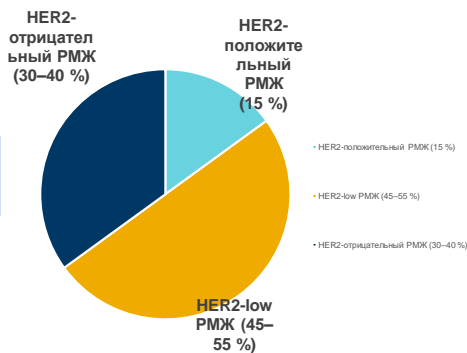
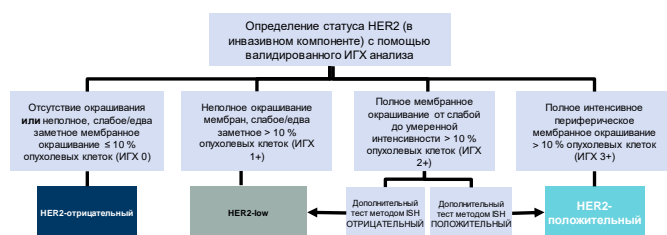
В соответствии с указаниями по определению HER2-статуса, такие пациенты в настоящее время рассматриваются как имеющие HER2-отрицательный PMЖ, следовательно, им не рекомендуется назначение таргетной анти-HER2 терапии<sup>2</sup>

HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*; ТНPMЖ — трижды негативный рак молочной железы

1. Tarantino P et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-1962; 2. Modi S et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1887-1896



## Алгоритм для классификации PMЖ по статусу HER2 на HER2-положительный, HER2-отрицательный и HER2-low



PMЖ — рак молочной железы; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*

1. Tarantino P, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951–1962





## HER2-low: HER2 ИГХ 2+ и отсутствие амплификации при методе FISH или ИГХ 1+

- Препараты, блокирующие сигнальный путь HER2: Отсутствие эффективности
- Была продемонстрирована эффективность исследуемых анти-HER2 соединений, мишенью которых является белок HER2 (доставка таргетных цитотоксических препаратов в опухолевые клетки, а также привлечение иммунокомпетентных клеток)
- Однако официальное клиническое определение HER2-low PMЖ пока не утверждено.
  - Характер и интенсивность мембранного окрашивания
  - Степень и окрашивания и гетерогенность
- Мишенью анти-HER2-терапии является HER2+ клон опухолевых клеток, даже при низкой представленности (10%), поскольку именно эти клетки являются наиболее агрессивными
  - Однако при разработке терапии, базирующейся на использовании белка HER2 в качестве вектора, следует учитывать гетерогенность

- 2+: Полное мембранное окрашивание от слабой до умеренной интенсивности > 10% опухолевых клеток
- 1+: Слабое/едва заметное неполное мембранное окрашивание > 10% опухолевых клеток
- Неточно определенная категория 2+ или 1+:
  - Полное мембранное окрашивание от слабой до умеренной интенсивности < 10% клеток
  - Слабое/едва заметное полное мембранное окрашивание > 10% клеток
- 0: Отсутствие окрашивания ИЛИ неполное слабое/едва заметное мембранное окрашивание ≤ 10% опухолевых клеток
- Неточно определенная категория 1+ или 0:
  - Слабое/едва заметное полное мембранное окрашивание < 10% клеток
  - Окрашивание цитоплазмы и ядер
  - Также, ISH группы 2 и 4 по классификации ASCO

FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*  
Собственное мнение автора



## В клинических исследованиях применения T-DXd HER2-low статус определяется как ИГХ 1+ или 2+ в сочетании с отрицательным результатом ISH-теста<sup>1</sup>

Интерпретация результатов HER2-статуса, предлагаемая ASCO/CAP <sup>1</sup>	HER2-отрицательный			HER2-положительный	
	0	1+	2+/ISH-	2+/ISH+	3+
Характер ИГХ окрашивания/оценка <sup>1</sup>	0 Нет окрашивания «кнопка»	> 0 < 1+ Слабое и неполное окрашивание > 0% и ≤ 10% клеток	1+ Слабое и неполное окрашивание > 10% клеток	2+ Полное окрашивание от слабой до умеренной интенсивности > 10% клеток	3+ Интенсивное полное окрашивание > 10% клеток
HER2-low статус в J101 <sup>2</sup>		HER2-low PMЖ = 1+* и 2+/ISH-			
HER2-low статус в DB04 <sup>2</sup>		HER2-low PMЖ = 1+* и 2+/ISH-			
HER2-low статус в DB06 <sup>4</sup> <small>пilot-эксперимент с использованием более низкого порогового значения</small>	> 0 < 1+ <small>ИГХ с субоптимальным уровнем окрашивания</small>	HER2-low статус = 1+* и 2+/ISH-, централизованное подтверждение			

Определение нового ghjabcznациентов, которые могут получить пользу от терапии анти-HER2 ADC T-DXd, с использованием коммерческой тест-системы Ventana 4B5 и потенциального нового метода анализа HER2-low статуса с «ультранизкой экспрессией» в исследовании DB06<sup>4</sup>

\*ИГХ 1+/ISH- или без проведения ISH-теста

HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*.

1. Wolff AC et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:2105–2122; 2. Modi S, et al. *J Clin Oncol*. 2020. *J Clin Oncol* 38:1887–1896. 3. NCT03734029. Режим доступа: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029>. По состоянию на август 2020 г.; 4. NCT04494425. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425>. По состоянию на август 2020 г.



## Приблизительно 43 % всех случаев рака молочной железы могут быть расценены как HER2-low

Оценки распространенности (%) [с диапазонами] подтипов рака молочной железы с разделением по статусу HR и HER2

	HR-	HR+
HER2-положительный	~7 % [~4–8 %]	~13 % [~10–16 %]
HER2-low	~6 % [~5–7 %]	~37 % [~26–42 %]
HER2-отрицательный	~6 % [~5–7 %]	~31 % [~21–38 %]

Оценки распространенности представляют собой расчетный процент всех пациентов с РМЖ в группах со слабоположительной, положительной и отрицательной экспрессией HER2 с разделением по HR-статусу (пунктирная линия). Оценки распространенности [с диапазонами] приводятся по материалам публикаций Owens с соавт. 2004, Lambell с соавт. 2013, и неопубликованным данным. Заштрихованная область обозначает популяцию пациентов с HER2-слабоположительным РМЖ в данном исследовании. HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; HR — гормональный рецептор; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*.

## Стратегия сопутствующей диагностики для исследования DESTINY-Breast04

Разработка сопутствующей диагностики для выявления HER2-low статуса с использованием коммерческого ИГХ-теста Ventana (4B5)

**Использование MAT PATHWAY HER2 (4B5) для проведения ИГХ анализа**  
Достоверность и доступность благодаря широкому применению этого анализа



### Использование без изменений

- > **Антитело:** клон 4B5 (кроличье моноклональное антитело)
- > **Детекция:** набор ultraView Universal DAB Detection Kit
- > **Оборудование:** серия оборудования для ИГХ/ISH BenchMark

**Валидация порогового значения для категории «Her2-слабоположительный статус»**  
Изменение тестирования для определения HER2-статуса путем установления новых пороговых значений и их интерпретации



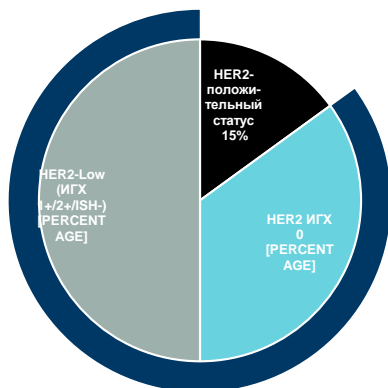
### Пересмотр и обновление

- > **Листок-вкладыш:** предполагаемое применение, интерпретация результатов оценки
- > **Выбор порогового значения:** ИГХ 0 по сравнению с ИГХ 1+
- > **Интерпретация:** HER2-low статус (ИГХ 1+ или ИГХ 2+/ISH-)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03734029>, доступ 21.10.2021

<https://www.destinyclinicaltrials.com/-/media/destiny-clinical-trials/files/trial-card-breast04.ashx> доступ 21.10.2021

## HER2-Low PMЖ также может быть мишенью для терапевтического воздействия, как и HER2-положительный PMЖ



HER2-Low статус определяется как HER2 ИГХ 1+, 2+/ISH-  
Приблизительно у 50 % пациентов с PMЖ отмечается низкий уровень экспрессии HER2<sup>1</sup>

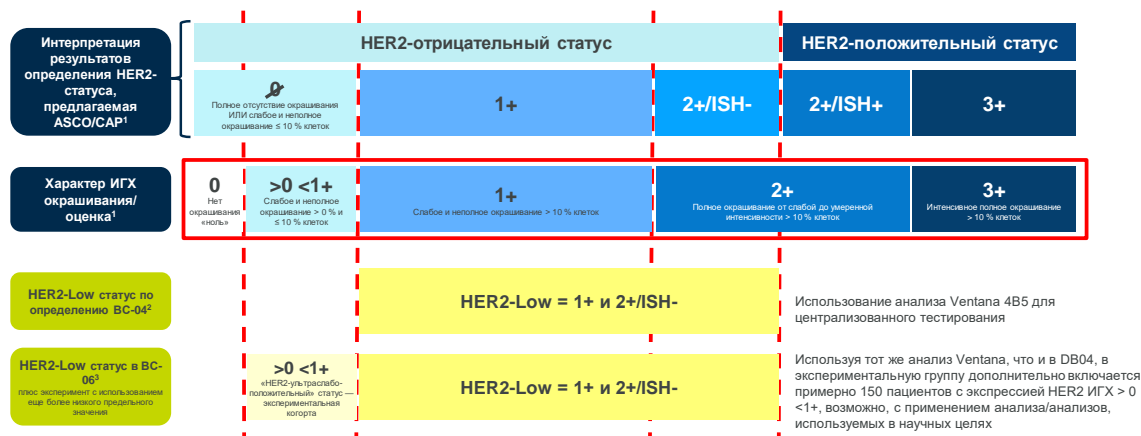
В соответствии с применяемыми в настоящее время системами оценки HER2-Low PMЖ определяется по шкале ИГХ как 1+ или 2+ в сочетании с отрицательным результатом ISH-анализа<sup>1</sup>

Популяция пациентов с HER2-Low PMЖ гетерогенна и включает случаи как люминального HR-положительного PMЖ, так и ТНPMЖ<sup>2</sup>

В соответствии с рекомендациями по определению HER2-статуса, такие пациенты в настоящее время рассматриваются как имеющие HER2-отрицательный PMЖ, следовательно, им не рекомендуется назначение таргетной анти-HER2 терапии<sup>2</sup>

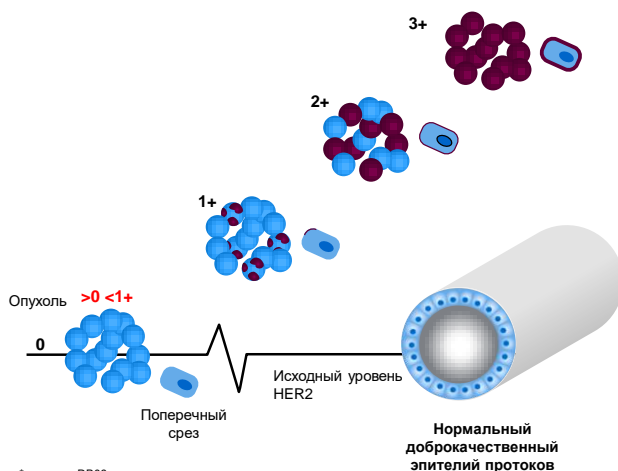
HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*; ТНPMЖ — трижды негативный рак молочной железы  
1. Tarantino P et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1951-1962; 2. Modi S et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1887-1896

## Действующие схемы оценки HER2 и их взаимоотношения



HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация *in situ*.  
1. Wolff et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1364–1382; doi:10.5858/arpa.2018-0902-SA; 2. Протокол DB04; 3. Протокол DB06

## Оценка HER2 ИГХ в DB06\*



\*протокол DB06



ИГХ	Характер окрашивания	Соответствуют критериям отбора для лечения T-DXd
3+	Интенсивное полное окрашивание > 10 % опухолевых клеток	Нет
2+	Полное окрашивание от слабой до умеренной интенсивности >10% опухолевых клеток	Да
1+	Слабое частичное окрашивание > 10 % опухолевых клеток	Да
> 0 и < 1+	Слабое частичное окрашивание < 10 % опухолевых клеток	Да
0	Отсутствует	Нет

= 0

Количественное определение в ИГХ тесте Ventana Pathway 4B5  
**Соответствуют критериям отбора для DB06: HER2 ИГХ > 0 < 1+, 1+ или 2+/ISH-**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425> доступ 21.10.2021

## Рак молочной железы

### Ключевые положения

- В ~50 % случаев низкий уровень экспрессии белка HER2 наблюдается без амплификации кодирующего его гена<sup>1</sup>
- Параметры для определения HER2-low статуса пока еще не определены<sup>1</sup>
- Наилучшим образом определяется на основании ответа на лечение<sup>1</sup>
- Может быть определен путем дальнейшего совершенствования существующего алгоритма определения HER2-статуса путем формирования трехуровневой системы: HER2-положительный статус (остается как есть на данный момент), HER2-low (слабоположительный) статус (новая категория) и HER2-отрицательный статус (на основании отрицательного результата исследования экспрессии белка, т.е. полного отсутствия экспрессии HER2)<sup>1,2</sup>

HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа

1. Tarantino P, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951–1962; 2. Wolff AC, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:2105–2122

## Резюме

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака во всем мире и считается весьма гетерогенным заболеванием, обычно классифицируемым как HER2+, HR-положительный и ТНРМЖ<sup>1-4</sup>. Рецепторы HER2 участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток и играют центральную роль в патогенезе рака молочной железы<sup>5</sup>

Рекомендации выделяют предпочтительные методы лечения 1-й и 2-й линии у HR-положительных/HER2-отрицательных и HER2-положительных пациентов с метастатическим раком молочной железы, однако отсев вследствие неэффективности терапии происходит на каждом этапе лечения<sup>6-9</sup>. HER2-Low РМЖ также может быть мишенью для терапевтического воздействия, как и HER2-положительный РМЖ<sup>10</sup>

Новые анти-HER2 препараты могут улучшить методы лечения пациентов с HER2-Low опухолями и тем самым выделить для клинической практики новую подгруппу пациентов<sup>10,11</sup>. DESTINY-Breast04 и DESTINY-Breast06 — рандомизированные открытые многоцентровые исследования III фазы по изучению T-DXd при HER2-Low раке молочной железы<sup>12,13</sup>

Подразделение и классификация так называемых HER2-отрицательных опухолей (ИГХ 0, ИГХ +1, ИГХ +2) будет ключом к открытию новых возможностей лечения онкопациентов в эпоху прецизионной медицины, а низкая экспрессия HER2 будет использоваться в качестве нового биомаркера

HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа; ИГХ — иммуногистохимия; ТНРМЖ — трижды негативный рак молочной железы

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures, 2019-2020.2. Susan G. Komen. Tumor Characteristics, Hormone Receptor Positive. Komen.org. 2019.3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures, 2015-2016.4. BreastCancer.org. Triple Negative Breast Cancer. December 2019.5. Iqbal N. Mol Biol Int. 2014;2014:8527486. NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast Cancer, Version 6. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Accessed January 2021.7. Cardoso F, et al. Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649. Choong GM, et al. CA Cancer J Clin. 2020;70:355-374.9. Nuzzolese I and Montemurro F. Lancet Oncol. 2020;21(1):21-24.10. Tarantino P et al. J Clin Oncol. 2020;38(17):1951-1962.11. Marchio C et al. Sem Clin Bio 2020. [Epub ahead of print].12. NCT03734029. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029>. Accessed March, 2021.13. NCT04494425. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425>. Accessed March, 2021



## Ряд мер способствует стандартизации методик проведения и оценки результатов ИГХ и FISH/ISH для выявления HER2-положительных пациентов



Рекомендации ASCO/CAP по определению HER2-статуса



Проверка квалификации



Чек-листы для проверки/аккредитации лабораторий



Программы обеспечения и контроля качества работы лабораторий

ASCO — Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology); CAP — College of American Pathologists — Американская коллегия патологов; FISH — флуоресцентная гибридизация in situ; ИГХ — иммуногистохимия; ISH — гибридизация in situ; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа.



**Спасибо за внимание!**