

# ERBB2-RNA-Expression im Tumor bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom

Lara Bender<sup>1</sup>, Markus Bauer<sup>2</sup>, Eva Johanna Kantelhardt<sup>1,3</sup>, Markus Wallwiener<sup>1</sup>, Christoph Thomssen<sup>1</sup>, Martina Vetter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, <sup>2</sup>Institut für Pathologie, <sup>3</sup>Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, alle Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

## Hintergrund und Fragestellung

- Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) in 15-20% aller Mammakarzinome
- HER2 ist ein prognostischer und prädiktiver Marker
- Goldstandard der HER2-Befundung: Immunhistochemie (IHC) und in-situ-Hybridisierung (ISH)
- Diskussion über Nutzen einer anti-HER2 Therapie für Patientinnen mit niedriger HER2-Expression, HER2-low<sup>1</sup>
- Zielsetzung: Assoziation zwischen IHC/ISH Testung und ERBB2-RNA Expression mit Fokus auf HER2-low
  - Verteilung der ERBB2-RNA-Expression in Tumoren einer prospektiven Kohorte
  - Korrelation zwischen der ERBB2-RNA-Expression und histopathologischen sowie klinischen Parametern
  - Korrelation zwischen ERBB2-RNA-Expression und dem Krankheitsverlauf

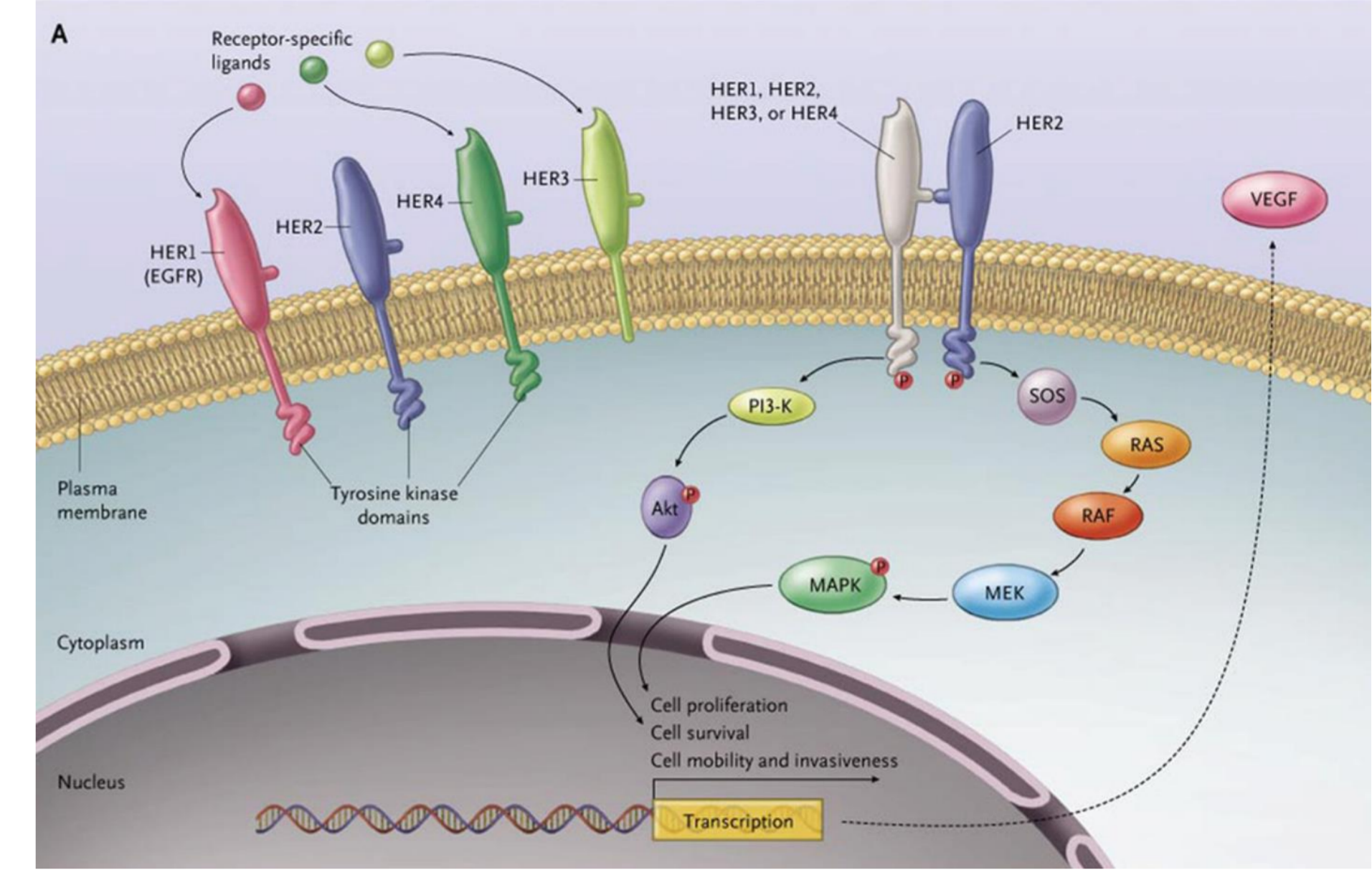


Abb. 2: HER2-Dimerisierung und Signalkaskade<sup>2</sup>

HER2-zero: DAKO 0	HER2-low: DAKO 1+, DAKO 2+ & ISH neg.	HER-positiv: DAKO 2+ & ISH pos., DAKO 3+
----------------------	--	---

Abb. 1: Einteilung der HER2-Befundung nach Immunhistochemie und in-situ-Hybridisierung, histopathologische Beurteilung

## Material und Methodik

- Prospektive, multizentrische **PiA**-Kohorte (**PiA**: Prognose im Alltag, n=1270, NCT 01592825)
- Studienzeitraum: 2009-2011
- Einschlusskriterien: ≥ 18 Jahre; invasives, frühes Mammakarzinom
- Mediane Nachbeobachtungszeit: 62 Monate
- ERBB2-RNA-Expressionsanalyse mittels Hochdurchsatz-qPCR (Fluidigm, BioMark™ System), n=715 Frischgewebe
- Analyse der relativen ERBB2-RNA-Expression (ΔΔCt-Methode)
- Bestimmung von Schwellenwerten mittels ROC/Youden-Index-Analysen
- Regressions- und Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier und Cox-Regression mit SPSS 28 (IBM, Armonk, USA)

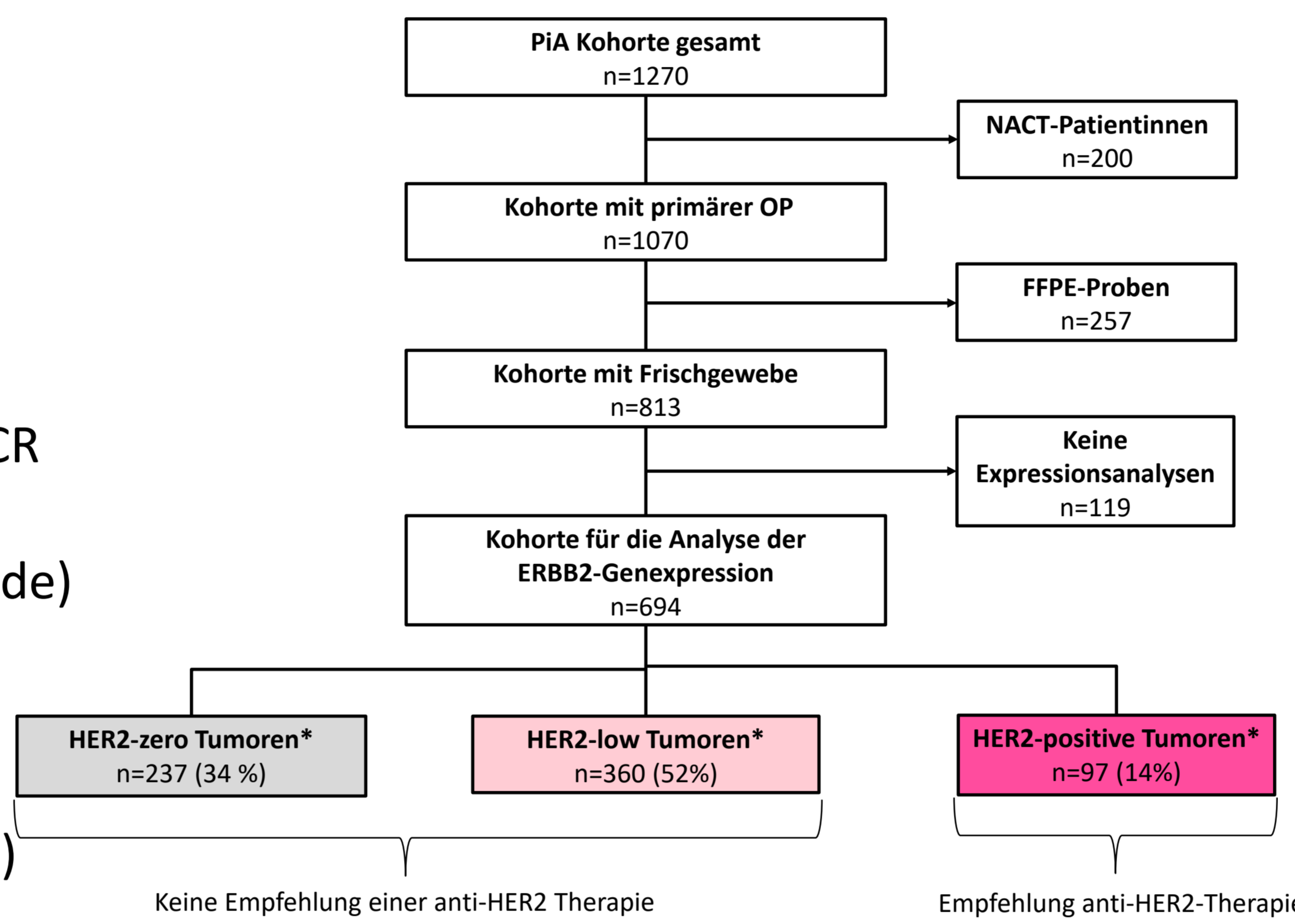


Abb. 3: Konsortendiagramm und Gruppierung nach der IHC- und ISH-Befundung

Tab. 1: Ausgewählte klinische und histopathologische Charakteristika

Parameter	Stichprobe der PiA-Kohorte 694 (100%)	HER2-zero 237 (34,15%)	HER2-low 360 (51,87%)	HER2-positiv 97 (13,98%)
<b>Alter</b>				
< 50	169 (24,35%)	67 (28,27%)	71 (19,72%)	31 (31,96%)
≥ 50	525 (75,65%)	170 (71,73%)	289 (80,28%)	66 (68,04%)
<b>Nodalstatus</b>				
negativ	430 (61,96%)	149 (62,87%)	221 (61,39%)	60 (61,86%)
positiv	264 (38,04%)	88 (37,13%)	139 (38,61%)	37 (38,14%)
<b>Tumorgroße</b>				
≤ 2cm	342 (49,28%)	110 (46,41%)	186 (51,67%)	46 (47,42%)
> 2cm	352 (50,72%)	127 (53,59%)	174 (48,33%)	51 (52,58%)
<b>Grading</b>				
G1 or G2	500 (72,05%)	163 (68,78%)	282 (78,33%)	55 (56,70%)
G3	194 (27,95%)	74 (31,22%)	78 (21,67%)	42(43,30%)
<b>HR-Status gesamt</b>				
positiv	590 (85,01%)	193 (81,43%)	331 (91,94%)	66 (68,04%)
negativ	104 (14,99%)	44 (18,57%)	29 (8,06%)	31 (31,96%)
<b>HER2-Status</b>				
negativ	597 (86,02%)	237 (100,00%)	360 (100,00%)	0 (0,00%)
positiv	97 (13,98%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	97 (100,00%)

## Ergebnisse und Schlussfolgerung

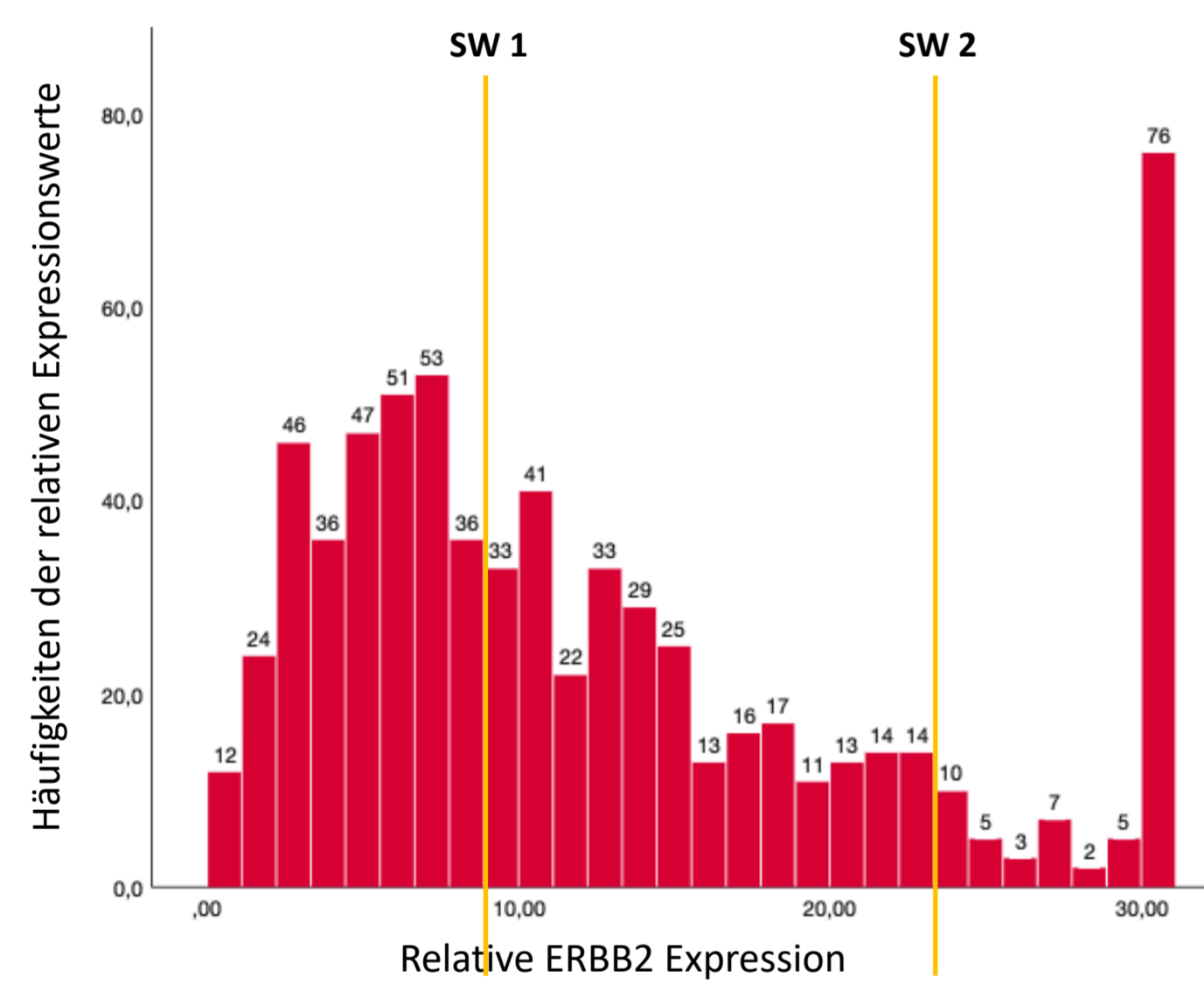


Abb. 4: Verteilung der relativen ERBB2-Expression (qPCR), Schwellenwert 1 (SW 1, HER2-zero gegen HER2-low): 9,7, Schwellenwert 2 (SW 2, HER2-low gegen HER2-positiv): 23,2

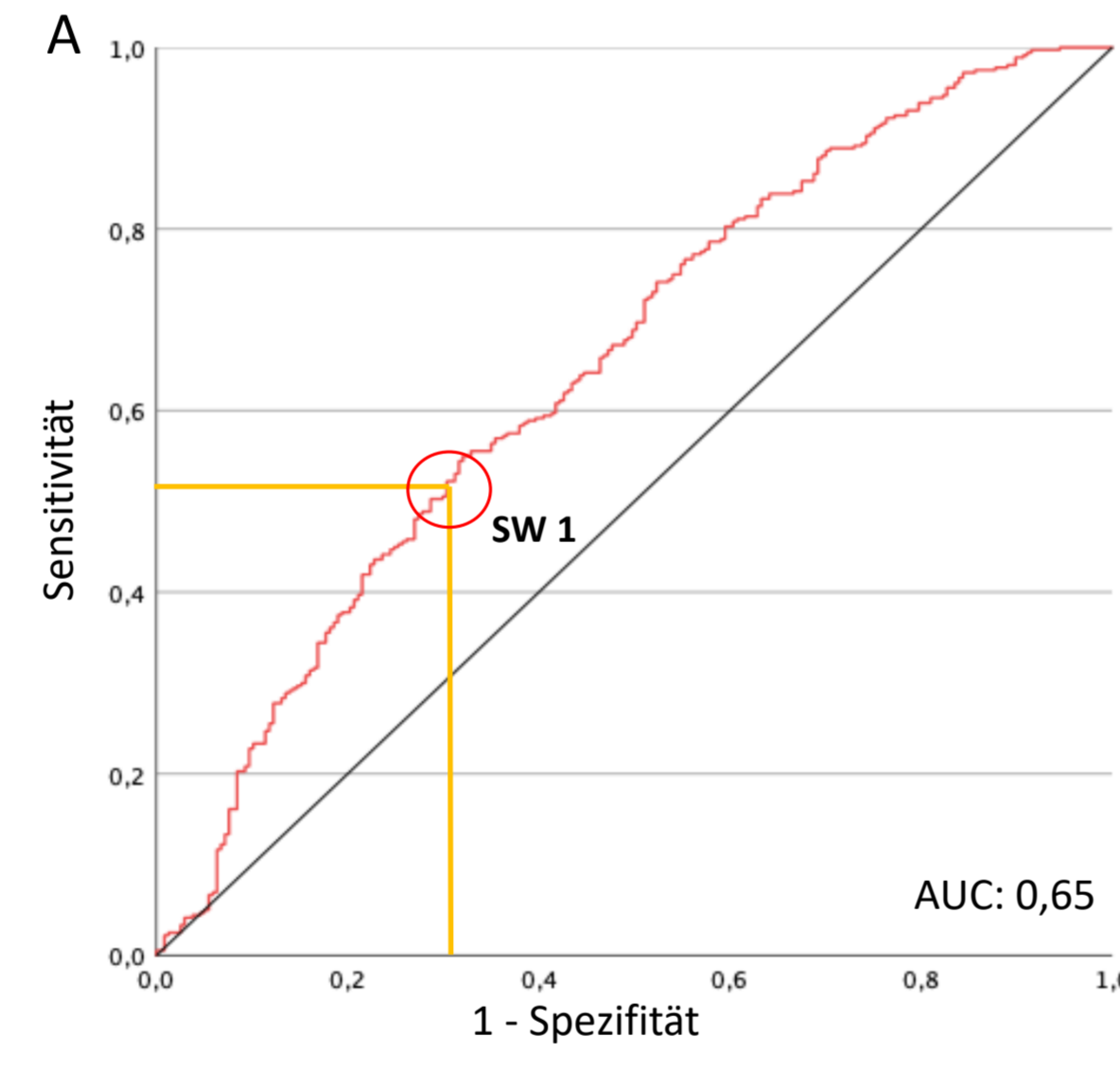


Abb. 5: Bestimmung der Schwellenwerte (SW 1, 2) für die ERBB2-RNA-Expression

Tab. 2: Assoziationen der ERBB2 Gruppen zu ausgewählten Parametern

Parameter	ERBB2-no n=333		ERBB2-low n=252		ERBB2-high n=109	
	[n]	Odds ratio (95% KI)	[n]	Odds ratio (95% KI)	[n]	Odds ratio (95% KI)
<b>Alter</b>						
< 50	84	1,1 (0,77-1,55)	52	1	33	1,4 (0,91-2,25)
≥ 50	249	1	200	1,4 (0,96-2,01)	76	1
<b>Nodalstatus</b>						
negativ	196	1	164	1,2 (0,89-1,7)	70	1,1 (0,73-1,72)
positiv	137	1,3 (0,95-1,75)	88	1	39	1
<b>Tumorgroße</b>						
≤ 2cm	147	1	138	1,4 (1,04-1,93)	57	1
> 2cm	186	1,5 (1,1-2,01)	114	1	52	1,2 (0,77-1,74)
<b>Grading</b>						
G1-G2	225	1	204	2,1 (1,45-3,04)	71	1
G3	108	1,5 (1,10-2,14)	48	1	38	1,5 (0,95-2,27)
<b>HR-Status</b>						
positiv	267	1	237	4,0 (2,25-7,05)	81	1
negativ	66	1,7 (1,09-2,53)	15	1	28	2,3 (1,42-3,79)
<b>HER2-Status</b>						
negativ	323	10,3 (5,23-20,12)	231	2,3 (1,37-3,81)	43	1
positiv	10	1	21	1	66	27,4 (16,18-46,49)

- Verteilung der relativen ERBB2-Expression in der Kohorte

- Mäßige Korrelation im unteren Bereich (Abb. 5A)
- Gute Korrelation im oberen Bereich (Abb. 5B)

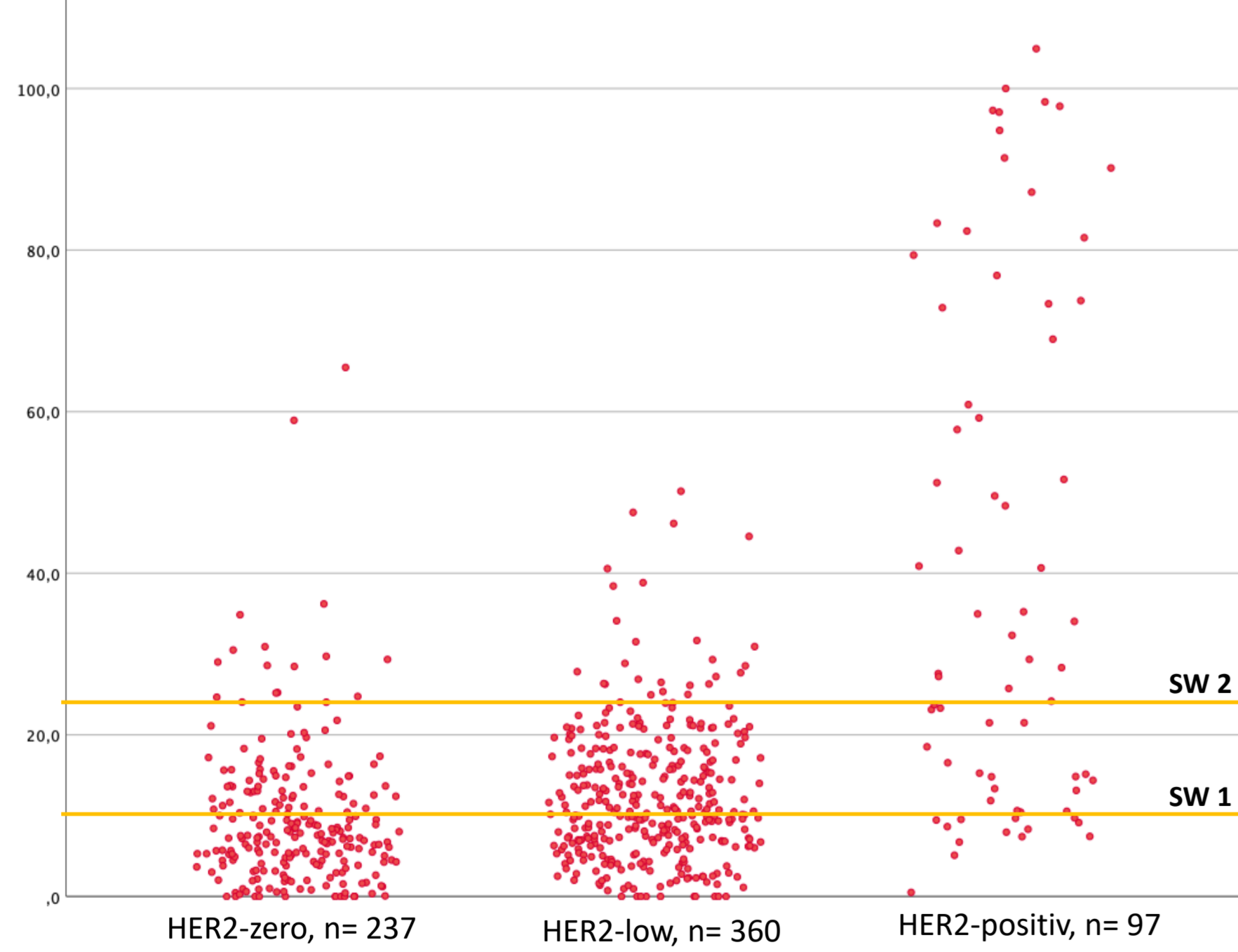


Abb. 6: Korrelation der ERBB2-RNA-Expression und der histopathologischen HER2-Gruppierung

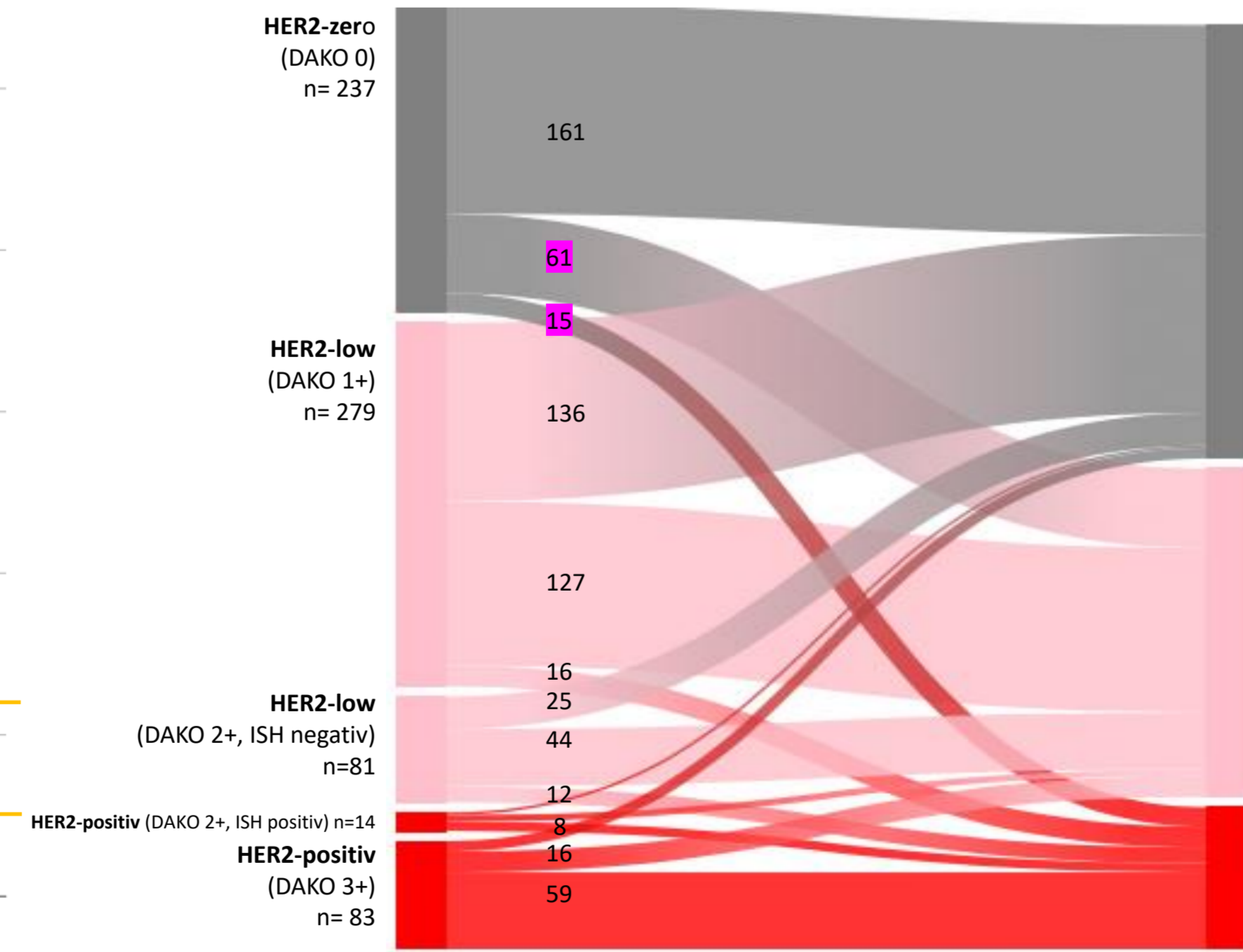


Abb. 7: Sankey-Diagramm der HER2- und ERBB2-Gruppen

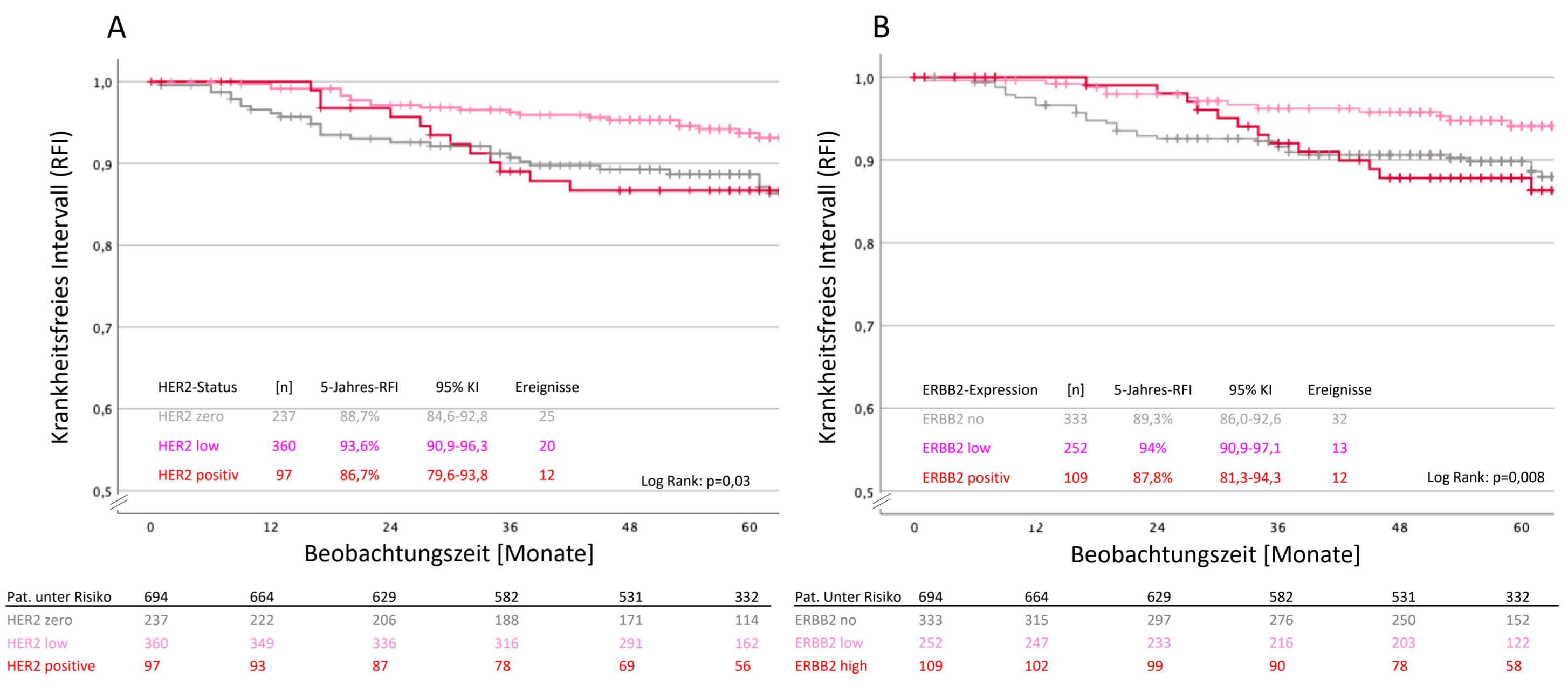


Abb. 8: Überlebenszeitanalysen mit Endpunkt krankheitsfreies Überleben (recurrence free intervall, RFI). A: HER2-Gruppierung, B: ERBB2-Gruppierung

- Proben mit ERBB2-low-Expression sind viermal häufiger mit einem positivem Hormonrezeptorstatus assoziiert.
- 32% der HER2-zero Proben (n=237) konnten mittels RNA-Expression der ERBB2-low (n=61) bzw. der ERBB2-high-Gruppe (n=15) zugeordnet werden.
- Patientinnen mit einem ERBB2-low-Tumor zeigten nach fünf Jahren weniger Ereignisse (94%, 95% KI 90,9 - 97,1) als die mit einem ERBB2-no-Tumor (89%, 95% KI 86,0 - 92,6).
- Mittels RNA-Analysen kann der Anteil an Tumoren, die auf eine anti-HER2-Therapie ansprechen würden, um 11 % vergrößert werden.