

Clinical significance of quantitative categorization of HER2 fluorescent in situ hybridization results in invasive breast cancer patients treated with HER2-targeted agents

Mohamed Alhamar¹, Bassam Alkamachi¹, Harshita Mehrotra¹, Jessica Sanchez¹, Haythem Ali², Daniel Schultz¹, Dhananjay A. Chitale^{1,3}

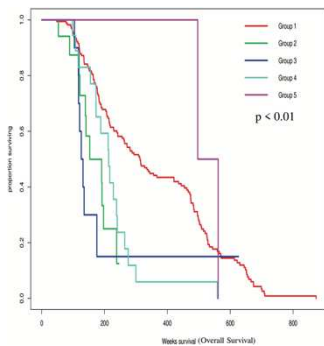
1. Department of Pathology and Laboratory Medicine, Henry Ford Health System, Detroit, USA
2. Department of Hematology and Medical Oncology, Henry Ford Health System, Detroit, USA
3. Department of Pathology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, USA

Modeen Pahology, 2021, Jan 21. doi.prg/10.1-38/s41379-020-00728-z

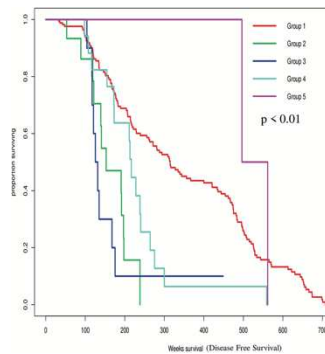
要旨

浸潤性乳癌における HER2 標的薬物に対する反応は症例により様々であるが、HER2 遺伝子の状態は強力な予測因子とされている。我々の目的は ASCO-CAP のガイドラインに則り FISH により決定される HER2 のグループ分けの分布と予後を決定することである。HER2 FISH が equivocal ないしは陽性であり、HER2 標的薬物治療を施された 226 例の浸潤性乳癌について検討を加えた。ASCO-CAP ガイドラインで定められている Group 1 症例をさらに 3 つのグループ (1) low amplified (HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 -2.99, mean HER2/cell 4.0-5.9), (2) amplified (≥ 2.0 -2.99, mean ≥ 6), (3) excessive amplification (≥ 3.0 , mean ≥ 4.0) に亜分類し、再発、転移、異時性多発、disease-specific survival (DSS), overall survival (OS) について検討を加えた。多変量解析では HER2 高増幅は OS に関連していることが確認された。HER2 FISH の状態は DFS および転移に有意に関連していたが、再発および異時性多発とは関連がみられなかった。Tumor type および HER2 ISH 群は OS および DFS を規定する独立した因子であることが明らかとなった。Group 1 の亜分類は OS および DFS と有意に関連しており、高度な HER2 増幅は median survival の延長と関連していた。Cox 回帰モデルは高度な増幅を示す群は低増幅群と比較し、OS および DFS に関して予後が良好であることが示された。HER2 高増幅群では有意に OS および DFS が延長していることが確認され、HER2 標的治療の効果が期待されることが示され、治療効果の推測のためには HER2 FISH による亜分類が推奨される。

ASCO-CAP Group	Definition	Example of HER2 FISH	Number of cases
1	HER2/CEP17 ratio ≥ 2 + HER2 signal ≥ 4 per cell		176 (78%)
2	HER2/CEP17 ratio ≥ 2 + HER2 signal < 4 per cell		17 (7.5%)
3	HER2/CEP17 ratio < 2 + HER2 signal ≥ 6 per cell		11 (5%)
4	HER2/CEP17 ratio < 2 + HER2 signal ≥ 4 - < 6 per cell		19 (8.5%)
5	HER2/CEP17 ratio < 2 + HER2 signal < 4 per cell		3 (1%)
Total			226




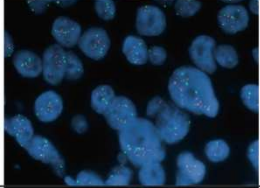
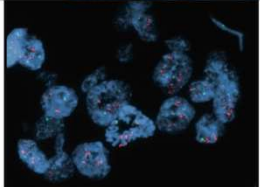
2018 ASCO-CAP HER2 FISH Group	Cox Model for Overall Survival
Group 1 (n=176)	Reference
Group 2 (n=17)	HR =3.06, 95% CI 1.61-5.8; p<0.001
Group 3 (n=11)	HR =2.42, 95% CI 1.18-5.0; p=0.016
Group 4 (n=19)	HR =2.15, 95% CI 1.28-3.6; p=0.004
Group 5 (n=3)	HR =0.52, 95% CI 0.13-2.1; p=0.358

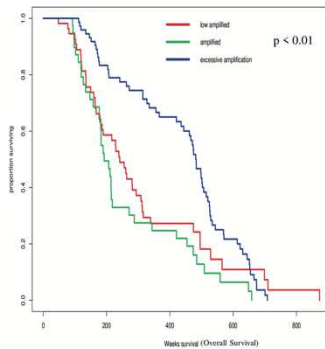


2018 ASCO-CAP HER2 FISH Group	Cox Model for Disease Free Survival
Group 1 (n=176)	Reference
Group 2 (n=17)	HR =3.70, 95% CI 1.98-6.9; p<0.001
Group 3 (n=11)	HR =3.95, 95% CI 1.97-7.9; p<0.001
Group 4 (n=19)	HR =2.08, 95% CI 1.22-3.5; p=0.007
Group 5 (n=3)	HR =0.63, 95% CI 0.15-2.5; p=0.512

Figure: 上段: ASCO-CAP ガイドラインによる HER2-FISH の分類. HER2/CEP17 ratio および細胞あたりの HER2 シグナル数により分類されている。Group 1 および 5 が classical group とされている。グループによる臨床病理学的事項に差異は認められない。

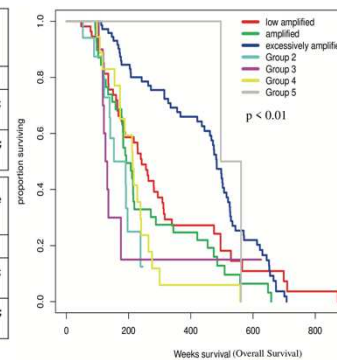
グループごとの OS (下段左)、DFS (下段右) : Group 1 と比較して、Group 2, 3, 4 は有意に OS および DFS が不良である。

Group 1 subcategories	Definition	Example of HER2 FISH	Number of cases
Low amplified	HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 -2.99, mean HER2/cell 4.0-5.9		57 (32%)
Amplified	HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 -2.99, mean HER2/cell ≥ 6		44 (25%)
Excessive amplification	HER2/CEP17 ratio ≥ 3.0 , mean HER2/cell ≥ 4.0		75 (43%)
Total			176



Group 1 subcategories	Cox Model for Overall Survival
Low amplified (n=57)	Reference
Amplified (n=44)	HR =1.42, 95% CI 0.91-2.22; p=0.123
Excessive amplification (n=75)	HR =0.63, 95% CI 0.42-0.93; p=0.019

Group 1 subcategories	Cox Model for Disease Free Survival
Low amplified (n=57)	Reference
Amplified (n=44)	HR =1.15, 95% CI 0.73-1.83; p=0.547
Excessive amplification (n=75)	HR =0.55, 95% CI 0.37-0.83; p=0.004



Group 1 subcategories and 2018 ASCO-CAP HER2 ISH Group	Cox Model for Overall Survival	Cox Model for Disease Free Survival
Group 1- Low amplified (n=57)	Reference	Reference
Group 1- Amplified (n=44)	HR =1.44, 95% CI 0.92-2.26; p=0.107	HR =1.17, 95% CI 0.73-1.85; p=0.518
Group 1- Excessive amplification (n=75)	HR =0.62, 95% CI 0.42-0.92; p=0.018	HR =0.54, 95% CI 0.36-0.81; p=0.003
Group 2 (n=17)	HR =2.73, 95% CI 1.38-5.41; p=0.004	HR =2.96, 95% CI 1.51-5.78; p=0.001
Group 3 (n=11)	HR =2.06, 95% CI 0.96-4.43; p=0.064	HR =3.11, 95% CI 1.49-6.50; p=0.003
Group 4 (n=19)	HR =1.88, 95% CI 1.06-3.32; p=0.031	HR =1.61, 95% CI 0.90-2.90; p=0.109
Group 5 (n=3)	HR =0.44, 95% CI 0.11-1.81; p=0.252	HR =0.46, 95% CI 0.11-1.91; p=0.285

Figure: 上段: Group 1 における亜分類. Low amplified, Amplified および Excessive amplified に亜分類される。

下段左: 亜分類による OS の比較. Excessive amplified 群が low amplified 群に比較して有意に OS が良好である。

下段右: 亜分類および Group 分類における OS および DFS の比較. Low amplified 群と比較して、Excessive amplified 群が有意に良好である。

考察: 今回行われた Group 1 における亜分類では、Excessive amplified を示す群が他の群と比較して、OS および DFS が有意に延長しており、薬物の感受性、予後予測因子として有用であることが示唆された。

今回の検討では Excessive amplified を示した群のうち、IHC で HER2 score 3 を示した症例は 30%のみであり、70%は score 2 であった。また、細胞あたりのシグナル数が多い症例においても IHC score 3 の症例が必ずしも多いとはいえず、FISH の結果と IHC の結果には相関が認められなかった。

HER2 薬物治療による感受性、効果を正確に把握するためには FISH による検討が必要である。