Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

# NEUES ÜBER DIE TUMORZELLE-WISSEN WIR MEHR?

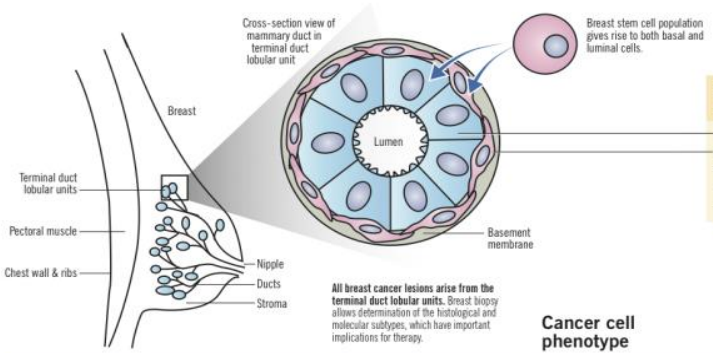
Dr. Ivonne Nel

Forschungslabor der
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Klinikdirektorin: Prof. Dr. B. Aktas

# Hintergrund

## Breast cancer pathogenesis and histologic vs. molecular subtypes

Eric Wong and Jenna Rebelo



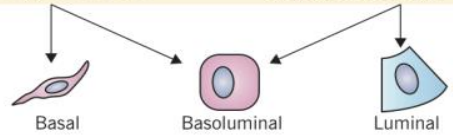

**All breast cancer lesions arise from the terminal duct lobular units.** Breast biopsy allows determination of the histological and molecular subtypes, which have important implications for therapy.

**Normal breast stem cells or progenitor cells transform into breast cancer cells. The cancer cells are similar in phenotype to the normal basal and luminal cells of the ductal structure.**

**Basal or myoepithelial cells**
- Contractile cells for milk ejection
- *Estrogen receptor –*
- Progesterone receptor –

**Luminal or epithelial cells**
- Respond to hormonal stimulation for milk production
- *Estrogen receptor +*
- Progesterone receptor +/–

**Cancer cell phenotype**




| Histological subtypes | Ductal | Lobular |
|---|---|---|
| Preinvasive cancer<br>25%<br>Cells limited to basement membrane | Ductal carcinoma in situ (DCIS)<br>80%<br>May spread through ducts and distort duct architecture<br>1% progress to invasive cancer per year<br>Usually unilateral | Lobular carcinoma in situ (LCIS)<br>20%<br>Does not distort duct architecture<br>Same genetic abnormality as ILC – E-cahderin loss<br>1% progress per year<br>Can be bilateral |
| Invasive cancer<br>75%<br>Extension beyond the basement membrane | Invasive ductal carcinoma (IDC)<br>79%<br>Usually from DCIS precursor<br>Cause fibrous response, producing a palpable mass on examination<br>Metastasis through lymphatics and blood | Invasive lobular carcinoma (ILC)<br>10%<br>Usually from LCIS precursor<br>Minimal fibrous response, presents less often with palpable mass<br>Metastasis through abdominal viscera to GI, ovaries, uterus<br>Almost always ER+ |

Curr Treat Options Oncol. 2000 Aug;1(3):199-209.
Clin Transl Oncol. 2008 Dec;10(12):777-85.
Nat Clin Pract Oncol. 2007 Sep;4(9):516-25.
Robbins 8E

| Molecular subtypes | Triple negative<br>ER–, PR–, HER2– | HER2+ | Luminal B | Luminal A |
|---|---|---|---|---|
| % of breast cancers | 15-20% | 10-15% | 20% | 40% |
| Receptor expression | | HER2 | | ER+/PR+ |
| Histologic grade<br>Level of cell differentiation | High (grade III) | | | Low (grade I) |
| Prognosis<br>Correlates to histologic grade | Poor | | | Good |
| Response to medical therapy | Chemotherapy | Trastuzumab | | Endocrine |

Triple negative tumours respond best to chemotherapy, similar to other aggressive cancers.

Luminal A tumours respond best to endocrine therapy, e.g. antiestrogen or aromatase inhibitor.

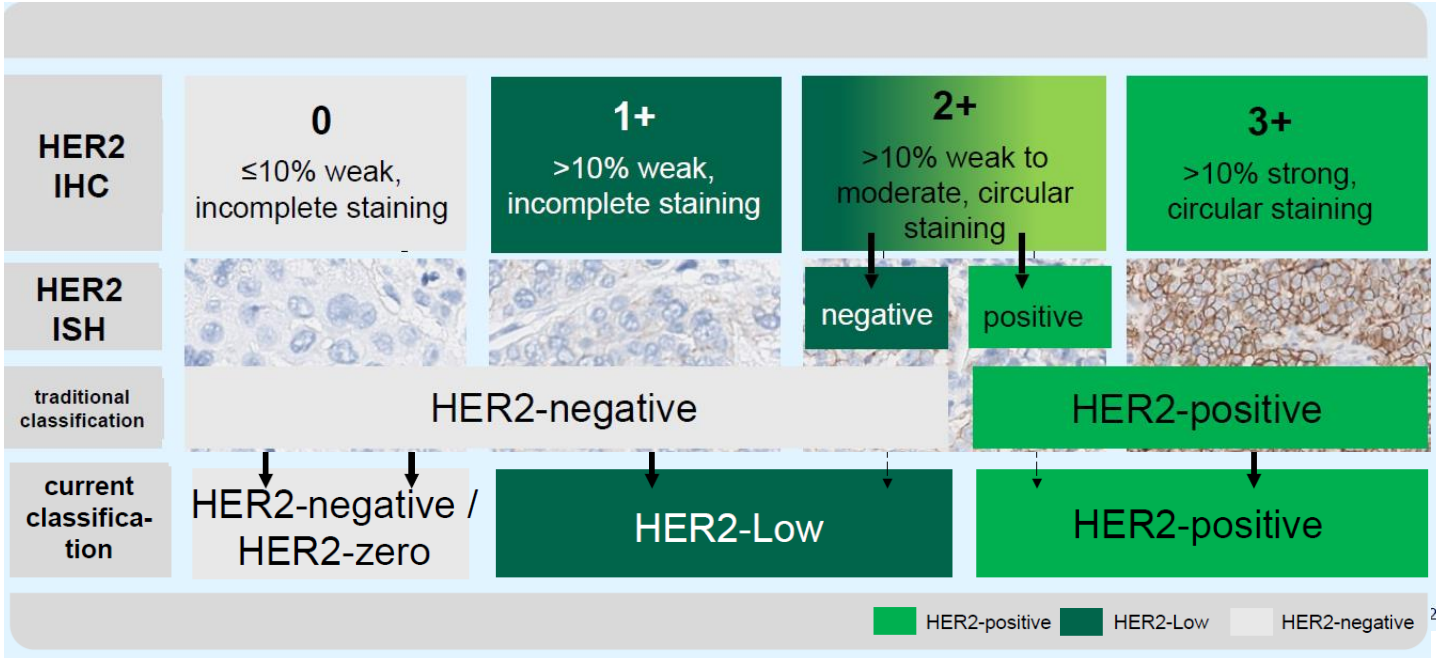
Proliferation

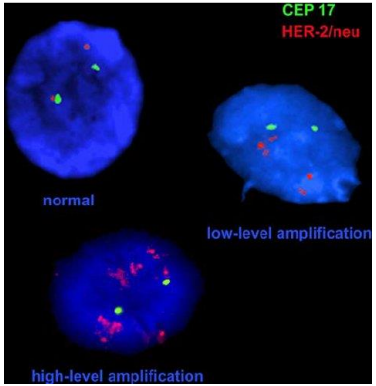
Neoadjuv.-system.
Lokal-OP/Radio

Nach Goldhirsch A. et al., St. Gallen 2011, Ann Onc 2011

# HER2 low

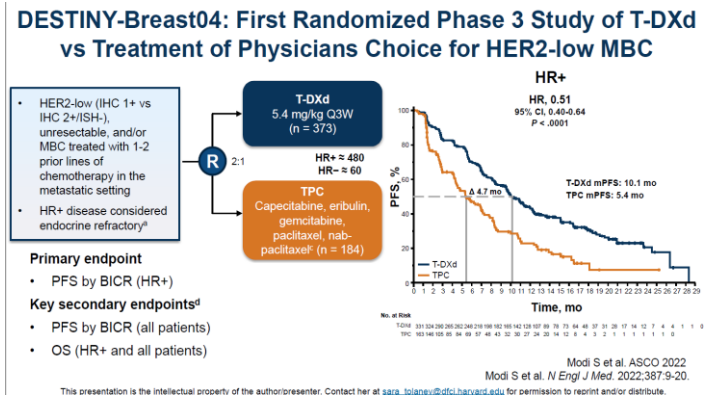
Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

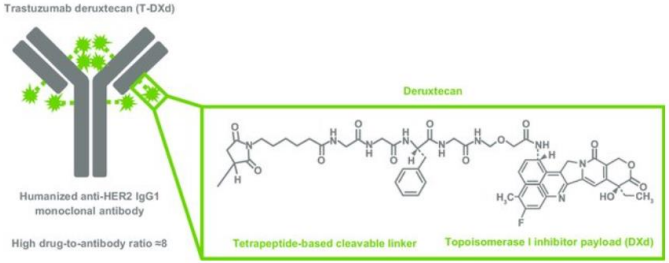



???

# HER2 low – ein neuer Subtyp?




| | Giuseppe Curigliano, MD PhD<br>**PRO**<br>Università degli Studi di Milano | Sara M. Tolaney<br>**CONTRA**<br>Dana-Farber Cancer Institute |
|---|---|---|
| **Klinisch-pathologische Eigenschaften** | weniger Grade 3, niedrigere Proliferation | weniger Grade 3, niedrigere Proliferation<br>mehr HR+, ER expression nicht HER2 low Status |
| **Prognose** | besseres Überleben (OS;PFS), insb. HR+, bei non pCR<br><br>bei ILC: schlechteres DFS vergl. Zu HER2 neg. | nur marginale Unterschiede bzgl. Überleben, HR Status entscheidend<br><br>HER2 low vs. HER20: OS ähnlich; weniger pCR |
| **Therapie** | spezielle Therapie-Optionen<br><br>DESTINY-Breast 04 | Wirkung T-DXd nach HR Status: kein Unterschied ORR, PFS,OS |
| **Eigene Tumorbiolgie** | weniger TP53 Mutationen<br><br>bei TNBC erhöhte AR Expression<br>Wechsel zw. ER und HER2 Signaling möglich, somit Anpassung an Therapie-induzierten Stress (Resistenzen) | Unterscheidung Subtypen durch HR Expression getrieben<br><br>HER2 low durch HR Status (Anstieg mit ER)<br><br>geringere Proliferation in HR+; keine genetischen Unterscheide: ähnlich HR+ od. TNBC<br><br>instabil: Primarius vs. Metastase. |
| **Fazit** | HER2 low als **klinische**, aber nicht biologische, Entität | HER2 low als **Biomarker** für HER2 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugate |
| **Ausblick** | Klinische Studien; T-DX in mBC mit HER2 0: "ultra low" | **Ultra Low, nicht negativ**! Sensitive Methoden für höhere Übereinstimmung |

# HER2 low – Änderung des Rezeptor-Status

Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

Dana-Farber Cancer Institute

## Dynamics of HER2-low expression in triple-negative breast cancer

Ana C. Garrido-Castro[1,2,3], Lan D. Ngo[1], E. Thomas Richardson[1,3,4], Jorge Gomez Tejeda Zanudo[2], John Navarro[2], Allison Frangieh[1], Ayesha Mohammed-Abreu[1], Melissa Hughes[1], Paolo Tarantino[1], Elizabeth A. Mittendorf[1,3,4], Sara M. Tolaney[1,3], Tari A. King[1,3,4], Eric P. Winer[5], Nancy U. Lin[1,3], Nikhil Wagle[1,2,3]

[1]Breast Oncology Program, Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center, Boston, MA; [2]Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA; [3]Harvard Medical School, Boston, MA; [4]Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; [5]Yale Cancer Center, New Haven, CT.

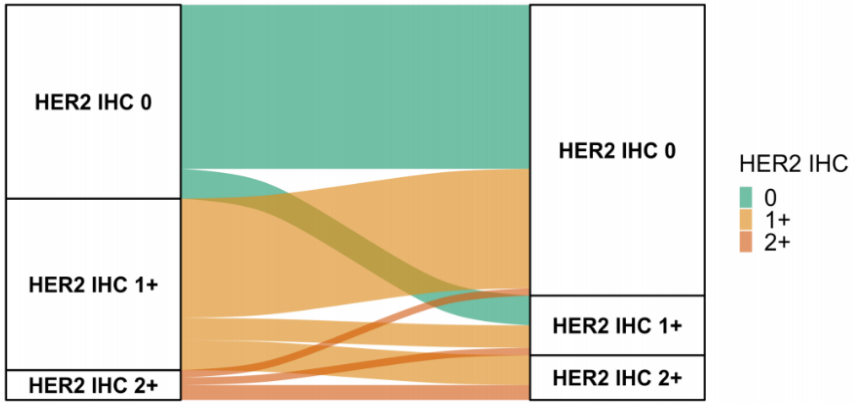
TNBC: definiert als
ER/PR <10 %; HER2 IHC 0 oder low

**110 Patienten**:

| | |
|---|---|
| eTNBC stage I-III, OP, | n=20 |
| eTNBC mit NACT; | n=79 |
| De novo stage IV mTNBC; | n=11 |

HER2 IHC bei
Diagnose (DX),
RD (post-NACT),
Relapse (M)

**Figure 1. HER2 IHC from primary (DX) to metastatic (M) tumors (ALL groups).**




n=53
Diskordanz:
**49.1 %**

HER20 -> low bei 15.4% (4/26) Zugewinn
HER2 low -> 0 bei 63% (17/27) Verlust

# STIC Trial

*FC Bidard*

institut Curie

Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

## CTC-basierte Wahl der Erstlinien-Therapie bei HR+ HER- mBC

Therapieoption zwischen **CT vs. ET** :

ET bevorzugt (wenig Nebenwirkungen)
CT bei ungünstiger Prognose
-> Heterogene Entscheidungen

**CTC** Zahl (CellSearch®)

Standardisierter Liquid Biopsy Biomarker (FDA)

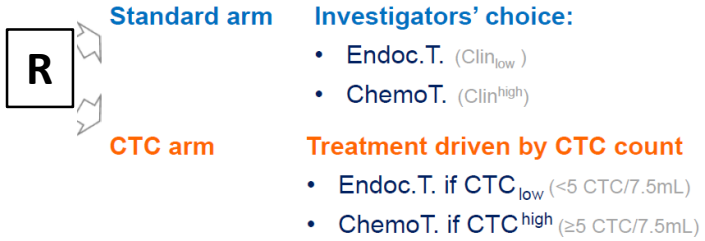
≥5 CTC/7.5ml Faktor für ungünstige Prognose
in jeder Therapie Linie (LoE I); schlechtes Überleben.

**STIC CTC Konzept**:
CTC Status als Hilfe zur Therapie-Entscheidung (ET vs CT) in HR+ HER2- mBC

Einschlusskriterien:
Pre/post menopausale Frauen
HR+ (>10%) HER2- mBC

VOR Randomisierung:

- Wahl des Prüfers:
  **ET „Clin $_{low}$“** od. **CT „Clin $^{high}$“**
- CTC Zahl (CellSearch®)

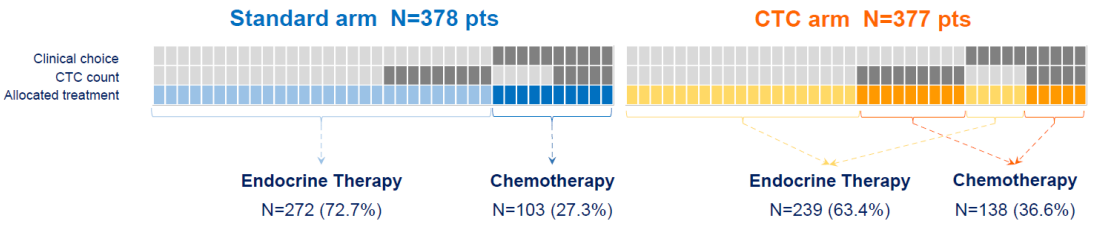


**n=755** Patienten
Feb. 2012 – Juli 2016; 17 Zentren in Frankreich

Primärer Endpunkt: PFS
Nicht unterlegen (15,5 vs. 13,9 Monate CTC vs. Klin.)
(*Bidard F.C. et al JAMA Oncol 2021*)

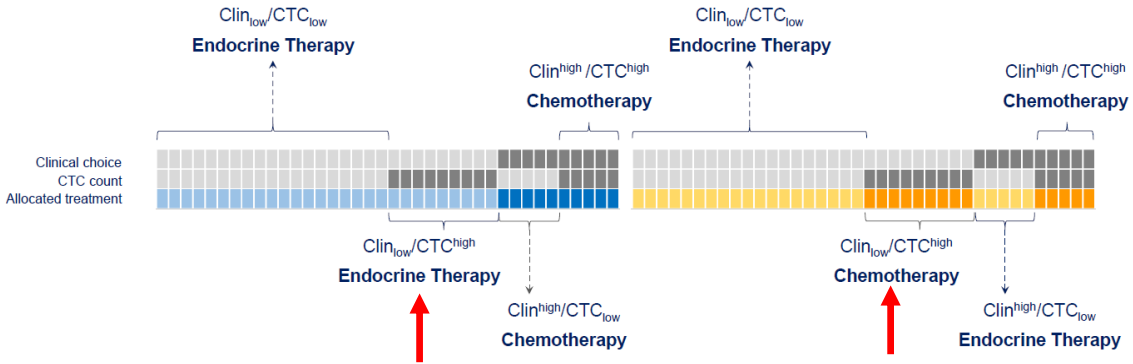
Finale Analyse:
**Follow up** bis 2021; Median 57 Monate
n= 664 PFS events (87,9%)
OS: n= 382 events (50,6%)
Subgruppen-Analyse PFS & OS

**ET**: AI oder Fulvestrant
CDK4/6i waren noch nicht zugelassen;
bei 42,2% in ≥2. Linie (beide Arme)
**CT**: Paclitaxel od. Capecitabin




Δ= +9.7%

**60% Konkordanz** zw. Klin. vs. CTC; gleiche Behandlung

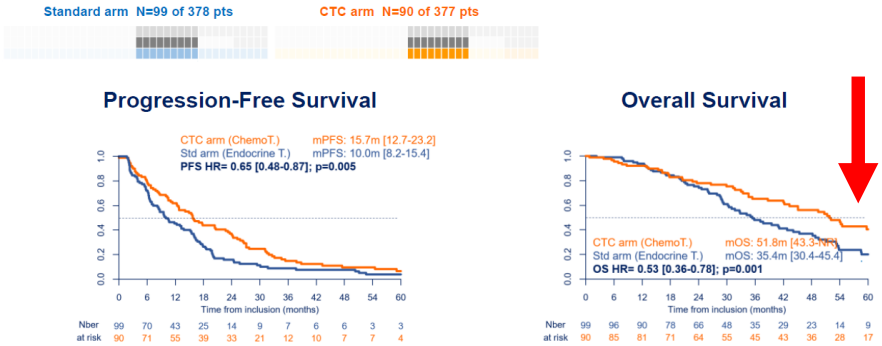



**40% Diskordanz** zw. Klin. vs. CTC, unterschiedliche Behandlung

# STIC- Outcome

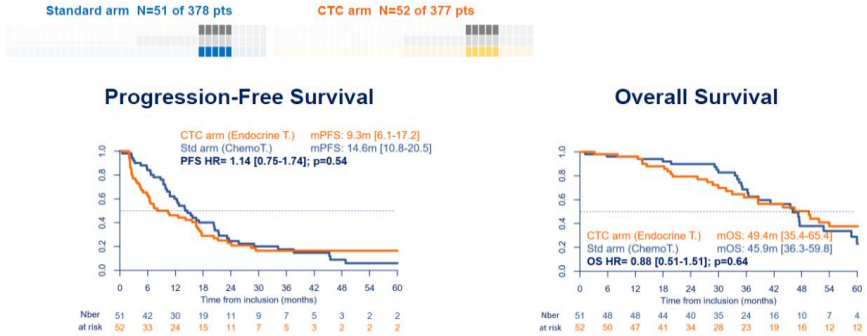
Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

## Pre-specified subgroup analysis: $Clin_{low}/CTC^{high}$ (25.0% of patients)




Statistisch signifikanter Überlebensvorteil im CTC Arm (16 Monate)

## Pre-specified subgroup analysis: $Clin^{high}/CTC_{low}$ (13.6% of patients)




Kein Vorteil der CT

# STIC Schlussfolgerung

Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

Erste prospektive Studie mit **hoher Evidenz** für klinischen Nutzen der CTC Detektion in HR+ HER2-mBC
Prim. Endpunkt erreicht: **PFS** nicht schlechter.
Langzeit Follow-Up:

| $Clin_{low}/CTC^{high}$ patients (25.0%) | $Clin^{high}/CTC_{low}$ patients (13.6%) |
|---|---|
| **Major OS benefit with chemotherapy** | Chemotherapy not beneficial |
| ΔmOS = 16 months | **Endocrine Therapy remains standard of care** |

<u>Limitationen</u>:
1.Linie ohne CDK4/6i

- Dilemma zw. ET und CT auch bei Patienten mit CDK4/6i als adjuvante od. 1.Linien-Therapie
- Keine Phenotypisierung der CTCs (ER; HER2, etc)
- Keine serielle CTC Bestimmung; nur vor Randomisierung

- **CTC Bestimmung VOR der Therapie als standardisierter Biomarker**, um Patienten mit aggressiven Tumoren zu selektieren

# Zusammenfassung

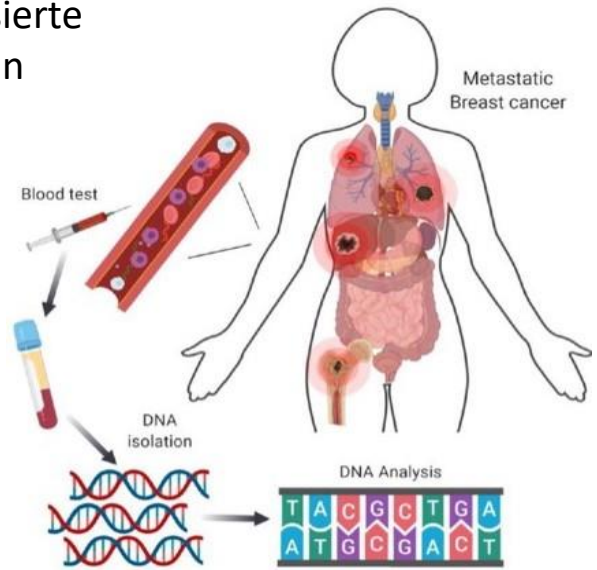
Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

## HER2 low:

Klinische Entität bzw. Biomarker; standardisierte sensitive Methoden notwendig

## DTCs:

Dormanz durch ECM induzierbar (COL III)




## CTCs:

STIC Trial,
Benefit bei $Clin_{Low}$/CTC $^{high}$
mit CT
aber nicht bei Clin $^{high}$/$CTC_{Low}$

## ctDNA:

NGS bei mBC; für early BC
Tests nicht sensitiv genug,
Pipeline: Fragmentomics

Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

# Vielen Dank!

# Anhang

Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

# Dormanz und ECM

Icahn School of Medicine at Mount Sinai

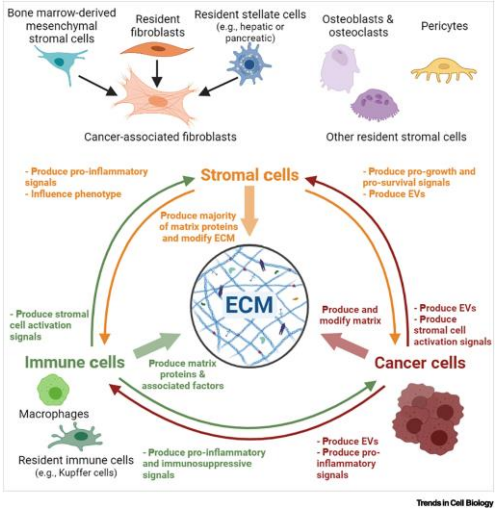
Universitätsklinikum Leipzig
Medizin ist unsere Berufung.

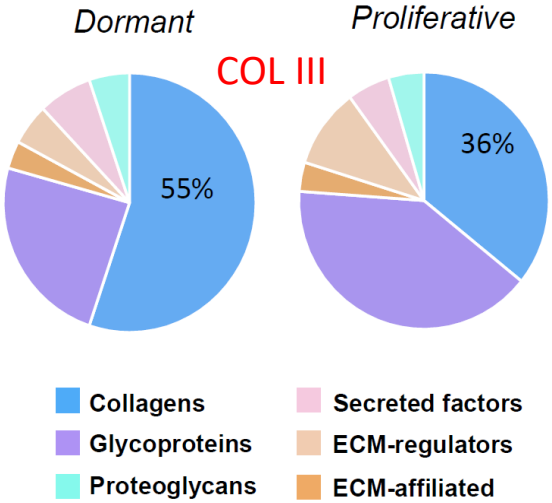
J. Javier Bravo-Cordero, PhD, Associate Professor

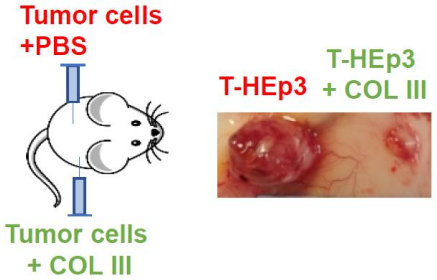
Dormanz, Extrazelluläre Matrix (Tumorzellen und Stroma) – osteogene Nische

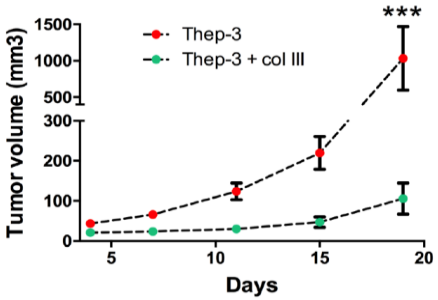
Wie bleiben DTCs dormant? Können Tumorzellen ihre ECM regulieren?

Matrisom



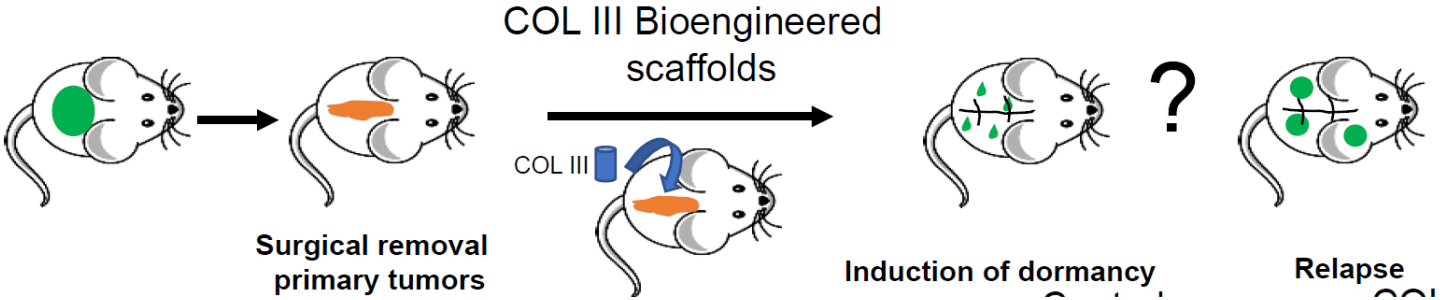



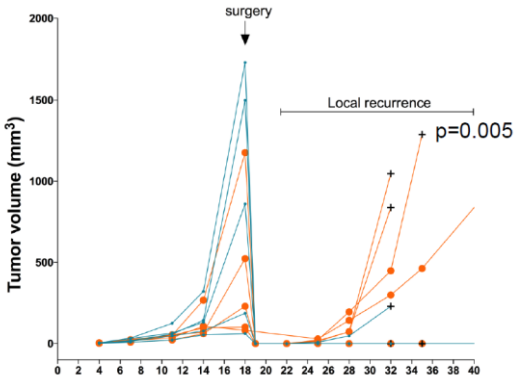



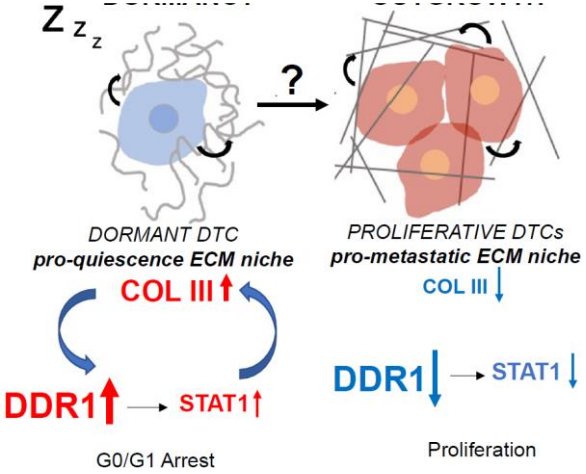
# COL III und Dormanz

Kann COL III in Tumorzellen Dormanz programmieren?




| recurrence at 40 days | % |
|---|---|
| empty sponge | 80 |
| Col III sponge | 20 |




Di Martino et al., ***Nature Cancer*** (2021)