

Mediatelly

Določanje statusa HER2 in novosti v zdravljenju tumorjev z nizko izraženostjo HER2 – Pogled patologa

Doc. dr. Gorana Gašljević, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Rutinsko določanje statusa HER2

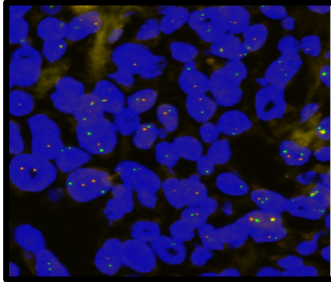
- Ob primarni diagnostiki
 - Na igelni biopsiji v primeru karcinomov >2cm ali z že prisotnimi zasevki
 - Na ekscizijski biopsiji za manjše karcinome
- Ob ponovitvah
 - Ponavadi na igelnih biopsijah (IHK/FISH) ali citospinih (FISH)
- Po neoadjuvantnem zdravljenju (IHK/FISH)

Določanje statusa HER2

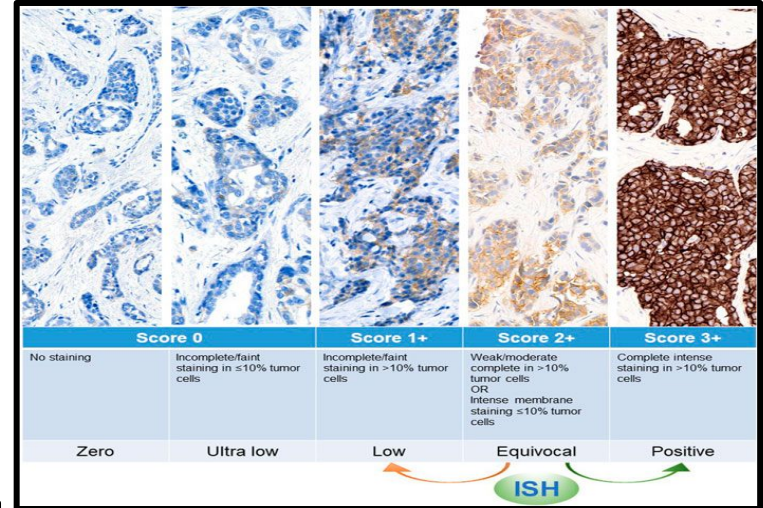
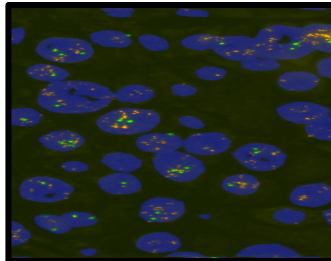
Na OIL: Ventana 4B5 in PathVision DNA kit

- Imunohistokemično in z eno od in situ hibridizacijskih metod
- IHK ASCO/CAP smernice 2018 (2023)

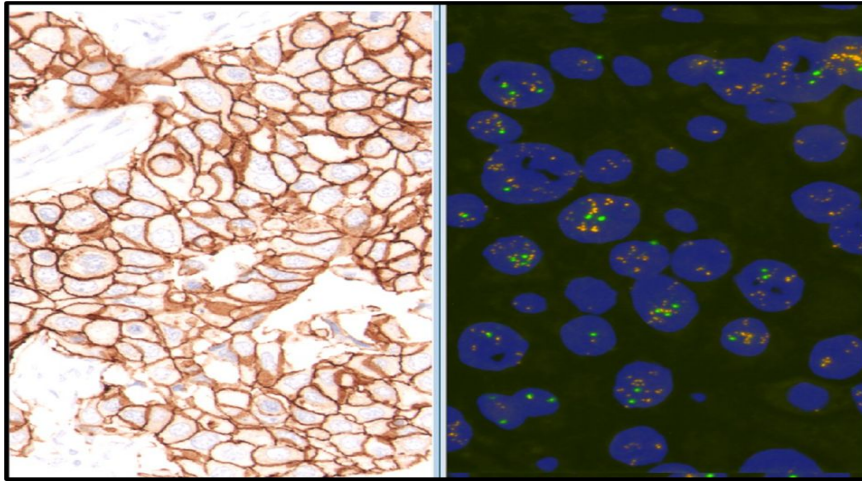
- IHK 0
- IHK 1+
- IHK 2+
- IHK 3+



- ISH
 - Neamplificiran
 - Amplificiran

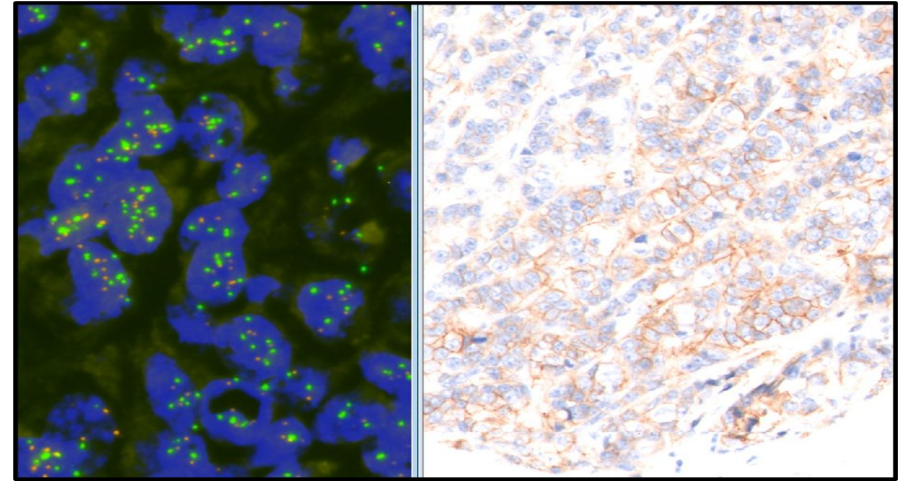


Klasična podelitev glede na status HER2: dvotirna



HER2 pozitivni karcinomi: cca 15 %

- IHK 3+
- IHK 2+ in amplificiran HER2

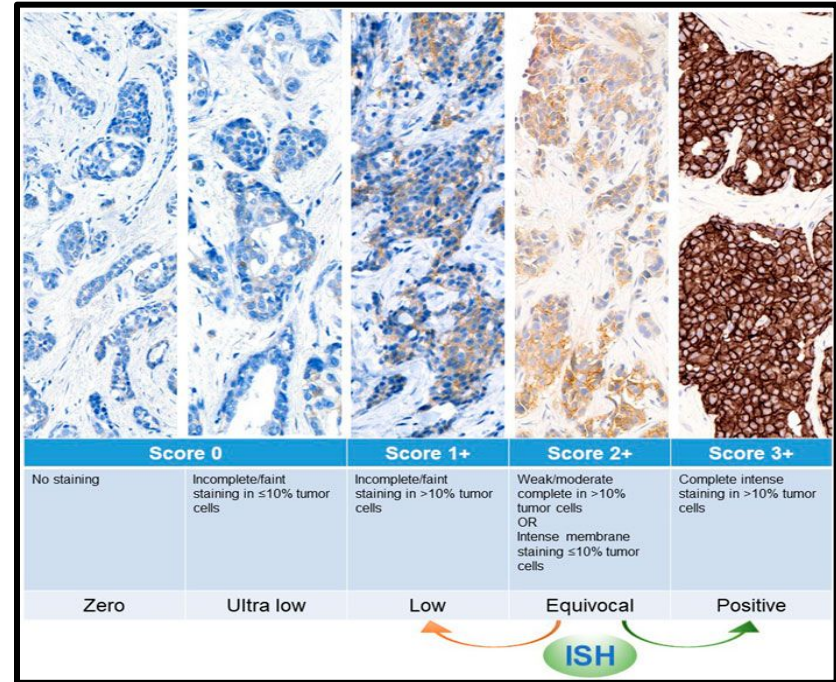


HER2 negativni karcinomi: cca 85 %

- IHK 0
- IHK 1+
- IHK 2+ brez amplifikacije

HER2 “Low” in “Ultralow” karcinomi dojk

- Nov koncept, ki se je uveljavil z rezultati raziskave DESTINY-Breast04
- Približno 50 % vseh karcinomov dojke
- HER2 „low“: karcinomi dojke z IHK 1+ in IHK2+/ brez amplifikacije
- HER2 „ultralow“: karcinomi dojke z IHK >0 in <1



Izzivi

- HER2 je na tumorskih celicah: 10^3 do $> 10^6$ molekul/celico
- IHK in ISH:
 - prepoznavanje HER2+ karcinomov dojke, ki naj bi odgovorili na tarčno zdravljenje z blokatorji HER2
 - niso kalibrirani za HER2 „low/ultralow“ karcinome

Cilji in možnosti

- Zelo malo testov lahko pokrije tako velik razpon izražanja (tretja potenca)
- Razvoj testov, ki omogočajo bolj občutljivo (kvantitativno) in bolj reproducibilno HER2 testiranje
- Testiranje z visoko prediktivno vrednostjo
- Metode, ki zahtevajo klinično verifikacijo in finančno oceno:
 - Digitalna analiza že uveljavljenih IHK testiranj
 - HERmark® Breast Cancer Assay
 - Imunofluorescenčna avtomatizirana kvantitativna analiza
 - Kvantitativna IHK
 - HER2 mRNA ekspresija
 - RPPA tehnologija („reverse phase protein assay“) ...

*Moutafi et al: Lab Invest 2022
Harigopal et al: Am J Pathol 2010
Yardley et al: Breast Canc Res 2015
Jensen et al: Mod Pathol 2017
Larson et al: Path Res Int 2010
Petricoin et al: Cancer Res 2023*

Možnosti za izboljšave v trenutni situaciji

- Prednost IHK: poceni metoda, ki je že uveljavljena
- Vse dosedanje klinične raziskave z IHK Ventana 4B5

- Izobraževanje onkologov in patologov o kategorijah HER2 Low/Ultralow
- „Deep-learning“ digitalna analiza HER2
- Raziskave o spreminjanju statusa HER2 v poteku bolezni
- Raziskave o vplivu preanalitičnih faktorjev na stopnjo ekspresije HER2
- Klinične raziskave z uporabo različnih HER2 testov (Ventana 5B vs Herceptest...)
- Določanje ekspresije mRNA HER2
- Ozaveščanje patologov o pomembnosti vpliva preanalitičnih faktorjev kot tudi natančni interpretaciji in sodelovanje z ekspertnimi paneli

Bardia et al: Targ Oncol 2023

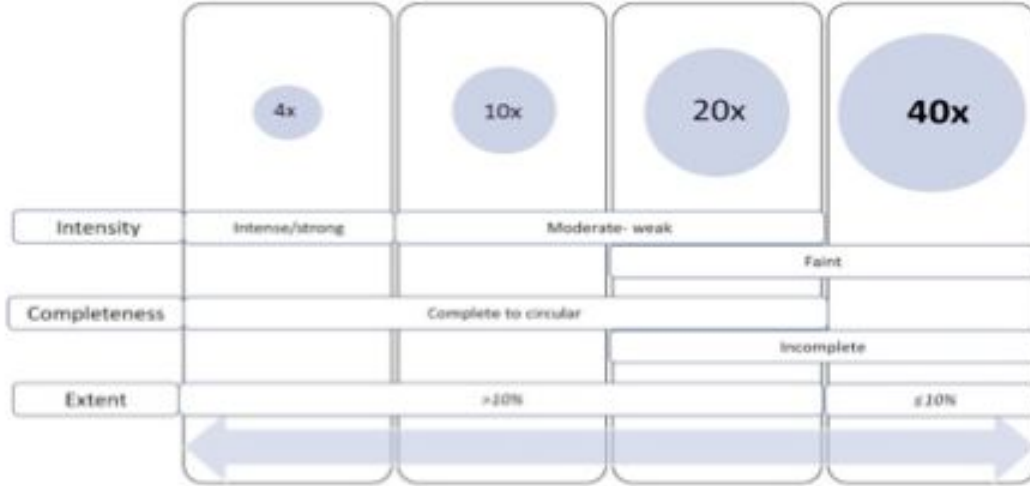
Baez Navarro et al: Eur J Canc 2022

Sajjadi et al: Front Mol Biosc 2023

Problemi z uveljavljenimi metodami določanja statusa HER2

- Preanalitični faktorji
 - Topla in hladna ishemija
 - Fiksacija
 - Vrsta testa (Ventana 4B5 vs Herceptest)
 - Temperatura, vlaga, ...
- Analitični faktorji
 - Semikvantitativno določanje: kategoriji 0 vs 1 nista bili klinično pomembni
 - „Interobserver variability“
 - Heterogena HER2 ekspresija oz. amplifikacija
- Najnižja ekspresija oz. razpon ekspresije HER2, ki definira HER2 low/ultralow?
- Spreminjanje definicije HER2 0 : smernice ASCO2007 ≠ ASCO2018?

Practical approach to scoring HER2 immunohistochemistry in breast cancer in the wake of updated guidelines



Mediatelly

**Določanje statusa HER2 in novosti v zdravljenju
tumorjev z nizko izraženostjo HER2 –
Pogled patologa**

Avtorica: Gorana Gašljević

Producentka: Lucija B. Petavs, Mediatelly