

Imunohistochemické stanovení HER2 proteinu u karcinomů prsu – aktuální stav

Pavel Fabian

Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

SOUHRN

Dosavadní hodnocení HER2 imunohistochemie doznává v současné době změny, vyvolané výsledky nedávných klinických studií, zejména DESTINY Breast 04 a 06, a totiž že jakákoliv detekovatelná imunohistochemická pozitivita HER2 proteinu na nádorových buňkách je prediktorem léčebné odpovědi na nový konjugát protilátky s chemoterapeutikem – trastuzumab deruxtecan. Tyto studie použily pro rozlišení podskupin uvnitř původní kategorie „HER2 negativní“ nové pojmy „HER2 low“ a posléze „HER2 ultralow“, které se v klinické praxi velmi rychle vžily. Tento článek si klade za cíl vysvětlit tyto nové pojmy a představit česká a světová odborná doporučení k vyšetřování a reportování HER2 imunohistochemie ve vztahu k těmto novým kategoriím.

Klíčová slova: trastuzumab deruxtecan – HER2 imunohistochemie – HER low

Immunohistochemical assessment of HER2 protein in breast carcinomas – current status

SUMMARY

The existing HER2 immunohistochemistry testing is currently experiencing changes in its scoring caused by the recent clinical trials results, especially DESTINY Breast 04 and 06. These trials demonstrated that any detectable immunohistochemical positivity of HER2 protein on tumor cells is a predictor of response to the new antibody-drug conjugate trastuzumab deruxtecan. These studies introduced new terms “HER2 low” and later “HER2 ultralow” to distinguish subgroups within the original category “HER2 negative”, which quickly became accepted in clinical practice. This article aims to explain these new terms and present Czech and international expert recommendations for testing and reporting of HER2 immunohistochemistry in relation to these new categories.

Keywords: trastuzumab deruxtecan – HER2 immunohistochemistry – HER2 low

Cesk Patol 2025; 61(4): 189–193

Prognóza a predikce k HER2 cílené léčbě karcinomu prsu

HER2 protein byl na začátku devadesátých let minulého století hojně studovanou molekulou, bylo známo, že jeho vysoká exprese je u karcinomů prsu nositelem horší prognózy, souvisí s rezistencí k hormonální terapii a k některým chemoterapeutikům a naopak přináší zvýšenou citlivost k chemoterapii založené na antracyklinech (1-5). Brzy se ukázalo, že je také velmi významným terapeutickým cílem pro monoklonální protilátky (a později i tyrozinkinázové inhibitory) a současně prediktorem účinnosti této léčby (6,7). Dosavadní dichotomické hodnocení HER2 (negativní versus pozitivní) se vztahovalo k léčbě těmito přípravky, tedy trastuzumabem, pertuzumabem, lapatinibem a dalšími, kde prediktorem odpovědi na léčbu byla overexprese HER2 proteinu a/nebo amplifikace HER2 genu (7). Imunohistochemickou (IHC) pozitivitu (Obr.1A-D) HER2 IHC 3+ používáme jako náhradní marker pro amplifikaci (8-10). Kategorii HER2 IHC 2+ podrobujeme *in situ* hybridizaci (ISH), kategorie HER2 IHC 1+ a 0 pak jsme dosud označovali za negativní a nebyla počítována potřeba rozlišovat mezi kategoriemi 0 a 1+ (11,12). V posledních letech došlo v onkologii k rozšíření konjugátů protilátek s chemoterapeutikem (antibody – drug conjugates, ADC), kde protilátka slouží jako specifický „doručovatel“, směřující toxic-

ké chemoterapeutikum přednostně do nádorových buněk. V léčbě karcinomů prsu se uplatňují sacituzumab govitecan, trastuzumab emtansine a trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (13,14). Poslední dva jmenované využívají jako cíl protein HER2 a jako transportní protilátku trastuzumab; účinnost léčby byla nejprve potvrzena u nádorů s amplifikací genu HER2 (15,16), nicméně recentně se ukázalo, že prediktorem odpovědi na T-DXd je jakákoliv detekovatelná imunohistochemická pozitivita HER2 proteinu na nádorových buňkách. Šlo o průlomové studie DESTINY Breast 04 a DESTINY Breast 06 (DB 04/06) (17,18). Je přitom prokázáno, že nositelem protinádorové aktivity u neamplifikovaných nádorů s nízkou expresí HER2 proteinu není, tak jako u nádorů amplifikovaných, blokáda HER2 proteinu a jeho dráhy, ale právě onen cíleně transportovaný T-DXd, neboť dvojkombinace trastuzumab + pertuzumab u nich neprokázala účinnost (19,20). Studie DB 04/06 použily při hodnocení HER2 imunohistochemie téměř nezměněná dosavadní standardní kritéria (použitá definice HER2 IHC skóre 0/1+ je mírně odlišná od ASCO/CAP guidelines – u popisu slabé nesouvislé membránové positivity se vypouští „barely perceptible staining“ a ponechává pouze „faint“) (17,21) i standardní test (VENTANA anti-HER2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Roche) assay (Ventana 4B5)), ovšem pro rozlišení skupin uvnitř kategorie „negativní“ aplikovaly nová pojmenování, a to pojmy „HER2 low“ pro nádory HER2 IHC 1+ a HER2 IHC 2+/ISH negativní a posléze „HER2 ultralow“ pro nádory HER2 IHC 0 s jakoukoliv membránovou pozitivitou. Pro srovnání původních a nových kategorií viz (tab.1). Tyto pojmy se v klinické praxi velmi rychle vžily, a tak či onak pronikají i do patologie, respektive je počítována klinická potřeba, abychom v patologii tuto terminologii používali.

✉ Adresa pro korespondenci:

Pavel Fabian

Oddělení onkologické patologie

Masarykův onkologický ústav, Brno

tel.: 543133400

e-mail: pavel.fabian@mou.cz