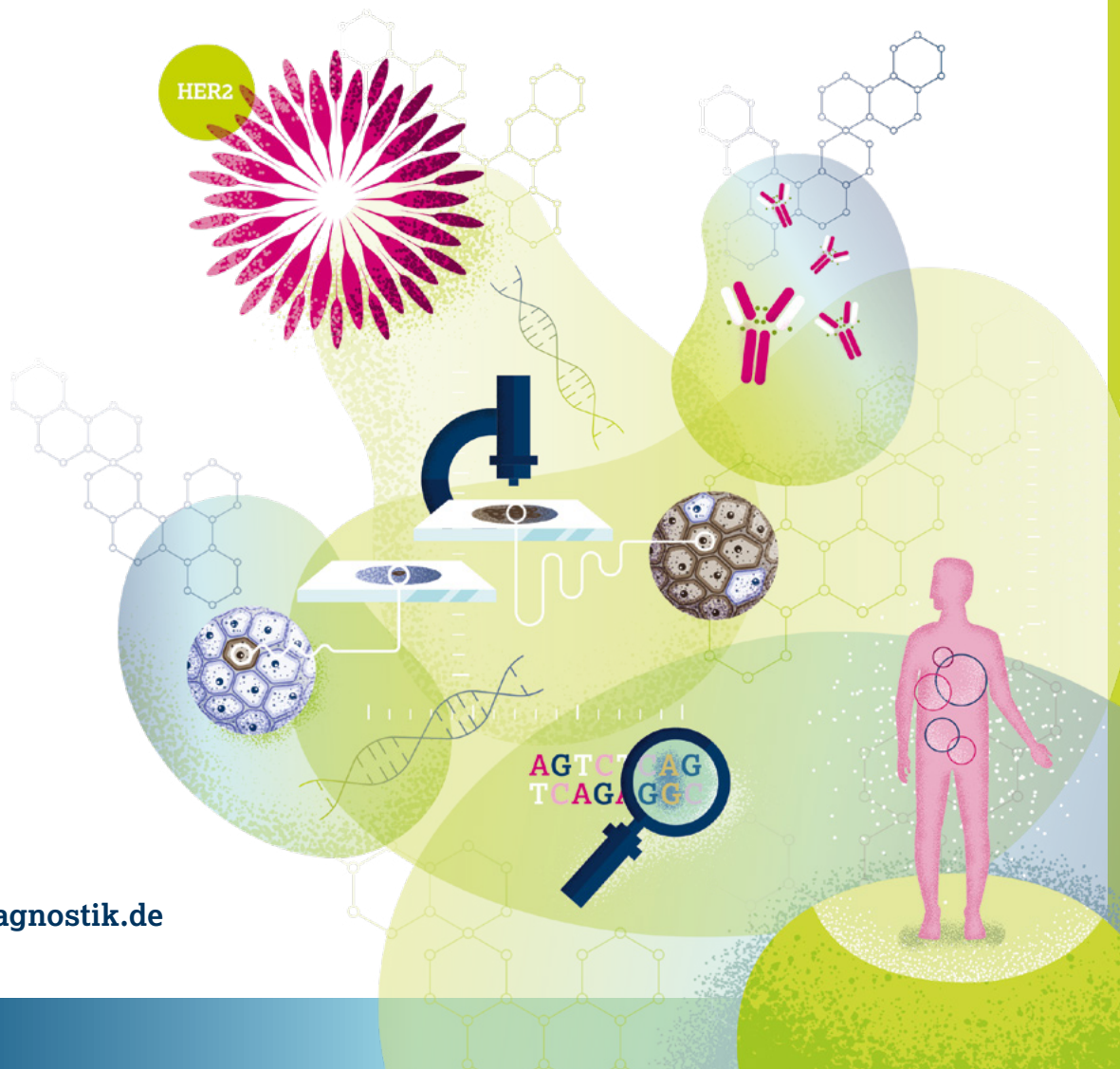


HER2-low

Das neue Kapitel in der HER2-Diagnostik des metastasierten Mammakarzinoms

Handlungsempfehlungen für die diagnostische Praxis



Das HER2-low-Konzept beim Mammakarzinom

Bisher war der Auftrag der Pathologie in Bezug auf den HER2-Status beim Mammakarzinom klar: Tumoren hinsichtlich ihrer HER2-Expression zuverlässig entweder als HER2-negativ oder HER2-positiv zu klassifizieren, um geeigneten Patient:innen eine gegen HER2 gerichtete Therapie zu ermöglichen.

Mit der **EU-Zulassung (Januar 2023) von Trastuzumab-Deruxtecan*** zur Behandlung von Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs sind nun auch Tumoren mit **geringer HER2-Expression (HER2-low)** klinisch behandelbar.^{1,2}

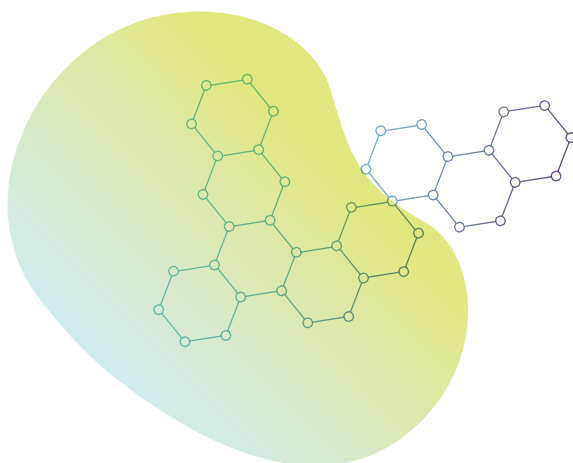
Somit ist es ab sofort notwendig, auch diese Tumoren zuverlässig zu identifizieren und im histologischen Bericht entsprechend zu vermerken.³

Was ist HER2-low?

Eine niedrige HER2-Expression ist definiert als Immunhistochemischer (IHC) und/oder *In-situ*-Hybridisierungsbefund (ISH) von IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-negativ.^{3,4}

HER2-low = IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-negativ

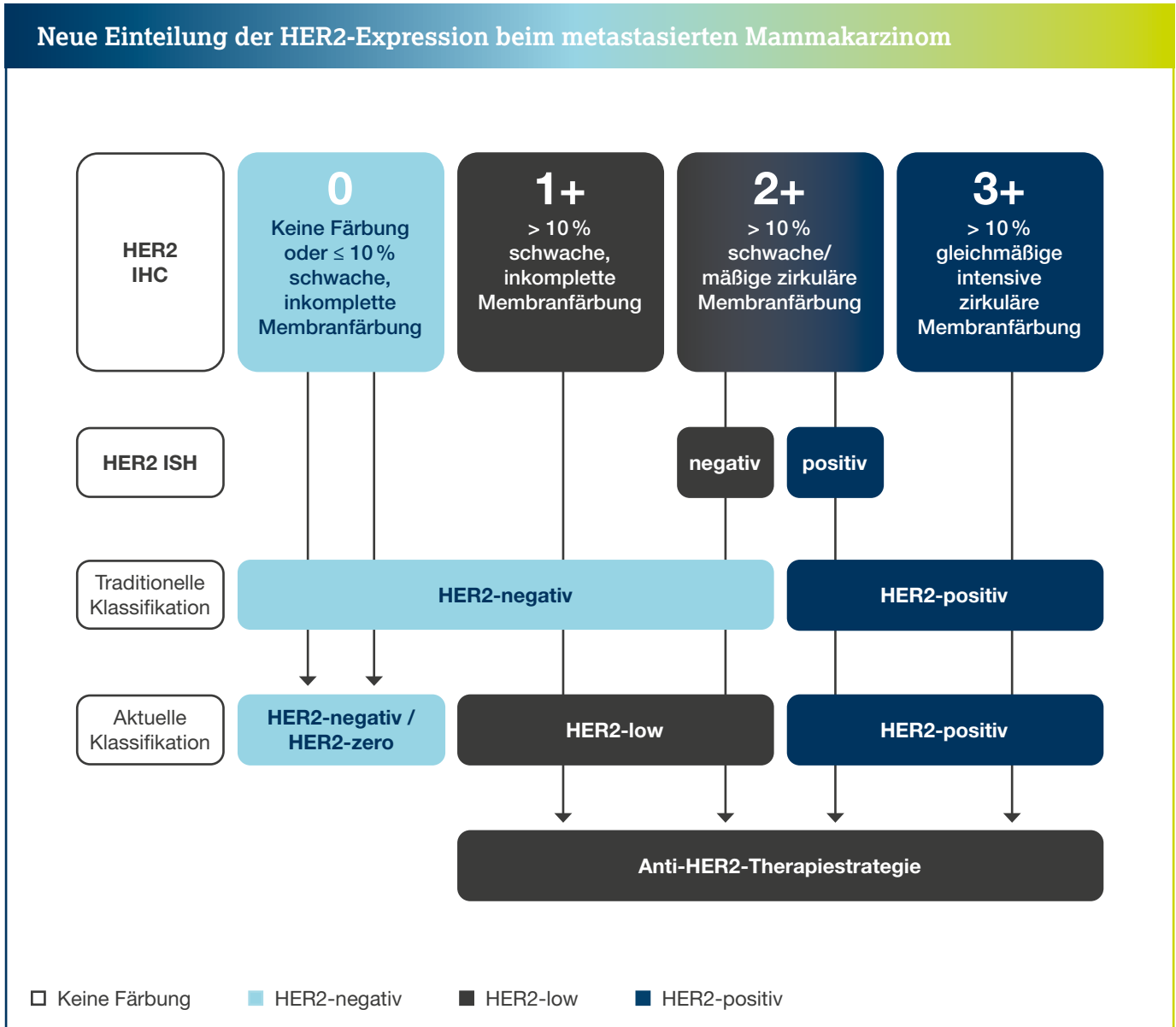
Auch Unterscheidung zwischen IHC 0 und IHC 1+ ist jetzt von therapeutischer Relevanz.**



* Trastuzumab-Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.¹

** Aufgrund der häufig heterogenen Färbeverteilung vor allem an der Grenze zwischen IHC 1+ und IHC 0 besteht hier eine besondere Herausforderung mit dem Risiko sowohl einer falsch-negativen als auch (seltener) falsch-positiven Beurteilung.

Aktualisierter HER2-Scoring-Algorithmus



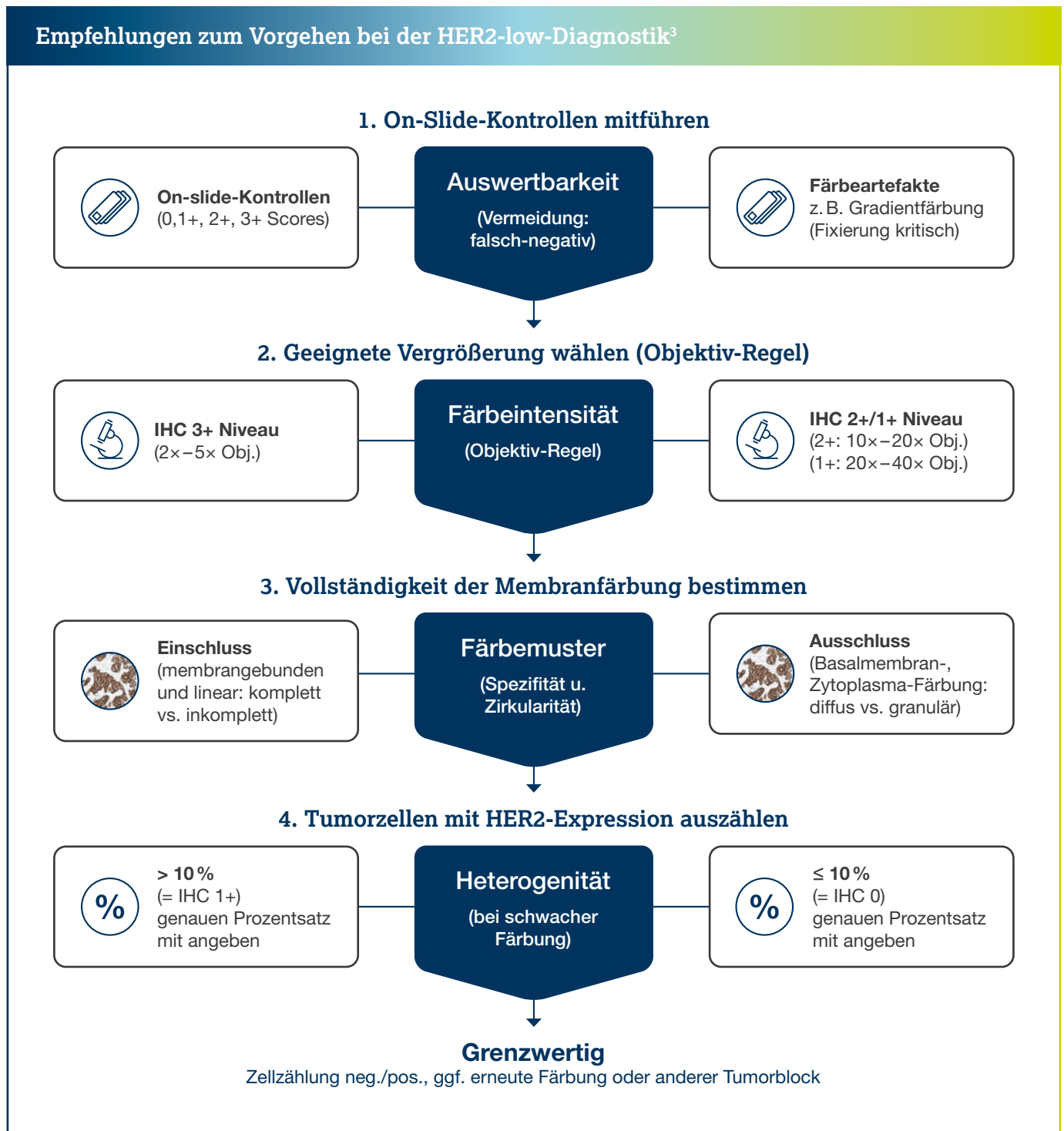
Mod. nach Denkert, et al., 2022³

Wichtig Die Einführung von HER2-low ändert nichts an der pathologischen Auswertung gemäß der ASCO-/CAP-Leitlinie⁵, sondern an der klinischen Konsequenz.

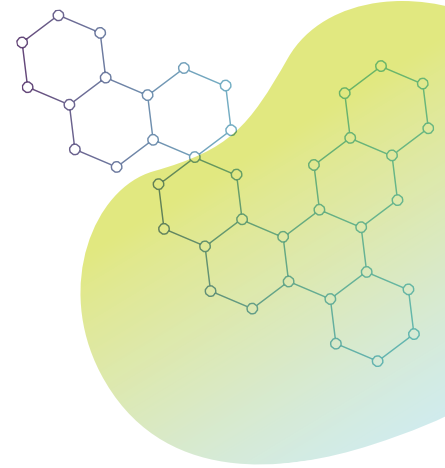
> Neue Therapieoptionen für vorher als HER2-negativ eingestufte Patient:innen

Vorgehen bei der HER2-low-Diagnostik

Denkert *et al.* empfehlen bei der HER2-low-Diagnostik folgende Vorgehensweise bei der Beurteilung der immun-histochemischen Färbungen:³



Tipps und Hinweise zur HER2-low-Diagnostik



Sonderfälle bei Schritt 3 (Färbemuster):

• Drüsenbildende Tumoren

Hier kann eine Ausnahme bestehen, da der apikale Bereich bei der Färbung ausgespart sein kann.

→ U-förmige Färbemuster sind als IHC 2+ zu bewerten.

• Abweichende Färbemuster

Z. B. zytoplasmatische Anfärbungen oder lineare Färbung lediglich im Basalmembranbereich.

→ Diese Färbemuster sind nicht zu berücksichtigen und als IHC 0 zu bewerten.



Erste Analysen zeigen, dass abweichende Färbemuster Hauptursache für eine zu hohe Bewertung des IHC-Scores sind.³

Sonderfälle bei Schritt 4 (Heterogenität):

Einzelzelliges Wachstumsmuster

→ Tumorzellen blickfeldweise auszählen (Gesamtzahl und positive Zellzahl).

→ Ggf. Mitbefundung durch Kolleg:innen einholen.

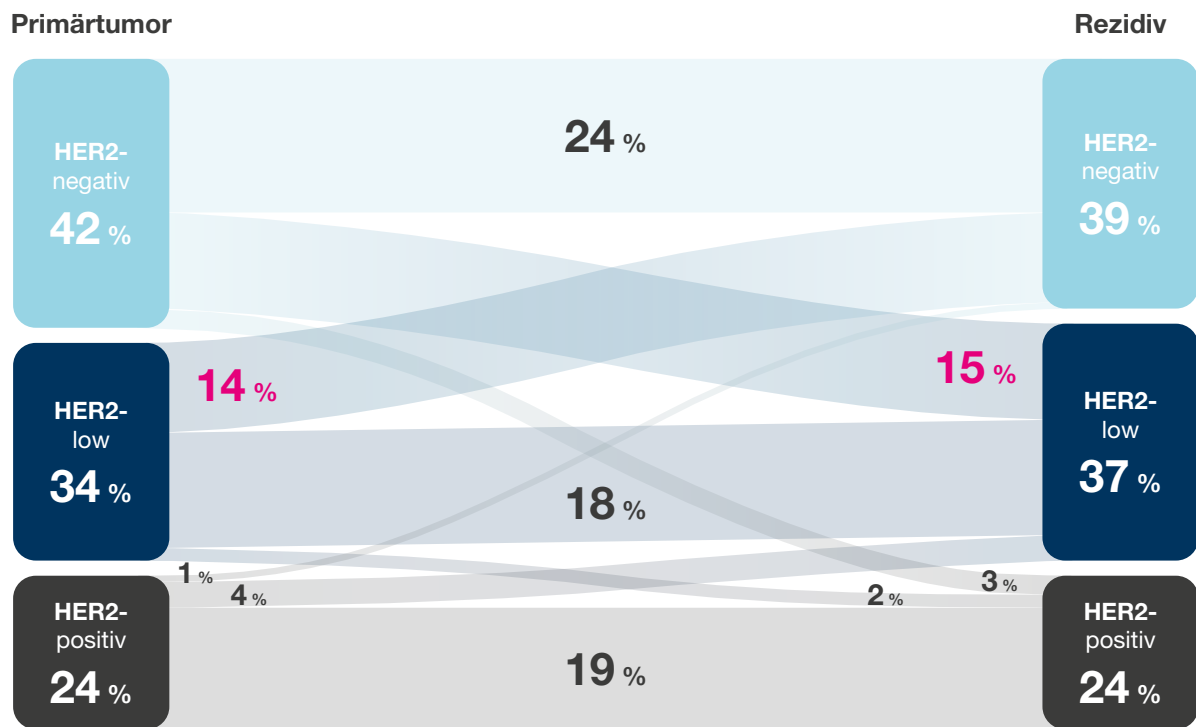
→ Färbung am selben oder an einem zweiten Tumorblock wiederholen, z. B. am nachfolgenden Resektat.

Hinweis zum HER2-Test

- Der Einsatz von Trastuzumab-Deruxtecan in Deutschland ist **nicht** an bestimmte diagnostische Testsysteme gebunden.¹
- **Validität und Reproduzierbarkeit** der HER2-Bestimmung sind bei **standardisierten Testkits** leichter zu gewährleisten.
- Die Verwendung solcher Testkits exakt nach Angaben des Herstellers unter Nutzung des entsprechenden **Färbeautomaten** wird empfohlen.^{3,5}

Dynamische HER2-Expression beim Mammakarzinom

Der HER2-Status kann sich im Rahmen der Tumorprogression ändern⁶



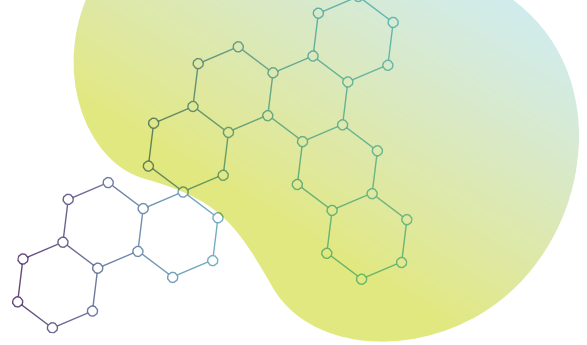
Mod. nach Miglietta, *et al.*, 2021⁶

- Beim Nachweis von Metastasen – unabhängig vom primären HER2-Status – wird eine **erneute Bestimmung des Rezeptorstatus** in Leitlinien empfohlen.^{5,7,8}
- Falls eine histologische Untersuchung von Metastasengewebe nicht möglich ist, kann auch auf **FFPE-Material des Primärtumors** zurückgegriffen werden.
- Falls im Rahmen der Primärdiagnostik bereits eine qualitätsgesicherte HER2-IHC durchgeführt wurde, empfiehlt sich eine **Reevaluation der Schnitte** unter Berücksichtigung des HER2-low-Konzepts.³



Die Testung des Rezidivs kann weiteren Patient:innen neue Therapieoptionen eröffnen.⁶

FAZIT für die Praxis



Klare Unterscheidung zwischen HER2 IHC 0 und IHC 1+
im histologischen Bericht, da ab sofort von therapeutischer Relevanz



„HER2-low“ oder „HER2 niedrig exprimierend“
als eindeutige Bezeichnung der neuen Gruppe im Befundbericht



Prozentsatz der Tumorzellen mit HER2-Expression angeben, um Tumoren im Grenzbereich zwischen IHC 1+ und IHC 0 schnell zu erkennen.



Generell Angabe der einzelnen IHC-Scores

HER2-Expression bei Brustkrebs

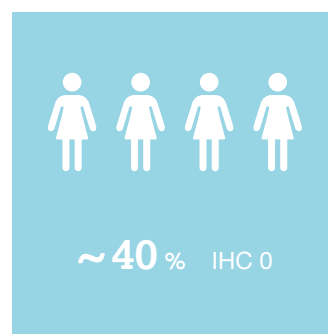
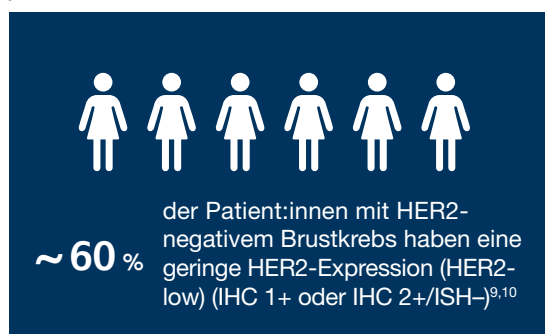
~ 15 %

HER2-positiv



~ 85 %

HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-)



Mehr Patient:innen können von einer zielgerichteten Therapie profitieren.



Weitere Informationen zu HER2-low
und dem HER2-Scoring-Algorithmus
finden Sie auf www.az-diagnostik.de

www.astrazeneca.de • Mail: service.center@astrazeneca.com • Tel.: 0800 22 88 660

Abkürzungen

ASCO: American Society of Clinical Oncology; **CAP:** College of American Pathologists; **FFPE:** Formalin-fixiert, in Paraffin eingebettet; **HER2:** Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; **IHC:** Immunohistochemie; **ISH:** *In-situ*-Hybridisierung

Referenzen

1 Enhertu Fachinformation, Stand: Januar 2023. **2** Modi S, et al. N Engl J Med 2020;382(7):610–21. **3** Denkert C, et al. Pathologie (Heidelb) 2022;43(6):457–66. **4** Zhang H, et al. Am J Clin Pathol 2022;157(3):328–36. **5** Wolff AC, et al. J Clin Oncol 2018;36(20):2105–22. **6** Miglietta F, et al. NPJ Breast Cancer 2021;7(1):137. **7** Gennari A, et al. Ann Oncol 2021;32(12):1475–95. **8** S3-Leitlinie Mammakarzinom. Langversion 4.4 – Juni 2021. **9** Tarantino P, et al. J Clin Oncol 2020;38(17):1951–62. **10** Schettini F, et al. NPJ Breast Cancer 2021;7(1):1.