

# HER2 status ved brystkreft - oppdatering 2019

## Patologigruppen i DNP

---

### **Grunnlagsdokument: Wolff et.al: "Human epidermal Growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline focused update"**

Undersøkelse av HER2 status utføres på primære mammakarsinomer og i tillegg på recidiver og metastatiske lesjoner etter rekvisisjon fra kliniker. Den norske patologforenings faggruppe for mammapatologi, som også er tilknyttet NBCG, utarbeidet nasjonale retningslinjer for undersøkelse av HER2 status sist i 2016.

Undersøkelsen gjøres primært på nålebiopsier og bør gjentas på operasjonspreparatet dersom det er tvil om tolkningen. I nye retningslinjer (se grunnlagsdokument) er det imidlertid kommet presiseringer som bidrar til å avklare Her2-status for en del grupper av svulster som etter tidligere retningslinjer ble klassifisert i «borderlinegruppen» mhp HER2-status. Se flytskjema under samt avsnitt om heterogene svulster og retesting.

I tråd med dominerende internasjonal praksis anvender nesten alle nasjonale miljøer en todelt algoritme: først undersøkelse ved immunhistokjemi (IHC), deretter in situ hybridisering (ISH). ISH kan som alternativ også anvendes primært.

**IMMUNHISTOKJEMI:** Det anbefales å benytte en standardisert metode (kit), og en anmodes om å delta i eksternt kvalitetssikringsprogram i tillegg til at interne kontroller inkluderes. Ved IHC 0 eller 1+ regnes prøven som negativ. Ved 2+ regnes prøven som usikker, og det gjøres ISH. Ved 3+ regnes prøven som positiv, og dette kan utløse behandling direkte. Eventuelt kan også 3+ verifiseres ved ISH.

Terskel for kategorien 3+ er at kraftig komplett membranfarging foreligger i >10% av tumorcellene. Terskel for kategorien 0 er ingen eller svak inkomplett membranfarging i <10% av tumorcellene. Terskel for verdien 1+ er svak inkomplett membranfarging i >10% av tumorcellene. Terskel for 2+ er svak/moderat komplett membranfarging i >10% av tumorcellene, eller sterk komplett farging i  $\leq$ 10% av tumorcellene. Ved grenseverdier (10-30%) kan en overveie ISH i tillegg.

**Score 0 – IHC negativ**

Ingen membranfarging eller inkomplett, svak membranfarging i mindre enn 10% av tumorcellene.

**Score 1+ - IHC negativ:**

Inkomplett, svak membranfarging i mer enn 10% av tumorcellene.

**Score 2+ - IHC usikker**

Komplett svak til moderat membranfarging i mer enn 10% av tumortumorcellene, eller sterk komplett membranfarging i mindre enn 10% av tumorcellene.

**Score 3+ - IHC positiv**

Komplett, sterk membranfargng i mer enn 10% av tumorcellene.



**IHC 2+**



**In situ hybridisering  
(DUAL PROBE ASSAY)**

**ISH  
(DUAL PROBE ASSAY)**



**HER2/CEP17ratio  $\geq 2.0$**

**HER2/CEP17ratio  $< 2$**



Gj.snittlig antall  
HER2signaler per  
celle  $\geq 4$

Gj.snittlig antall  
HER2signaler per  
celle  $< 4$

Gj.snittlig antall  
HER2signaler per  
celle  $\geq 6$

Gj.snittlig antall  
HER2signaler  
per celle  $\geq 4$  og  
 $< 6$

Gj.snittlig antall  
HER2signaler  
per celle  $< 4$ .

**ISH POSITIV**

**Bør retelles. Se under.**

**ISH NEGATIV**

IHC2+, ISH ratio  $\geq 2$ , gj.snittlig antall HER2signaler per celle  $< 4.0$



Tellingen bør gjentas. Det er ønskelig at en ny person utfører denne på samme snitt.

Vedkommende bør ikke kjenne resultatet av første undersøkelse. Sammenhold med IHC snitt for å sikre at riktig område telles.

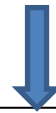


Endret resultat.

Uendret resultat (Ratio  $\geq 2$ , gj.snittlig antall HER2signaler per celle  $< 4$ ).



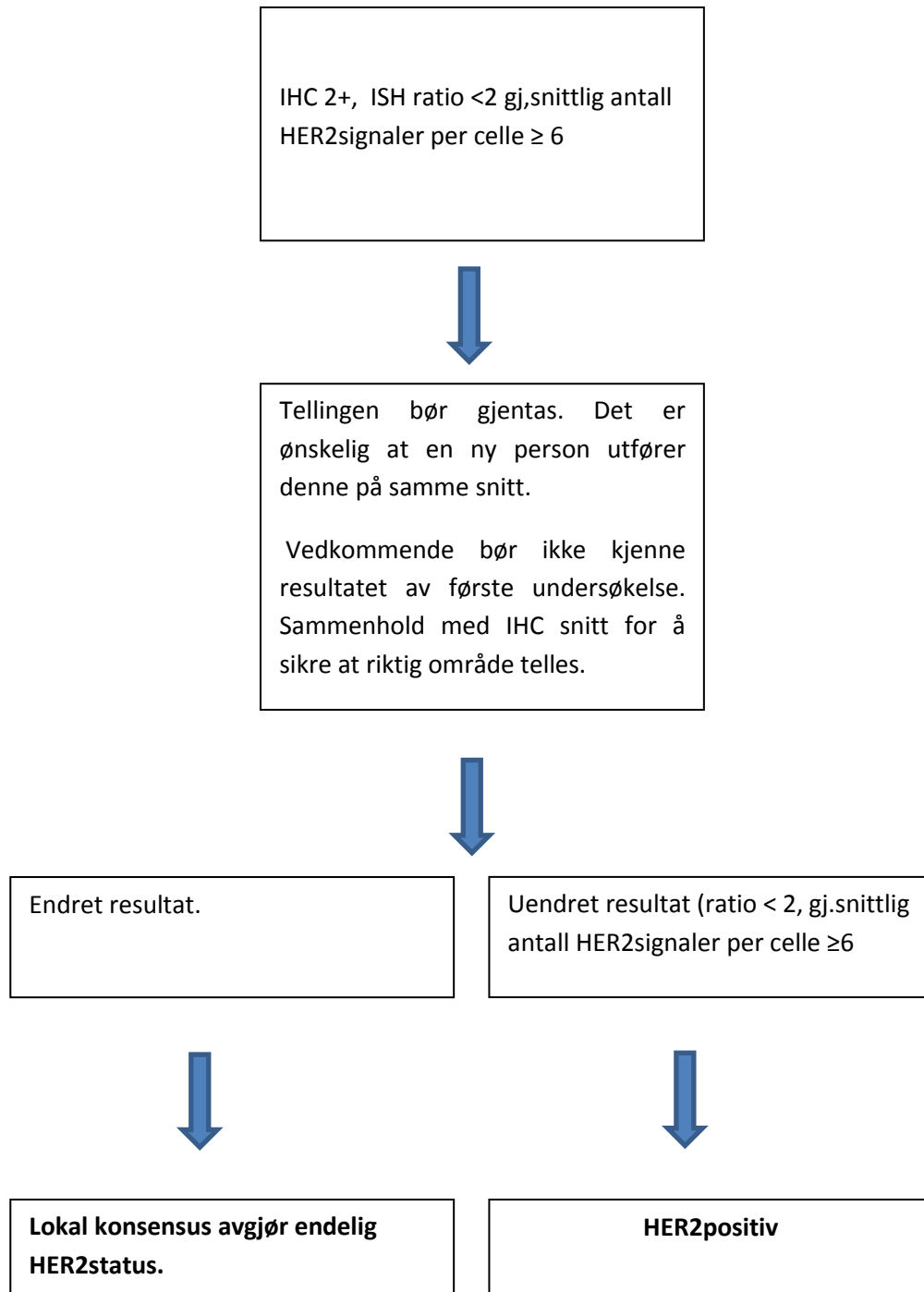
**Lokal konsensus avgjør endelig HER2status.**



**HER2negativ**

**Svaret kan gis ut med følgende kommentar:**

**Det er begrenset evidens mhp nytte av HER2rettet behandling når ratio er  $\geq 2$  og gjennomsnittlig antall HER2 signaler er  $< 4$ . Dersom IHC samtidig har score 0, 1+ eller 2+ anbefales at slike kasus vurderes som HER2negative på grunn av det lave antallet HER2signaler. (Ved IHCscore 3+ anses kasus som HER2positiv).**



Svaret kan gis ut med følgende kommentar:

Det foreligger mangelfulle data mhp nytte av HER2rettet behandling når ratio er lavere enn 2 og i fravær av samtidig proteinekspresjon. Ved IHCscore 0 og 1+ anses slike HER2negative. Ved begrenset proteinekspresjon IHC2+ og høy proteinekspresjon (IHC score 3+), anses kasus HER2 positivt på grunn av det høye signaltallet ( $\geq 6$ )

IHC 2+, ISHratio <2, gj.snittlig antall  
HER2signaler per celle  $\geq 4$  og <6



Tellingen bør gjentas. Det er  
ønskelig at en ny person utfører  
denne på snitt fra samme område.  
Vedkommende bør ikke kjenne  
resultatet av første undersøkelse.  
Sammenhold med IHC snitt for å  
sikre at riktig område telles.



Endret resultat:

Uendret resultat (Ratio < 2,  
gj.snittlig antall per celle  $\geq 4$  og <6)  
HER2signaler



Lokal konsensus.



HER2 negativ\*

**\*Svaret kan gis ut med følgende kommentar:**

Det er usikkert om pasienter med ratio <2 og antall HER2 signaler fra 4-6 vil ha nytte av HER2rettet behandling i fravær av høy proteinekspressjon (IHC3+). Dersom resultatet er nær terskelverdien for positiv er det høyere sannsynlighet for at gjentatt testing vil resultere i endret resultat ved en ren tilfeldighet. Når IHC ikke samtidig er 3+, anbefales at slike kasus anses Her2negative uten gjentatt testing.

I grensetilfeller, både for IHC og ISH, bør en være ekstra oppmerksom angående optimal kvalitet, og usikre fargninger bør repeteres, eventuelt med begge teknikker. Dersom operasjonspreparater må anvendes, er det mulig at ISH er en noe mer pålitelig teknikk som er mindre følsom for suboptimal fiksering.

**Heterogene svulster:** I sjeldne tilfeller kan det foreligge områder med ulik HER2 status i ulike områder i tumor. I slike tilfeller må en se over hele snittet og velge ut områder med avvikende HER2 uttrykk, telle signaler per celle og beregne ratio i det enkelte område. Det er anbefalt at en teller og beregner ratio for minst tre synsfelt med minst 20 celler i hvert. Det anbefales alltid å sammenholde funn med IHC snitt.

**Retesting (evt også på operasjonspreparat) kan vurderes ved følgende resultat:**

Her2negative grad 3 svulster.

HER2negative karsinomer med sparsom invasiv komponent i nålebiopsi

Usikker HER2status i nålebiopsi (denne gruppen burde være minimal etter nye retningslinjer)

Operasjonspreparatet viser høygradig komponent med avvikende morfologi sml med nålebiopsi.

HER2positive grad 1 svulster av typen:

ER og PR positivt infiltrerende karsinom NST

ER og PR positivt infiltrerende lobulært karsinom

Tubulært, mucinøst, kribriformt eller adenoid cystisk karsinom.

**31.1.19.**

**DNP/NBCG's Faggruppe for Mammapatologi**

(Lars A. Akslen, Marianne Brekke, Tor Audun Klinge, Jon Lømo, Elin Mortensen)