HER-2 VIZSGÁLATOK ÉRTÉKELÉSE KÜLÖNBÖZŐ SZOLID TUMOROK ESETÉN

Készítette: Tóth Erika[1], Szalai Luca[1]

Lektorálta: Kulka Janina[2], Papp Eszter[1]

1. Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály

2. Semmelweis Egyetem, PIBOI, Eurofins Medserv Kft

2026-11-17

A HER2-overexpresszió / amplifikáció terápiás jelentősége a daganattípusok egyre szélesebb körében jelenik meg, ezért a HER2-vizsgálat szerepe várhatóan tovább erősödik a precíziós onkológiában. A tumoragnosztikus (szövettani típustól független) HER2-tesztelés a közeljövőben várhatóan növekvő jelentőséggel bír majd a hazai onkológiai gyakorlatban. Ennek megfelelően a klinikai és patológiai oldal összehangolt együttműködése, a módszertani egységesítés és a minőségbiztosított diagnosztikai megközelítés elengedhetetlen a megfelelő betegkiválasztás és az optimális terápiás döntéshozatal érdekében. Metasztatikus hámtumorok esetén javasolható a HER2-vizsgálat reflex kapcsolása a molekuláris patológiai vizsgálatokhoz.

A klinikai haszon maximalizálásához elengedhetetlen a megbízható, minőségbiztosított, egységes módszertannal végzett HER2-tesztelés.

A klinikai vizsgálati eredmények alapján a legmeggyőzőbb terápiás előny a HER2 IHC 3+ alcsoportban igazolódott. Ebből következően a HER2-státusz helyes és reprodukálható meghatározása kulcsfontosságú a megfelelő betegkiválasztás szempontjából.

Az alábbi szempontokat szükséges figyelembe venni a HER2 vizsgálat indikációjára vonatkozóan:

1. A HER2 3+ pozitivitás, mint tumoragnosztikus prediktív biomarker

A HER2 IHC 3+ overexpresszió klinikailag validált, tumoragnosztikus terápiás biomarkerré vált a trastuzumab deruxtecan alkalmazásában. *(A hatályos alkalmazási előírás: Egyéb, nem reszekálható vagy metasztatikus szolid tumorokban az Enhertu – monoterápia formájában – olyan nem reszekálható vagy metasztatikus, HER2-pozitív (IHC3+) szolid tumorban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban már részesültek kezelésben, és akik számára nem állnak rendelkezésre kielégítő kezelési lehetőségek. Trasztuzumab deruxtekánnal szolid tumorok kezelésének feltétele, hogy a betegeknél dokumentált HER2-pozitív (IHC3+) státusznak kell fennállnia, amit CE-jelöléssel rendelkező in vitro diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszközzel határoztak meg. Amennyiben CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, a HER2-státuszt más, validált teszttel kell meghatározni.)*

A HER2 meghatározásának szerepe emiatt túlmutat az emlő- és gyomordaganatok klasszikus indikációs körén.

2. A tumoragnosztikus trastuzumab deruxtecan klinikai relevanciája

A trastuzumab deruxtecan tumoragnosztikus alkalmazása klinikailag releváns, és különösen a HER2 IHC 3+ betegcsoportban mutatott meggyőző hatásosságot. A rendelkezésre álló klinikai adatok alapján a kezelés több tumortípusban is érdemi terápiás lehetőséget jelenthet.

3. A HER2-meghatározás módszertani alapjai

A HER2-overexpresszió, a génamplifikáció és a génmutáció különböző biológiai jelenségek, ezek vizsgálata és klinikai interpretációja is eltérő. A HER2 immunhisztokémiai meghatározása nem hagyható el, az NGS nem helyettesíti teljeskörűen az immunhisztokémiát, vagy in situ hibridizációt és a HER2 státusz megítéléséhez a vizsgálatok megfelelő kombinációja szükséges.

4. A tesztelés minősége és centralizációja

A HER2-vizsgálat minősége, standardizáltsága és validáltsága közvetlenül befolyásolja a klinikai döntéshozatal megbízhatóságát. A HER2-meghatározás esetében, a többi prediktív immunhisztokémiai vizsgálathoz hasonlóan, különösen fontos:

-megfelelő preanalitikai gyakorlat,

-validált vizsgálati módszerek alkalmazása (HER-2 4B5 antitest alkalmazása),

-külső minőségellenőrzés.

A központi vagy magas színvonalon kontrollált tesztelés jelentőségét a klinikai eredmények is alátámasztják.

5. A szövetmintával való gazdálkodás jelentősége

Különösen kis biopsziás minták esetében kulcskérdés az előrelátó mintagazdálkodás. Több daganattípusban – különösen epeúti és pancreas eredetű daganatoknál – a mintanyerés nehézsége miatt gyakran ez az egyetlen reálisan rendelkezésre álló szövettani anyag. Emiatt a releváns prediktív vizsgálatok időbeni elvégzése különösen fontos.

6. Heterogenitás és ismételt tesztelés

A HER2-heterogenitás és a státusz időbeli változásának lehetősége egyes daganattípusokban ismert, más esetekben kevésbé dokumentált. Amennyiben klinikailag és technikailag megvalósítható, későbbi mintákból történő ismételt HER2-vizsgálat a legideálisabb, ugyanakkor a gyakorlatban sok esetben az első elérhető metasztatikus minta jelenti az egyetlen lehetőséget a HER2 státusz meghatározására.

7. Reflex HER2-tesztelés a molekuláris vizsgálatokhoz kapcsolva

Javasolt a HER2-vizsgálat reflex jellegű kapcsolása a molekuláris patológiai vizsgálatokhoz, különösen metasztatikus hámtumorok esetében.

Előnyei: csökkenti annak kockázatát, hogy a HER2-vizsgálat elmarad, támogatja a mintával való ésszerű gazdálkodást, növeli annak esélyét, hogy az onkoteam döntéséhez időben rendelkezésre álljon a HER2-státusz.

8. HER2 immunhisztokémia értékelése pan-tumor indikációban

Míg az emlő- és gyomordaganatokra vonatkozó szervspecifikus ASCO-CAP irányelv érvényes, a pan-tumor indikációban a CAP 2026-os gyakorlati útmutatója a gyomor reszekátumokra vonatkozó kritériumok alkalmazását javasolja, a 2026-os kínai konszenzus a pan-tumor indikációban reszekciós és biopsziás mintákat külön-külön a gyomor irányelveknek megfelelően javasolja értékelni.

A leletben mindig fel kell tüntetni a minta típusát, az alkalmazott antitestet, az azonos lemezen alkalmazott kontroll megfelelőségét, az értékelés típusát.

Javasolt irodalom, weboldalak:

1. Arch Pathol Lab Med. doi: 10.5858/arpa.2025-0593-CP
2. Human Pathology 162 (2025) 105818
3. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-26-01700
4. Cancer Innovation, 2026; 5:e70060https://doi.org/10.1002/cai2.70060
5. J Clin Oncol 36:2105-2122, 2018.
6. https://www.cap.org/article/her2-erbb2-in-solid-tumors-a-practical-guide-to-testing-and-ihc-scoring/
7. https://ascopubs.org/topics/asco-guidelines/breast-cancer

1. Táblázat HER-2 tesztelés módszertana, kiértékelése különböző daganatokban

	EMLŐ	GYOMOR	COLORECTUM (HERACLES trial)	ENDOMETRIUM	EGYÉB SZOLID, ÁTTÉTI TUMOROK
HER2 0 negatív	Nincs membrán festődés	Biopszia: Nincs membrán festődés Resecatum: Nincs festődés vagy membrán festődés a daganatsejtek <10%-ban	Nincs membrán festődés	Nincs membrán festődés	Nincs festődés vagy membrán festődés a daganatsejtek <10%-ban
HER2 0+ (emlő daganatok esetén ultra-low csoport)	Halvány, alig észrevehető, részleges membrán festődés a daganatsejtek ≤10%-ban	Nincs ilyen kategória	Nincs ilyen kategória	Nincs ilyen kategória	Nincs ilyen kategória

	EMLŐ	GYOMOR	COLORECTUM (HERACLES trial)	ENDOMETRIUM	EGYÉB SZOLID, ÁTTÉTI TUMOROK
HER2 1+ (emlő daganatok esetén low csoport)	Halvány, alig észrevehető, részleges membrán festődés a daganatsejtek >10%-ban	Biopszia: Tumor sejt cluster (≥5 tumorsejt) halvány, alig észrevehető membrán pozitivitással Resecatum: Halvány, alig észrevehető membrán festődés a daganatsejtek ≥10%-ban	Halvány, alig észrevehető, részleges membrán festődés bármely arányban VAGY Közepes, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek <50%-ban VAGY Erős, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek <10%-ban	Halvány, alig észrevehető membrán festődés bármely arányban VAGY Gyenge, komplett membrán festődés a daganatsejtek <10%-ban	Halvány, alig észrevehető membrán festődés a daganatsejtek ≥10%-ban
HER2 2+ bizonytalan	Gyenge vagy közepes, komplett membrán festődés a daganatsejtek >10%-ban VAGY Erős, komplett membrán festődés a daganatsejtek ≤10%-ban	Biopszia: Tumor sejt cluster gyenge vagy közepes, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán pozitivitással Resecatum: Gyenge vagy közepes, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek ≥10%-ban	Közepes, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek ≥50%-ban VAGY Erős, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek ≥10%-ban de <50%-ban	Erős, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek ≤30%-ban VAGY Gyenge vagy közepes komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek ≥10%-ban	Gyenge vagy közepes, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek ≥10%-ban
HER2 3+ pozitív	Erős, komplett membrán festődés a daganatsejtek >10%-ban	Biopszia: Tumor sejt cluster erős, komplett, basolateral vagy lateral membrán pozitivitással Resecatum: Erős, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek ≥10%-ban	Erős, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek ≥50%-ban	Erős, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek >30%-ban	Erős, komplett, basolateralis vagy lateralis membrán festődés a daganatsejtek >50%-ban
ISH vizsgálat	HER2 2+ bizonytalan esetben ISH csoportok:	HER2 2+ bizonytalan esetben ISH vizsgálattal amplifikált	HER2 2+ bizonytalan esetben	HER2 2+ bizonytalan esetben	Jelenleg nem szükséges elvégezni

	EMLŐ	GYOMOR	COLORECTUM (HERACLES trial)	ENDOMETRIUM	EGYÉB SZOLID, ÁTTÉTI TUMOROK
	1. csoport: pozitív, HER2/CEP17 arány ≥2 ÉS az átlagos HER2 kópiaszám ≥4 2. csoport: HER2/CEP17 arány ≥2 ÉS az átlagos HER2 kópiaszám <4, (pozitív: IHC 3+, negatíc: IHC 0, 1+, 2+) 3. csoport: HER2/CEP17 arány <2 ÉS az átlagos HER2 kópiaszám ≥6, (pozitív: IHC 2+ vagy 3+, negatív: IHC 0 vagy 1+) 4. csoport: HER2/CEP17 arány <2 ÉS az átlagos HER2 kópiaszám sejtenként ≥4 de <6, (pozitív: IHC 3+, negatív: IHC 0, 1+, 2+) 5. csoport: negatív, HER2/CEP17 arány <2 ÉS az átlagos HER2 kópiaszám <4	amennyiben a HER2/CEN17 arány ≥2 ÉS/VAGY Általgos HER2 kópiaszám ≥6	ISH vizsgálattal amplifikált amennyiben HER2/CEN17 arány ≥2 a daganatsejtek ≥50%-ban	ISH vizsgálattal amplifikált amennyiben a HER2/CEN17 arány ≥ 2 ÉS/VAGY Általgos HER2 kópiaszám ≥6	
Klinikai interpretáció	HER2 gátló (Trastuzumab, HERCEPTIN) iránti érzékenység valószínűsíthető HER2 IHC 3+ pozitív vagy ISH vizsgálattal amplifikált esetben	HER2 gátló (Trastuzumab, HERCEPTIN) iránti érzékenység valószínűsíthető HER2 IHC 3+ pozitív vagy ISH vizsgálattal amplifikált esetben	HER2 gátló (Trastuzumab, HERCEPTIN) iránti érzékenység valószínűsíthető HER2 IHC 3+ pozitív vagy ISH vizsgálattal amplifikált esetben	HER2 gátló (Trastuzumab, HERCEPTIN) iránti érzékenység valószínűsíthető HER2 IHC 3+ pozitív vagy ISH vizsgálattal amplifikált esetben	Trastuzumab-deruxtecan, ENHERTU iránti érzékenység valószínűsíthető HER2 IHC 3+ pozitív szolid, irresecabilis, metasztatikus tumorok esetén