



Regards croisés cliniciens - pathologistes HER2 faible, un nouveau statut à intégrer dans notre pratique

Synthèse de l'émission Canal St-Paul diffusée le jeudi 6 avril 2023



[ACCÉDER AU REPLAY
DE L'ÉMISSION](#)

Comité rédacteur : Paul Cottu (Paris), Camille Franchet (Toulouse), Joseph Gligorov (Paris), Delphine Loirat (Paris) et Frédérique Penault-Llorca (Clermont-Ferrand)

RECOMMANDATIONS GEFPICS 2021 ET STATUT HER2-FAIBLE

Selon les dernières recommandations du GEFPICS¹, le statut HER2 faible est défini par une expression faible de HER2, sans addiction oncogénique, qui se traduit par un résultat en immunohistochimie (IHC) de 1+ ou de 2+ sans amplification en hybridation *in situ* (FISH). La catégorie HER2 0 ou zéro comprend les tumeurs avec absence de marquage ou marquage membranaire faible complet ou incomplet $\leq 10\%$ des cellules. Cette détermination ne nécessite pas de changement de technique mais impose un ajustement de l'interprétation du marquage pour séparer IHC 0 et IHC 1+, donc une modification du rendu des résultats qui doit **détailler le score HER2 (Figure)**. Le pathologiste ne doit pas changer sa technique immunohistochimique, simplement réajuster son interprétation pour introduire dans le compte-rendu **la catégorie HER2 faible**.

Immunohistochimie	Hybridation <i>in situ</i>	GEFPICS 2021	
	Nombre moyen de copies de HER2 par noyaux	Ratio HER2 / CEP17	
Score 0		Statut HER2 négatif (score 0)	
Score 1+		Statut HER2 faible (score 1+)	
	< 4	Statut HER2 faible (score 2+ non amplifié)	
Score 2+	≥ 4 et < 6	Statut HER2 faible (score 2+ non amplifié), si confirmation par un second lecteur	
		≥ 2	Statut HER2 positif (score 2+ amplifié)
	≥ 6	Statut HER2 positif (score 2+ amplifié)	
Score 3+		Statut HER2 positif (score 3+)	

Catégorie HER2 faible

Figure. Compte rendu des résultats sur le statut HER2 selon les recommandations GEFPICS 2021

L'identification des tumeurs HER2 faibles est très importante puisqu'elle peut dans certains cas orienter le choix du traitement.

Toutefois, il est important de souligner que les critères de définition des tumeurs HER2 positives ne doivent pas être modifiés, car cela correspond à une population distincte présentant une addiction oncogénique HER2.

Ainsi, HER2 peut représenter une voie oncogénique actionnable pour les tumeurs HER2 positives, ou un « cheval de Troie » pour délivrer un cytotoxique de façon ciblée par effet bystander dans le cas des tumeurs HER2 faible.

DÉTERMINATION DU STATUT EN PRATIQUE ET PRÉVALENCE

D'un point de vue technique, le statut HER2 peut être déterminé de façon satisfaisante sur les **biopsies de métastases osseuses** si la décalcification du prélèvement est réalisée lentement par EDTA (la décalcification avec l'acide abîme les sites antigéniques et peut générer des faux négatifs). Il faut rappeler à ce sujet, l'importance des étapes pré-analytiques et analytiques pour obtenir des résultats anapaths fiables et de qualité. La distinction des scores 0 vs 1+ n'était accompagnée d'aucun enjeu diagnostique ou thérapeutique avant 2022, par conséquent, les études rétrospectives montrent une mauvaise reproductibilité de leur évaluation. Cependant, le trépied recommandations, formations, assurance qualité a inversé cette tendance. En effet, il a été montré que la reproductibilité de la détermination du statut HER2 faible était bonne lorsque les pathologistes étaient formés à l'interprétation de ces cas.

Il est estimé que **45 à 60% des cancers du sein** présentent un **statut HER2 faible**. Parmi les cancers RH+ et triple négatifs (TN), les 2/3 et 1/3 sont HER2 faible respectivement ; parmi les tumeurs HER2 faible, 80% et 20% sont RH+ et TN respectivement.

HÉTÉROGÉNÉITÉ DU STATUT HER2

L'hétérogénéité intratumorale spatiale est possible, elle est d'autant plus importante quand le marquage est faible. Il existe également des variations temporelles, avec des tumeurs HER2 faible qui deviennent HER2 0 ou l'inverse. En effet, toutes les évolutions sont possibles, il est alors très important de réévaluer sur pièce opératoire en cas de statut HER2 0 sur biopsie et de rebiopsier les tumeurs initialement HER2 0 pour détecter une possible évolution vers un statut HER2 faible.

Obtenir de nouvelles biopsies de tumeurs initialement HER2 faible pour suivre leur évolution est moins critique car une seule biopsie à un moment donné de la maladie non HER2 négative permet aux patientes d'accéder au traitement par le trastuzumab deruxtecan (T-DXd), anticorps drogue conjugué (ADC) ciblant HER2. En effet, des bénéfices identiques ont été montrés quel que soit le type de biopsie établissant le statut HER2 faible (initiale ou ultérieure) dans l'essai de phase 3 DESTINY-BREAST04². De ce fait et compte tenu de la sensibilisation récente des pathologistes à l'importance de la distinction des scores 0 et 1+, un résultat HER2 négatif (score 0) antérieur à 2022 peut faire l'objet d'une relecture si nécessaire pour réévaluation à l'aune des connaissances sur le statut HER2 faible.

Cette étude a inclus des patientes avec cancer du sein HER2 faible, ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique qui ont été randomisées selon un ratio 2:1 entre T-DXd et chimiothérapie au choix de l'investigateur². Un allongement statistiquement significatif a été démontré dans le bras T-DXd, dans la population RH+ et dans la population totale, pour la survie sans progression (critère principal) avec un HR à 0,51, et pour la survie globale avec un HR à 0,64. Le bénéfice était similaire pour les patientes avec tumeur 1+ (60% de la population incluse) ou 2+ sans amplification.

2. Modi S, *et al.* N Engl J Med. 2022;387(1):9-20 (étude DESTINY-Breast04)



SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Il est important avant l'instauration du traitement de réaliser un bilan biologique, une échocardiographie avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et de s'assurer que les vaccinations (pneumocoque, grippe, Covid 19) sont à jour. Les principaux effets indésirables sont les nausées et vomissements (prévenus par les antiémétiques), la fatigue et l'alopécie. Ces effets tendent à décroître au cours du temps. Une prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile par G-CSF n'est pas nécessaire en général. Un examen clinique et un bilan biologique sont réalisés avant chaque cycle, la FEVG est mesurée tous les 3 mois et un scanner thoracique est pratiqué tous les 2 cycles ou au moindre symptôme respiratoire (informer les patientes qu'il faut alerter) pour détecter l'apparition d'une pneumopathie interstitielle, effet indésirable peu fréquent mais pouvant être grave voire fatal.

PERSPECTIVES

La catégorie HER2 0 reste à mieux caractériser. Dans l'étude DAISY, des réponses au T-DXd ont été observées chez des patientes ayant une tumeur HER2 0 et des essais sont en cours dans les tumeurs HER2 « ultra-faible » ou 0, mais à l'heure actuelle, aucun traitement ciblant HER2 n'est disponible chez ces patientes. Une autre piste de recherche est l'identification de signatures prédictives de la réponse au traitement.