

# HER2 Low และ HER2 Ultra-low ในมะเร็งเต้านม: ความก้าวหน้าและความท้าทายในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

ศ.นพ.พิเชฐ สัมปทานกุล<sup>1</sup>, ผศ.พญ.เอี่ยมแซ สุขประเสริฐ<sup>2</sup>, ศ.เกียรติคุณ เบญจพร ไชววรรณ<sup>3</sup>, ผศ.นพ.นเรศรชรั สมานไทย<sup>4</sup>, รศ.พญ.สุพินดา คุณมี<sup>2</sup>, ผศ.นพ.คณศ กาญจนประดิษฐ์<sup>5</sup>, นพ.กิตติศักดิ์ วงศ์จันทร์สม<sup>6</sup>, พญ.วิริยา พิพัฒนสกุลโรจน์<sup>7</sup>, ผศ.พญ.วันวิสาข์ หิมะคุณ<sup>8</sup>, พญ.ทิฆัมพร จิตรพสุธรรม<sup>1</sup>, พญ.สิวินีย์ เจริญธรรมรักษา<sup>9</sup>, พญ.ภคพร ต่อศิริสุข<sup>10</sup>, นพ.ตรีภพ ทัศนาวราวัฒน์<sup>11</sup>

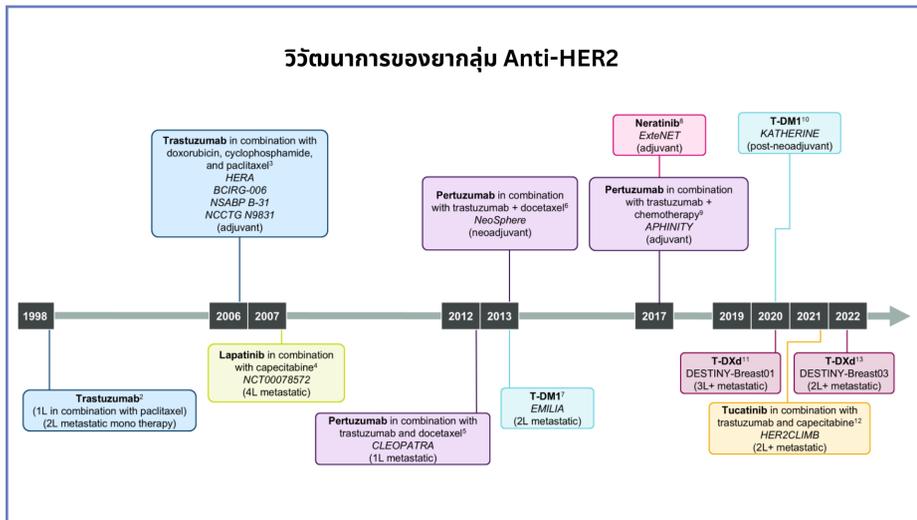
<sup>1</sup>โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, <sup>2</sup>โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น, <sup>3</sup>โรงพยาบาลมหาสารคามนครเขื่อนขันธ์กาบแก้วบัวบาน, <sup>4</sup>โรงพยาบาลศิริราช, <sup>5</sup>โรงพยาบาลสงขลานครินทร์, <sup>6</sup>โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า, <sup>7</sup>ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, <sup>8</sup>โรงพยาบาลธรรมศาสตร์, <sup>9</sup>โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์, <sup>10</sup>โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, <sup>11</sup> N Health

การรักษา มะเร็งเต้านมในปัจจุบันได้พัฒนาไปอย่างก้าวกระโดด โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของโปรตีน HER2 ในระดับต่ำ ซึ่งเดิมถือว่าเป็นกลุ่มที่ไม่ได้รับประโยชน์จากยา anti-HER2 การค้นพบและพัฒนา ยา trastuzumab deruxtecan (T-DXd) ได้เปิดโอกาสใหม่ให้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม ความท้าทายทางการรักษาดังกล่าวได้นำมาซึ่งความท้าทายใหม่สำหรับพยาธิแพทย์ในการวินิจฉัยและรายงานผลสถานภาพของ HER2 ที่มีการเปลี่ยนแปลงไปจากกฎเกณฑ์เดิม

## ความท้าทายทางการรักษา: จาก HER2 Positive สู่ HER2 Low และ HER2 Ultra-low

### วิวัฒนาการของยา Anti-HER2

การรักษา มะเร็งเต้านมด้วยยา anti-HER2 ได้พัฒนามาผ่าน 3 รุ่นหลัก รุ่นแรกเป็นยาแอนติบอดีที่จับกับโปรตีน HER2 โดยตรง ได้แก่ trastuzumab และ pertuzumab ซึ่ง trastuzumab ได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับผู้ป่วยที่มี HER2 positive พร้อม lymph node positive หรือก้อนเนื้อขนาดใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร ส่วน pertuzumab ก็ได้รับการบรรจุในบัญชียาเช่นกัน สำหรับใช้ในกรณี



รูปที่ 1 ภาพแสดงวิวัฒนาการของยา Anti-HER2

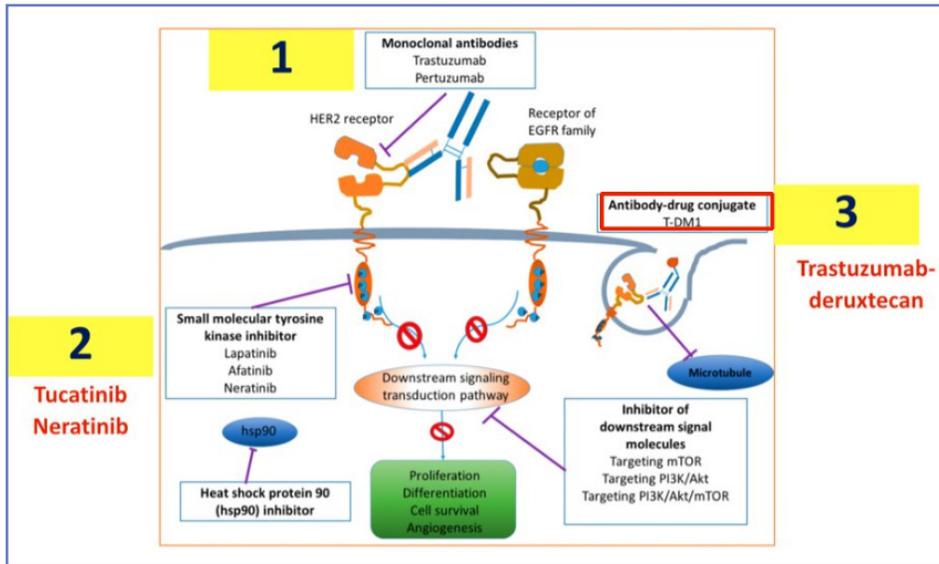
neoadjuvant setting รุ่นที่สองเป็นยาที่ยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ เช่น lapatinib และ neratinib รุ่นที่สามและเป็นรุ่นค้นพบใหม่ คือ กลุ่ม antibody-drug conjugate (ADC) ซึ่งรวมความสามารถของแอนติบอดีและยาเคมีบำบัดเข้าด้วยกัน ยา T-DM1 เป็นยาแรก ที่พัฒนาต่อโดยหลักการนี้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาในการรักษา มะเร็งกลุ่ม HER2-positive ที่ได้รับการศึกษาในปี ค.ศ. 2013 จากการศึกษารandomized EMILIA พบว่าสามารถควบคุมโรคและยืดอายุผู้ป่วยได้ดีกว่าการรักษามาตรฐาน โดยมี progression free survival อยู่ที่ 9.6 เดือน เทียบกับ 6 เดือน ยาที่พัฒนาโดยเทคโนโลยีใหม่ในรุ่นที่สาม ปัจจุบันคือ ตัวยาในชื่อ T-DXd ที่มีประสิทธิภาพของยาเพิ่มขึ้น ใช้รักษามะเร็งกลุ่ม HER2-low และ กลุ่ม HER2-ultralow

### การปฏิบัติด้วย Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)

T-DXd เป็นยา ADC รุ่นใหม่ที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่า T-DM1 อย่างมาก โดยมีอัตราส่วนยาเคมีบำบัดต่อแอนติบอดีสูงถึง 8 ตัว ต่อโมเลกุล เทียบกับ 3.5 ตัวใน T-DM1 การศึกษา DESTINY Breast 03 แสดงให้เห็นว่า T-DXd ให้ผลการควบคุมโรคที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยมี PFS ที่ 28.8 เดือน เทียบกับ 6.8 เดือน และมี overall response rate สูงถึงร้อยละ 79 เทียบกับร้อยละ 35 สิ่งที่นำสนใจยิ่งขึ้นคือ การศึกษา DESTINY Breast 04 ซึ่งได้ขยายขอบเขตการใช้ยาไปยังผู้ป่วยกลุ่ม HER2 low ที่เดิมถือว่าไม่ได้รับประโยชน์จากยา anti-HER2 การศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วยที่มี HER2 IHC 1+ หรือ IHC 2+/ISH-negative T-DXd สามารถให้ PFS ที่ 10.1 เดือน เทียบกับ 5.4 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาตรฐาน ผลการศึกษานี้ได้เปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาและทำให้ T-DXd ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย HER2 low

### ยุคใหม่ของสถานภาพ HER2

มีการบรรยายให้เห็นว่า การศึกษา Destiny Breast 04 ที่ได้ผลดี เริ่มมีคำถามถึงการรายงานสถานภาพของ HER2 ที่เหมาะสม



รูปที่ 2 ภาพแสดงกลไกของยาในแต่ละรุ่น

ควรเป็นอย่างไร การศึกษา DESTINY Breast 06 ได้ก้าวไปอีกขั้นโดยศึกษาในผู้ป่วย HER2 ultra-low ซึ่งนิยามว่าเป็นกลุ่มที่มี membrane staining ที่ไม่สมบูรณ์และอ่อนมากในเซลล์ เนื้ออกไม่เกินร้อยละ 10 การศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม HER2 ultra-low มีประมาณร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า T-DXd ให้ PFS ที่ดีกว่ายาเคมีบำบัดมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ โดยอยู่ที่ 13.2 เดือนเทียบกับ 8.1 เดือน ที่สำคัญคือผู้ป่วยสามารถได้รับ T-DXd เป็นการรักษาแรกโดยไม่จำเป็นต้องผ่านยาเคมีบำบัดมาก่อน แม้ว่า PFS ในกลุ่ม HER2 ultra-low จะไม่แตกต่างจากยาเคมีบำบัดมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มี hazard ratio อยู่ที่ 0.78 ซึ่งแสดงแนวโน้มที่ดีกว่า และที่สำคัญคือ overall survival ที่ดีกว่า จากผลการศึกษา นี้ทำให้ T-DXd ได้รับการรับรองในเดือนมกราคม 2025 ให้เป็นยา HER2-directed therapy แรก สำหรับผู้ป่วย metastatic breast cancer ที่มี HER2 low หรือ HER2 ultra-low ในที่สุด มีการประชุมของผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งของพยาธิวิทยาการเรียกชื่อที่เหมาะสม ซึ่งได้จัดขึ้นตั้งแต่บทความการศึกษา destiny breast 04 ตีพิมพ์ และยิ่งสำคัญขึ้นเมื่อ 06 ได้ผลดี

### ความท้าทายในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

#### ความสำคัญของการรายงาน HER2 ที่ควรจะเป็น

การรายงานผล HER2 ที่ถูกต้องและแม่นยำมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการตัดสินใจรักษาและผลลัพธ์ของผู้ป่วย แนวทางการตรวจวินิจฉัยจาก ASCO/CAP ที่อัปเดตในปี 2023 ยังคงยึดหลักการเดียวกับฉบับปี 2018 แต่ได้เน้นย้ำถึงความสำคัญของการแยกแยะระหว่าง HER2 IHC 0 และ 1+ ให้ชัดเจน เนื่องจากมีผลต่อการเลือกให้ยา T-DXd ตามแนวทาง HER2 status สามารถแบ่งออกเป็น HER2 positive (พบประมาณร้อยละ 15-20) และ HER2 negative โดย HER2 negative สามารถแบ่งย่อยออกเป็น HER2 low (ประมาณร้อยละ 50 ของกลุ่ม HER2 negative), HER2 ultra-low และ HER2 null การจำแนกย่อยนี้กำลังมีบทบาทสำคัญในการเลือกแนวทางการรักษา

#### ปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพการตรวจ

คุณภาพของชิ้นเนื้อมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อความแม่นยำของการตรวจ HER2 กระบวนการ fixation ที่เหมาะสมควรใช้เวลา 6-72 ชั่วโมง หาก fixation น้อยเกินไปจะทำให้สูญเสียแอนติเจน ในขณะที่ fixation มากเกินไปอาจทำให้เกิด masking of epitopes และนำมาสู่ผลลบลงได้ ระยะเวลา ischemic time คือระยะเวลาจากที่ชิ้นเนื้อถูกตัดออกจากผู้ป่วยจนถึง

เวลาที่ได้รับการเก็บรักษาอย่างเหมาะสม ไม่ควรเกิน 1 ชั่วโมง แต่ในประเทศไทยซึ่งมีอุณหภูมิสูงควรทำให้เร็วที่สุดเพื่อป้องกันการเสื่อมสลายของโปรตีน HER2 การจัดการชิ้นเนื้อก็มี ความสำคัญไม่แพ้กัน crush artifact หรือการตัดชิ้นเนื้อที่ไม่เหมาะสมจะส่งผลต่อคุณภาพการย้อมสี สำหรับชิ้นเนื้อขนาดใหญ่ ควรตัดให้มีความหนาประมาณ 5-10 มิลลิเมตร เพื่อให้ formalin สามารถซึมซาบได้ทั่วถึง การปฏิบัติที่ไม่เหมาะสมในขั้นตอนเหล่านี้ อาจนำมาสู่ผลบวกลวงหรือผลลบลงได้ ในที่สุด มีการประชุมของผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งของพยาธิวิทยาการเรียกชื่อที่เหมาะสม ซึ่งได้จัดขึ้นตั้งแต่บทความการศึกษา destiny breast 04 ตีพิมพ์ และยิ่งสำคัญขึ้น เมื่อ 06 ได้ผลดี

#### ความแปรปรวนของวิธีการตรวจ

HER2 IHC assay ที่ใช้กันทั่วไปมีหลายชนิด เช่น Ventana PATHWAY anti-HER2 (4B5), Dako HercepTest และ Leica Biosystems Oracle HER2 IHC แต่ละวิธีมี sensitivity และ specificity ที่แตกต่างกัน ทำให้เกิดความแปรปรวนระหว่างห้องปฏิบัติการได้ การศึกษาเปรียบเทียบพบว่า Herceptest ให้ผล sensitivity ที่ดีกว่าในการตรวจจับ HER2 low tumors และมี concordance rate มากกว่า ร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับ PATHWAY HER2 4B5 assay ทั้งนี้จากการศึกษาพบว่าใน DESTINY Breast 04 และ 06 ใช้ Ventana PATHWAY anti-HER2 (4B5) เป็นหลัก ดังนั้น หากใช้ assay อื่นอาจมีความแตกต่างของการย้อมสี ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการวินิจฉัย จึงจำเป็นต้องมีการ validation และ standardization โดย sensitivity และ specificity ต้องเทียบเท่าหรือใกล้เคียงกับ Ventana เพื่อเพิ่มความมั่นใจในความถูกต้องของผลการตรวจมากขึ้น

#### ความท้าทายในการแปลผล

การแปลผล HER2 staining โดยเฉพาะในระดับที่ต่ำเป็นเรื่องที่มีความซับซ้อนและเป็น subjective evaluation การแยกแยะระหว่าง HER2 IHC 0 และ 1+ หรือระหว่าง 1+ และ 2+ ต้องอาศัยความชำนาญและ

ประสบการณ์สูง การศึกษาจากผู้เชี่ยวชาญ 18 ท่าน ในการประเมิน 170 ภาพ พบว่ามี concordance เพียงร้อยละ 26 ระหว่าง score 0 และ 1+ และร้อยละ 58 ระหว่าง score 2+ และ 3+ เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย แนวทางปฏิบัติแนะนำให้ใช้กำลังขยาย 40X ในการตรวจสอบชิ้นเนื้อ โดยเฉพาะในกรณีที่สงสัยว่าเป็น HER2 1+ การใช้กำลังขยายสูง จะช่วยให้เห็นรายละเอียดของ membrane staining ได้ชัดเจนขึ้น รวมถึงสามารถแยกแยะ weak faint staining ได้ดีขึ้น นอกจากนี้ยังควรระวังปัจจัยที่อาจทำให้เกิดผลบวกลวง เช่น cytoplasmic staining, tissue retraction artifact และ area ที่มี necrosis ซึ่งไม่ควรนำมาคำนวณ สำหรับกรณีที่มีความไม่แน่ใจ แนวทางปฏิบัติแนะนำให้มีพยาธิแพทย์คนที่สองช่วยยืนยันการวินิจฉัย การใช้ control specimens ก็มีความสำคัญ โดยควรมี control ที่แสดง protein expression หลายระดับรวมถึงระดับ 1+ ด้วย เพื่อให้มั่นใจว่า assay มี limit of detection ที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติอาจมีข้อจำกัดในการหา specimen ดังกล่าวเนื่องจากมีราคาแพง และหายาก

### แนวทางการรายงานผลในปัจจุบัน

#### มาตรฐานการรายงานตาม ASCO/CAP 2023

แนวทาง ASCO/CAP ฉบับปี 2023 ยังคงแนะนำให้รายงานผล HER2 เป็น negative (score 0, 1+), equivocal (score 2+) และ positive (score 3+) เช่นเดิม อย่างไรก็ตามได้เพิ่มคำแนะนำใหม่สำหรับกรณี score 2+ และ 3+ ให้ระบุเปอร์เซ็นต์ของเซลล์ที่มี uniform intense complete membrane staining ด้วย

สำหรับผล score 1+ และ 2+ ที่อาจเข้าข่าย HER2 low แนวทางแนะนำให้ใส่ footnote ระบุว่า “Breast cancers with HER2 IHC score 1+... as HER2 low” เพื่อแจ้งให้แพทย์ผู้รักษาทราบว่าผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากยา T-DXd แม้ว่าจะไม่ได้อำนาจให้ระบุคำว่า “HER2 low” หรือ “HER2

- ความสำคัญของรายงาน HER2 ที่ควรจะเป็น**
  - การรายงาน HER2 ที่ถูกต้องมีผลโดยตรงต่อการตัดสินใจรักษาและผลลัพธ์ของผู้ป่วย
  - แนวทาง ASCO/CAP 2023 อิงต่อหลักการจากปี 2018 แต่เน้นการแยก HER2 IHC 0 และ 1+ อย่างชัดเจน
  - HER2 status แบ่งเป็น HER2 positive (15-20%) และ HER2 negative
  - HER2 negative แบ่งย่อยเป็น HER2 low, ultra-low และ HER2 null ซึ่งขึ้นบนทาสีการติดย้อม เลือกใช้ยา เช่น T-DXd
  - การรายงานที่ไม่ชัดเจนอาจทำให้ผู้ป่วยสูญเสียโอกาสในการรักษาที่เหมาะสม
- ปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพการตรวจ**
  - คุณภาพชิ้นเนื้อเป็นหัวใจสำคัญของความแม่นยำในการตรวจ HER2
  - Fixation ที่เหมาะสมควรอยู่ที่ 6-72 ชั่วโมง หาก Fixation น้อยเกินไปทำให้สูญเสียแอนติเจนบางส่วน fixation มากเกินไปอาจทำให้เกิด epitope masking และเกิดผลบวกลวง
  - Ischemic time ไม่ควรเกิน 1 ชั่วโมง และควรสั้นที่สุดใบบริเวณกลุ่มก้อนเนื้อ
  - การจัดการชิ้นเนื้อที่ไม่เหมาะสม เช่น crush artifact หรือชิ้นเนื้อหนาเกินไป ส่งผลต่อคุณภาพการย้อมสี
- ความแปรปรวนของวิธีการตรวจ**
  - มี HER2 IHC assay หลายชนิด เช่น Ventana PATHWAY HER2 (4B5), Dako Herceptest และ Leica Oracle และ assay มี sensitivity และ specificity แตกต่างกัน โดยเฉพาะการตรวจ HER2 low และ HER2 Ultra Low
  - การศึกษาเปรียบเทียบพบว่า Herceptest มี sensitivity สูงกว่าในการตรวจ HER2 low tumors และมี concordance >80% เมื่อเทียบกับ PATHWAY 4B5
  - การศึกษา DESTINY-Breast 04 และ 06 ใช้ Ventana PATHWAY HER2 (4B5) เป็นหลัก
  - การใช้ assay ต่างชนิดอาจให้ผลการย้อมสีแตกต่างกัน จึงจำเป็นต้องมี validation และ standardization ระหว่างห้องปฏิบัติการ
- ความท้าทายในการแปลผล**
  - การแปลผล HER2 โดยเฉพาะระดับต่ำเป็น subjective evaluation
  - การแยก HER2 IHC 0 vs 1+ และ 1+ vs 2+ ต้องอาศัยประสบการณ์สูง
  - การศึกษาพบ concordance เพียง 26% ระหว่าง score 0 และ 1+ และ 58% ระหว่าง 2+ และ 3+
  - แนะนำใช้กำลังขยาย 40X ในการประเมินกรณี HER2 low และ HER2 Ultra Low
  - ควรหลีกเลี่ยงการประเมินบริเวณที่มี cytoplasmic staining, tissue retraction หรือ necrosis
  - ในกรณีไม่แน่ใจ แนะนำ double reading และใช้ control specimens หลายระดับ (รวมถึง 1+)

### รูปที่ 3 ตารางสรุปประเด็นสำคัญเรื่องความท้าทายในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

ultra-low” โดยตรงในรายงาน แต่การใส่ footnote ดังกล่าวจะช่วยแพทย์ผู้รักษาสมาารถพิจารณาตัวเลือก การรักษาได้อย่างเหมาะสม

#### การอัปเดต CAP Breast Biomarker Reporting Template

ในเดือนมีนาคม 2025 CAP ได้ออก Reporting Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast เวอร์ชัน 1.6.0.0 (March 2025) ซึ่งมีการปรับปรุงสำคัญในส่วนของการรายงาน HER2 negative โดยแยกออกเป็น 2 แบบอย่างชัดเจน ได้แก่ **แบบที่ 1: HER2 Negative (Score 0) - 0/absent membrane staining** หมายถึงกรณีที่ไม่พบ membrane staining เลย ซึ่งถือเป็น true HER2 null และ **แบบที่ 2: HER2 Negative (Score 0) - 0+/with membrane staining** หมายถึงกรณีที่มี membrane staining ที่ไม่สมบูรณ์และอ่อนมาก (faint/barely perceptible) ในเซลล์เนื้อเยื่อ ไม่เกินร้อยละ 10 ซึ่งเข้าข่ายเป็น HER2 ultra-low

การแยกรายงานดังกล่าวมีความสำคัญเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่ม HER2 negative ที่มี membrane staining แม้เพียงเล็กน้อย (0+ with membrane staining) อาจได้รับประโยชน์จากยา T-DXd ในอนาคต ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่มี membrane staining เลย (0 absent membrane staining) นอกจากนี้ CAP template ยังแนะนำให้ใช้ optional standardized HER2 IHC report

**HER2-ultralow is reported as HER2-negative in pathology reports<sup>1,2</sup>**  
 ~60% of mBC tumors previously considered IHC 0 are HER2-ultralow<sup>3</sup>

**CAP Recommended Key Reporting Elements<sup>2</sup>:**

<p><b>HER2 IHC Results</b></p> <p><b>+Classification</b></p> <p>Positive</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Negative</p> <p>Equivocal</p> <p>Cannot be determined (indeterminate)</p> <p><b>+Comment:</b> <span style="float: right;">Updated</span></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <b>Standardized HER2 IHC comment:</b> In the DESTINY-Breast04 and 06 trials, “HER2 low” was considered IHC Score 1+ or 2+ / ISH negative, and “HER2 ultralow” was HER2 IHC Score of 0 (pattern 0+) with membrane staining that is incomplete and faint / barely perceptible in less than or equal to 10% of tumor cells. Breast cancers with these staining patterns may be eligible for treatment with trastuzumab deruxtecan in the metastatic setting (but those with no staining, IHC 0, are currently excluded).</p> <p>Other (specify): _____</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> <b>Negative (Score 0)</b></p> <p>___ No staining observed (0 / absent membrane staining)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <b>Membrane staining that is incomplete and is faint / barely perceptible and within ≤10% of tumor cells (0+ / with membrane staining)</b></p> <p>___ Other (specify): _____</p> <p>___ <b>Negative (Score 1+)</b></p> <p>___ Incomplete membrane staining that is faint / barely perceptible and in greater than 10% of tumor cells</p> <p>___ Other (specify): _____</p> <p style="text-align: right;"><span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Updated</span></p>
---	---

1. Wolff AC, et al. J Clin Oncol. 2023;41(22):3867-3872. 2. Allison K, Kishinami U. College of American Pathologists. Accessed March 28, 2025. [https://documents.cap.org/documents/New-Cancer-Protocols-March-2025/Breast\\_Bmk\\_1.6.0.0.REL.CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/documents/New-Cancer-Protocols-March-2025/Breast_Bmk_1.6.0.0.REL.CAPCP.pdf). 3. Salgado R et al. Presented at: ESMO Annual Meeting, September 13-17, 2024; Barcelona, Spain. Presentation LBA21.

### รูปที่ 4 ภาพสรุปการอัปเดต CAP Breast Biomarker Reporting Template เวอร์ชัน 1.6.0.0 (March 2025)

comment เพื่ออธิบาย ความเกี่ยวข้องทางคลินิกของ HER2 IHC staining ในระดับต่ำ โดยเฉพาะสำหรับผล IHC 1+ และ IHC 2+/ISH-negative ซึ่งจะช่วยให้แพทย์ผู้รักษาเข้าใจถึงตัวเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

### แนวทางการรายงานในประเทศไทย

จากการประชุมกลุ่มผู้เชี่ยวชาญในประเทศไทย พบว่าแนวทางรายงาน HER2 ในประเทศไทยควรยึดผลหลักตาม ASCO/CAP 2023 เป็น negative (0, 1+), equivocal (2+), และ positive (3+) พร้อม ISH ตามความเหมาะสม โดยสำหรับ 2+ และ 3+ ให้ระบุเปอร์เซ็นต์เซลล์ที่มี uniform intense complete membrane staining และให้สอดคล้องกับ CAP Template 2025 ด้วยการแยก “score 0” เป็น 2 แบบคือ 0-absent membrane staining (true HER2 null) และ 0-with membrane staining หรือ 0+ (faint/incomplete tumor cell  $\leq 10\%$ ) โดยคงกรอบคะแนนเดิม และสื่อสาร HER2-low/ultra-low ผ่านข้อคิดเห็นมาตรฐาน เพื่อเพิ่มรายละเอียดเชิงปริมาณและคุณภาพ (เปอร์เซ็นต์การติดสี, complete/incomplete, ความสม่ำเสมอ) เพื่อช่วยการตัดสินใจในการรักษาที่อาจพิจารณา T-DXd ในผู้ป่วย Metastatic Setting ให้ดีขึ้น พร้อมต้องคำนึง ควบคุมคุณภาพด้าน pre-analytical และการเลือก assay รวมถึงการอ่านผลและให้ความสำคัญกับชิ้นเนื้อ

### ประเด็นที่ยังต้องพิจารณา

แม้จะมีความต้องการที่จะรายงานผล HER2 ให้ละเอียดมากขึ้นแต่ก็ยังมีประเด็นที่ต้องคำนึงถึง ประการแรกคือความแม่นยำ และความเชื่อมั่นในการแปลผล เนื่องจาก concordance ระหว่างพยาธิแพทย์ยังไม่สูงมากนัก โดยเฉพาะในการแยกแยะระหว่าง score 0 และ 1+ ประการที่สองคือความแตกต่างของ assay ที่ใช้ในแต่ละสถาบัน ซึ่งอาจส่งผลต่อผลการตรวจนอกจากนี้ยังมีคำถามว่าควรใช้ชิ้นเนื้อจาก primary tumor หรือ metastatic site ในการประเมิน HER2 status จากการสำรวจพบว่าผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่เห็นว่าทั้ง archival tissue และ re-biopsy tissue สามารถใช้ได้ แต่ในกรณีที่มี metastasis ควรพิจารณาใช้ tissue ชิ้นใหม่จาก metastatic site เป็นหลัก เว้นแต่จะเป็น bone metastasis ที่การย้อมสีอาจไม่ได้ผลดีที่ถูกต้อง

### บทบาทของเทคโนโลยีใหม่

Digital pathology และ artificial intelligence (AI) กำลังมีบทบาทที่เพิ่มมากขึ้นในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา สำหรับการประเมิน HER2 นั้น AI-assisted interpretation อาจช่วยเพิ่มความแม่นยำและความสม่ำเสมอของการแปลผล โดยเฉพาะในกรณีที่มี tumor heterogeneity อย่างไรก็ตามยังมีข้อควรระวังว่า algorithm ที่ใช้ต้องได้รับการ calibrate อย่างเหมาะสมสำหรับแต่ละ laboratory และแต่ละ assay Computational pathology อาจใช้เป็นเครื่องมือเสริมในอนาคต โดยสามารถช่วยนับเปอร์เซ็นต์ของเซลล์ที่มี membrane staining และช่วยลด workload ของพยาธิแพทย์ แต่การตัดสินใจขั้นสุดท้ายยังคงต้องอาศัยความเชี่ยวชาญของพยาธิแพทย์ที่มีประสบการณ์ โดยเฉพาะในกรณีที่มีความซับซ้อนหรือผลการตรวจอยู่ในระดับ borderline

### unสรุป

ความก้าวหน้าทางการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยา T-DXd ได้เปิดโอกาสใหม่ให้กับผู้ป่วยกลุ่ม HER2 low และ ultra-low ที่เดิมไม่ได้รับประโยชน์จากยากลุ่ม anti-HER2 อย่างไรก็ตามความก้าวหน้านี้ได้นำมาซึ่งความท้าทายใหม่สำหรับพยาธิแพทย์ ในการวินิจฉัยและรายงานผลให้มีความแม่นยำและเชื่อถือได้ การพัฒนาคุณภาพการตรวจ HER2 ต้องเริ่มตั้งแต่ pre-analytical process ที่ดี รวมถึงการใช้ assay ที่ได้มาตรฐานและการ standardization ของกระบวนการตรวจของพยาธิแพทย์ต้องมีความเข้าใจในหลักการแปลผลและสามารถระบุ pitfalls ต่างๆ ได้ การฝึกอบรมและการทบทวนความรู้อย่างต่อเนื่องจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง แม้ว่าแนวทาง ASCO/CAP ปัจจุบันยังไม่ได้กำหนดให้ระบุ HER2 low หรือ ultra-low โดยตรง แต่การใส่รายละเอียดเพิ่มเติมในรายงาน โดยเฉพาะในกรณี metastatic setting จะช่วยให้แพทย์ผู้รักษาสามารถตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายได้ดียิ่งขึ้น ความร่วมมือระหว่างพยาธิแพทย์ และแพทย์ผู้รักษาที่สามารถร้องขอผลการตรวจเพื่อการหาแนวทางปฏิบัติที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุด จากความก้าวหน้าทางการรักษาในยุคใหม่นี้

### เอกสารอ้างอิง

1. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-91.
2. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-1154.
3. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated her2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
4. Bardia A, Hu X, Dent R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(22):2110-2122.
5. Mosele F, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(9):993-1000.
7. Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, et al. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Arch.* 2024;484(1):3-14.
8. Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, et al. Examination of low ERBB2 protein expression in breast cancer tissue. *JAMA Oncol.* 2022;8(4):1-4.