

# HER2 en cáncer de mama: un paradigma en evolución

## Técnicas diagnósticas – guías clínicas

*Carlos Casterá*

*Biólogo molecular - Genética*

# Técnicas diagnósticas y HER2

- Biomarcador HER2
- **Guías clínicas**
- Técnicas diagnósticas
- Conclusiones

**¿Qué son las guías clínicas?**

# Guías clínicas

- Documentos consenso basados en evidencia científica, que ayudan a los profesionales sanitarios a tomar las decisiones correctas en determinadas circunstancias clínicas.
- Serie de recomendaciones sobre como diagnosticar y tratar pacientes con una condición médica particular.

**¿Qué características presentan  
las guías clínicas?**

# Características de las Guías clínicas

- Resumen del conocimiento médico actual
- Documentos vivos que evolucionan continuamente
- Docs de apoyo dirigidos a mejorar la calidad de la PC
- No vinculantes legalmente
- No son protocolos fijos que deben seguirse a rajatabla.
- No substituyen el consejo de un profesional o institución

# Guías clínicas

- Metodología



**Cochrane**  
Library

2007

2013

2018

Evolucionan continuamente



Guías clínicas

ASCO / CAP

- **Las recomendaciones propuestas por el panel de expertos van dirigidas a mejorar :**
  - **La validez analítica de los tests HER2**
  - **La utilidad clínica del HER2 como biomarcador predictivo**

# Guías clínicas

## Mejoras en la analítica y la valoración del HER2

- **Mejor comunicación entre profesionales**
- **Infraestructura adecuada para la manipulación de las muestras**
- **Equipamiento de los laboratorios**

# Guías clínicas

- Mayor experiencia clínica
- Mejora de las terapias dirigidas al HER2
- Reducción de los resultados falsos +

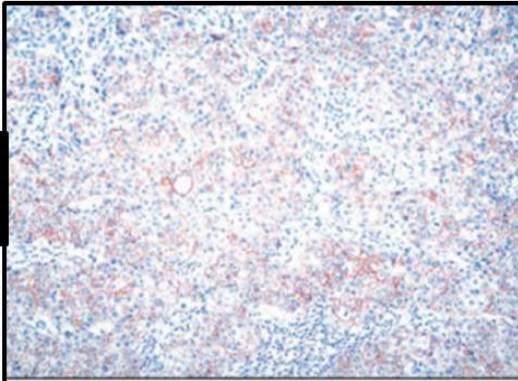
2013

resultados positivos frente negativos

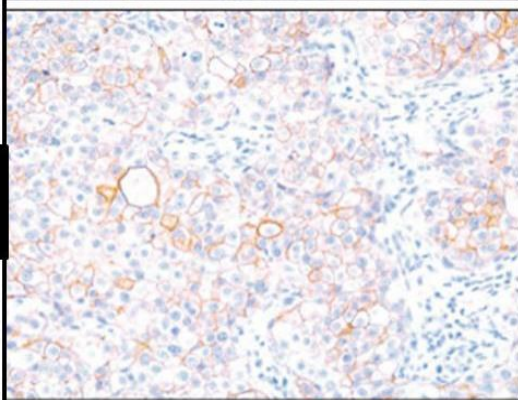


**Dobles equívocos**

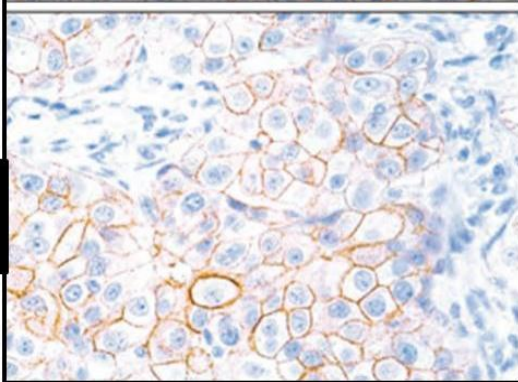
2+  
4X



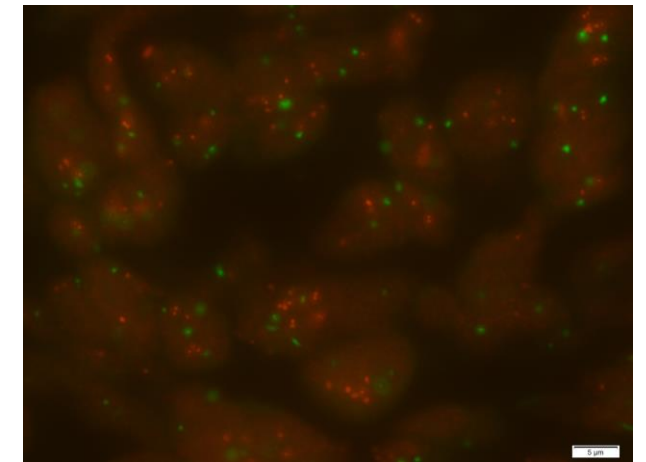
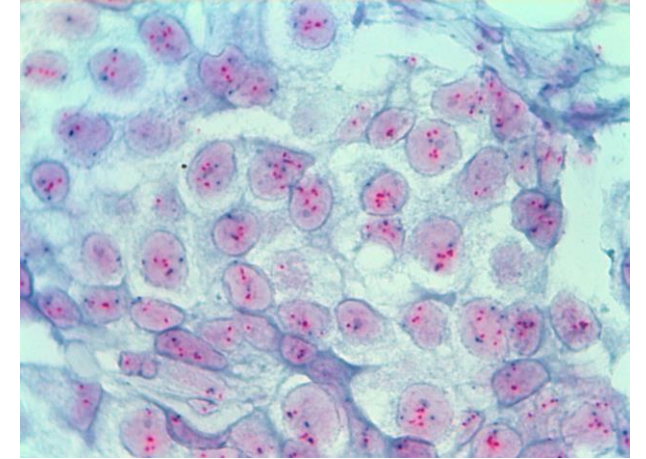
2+  
10X



2+  
20X



## Dobles equívocos



ORIGINAL

## Creciendo juntos. Casos equívocos HER2 y guías clínicas



Carlos Casterá<sup>a,\*</sup> y Laia Bernet<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Lluís Alcanyis, Fisabio, Xàtiva, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Recibido el 26 de octubre de 2016; aceptado el 12 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 29 de marzo de 2017

### PALABRAS CLAVE

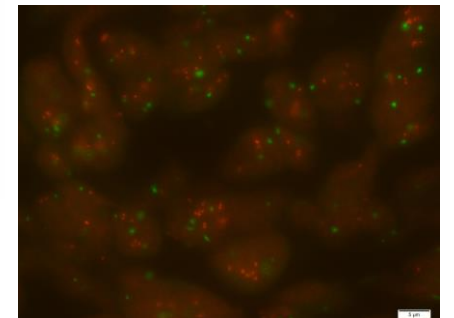
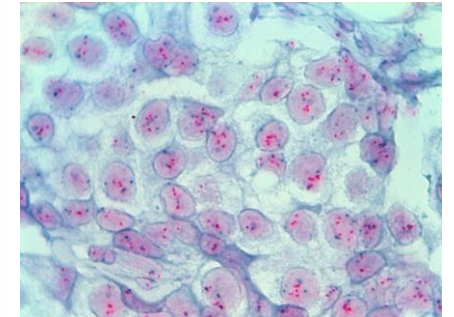
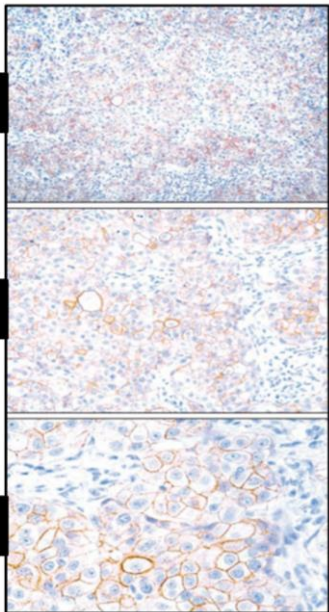
HER2;  
Casos equívocos;  
Guías clínicas;  
Hibridación *in situ*;  
Carcinoma de mama

**Resumen** El diagnóstico del biomarcador HER2 es un factor imprescindible en el manejo de los pacientes de carcinoma infiltrante de mama. La sobreexpresión del HER2, observada en aproximadamente el 15% de los pacientes, se asocia a mal pronóstico. La determinación del HER2 se realiza o bien por IHQ, o bien por HIS, siendo ambas técnicas válidas, intercambiables y necesarias para los casos equívocos. Las guías clínicas ASCO/CAP son un instrumento útil para la estandarización y mejora del diagnóstico, sin embargo, tienen sus puntos débiles; por ejemplo, la categoría de resultados equívocos genera inconvenientes en la práctica clínica. Al tratarse de documentos vivos y cambiantes, estas guías son susceptibles de cambio bajo la luz de nuevas observaciones.

Se realiza el estudio de 3 series consecutivas y distintas de 1.568 casos HER2 equívocos (IHQ 2+) de carcinoma infiltrante de mama, procedentes de distintos hospitales españoles. El objetivo de este estudio es comparar los resultados de HIS obtenidos, en nuestro centro de referencia, al aplicar las distintas guías clínicas para el HER2 (2007 y 2013), además de comparar distintas técnicas de HIS entre sí (CISH e IQ-FISH).

Nuestros resultados indican que la aplicación de la guía 2013 aumenta el porcentaje (%) de resultados equívocos respecto a la del 2007, también nos permiten afirmar que cualquiera de las 2 técnicas de HIS es válida para el estudio del HER2.

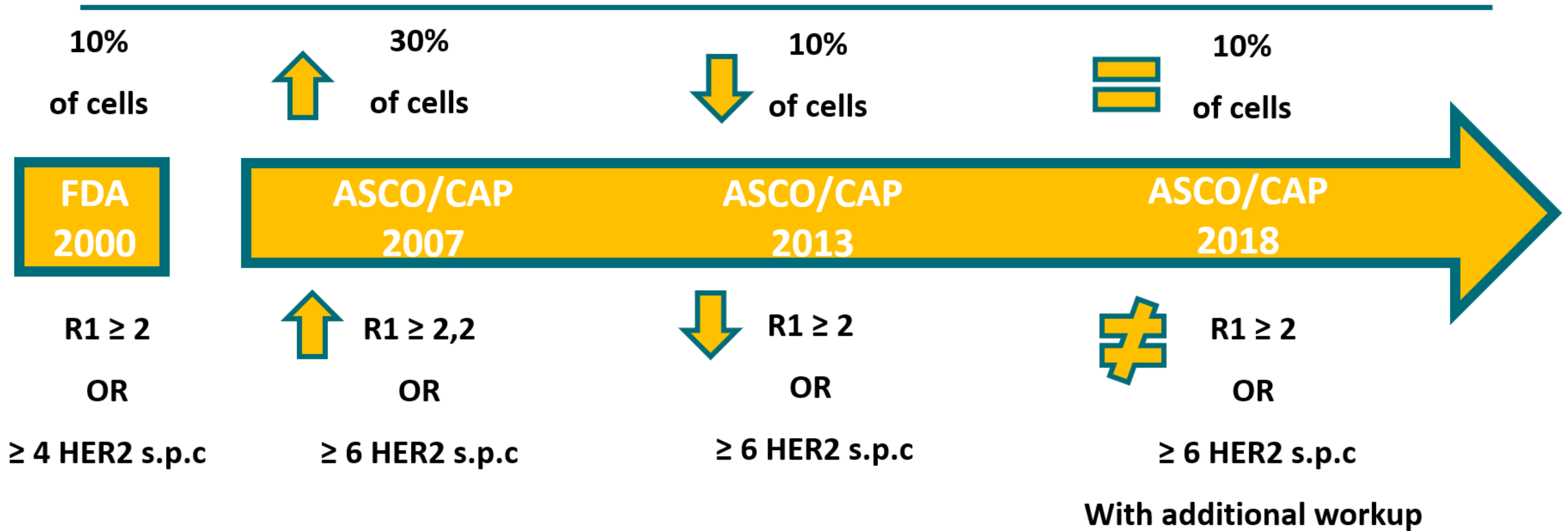
© 2017 Sociedad Española de Anatomía Patológica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



La actualización de las GC 2013 supone más casos equívocos tanto para IHQ como HIS y eso se traduce en más carga de trabajo.

# Umbrales de resultado HER2 positivo IHQ & HIS (+)

IHQ 3+  
Complete stain chicken wire



HIS POSITIVO

# Umbrales de resultado HER2 negativo IHQ & HIS (-)

## IHQ 1+/0+

no staining or weak,  
incomplete  
membrane staining in  
any proportion of  
tumor cells

weak, incomplete  
membrane staining in  
>10% of tumor cells /  
no staining or w.i  
<10%

weak, incomplete  
membrane staining in  
>10% of tumor cells /  
no staining or w.i  
<10%

**ASCO/CAP  
2007**

**R1 < 1,8**

**OR**

**< 4 HER2 s.p.c**

**ASCO/CAP  
2013**

**R1 < 2**

**&**

**R2 < 4**

**ASCO/CAP  
2018**

**R1 < 2**

**&**

**R2 < 4**



**HIS NEGATIVO**

2007

2013

2018

Evolución implica

Guías clínicas

ASCO / CAP

**+ Calidad**

**+ Esfuerzo**

**+ Carga de trabajo**

**RESULTADOS POSIBLES 2007**

<b>IHQ</b>	<b>HIS</b>
POSITIVO (3+)	POSITIVO (+)
EQUÍVOCO (2+)	EQUÍVOCO (¿?)
NEGATIVO (0/1+)	NEGATIVO (-)
INDETERMINADO (IND)	INDETERMINADO (IND)

**RESULTADOS POSIBLES 2013**

<b>IHQ</b>	<b>ISH</b>
POSITIVO (3+)	POSITIVO (+)
EQUÍVOCO (2+)	EQUÍVOCO (¿?)
NEGATIVO (0/1+)	NEGATIVO (-)
INDETERMINADO (IND)	INDETERMINADO (IND)

**RESULTADOS POSIBLES 2018**

<b>IHC</b>	<b>ISH</b>
POSITIVO (3+)	POSITIVO (+)
EQUÍVOCO (2+)	
NEGATIVO (0/1+)	NEGATIVO (-)
INDETERMINADO (IND)	INDETERMINADO (IND)

**RESULTADOS POSIBLES 2007**

IHQ	HIS
POSITIVO (3+)	POSITIVO (+)
EQUÍVOCO (2+)	EQUÍVOCO (¿?)
NEGATIVO (0/1+)	NEGATIVO (-)
INDETERMINADO (IND)	INDETERMINADO (IND)

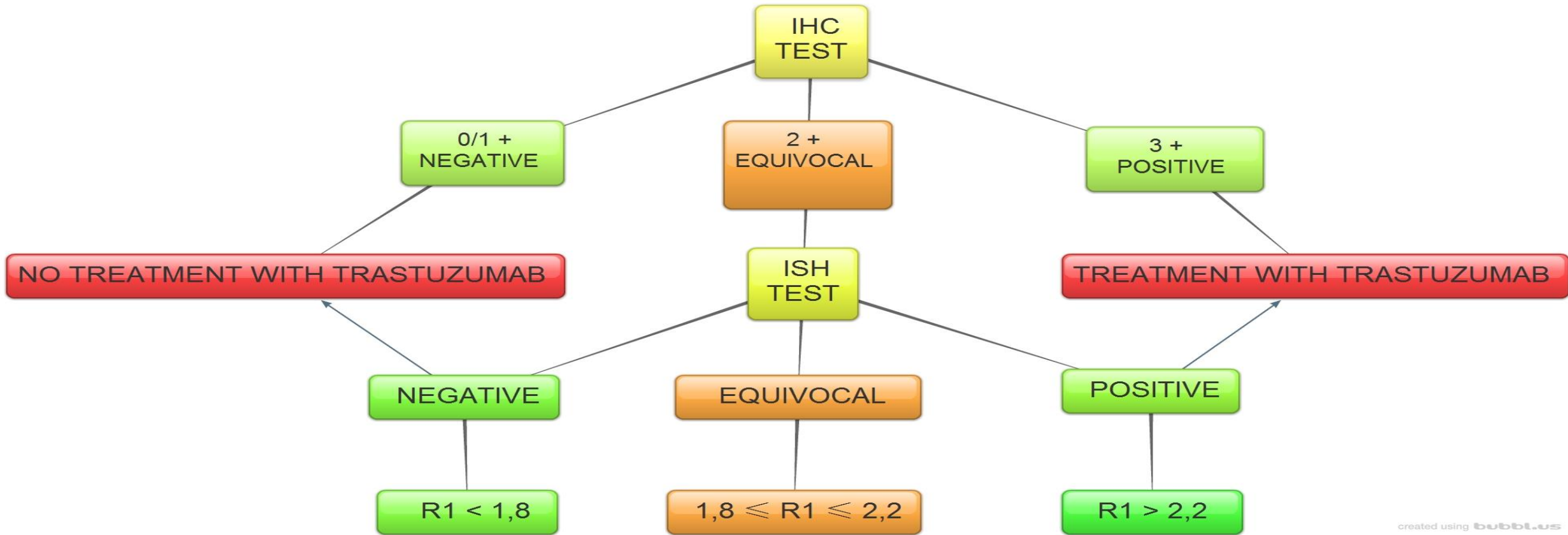
**RESULTADOS POSIBLES 2013**

IHQ	ISH
POSITIVO (3+)	POSITIVO (+)
EQUÍVOCO (2+)	EQUÍVOCO (¿?)
NEGATIVO (0/1+)	NEGATIVO (-)
INDETERMINADO (IND)	INDETERMINADO (IND)

**RESULTADOS POSIBLES 2018**

IHC	ISH
POSITIVO (3+)	POSITIVO (+)
EQUÍVOCO (2+)	
NEGATIVO (0/1+)	NEGATIVO (-)
INDETERMINADO (IND)	INDETERMINADO (IND)

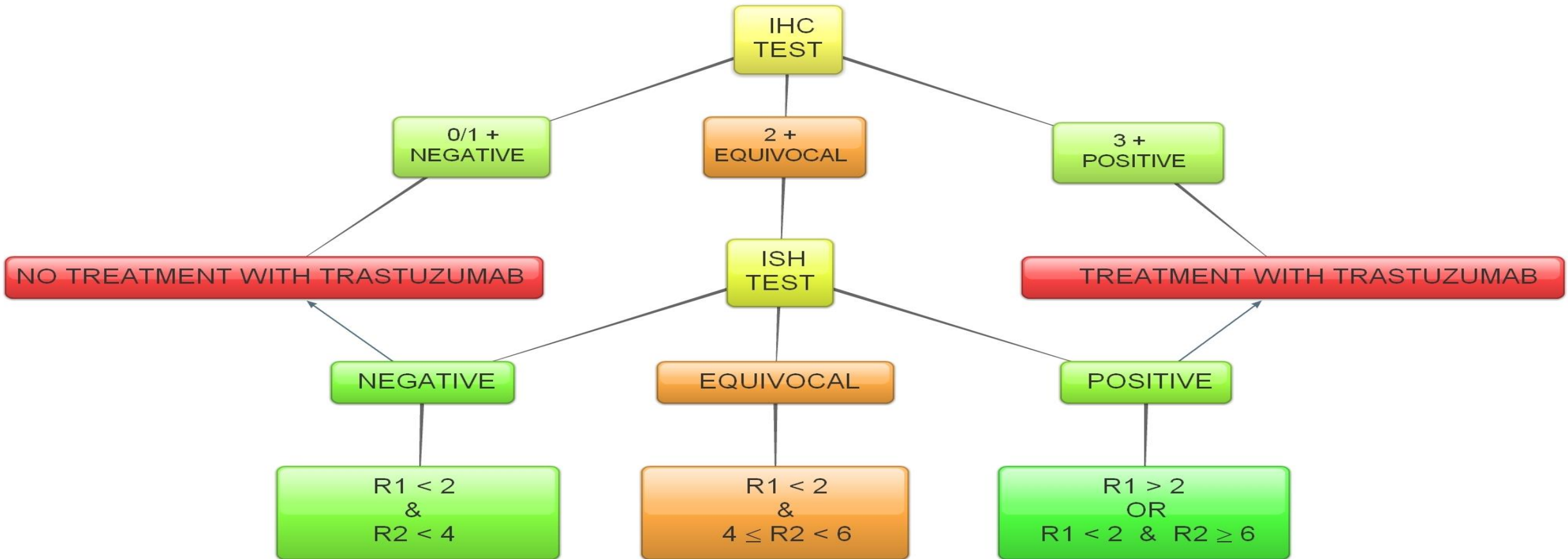
# ALGORITMO DIAGNÓSTICO GC 2007



created using [bubbl.us](http://bubbl.us)

**R1 : HER2/ CEP17**

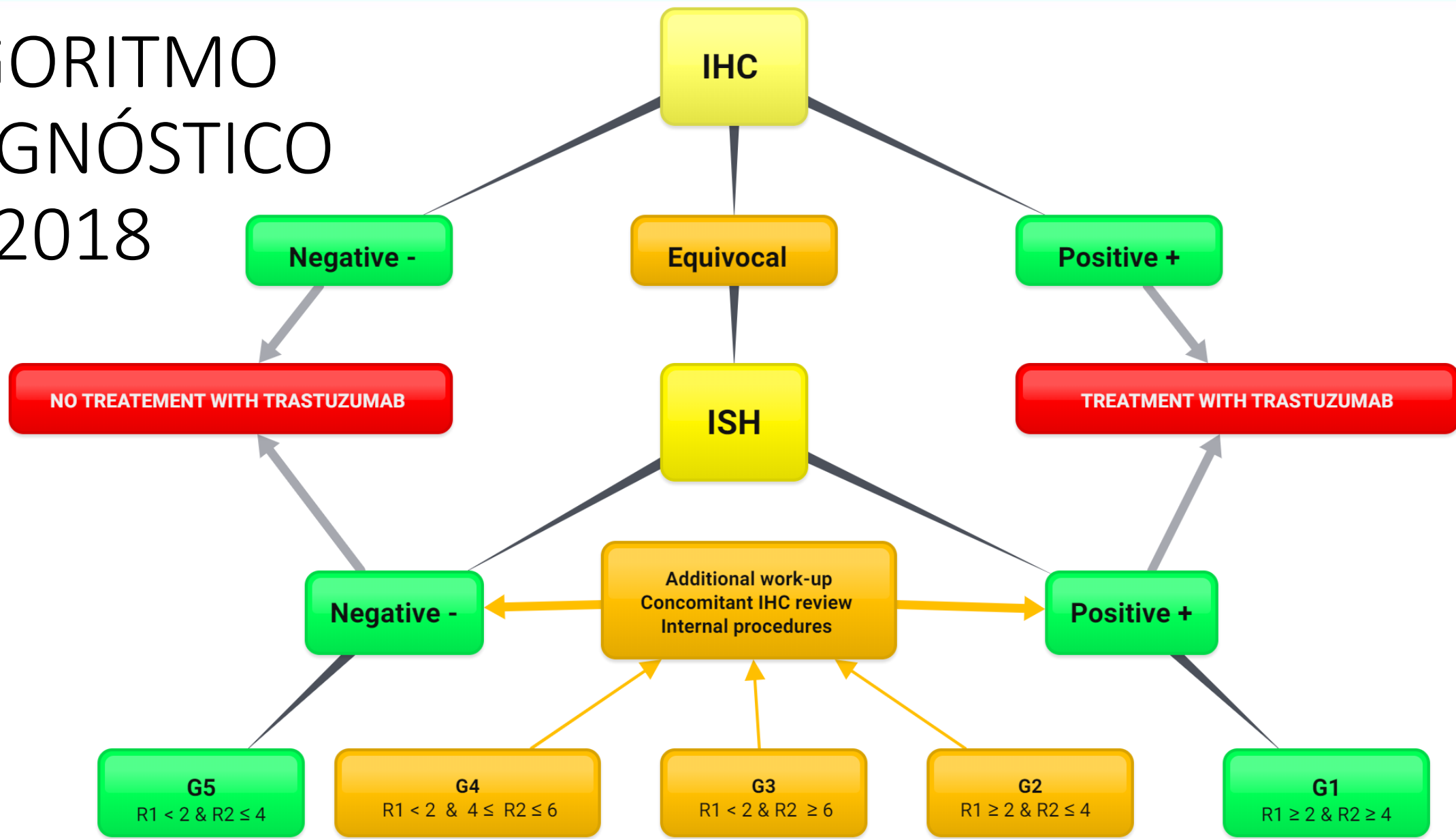
# ALGORITMO DIAGNÓSTICO GC 2013



**R1 : HER2/ CEP17**

**R2 : HER2/ NUCLEUS**

# ALGORITMO DIAGNÓSTICO GC 2018

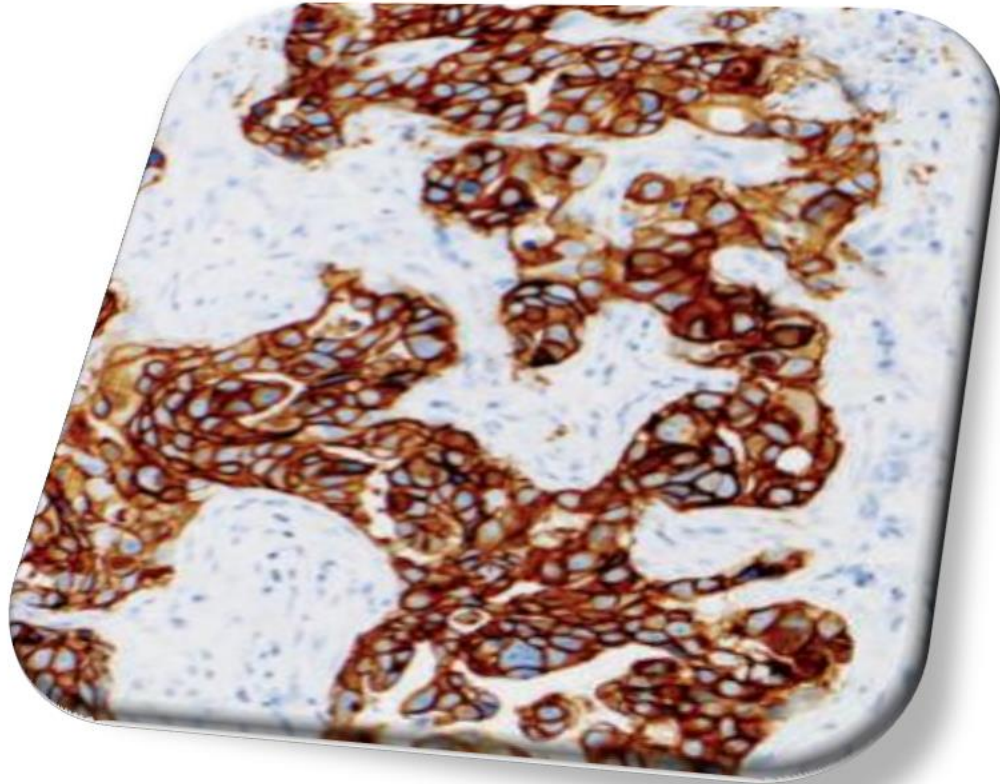


R1 : HER2/ CEP17

R2 : HER2/ NUCLEUS

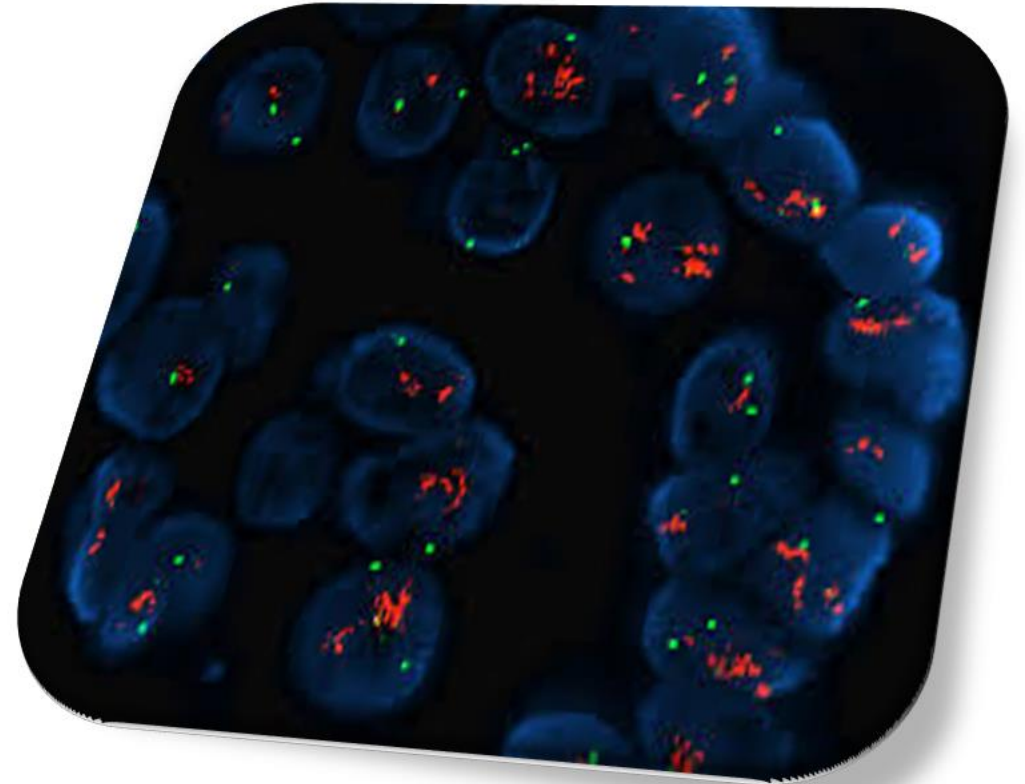
# Principales predictores de respuesta a las terapias dirigidas al HER2 en cáncer de mama

IHQ



Sobreexpresión proteica

HIS



Amplificación génica

# Guías clínicas HER2 - ASCO/CAP

**Las + fiables / Esfuerzo y tiempo**

- **Expertos que representan varias áreas**
- **Recolección y evaluación sistemática del conocimiento méd.**
- **Recomendaciones basadas en consensos**

# HER2 & Breast Cancer

## ASCO/CAP Clinical Practice Guideline Focused Update

- Antonio C. Wolff, M. Elizabeth Hale Hammond, Kimberly H. Allison, Brittany E. Harvey, Pamela B. Mangu, John M.S. Bartlett, Michael Bilous, Ian O. Ellis, Patrick Fitzgibbons, Wedad Hanna, Robert B. Jenkins, Michael F. Press, Patricia A. Spears, Gail H. Vance, Giuseppe Viale, Lisa M. McShane, Mitchell Dowsett

GC 2018

ALGUNOS CAMBIOS

---

---

+ CARGA DE TRABAJO, + NEGATIVOS

MISMAS DUDAS

En las GCs HER2 2018, el panel de expertos han planteado cinco cuestiones clínicas (CC) que constituyen el núcleo de esta actualización.



En las GCs HER2 2018, el panel de expertos han planteado cinco cuestiones clínicas (CC) que constituyen el núcleo de esta actualización.

CC 3

CC 4

CC 5

Patrones poco comunes de HIS

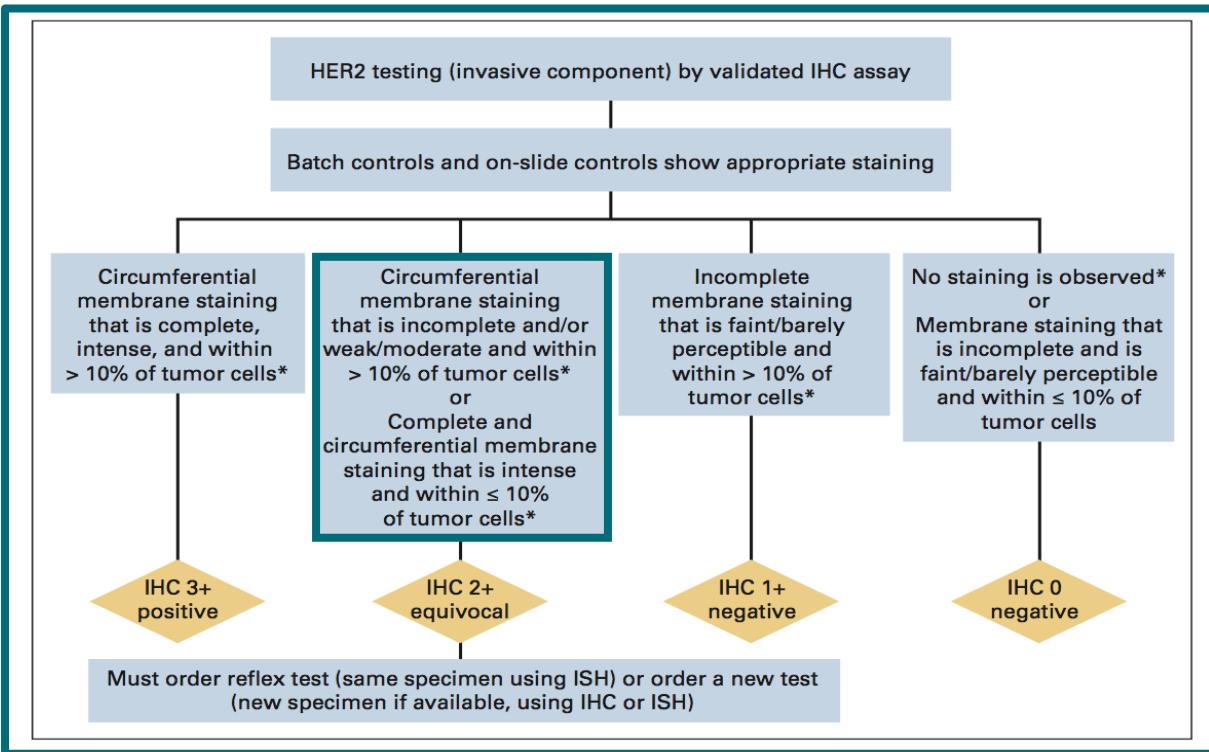
Equívocos Gs 2,3 y 4

Trabajo adicional

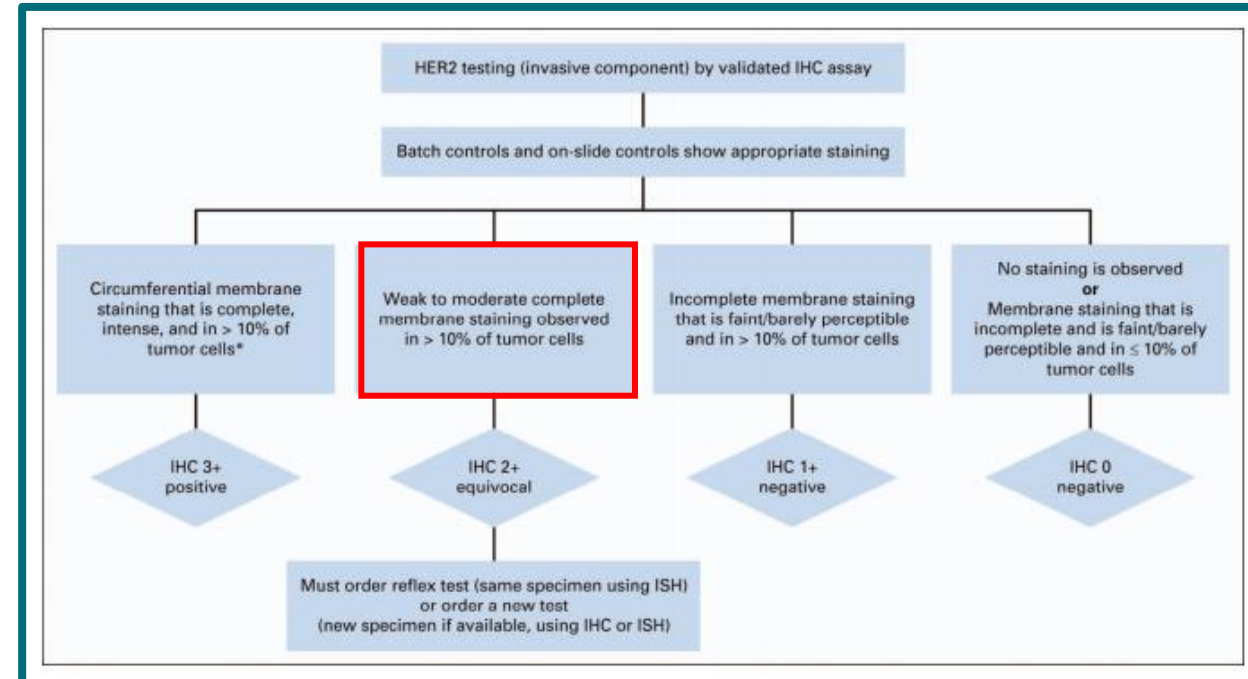
	2013 CPG	2018 CPG
Dobles equívocos (Estudio diagnóstico intensivo)	ISH	ISH + IHC

## Cuestiones clínicas

2013

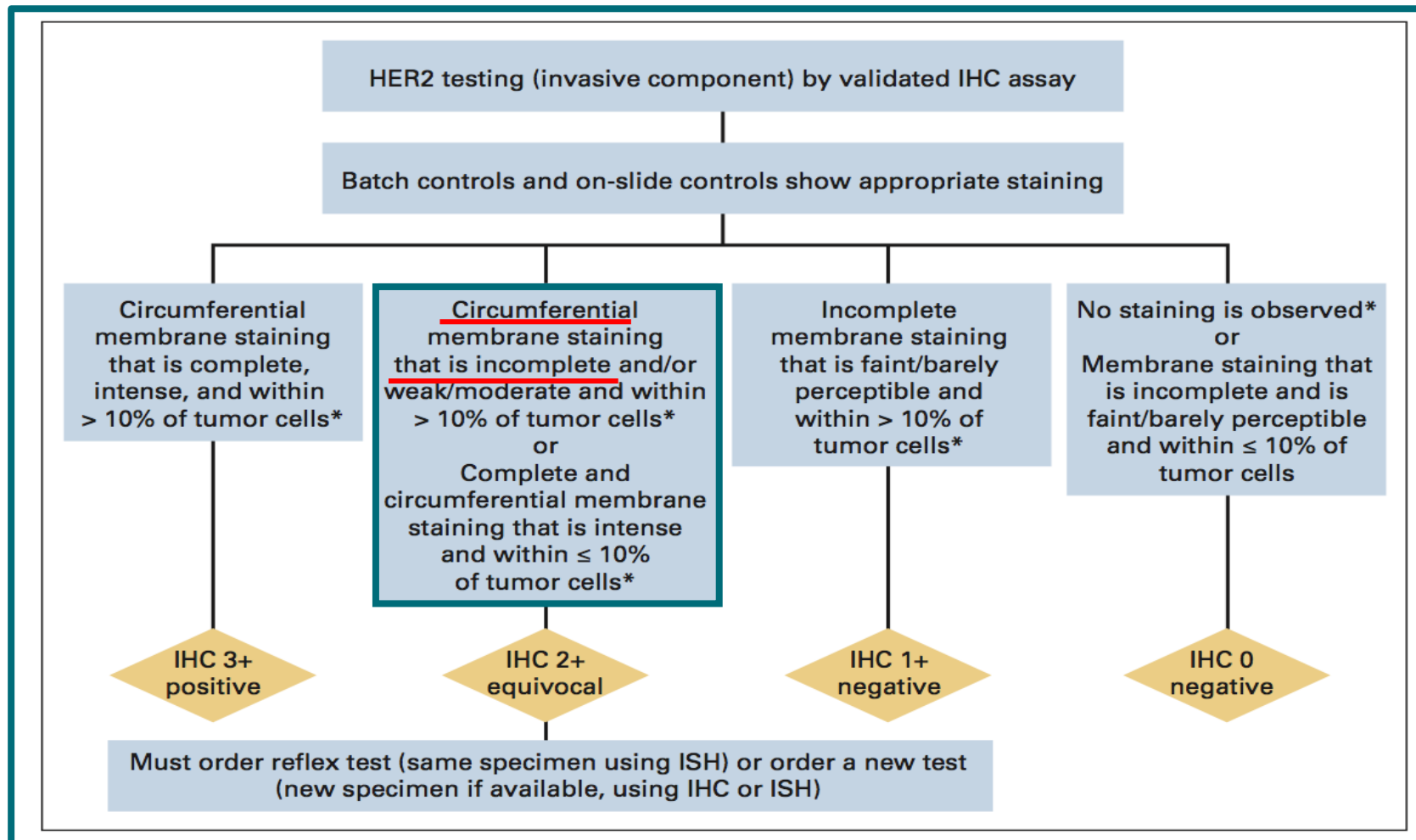


2018

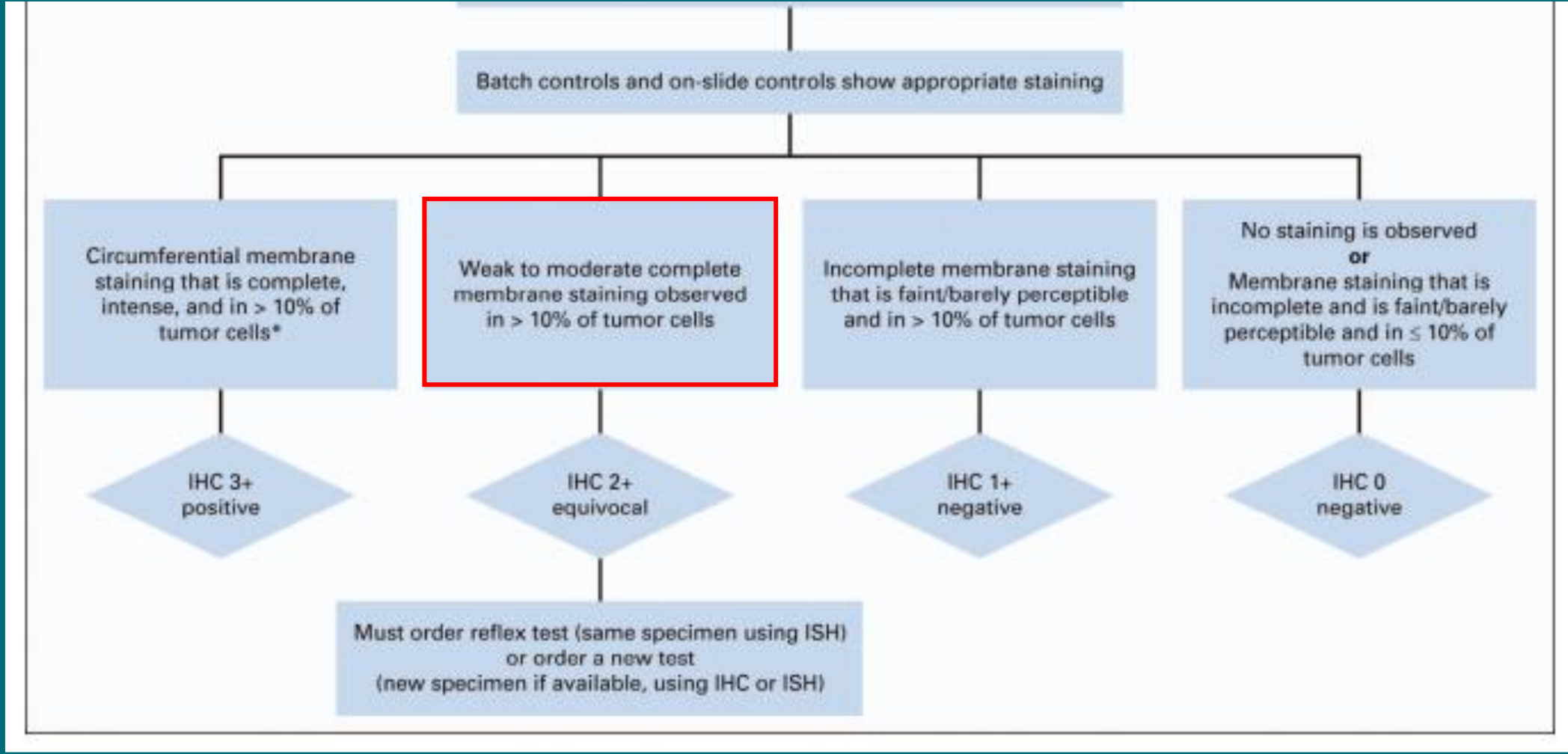


¿Cuál es la definición apropiada para los casos IHQ 2+ (IHQ equívocos)?

## ¿Cuál es la definición apropiada para los casos IHQ 2+ (IHQ equívocos)?

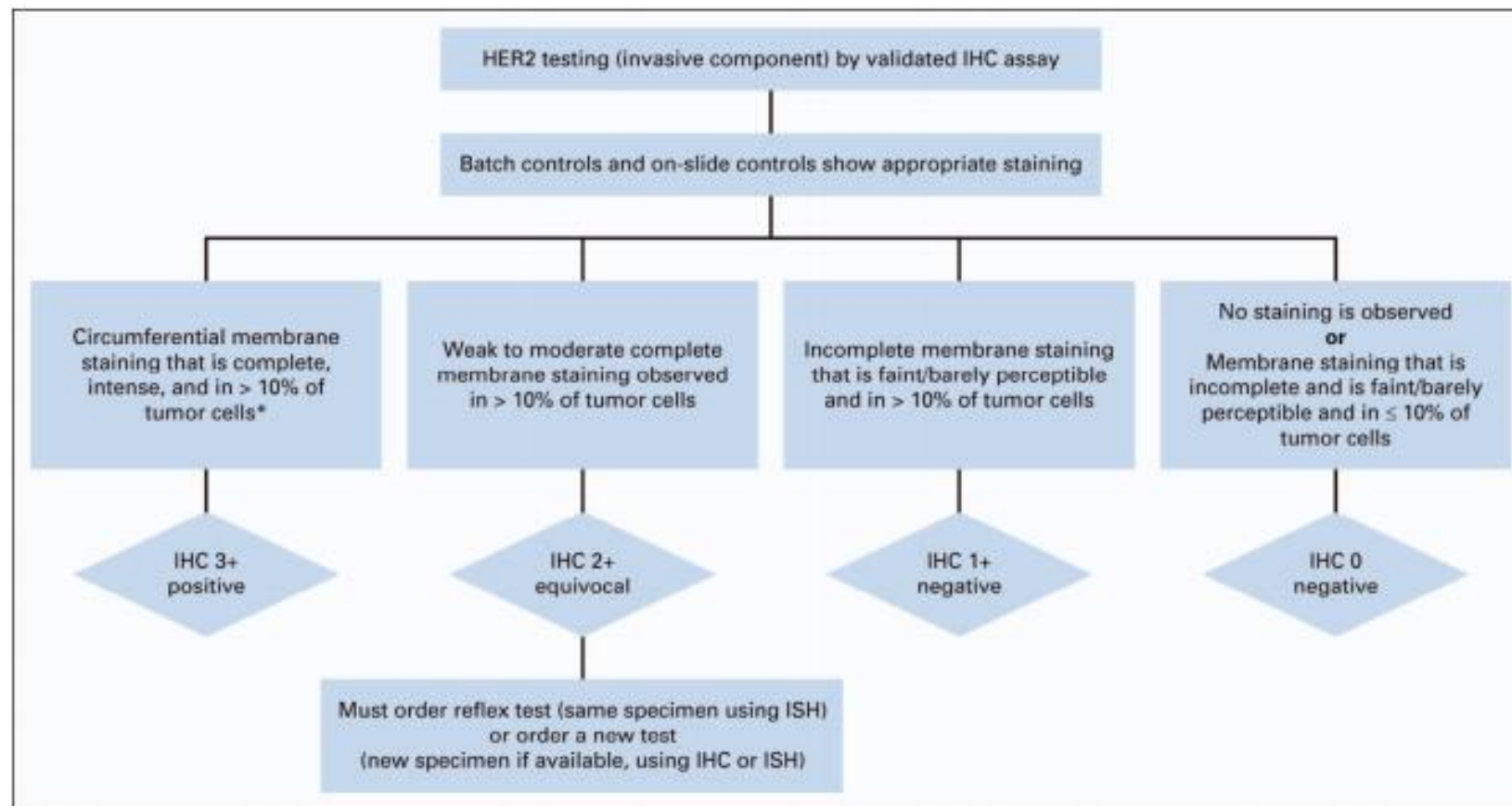


## ¿Cuál es la definición apropiada para los casos IHQ 2+ (IHQ equívocos)?



CC1

2018



**Figure 1.** Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expression by immunohistochemistry (IHC) assay of the invasive component of a breast cancer specimen. Note: The final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. Unusual staining patterns of HER2 by IHC can be encountered that are not covered by these definitions. In practice, these patterns are rare and if encountered should be considered IHC 2+ equivocal. As one example, some specific subtypes of breast cancers can show IHC staining that is moderate to intense but incomplete (basolateral or lateral) and can be found to be HER2 amplified. Another example is circumferential membrane IHC staining that is intense but in  $\leq 10\%$  of tumor cells (heterogeneous, but limited in extent). Such cases can be considered 2+ equivocal, but additional samples may reveal different percentages of HER2-positive staining. ISH, in situ hybridization. \*Readily appreciated using a low-power objective and observed within a homogeneous and contiguous invasive cell population.

¿Cuál es la definición apropiada para los casos IHQ 2+ (IHQ equívocos)?

**Figure 1.** Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expression by immunohistochemistry (IHC) assay of the invasive component of a breast cancer specimen. Note: The final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. Unusual staining patterns of HER2 by IHC can be encountered that are not covered by these definitions. In practice, these patterns are rare and if encountered should be considered IHC 2+ equivocal. As one example, some specific subtypes of breast cancers can show IHC staining that is moderate to intense but incomplete (basolateral or lateral) and can be found to be HER2 amplified. Another example is circumferential membrane IHC staining that is intense but in  $\leq 10\%$  of tumor cells (heterogeneous, but limited in extent). Such cases can be considered 2+ equivocal, but additional samples may reveal different percentages of HER2-positive staining. ISH, in situ hybridization. \*Readily appreciated using a low-power objective and observed within a homogeneous and contiguous invasive cell population.

¿Cuál es la definición apropiada para los casos IHQ 2+ (IHQ equívocos)?

Tinción de membrana incompleta (basolateral o lateral)

Moderada o intensa

**Figure 1.** Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expression by immunohistochemistry (IHC) assay of the invasive component of a breast cancer specimen. Note: The final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. Unusual staining patterns of HER2 by IHC can be encountered that are not covered by these definitions. In practice, these patterns are rare and if encountered should be considered IHC 2+ equivocal. As one example, some specific subtypes of breast cancers can show IHC staining that is moderate to intense but incomplete (basolateral or lateral) and can be found to be HER2 amplified. Another example is circumferential membrane IHC staining that is intense but in  $\leq 10\%$  of tumor cells (heterogeneous, but limited in extent). Such cases can be considered 2+ equivocal, but additional samples may reveal different percentages of HER2-positive staining. ISH, in situ hybridization. \*Readily appreciated using a low-power objective and observed within a homogeneous and contiguous invasive cell population.

¿Cuál es la definición apropiada para los casos IHQ 2+ (IHQ equívocos)?

**Figure 1.** Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expression by immunohistochemistry (IHC) assay of the invasive component of a breast cancer specimen. Note: The final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. Unusual staining patterns of HER2 by IHC can be encountered that are not covered by these definitions. In practice, these patterns are rare and if encountered should be considered IHC 2+ equivocal. As one example, some specific subtypes of breast cancers can show IHC staining that is moderate to intense but incomplete (basolateral or lateral) and can be found to be HER2 amplified. Another example is circumferential membrane IHC staining that is intense but in  $\leq 10\%$  of tumor cells (heterogeneous, but limited in extent). Such cases can be considered 2+ equivocal, but additional samples may reveal different percentages of HER2-positive staining. ISH, in situ hybridization. \*Readily appreciated using a low-power objective and observed within a homogeneous and contiguous invasive cell population.

Tinción completa de membrana intensa < 10%

Tinción completa de membrana moderada < 10%

¿Cuál es la definición apropiada para los casos IHQ 2+ (IHQ equívocos)?

# Cuestiones clínicas

Debe repetirse el test HER2 en la pieza quirúrgica si el resultado HER2 en la biopsia core ha sido negativo?

2013  
PCGR  
MUST

If the initial HER2 test result in a core needle biopsy specimen of a primary breast cancer is negative, a new HER2 test *may* be ordered on the excision specimen if one of the following is observed:

Tumor is grade 3

Amount of invasive tumor in the core biopsy specimen is small

Resection specimen contains high-grade carcinoma that is morphologically distinct from that in the core

Core biopsy result is equivocal for HER2 after testing by both ISH and IHC

There is doubt about the handling of the core biopsy specimen (long ischemic time, short time in fixative, different fixative), or the test is suspected by the pathologist to be negative on the basis of testing error

CC2

Table 2. Histopathologic Features Suggestive of Possible Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Test Discordance\*

## Criteria to Consider†

A new HER2 test should not be ordered if the following histopathologic findings occur and the initial HER2 test was negative:

Histologic grade 1 carcinoma of the following types:  
Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PgR positive  
Tubular (at least 90% pure)  
Mucinous (at least 90% pure)  
Cribriform (at least 90% pure)  
Adenoid cystic carcinoma (90% pure) and often triple negative

Similarly, a new HER2 test should be ordered if the following histopathologic findings occur and the initial HER2 test was positive:

Histologic grade 1 carcinoma of the following types:  
Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PgR positive  
Tubular (at least 90% pure)  
Mucinous (at least 90% pure)  
Cribriform (at least 90% pure)  
Adenoid cystic carcinoma (90% pure) and often triple negative

If the initial HER2 test result in a core needle biopsy specimen of a primary breast cancer is negative, a new HER2 test *may* be ordered on the excision specimen if one of the following is observed:

Tumor is grade 3

Amount of invasive tumor in the core biopsy specimen is small

Resection specimen contains high-grade carcinoma that is morphologically distinct from that in the core

Core biopsy result is equivocal for HER2 after testing by both ISH and IHC

There is doubt about the handling of the core biopsy specimen (long ischemic time, short time in fixative, different fixative), or the test is suspected by the pathologist to be negative on the basis of testing error

Abbreviations: ER, estrogen receptor; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; PgR, progesterone receptor.

\* Adapted from the 2013 ASCO/CAP HER2 Testing Guideline.<sup>1</sup>

† Criteria to consider if there are concerns regarding discordance with apparent histopathologic findings and possible false-negative or false-positive HER2 test result.

# Cuestiones clínicas

## Patrones de HIS inusuales

CC3

Grupo 2

- Monosomías

# Cuestiones clínicas

## Patrones de HIS inusuales

CC3

Grupo 2

- Monosomías

CC4

Grupo 3

- Coamplificaciones  
Gen HER2 – CEP17

# Cuestiones clínicas

## Patrones de HIS inusuales

CC3

Grupo 2

- Monosomías

CC4

Grupo 3

- Coamplificaciones  
Gen HER2 – CEP17

CC5

Grupo 4

- Dobles equívocos

# Cuestiones clínicas

# Patrones de HIS inusuales

ID	2013 Rs	2018 Rs
<p><b>CC3 Grupo 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monosomías</li> <li>• HER2/CEP17 ratio <math>\geq 2.0</math> Av. HER2 copy number <math>\leq 4.0</math></li> </ul>	<p>HIS +</p>	<p>Diagnostico definitivo a partir de estudio diag. adicional HIS &amp; IHQ se deben revisar conjuntamente Consideraciones locales dictaran el mejor procedimiento. 3+ = Positivo (+) 2+ = Protocolo &amp; procedimientos internos (-) 0,4% - 3,7% 0/1+ = Negativo con comentario 0,34 %</p>
<p><b>CC4 Grupo 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coamplificaciones HER2 – CEP17</li> <li>• Av.HER2 c.nº <math>\geq 6.0</math> HER2/CEP17 ratio <math>&lt; 2.0</math></li> </ul>	<p>HIS +</p>	<p>Diagnostico definitivo a partir de estudio diag. adicional HIS &amp; IHQ se deben revisar conjuntamente Consideraciones locales dictaran el mejor procedimiento. 3+ = Positivo (+) 2+ = Protocolo &amp; procedimientos internos (+) 0,4% - 3% 0/1+ = Negativo con comentario 0,54 %</p>
<p><b>CC5 Grupo 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dobles equívocos</li> <li>• Av. HER2 c.nº <math>\geq 4.0</math> and <math>\leq 6.0</math> HER2/CEP17 ratio of <math>&lt; 2.0</math></li> </ul>	<p>EQUÍVOCOS t.s.a</p>	<p>Diagnostico definitivo a partir de estudio diag. adicional HIS &amp; IHQ se deben revisar conjuntamente Consideraciones locales dictaran el mejor procedimiento. 3+ = Positivo (+) 2+ = Protocolo &amp; procedimientos internos (-) 1,9% - 14,2% 0/1+ = Negativo con comentario 6,34 %</p>

# Cuestiones clínicas

## Patrones de HIS inusuales

ID	2013 Rs	2018 Rs
<b>CC3 Grupo 2</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Monosomías</li><li>• HER2/CEP17 ratio <math>\geq 2.0</math> Av. HER2 copy number <math>\leq 4.0</math></li></ul>	HIS+	Diagnostico definitivo basado en estudio adicional.  Revisión conjunta HIS & IHQ
<b>CC4 Grupo 3</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Coamplificaciones HER2 – CEP17</li><li>• Av.HER2 c.nº <math>\geq 6.0</math> HER2/CEP17 ratio <math>&lt; 2.0</math></li></ul>	HIS +	Consideraciones prácticas locales dictarán el mejor procedimiento.
<b>CC5 Grupo 4</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dobles equívocos</li><li>• Av. HER2 c.nº <math>\geq 4.0</math> and <math>\leq 6.0</math> HER2/CEP17 ratio of <math>&lt; 2.0</math></li></ul>	EQUÍVOCOS t.s.a	3+ = Positivo (+) 2+ = Protocolo & procedimientos int. 0/1+ = Negativo con comentario