

# HER2 en cáncer de mama: un paradigma en evolución

## Técnicas diagnósticas

***Carlos Casterá***

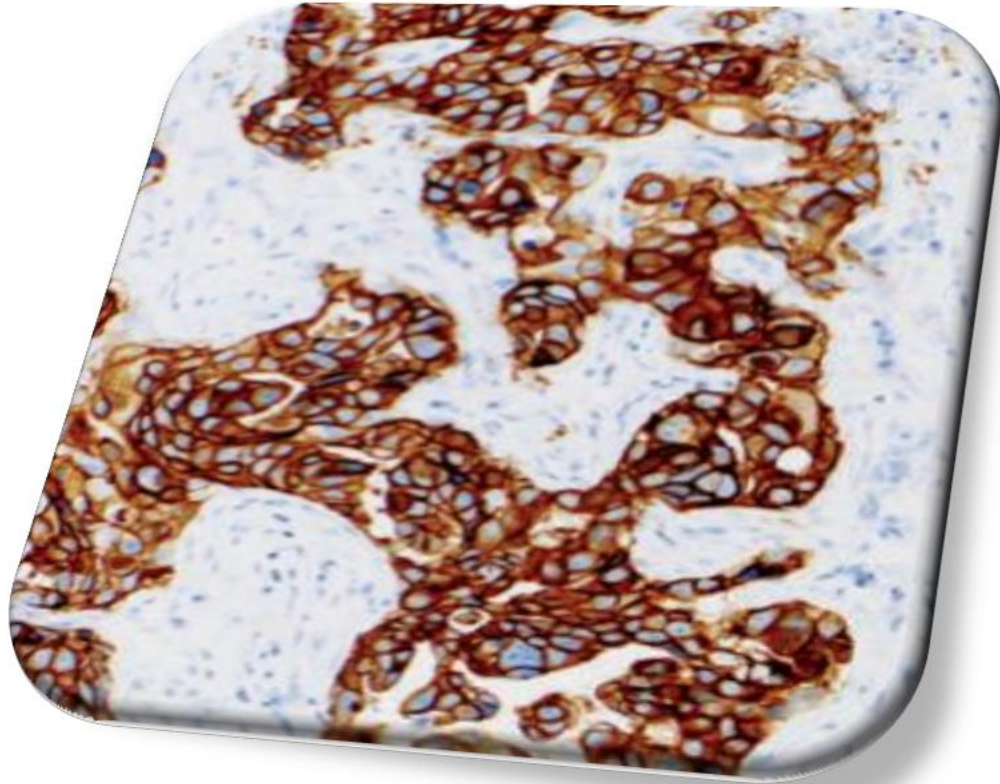
*Biólogo molecular - Genética*

# Técnicas diagnósticas y HER2

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

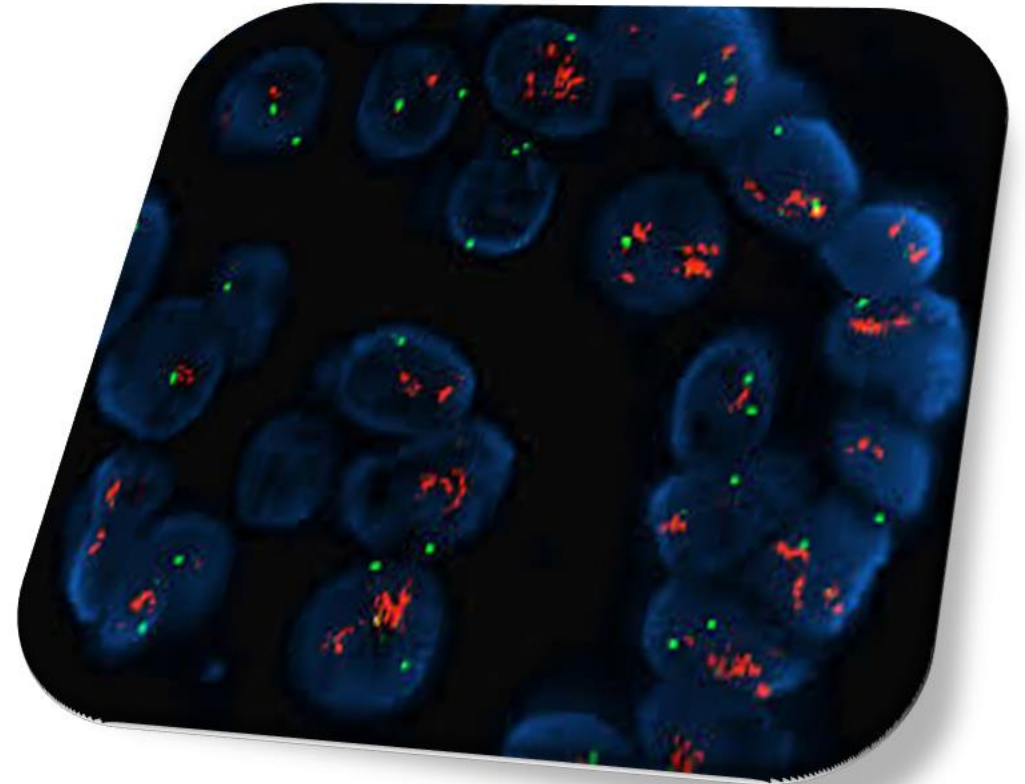
# Principales predictores de respuesta a las terapias dirigidas al HER2 en cáncer de mama

IHQ



Sobreexpresión proteica

HIS



Amplificación génica

¿Estamos evaluando bien el estado del HER2?

¿Podemos mejorar la evaluación  
de este biomarcador?

¿IHQ o HIS?

¿Cuál es la mejor técnica para predecir el beneficio a las terapias anti HER2?

# ¿Cuál es la mejor técnica para predecir el beneficio a las terapias anti HER2?

**S&AP-IAP** **REVISTA ESPAÑOLA DE Patología**  
www.elsevier.es/patologia

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 e aproximadamente el 15% de los pacientes, se asocia a mal pronóstico. La determinación de HER2 se realiza o bien por IHC, o bien por HIS, siendo ambas técnicas válidas, intercambiables 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.

Annals of Diagnostic Pathology 45 (2020) 151451

Contents lists available at ScienceDirect

## Annals of Diagnostic Pathology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/anndiagpath](http://www.elsevier.com/locate/anndiagpath)

Original Contribution

## HER2 immunohistochemistry inter-observer reproducibility in 205 cases of invasive breast carcinoma additionally tested by ISH

Carlos Casterá\*, Laia Bernet

Hospital Universitario de la Ribera, Crta Corbera km 1, 46600 Alzira, Valencia, Spain

**ARTICLE INFO**

**Keywords:**  
HER2 assessment  
Inter-observer reproducibility  
Major consensus hypothesis  
Equivocal cases  
Invasive breast carcinoma

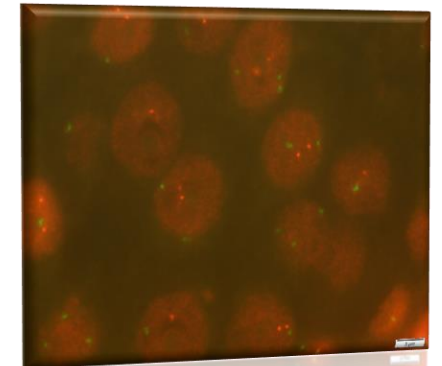
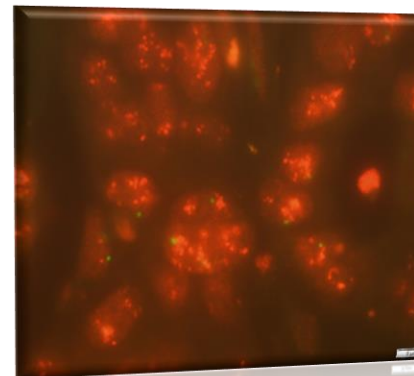
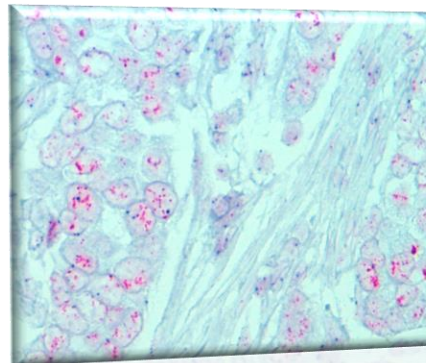
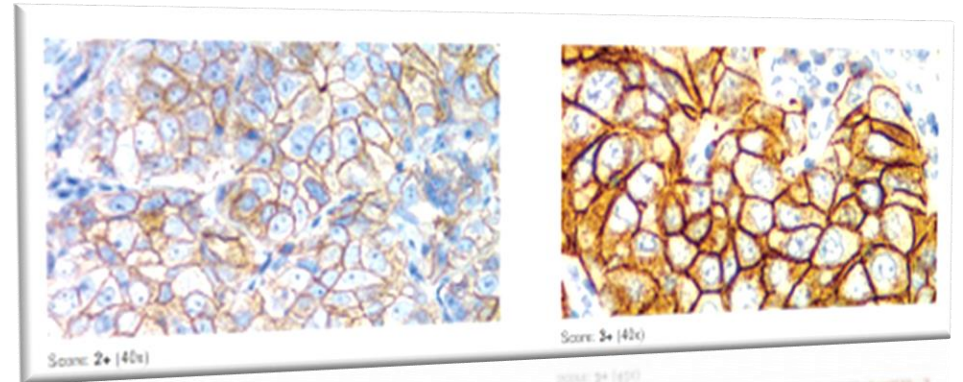
**ABSTRACT**

Assessment of HER2 biomarker in invasive breast carcinoma patients allows a specific therapeutic approach. Clinical guidelines indicate immunohistochemistry (IHC) and in situ hybridization (ISH) to test HER2, however both have drawbacks which results in low reproducibility of results especially in equivocal cases. Our main objective is to quantify inter-observer IHC reproducibility and cross it with the ISH result. Our series includes 205 invasive breast carcinoma cases sent for ISH retest from 14 hospitals, 5 observers to assess the IHC and 2 observers for the ISH of each case. We found that the observers only achieve an absolute agreement for IHC in 1 out of 3 cases. The inter-observer concordance for IHC is low ( $0.2 \leq k \leq 0.4$ ) or moderate ( $0.41 \leq k \leq 0.6$ ). In ISH positive cases the concordance for IHC is higher than in the ISH negative cases. In conclusion, the study shows low and moderate IHC inter-observer concordance, finding the more worrying values among the ISH negative cases which are the most part of this particular sample. Subjective interpretation of the techniques, among other factors, has negative impact in HER2 evaluation. To offset this limitation we have checked that reaching a consensus from different observers for HER2 IHC assessment improves the results.

# ¿Cuál es la mejor técnica para predecir el beneficio a las terapias anti HER2?

- Indeterminados
- Dobles-Equívocos
- Discrepancias
- Heterogeneidad
- Tiempo

## Dificultades en la valoración del HER2



IHQ

PROS +

IHQ

PROS +

Rápida

# IHQ

## PROS +

**Rápida**

**Barata**

# IHQ

## PROS +

**Rápida**

**Barata**

**Permanente**

# IHQ

## PROS +

**Rápida**

**Barata**

**Permanente**

**Microscopio óptico**

# IHQ

## PROS +

**Rápida**

**Barata**

**Permanente**

**Microscopio óptico**

**Tejido parafinado – Rutina**

# IHQ

## PROS +

**Rápida**

**Barata**

**Permanente**

**Microscopio óptico**

**Tejido parafinado – Rutina**

**Evalúa la proteína - Más cercana a la función**

IHQ

CONTRAS =

IHQ

CONTRAS =

Variabilidad IO – IL

# IHQ

## CONTRAS =

Variabilidad IO – IL

Semicuantitativa

# IHQ

## CONTRAS $\square$

Variabilidad IO – IL

Semicuantitativa

Subjetividad

# IHQ

## CONTRAS

Variabilidad IO – IL

Semicuantitativa

Subjetividad

Estandarización

# IHQ

## CONTRAS =

Variabilidad IO – IL

Semicuantitativa

Subjetividad

Estandarización

Reacciones cruzadas

# IHQ

## CONTRAS

Variabilidad IO – IL

Semicuantitativa

Subjetividad

Estandarización

Reacciones cruzadas

Equívocos

HIS

PROS +

# HIS

## PROS +

### Sensibilidad

# HIS

## PROS +

**Sensibilidad**

**Especificidad**

# HIS

## PROS +

**Sensibilidad**

**Especificidad**

**Cuantitativa**

# HIS

## PROS +

**Sensibilidad**

**Especificidad**

**Cuantitativa**

**Objetividad**

# HIS

## PROS +

**Sensibilidad**

**Especificidad**

**Cuantitativa**

**Objetividad**

**ADN - Estabilidad**

# HIS

## PROS +

**Sensibilidad**

**Especificidad**

**Cuantitativa**

**Objetividad**

**ADN - Estabilidad**

**- Dependiente de V.P.A**

HIS

CONTRAS =

HIS

CONTRAS

+ Laboriosa

# HIS

## CONTRAS =

+ Laboriosa

+ Tiempo

# HIS

## CONTRAS =

+ Laboriosa

+ Tiempo

Observación de la morfología

# HIS

## CONTRAS

+ Laboriosa

+ Tiempo

Observación de la morfología

Microscopio de fluorescencia

# HIS

## CONTRAS

+ Laboriosa

+ Tiempo

Observación de la morfología

Microscopio de fluorescencia

Inestable / temporal

# HIS

## CONTRAS =

+ Laboriosa

+ Tiempo

Observación de la morfología

Microscopio de fluorescencia

Inestable / temporal

Patrones inusuales

# IHQ

**PROS +**

**CONS =**

Rápida

Variabilidad IO – IL

Barata

Semicuantitativa

Permanente

Subjetividad

Microscopio óptico

Estandarización

FFPE – Rutina

Reacciones cruzadas

Proteína - Función

Equívocos

# HIS

**PROS +**

**CONS =**

Sensibilidad

+ Laboriosa

Especificidad

+ Tiempo

Cuantitativa

Observación de la morfología

Objetividad

μ de fluorescencia

ADN - Estabilidad

Inestable / temporal

- Dependiente de V.P.A

Patrones inusuales