

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Patología para la determinación de HER2 en cáncer infiltrante de mama: interpretación y modelo de informe (2023).

Acosta Haab Gabriela, Sarancone Sandra, Wernicke Alejandra.

Grupos de trabajo:

Amat Mora, Andino Gabriela, Bengio Verónica, Barberis Mariana, Barretto Mariela, Carassai Mónica, Calafat Patricia, Cardinal Lucia, Dupont Agustina, Fernández Mariela, Gennaro Verónica, Gómez Alba, Inurrigarro Gloria, Iotti Alejandro, Leguina Laura, López Raffo María Marta, Maciel Alejandra, Marraco Gabriela, Maturi Horacio, Molina Víctor, Monteros Alvi Marcelo, Nakasone Andrea, Rojas Bilbao Erica, Sarrio Leandro, Spengler Eunice, Tassi Viviana, Zoppi Jorge.

Introducción:

La sobreexpresión de la proteína HER2 o su amplificación (HER2 positivo) en el carcinoma de mama es un blanco molecular con indicación de tratamiento anti HER2. El 15 % de los carcinomas infiltrantes de mama son HER2 positivos (score 3+ y 2+ amplificados) y los negativos son el 85 % (score 2+ no amplificados, 1+ y 0). Dentro de este último grupo de pacientes encontramos que el 60% son de baja expresión para HER2, actualmente denominados HER2 LOW.

Hasta el momento, el tratamiento anti HER2 es solamente para pacientes que presenten amplificación o sobreexpresión de HER2, pero han aparecido nuevas drogas conjugadas, que podrían beneficiar a pacientes con resultados HER2 LOW (score 2+ no amplificado o score 1+).

Dada la implicancia terapéutica y pronóstica de la determinación de HER2 en las pacientes con carcinoma de mama infiltrante es crucial la estandarización de su metodología de estudio, evaluación y reporte. Los patólogos tenemos un rol decisivo en su implementación para lo cual nos basamos en guías internacionales validadas (1,2,3,4,5). Dadas las recientes modificaciones en la indicación terapéutica debemos ser aún más estrictos para realizar de forma precisa la nueva estratificación de las pacientes.

La Sociedad Argentina de Patología considera necesario realizar recomendaciones para la determinación de HER2, su interpretación e informe que mejoren los resultados para que cada paciente reciba el tratamiento más adecuado.

Metodología:

Para la confección de estas recomendaciones nacionales, la Sociedad Argentina de Patología convocó a 31 patólogos, de diferentes regiones de la Argentina y del ámbito privado y/o público, con experiencia tanto en manejo del HER2 por técnica de inmunohistoquímica, como de hibridación in situ.

Se envió un cuestionario confeccionado por AHG y SS sobre definiciones, interpretación y diagnóstico del HER2, junto a una revisión bibliográfica actualizada, que debieron contestar

todos los participantes. Posteriormente, en una reunión presencial, se discutieron todos los puntos del cuestionario remitido y se consensuaron los contenidos de estas recomendaciones.

CONDICIONES RECOMENDADAS PARA LA DETERMINACION DE HER2:

1. Tipo de tumor:

DETERMINACIÓN DE HER2	INDICADO	NO INDICADO	NO RECOMENDADO
CARCINOMA INFILTRANTE	X		
METÁSTASIS	X		
CARCINOMA IN SITU		X	
CARCINOMA IN SITU MICROINVASOR			X

2. Tipo de muestra:

DETERMINACIÓN DE HER2	
EXTENDIDOS CITOLÓGICOS	NO
INCLUSIÓN DE COÁGULOS	SI *
PUNCIÓN HISTOLÓGICA	SI
PIEZA QUIRÚRGICA	SI

* MÍNIMO DE 100 CÉLULAS FIJACIÓN FORMOL BUFFER

3. Condiciones de fijación:

DETERMINACIÓN DE HER2	
ISQUEMIA FRÍA	MENOR A 1 HORA *
FIJADOR	FORMOL BUFFER AL 10%
TIEMPO DE FIJACIÓN	ENTRE 6 Y 72 HORAS
DESCALCIFICACIÓN	EDTA

* Isquemia fría en piezas quirúrgicas, en biopsias por punción debe ser inmediata.

4. Elección de sitio y número de muestras:

a. Punciones:

Se recomienda obtener entre 3-5 cilindros por lesión en las punciones histológicas. En el caso que el paciente tenga más de una muestra de la misma mama, o mama y axila, se recomienda hacer la determinación en todas ellas para establecer la biología del tumor con más exactitud teniendo en cuenta la posibilidad de heterogeneidad tumoral.

b. Piezas quirúrgicas:

Se recomienda el estudio de HER2 en el tumor primario y en el ganglio linfático metastásico, así como en pacientes con presencia de más de una lesión tumoral, evaluarlos en los que presenten diferentes patrones morfológicos o grados histológicos.

c. Sitio metastásico:

Todos los sitios metastásicos son elegibles para la determinación de HER2.

Nota: La elección de las muestras se basará en el estado de preservación, desde el punto de vista pre analítico y morfológico. En el caso que solo haya muestras óseas se aconseja la descalcificación en EDTA y en resultados negativos en pacientes con antecedentes de cáncer de mama HER2 positivo puede complementarse con técnicas de hibridación in situ que presentan mejor rendimiento diagnóstico.

5. Repetición de la determinación de HER2 en:

Discordancia histológica entre punción y pieza quirúrgica
Poca representatividad tumoral en la punción
Resultados equívocos por inmunohistoquímica y/o hibridación in situ

6. Retesteo de HER2

DETERMINACIÓN DE HER2	INDICADO
RECURRENCIA	SI
METÁSTASIS	SI
POSTNEOADYUVANCIAS	SI

7. Técnica de inmunohistoquímica:

Pueden utilizarse todos los métodos con anticuerpos y plataformas validados para la determinación de HER2. Se recomienda el uso de controles en el preparado en cada determinación así como el enrolamiento de los laboratorios a controles de calidad externos.

8. Interpretación del HER2 por técnica de inmunohistoquímica:

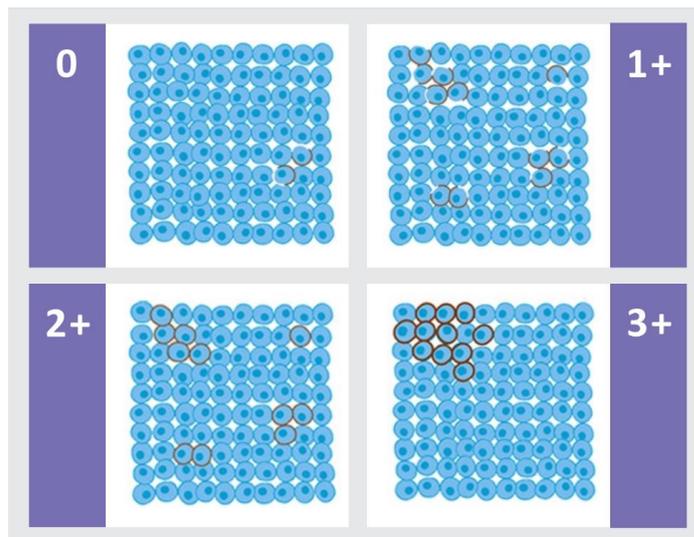
SCORES:

Negativo (0): ausencia de tinción de membrana, o tinción incompleta en menos del 10% de las células.

Negativo (1+): tinción de membrana débil o moderada, incompleta en más del 10% de las células.

Equívoco (2+): tinción de completa de membrana, débil o moderada, en más del 10% las células o tinción completa e intensa en menos del 10% de las células. Con este resultado es necesario realizar técnica de hibridación in situ.

Positivo (3+): tinción de membrana completa e intensa en más del 10% de las células.



EVALUACION DE LOS SCORES:

Regla de la magnificación: lectura de la intensidad de la marcación de la membrana (6)

FUERTE: bien visible con el objetivo de 4/5X

MODERADO: perceptible con el objetivo de 4/5X o bien visible con el objetivo de 10/20X

DEBIL: imperceptible con el objetivo de 4/5X, perceptible con el objetivo de 10/20X y bien visible con el objetivo de 40X

PASOS PARA LA EVALUACION:

Primero: Determinación de la intensidad de la marcación de membrana

Segundo: Determinación del patrón de membrana completo o incompleto

Tercero: Determinación del porcentaje de células tumorales marcadas



OBJETIVOS	4-5 X	10-20 X	40 X	
INTENSIDAD	FUERTE	MODERADA LEVE	MODERADA LEVE	LEVE
MEMBRANA	COMPLETA	COMPLETA	INCOMPLETA	INCOMPLETA AUSENTE
PORCENTAJE	> 10%	> 10%	> 10%	< 10%
HER2 IHQ	3+	2+	1+	0
HER2 ISH		+	-	
ASCO/CAP	HER2 POSITIVO		HER2 NEGATIVO	
ARG	HER2 POSITIVO		HER2 LOW	HER2 NEG.

9. Modelo de Informe para HER2:

a. Datos requeridos en el informe:

- Identificación del paciente.
- Identificación del médico solicitante.
- Fecha de la determinación.
- Identificación de la muestra y número de taco.
- Tipo de muestra y procedencia anatómica.
- Tipo de fijador, tiempo hasta la fijación y tiempo de fijación (recomendable).
- Anticuerpo y/o sonda, método utilizado
- Score y referencia de guía de evaluación

– Es recomendable reportar patrón de heterogeneidad y agregar el porcentaje de células tumorales positivas (3+) para este fin.

b. Notas aclaratorias:

Son de utilidad para describir situaciones especiales por las que puede haber alteraciones en la interpretación y resultados

-Evaluación en microinvasión

-Alteraciones antigénicas

-Material descalcificado

10. Técnicas de Hibridación in situ:

Pueden utilizarse todos los métodos con sondas y plataformas validadas para la determinación de HER2. Es optativo el uso de controles en el preparado en cada determinación y se recomienda el enrolamiento de los laboratorios a controles de calidad externos.

GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5
Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0	Relación HER-2/CEP17 ≥ 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 6.0	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula ≥ 4.0 y < 6.0	Relación HER-2/CEP17 < 2.0 Y Relación del promedio de señales HER2/célula < 4.0

- De contar con los criterios del grupo 1, el diagnóstico será HER2 positivo

- De contar con los criterios del grupo 2 , 3 y 4 el diagnóstico definitivo se basará en estudios adicionales utilizando una prueba IHC en la misma muestra del tejido que se utilizó para la positivo para HER2.

- De contar con los criterios del grupo 5, el diagnóstico será HER2 negativo.

11. Modelo de resultados:

Inmunohistoquímica:

NEGATIVO (SCORE 0)

NEGATIVO (SCORE 1+ / HER2 LOW)

EQUIVOCO (SCORE 2+)

POSITIVO (SCORE 3+)

Inmunohistoquímica más hibridación:

NEGATIVO (SCORE 0)

NEGATIVO (SCORE 1+ / HER2 LOW)

EQUIVOCO (SCORE 2+ / no amplificado / HER2 LOW)

POSITIVO (SCORE 2+ / amplificado)

POSITIVO (SCORE 3+)

Bibliografía:

1. Rakha EA, et al. UK recommendations for Her2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol* 2023; 76:217-227.
2. Franchet C, et al. Mise à jour 2021 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut Her2 dans les cancers infiltrants du sein en France. *J Annapat* 2021; 41:507-520.
3. Tarantino P, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis and management of Her2 Low breast cancer. *Ann Oncol* 2023; 34:645-659
4. Wolff A, 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* 2018; 142:1364-1382.
5. Wolff A, 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; 141(22):3867-3872.
6. Scheel A, et al. Physical basis of the 'magnification rule' for standardized Immunohistochemical scoring of HER2 in breast and gastric cancer. *Diagnostic Pathology* 2018; 13:19.