



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. Y 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.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [karloscast@hotmail.com](mailto:karloscast@hotmail.com), [castera\\_car@gva.es](mailto:castera_car@gva.es) (C. Casterá).

**KEYWORDS**

HER2;  
 Equivocal cases;  
 Clinical guides;  
*In situ* hybridization;  
 Breast carcinoma

**Growing up together. HER2 equivocal cases and clinical guidelines**

**Abstract** HER2 biomarker assessment is essential for the correct management of invasive breast carcinoma. Overexpression of HER2, observed in approximately 15% of the patients, is associated with a bad prognosis. HER2 determination can be carried out either by IHQ or by HIS as both are valid, interchangeable and necessary techniques for equivocal cases. Although the clinical guidelines ASCO/CAP are a useful tool for diagnostic standardization and improvement, they have drawbacks; for instance, the category of *equivocal results* can create problems in routine clinical practice. As they are on-going documents, they are susceptible to change in the light of new observations.

We studied three consecutive and different series of 1,568 HER2 equivocal invasive breast carcinoma (IHQ 2+), from different Spanish hospitals. The aim of this study was to compare both the ISH results in our laboratory when applying the different clinical guidelines for the HER2 (2007 and 2013) and the different ISH techniques (CISH and IQ-FISH).

Our results indicate that the use of the 2013 guidelines increases the percentage of equivocal results with respect 2007. We confirmed that both of the ISH techniques are valid for the study of the HER2 biomarker.

© 2017 Sociedad Española de Anatomía Patológica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El estudio del biomarcador HER2 en carcinoma infiltrante de mama constituye un factor clave para definir la estrategia terapéutica de cada paciente. La alteración del estado del HER2 —miembro de la familia de factores de crecimiento epidérmico—, bien por amplificación génica y/o por sobreexpresión proteica, se ha descrito en el 15% de los casos<sup>1</sup> y se asocia a mal pronóstico<sup>2-5</sup>.

Las técnicas diagnósticas que más se utilizan en la actualidad para la evaluación del HER2 son: inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* (HIS).

Los diagnósticos posibles para ambas técnicas son 4: indeterminado, negativo (0/1+), equívoco (2+) y positivo (3+). El resultado positivo indica tratamiento anti-HER2, mientras que el negativo excluye esta posibilidad. Para los casos equívocos, las guías recomiendan repetir la evaluación con otra técnica distinta en la misma muestra o en otra muestra representativa del tumor con la misma técnica. El resultado indeterminado significa que la muestra es subóptima para diagnóstico por procesado inadecuado, artefactos que dificultan la interpretación del resultado o fallo en la fase analítica del test (errores en los controles, ausencia de componente infiltrante, señales demasiado débiles, precipitado excesivo, poca definición de los núcleos o autofluorescencia excesiva).

Existe controversia acerca de cuál debe ser la técnica de elección para la evaluación del HER2 ya que no existe un verdadero *gold standard*. La IHQ, más fácil de implementar y más barata, se utiliza en primera instancia en la mayoría de laboratorios. Se valora la tinción de la membrana citoplasmática de las células tumorales infiltrantes desde 2 puntos de vista: intensidad de tinción y porcentaje de células teñidas. En función de ambos parámetros, se genera un índice semicuantitativo (0/1+, 2+ o 3+) que constituye la base de la indicación para la terapia monoclonal anti-HER2.

La HIS, más compleja en su realización e interpretación, cuantifica el número de copias del gen HER2 y del centrómero del cromosoma 17 (CEP17) en las células del componente infiltrante del tumor.

Ambas técnicas (IHQ y HIS) presentan limitaciones<sup>6-8</sup> en las distintas fases del proceso (fases preanalítica, analítica y postanalítica), que se traducen en variabilidad interobservador<sup>9</sup> y falta de reproducibilidad interlaboratorios en los resultados de las pruebas<sup>10</sup>.

Con el fin de reducir la variabilidad postanalítica y estandarizar la interpretación diagnóstica, se han publicado diferentes guías para la evaluación del HER2. En 2007, la *American Society of Clinical Oncologists / College of American Pathologists* (ASCO/CAP) publicó la primera guía<sup>11</sup>, cuyo objetivo principal fue estandarizar la evaluación del biomarcador y así reducir los falsos positivos. En 2013, la ASCO/CAP, con el objetivo de reducir los falsos negativos, publicó una nueva guía<sup>12</sup> cuyas principales modificaciones en la evaluación del HER2 fueron: reducción del umbral de positividad de IHQ (del 30 al 10%) y de HIS (ratio HER2/CEP17 > 2,2 a > 2); además, se introduce para la HIS una segunda ratio (R2) HER2/NÚCLEO (número de copias del gen por núcleo); para los casos con ratio HER2/CEP17 < 2, a priori negativos. R2 < 4 confirman el negativo. Ratios 4 ≤ R2 < 6 son considerados «equivocos» y si R2 ≥ 6 se considera el caso positivo.

Los resultados «equivocos» dificultan la toma de decisiones clínicas, ya que no disponemos de suficiente evidencia en este grupo de pacientes respecto a su posible respuesta terapéutica a la terapia monoclonal.

El primer objetivo de este estudio consistió en evaluar y comparar el impacto diagnóstico de cada una de las guías en 2 series consecutivas de pacientes con carcinoma infiltrante de mama inmunohistoquímicamente equívoco (IHQ equivocos) evaluados mediante HIS.

Como segundo objetivo, nos propusimos evaluar la reproducibilidad de los resultados utilizando los criterios de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5716632>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5716632>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)