

Recomendaciones 2025 para la determinación de Her2 en cáncer infiltrante de mama: interpretación y modelo de informe.



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

Introducción:

El Her2 es uno de los biomarcadores más relevantes utilizados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama infiltrante. Los patólogos jugamos un papel crucial en su determinación y nos orientamos con guías internacionales que ayudan a estandarizar la metodología de estudio, evaluación y reporte.

El tratamiento anti Her2 está indicado en pacientes que presenten amplificación o sobreexpresión de Her2. La aparición de nuevas drogas conjugadas que usan al Her2 como vector suman a pacientes con resultados negativo (low: score 2+ no amplificado, score 1+ y score 0 ultralow). Por esta razón se plantea la necesidad de ser más estrictos en la evaluación de cada subgrupo para mejorar la nueva estratificación de los pacientes.

El 15 % de los carcinomas infiltrantes de mama son Her2 positivos (score 3+ y 2+ amplificados) y el 85% son negativos (score 2+ no amplificados, 1+ y 0). Dentro de este último grupo de pacientes encontramos que el 75% son de baja expresión, actualmente denominados HER2 LOW y ULTRALOW siendo estas pacientes las que se beneficiarían con las nuevas terapéuticas.

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 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.

Para la actualización de las mismas hubo una nueva reunión para incorporar detalles de las evaluaciones de los nuevos scores.

Condiciones recomendadas para la determinación 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	INDICADO
RECURRENCIA	SI
METÁSTASIS	SI
POSTNEOADYUVANCIAS	SI

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 ganglio linfático metastásico, así como en pacientes con presencia de más de una lesión tumoral.

c. Sitio metastásico:

Todos los sitios con metástasis 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 decalcificación en EDTA y, en resultados negativos, puede complementarse con técnicas de hibridación in situ que presentan mejor rendimiento diagnóstico.

5. Repetición de la determinación de Her2:

En los casos de discordancias entre punción y pieza quirúrgica, ya sea en grado, representatividad tumoral de la punción, diferentes patrones morfológicos y/o resultados equívocos tanto por inmunohistoquímica como hibridación in situ.

6. Retesteo de Her2

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

* MÍNIMO DE 100 CÉLULAS FIJACIÓN FORMOL BUFFER

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 Null): ausencia de tinción de membrana .

Negativo (0 Ultralow): con tinción de membrana incompleta en menos del 10% de las células.

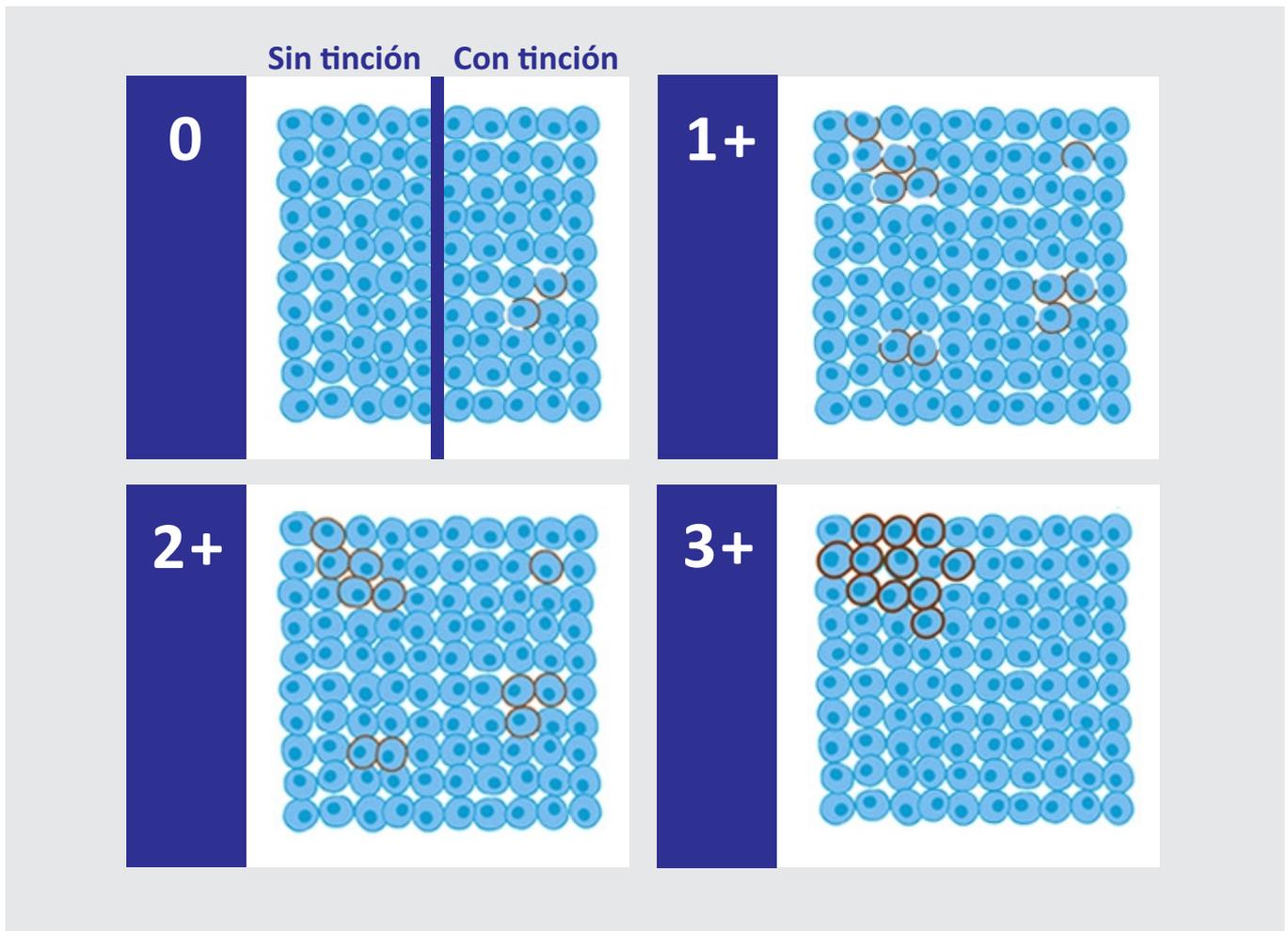
Negativo (1+ Low): tinción de membrana débil o moderada, incompleta en más del 10% de las células.

Equívoco (2+): tinción 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. **Sin amplificación (HER2 Low). Con amplificación (positivo).**

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

9. Reevaluación de determinaciones ya realizadas:

Con el fin de dar posibilidad terapéutica a los pacientes se podrán reevaluar preparados ya informados como score 0 y score 1+ para redefinir la presencia o no de membranas y porcentajes de las mismas de acuerdo a las nuevas categorizaciones de **NULL o ULTRA LOW**. Queda a criterio del patólogo la decisión de sugerir nueva determinación para este propósito en casos puntuales de acuerdo a las características del preparado reevaluado (estado de la marcación, representatividad, etc.).



EVALUACION DE LOS SCORES:

Regla de la magnificación: lectura de la intensidad de la marcación de la membrana.

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.

EN LOS CASOS NEGATIVOS:

Se sugiere la evaluación completa de todo el preparado con el objetivo de 40X.

- Solo se acepta la tinción de membrana.
- Antes de poner Score 0 mirar todo el preparado a 40x.
- Ignorar los agregados de tinción granular.
- Ignorar tinción relacionada a efectos de retracción.
- Ignorar tinción citoplasmática.
- Ignorar áreas de tumor atriccionado.
- Ignorar CDIS
- Consultar con colegas

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%	0%
HER2 IHQ	3+	2+	1+	0	0
HER2 ISH		 +  -			
ASCO/CAP	HER2 POSITIVO		HER2 NEGATIVO		
ARG	HER2 POSITIVO		HER2 LOW		ULTRA LOW NULL

10. 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 sumar el porcentaje de células tumorales positivas (3+) y reportar patrón de heterogeneidad.
- Informar si se utilizaron métodos de inteligencia artificial para la evaluación.

b. Notas aclaratorias:

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

- Evaluación en micro invasión.
- Alteraciones antigénicas.
- Material decalcificado.

11. 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 HER-2 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 HER-2.
- De contar con los criterios del grupo 5, el diagnóstico será HER-2 negativo.

12. Modelo de resultados:

Inmunohistoquímica:

NEGATIVO (SCORE 0 NULL)

NEGATIVO (SCORE 0 ULTRALOW)

NEGATIVO (SCORE 1+ / HER2 LOW)

EQUIVOCO (SCORE 2+)

POSITIVO (SCORE 3+)

Inmunohistoquímica más hibridación :

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

POSITIVO (SCORE 2+/ amplificado)

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 Annpat. 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. AnnOncol.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;1 41(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.
7. Cancer Reporting and Biomarker Reporting Protocols <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
8. Gelareh Farshid, Jane Armes, Benjamin Dessauvagie³, Amardeep Gilhotra, Beena Kumar, Hema Mahajan, Ewan Millar, Nirmala Pathmanathan, Cameron Snell Independent Validation of a HER2-Low Focused Immunohistochemistry Scoring System for Enhanced Pathologist Precision and Consistency Mod Pathol 38 (2025) 100693