



SOLCA
NÚCLEO DE QUITO



Cáncer de Mama con Expresión Baja de HER2

Dra. Isabel Alvarado-Cabrero
Centro de Referencia Oncológica
Hospitales Star Médica Centro y Tlalpan
Unidad de Medicina Experimental,
Facultad de Medicina, UNAM
Secretaría General
Sociedad Latinoamericana de Patología autor

[nature](#) > [letters](#) > [article](#)

[Published: 17 August 2000](#)

Molecular portraits of human breast tumours

[Charles M. Perou](#), [Therese Sørlie](#), [Michael B. Eisen](#), [Matt van de Rijn](#), [Stefanie S. Jeffrey](#), [Christian A. Rees](#),
[Jonathan R. Pollack](#), [Douglas T. Ross](#), [Hilde Johnsen](#), [Lars A. Akslen](#), [Øystein Fluge](#), [Alexander](#)
[Pergamenschikov](#), [Cheryl Williams](#), [Shirley X. Zhu](#), [Per E. Lønning](#), [Anne-Lise Børresen-Dale](#), [Patrick O.](#)
[Brown](#) & [David Botstein](#) 

[Nature](#) **406**, 747–752 (2000) | [Cite this article](#)

MOLECULAR CLASSIFICATION OF BREAST CANCER

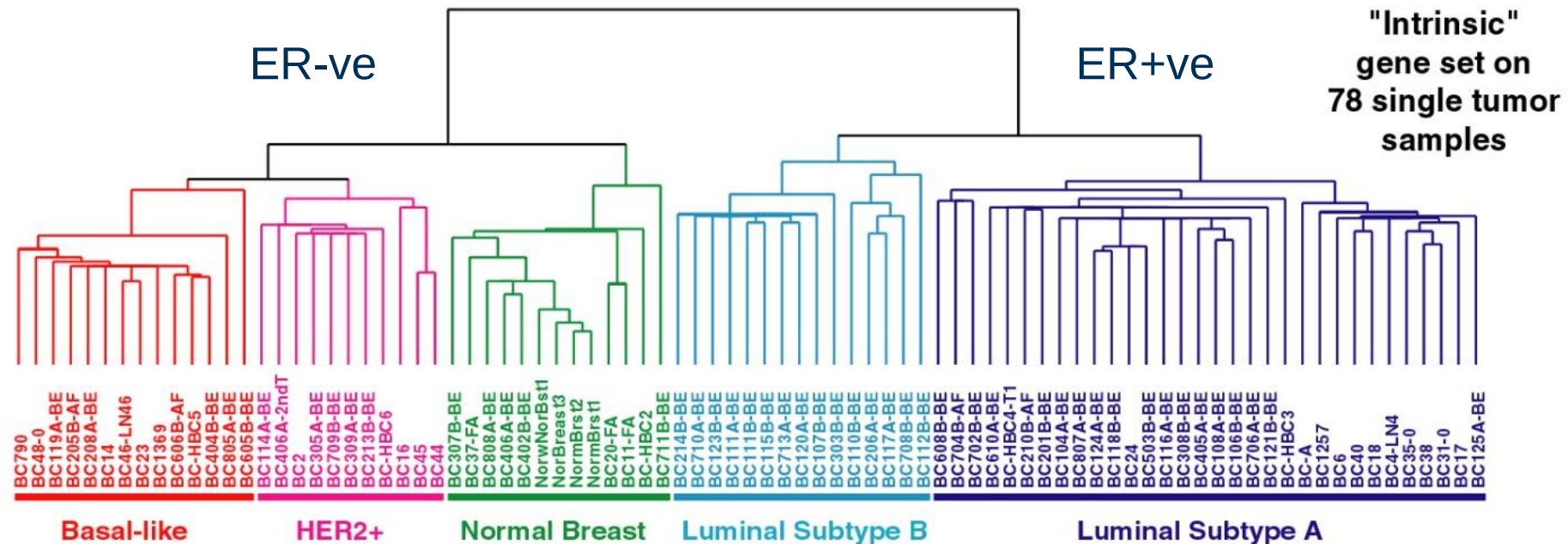
letters to nature

Molecular portraits of human breast tumours

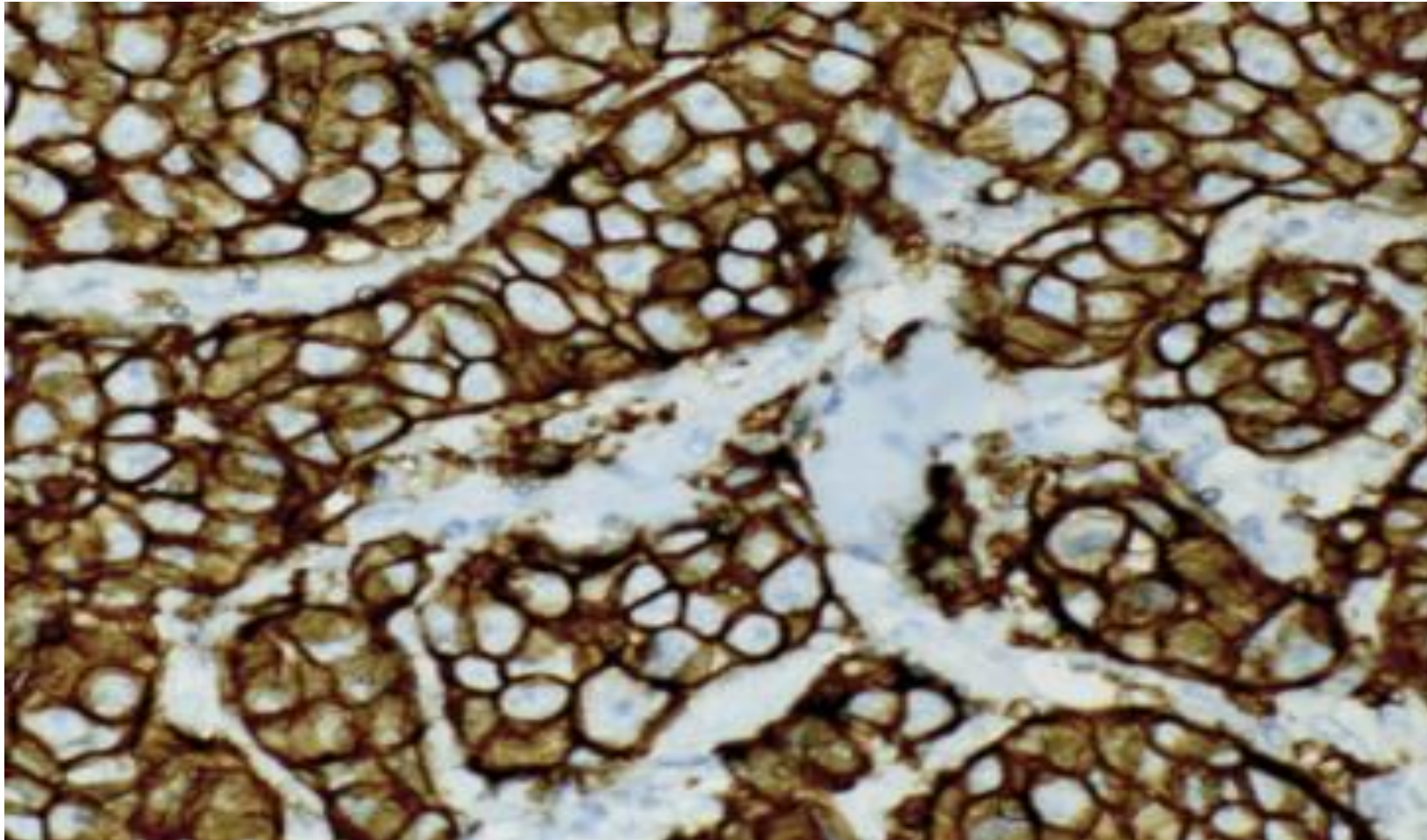
Charles M. Perou^{a,†}, Therese Sørlie^{a,†,‡}, Michael B. Eisen^a,
Matt van de Rijn[§], Stefanie S. Jeffrey^{||}, Christian A. Rees^a,
Jonathan R. Pollack[¶], Douglas T. Ross[¶], Hilde Johnsen[‡],
Lars A. Akslen[#], Øystein Fluge[☆], Alexander Pergamenschikov^a,
Cheryl Williams^a, Shirley X. Zhu[§], Per E. Lønning^{a,†},
Anne-Lise Børresen-Dale[‡], Patrick O. Brown^{¶,††} & David Botstein^a

Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications

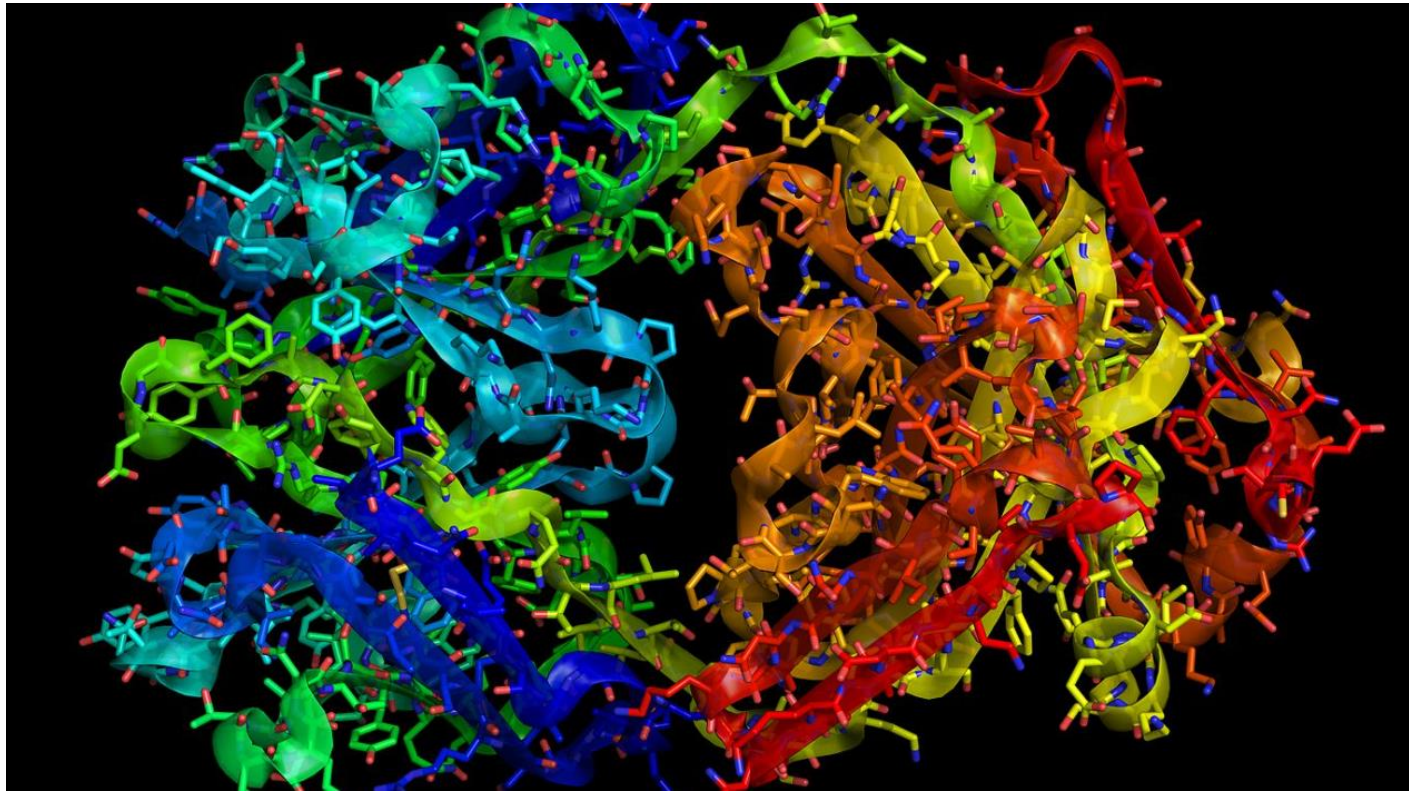
Therese Sørlie^{a,b,c}, Charles M. Perou^{a,d}, Robert Tibshirani^e, Turid Aas^f, Stephanie Geisler^g, Hilde Johnsen^b, Trevor Hastie^e,
Michael B. Eisen^h, Matt van de Rijnⁱ, Stefanie S. Jeffrey^j, Thor Thorsen^k, Hanne Quist^l, John C. Matese^c,
Patrick O. Brown^m, David Botstein^c, Per Eystein Lønning^g, and Anne-Lise Børresen-Dale^{b,n}



Carcinoma Infiltrante de Mama HER2 (3+) Positivo



Primera Terapia Dirigida en Cáncer de mama (anticuerpo monoclonal)



Trastuzumab, Herceptin
FDA:1998

Carcinoma mamario invasor (CMI)-HER2

- HER2: marcador pronóstico y predictivo
- Debe evaluarse en todos los CMI, de inicio o metastásico:
Inmunohistoquímica/Hibridación in situ – HER2 (3+):
Anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab)
Anticuerpos conjugados (T-Dxd)
Inhibidores de la tirosina quinasa (lapatinib)

Cáncer de Mama Triple Negativo

- Subtipo biológico agresivo, opciones de tratamiento limitadas
 - Quimioterapia citotóxica
 - Inmunoterapia (Subgrupo-TILs)
- Li y col: pacientes con CMTN después de primera línea y última línea de tratamiento, respectivamente
- Supervivencia global/ supervivencia libre de progresión
 - 17.5 meses – 8.1 meses
- Supervivencia libre de progresión
 - 5.4 meses – 2.9 meses

Cáncer de Mama

- Receptores hormonales positivos / HER2 negativo
- Buen pronóstico – relativo
- Estadios avanzados – metástasis
 - Supervivencia global (mediana)
 - 24.8 meses
 - 40% de las pacientes
 - Responden a primera línea de quimioterapia
- Resistencia a la terapia endocrina
 - Opciones de tratamiento: limitadas

Cáncer de Mama con Baja Expresión de HER2

- Tratamiento con anticuerpos monoclonales:
 - Sin beneficio clínico
 - Desarrollo de fármacos potentes:
 - Anticuerpos anti-HER2- fármacos conjugados (ADCs):
 - Beneficio en pacientes con CM metastásico con baja expresión de HER2:
 - Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)
 - Trastuzumab duocarmazina
 - Disitamab Vedotin

Cáncer de Mama Avanzado (RH+)

- Subgrupo de pacientes con HER2 negativo 1+ o 2+ / HI neg
- Banjerji y col
 - Ensayo clínico, Fase I
 - Nueva terapia “Blanco”: trastuzumab duocarmazina
 - Respuesta favorable en 28% (9/32) RH Positivos
 - vs 40% (6/16) pacientes con RH negativos

Cáncer de Mama Avanzado (RH+)

- Modi y col. Ensayo Fase Ib. Cáncer de mama avanzado
 - HER2 neg (1+)/ (2+) _ Neg HI
 - Respuesta objetiva, del 37% después de la administración de:
 - Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)

Cáncer de Mama con expresión “baja de HER2”

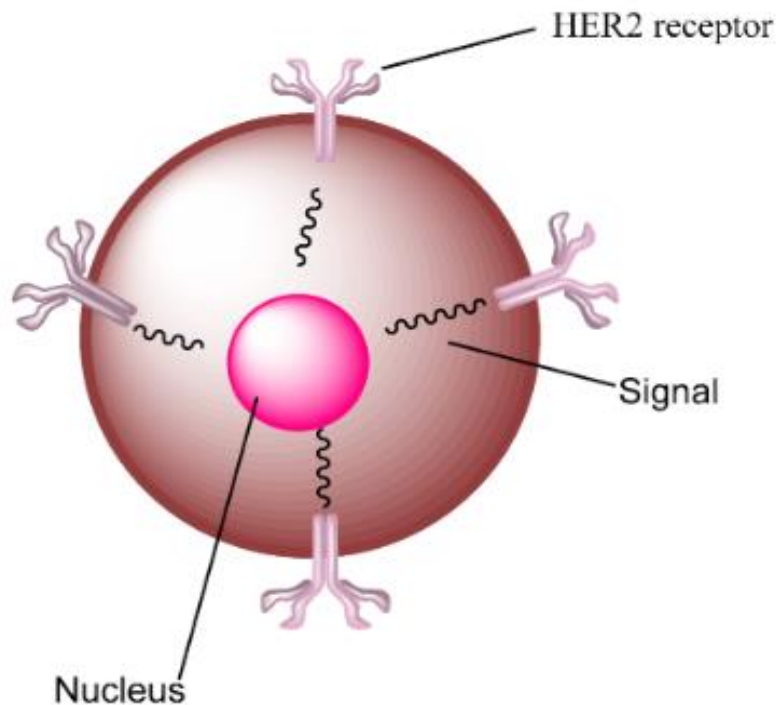
HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape

Paolo Tarantino, MD^{1,2}; Erika Hamilton, MD³; Sara M. Tolaney, MD, MPH⁴; Javier Cortes, MD, PhD^{5,6}; Stefania Morganti, MD^{1,2}; Emanuela Ferraro, MD^{1,2}; Antonio Marra, MD^{1,2}; Giulia Viale, MD^{1,2}; Dario Trapani, MD^{1,2}; Fatima Cardoso, MD⁷; Frédérique Penault-Llorca, MD, PhD^{8,9}; Giuseppe Viale, MD^{1,2}; Fabrice André, MD, PhD¹⁰; and Giuseppe Curigliano, MD, PhD^{1,2}

Cáncer de Mama Avanzado

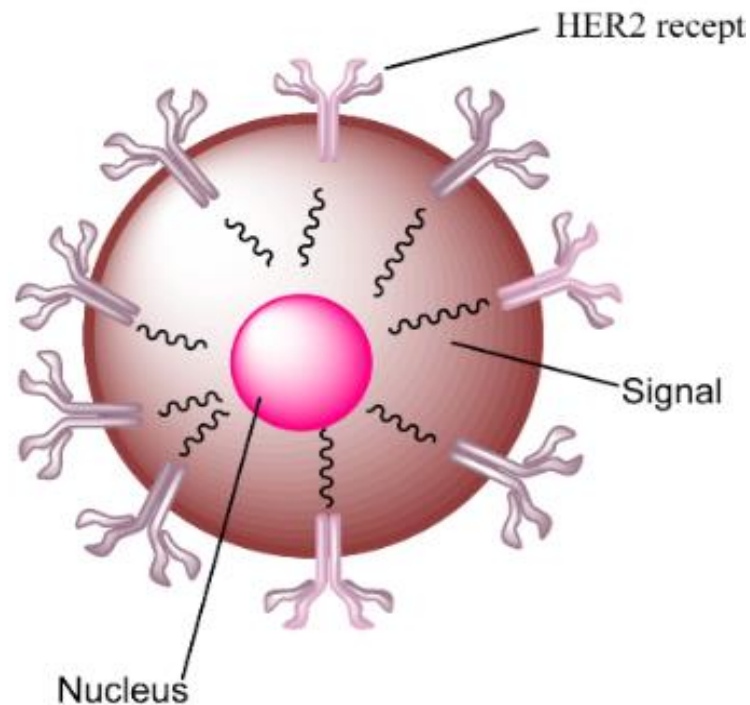
- Tratamiento previo – “Expresión baja de HER2”
 - Ensayo clínico, Fase 3 (DESTINY Breast 04)
 - Tratamiento con T-DXd- mejor supervivencia global vs Tx convencional
- Agosto 2022, FDA aprobó el Tratamiento con T-DXd – primera terapia blanco en pacientes con:
 - CM “ Expresión baja deHER2 ”: irresecable o metastásico

Normal HER2-positive breast cell



Normal amount of HER2 receptors send signals telling cells to grow and divide normally.

HER2-positive breast cancer cell

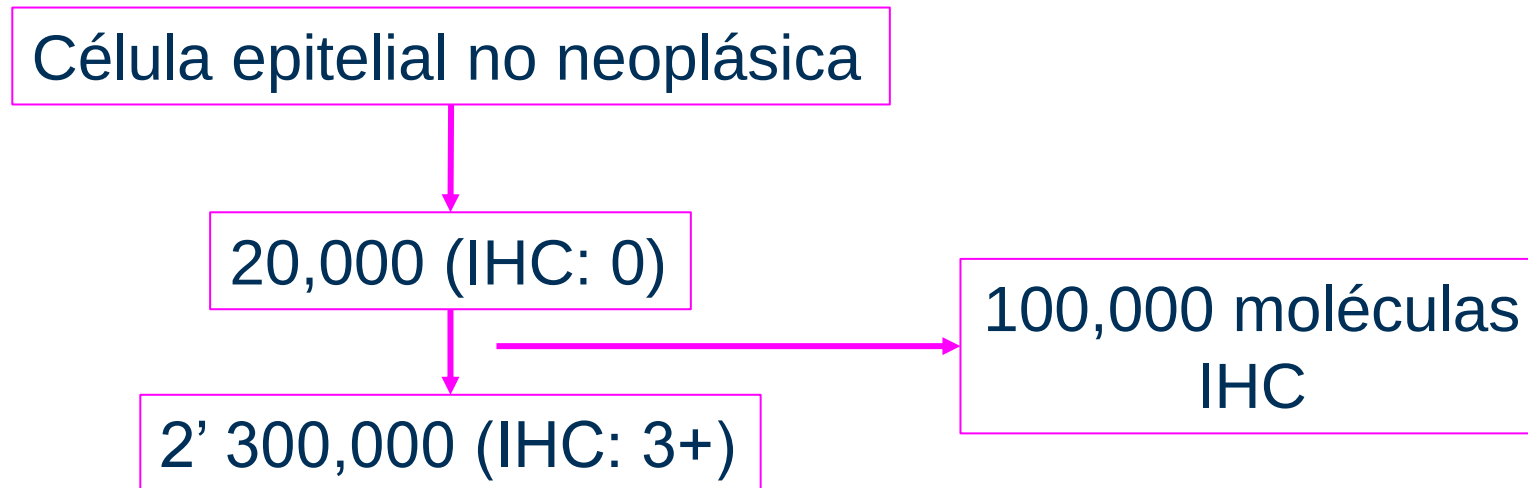


Overproduction of HER2 receptors send more signals, causing cells to grow and divide much faster eventually leading to cancer.

Molecules **2019**, *24*(17),
3142; <https://doi.org/10.3390/molecules24173142>

Cáncer de Mama “expresión baja de HER2”

- Evaluación de HER2 (0, 1+, 2+,3+), pero el número de receptores es progresivo



Cáncer de Mama “expresión baja de HER2”

- Incidencia
 - Criterios variables en la interpretación de HER2:
 - 45%-55%
 - Después de establecer la categoría “expresión baja de HER2” (2020):
 - 31%-51%

Cáncer de Mama HER2-Bajo

- Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con:
 - RH+: 43.5%-67.6%
 - CMTN: 15.7% - 53.6%
- Cáncer de mama avanzado:
 - 35.2%-63.2%

Cáncer de Mama HER2-Bajo

- Grupo heterogéneo de neoplasias
 - Luminales A: 29.3% - 65.5%
 - Luminales B: 22.8% - 50.5%
 - HER2 (+): 1.1% - 4.1%
 - Fenotipo basal: 4.6% - 7.7%

Carcinoma de Mama “expresión baja de HER2”

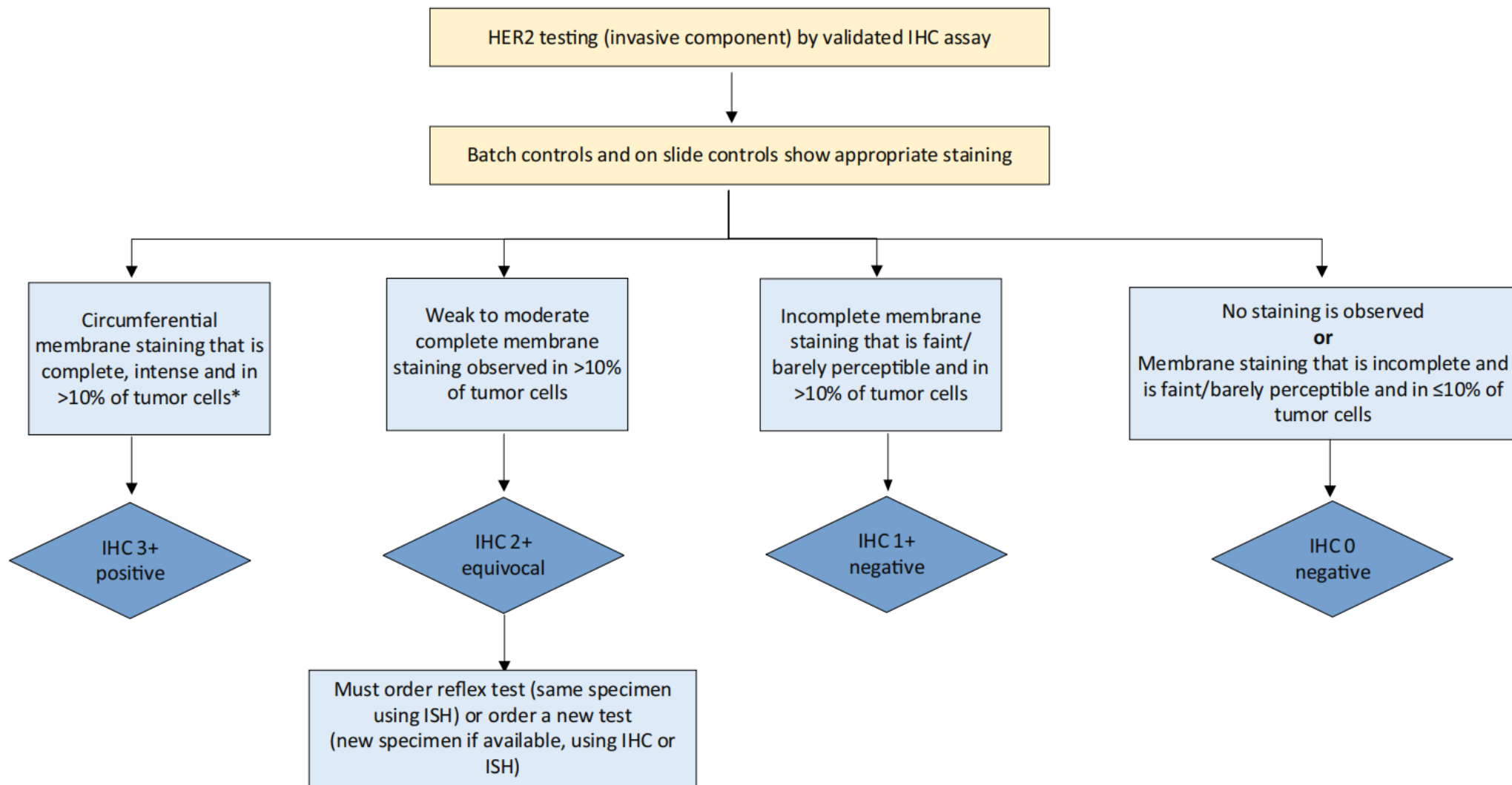
- Factores que pueden contribuir en su desarrollo:
 - Vía en 2 direcciones: RE/HER2
 - Secundario al tratamiento endocrino
 - Activación de NF-KB (controla la transcripción del ADN):
 - Posterior al tratamiento con QT y RT

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer

American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists Guideline Update

Antonio C. Wolff, MD; Mark R. Somerfield, PhD; Mitchell Dowsett, PhD; M. Elizabeth H. Hammond, MD; Daniel F. Hayes, MD; Lisa M. McShane, PhD; Thomas J. Saphner, MD; Patricia A. Spears, BS; Kimberly H. Allison, MD

Arch Pathol Lab Med. doi: 10.5858/arpa.2023-0950-SA



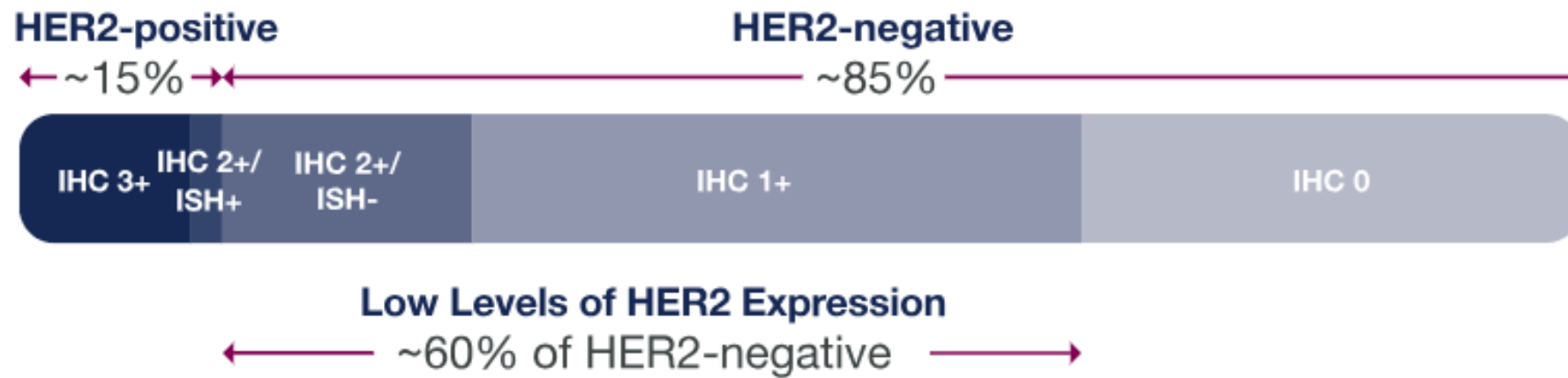
Carcinoma de Mama Bajo en HER2

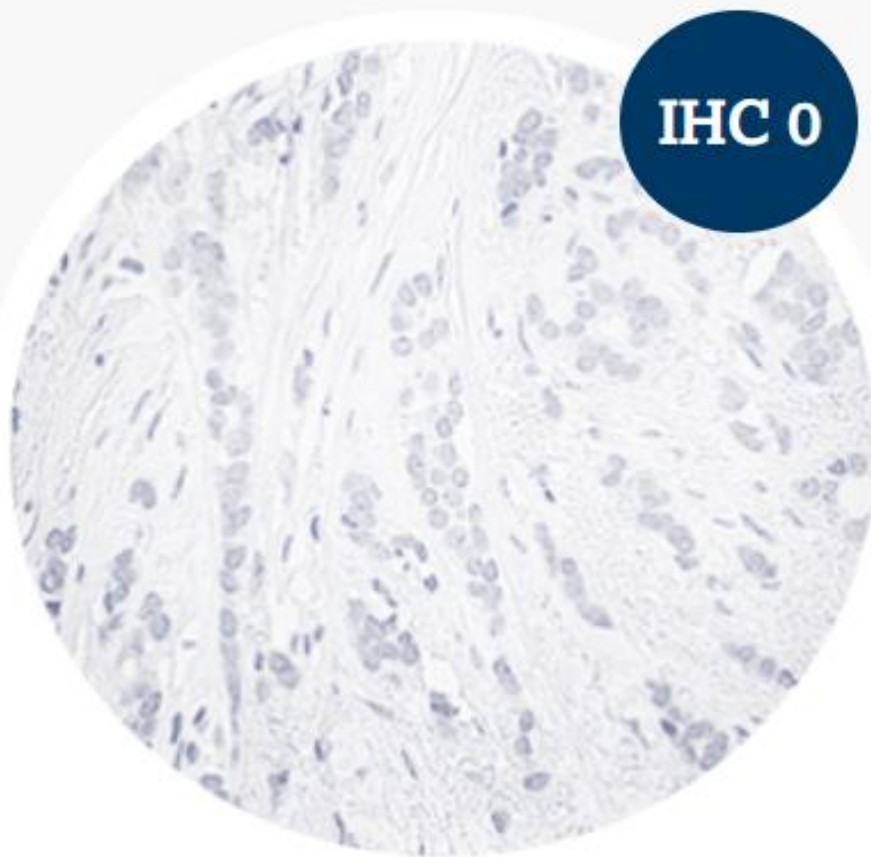
- Resultado:
 - IHQ 2+ (indeterminado):
 - Tinción completa de membrana
 - Débil a moderada
 - >10% células neoplásicas
 - Biopsia, carcinoma invasor grado III
 - Repetir HER2 en el espécimen de escisión
 - Heterogeneidad intratumoral

Evaluación de HER2

- Actualización de recomendaciones ASCO/CAP 2018
- Inmunohistoquímica
 - Resultado:
 - 3+: HER2 positivo
 - 2+: hibridación in situ
 - Segundo observador (contar cuando menos 20 células):
 - Resultado otra categoría de HIS
 - (Evaluación experta: para definir la categoría final)

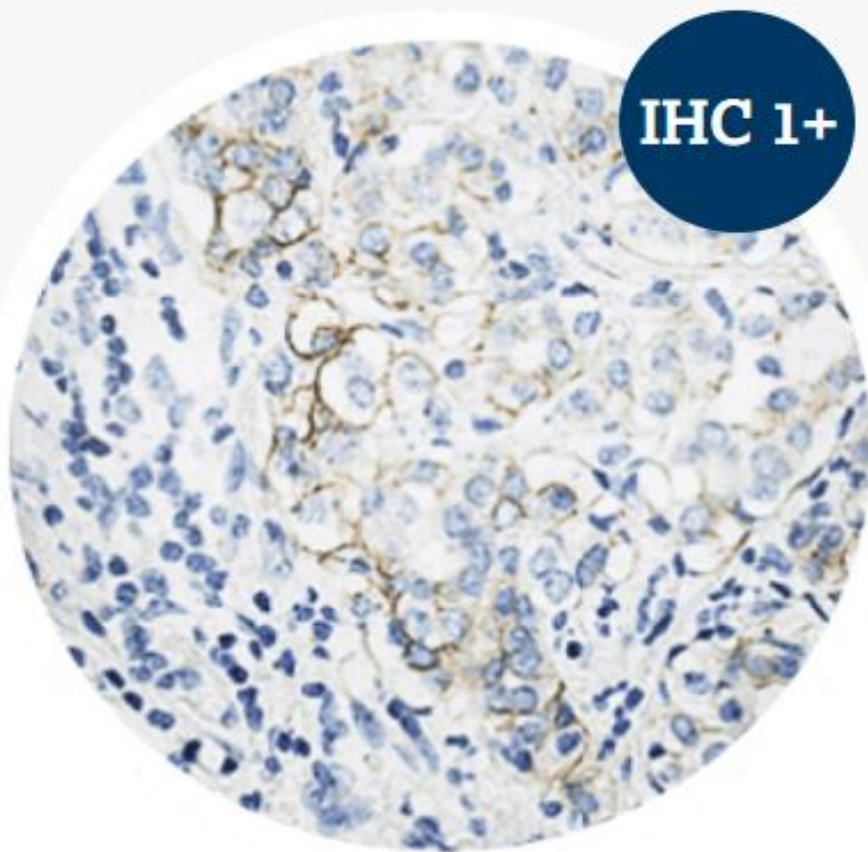
Prevalencia de HER2 en todo el espectro





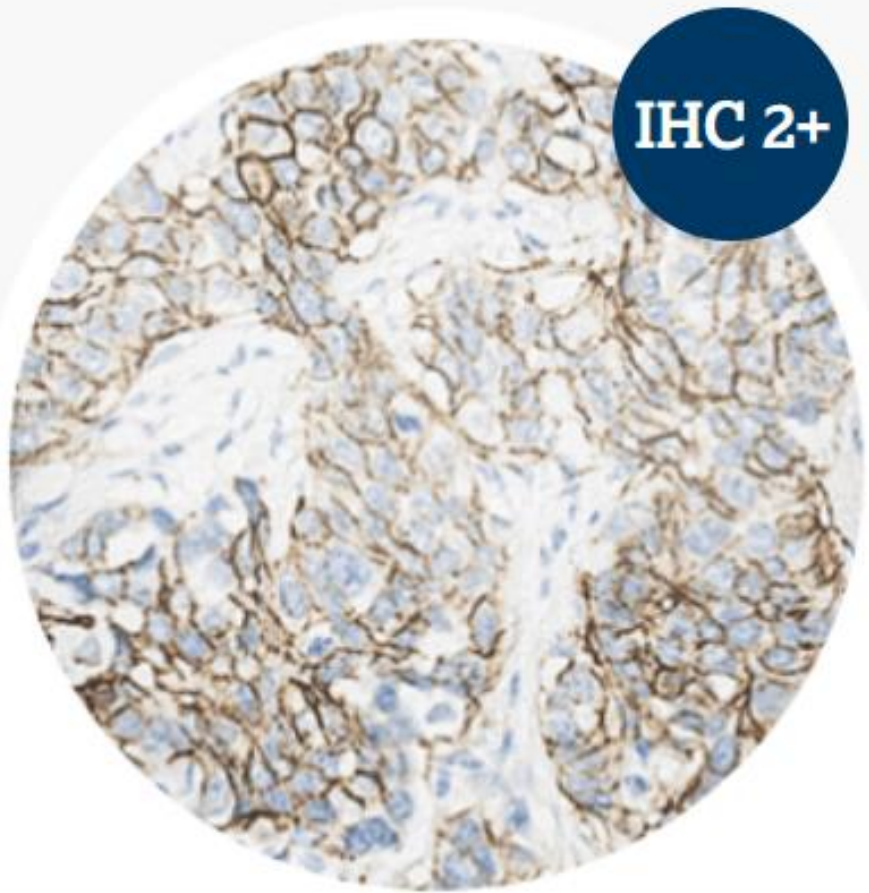
IHC 0

No or incomplete staining that is faint/barely perceptible and in $\leq 10\%$ of tumor cells²

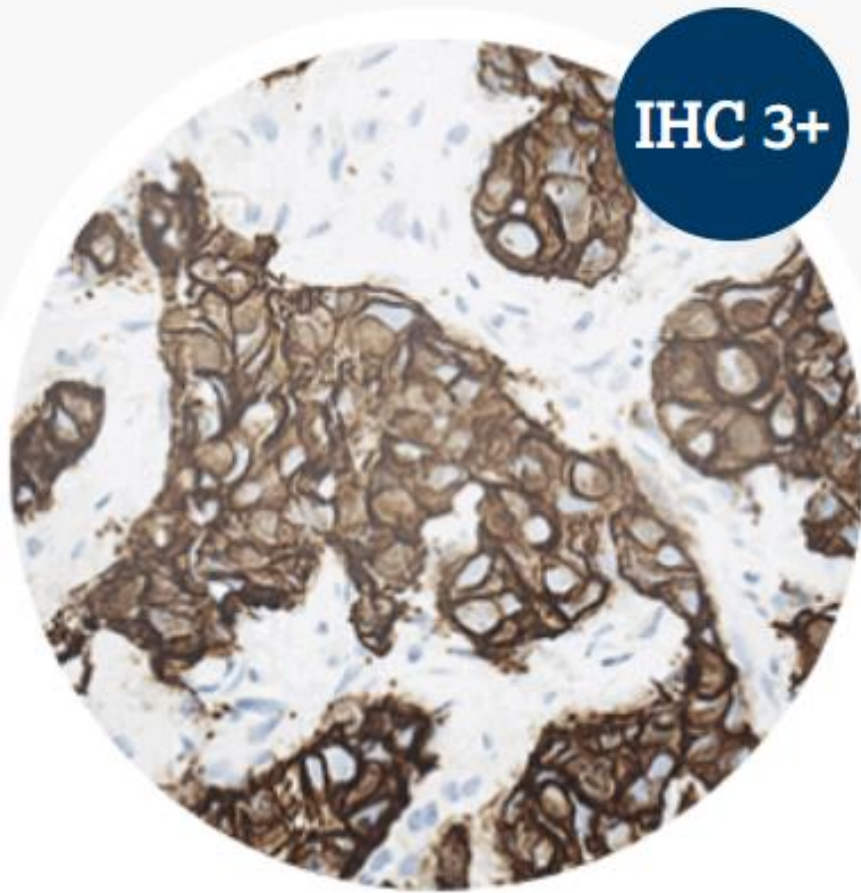


IHC 1+

Incomplete membrane staining that is faint/barely perceptible and in $>10\%$ of tumor cells²



**Weak to moderate complete
membrane staining observed in
>10% of tumor cells²**



**Circumferential membrane staining
that is complete, intense, and in
>10% of tumor cells²**

Evaluación de HER2 (Inmunohistoquímica)

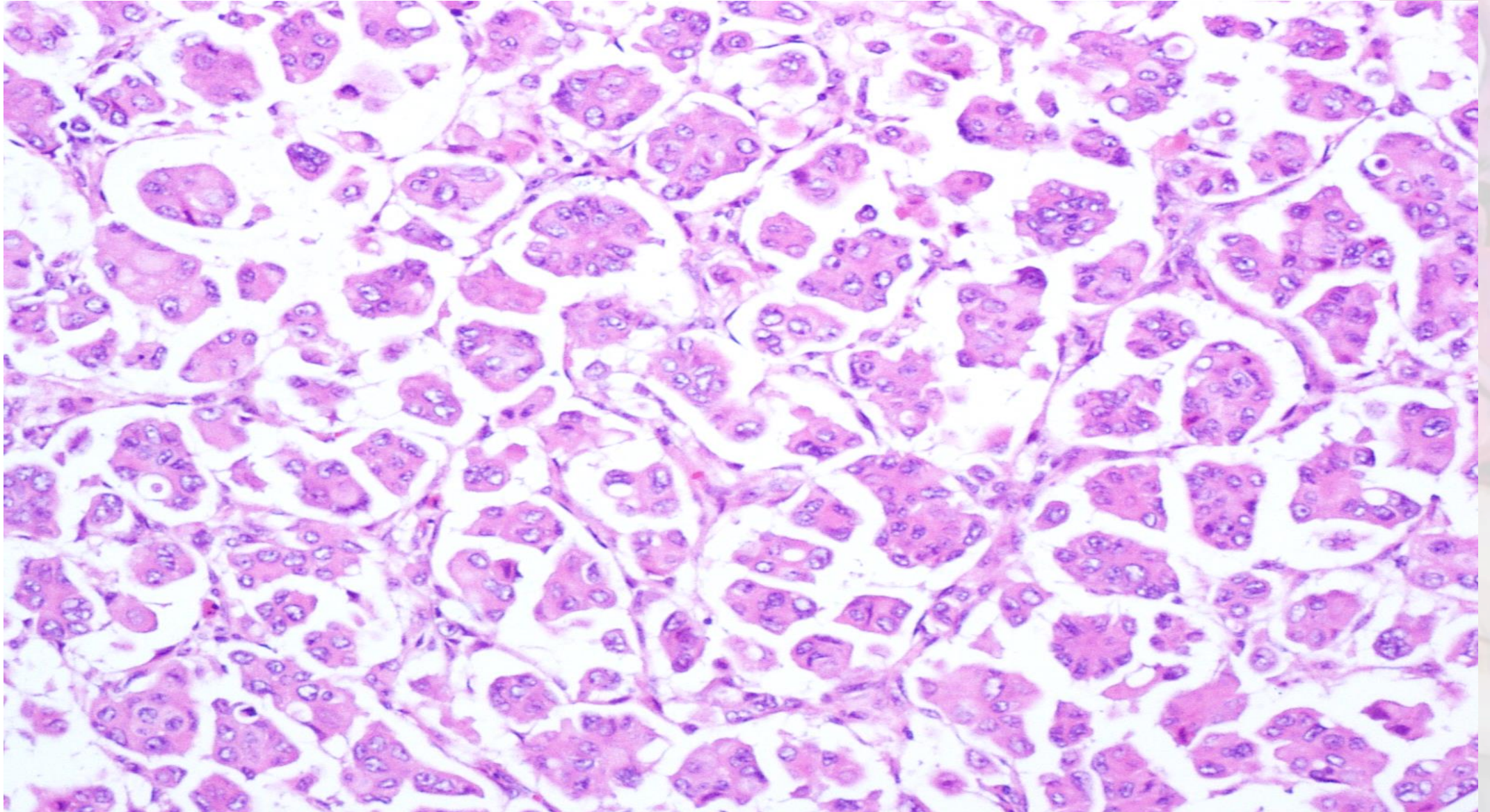
A. “Intensidad de la tinción” (“Magnificación”)

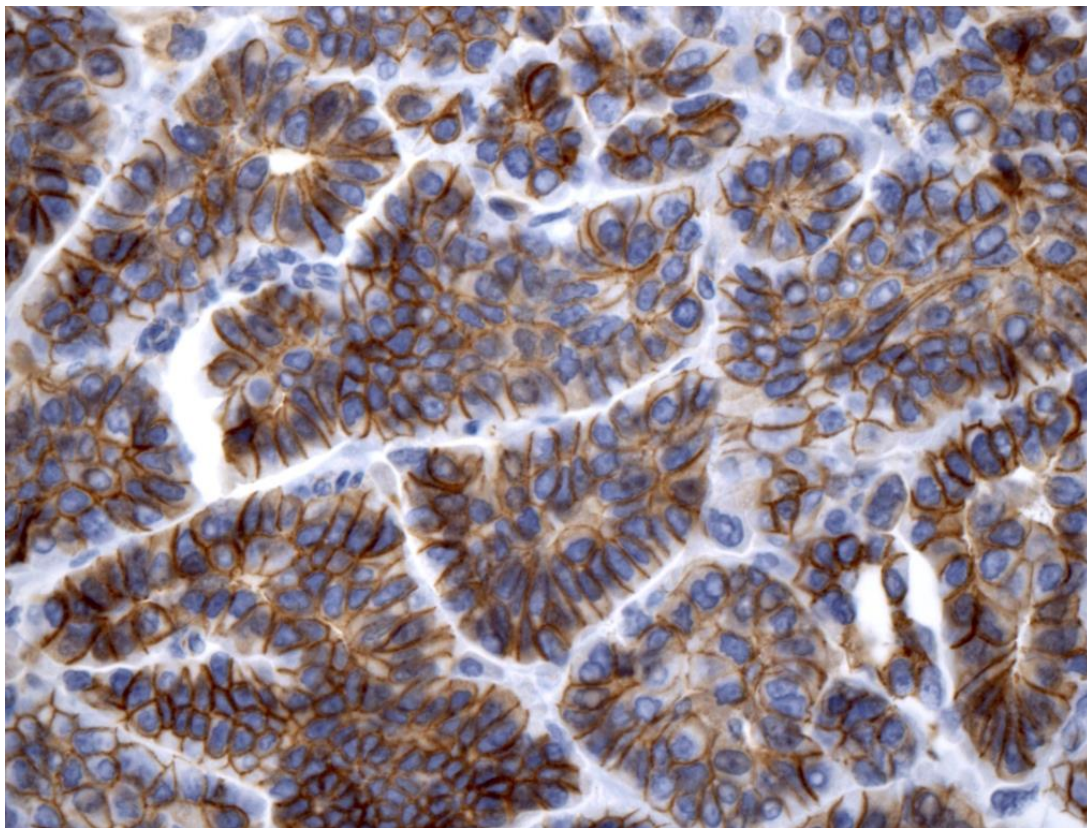
- Objetivo 4x o 5x
 - Tinción intensa: IHQ 3+
- Objetivos 10x-20x, se requieren para identificar de manera inequívoca, tinción de membrana:
 - IHQ 2+
- Objetivo 20x, cualquier tinción visible puede requerir confirmación 40x:
 - IHQ 1+

Evaluación de HER2 (Inmunohistoquímica)

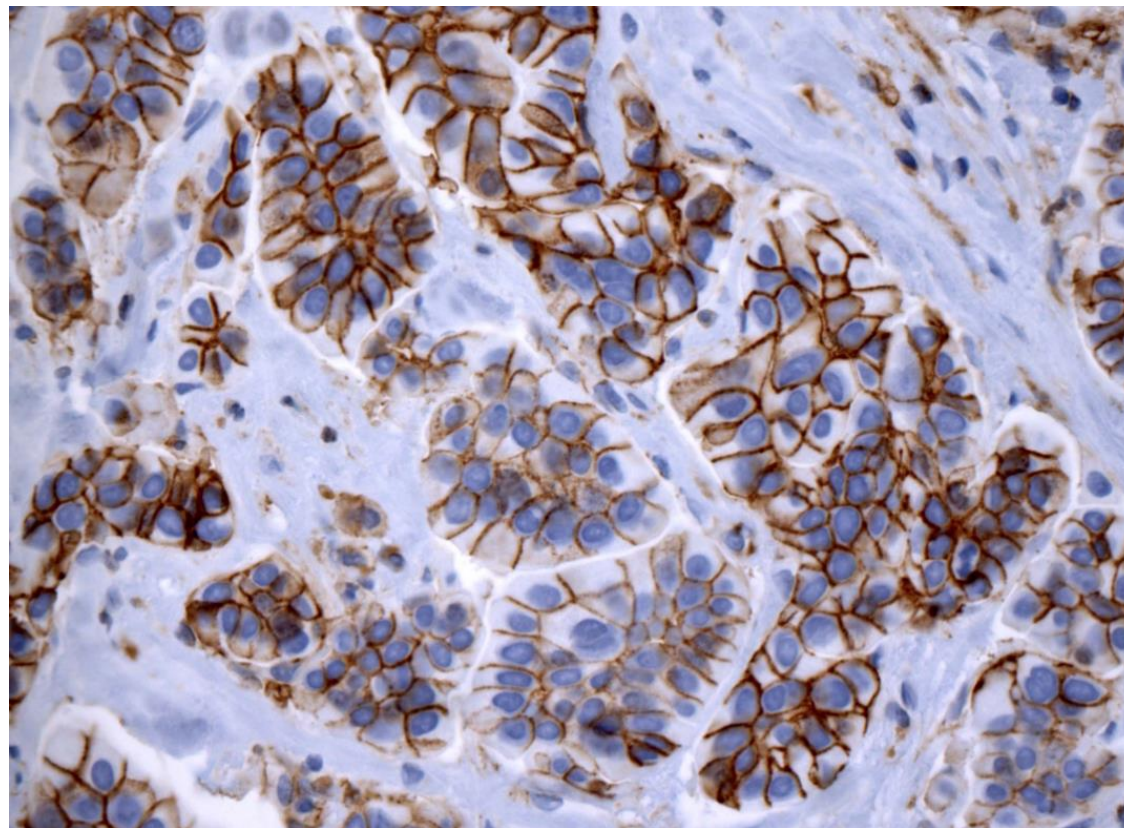
B. Patrones de Tinción

- Completo (circunferencial)
- Incompleto, parcial
 - “Tela de gallinero”
 - “Cuentas de collar ”
 - “Basolateral”





”Basolateral”



”Patrón C”

Evaluación de HER2 (Inmunohistoquímica)

B. Patrones de Tinción no permitidos

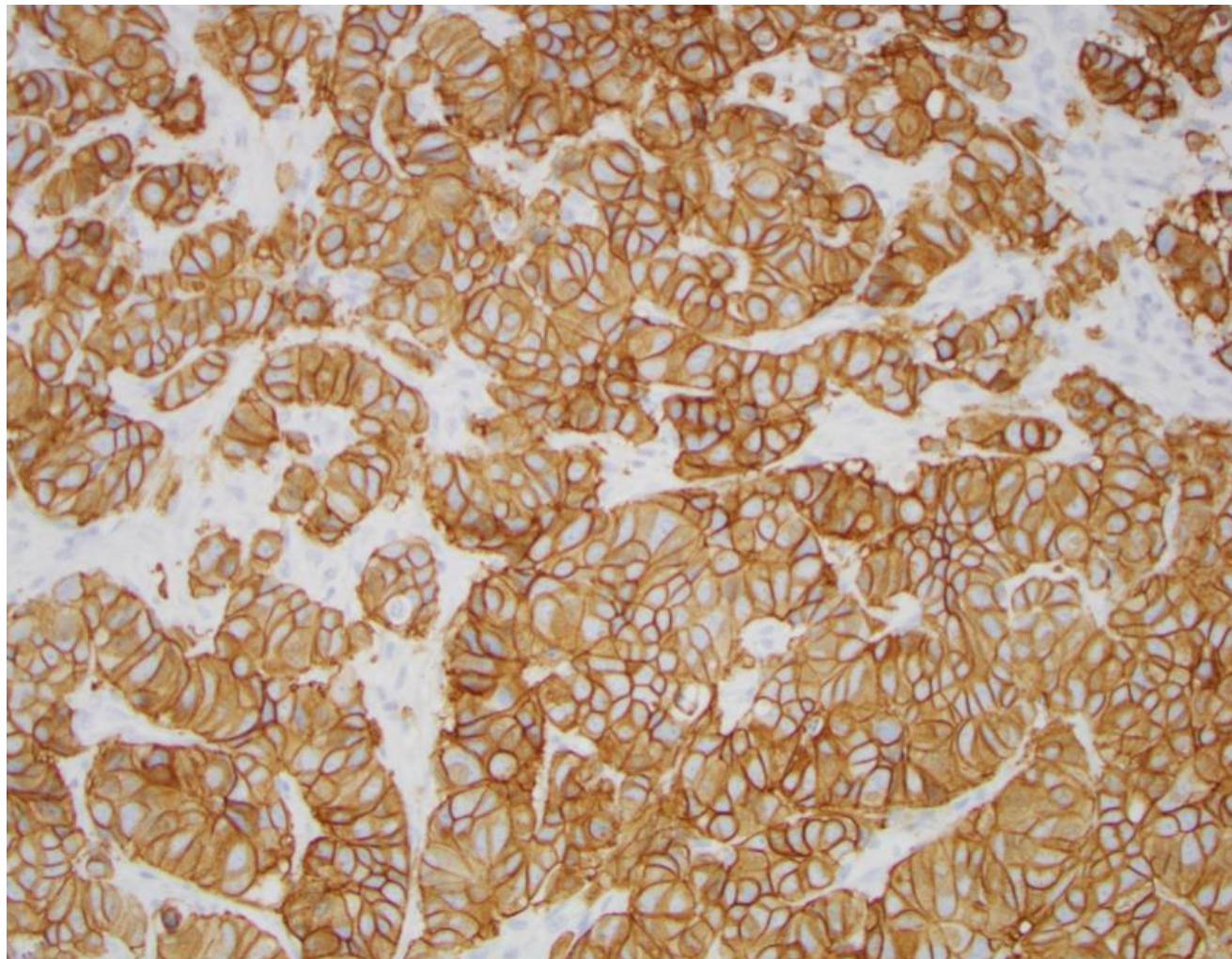
- Citoplasma, difuso
- Citoplasma, granular
- Luminal
- Solo extracelular

Evaluación de HER2 (Inmunohistoquímica)

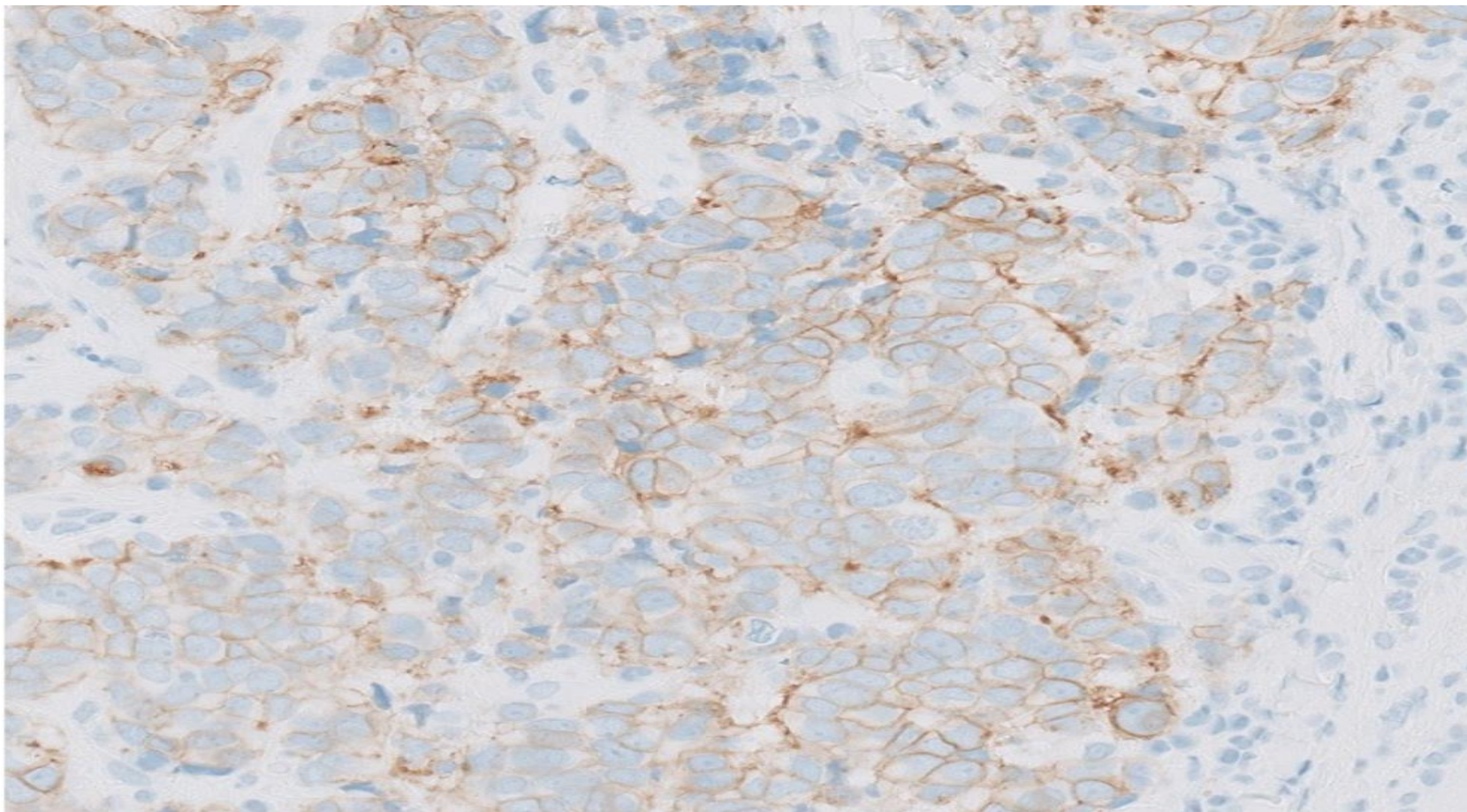
C. Porcentaje de células con tinción

- Objetivo 20x
- Áreas con mayor cantidad de células
 - <10%
 - >10%

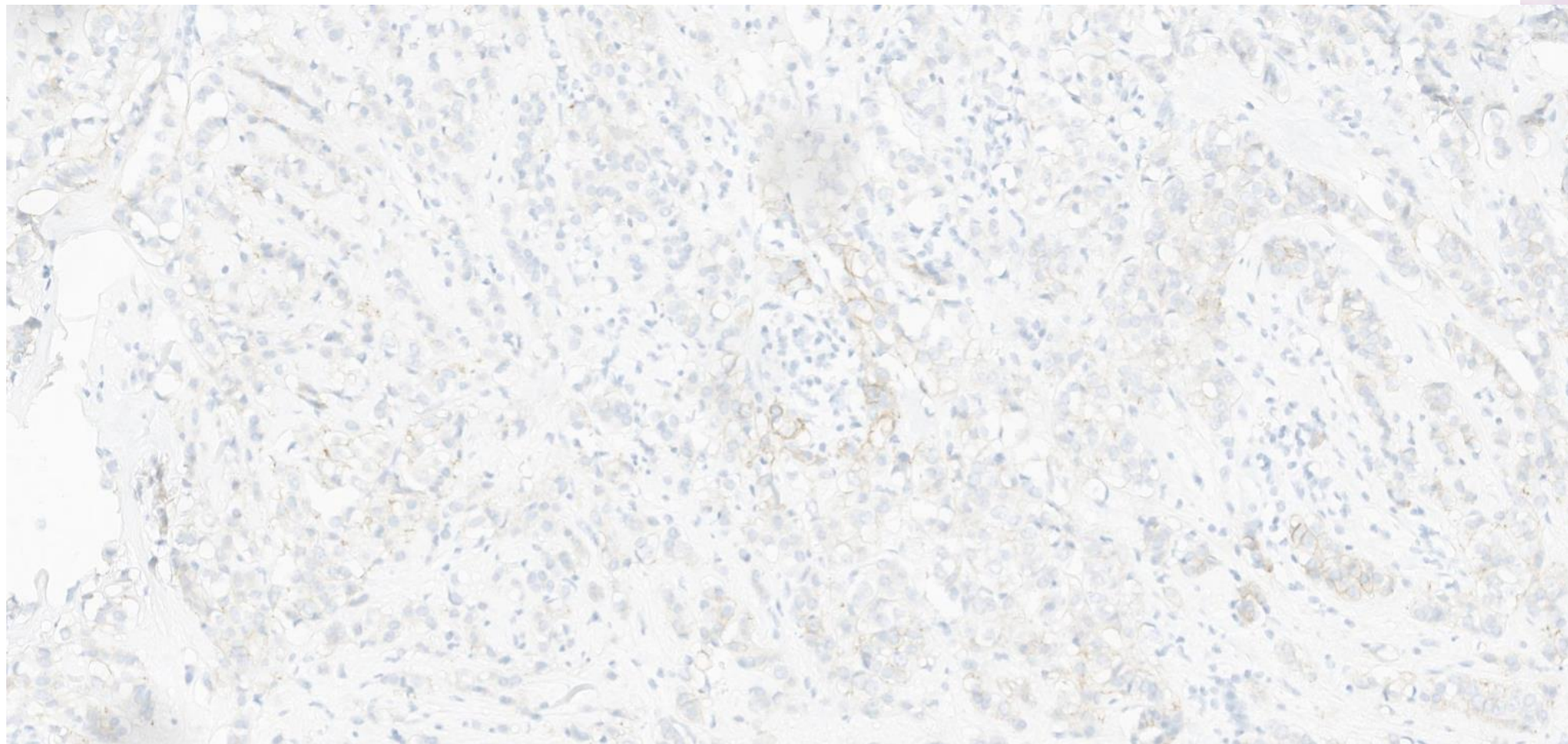
HER2 (3+), Objetivo 4X



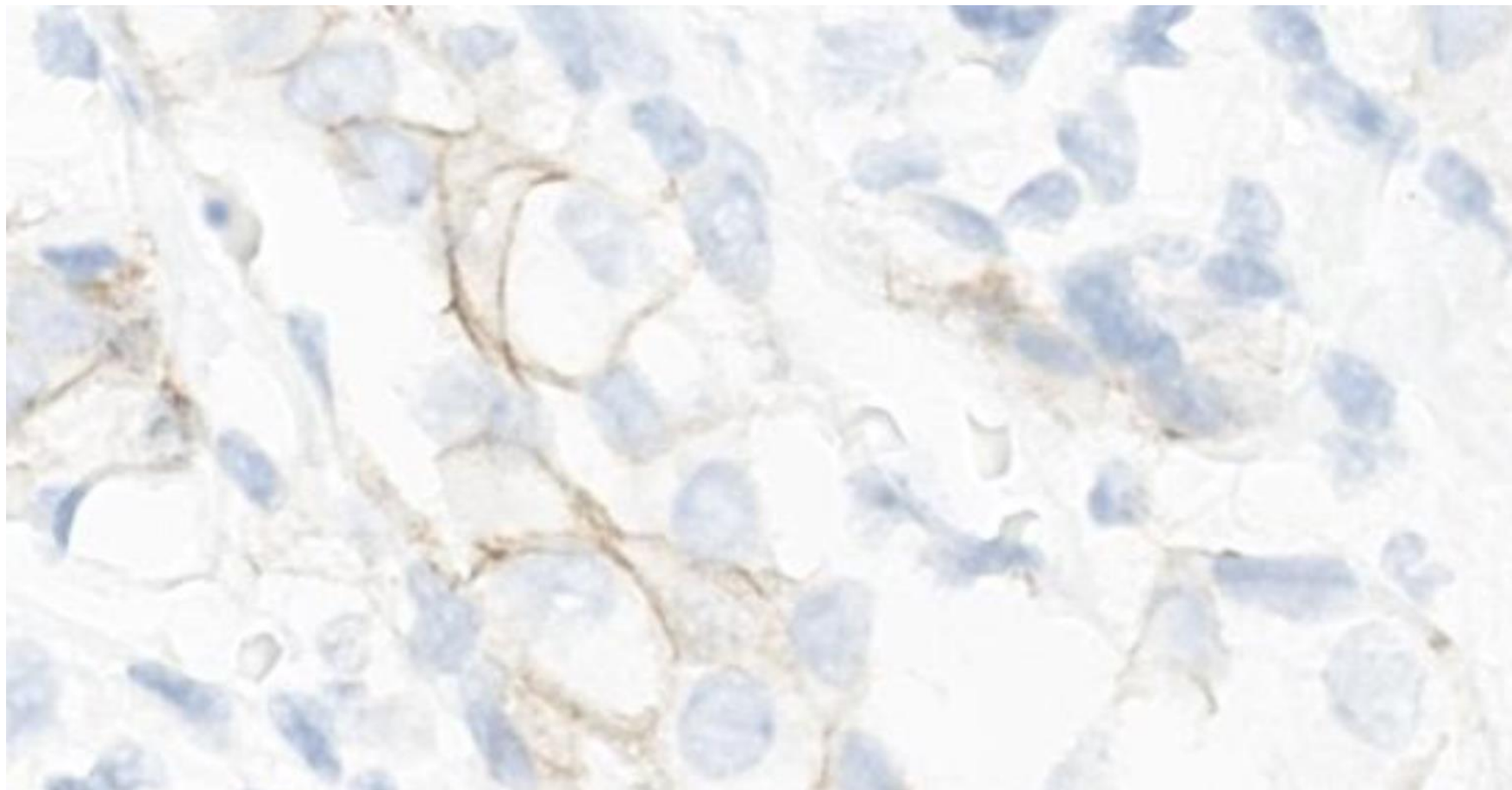
HER2 (2+), Objetivo 10x



HER2 (1+), Objetivo 4X



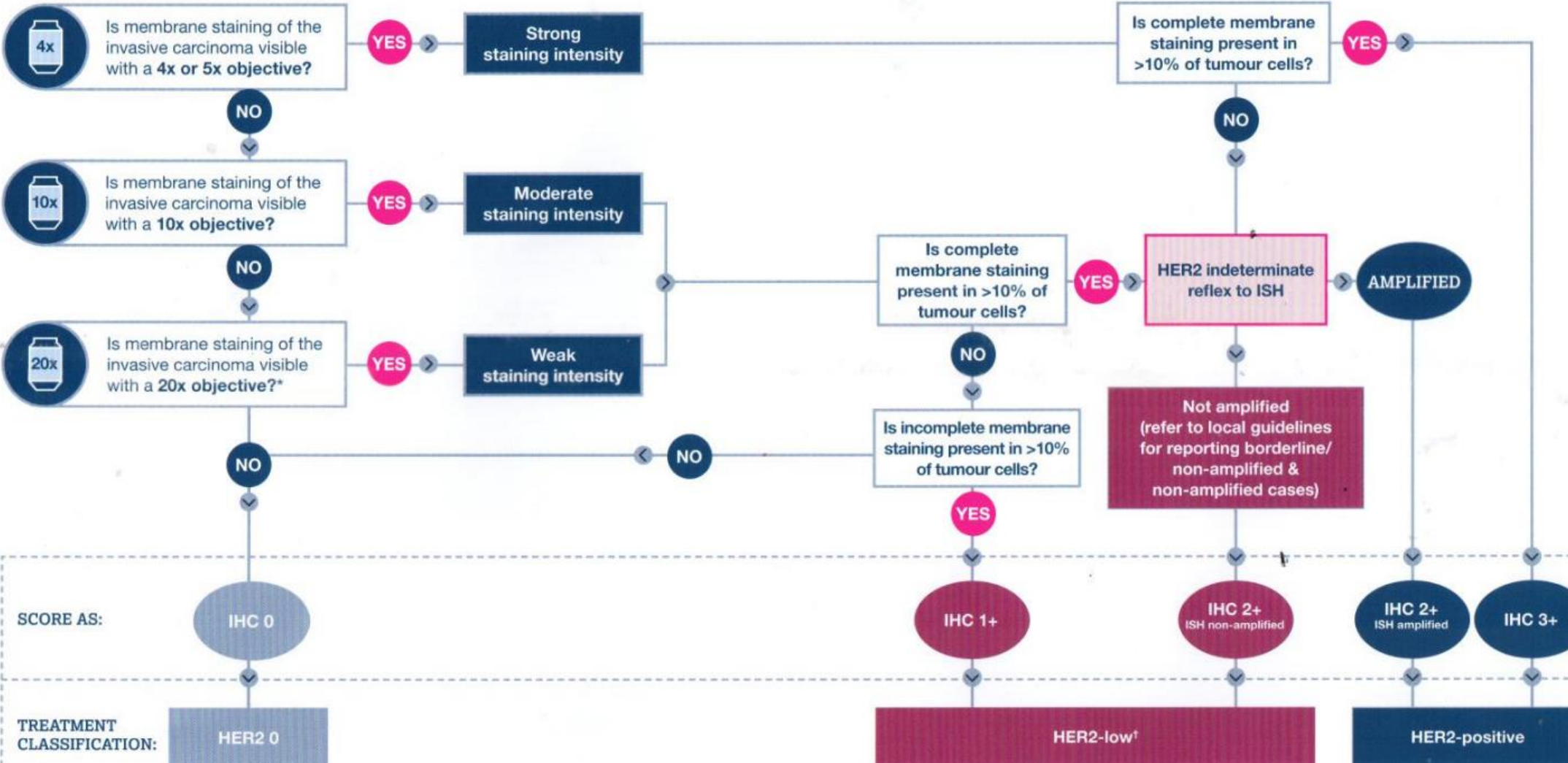
HER2 (1+), Objetivo 40X



SCORING ALGORITHM

This algorithm was developed in collaboration with Dr Corrado D'Arrigo and the team at Pounbury Cancer Institute, UK.

 Determine HER2 status (invasive component) by a validated IHC assay on any invasive breast carcinoma at the time of diagnosis or at relapse. Ensure appropriate staining of on-slide controls before proceeding^{1,2}



Descripción de la Tinción	ASCO/CAP 2018	Conclusiones 2018 ASCO/CAP	Conclusiones 2023 ESMO Recomendaciones
- Sin tinción - Incompleta o débil en $\leq 10\%$, carcinoma invasor	HER2 (0) HER2 (0)	HER2- Negativo HER2- Negativo	HER2-0/ HER2- nulo HER2 ultrabajo (>0 no tinción $<1+$)
Incompleta o débil en $>10\%$ carcinoma invasor	HER2 (1+)	HER2- Negativo	HER2-bajo
Débil a moderada, completa $>10\%$ carcinoma invasor (HIS negativo)	HER2 (2+) No amplificado	HER2-Negativo	HER2- bajo

Descripción de la Tinción	ASCO/CAP 2018	Conclusiones 2018 ASCO/CAP	Conclusiones 2023 ESMO Recomendaciones
- Débil – moderada, completa, >10% células neoplásicas (HIS positivo)	HER2 (2+) amplificado	HER2 positivo	HER2 positivo
- Intensa, completa >10% cáncer invasor	HER2 (3+)	HER2 positivo	HER2 positivo

Inmunohistoquímica – Métodos validados

- Pathway anti-HER2/neu (4B5)
Ventana anti-HER2/neu (4B5)
- Herceptest (DAKO)- (Autostainer, SK001)
- Herceptest (Clona DG44)- DAKO Omnis
- Bond Oracle HER2 (Leica) (Clona CB11)
- InSite HER2 (Clona CB11) Biogenex

Evaluación de HER2

- Falsos positivos/ Falsos negativos
 - Tiempo de isquemia fría:
 - <1 hora
 - Tiempo de fijación del tejido
 - 6-72 horas
 - Proceso de descalcificación (soluciones ácidas)
 - Falsos negativos
 - Heterogeneidad intratumoral
 - Coexistencia de múltiples subpoblaciones tumorales (5%-40% de los casos)

Control Positivo



Control Negativo



Inmunohistoquímica – Métodos Validados

- Patólogo
 - Participación activa en la evaluación de sus procesos locales
 - Programas de control de calidad externo



SOLCA
NÚCLEO DE QUITO

7

desde 1954
DÉCADAS
de atención especializada en cáncer

Gracias



    SOLCAQUITO  SOLCAQUITO.ORG.EC

¡Juntos somos esperanza de vida!