

Determinación de HER2 en cáncer de mama: nuevos retos y oportunidades

El lema del XXIV Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica, «Construyendo Puentes» trata de resumir en una breve pero contundente frase el papel integrador de la Patología en la Medicina actual. La imagen de un puente sólido a la vez que moderno, debería ser el símbolo de nuestra especialidad en estos momentos de cambios vertiginosos.

En el presente número de la Revista Española de Patología se publican las recomendaciones para la determinación de HER2 en cáncer de mama fruto de un Consenso Nacional de representantes de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Esta guía de recomendaciones resultado del consenso entre dos Sociedades Científicas puede ser considerada también como un puente que une no solo dos especialidades entre si para conseguir un tratamiento más adecuado de las pacientes con cáncer de mama, sino también un puente entre especialistas con experiencia en un tema y el resto de sus colegas a los que se les trata de facilitar el camino para el desarrollo de una actividad concreta.

Puesto que la determinación de HER2 en cáncer de mama ha sido una práctica rutinaria en muchos Servicios de Anatomía Patológica durante los últimos 15 años, muchos se preguntarán por qué ahora una guía de este tipo. Hay fundamentalmente tres motivos que han impulsado a realizar esta guía de consenso nacional. En primer lugar, la aprobación reciente de trastuzumab como tratamiento adyuvante primario en carcinomas de mama HER2 positivos hace necesario que la determinación de la sobreexpresión/amplificación de HER2 sea lo más exacta posible en todos los servicios que realizan esta prueba. En segundo lugar, tras varios años de experiencia del módulo HER2 del Programa de Garantía de Calidad en Inmuno-histoquímica de la SEAP se constata que en algunas rondas más de un 20% de los centros no obtienen resultados satisfactorios. Y, en tercer lugar, la necesidad de poner en contexto las guías internacionales y los nuevos modelos de evaluación de HER2.

La generalización de la evaluación de HER2 en cáncer de mama ha puesto de manifiesto la variabilidad intra e interlaboratorio de esta determinación, lo que supone una relativa alta frecuencia de determinaciones incorrectas. En Estados Unidos, algunos estudios han estimado que hasta un 18% de pacientes con cáncer de mama han podido recibir un tratamiento específico anti-HER2 que no era necesario, lo que puede producir efectos adversos graves y un alto coste económico. Baste decir que en nuestro país el coste medio del tratamiento con trastuzumab asociado solo al fármaco puede alcanzar los 40.000 euros por paciente, a lo que hay que sumar las visitas periódicas con estancia en hospital de día. Por el contrario, se ha estimado que hasta un 10% de pacientes puede no recibir un tratamiento específico anti-HER2, que tiene un gran impacto en la curación y aumento de la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama precoz y metastático.

En España, la SEAP ha trabajado activamente en los últimos años para evaluar la calidad de la determinación de HER2. Tras diversas rondas del Programa de Garantía de Calidad, se constata que las tasas de resultados óptimos/aceptables están alejadas de lo que es deseable. Por lo tanto, hay que buscar nuevas estrategias para que la determinación de HER2 en nuestro país sea lo más equitativa posible, es decir, evitar la heterogeneidad en la calidad. En este sentido, la presente guía incorpora las nuevas recomendaciones del consenso ASCO/CAP en lo que se refiere al algoritmo de la determinación (qué prueba es más apropiada en cada situación), y también indicaciones de cómo debe interpretarse e informarse la prueba. Además, y muy importante, se pone énfasis en los aspectos que garantizan la calidad y precisión de la determinación tales como fijación de las muestras, criterios de exclusión, uso de controles apropiados y criterios de validación.

Desde mi punto de vista, el valor de esta guía va más allá de la propia determinación de HER2, objetivo principal del consenso, ya que toca de lleno algunos de los aspectos que pueden marcar el futuro de la especialidad en los próximos años, tales como alcanzar una mayor objetividad en los diagnósticos, la estandarización de procedimientos, el proceso de validación de nuevas pruebas, la calidad en los laboratorios, una nueva relación con los clínicos basada en la garantía de la calidad de los procedimientos y el papel de la SEAP y otros organismos en la acreditación de nuestros servicios.

La Anatomía Patológica está, sin duda, evolucionando desde una disciplina basada en la interpretación subjetiva de patrones morfológicos a una especialidad de integración en la que han de conjugarse el reconocimiento de cambios morfológicos junto con la determinación estandarizada y la adecuada cuantifica-

ción de marcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos. Una mayor objetividad es, por tanto, una de las metas más importantes que se deben alcanzar en el futuro inmediato. Muchas voces en nuestra especialidad son contrarias a la «laboratorización» de nuestros servicios argumentando que el resultado final de nuestra actividad es un diagnóstico concreto y no una mera determinación analítica. Si bien este argumento es del todo cierto y debe ser mantenido como seña de identidad de la Anatomía Patológica, también lo es que al amparo de esta afirmación los patólogos hemos hecho muchos más esfuerzos en mantener un grado de capacitación diagnóstica fuera de las necesidades reales de la clínica, que en desarrollar aquella parte de nuestra actividad que requiere una adecuada organización de la labor técnica de los servicios así como la protocolización de los procedimientos y de los diagnósticos. En este sentido, la determinación de HER2 no es simplemente una «tinción especial» de tipo cualitativo, en la que nos podemos permitir cierto margen de variabilidad, sino una prueba predictiva que necesita cumplir un gran número de requisitos, desde la estandarización del método y tiempo de fijación, hasta la interpretación rigurosa del resultado, pasando por la protocolización y validación del método de determinación. Esta validación debe realizarse inicialmente confrontando los resultados obtenidos en una serie concreta con los informados por un centro de referencia. Además, debe validarse toda modificación que se realice en el método inicialmente establecido. Como ejemplo de cierta falta de rigor con que en ocasiones se ha abordado la determinación de HER2, baste decir que algunas publicaciones indican que hasta la mitad de laboratorios que usan métodos aprobados por la FDA incorporan modificaciones al protocolo recomendado por el fabricante sin validación previa.

Otro hecho de especial importancia a la hora de incorporar la determinación de un test predictivo, como HER2, en un servicio diagnóstico es, además de la validación del método empleado, la participación en programas de garantía de calidad. En este sentido, es de gran valor el esfuerzo que la SEAP está realizando a través de su Programa de Garantía de Calidad en Inmunoquímica para proveer a la Patología española de una herramienta eficaz para evaluar la calidad de nuestras determinaciones inmunoquímicas. No obstante, la situación actual demanda nuevos pasos. Desde la Asociación para la Garantía de Calidad en Patología de la SEAP (AGCP) se debería tomar un papel activo contactando directamente con aquellos centros que de forma mantenida tienen problemas en la determinación de HER2 para proporcionarles asesoramiento técnico y sugerirles qué centros de referencia pueden hacerse cargo de la prueba en tanto los problemas técnicos son solventados. Es importante hacer énfasis en que la calidad en la determinación de HER2 y otras técnicas inmunoquímicas y moleculares está muy relacionada con la realización de un número mínimo anual de pruebas, que en la presente guía se estima en 250 determinaciones inmunoquímicas y 100 determinaciones de hibridación *in situ*. De cumplirse estas recomendaciones, es obvio que muchos de los Servicios de Anatomía Patológica que en la actualidad evalúan HER2 en el contexto clínico tendrían que delegar esta determinación en centros de referencia que procesaran un mayor volumen de muestras.

La SEAP debería tomar también un papel activo en definir un procedimiento de acreditación de laboratorios que realizan pruebas de carácter pronóstico y predictivo y de sugerir los criterios que deberían cumplir los servicios que se considerasen como centros de referencia para la realización de estas determinaciones. Este hecho es de gran importancia ya que cada vez son más las pruebas predictivas que se están incorporando a la práctica clínica. Ejemplos recientes son la determinación de mutaciones de EGFR en cáncer de pulmón para seleccionar pacientes subsidiarios de ser tratados con tratamientos anti-EGFR y la determinación de mutaciones de KRAS para la indicación de tratamientos anti-EGFR en cáncer de colon. Hay que recordar que la incorporación de estas pruebas y la creación de centros de referencia (frecuentemente servicios diferentes al de Anatomía Patológica) ha ido marcada, en muchas ocasiones, por la iniciativa de la industria farmacéutica con escasa participación de la SEAP en este proceso.

Finalmente, este consenso también pretende difundir entre los oncólogos médicos el conocimiento de las dificultades inherentes en la determinación e interpretación de HER2 con los métodos actuales y que el oncólogo conozca si los resultados de HER2 que llegan a su consulta se han realizado de acuerdo con los estándares mínimos propuestos.

La determinación de HER2 está imponiendo importantes retos a nuestros servicios pero, a la vez, nos está indicando el camino a seguir para la incorporación de nuevas determinaciones de carácter pronóstico y predictivo. La evaluación de estos factores es un área que, sin duda, determinará el futuro a corto y medio plazo de nuestra especialidad.

José Palacios Calvo

*Servicio de Anatomía Patológica.
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío*