

HER2 BAJO ¿HA IMPACTADO LA CONDUCTA EN ENFERMEDAD HER2 POSITIVO?

ANA CECILIA CONTRERAS CASTILLO
ONCÓLOGO MÉDICO VALENCIA, VENEZUELA,
República Bolivariana de Venezuela
anacontreras6@gmail.com

Recepción: 14 Julio 2025
Aprobación: 02 Septiembre 2025



Acceso abierto diamante

La enfermedad HER2 positivo -*Human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)- se manifiesta por la presencia de una glucoproteína tirosina quinasa específica aumentada en la superficie de células tumorales de algunos órganos como mama, esófago, estómago, colon, pulmón, páncreas y vejiga. La presencia de esta proteína HER2 sobre expresada tiene implicaciones significativas en el pronóstico y predictivas en cuanto al beneficio de los agentes anti HER2.

Los tumores HER2 son heterogéneos y presentan variabilidad en la expresión de HER2 dentro del mismo tumor que puede llevar a una estimación errada de la expresión baja de esta proteína.

Tumores HER2 positivo han representado un blanco específico para diversos agentes en cáncer de mama: anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina quinasa y anticuerpos conjugados a fármacos citotóxicos en el contexto neo/adyuvante o metastásico; el fármaco anti-HER2 formaría parte de todas las líneas sucesivas ⁽¹⁾.

La inmunohistoquímica (IHQ) ha establecido la condición binaria de HER2: HER2 positivo y HER2 negativo. Este hecho marca el pronóstico y predice la respuesta al tratamiento dirigido a esa diana específica. Así, HER2 positivo tiene peor pronóstico y responde a los diversos fármacos anti-HER2.

Tradicionalmente, los tumores HER2 positivo son aquellos que tienen el marcador HER2 expresado en 3 cruces (3+): tinción completa e intensa para el antígeno HER2 en más del 10 % de las células tumorales.

En el caso de que la tinción para HER2 por IHQ esté presente en más del 10 % de las células tumorales, pero sin intensidad, se trata de HER2 1+ (tinción leve); si la tinción es moderada (2+) debe realizarse la prueba de hibridación in situ (ISH) para precisar la categoría del HER2: si es positiva, será un HER2 positivo.

Un resultado HER2 0 y 1+ corresponderían a HER2 negativo: no beneficio de los medicamentos anti-HER2, según las pautas habituales. El HER2 2+ sería indeterminado hasta que se confirme por Fish (hibridación fluorescente *in situ*); si el Fish da negativo, el HER2 sería negativo. Hibridación in situ (ISH) o (FISH) determinan el número de copias del HER2 (amplificación) ⁽²⁾.

Se han tratado los pacientes HER2 positivo (3+ ó 2+ con hibridación in situ positiva) con medicamentos anti HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, lapatinib, tucatinib, neratinib, trastuzumab deruxtecan (T-DXd) y **margetuximab**).

El tipo HER2 bajo con una expresión inferior a 2+ o HER2 2 positivo con hibridación in situ negativa, (algún grado de expresión de HER2 sin amplificación génica) no era conocido como susceptible a tratamientos

Notas de autor

anacontreras6@gmail.com

antiHER2; actualmente son una diana para terapéutica precisa anti-HER2 y representan el 60 % de las pacientes con cáncer de mama⁽³⁾.

Las limitaciones técnicas y la heterogeneidad del tumor pudieran subestimar el número real de HER2 bajo y privar a algunos pacientes del beneficio con el tratamiento específico⁽⁴⁾.

¿QUÉ ES HER2 BAJO O ULTRA BAJO?

Se considera HER2 bajo a los tumores con una puntuación inmunohistoquímica(IHC) de 1+ o IHC con FISH o ISH negativo

Se considera HER2 ultra bajo a los tumores con una puntuación IHC 0 con tinción de membrana leve (<10 %).

GUÍAS DE ESMO 2023 Y ASCO/CAP 2018/2023: BAJA EXPRESIÓN DE HER2 EN CÁNCER DE MAMA.

El término **HER2-negativo** debe usarse de acuerdo con las Pautas ASCO/CAP (Colegio Americano de Patología) 2018 para tumores con puntajes IHC de 0, 1+ o 2+/ISH no amplificado. Sigue vigente la clasificación de HER2 según la inmunohistoquímica [III, C].

Se recomienda la simplificación empleada en el ensayo *DESTINY-Breast04*, es decir, el uso de “débil” en lugar de “débil/apenas perceptible” para la definición de 0 y 1+. El término “HER2 bajo” está justificado en la práctica clínica como una apreciación del estado de HER2 [III, C]⁽⁵⁾.

INTERPRETACIÓN DEL CONSENSO DE ESMO 2023 SOBRE EL CÁNCER DE MAMA CON HER2 BAJO CON RESPECTO A CADA PATRÓN DE TINCIÓN DE HER2.

HER2-bajo: tumores HER2 negativos con IHC de 1+ o ISH 2+/no amplificado. Tinción incompleta o débil en >10 % de las células tumorales invasivas.

HER2-0: IHC de 0 según las pautas ASCO/CAP de 2018: HER2 0 (cero) no corresponde a ausencia de la proteína HER2 en la célula. ESMO: Si tiene tinción IHC >0 <1+ correspondería a ultra bajo.

HER2-ultra bajo: para tumores IHC >0 <1+. Tinción incompleta o débil en ≤10 % de las células tumorales invasivas.

HER2-nulo tumores HER2 sin tinción por IHQ para HER2 en secciones de tejido fijadas con formalina e incluidas en parafina⁽⁵⁾.

ASCO/CAP 2023. Wolff AC y col.,⁽⁶⁾

Confirmación de los hallazgos de 2018 en la prueba HER2 en cáncer de mama. No hay cambios en las recomendaciones ASCO/CAP 2018.

Se considera que actualmente no se justifica una nueva categorización de los HER2 con comportamiento diferente como marcador pronóstico a los tumores HER2 IHQ 0 (cero). Tampoco existe evidencia de que esta nueva entidad sea útil como marcador predictivo.

En pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) que no sobre expresen HER2 ni muestren su amplificación génica, aquellas con 1+ o 2+ por IHQ pudieran ser elegibles para terapia dirigida a niveles de HER2 no sobre expresados ni amplificados. Esta actualización reconoce esta nueva indicación para T-DXd para estos grupos específicos.

ESMO 2023

Se han incorporado nuevas definiciones para interpretación de los resultados de HER2 y evaluación de las diferentes entidades clínicas con tumores sin sobreexpresión ni amplificación de HER2. Estas definiciones se refieren a: HER2 negativo, HER2 bajo, HER2 0, HER2 ultra bajo y HER2 nulo. Este consenso evitaría errores y confusiones.

Se considera que actualmente no se ha demostrado una nueva categorización de los HER2. El aporte de la Reunión ASCO/CAP ofrece identificación de HER2 bajo y ultra bajo⁽⁵⁾.

¿CUÁL BIOPSIA CON HER2 DE BAJA EXPRESIÓN DEBE SER DETERMINANTE PARA LA INDICACIÓN DE ANTICUERPOS CONJUGADOS ANTI HER-2 COMO EL T-DXD?

No necesariamente debe ser la biopsia más reciente, es suficiente con usar cualquier biopsia con expresión baja de HER2 desde la primera biopsia o alguna biopsia de la metástasis. Si tiene solo HER2 0 durante su evolución, se recomienda repetir la biopsia [I, B].

¿EL GRUPO HER2 BAJO ES UNA ENTIDAD MOLECULAR DIFERENTE?

Según las guías de ESMO no se han detectado diferencias entre tumores HER2 0 y HER2 bajo y por esta razón no se considera el HER2 bajo como una entidad molecular distinta. Por ahora se trata de un grupo heterogéneo de tumores cuya biología está impulsada primordialmente por la expresión o no de receptores hormonales (RH) [II, A]⁽⁵⁾. Álvarez H y col., mostraron una tendencia en la mejoría de la tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) en los tumores HER2 0. Se trata de un estudio longitudinal y observacional en 745 pacientes HER2 negativo tratadas entre 2005 y 2020. Se analizan variables clínicas y patológicas entre HER2 cero y HER2 bajo: no se observó diferencia significativa en la IDFS entre los tumores HER2-cero y HER2-bajo⁽⁷⁾.

Hatami y col., definen HER2 ultra bajo como tumores con una puntuación de inmunohistoquímica (IHC) de 0 que muestran $\leq 10\%$ de tinción de membrana incompleta y débil. 345 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante fueron evaluadas y 75 % de pacientes HER2 0 por IHQ resultaron ser HER2 ultra bajo y habría opciones de tratamiento adicionales para ellas. Este subtipo al parecer, tendría características clínico patológicas diferentes a las mostradas por HER2 nulo y HER2 bajo. En el grupo HER2 bajo los sub tipos Luminal A fueron más frecuentes (68,2 %). Los tumores HER2 ultra bajo mostraron mayor grado histológico y tasa de afectación de ganglios linfáticos axilares comparados con los HER2 bajo, ambas con significación estadística. Los casos HER2 nulo y los HER2 ultra bajo tuvieron menor número de copias de HER2 que los HER2 bajo $P < 0,05$)⁽⁸⁾.

La mayoría de los tumores HER2 bajo, +1 o +2 por IHQ con FISH negativo fueron más frecuentes en el subtipo luminal A (más del 50 %)⁽⁹⁾.

La mayoríaLa respuesta completa patológica (RCP) en 1 023 pacientes HER2 bajo fue comparable a la presentada por pacientes HER2 0. Los tumores HER2 bajo tuvieron una tasa de positividad de receptores de estrógeno más alta que aquéllos con HER2 0 (78,5 % frente a 63,6 %, $P < 0,001$) y una tasa de respuesta patológica completa (pCR) mamaria similar (HER2 bajo y HER2 0) (20,6 % frente a 21,8 %, $P = 0,617$). Por la inestabilidad del estado del HER2 bajo después de neoadyuvancia los autores recomiendan nueva determinación de HER2 en enfermedad residual⁽¹⁰⁾.

De un total de 1 433 casos de cáncer de mama metastásico HER2 negativo el 43,1 % correspondió a enfermedad HER2 bajo y la supervivencia de este grupo fue significativamente mayor en comparación con el grupo HER2 0 (48,5 meses vs. 43,0 meses, $P = 0,004$). Pacientes RH+ mostraron mejor tasa de supervivencia que los casos RH negativo (54,9 meses vs. 48,1 meses, $P = 0,011$)⁽¹¹⁾.

EVIDENCIA DE RESULTADOS NEGATIVOS PARA HER2 BAJO CON TRASTUZUMAB.

El trastuzumab no demostró ser eficaz en HER2 bajo según lo publicado por Fehrenbacher en estudio fase III donde compararon (SLEI) en el grupo de quimioterapia adyuvante con trastuzumab vs., pacientes que no recibieron trastuzumab. 3 270 mujeres con cáncer de mama infiltrante de alto riesgo HER2 1+ ó HER2 2+ (FISH negativo) entraron en el estudio; si no se evaluó amplificación, el número de copias del gen HER2 debió ser $< 4,0$. El objetivo era demostrar la eficacia de trastuzumab asociado a quimioterapia adyuvante en pacientes con expresión baja de HER2: no mejoró la SLEI, intervalo libre de recurrencia a distancia ni la supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de mama infiltrante que no sobre expresaban HER2. No se beneficiaron mujeres que no expresaran HER2 3+ por IHQ o FISH positivo (amplificación)⁽¹²⁾.

¿QUÉ ES TRASTUZUMAB DERUXTECAN (T-DXD)?

Se trata de un nuevo enfoque de trastuzumab (conjugado de fármacos y anticuerpos anti-HER2); el anticuerpo se une al blanco, se internaliza y a continuación libera la molécula citotóxica (deruxtecan, un

inhibidor de topoisomerasa I). Indicado en cáncer de mama metastásico con HER2 bajo después de una línea de tratamiento.

Los nuevos anticuerpos conjugados (AC) tienen efecto espectador que puede afectar incluso a células vecinas con menor o nula expresión del antígeno HER2.

DESTINY-BREAST01

Es un estudio multicéntrico Fase II. Los pacientes habían recibido previamente trastuzumab emtansina (un anticuerpo anti-HER2). Se evaluaron primero 3 dosis de T-DXd para establecer la dosis a recomendar, cumplida esta etapa se evaluó la eficacia y seguridad. El objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO). Criterios de valor secundarios: tasa de control de la enfermedad y de beneficio clínico, duración de la respuesta, SLP y seguridad.

T-DXd (5,4 mg/kg) demostró actividad antitumoral duradera en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que habían recibido tratamiento previo extenso. Tasa de respuesta global confirmada del 60,9 %, una mediana de SLP de 16,4 meses y una mediana de duración de la respuesta de 14,8 meses. T-DXd se asoció a un riesgo enfermedad pulmonar intersticial (13,6 %) ⁽¹³⁾.

Enhertu (trastuzumab deruxtecán) (T-DXd) es un tratamiento aprobado por la FDA (2025) para pacientes con cáncer de mama inoperable o metastásico RH+ HER2 bajo (IHK 1+ o IHQ 2+/ISH-) o HER2 ultra bajo (IHK 0 con tinción de membrana), determinado mediante una prueba aprobada por la FDA, cuya enfermedad ha progresado con una o más terapias endocrinas en el contexto metastásico. La FDA también aprobó el ensayo de anticuerpos monoclonales primarios de conejo PATHWAY anti-HER-2 (4B5) de ventana como dispositivo de diagnóstico complementario para identificar pacientes con cáncer de mama HER2 ultra bajo (IHK 0 con tinción de membrana) para el tratamiento con Enhertu (T-DXd). Este ensayo fue aprobado previamente para identificar pacientes con cáncer de mama HER2 bajo (IHK 1+ o IHQ 2+/ISH-) para el tratamiento con Enhertu ⁽¹⁴⁾.

El 27 de enero de 2025 la agencia *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó fam-trastuzumab deruxtecán-nxki para cáncer de mama no operable o metastásico RH +, HER2 bajo o HER2 ultra bajo ⁽¹⁵⁾.

ESTUDIO DESTINY-BREAST04

Para HER2 bajo (IHK 1+ ó IHQ 2+/ISH negativo, inoperable y/o metastásico.

Dos condiciones para ser incluido:

1. Haber recibido al menos una línea previa de quimioterapia para cáncer metastásico de mama
2. Evidencia de enfermedad después de quimioterapia adyuvante en un lapso inferior o igual a seis meses tras el inicio del tratamiento.

La SLP y la SG mejoraron significativamente en pacientes tratados con T-DXd en comparación con el grupo que recibió quimioterapia de agente único. Esto se traduce en una nueva opción de tratamiento para tumores con baja expresión de HER2 y según los autores debería clasificarse el HER2 bajo como categoría terapéutica diana para enfermedad metastásica. Dos apreciaciones sobre seguridad: no se observó cardiotoxicidad clínicamente significativa y cifras considerables de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis: 13,6 % ⁽¹⁶⁾.

El cáncer de mama metastásico RH+ y su HER2 de baja expresión han justificado el DESTINY-Breast06 para determinar si estos subgrupos HER2 bajo y ultra bajo se beneficiarían de T-DXd. En este contexto, algunos HER2 calificados previamente como negativos pudieran beneficiarse de tratamiento específico anti HER2 ⁽¹⁷⁾.

DESTINY-BREAST06 (NCT04494425)

Se trata de un ensayo clínico fase III que evalúa el uso de T-DXd frente a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama irresecable o metastásico RH+ HER2 bajo o HER2 ultra bajo, refractarias a una o más líneas de terapia endocrina más un inhibidor de CDK 4/6. SLP significativamente mejor con T-DXd vs., quimioterapia (monoterapia) en pacientes con cáncer de mama metastásico HR+/HER2 bajo o HER2 ultra

bajo (13,2 meses con T-DXd vs., 8,1 meses con el esquema de elección de su oncólogo (HR = 0,62; 95 % CI: 0,51, 0,74).

Diferencias de DESTINY-Breast06 con respecto a DESTINY-Breast04

1. Incluye el HER2 ultra bajo
2. Pacientes con quimioterapia previa no fueron seleccionados con el objetivo de evaluar la eficacia de T-DXd vs., quimioterapia en pacientes con CMM HER2 bajo o ultra bajo sin quimioterapia previa.

3. Los pacientes que presentan progresión rápida durante el tratamiento de primera línea fueron elegibles.

T-DXd mejora la SLP con tiempo a la progresión de 6 meses desde la terapia, 6 a 12 meses y >6 meses del inicio del tratamiento endocrino más inhibidores de CDK 4/6. Destacamos el tiempo a la progresión porque usualmente pacientes tratadas en primera línea con terapia endocrina e inhibidores de CDK 4/6 que recaen en un lapso inferior a 6 meses tienen un pronóstico desfavorable y este no es el caso con T-DXd, cuya eficacia es independiente del tiempo a la progresión.

La SG al año fue de 84 % con T-DXd vs. 78,7 % con la opción del médico, datos inmaduros. Relevante la identificación de la proporción de pacientes con HER2 0, quienes pudieran obtener beneficio del anticuerpo conjugado anti HER2. De los eventos adversos destaca neumonitis intersticial en 11,3 % de los pacientes, tres de ellos con grado 5 de severidad ⁽¹⁸⁾.

ESTUDIO DAISY

Daisy fue diseñado para medir eficacia de T-DXd en pacientes con CMM según niveles de expresión de HER2 (sobrexpresión y expresión baja/ausente) y, mediante el estudio con biomarcadores del tumor en diferentes momentos de la enfermedad metastásica HER2 positiva, también midió respuesta y resistencia. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva (RECIST 1.1). Objetivos secundarios: duración de respuesta, SLP, SG y beneficio clínico.

El estudio demostró que las tasas de SLP fueron significativamente diferentes en las tres cohortes de pacientes; captación de T-DXd variaba según los niveles de HER2; y la expresión de HER2 disminuyó con la resistencia. Se ha demostrado que las respuestas tumorales fueron similares en los subgrupos de HER2 IHC 1+ e IHC 2+ sin amplificación y que pueden beneficiarse de terapias dirigidas a HER2, como T-DXd. Esto indica que la clasificación de HER2 basada únicamente en IHC podría no ser suficiente para predecir la respuesta a estos tratamientos.

La terapia con anticuerpos conjugados tipo T-DXd puede beneficiar a pacientes con CMM HER2 bajo y a pacientes con 0+ por IHQ; la respuesta en ambos grupos fue similar, evidenciando que, aunque los niveles de expresión de HER2 sean bajos, se puede obtener beneficio de T-DXd ⁽¹⁹⁾.

HER2 BAJO Y METÁSTASIS CEREBRAL.

DESTINY-BREAST12

El tratamiento sistémico para enfermedad metastásica HER2 positiva con lesiones cerebrales activas previamente tratada con Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel o paclitaxel y Tucatinib + trastuzumab + capecitabina consiste en el esquema: Fam-trastuzumab deruxtecán-nxkin (categoría 1), especialmente en casos de progresión rápida dentro de los 6 meses tras terapia de neoadyuvancia o adyuvancia y 12 meses para regímenes basados en trastuzumab. Tucatinib, capecitabina y trastuzumab, es un esquema recomendable en pacientes con enfermedad sistémica y progresión del SNC en tercera línea, categoría 1. También puede usarse en segunda línea según guías NCCN ⁽²⁰⁾.

DESTINY-Breast12 evaluó la respuesta en pacientes HER2 positivo con metástasis cerebrales activas o estables y sin metástasis cerebral. Se investigó la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). SLP a los 12 meses fue de 61,6 % y la TRO fue de 61,65 %; intracraneal de 71 %. Aun cuando el paciente con CMM con tratamiento previo tenga MT basales activas o estables, el T-DXd mostró actividad general e intracraneal trascendente y prolongada, hecho que apoya su indicación en este contexto. Se notificó la

enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en el 16 % de los pacientes con MT cerebral y 13 % en pacientes sin MT cerebral ⁽²¹⁾.

PRUEBAS CON ADN TUMORAL CIRCULANTE

En ASCO 2025 se mostraron resultados de pruebas con ADN tumoral circulante (ctDNA) desde el inicio con T-DXd en pacientes con CMM RH+ y HER2 bajo o ultra bajo. Se evaluó efectividad en diferentes grupos genómicos vs. el esquema de quimioterapia seleccionado por el especialista tras, al menos, una terapia endocrina. Los resultados mostraron **ventaja significativa en SLP de todos los grupos genómicos tratados con T-DXd: alteraciones en la vía PI3K, mutación del gen ESR1, mutaciones BRCA1 o BRCA2, todas ellas asociadas a mal pronóstico** ⁽²²⁾.

RECOMENDACIONES DE ESMO PARA INDICACIONES Y SEGURIDAD DE T-DXD.
Tarantino y col. ⁽⁵⁾

¿EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO RH+ Y HER2 BAJO (IHQ 1+ O IHQ ++/ISH NEGATIVO QUIÉNES SERÍAN CANDIDATOS A T-DXD?

Pacientes tratados previamente con inhibidores de CDK 4/6 y, al menos una línea de quimioterapia o, los que hayan presentado recaída en los 6 meses siguientes a la quimioterapia neoadyuvante o de inducción (QTNA) y se considere que tienen refractariedad a terapia endocrina serían candidatos a T-DXd si no hay contraindicaciones. Si además de T-DXd contamos con sacituzumab govitecan, la primera opción sería administrar T-DXd puesto que se evaluó en una población de pacientes con menos pretratamiento [II, A].

¿CUÁL ES LA MEJOR OPCIÓN PARA LA INDICACIÓN DE T-DXD EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO METASTÁSICO CON BAJA EXPRESIÓN DE HER2?

El sacituzumab govitecan sería la primera opción (evidencia actual más sólida antes de usar T-DXd). T-DXd se usaría después de sacituzumab govitecan [II, B].

T-DXD: PREVENCIÓN Y MANEJO DE EMESIS.

Profilaxis con antagonista del receptor 5-HT3 (ondansetron, palonosetron, otros) dexametasona, y un antagonista del receptor de neuroquinina-1 (aprepitant). [II, A]

T-DXD: RECOMENDACIÓN PARA EL MONITOREO Y EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI)/NEUMONITIS.

Cada 6-12 semanas tomografía computarizada de tórax. La (EPI)/neumonitis debe manejarse según las pautas de la ficha técnica del T-DXd y de publicaciones especializadas.

MÁS ALLÁ DEL T-DXD

El BB-1701 es un anticuerpo conjugado de trastuzumab y una carga activa de eribulina para pacientes que tenían CMM o avanzado y expresión baja de HER2 (IHC 2+ y FISH negativo, o IHC 1+); también para quienes presentaron progresión tras ≥2 líneas de terapias estándar previas. Este estudio Fase I demostró que BB-1701 tiene actividad antitumoral favorable y perfil de seguridad manejable en CMM con baja expresión de HER2; los pacientes que recibieron anticuerpos conjugados anti-HER2 previamente fueron incluidos ⁽²³⁾.

El ensayo Fase II (BB-1701) se evalúa en CMM con baja sobreexpresión de HER2 y pacientes con HER2 positivo tratados previamente con T-DXd. En cuanto a seguridad: neutropenia (efecto adverso grave), trombocitopenia; neuropatía periférica es un efecto adverso grave grado 3. No se registraron eventos grado 4 o 5. La tasa de control de enfermedad fue del 92,8 %. EL BB-1701 muestra actividad antitumoral prometedora y perfil de seguridad manejable en pacientes con CMM que expresan HER2 y que han recibido terapia con anticuerpos conjugados anti-HER2 con inhibidor de Topoisomerasa I como carga activa ⁽²⁴⁾.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL ASCO 2025

¿SE PUEDE MEJORAR LA PRECISIÓN EN LA DETECCIÓN DE CASOS HER2 NULO?

La identificación de HER2 bajo y ultra bajo (blancos junto con el HER2 positivo de terapia anti-HER2) puede ser más precisa con el uso de la Inteligencia Artificial (IA); así, se pudiera reducir la proporción de HER2 nulo (ausencia de expresión de HER2). Al menos 30 % de los casos HER2 bajo y ultra bajo son erróneamente categorizados como HER2 nulo, llevando a estas pacientes a la ausencia de terapia con anticuerpos conjugados específicos.

El trabajo presentado por Brot M y col., en ASCO 2025 incluyó 105 patólogos de 10 países de Asia y América del Sur. El 55 % de los casos de cáncer de mama son HER2 bajo y el HER2 ultra bajo representa el 10 %, de modo que el 65 % de los tumores denominados HER2 negativo tienen cierta expresión de la proteína HER2 (Her2 bajo o ultra bajo), siendo entonces objetivo terapéutico para anticuerpos conjugados anti-HER2. La clasificación de estos tumores puede variar de patólogo en patólogo y por esta razón se usó una plataforma de capacitación digital con IA (*ComPath Academy*) para asistir a los patólogos con la puntuación de HER2 en muestras de cáncer de mama. Con IA la precisión para identificar a los subtipos HER2 positivo, HER2 bajo, HER2 ultra bajo y HER2 nulo mejoró en 22 %. **La IA disminuyó el número de HER2 nulo clasificados erróneamente en un 25,5 % resultando en HER2 ultra bajo**, susceptible de terapia anti HER2. En puntuaciones de HER2 el grado de concordancia de los patólogos mejoró con IA ⁽²⁵⁾.

¿DEBEMOS EVALUAR LA INTERPRETACIÓN DE HER2 PARA OBTENER MAYOR PRECISIÓN EN LA SELECCIÓN DE ASPIRANTES AL TRATAMIENTO CON T-DXD?

Young-Jin Lee y col., analizaron 849 pacientes con cáncer de mama temprano, RE positivo y HER2 negativo, con prueba Oncotype DX después de la cirugía. La IHQ de HER2 incluyó la expresión ultra bajo. Un total de 129 casos (15,2 %) fueron reclasificados como HER2 nulo, 241 casos (28,4 %) como HER2 ultra bajo, 386 casos (45,5 %) como HER2-1+ y 93 casos (11,0 %) como HER2 2+. Entre los casos inicialmente HER2-0 (cero), 162 (45,5 %) se reclasificaron como HER2 ultra bajo. Las puntuaciones IHC de HER2 reevaluadas se correlacionaron significativamente con las puntuaciones del gen HER2 mediante qRT-PCR ($P < 0,001$). Los casos HER2 bajo mostraron proporciones significativamente mayores de presencia de RE, expresión de p53 de tipo salvaje y Ki-67 bajo en comparación con HER2-nulo ($P = 0,038, 0,015, 0,002$, respectivamente). El grupo investigado HER2 bajo se asoció a mejor pronóstico comparado con los que no presentaron expresión de HER2 (nulo); mientras que la expresión HER2 ultra bajo no mostró diferencias significativas ⁽²⁶⁾.

¿ESTAMOS LISTOS PARA TRATAR HER2 ULTRA BAJO O NECESITAMOS LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA PRECISAR CRITERIOS?

Los resultados con T-DXd lucen prometedores para pacientes con HER2 ultra bajo, pero la precisión de los patólogos en el diagnóstico de HER2 ultra bajo aún es incierta.

Alta concordancia entre la diferenciación HER2 nulo y HER2 ultra bajo se observó solo en el 4 % de los casos, según la opinión de 36 patólogos. De manera que se pueden requerir métodos de detección mejorados, asistencia de inteligencia artificial y conjuntos mayores de datos clínicos para precisar la definición de HER2 ultra bajo ⁽²⁷⁾.

- En la práctica clínica siempre se recomienda informar la puntuación IHC, y se espera que una doble denominación aumente la claridad de la definición (la clasificación numérica y la interpretación cualitativa y actualizada de los resultados). Se incluiría la información de FISH/ISH si corresponde y la clasificación de HER2 bajo, si aplica.

- HER2 positivo al parecer no es una categoría única susceptible de tratamiento para HER2 3+ o HER 2+ confirmado por FISH. Esta proteína tan heterogénea dentro del mismo tumor muestra variedad de expresiones como HER2 1+ y HER2 2+ negativo para FISH configurando el HER2 bajo. También se incluiría en la categoría de candidatos a terapia anti-HER2 al HER2 ultra bajo. Estas variables no eran blanco terapéutico, actualmente se ha demostrado su sensibilidad a anticuerpos conjugados anti-HER2 como el T-DXd.

- La inteligencia artificial pudiera mejorar la precisión en la detección de tumores de baja expresión de HER2, especialmente el HER2 ultra bajo.
- El cáncer metastásico RH positivo y HER2 negativo tendría la opción de anticuerpos conjugados específicos en lugar de prescripción de quimioterapia sin fármacos anti-HER2.
- T-DXd, primer tratamiento anti-HER2 con ventaja significativa en la supervivencia libre de progresión y supervivencia general en pacientes con cáncer de mama y expresión baja de HER2, comparado con quimioterapia estándar.

REFERENCIAS

1. Martínez-Saez O, Prat A. Current and Future Management of HER2-Positive metastatic breast cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(10):594-604.
2. Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JM, 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(11):1364-1382.
3. Viale G, Basik M, Niikura N, Tokunaga E, Brucker S, Penault-Llorca F, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open*. 2023;8(4):101615.
4. Shirman Y, Lubovsky S, Shai A. HER2-Low Breast Cancer: Current Landscape and Future Prospects. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023;15:605-616.
5. Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(8):645-659.
6. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(22):3867-3872.
7. Alvarez Holguin S, Barchuk A Casado, Di Sibio A, Dupont S, Gamarra A, Nuñez de Pierro. Cáncer de mama HER2 negativo. Análisis comparativo de población HER2 score cero versus HER2 low. *Revista Argentina de Mastología*. 2025;44(161):8-26.
8. Hatami Helham, Fanaei Seyedeh M, Hasteh Farnaz, Fadare Oluwole, Zare Somaye. 162 HER2-ultra low and HER2-null Breast Cancers, Incidence and correlation with clinicopathologic parameters. *Lab Invest*. 2025;105(3):102386.
9. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Laia Paré, Tomás Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):1.
10. Zhu S, Lu Y, Fei X, Shen K, Chen X. Pathological complete response, category change, and prognostic significance of HER2-low breast cancer receiving neoadjuvant treatment: A multicenter analysis of 2489 cases. *Br J Cancer*. 2023;129:1274-1283.
11. Li Y, Abudureheiyimu N, Mo H, Guan X, Lin S, Wang Z, et al. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated with Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. *Front Oncol*. 2022;11:774577.
12. Fehrenbacher L Cecchini RS, Geyer CE Jr, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, et al. NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2+. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):444-453.
13. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-621.
14. Enhertu approved in the US as first HER2-directed therapy for patients with HER2-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer following disease progression after one or more endocrine therapies. News release. FDA. (Consultado 27/01/2024). Disponible en: URL: <https://tinyurl.com/5n8ab8sk>

15. Enhertu recommended for approval in the EU by CHMP for patients with HER2 low or HER2 ultralow metastatic breast cancer following at least one endocrine therapy. News release. Daiichi Sankyo. (Consultado 28/02/2025). Disponible en: URL: https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202502/20250228_E.pdf
16. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
17. Curigliano G, Xichun Hu, Dent RA, Kan Yonemori, Barrios CH, O'Shaughnessy J, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): Primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1000
18. Bardia A, Xichun Hu, Dent R, Kan Yonemori, Barrios C, O'Shaughnessy J, et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024;391:2110-2122
19. Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: The phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2025. Consultado 17/04/2025. Disponible en: URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1419>
21. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. DESTINY-Breast12 study group. Publisher Correction: Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: A phase 3b/4 trial. *Nat Med.* 2024;30(12):3780.
22. Dent R, Curigliano G, Xichun Hu, Kan Yonemori, Barrios C, Wildiers H, et al. Exploratory biomarker analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in HER2-low/ultralow, hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (mBC) in DESTINY-Breast06 (DB-06). Disponible en: URL: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/ABSTRACT501216>
23. Fei Ma, Xiaoxiang Guan, Jingfen Wang, Herui Yao, Xian Wang, Hamilton E, et al. Updated safety and antitumor activity of BB-1701 from study 101 in the multiple dose level cohort of patients with locally advanced/metastatic HER2-low expressing breast cancer. Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1110
24. Xiaoxiang Guan, Yehui Shi, Jin Yang, Fei Xu, Huihui Li, Wenhui Wang, et al. A phase II study to evaluate the safety and efficacy of BB-1701 in subjects with HER2 expression locally advanced/metastatic breast cancer previously treated with HER2-ADC containing TOP-I inhibitor. Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.1093
25. Mulder D, Abeer Shaaban, Lacroix-Triki M, De Brot M, Bassma El Sabaa, et al. Use of artificial intelligence-assistance software for HER2-low and HER2-ultralow IHC interpretation training to improve diagnostic accuracy of pathologists and expand patients' eligibility for HER2-targeted treatment. 2025 ASCO Annual Meeting. Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.1014
26. Young-Jin Lee, Sae Byul Lee, Hee Jin Lee, Tae-Kyung Yoo, Jisun KIM, Il Yong Chung, et al. Re-evaluation of HER2 status and prognostic implications of ultra-low and low HER2 expression in estrogen receptor-

positive breast cancer. Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e12546#:~:text=In%20ER%2Dpositive%20early%20breast,low%20shows%20no%20significant%20difference.

27. Wu S, Shang J, Li Z, Liu H, Xu X, Zhang Z, et al. Interobserver consistency and diagnostic challenges in HER2-ultralow breast cancer: a multicenter study. *ESMO Open*. 2025;10(2):104127.

Información adicional

redalyc-journal-id: 3756



Disponible en:

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375682381020>

Cómo citar el artículo

Número completo

Más información del artículo

Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la
academia

ANA CECILIA CONTRERAS CASTILLO
**HER2 BAJO ¿HA IMPACTADO LA CONDUCTA EN
ENFERMEDAD HER2 POSITIVO?**

Revista Venezolana de Oncología
vol. 37, núm. 4, p. 296 - 305, 2025
Sociedad Venezolana de Oncología,
República Bolivariana de Venezuela
info@oncologia.org.ve

ISSN: 0798-0582

ISSN-E: 2343-6239



CC BY-NC-SA 4.0 LEGAL CODE

**Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-
CompartirIgual 4.0 Internacional.**