

SESIÓN CIENTÍFICA

Cáncer de mama HER2 negativo. Análisis comparativo de población HER2 score cero versus HER2 low.

*C. Alvarez Holguin¹,
S. Barchuk¹, A. Casado¹,
A. Di Sibio², A. Dupont³,
S. Gamarra¹, M. Nasello¹,
M. Yoshida¹, B. Bustos⁵,
P. Rodriguez⁶, A. Nuñez
de Pierro⁷*

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que requiere una evaluación precisa de marcadores tumorales como HER2. Aproximadamente el 15% de los casos presentan sobreexpresión de HER2, crucial para la indicación de tratamientos específicos. Recientemente, se ha identificado el subgrupo HER2-low con baja expresión de HER2, representando un desafío terapéutico. Estudios muestran que nuevos tratamientos como trastuzumab deruxtecan mejoran la supervivencia en pacientes con HER2-low en ciertos escenarios. Este estudio evalúa la proporción y características clínico-patológicas de HER2-low y su supervivencia comparada con HER2-cero.

Material y método

Se realizó un estudio observacional y longitudinal en 745 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo tratadas entre 2005 y 2020 en la

1 División Ginecología, Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández.

2 División Ginecología, Sección Mastología, Hospital Cosme Argerich.

3 Servicio Anatomía Patológica, Hospital Juan A. Fernández.

4 Departamento de Diagnostico por Imágenes, Hospital Juan A. Fernandez

5 Jefe de Sección Oncología Clínica, Hospital Juan A. Fernández.

6 Jefe de Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández.

7 Consultor Honorario de Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández.

Unidad de Mastología. Hospital Juan A Fernández.
Mayo 2024

Mail de contacto: catheah90@hotmail.com

Unidad de Mastología del Hospital J.A. Fernández, las mismas se dividieron en 2 grupos: HER2-cero y HER2-low. Se analizaron variables clínicas y patológicas, y se realizó un análisis de IDFS utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox.

Resultado

De 745 pacientes con CM HER2 negativo, 54,2% fueron HER2-cero y 45,8% HER2-low. Los tumores HER2-low mostraron mayor prevalencia de estadios avanzados y receptores hormonales positivos. La supervivencia libre de enfermedad invasora (IDFS) a 5 años no mostró diferencias significativas entre HER2-cero y HER2-low, pero hubo diferencias según el estado de expresión de los receptores hormonales.

Conclusión

Los tumores HER2-low mostraron mayor prevalencia de estadios avanzados y mayor expresión de receptores hormonales positivos, pero sin diferencias significativas en supervivencia libre de enfermedad (IDFS) comparado con HER2-cero.

Palabras Clave

Cáncer de mama, HER2-low, receptores hormonales

ABSTRACT

Introduction

IBreast cancer is a heterogeneous disease requiring precise evaluation of markers such as HER2. Approximately 15% of cases exhibit HER2 overexpression, crucial for specific treatments. Recently, the HER2-low subgroup with low HER2 expression has been identified, representing a therapeutic challenge. Studies show that new treatments like trastuzumab deruxtecan improve survival in HER2-low patients in certain scenarios. This study evaluates the proportion and clinicopathological characteristics of HER2-low and their survival compared to HER2-zero..

Materials and method

An observational and longitudinal study was conducted on 745 patients with HER2-negative breast cancer treated between 2005 and 2020. They were divided into two groups: HER2-zero and HER2-low. Clinical and pathological variables were analyzed, and an IDFS analysis was performed using the Cox proportional hazards model.

Results

Among 745 patients with HER2-negative breast cancer, 54.2% were HER2-zero and 45.8% were HER2-low. HER2-low tumors showed a higher prevalence of advanced stages and positive hormone receptors. The 5-year invasive disease-free survival (IDFS) showed no significant differences between HER2-zero and HER2-low, but there were differences according to hormone receptor status.

Conclusion

HER2-low tumors showed a higher prevalence of advanced stages and greater expression of positive hormone receptors, but no significant differences in IDFS compared to HER2-zero.

Key words

Breast cancer, HER2-low, hormone receptors

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea desde una perspectiva molecular y clínica, la misma ha sido objeto de investigación intensiva en la última década, desvelando un panorama cada vez más complejo.¹ Este progreso ha redefinido el enfoque en la evaluación de marcadores moleculares cruciales, entre ellos, el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).² La precisión en la determinación del estado de HER2 se ha convertido en un componente esencial para la toma de decisiones terapéuticas, con un impacto directo en la supervivencia de las pacientes con CM.¹

Es fundamental señalar que hasta el año 2013, el criterio para definir la positividad de HER2 difería al de la actualidad, estableciéndose entonces como una tinción de membrana uniforme e intensa en el

30% de las células tumorales. Sin embargo, a partir de junio de 2013, esta definición experimentó una modificación, considerando positivo para HER2 a una tinción de membrana en más del 10% de las células.^{3,4} En 2018, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el College of American Pathologists (CAP) publicaron una actualización de las pautas clínicas para la determinación de HER2 en cáncer de mama, marcando un hito en la estandarización de su evaluación.¹ Estas pautas destacaron la necesidad de una evaluación precisa y uniforme de HER2, considerando su influencia en el tratamiento.

El 80-90% de los CM son HER2-negativos y aproximadamente el 15% presentan sobreexpresión de HER2. Aunque esta sobreexpresión confiere un pronóstico desfavorable ofrece la posibilidad de aplicar un enfoque de tratamiento específico con el anticuerpo monoclonal trastuzumab⁵, y su agregado pertuzumab en un esquema combinado con quimioterapia.⁷

El diagnóstico de HER2 positivo actualmente se basa en la detección de la sobreexpresión de la proteína HER2 mediante inmunohistoquímica (IHQ) (puntuación IHQ 3+), o la amplificación del gen mediante técnicas de hibridación in situ (SISH o FISH).¹ Esta sobreexpresión confiere altas tasas de respuesta al tratamiento específico.⁸ Por otro lado, los tumores HER2 negativos, debido a la ausencia de sobreexpresión o amplificación del mismo, históricamente se han clasificado y tratado en función de la expresión de los receptores hormonales, distinguiendo así dos subtipos clínicos principales: luminales (receptores de estrógeno y progesterona positivo), y triple negativo (TN) (estrógeno, progesterona y HER2 negativos).^{9,10} Cabe destacar que a pesar de definirse como HER2 negativos, aproximadamente dos tercios de los tumores con receptores hormonales positivos y un tercio de los tumores con receptores hormonales negativos exhiben una expresión baja de HER2.⁶ Algunos estudios recientes han clasificado a estos tumores en un subgrupo de CM conocido como HER2-low⁵, emergiendo como una entidad distinta entre la población heterogénea de tumores HER2 negativos, cuya proporción en CM no es despreciable.¹¹ Dichos estudios han explorado la implicancia clínica y patológica de esta entidad, brindando una comprensión más profunda de las características clínicas y moleculares que los distinguen de los tumores HER2-positivos^{2,5,8}, subrayando la relevancia de HER2-low como una entidad única dentro del espectro de cánceres de mama, planteando preguntas esenciales sobre la selección de terapias dirigidas para esta población de pacientes.⁸

La combinación de anticuerpos monoclonales anti-HER2 no ha demostrado beneficios clínicamente significativos en el subgrupo HER2 low¹⁰, sin embargo, los avances en el desarrollo de conjugados de anticuerpo-fármaco anti-HER2 como es el trastuzumab deruxtecan

(T-DXd), ha permitido atacar eficazmente los tumores con baja expresión de HER2 en el escenario metastásico. Este enfoque ha demostrado mejorar la supervivencia global de estas pacientes en comparación con las estrategias tradicionales basadas en quimioterapia.^{11,12} A pesar de estos avances, la heterogeneidad de la expresión de HER2 en los tumores mamarios ha planteado desafíos en la clasificación y tratamiento de esta enfermedad.² Se reconoce que se pueden encontrar patrones inusuales de expresión de HER2, que incluyen, por ejemplo, una tinción de membrana fuerte pero incompleta (típica de los carcinomas micropapilares) o una tinción fuerte y completa, pero solo en una subpoblación de células que representan menos del 10 % de toda la población tumoral. La investigación y el análisis integral de HER2-low en ensayos clínicos prospectivos han avanzado considerablemente, permitiendo una comprensión más profunda de las características clínicas y moleculares de este subgrupo, revelando patrones distintivos y proporcionando una base para la comprensión de esta variante de la enfermedad.^{5,8}

OBJETIVO

Los objetivos de este trabajo son:

1. Evaluar la proporción de expresión de HER2-low en nuestra población, previamente definida como HER2 negativa.
2. Describir características clínico-patológicas de pacientes con HER2-low en comparación con aquellas con un puntaje HER2 de cero.
3. Realizar análisis de supervivencia libre de enfermedad invasora (IDFS por sus siglas en inglés) de las cohortes HER2-low vs HER2 cero, así como en subgrupos específicos: HER2-low con expresión de receptores hormonales (RH+), HER2-low sin expresión de receptores hormonales (RH-), en contraste con aquellos HER2 de cero en los mismos subgrupos de tumores.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal, de tipo cohorte retrospectiva, que incluyó pacientes consecutivas con cáncer de mama HER2-low y HER2 negativo, estadios I a III, tratadas en la Unidad de Mastología del Hospital J. A. Fernández, en el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2020. Se obtuvieron los datos clínicos de la base de datos institucional y del Registro de Cáncer de Mama de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM/RCM). Se revisaron historias clínicas e informes anatomopatológicos en forma consecutiva. Se excluyeron pacientes con cáncer de mama

bilateral, embarazadas, carcinoma oculto de mama y aquellas que no se logró obtener la información completa en su respectiva revisión de historia clínica.

Un total de 965 pacientes con CM fueron HER2 negativos durante el periodo descrito. Se excluyeron un total de 220 pacientes, de las cuales 70 presentaron CM bilateral, 6 fueron embarazadas, 3 pacientes presentaron diagnóstico de carcinoma oculto y de 141 no se logró obtener información completa de su historia clínica. Por lo tanto, la población en estudio quedó conformada por 745 pacientes con HER2 negativo, de las cuales 404 fueron score cero y 341 fueron HER2-low (score 1+ o 2+ ish negativo). Se realizaron técnicas de hibridación in situ a toda la población HER2 2+, evidenciando ausencia de amplificación.

Se describió y analizó el perfil clínico y anatomo-patológico, de las pacientes HER 0, 1+ y 2+ (ISH negativo) (Guía ASCO/CAP 2018)¹, como así también el tratamiento realizado, recurrencia y mortalidad de los subgrupos mencionados. Las variables en estudio fueron:

- Edad.
- Estatus menopáusico, definido acorde a las guías NCCN para CM.¹³
- Tamaño tumoral, compromiso ganglionar clínico y estadio clínico, según la clasificación TNM de la AJCC 8ª edición.¹⁴
- Tamaño tumoral patológico (pT) y estatus ganglionar patológico (pN) según la clasificación la pTNM de la AJCC/UICC, 8ª edición.¹⁴
- Tipo histológico.
- Grado histológico, categorizado en alto grado vs bajo/ intermedio grado (clasificación de Nottingham).¹⁵
- Invasión linfo-vascular (ILV).¹⁵
- Receptores hormonales de estrógeno y de progesterona (Guía ASCO/CAP 2020).¹⁶
- Tratamiento quirúrgico, categorizado como “mastectomía” y “resección sectorial”.
- Quimioterapia neoadyuvante y adyuvante.

Se llevó a cabo el análisis de supervivencia libre de enfermedad invasora (IDFS) de la cohorte HER2-low versus HER2 negativo y en los subgrupos específicos comparando HER2 low (con y sin expresión de receptores hormonales) versus HER2-cero (con y sin expresión de receptores hormonales). IDFS se midió en meses desde el día de la cirugía hasta el día en el cual se realizó el diagnóstico de recurrencia loco-regional, a distancia, o muerte. En el caso de las pacientes sin recurrencia de la enfermedad, la IDFS se midió hasta el día de la última consulta registrada en la historia clínica. En el análisis de IDFS se consideró enfermedad, a la presencia de una recurrencia locoregional, enfermedad contralateral o recurrencia a distancia.¹⁷

Se definió como recurrencia local a un nuevo evento que involucra la mama o piel y/o pared torácica ipsilateral posterior a un tratamiento quirúrgico por CM. Se consideró recurrencia regional a la presencia de CM invasor en axila, ganglios linfáticos regionales (supraclaviculares, infraclaviculares, o mamarios internos), pared torácica y/o piel de la mama ipsilateral. Se definió como recurrencia a distancia a la presencia de enfermedad metastásica que haya sido confirmada con histología o haya sido diagnosticada clínicamente mediante imágenes altamente sugestivas de la misma.¹⁸

El análisis estadístico fue realizado con el programa Stata 14.0. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon o chi cuadrado, según correspondiera.

Para analizar el efecto de las condiciones HER-low en IDFS, se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox en un modelo de regresión multivariada. Los riesgos relativos fueron informados como Hazard ratio (HR). Las probabilidades de padecer el evento de interés en función del tiempo fueron analizadas mediante el método de Kaplan-Meier y el test de log-rank. Se informaron los IC95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Descripción de la serie

En este estudio, se incluyeron un total de 745 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2 negativo, estadio I a III, seleccionadas de una población inicial de 965 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 46 meses (RIC 21,5-77,2). La proporción de HER2-cero fue 54,2% (IC95%=50,6-57,8%, $n=404/745$) y de HER2-low, 45,8% (IC95%=42,2-49,2%, $n=341/745$).

Antes de mayo de 2013, se intervinieron quirúrgicamente a 463 pacientes (62,15%) y luego de esa fecha a 282 pacientes (37,85%). Entre las operadas antes de esa fecha, se observaron 254 pacientes con tumores HER2-cero (54,86%) y 209 HER2-low (45,14%), mientras que, entre las operadas luego, se observaron 150 pacientes con tumores HER2-cero (53,19%) y 132 HER2-low (46,81%). No se observaron diferencias estadísticamente en las proporciones de HER2-low antes y después de mayo de 2013 ($p=0,658$).

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a edad media de presentación ($p=0,72$), estatus menopáusico ($p=0,69$), tamaño tumoral clínico ($p=0,09$), estatus

ganglionar axilar clínico (p=0,21), tipo histológico (p=0,17), grado histológico (p=0,11), tamaño tumoral patológico (p=0,43), e ILV (p=0,33) (Tabla 1). Sin embargo, se puede observar en el subgrupo HER2-low una tendencia a presentarse como tumores clínica y patológicamente más grandes, de alto grado histológico, con presencia de invasión linfovascular y con mayor compromiso ganglionar tanto clínico como patológico (Tabla 1).

En la cohorte HER2-low, se destacó una mayor prevalencia de tumores en estadios anatómicos avanzados en comparación con los tumores HER2-cero (41,6% vs 32,6% p=0,019), como así también se evidenció una mayor proporción de tumores con expresión de receptores hormonales positivos (92,6% vs. 87,6% p=0,02) (Tabla 1).

En cuanto a las características de los tratamientos indicados, hubo mayor proporción de cirugías radicales en el grupo HER2-low (30,5% vs 21,0% p=0,003) y mayor uso de quimioterapia ya sea neoadyuvante o adyuvante en dicho grupo (55,1% vs 47,5% p=0,03) (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas y anatómo-patológicas para tumores HER2-cero y HER2-low.

Variables	Todas n (%)	HER2-cero (score 0) n (%)	Her 2-low (score 1+2+ ISH neg) n (%)	valor de p
N	745 (100)	404 (54,2)	341 (45,8)	-
Edad, media ± SD	58,3 ± 12,9	58,4 ± 12,8	58,1 ± 13,1	0,7268
Estatus menopáusico				
Premenopáusica	224 (30,07)	119 (29,46)	105 (30,79)	0,692
Postmenopáusica	521 (69,93)	285 (70,54)	236 (69,21)	
Tamaño tumoral clínico				
cT1	420 (56,38)	244 (60,40)	176 (51,61)	0,091
cT2	231 (31,01)	116 (28,71)	115 (33,72)	
cT3	59 (7,92)	29 (7,18)	30 (8,80)	
cT4	35 (4,70)	15 (3,71)	20 (5,87)	
Estatus ganglionar axilar clínico				
cN0	572 (76,78)	318 (78,71)	254 (74,49)	0,218
cN1	150 (20,13)	77 (19,06)	73 (21,41)	
cN2-cN3	23 (3,09)	9 (2,23)	14 (4,11)	
Estadio Clínico Tumoral				
1	393 (52,75)	232 (57,43)	161 (47,21)	0,019
2	274 (36,78)	132 (32,67)	142 (41,64)	
3	78 (10,47)	40 (9,90)	38 (11,14)	
Histología				
Ductal invasor	615 (82,55)	324 (80,20)	291 (85,34)	0,176
Lobulillar invasor	62 (8,32)	39 (9,65)	23 (6,74)	
Otro invasor	68 (9,13)	41 (10,15)	27 (7,92)	

Grado histológico				
Bajo-moderado	585 (78,52)	326 (80,69)	259 (75,95)	0,117
Alto	160 (21,48)	78 (19,31)	82 (24,05)	
ILV				
Ausente	507 (68,05)	281 (69,55)	226 (66,28)	0,339
Presente	238 (31,95)	123 (30,45)	115 (33,72)	
Receptores hormonales				
Negativo	75 (10,07)	50 (12,38)	25 (7,33)	0,023
Positivo	670 (89,93)	354 (87,62)	316 (92,67)	
Tamaño tumoral patológico				
0-20 mm	436 (58,52)	245 (60,64)	191 (56,01)	0,439
21-50 mm	250 (33,56)	129 (31,93)	121 (35,48)	
≥50 mm	59 (7,92)	30 (7,43)	29 (8,50)	
Estatus ganglionar axilar patológico				
pN0	473 (63,49)	259 (64,11)	214 (62,76)	0,071
pN1	127 (17,05)	77 (19,06)	50 (14,66)	
pN2- pN3	145 (19,46)	68 (16,83)	77 (22,58)	

SD: Desvío estándar, RIC: rango intercuartilo, ILV: Invasión linfo-vascular,

Tabla 2. Características de tratamientos .

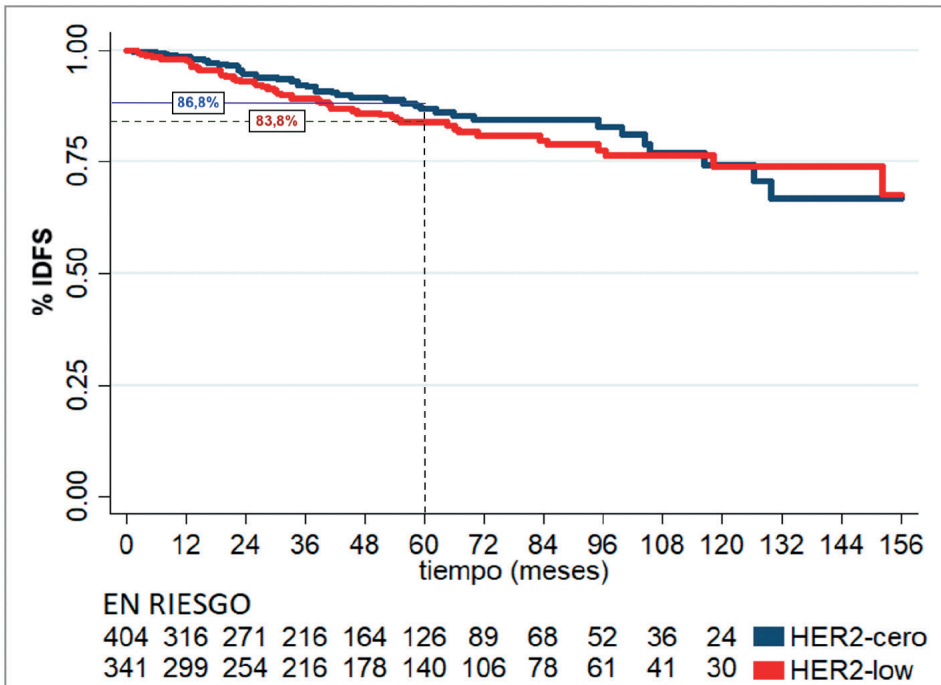
Variables	Todas n (%)	HER2-cero (score 0) n (%)	Her 2-low (score 1+-2+ ISH neg) n (%)	valor de p
Cirugía mamaria				
Conservadora	556 (74,63)	319 (78,96)	237 (69,50)	0,003
Mastectomía	189 (25,37)	85 (21,04)	104 (30,50)	
Quimioterapia, neo o adyuvante				
No	365 (48,99)	211 (52,48)	153 (44,87)	0,039
Si	380 (51,01)	192 (47,52)	188 (55,13)	

Análisis de IDFS según estatus HER2

IDFS a 5 años fue de 86,88% (IC95%=81,78-90,64%) y 83,82% (IC95%=78,61-87,86%) (p=0,2235) para las pacientes HER2 cero y HER2-low, respectivamente (HR=1,32, IC95%=0,84-2,09).

La tasa de incidencia para eventos (en IDFS) fue mayor pero no estadísticamente significativa entre las pacientes HER2-low respecto de los HER2-cero (3,48 eventos 100 personas/año vs. 2,73 eventos 100 personas/año respectivamente; p=0,1128). En un subanálisis según el estatus del HER2 (cero vs 1+ vs 2+), tampoco se vieron diferencias significativas en IDFS (p=0,1056).

Gráfico 1. Curvas de Kaplan Meier para IDFS según estatus HER2 (cero vs. low).

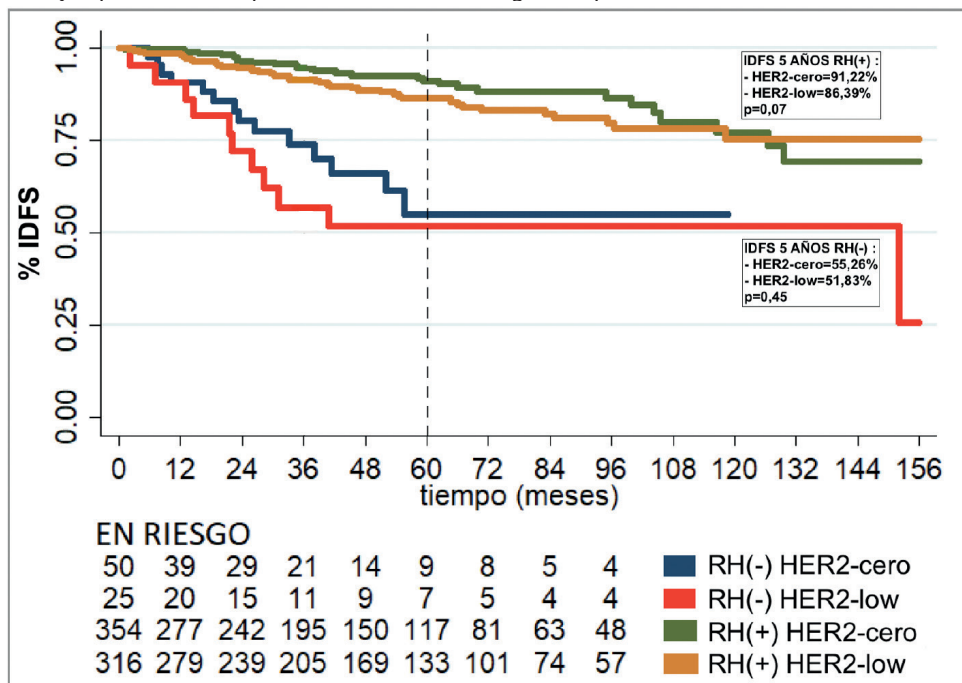


Análisis de IDFS según estatus de receptores hormonales y HER2.

A igual expresión de RH, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en IDFS según estatus de HER2. En pacientes con tumores RH negativos, IDFS a 5 años fue de 55,26% (IC95%=34,10-72,11%) y 51,83% (IC95%=28,82-70,67%) para pacientes con tumores HER2 cero y HER2-low, respectivamente ($p=0,4536$). En pacientes con tumores RH positivos, IDFS a 5 años fue de 91,22% (IC95%=86,34-94,41%) y 86,39% (IC95%=81,16-90,25%) para pacientes con tumores HER2 cero y HER2-low, respectivamente ($p=0,0780$).

A igual estatus de HER 2, se observó mayor supervivencia en la población RH positiva con respecto a la población RH negativa, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0,0001$).

Gráfico 2. Curvas de Kaplan Meier para IDFS según estatus HER2 (cero vs. low) y expresión de receptores hormonales (RH neg vs. RH positivos).



DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos del estudio clínico DESTINY-Breast04 (NCT03734029) han establecido la utilidad clínica de la categoría HER2-low en CM, lo que ha llevado a la aprobación del conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) como la primera terapia dirigida a CM HER2-low en enfermedad metastásica.^{12,24} Sin embargo, el beneficio de fármacos anti HER2 en enfermedad temprana, aún no ha sido demostrado.

Investigaciones recientes sugieren que los cánceres de mama catalogados como HER2-low y HER2-cero podrían representar entidades diferentes^{20,21}, aunque diversas series han revelado características comunes entre ellos.²⁴

En nuestra población, los tumores HER2-low representaron el 45,8% del total de tumores HER2 negativos. Así mismo, observamos una mayor prevalencia de tumores con expresión de receptores hormonales positivos en el grupo HER2-low en comparación con el grupo HER2-cero (92,6% vs 87,6%, p=0,02).

Varios estudios muestran que la frecuencia del fenotipo HER2-low oscila entre el 45-55%.^{2,5,8} Recientemente Schettini F. y colaboradores han presentado la distribución de los subtipos intrínsecos según PAM50 de una cohorte retrospectiva de 1.576 CM HER2 negativo. En este estudio se evidenció que los tumores HER2-low se encuentran con más frecuencia en la enfermedad que expresa receptores hormonales comparada con los tumores receptores hormonales negativos (65,4% vs 36,5%, $p < 0,001$), tanto para la categoría por inmunohistoquímica 1+ (43,8% vs 26,8%) como 2+ (21,6 vs 9,8%)^{6,22}, lo cual sugiere que la expresión de receptores hormonales y genes luminales puede ser el principal factor oncológico en los tumores HER2-low.²¹ Agostineto E. y colaboradores analizaron una cohorte retrospectiva de tumores primarios, extraídos del conjunto de datos de cáncer de mama generado por la Red de Investigación de TCGA (The Cancer Genome Atlas Program), en el cual se identificó una mayor proporción de HER2-low en los tumores con RH positivos comparados con RH negativos (41,8% vs. 9,2%).²²

En nuestra cohorte HER2-low, se destacó una mayor proporción de tumores en estadios anatómicos avanzados en comparación con los tumores HER2-cero (41,6% vs 32,6% $p = 0,019$). Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de presentación ($p = 0,72$), estatus menopáusico ($p = 0,69$), tamaño tumoral clínico ($p = 0,09$), estatus ganglionar axilar clínico ($p = 0,21$), tipo histológico ($p = 0,17$), grado histológico ($p = 0,11$) y tamaño tumoral patológico ($p = 0,43$), se puede observar que la cohorte HER2-low tiene tendencia a presentar tumores clínico y patológicamente más grandes, de alto grado histológico, con presencia de invasión linfocascular y con mayor compromiso ganglionar tanto clínico como patológico. También pudimos observar que el tipo histológico más frecuente para HER2-cero fue el ductal (NST). Analizando las variables clínico-patológicas, Schettini y colaboradores, evidenciaron que los tumores HER2-low presentaron tamaños tumorales más grandes ($p = 0,007$) y mayor afectación ganglionar ($p = 0,010$) en comparación con los tumores HER2-cero. No observaron diferencias estadísticamente significativas en términos del estatus menopáusico ($p = 0,898$) y grado histológico ($p = 0,175$).⁶ Sin embargo, cabe destacar que en el ensayo NSABP B-47 en el subgrupo HER2 2+ prevalecieron los tumores de alto grado histológico.²³

Denker y colaboradores realizaron el análisis de cuatro ensayos clínicos con un total de 2.310 pacientes. Ellos encontraron diferencias significativas con mayor expresión de receptores hormonales y mayor compromiso axilar en el grupo HER2-low. Según el autor, los tumores

HER2 2+ no amplificados, se asociaron a mayor tamaño tumoral, mayor grado histológico y mayor frecuencia de metástasis ganglionares.^{5,19}

En nuestra serie, el 51% de las pacientes realizaron alguna forma de quimioterapia, ya sea neoadyuvante o adyuvante, siendo más frecuente la indicación en el grupo HER2-low (55,1% vs 47,5% $p=0.03$). Asimismo, se observó mayor proporción de cirugías radicales en el grupo HER2-low (30,5% vs 21,0% $p=0,003$). Esto puede explicarse teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado en cuanto a la tendencia de este subgrupo a presentar tumores de mayor tamaño, de alto grado histológico y con mayor compromiso ganglionar.

En nuestra cohorte, con una mediana de seguimiento de 46 meses, no se observaron diferencias significativas en IDFS al comparar los subgrupos HER2 low y HER2 cero ($p=0,1817$). Tampoco se evidenciaron diferencias significativas al realizar un subanálisis de HER2 1+ vs HER2 2+ ISH negativo. Sin embargo, se observó una tasa de incidencia para eventos de IDFS mayor para la población HER2-low, aunque sin alcanzar la significancia estadística. A igual expresión de RH, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en IDFS según estatus de HER2 (cero vs low), aunque en el subgrupo de pacientes con enfermedad RH positivo se evidenció una ligera tendencia a peor supervivencia para los tumores HER2-low ($p=0,0780$). A igual estatus de HER 2, se observó mayor supervivencia en la población RH positiva con respecto a la población RH negativa, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=<0,0001$)

En el estudio de Agostinetti y col. no se encontraron diferencias significativas en términos de IDFS, PFI (intervalo libre de progresión) y OS (supervivencia global), al comparar enfermedad HER2-low vs HER2-cero. Sin embargo, estos autores evidenciaron que los tumores HER2-low/ RH+ presentaron mejores tasas de IDFS y PFI en comparación con los tumores HER2-low/ RH-, ($p=0,01$ y $p=0,0066$, respectivamente), lo cual subraya aún más la heterogeneidad existente dentro del grupo HER2-low.²²

Un análisis de 28.280 pacientes con cáncer de mama realizado por Tan y colaboradores mostró que los resultados para pacientes con cáncer de mama HER2-low eran mejores que para aquellos con enfermedad HER2-cero, incluyendo el intervalo libre de recurrencia ($HR=0,88$, $IC95\% 0,82-0,93$, $p=0,001$) y la supervivencia global ($HR=0,82$, $IC95\% 0,76-0,89$, $p=0,001$), siendo estas diferencias independientes de la expresión de los receptores hormonales.²⁵ Estos hallazgos coinciden con los expuestos por Denkert y col ($n=2.310$) que mostraron una mejor IDFS y OS en CM HER2-low en comparación con CM HER2-cero.

Sin embargo, es este estudio, las diferencias en supervivencia más relevantes se observaron sólo en el subgrupo RH negativos.^{8,25}

En consonancia con los resultados de nuestra serie, otros estudios^{9,23} muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia al comparar los grupos HER2-low y HER2-neg, mientras que otros²¹ sugieren que los tumores HER2-low presentan peor pronóstico.

Las diferencias en los resultados entre los diversos estudios publicados pueden estar influenciadas por los puntos finales analizados, la duración del seguimiento y el tamaño muestral. Se observa que las diferencias estadísticamente significativas se logran principalmente en los estudios más grandes y que las comparaciones entre HER2 con IHQ 1+ e IHQ 2+ también pueden desempeñar un papel crucial en la variabilidad de los hallazgos.²⁵

Si bien en nuestra serie no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 5 años según estatus HER2 negativo (cero vs low), en los tumores con receptores hormonales negativos, a partir de los 2 años de seguimiento se puede observar una tendencia a menor supervivencia en el grupo HER2-low, la cual se mantiene hasta los 4 años (Gráfico 2). Esto da lugar al interrogante de si el uso de un tratamiento específico en forma precoz sería capaz de modificar estos resultados clínicos.

Aunque se han documentado diferencias en cuanto a la presentación clínica y características pronósticas anatomopatológicas entre los carcinomas de mama HER2-low y HER2-cero, la mayoría de los estudios han encontrado diferencias mínimas o nulas en el pronóstico después de ajustar por el estado de los receptores hormonales. En conjunto, la evidencia no respalda la idea de que el HER2-low constituya un subtipo biológicamente distinto del cáncer de mama, sino más bien un grupo heterogéneo de tumores, cuya biología se rige principalmente por la presencia o ausencia de expresión de receptores hormonales. No obstante, es importante destacar que la expresión HER2-low sigue siendo un objetivo terapéutico útil en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.^{10,24}

La utilidad clínica de la diferenciación de CM temprano como HER2-low o negativo, sigue siendo tema de controversia. Se requieren nuevas investigaciones para esclarecer con mayor precisión la biología de estos subtipos tumorales y sus implicaciones terapéuticas. Un mayor entendimiento de este nuevo subtipo podría significar una oportunidad para que un amplio espectro de pacientes se beneficie de terapias dirigidas anti HER2. Sin embargo, en la actualidad, existe

una notable falta de información respecto a las diferencias clínicas entre estos grupos, así como una comprensión insuficiente de la biología subyacente.^{20,21} Los resultados obtenidos en nuestro estudio, informan sobre las características específicas de las pacientes con CM HER2-low en nuestra población, ofreciendo una valiosa perspectiva que podría ser de utilidad para futuros estudios.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio se observó una mayor prevalencia de tumores en estadios avanzados y una mayor expresión de receptores hormonales en el grupo HER2-low. Aunque no hubo diferencias significativas en otras características clínicas y patológicas entre los subgrupos, se observó una tendencia hacia tumores clínicamente y patológicamente más grandes, de alto grado histológico y con mayor compromiso ganglionar en el grupo HER2-low.

No se observaron diferencias significativas en IDFS entre los tumores HER2-cero y HER2-low, tanto en la cohorte global de tumores HER2 negativos como en los subgrupos con y sin expresión de receptores hormonales. Sin embargo, se evidenció una tendencia a mejor supervivencia en los tumores HER2 cero.

REFERENCIAS

1. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, 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. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2105-2122.
2. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1951-1962.
3. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43.
4. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013.
5. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berriño E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. 2021 Jul;72:123-135.
6. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Jan 4;7(1):1.
7. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2278-84.
8. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1151-1161.
9. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer*. 2022 May 20;8(1):66.
10. Tarantino P, Viale G, Press MF, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023 Aug;34(8):645-659.
11. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Oct 12;7(1):137.
12. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20.
13. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2024 - January 25, 2024.
14. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99.
15. Fitzgibbons PL, Bose S, Chen Y, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast Version: Invasive Breast 4.1.0.0. College of American Pathologists, January 2018.
16. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366.
17. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *J Clin Oncol*. 2021 Aug 20;39(24):2720-2731.
18. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007;25:2127-2132.
19. Yang YL, Fan Y, Lang RG, et al. Genetic heterogeneity of HER2 in breast cancer: impact on HER2 testing and its clinicopathologic significance. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Aug;134(3):1095-102.
20. Won H. S, Ahn J, Kim Y, et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res*. 2022 Mar 21;24(1):22.

21. Gamrani S, Akhouayri L, Boukansa S, Karkouri M, El Fatemi H. The Clinicopathological Features and Prognostic Significance of HER2-Low in Early Breast Tumors Patients Prognostic Comparison of HER-Low and HER2-Negative Breast Cancer Stratified by Hormone Receptor Status. *Breast J.* 2023 Nov 30;2023:6621409.
22. Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 5;13(11):2824.
23. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, 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 Feb 10;38(5):444-453.
24. Curigliano G, Dent R, Earle H, et al. Open questions, current challenges, and future perspectives in targeting human epidermal growth factor receptor 2-low breast cancer. *ESMO Open.* 2024 Apr 12;9(4):102989.
25. Tan RSYC, Ong WS, Lee KH, et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: an international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis. *BMC Med.* 2022 Mar 17;20(1):105

DEBATE

Dr. Terrier: Discutimos y comentamos el trabajo de la doctora Álvarez Holguín. ¿Alguien quiere la palabra? Te felicito, muy completo, muy profundo y prolijo el análisis estadístico, como siempre en el grupo. Creo que es muy importante sobre todo porque es uno de los temas más nuevos, para los mastólogos, para los patólogos, para informar el HER2 low y que estos análisis son muy importantes e interesantes. Todavía no tiene, pero falta poco, para que tenga más implicancias clínicas y por supuesto, terapéuticas, por lo menos en cáncer inicial. Ya todo depende de las aprobaciones del trastuzumab-deruxtecan. Creo que otro de los puntos importantes, que vos lo dijiste, pero que lo resaltabas más mientras te escuchaba es, todavía falta bastante desentrañar, vos mismo presentaste los trabajos con resultados opuestos, la relación del HER2 low con los receptores hormonales. Eso lo manifiestan ustedes y también está en los trabajos. Importante desde ya en esto el trabajo de los patólogos, les recuerdo que por suerte tenemos en Argentina las normas de diagnóstico y de informe del HER-2 low que hizo la SAP (Sociedad Argentina de Patología) que se presentaron acá mismo en la primera sesión del año de la SAM, de nuestra Sociedad y que justamente hoy está y es parte del trabajo, una de las autoras de esa norma, que es la Dra. Dupont. Serían mis puntos más importantes para resaltar del trabajo. ¿Alguien quiere hacer un comentario o alguna opinión? Bueno, muchas gracias Dra.