

Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama *HER2*-bajo

Alexandra Garcilazo-Reyes¹, Claudia H. Arce-Salinas¹, Alejandro Mohar-Betancourt²,
Maricela García-Garcés³ y Paula Cabrera-Galeana^{1*}

¹Departamento de Oncología Médica de Mama, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; ²Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México; ³Centro Oncológico Estatal Dr. José Luis Barrera Franco, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Edo. de México. México

Resumen

HER2 actúa como biomarcador pronóstico y predictivo en cáncer de mama (CaMama) temprano metastásico. Un tumor *HER2*-positivo tiene IHQ de 3+ o 2+ con amplificación confirmada de *HER2* mediante hibridación in situ (ISH). El CaMama *HER2*-bajo tiene puntuación de 1+ o 2+ sin amplificación génica. En México, el 47.3% de los pacientes con CaMama metastásico es *HER2*-bajo. Los conjugados anticuerpo-fármaco han demostrado eficacia en pacientes con *HER2* positivo y *HER2* bajo.

Palabras clave: *HER2*-bajo. Cáncer de mama. Tratamiento. Diagnóstico. Revisión.

Diagnosis and management of *HER2*-low breast cancer

Abstract

HER2 acts as a prognostic and predictive biomarker in early and metastatic breast cancer (BrCa). A *HER2*-positive tumor has an IHC score of 3+ or 2+ with confirmed *HER2* amplification by in situ hybridization (ISH). *HER2*-low breast cancer has a score of 1+ or 2+ without gene amplification. In Mexico, 47.3% of patients with metastatic breast cancer are *HER2*-low. Antibody-drug conjugates have demonstrated efficacy in patients with *HER2*-positive and *HER2*-low disease.

Keywords: *HER2*-low. Breast cancer. Treatment. Diagnosis. Review.

*Correspondencia:

Paula Cabrera-Galeana
E-mail: drapaulacabrera@gmail.com

Fecha de recepción: 13-05-2025
Fecha de aceptación: 26-01-2026
DOI: 10.24875/j.gamo.26000054

Disponible en internet: 24-04-2026
Gac Mex Oncol. 2026;25(1):19-28
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2026 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2/neu* o *HER2*) está ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 y codifica la proteína receptora transmembrana *HER2*, que posee actividad de tirosina cinasa¹.

HER2 pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), también conocida como la familia ErbB¹. Esta familia incluye cuatro componentes (*HER1* a *HER4*) y está involucrada en la comunicación intercelular, así como entre células y estroma². Por ello, los receptores que integran la familia *HER* muestran actividad de señalización anormal en una amplia variedad de tumores¹.

La dimerización de *HER2* con otros receptores de la familia ErbB conduce a la autofosforilación de residuos de tirosina en su dominio citoplasmático. Esta fosforilación promueve diferentes vías de señalización intracelular y la proliferación celular.

HER2 es un oncogén considerado un objetivo terapéutico debido a que las alteraciones del gen *HER2* inducen un fenotipo en cáncer de mama (CaMama) denominado *HER2*-positivo^{1,3}, el cual representa del 15 al 25% de los casos de CaMama. Se encuentra asociado con un grado histológico y estadios avanzados al diagnóstico, mayor potencial metastásico y menor supervivencia global (SG)³⁻⁵.

HER2 también es un biomarcador pronóstico y predictivo en el CaMama temprano o metastásico^{6,7}. Los pacientes con CaMama invasor deben ser evaluados por inmunohistoquímica (IHQ) para detectar la expresión de *HER2*⁸.

La IHQ determina la expresión de *HER2* mediante puntuaciones de 0, 1+, 2+ o 3+. Un tumor es *HER2*-positivo si tiene IHQ 3+ o 2+ con amplificación génica por hibridación *in situ* (ISH, *in situ hybridization*). Los tumores con IHQ de 2+ sin evidencia de amplificación por ISH se consideran como *HER2*-negativo, al igual que aquellos con IHQ de 1+ o 0⁷.

El presente trabajo se adhiere a las guías PRISMA.

Definición

Durante más de dos décadas, el CaMama y su expresión de la proteína *HER2* se han clasificado de manera binaria: positivo, si se detecta sobreexpresión de la proteína *HER2*, mediante IHQ o amplificación génica (ISH positiva) y negativo en ausencia de estas características⁷. Bajo este concepto, entre el 80 y el 85% de los casos de CaMama se han definido como

Tabla 1. Definición de *HER2*-bajo

Estado <i>HER2</i>	Criterios
<i>HER2</i> -negativo	IHQ 0
<i>HER2</i> -bajo	IHQ 1 + o IHQ 2 + (ISH negativo)
<i>HER2</i> -positivo	IHQ 2 + (ISH positivo) o IHQ 3+

IHQ: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*.

HER2-negativos, a pesar de que hasta el 50% de ellos puede presentar concentraciones detectables de la proteína *HER2* mediante IHQ identificados como 1+ o 2+⁹.

En la práctica clínica diaria, la IHQ se utiliza para determinar el nivel de expresión de la proteína *HER2*¹⁰⁻¹³. De acuerdo con el resultado de la IHQ, se asigna una puntuación de 0, 1+, 2+ o 3+ al nivel de expresión de la proteína *HER2*.

Con base en los criterios de las guías American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) para la evaluación de *HER2*, un tumor se considera *HER2*-positivo si la puntuación IHQ es 3+ o si es 2+ y hay evidencia de amplificación del gen *HER2* mediante FISH (*fluorescence in situ hybridization*) o ISH¹¹. Los tumores con puntuación IHQ de 2+ pero sin evidencia de amplificación del gen *HER2* se clasifican como *HER2*-negativo, junto con aquellos que tienen puntuaciones IHQ de 1+ o cero.

Recientemente se incluyó el término denominado *HER2*-bajo, que incluye los casos de CaMama que muestran puntuación de *HER2* de 1+ o 2+ por IHQ sin amplificación del gen *HER2* mediante ISH. Por lo tanto, hoy tenemos tumores que no tienen suficiente expresión de proteína para ser clasificados como *HER2*-positivos (*HER2*+), pero que no son completamente negativos para *HER2*¹⁴ (Tabla 1).

La inclusión de este término proviene del alcance del desarrollo de conjugados anticuerpos-fármaco (ADC), los cuales representan un avance tecnológico en la aplicación de la terapia sistémica en este grupo de pacientes con una expresión menor de *HER2*⁹.

Asimismo, es importante mencionar otro concepto relevante para la comprensión del *HER2*: la microheterogeneidad de *HER2*. La microheterogeneidad de *HER2* se refiere a la variabilidad en la expresión de la proteína *HER2*, dentro de diferentes áreas de un mismo tumor o entre distintas células tumorales del mismo paciente. Ello significa que no todas las células

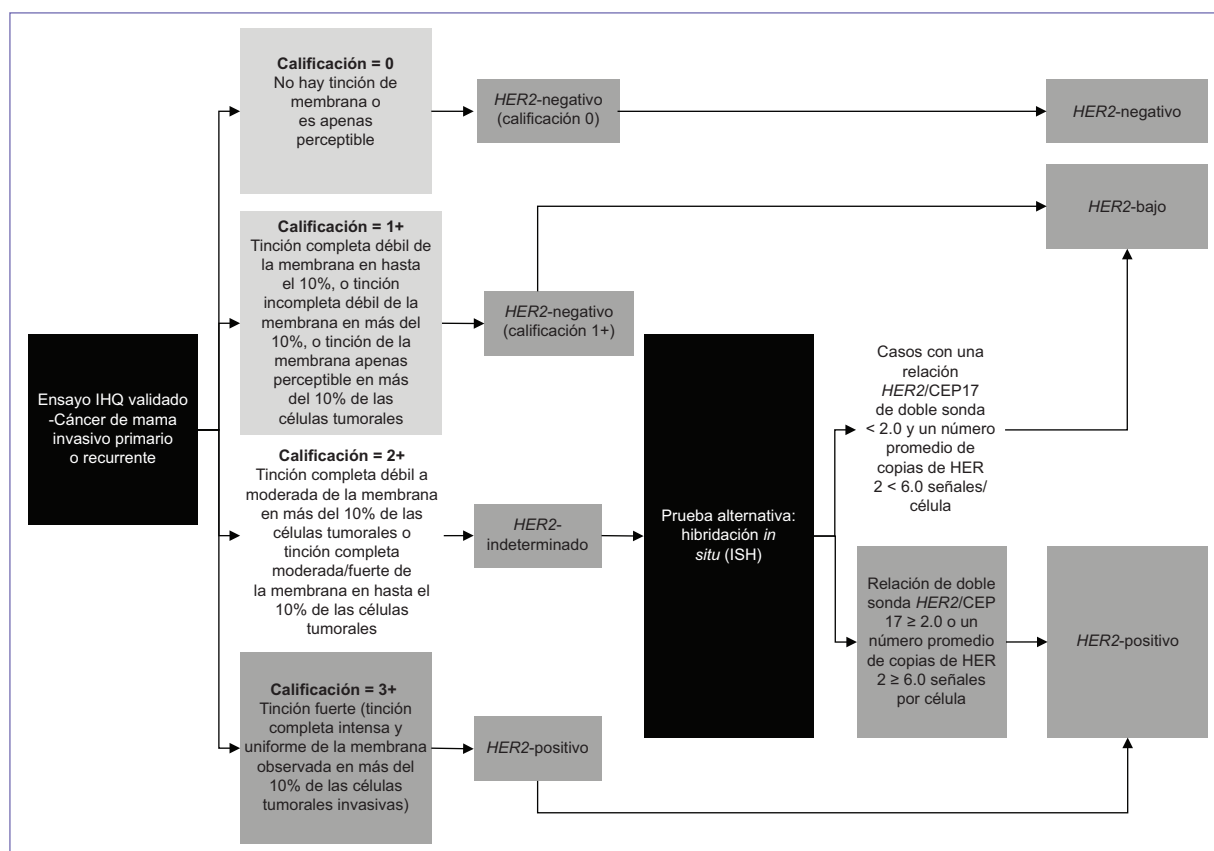


Figura 1. Proceso diagnóstico de *HER2*-bajo y *HER2*+. IHC: inmunohistoquímica.

tumorales expresan *HER2* de manera uniforme. Esta variabilidad puede complicar la evaluación diagnóstica, ya que algunas células pueden responder a terapias dirigidas contra *HER2*, mientras que otras no¹².

Diagnóstico

La identificación precisa de la expresión de *HER2* es importante para desarrollar esquemas de tratamiento adecuados y formular el pronóstico en pacientes con CaMama¹⁵.

Las guías clínicas francesas (edición 2021) para la detección de *HER2* recomiendan que los resultados de la IHC de *HER2* se comuniquen claramente en tres componentes utilizados para evaluar las puntuaciones de *HER2*. Ello incluye membranas celulares tumorales *HER2* intactas o incompletas, la intensidad de tinción (que requiere una observación cuidadosa a alta magnificación) y el porcentaje de células tumorales infiltradas positivas a la tinción¹⁶.

El proceso diagnóstico de CaMama *HER2*-bajo (Fig. 1) implica varias etapas críticas para determinar

el estatus *HER2* de las células neoplásicas y guiar el tratamiento adecuado.

Biopsia de tejido

El diagnóstico comienza con una biopsia de tejido mamario, donde se extrae una muestra del tumor. Esta se analiza en un laboratorio de patología para determinar la presencia y el grado de expresión de *HER2*.

Se recomienda que el tiempo desde la toma del tejido hasta su fijación sea lo más corto posible, que las muestras sean fijadas en formalina tamponada neutra al 10% durante un periodo de 6 a 72 horas y que sean seccionadas en intervalos de 5 a 10 mm después de una inspección macroscópica adecuada y colocadas en un volumen suficiente de formalina tamponada neutra⁷.

Según las recomendaciones de la ASCO/CAP (2023), los oncólogos pueden considerar los resultados de la IHC para *HER2* obtenidos en muestras primarias o simultáneas de otros sitios metastásicos. Esto se debe a que puede presentarse variabilidad en la expresión de *HER2* entre distintas muestras¹⁷.

Tabla 2. Definición de patrón de tinción IHQ para *HER2*, propuestas por la ASCO/CAP y ESMO

Descripción de la tinción	Denominación en las guías ASCO/CAP 2018	Conclusión en las guías ASCO/CAP 2018	Conclusión en las guías ESMO 2023
Sin tinción Tinción incompleta o débil en el 10% o menos de las células tumorales invasivas	<i>HER2</i> 0 <i>HER2</i> 0	<i>HER2</i> -negativo <i>HER2</i> -negativo	<i>HER2</i> -0 <i>HER2</i> -nulo <i>HER2</i> -ultra bajo
Tinción incompleta o débil en más del 10% de las células tumorales invasivas	<i>HER2</i> 1+	<i>HER2</i> -negativo	<i>HER2</i> -bajo
Tinción de membrana completa de débil a moderada en más del 10% de las células tumorales invasivas (ISH-negativo)	<i>HER2</i> 2 + no amplificado	<i>HER2</i> -negativo	<i>HER2</i> -bajo
Tinción de membrana completa de débil a moderada en más del 10% de las células tumorales invasivas (ISH-positivo)	<i>HER2</i> 2 + amplificado	<i>HER2</i> -positivo	<i>HER2</i> -positivo
Tinción intensa de membrana completa en más del 10% de las células tumorales invasivas	<i>HER2</i> 3 +	<i>HER2</i> -positivo	<i>HER2</i> -positivo

ASCO: American Society of Clinical Oncology; CAP: College of American Pathologist; ESMO: European Society For Medical Oncology; IHQ: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*.

De acuerdo con las recomendaciones del consenso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, European Society For Medical Oncology) sobre *HER2*-bajo, en los casos en que se haya registrado *HER2*-0 en toda la historia de la enfermedad, se sugiere realizar una biopsia (de ser posible) para reevaluar el estatus *HER2* [I, B]¹⁸.

Los resultados de IHQ deben informarse según el sistema de puntuación: puntuación 0 (sin tinción o tinción de membrana incompleta y tenue/apenas perceptible en el 10% o menos de las células tumorales), puntuación 1 + (tinción de membrana incompleta y tenue/apenas perceptible en más del 10% de las células tumorales), puntuación 2 + (tinción de membrana completa débil/moderada en más del 10% de las células tumorales o tinción de membrana completa e intensa en el 10% o menos de las células tumorales) y puntuación 3 + (tinción de membrana completa e intensa en más del 10% de células tumorales)¹⁶.

En la [tabla 2](#) se resumen las conclusiones relativas a cada patrón de tinción IHQ para *HER2* propuestas por las guías de la ASCO y el CAP del 2018, y también por las recomendaciones del consenso de la ESMO del 2023^{7,14,19}.

Es menester señalar que la evaluación de la expresión de *HER2* debe ser un proceso estandarizado, ya que con el paso del tiempo se ha observado una evolución en el método de medición, en busca de un equilibrio entre precisión y reproducibilidad.

El primer método comercial desarrollado fue la IHQ HercepTest, que mantuvo la puntuación del método

original utilizado durante las fases preclínicas del desarrollo de trastuzumab: 0, 1+, 2+, 3+. El HercepTest demostró concordancia del 79% con los métodos preclínicos y del 86% con la FISH²⁰.

Posterior al uso de HercepTest, se desarrollaron otros ensayos para evaluación de *HER2*, entre ellos VENTANA 4B5, que es la prueba más utilizada en la actualidad.

Para la determinación de la expresión de *HER2*-bajo, las guías ASCO/CAP no han introducido cambios en las directrices oficiales para la evaluación de *HER2* y tampoco han establecido un método de evaluación superior para *HER2*-bajo¹⁷.

Entonces, HercepTest y VENTANA 4B5 son dos tipos de anticuerpos que han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la detección del estado de *HER2* en el IHQ. A pesar de ello, las investigaciones han revelado diferencias significativas en las bajas tasas de detección de *HER2* entre estas pruebas. HercepTest y VENTANA 4B5 difirieron en su detección de baja expresión de *HER2*. La FDA aprobó el anticuerpo el anticuerpo VENTANA PATHWAY anti-*HER2* (4B5) como diagnóstico complementario en 2022 para detectar la expresión de *HER2*-bajo²¹.

Entre las recomendaciones de ASCO/CAP para distinguir entre IHQ 0 y 1+ se encuentran⁷:

- Examinar portaobjetos de IHQ *HER2* con un aumento de 40X.
- Llevar a cabo una segunda revisión de patología cuando los resultados se acerquen al umbral de 0 a

1+ (más del 10% de células con tinción de membrana incompleta, tenue o apenas perceptible).

Se han propuesto métodos futuros más precisos para la medición de *HER2* mediante inmunofluorescencia cuantitativa y la evaluación de ARN mensajero¹⁹.

Si la puntuación de IHQ es 2+, se debe realizar una prueba de FISH o ISH. Esta prueba mide el número de copias del gen *HER2* en las células tumorales. Un resultado positivo en ISH confirma la amplificación del gen *HER2*.

Los resultados de un estudio retrospectivo sobre prevalencia y las características clinicopatológicas de *HER2*-bajo, sus tratamientos y resultados, indicaron que podría ser útil reconsiderar una nueva valoración de *HER2* en pacientes que obtuvieron puntuaciones de IHQ 0 en biopsias iniciales para mejorar la selección de tratamientos en líneas subsecuentes²².

Un reto diagnóstico relevante es la distinción entre IHQ 1+ (tinción de membrana incompleta que es tenue o apenas perceptible y dentro de menos del 10% de las células tumorales invasivas) e IHQ 0 (sin tinción o tinción de membrana incompleta y débil o apenas perceptible y dentro de menos del 10% de las células tumorales invasivas)²³.

El término *HER2*-ultrabajo se utiliza para describir tumores de CaMama con expresión muy baja de la proteína *HER2*. Son tumores con puntuaciones de IHQ 0, pero con una expresión de *HER2* muy débil o apenas detectable en menos del 10% de las células tumorales. Este hallazgo los distingue de los cánceres *HER2*-negativos, que carecen por completo de esta proteína.

Reconocer el *HER2*-ultrabajo como una categoría separada es crucial, ya que podría incrementar el número de pacientes que pueden beneficiarse de terapias antes reservadas únicamente para tumores *HER2*-bajo²⁴.

Distribución de *HER2*-bajo según subtipos subrogados moleculares por inmunohistoquímica

La distribución de *HER2*-bajo en los diferentes subtipos de CaMama con base en la IHQ es la siguiente²⁵:

- Aproximadamente el 60% de los tumores de mama con receptores hormonales positivos (RH+) y *HER2*-negativo presentan expresión de *HER2* clasificada como 1+ o 2+ sin amplificación génica.
- Alrededor del 40% de los CaMama clasificados como triple negativo (CMTN), es decir, sin expresión de receptor de estrógeno, progesterona o *HER2* por

IHQ, también exhibe esta expresión de *HER2* clasificada como 1+ o 2+ sin amplificación génica.

Epidemiología

En estudios de cohorte con diseño retrospectivo, se analizaron las características clinicopatológicas y moleculares de pacientes con CaMama y *HER2*-bajo. Se identificó que entre el 55 y el 60% fueron clasificados como *HER2*-bajo. De ellos, alrededor del 80% fueron tumores asociados con la expresión de receptores hormonales y entre el 15 y el 20% fueron tumores triple negativo¹⁹.

La cohorte ESME (*Epidemiological Strategy and Medical Economics*) ofreció recientemente datos epidemiológicos sobre la incidencia y los resultados oncológicos en pacientes con CaMama metastásico (CMM) *HER2*-bajo comparado con los pacientes *HER2*-negativo y *HER2*-positivo²⁶. El estudio mostró lo siguiente:

- De los 19,585 pacientes con CMM incluidos en el estudio, 6,118 (31.2%) eran *HER2*-bajo, el 50.8% *HER2*-negativo y el 18% *HER2*-positivo.
- La mediana de seguimiento fue de 48.6 meses.
- La incidencia acumulada de metástasis cerebrales y/o leptomeníngicas (MCLM) fue similar entre los pacientes con *HER2*-negativo y *HER2*-bajo, pero mayor en los pacientes con *HER2*-positivo.
- La prevalencia de MCLM al diagnóstico metastásico fue del 4.5% en *HER2*-bajo, el 5.4% en *HER2*-negativo y el 10.6% en *HER2*-positivo.
- La incidencia acumulada de MCLM a 5 años durante el curso de la enfermedad fue del 18.9% para *HER2*-bajo, el 21.0% para *HER2*-negativo y del 33.7% para *HER2*-positivo.
- La mediana de SG después del diagnóstico de MCLM fue de 6.6 meses para *HER2*-bajo (*hazard ratio* [HR]: 0.39 *HER2*-positivo vs. *HER2*-bajo; $p < 0.001$), 5.5 meses para *HER2*-negativo (HR: 1.08 *HER2*-negativo vs. *HER2*-bajo; $p = 0.06$) y 24.4 meses para *HER2*-positivo.

Un estudio retrospectivo analizó datos de 3,547 mujeres de 40 años o menores con CaMama *HER2*-negativo y variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*²⁷. Los resultados mostraron que el 32.3% de todos los casos fue *HER2*-bajo; en estas pacientes, las variantes patogénicas fueron más comunes en el gen *BRCA2* que con *BRCA1* ($p = 0.001$). Los pacientes con *HER2*-bajo tuvieron una mayor supervivencia libre de enfermedad que los pacientes *HER2* cero (HR: 0.86; IC 95%: 0.76-0.97).

Respecto a las características genómicas de la enfermedad *HER2*-bajo, se ha demostrado mayor

expresión de genes relacionados con la subfamilia luminal, entre ellos *BCL2*, *BAG1*, *FOXA1* y *ESR1*, mientras que los genes asociados con la proliferación (*CCNE1*, *CCNB1*, *MYBL2*, *MKI67* y *MELK*) y los receptores de tirosina cinasa (*EGFR*, *FGFR4*) presentaron menor expresión²⁸.

En una revisión sistemática de prevalencia de *HER2*-bajo en mujeres hispanas o latinas, se reportó prevalencia de *HER2*-bajo del 32% y una prevalencia de *HER2*-bajo entre las pacientes reportadas inicialmente como negativas (0, 1+ y 2+ con FISH negativo) del 53 y 47% respectivamente²⁹.

Datos epidemiológicos de *HER2*-bajo en México

Los datos epidemiológicos sobre *HER2*-bajo en pacientes mexicanos con CMM son limitados. Una cohorte tratada entre 2017 y 2020 evaluó la frecuencia y el pronóstico de *HER2*-bajo³⁰.

- De los 55 pacientes con CMM incluidos en el estudio, 26 (47.3%) tuvieron tumores *HER2*-bajo.
- La mediana de edad al diagnóstico fue de 51 años.
- La prevalencia de *HER2*-bajo fue mayor en pacientes con expresión de RH+ (51.3%) que en aquellos con receptores hormonales negativos (RH-) (31.3%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.11$).
- En el subgrupo de pacientes con *HER2*-bajo y RH+, la mediana de SG fue de 36.6 meses, mientras que en aquellos con *HER2*-bajo y RH- fue de 15.8 meses ($p = 0.009$).

En otro estudio realizado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI se analizaron 213 pacientes diagnosticadas con CaMama avanzado entre 2018 y 2022, con una mediana de edad de 57 años. El 44.6% tenía tumores *HER2*-bajo, mientras que el 55.4% presentaba *HER2*-negativo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG a 48 meses de seguimiento entre los grupos *HER2*-bajo y *HER2*-negativo, 87.1 y 70% respectivamente. Sin embargo, entre las pacientes con tumores *HER2*-bajo, aquellas con RH+ tuvieron una tasa de supervivencia significativamente mayor (98.31%), en comparación con la de RH- (49.17%)³¹.

En México, la identificación precisa del subtipo *HER2*-bajo enfrenta múltiples barreras técnicas y estructurales:

- La variabilidad de las pruebas de IHQ dificulta diferenciar entre IHQ 0, 1+ y 2+ y requiere alta

estandarización, controles de calidad y experiencia del patólogo.

- Muchos laboratorios aún no adoptan protocolos uniformes o actualizados conforme a las guías internacionales (ASCO/CAP) y existen diferencias significativas en la calidad de reactivos, equipos y criterios de interpretación entre instituciones públicas y privadas.
- Limitaciones en la infraestructura diagnóstica y la distribución desigual de servicios especializados.
- En varios estados, la carencia de laboratorios acreditados o de personal entrenado en técnicas de *HER2* reduce la fiabilidad de los resultados y retrasa la confirmación diagnóstica.
- La ausencia de programas nacionales de aseguramiento de la calidad y de control externo impide garantizar la consistencia entre centros.
- El costo elevado y el acceso restringido a terapias dirigidas, como los ADC, desincentivan, en algunos entornos, la implementación de pruebas más finas o la categorización *HER2*-low en la rutina clínica.
- La falta de uniformidad diagnóstica también limita la generación de datos locales acerca de la prevalencia y la respuesta terapéutica, lo cual obstaculiza la toma de decisiones informadas de política pública y estrategias de acceso.

Por lo tanto, la trascendencia de superar estos obstáculos es fundamental. Mejorar la identificación de *HER2*-bajo permitiría optimizar el tratamiento oncológico, ya que facilitaría la selección más precisa de los pacientes candidatos a ADC, prolongaría la supervivencia y mejoraría la calidad de vida.

Para lograrlo, México requiere fortalecer los programas de control de calidad y los procesos de reacreditación de laboratorios, garantizar una capacitación continua y sistemática para patólogos y técnicos en la evaluación de *HER2*, así como establecer rutas de referencia centralizadas que aseguren diagnósticos consistentes en todo el país.

Asimismo, es necesario impulsar la generación de datos locales y registros clínicos sobre la prevalencia del *HER2*-bajo y la respuesta a los ADC con el fin de orientar decisiones clínicas, optimizar recursos y respaldar la incorporación de terapias innovadoras en el sistema de salud.

Tratamiento de *HER2*-bajo

El término conocido como *HER2*-bajo, representa entre el 45 y el 64% de los CaMama³² y su identificación es fundamental para reconocer a pacientes candidatas a ADC⁹.

En pacientes con CMM y progresión a múltiples líneas de tratamiento, la asociación trastuzumab-deruxtecán (T-Dxd) puede ser una opción de tratamiento, porque es un ADC dirigido a *HER2* que une un anticuerpo humanizado anti-*HER2* a un inhibidor de topoisomerasa I mediante un enlazador peptídico escindible. Tras la unión a *HER2* y la internalización, el enlazador se escinde en lisosomas y libera Dxd, que induce daño en el ADN. Su alta relación fármaco-anticuerpo (~8) y la lipofilia del Dxd permiten un *bystander effect* (difusión a células vecinas), lo que explica su actividad en tumores con expresión *HER2*-bajo³³.

En un estudio fase III, donde participaron pacientes con CMM y *HER2*-bajo, que habían recibido al menos una línea de quimioterapia previa, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir T-Dxd a dosis de 5.4 mg/kg cada 3 semanas o bien recibir capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel, a elección del médico³².

El 88.7% tenía enfermedad con RH+, el 11.3% presentaba RH- y el 70% de las pacientes había recibido un inhibidor de ciclinas CDK 4/6³².

Los pacientes de ambos grupos tenían una mediana de tres líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica. En el grupo control, los pacientes recibieron eribulina (51.1%), capecitabina (20.1%), nab-paclitaxel (10.3%), gemcitabina (10.3%) o paclitaxel (8.2%)³².

En la cohorte con RH+ se reportó una mediana de SG de 23.9 meses en el grupo de T-Dxd y de 17.5 meses en el grupo elegido por el médico, con disminución del riesgo de muerte del 46% (HR: 0.64; $p = 0.003$). La SLP fue de 10.1 meses para las pacientes que utilizaron T-Dxd vs. 5.4 meses del brazo control (HR: 0.50; $p \leq 0.0001$), motivo por el cual el tratamiento con T-Dxd se considera una opción para pacientes con *HER2*-bajo con progresión a una o dos líneas de tratamiento con quimioterapia³⁴.

Con relación a los eventos adversos (EA) con T-Dxd, los más comunes y particularmente de interés se muestran en la [tabla 3](#)³³.

Diversos ensayos clínicos han mostrado que los pacientes pueden experimentar emesis sostenida durante varios días del ciclo de tratamiento^{32,35,36}. Por lo tanto, es necesario el uso de un esquema antiemético triple, que incluya un antagonista del receptor 5-HT₃ (preferiblemente palonosetrón), dexametasona y un antagonista del receptor de neuroquinina-1, combinación que es necesaria para el manejo efectivo³⁷. Pacientes con persistencia de náuseas o vómitos a pesar del esquema triple pueden ser candidatos a olanzapina.

Tabla 3. Eventos adversos de trastuzumab-deruxtecán

Evento adverso	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)
Neutropenia	33.2	13.7
Trombocitopenia	23.7	5.1
Náuseas	73.0	4.6
Vómitos	34.0	1.9
Diarrea	22.4	1.1
Fatiga	47.7	7.5
Alopecia	37.7	0
Neumonitis/ILD	12.1	0.5

ILD: *interstitial lung disease*.
Adaptada de Modi³⁴.

El EA más grave es la neumonitis/enfermedad neumonitis intersticial. La incidencia en pacientes con CaMama tratados con el ADC fue del 11.7% en todos los grados, de los cuales el 80.2% (174/217) fueron grado 1/2.

Cuando los pacientes presentan EPI (enfermedad pulmonar intersticial)/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor) se debe suspender permanentemente el tratamiento con T-Dxd, iniciar rápidamente el tratamiento con corticosteroides y continuar durante al menos 14 días o hasta la resolución completa de los hallazgos clínicos y de la tomografía de tórax. Después, se debe reducir gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas^{38,39}.

Es esencial que el personal de salud (enfermería, médicos de primer contacto, oncólogos) tenga en consideración los síntomas y signos sugerentes de neumonitis en pacientes que reciben T-Dxd. De igual forma, es necesaria la educación del paciente respecto a los datos de alarma, tales como tos, disnea y desaturación, con la finalidad de detectar oportunamente del EA.

Diversos ensayos clínicos han mostrado que los pacientes pueden experimentar emesis sostenida durante varios días del ciclo de tratamiento³⁴⁻³⁶. Por lo tanto, es necesario el uso de un esquema antiemético triple, que incluya un antagonista del receptor 5-HT₃ (preferiblemente palonosetrón), dexametasona y un antagonista del receptor de neuroquinina-1, combinación que es necesaria para el manejo efectivo³⁷. Pacientes con persistencia de náuseas o vómitos a pesar del esquema triple pueden ser candidatos a olanzapina.

Para disminuir las complicaciones por neumonitis asociadas al uso de T-Dxd se han establecido recomendaciones fundamentales⁴⁰:

- Educar al paciente para que conozca los signos y síntomas iniciales de neumonitis (tos, disnea, fiebre y disminución de la saturación de oxígeno capilar).
- Pedir que informen al médico acerca de cualquier aparición de los signos y síntomas mencionados.
- Proporcionar formación a las enfermeras para brindar cuidados y educación del paciente.
- Llevar a cabo evaluaciones periódicas con tomografía de tórax simple o de alta resolución cada 9 a 12 semanas.
- Evaluar la saturación de oxígeno capilar en cada visita e interrogar sobre síntomas respiratorios.

Un equipo multidisciplinario debe llevar a cabo el abordaje de pacientes con neumonitis y se debe incluir a un especialista en neumología⁴⁰.

El T-Dxd se ha convertido en un importante agente terapéutico no solo en el tratamiento del CMM *HER2*-positivo, sino también en tumores con *HER2*-bajo^{34,41}.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia es crucial para mejorar las estrategias terapéuticas y los resultados posteriores de los pacientes.

Los mecanismos de resistencia a T-Dxd pueden ser modificaciones por mutaciones del receptor *HER2*; estas pueden ser amplificación de genes o alteraciones estructurales, que reducen la afinidad del receptor por T-Dxd^{34,42,43}.

Asimismo, la activación de vías de señalización alternativas, como la vía *PI3K/AKT/mTOR*, puede contribuir a perpetuar la proliferación de células malignas, lo que socava la eficacia del T-Dxd, aunque se espera la introducción de nuevos ADC en los próximos años y se están investigando enfoques innovadores para superar la resistencia y mejorar la eficacia de los tratamientos^{18,44}.

Actualmente se encuentran en desarrollo ensayos clínicos para evaluar la secuenciación de ADC en pacientes con *HER2*-bajo, por ejemplo, el uso de datopotamab-deruxtecán o sacituzumab-deruxtecán, posterior a la progresión de T-Dxd.

Otros ADC dirigidos a dos epítomos distintos del dominio extracelular *HER2* se encuentran en desarrollo, tal es el caso del conjugado TQB2102 para pacientes con *HER2*-positivo y *HER2*-bajo⁴⁵.

Discusión

Así, el reconocimiento de la categoría *HER2*-bajo ha modificado la visión tradicional binaria de la clasificación del CaMama y ha permitido identificar un

subgrupo de pacientes con características biológicas y clínicas intermedias entre los tumores *HER2*-positivos y los *HER2*-negativos¹⁹.

Los hallazgos de los estudios ESME y de cohortes nacionales coinciden en que en la mayor parte de los casos *HER2*-bajo se asocia con RH+ positivos y perfiles luminales²⁶.

La heterogeneidad en la expresión de *HER2*, así como la falta de estandarización entre anticuerpos y plataformas diagnósticas, continúa siendo un desafío para la reproducibilidad y para la correcta selección terapéutica²¹.

El desarrollo de ADC, especialmente T-Dxd, ha transformado el tratamiento de esta población al demostrar beneficios significativos en la supervivencia libre de progresión y la SG en pacientes pretratadas³⁴. No obstante, la toxicidad pulmonar intersticial y la emesis persistente constituyen EA relevantes que requieren vigilancia y protocolos estandarizados de tratamiento³⁵.

En el futuro inmediato, la incorporación de nuevos ADC, la evaluación de mecanismos de resistencia y el estudio de la heterogeneidad podrían optimizar aún más los resultados clínicos¹⁸.

Conclusiones

El *HER2*-bajo ha sido identificado como una definición en la clasificación del CaMama, que representa hasta el 50% de los casos de CMM. Su identificación como biomarcador predictivo ha permitido el beneficio con ADC. Este tratamiento ha demostrado mejoras significativas en los desenlaces clínicos, incluida una mayor SG y libre de progresión en pacientes con cáncer metastásico que han experimentado progresión tras quimioterapia y/o terapia endocrina previa^{32,43}.

Sin embargo, el diagnóstico de *HER2*-bajo presenta retos, especialmente en la estandarización y la reproducibilidad de las pruebas diagnósticas, como la IHQ y las FISH e ISH. La necesidad de definir con precisión los límites entre *HER2*-bajo, negativo y ultrabajo subraya la importancia de implementar criterios diagnósticos robustos y consistentes a nivel global para optimizar la selección de pacientes y maximizar los beneficios de las terapias disponibles.

Se requieren esfuerzos adicionales para el control adecuado de los EA asociados a T-Dxd. Además, las investigaciones futuras deben centrarse en la comprensión de la biología subyacente del *HER2*-bajo, incluidos su microheterogeneidad y el impacto del estado hormonal, lo que podría abrir nuevas oportunidades terapéuticas para esta población de pacientes.

En conclusión, el estatus de *HER2*-bajo representa un avance significativo en la personalización del tratamiento del CaMama. Sin embargo, su integración efectiva en la práctica clínica requiere un enfoque multidisciplinario que combine la investigación básica, el abordaje clínico y una estandarización diagnóstica. Este enfoque permitirá ampliar el acceso a terapias dirigidas y seguir mejorando la calidad de vida de los pacientes con CaMama *HER2*-bajo.

El *HER2*-bajo representa una categoría biológica y clínica con consecuencias terapéuticas definidas. Su adecuada caracterización diagnóstica y la identificación precisa mediante IHQ e ISH son esenciales para seleccionar a las pacientes candidatas a terapias dirigidas como T-DXd⁴³.

Los avances recientes respaldan la eficacia de los ADC en este subgrupo, con mejoras significativas en supervivencia, pero también resaltan la necesidad de un monitoreo estrecho de los EA y de estrategias para mitigar la resistencia al tratamiento¹⁸. Consolidar criterios diagnósticos globales y promover investigaciones traslacionales permitirán aprovechar plenamente el potencial de la terapéutica dirigida en CaMama *HER2*-bajo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Iqbal N, Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748.
2. Drago JZ, Ferraro E, Abuhadra N, Modi S. Beyond HER2: targeting the ErbB receptor family in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2022;109:102436.
3. Jorgensen JT, Winther H, Askaa J, Andresen L, Olsen D, Mollerup J. A companion diagnostic with significant clinical impact in treatment of breast and gastric cancer. *Front Oncol*. 2021;11:676939.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
5. Löb S, Linsmeier E, Herbert SL, Schlaß T, Kiesel M, Wischhusen J, et al. Prognostic effect of HER2 evolution from primary breast cancer to breast cancer metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(8):5417-28.
6. Canda T, Yavuz E, Ozdemir N, Ilvan S, Dizbay SS, Durak MG, et al. Immunohistochemical HER2 status evaluation in breast cancer pathology samples: a multicenter, parallel-design concordance study. *Eur J Breast Health*. 2018;14:160-5.
7. 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):3867-72.
8. Thambamroong T. The concordance between IHC and ISH for HER-2 testing in breast cancer in Nakhon Pathom Hospital, Thailand, based on the ASCO/CAP 2018 guidelines: a retrospective study. *Ecancermedical-science*. 2022;16:1370.
9. Tarantino P, Gupta H, Hughes ME, Files J, Strauss S, Kirkner G, et al. Comprehensive genomic characterization of HER2-low and HER2-0 breast cancer. *Nat Commun*. 2023;14(1):7496.
10. Rakha EA, Tan PH, Quinn C, Provenzano E, Shaaban AM, Deb R, et al. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol*. 2023;76:217-27.
11. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, 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;36:2105-22.
12. Liu Y. HER2-low breast cancer: insights on pathological testing. *Transl Breast Cancer Res*. 2023;4:15.
13. Marchiò C, Criscitiello C, Scatena C, Santinelli A, Graziano P, Malapelle U, et al. Think "HER2" different: integrative diagnostic approaches for HER2-low breast cancer. *Pathologica*. 2023;115(6):292-301.
14. Bornstein-Quevedo L, de Anda-González J, Lara-Torres CO, Flores-Gutiérrez JP, Dorantes-Heredia R, Bautista-Piña V, et al. Navigating HER2-low testing in invasive breast cancer: update recommendations for pathologists. *J Pers Med*. 2024;14(467).
15. Li Z, Guo S, Xue H, Li L, Guo Y, Duan S, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in the treatment of HER2-low/positive advanced breast cancer: a single-arm meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1183514.
16. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(9):993-1000.
17. 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):645-59.
18. Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. 2021 update of the GEPICs' recommendations for HER2 status assessment in invasive breast cancer in France. *Ann Pathol*. 2021;41:507-20.
19. Robbins CJ, Bates KM, Rimm DL. HER2 testing: evolution and update for a companion diagnostic assay. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22(6):408-23.
20. Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Andrinopoulou ER, van Deurzen CHM. HER2-low breast cancer: incidence, clinicopathologic features, and survival outcomes from real-world data of a large nationwide cohort. *Mod Pathol*. 2023;36:100087.
21. Wu Q, Xu L. Challenges in HER2-low breast cancer identification, detection, and treatment. *Transl Breast Cancer Res*. 2024;5:3.
22. 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.
23. Garrido C, Manoogian M, Ghambire D, Lucas S, Karnoub M, Olson MT, et al. Analytical and clinical validation of PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) antibody to assess HER2-low status for trastuzumab deruxtecan treatment in breast cancer. *Virchows Arch*. 2024;484(6):1005-14.

24. Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V, Martini M, Ricciardi GRR, Silvestris N, et al. Low and ultra-low HER2 in human breast cancer: an effort to define new neoplastic subtypes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12795.
25. Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, Pescia C, Sajjadi E, Cursano G, et al. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Arch.* 2024;484:3-14.
26. Epaillard N, Lusque A, Jacot W, Mailliez A, Bachelot T, Arnedos M, et al. Incidence and outcome of brain and/or leptomeningeal metastases in HER2-low metastatic breast cancer in the French ESME cohort. *ESMO Open.* 2024;9(5):103447.
27. Schettini F, Blondeaux E, Molinelli C, Bas R, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Characterization of HER2-low breast cancer in young women with germline BRCA1/2 pathogenetic variants: Results of a large international retrospective cohort study. *Cancer.* 2024;130(16):2746-62.
28. Mendivelso-González DF, Clavijo Cabezas D, Montoya L, Plazas Vargas M, López-Correa P, Colón E, et al. HER2-low prevalence among Hispanic/Latino women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2024;19(12):e0315287.
29. El Haddad G, Diab E, Hajja M, Aoun M, Mallat F, Zalaquet Z, et al. Insights into the emerging entity of HER2-low breast cancer. *Int J Breast Cancer.* 2024;2024:2853007.
30. Martínez-Cannon BA, Verduzco-Aguirre HC. Abstract P3-05-58: Frequency and prognosis of HER2-low status in Mexican patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2023;83(5 Suppl):P3-05-58. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-P3-05-58>
31. Rubio-Anguiano BL, Valencia-Cedillo R, Grajales R. Overall survival in patients with HER2-low breast cancer at a reference hospital in Mexico. *J Clin Oncol.* 2024;42:e12578-e12578.
32. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
33. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38:1951-62.
34. Schettini F, Nucera S, Pascual T, Martínez-Sáez O, Sánchez-Bayona R, Conte B, et al. Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in pre-treated HER2-low metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2025;132:102865.
35. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-54. doi: 10.1056/NEJMoa2115022
36. Ciruelos E, García-Sáenz JA, Gavilá J, Martín M, Rodríguez CA, Rodríguez-Lescure A. Safety profile of trastuzumab deruxtecan in advanced breast cancer: expert opinion on adverse event management. *Clin Transl Oncol.* 2024;26:1539-48.
37. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, Li BT, Nicholson AG, Bartholmai BJ, et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102378.
38. Soares LR, Vilbert M, Rosa VDL, Oliveira JL, Deus MM, Freitas-Junior R. Incidence of interstitial lung disease and cardiotoxicity with trastuzumab deruxtecan in breast cancer patients: a systematic review and single-arm meta-analysis. *ESMO Open.* 2023;8(4):101613.
39. Abuhelwa Z, Alloghbi A, Alqahtani A, Nagasaka M. Trastuzumab deruxtecan-induced interstitial lung disease/pneumonitis in ERBB2-positive advanced solid malignancies: a systematic review. *Drugs.* 2022;82(9):979-87.
40. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open.* 2022;7(4):100553.
41. Fehm T, Cottone F, Dunton K, André F, Krop I, Park YH, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25:614-25.
42. Zimmerman BS, Esteva FJ. Next-generation HER2-targeted antibody-drug conjugates in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2024;16(4):800.
43. Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR pathway causes drug resistance in breast cancer. *Front Pharmacol.* 2021;12:628690.
44. Valle I, Grinda T, Antonuzzo L, Pistilli B. Antibody-drug conjugates in breast cancer: mechanisms of resistance and future therapeutic perspectives. *NPJ Breast Cancer.* 2025;11(1):102.
45. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(2):101-26.