

# ARTÍCULO ORIGINAL

1. Médico Anatomopatólogo. Médico Asistente del Servicio de Patología Quirúrgica y Necropsias del Hospital Nacional Guillermo Almenara EsSalud, Lima, Perú. Docente Universitario de la Facultad de Medicina - UNMSM. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4708-8372>. Contribución de autoría (CRediT): Concepción de la idea, diseño metodológico, supervisión del estudio, análisis de resultados y redacción del manuscrito.
2. Médico Anatomopatólogo. Médico Asistente de la Unidad de Citolología de la Clínica de Prevención Larco, EsSalud, Lima, Perú. Docente Universitario de la Facultad de Medicina - UNMSM ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4962-6525>. Contribución de autoría (CRediT): Recopilación de datos, supervisión del estudio, apoyo en el análisis de resultados y redacción del manuscrito.

**Ambos autores** participaron activamente en todas las etapas del trabajo. Uno de ellos concibió la idea original, diseñó la metodología, supervisó el desarrollo del estudio y redactó el manuscrito. El segundo autor recopiló y organizó los datos, colaboró en el análisis de los resultados y participó en la redacción y revisión del texto. Ambos revisaron y aprobaron la versión final del artículo, asumiendo plena responsabilidad por su contenido.

**Responsabilidades éticas:** El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las normas institucionales para la investigación en seres humanos y el manejo de muestras biológicas. Los autores se comprometen con la integridad científica y la transparencia en la presentación de los resultados.

**Confidencialidad de los datos:** La información utilizada fue tratada con absoluta confidencialidad. Los datos clínicos y las muestras fueron anonimizados para proteger la identidad de los pacientes, y se emplearon únicamente con fines de investigación científica.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** En todos los casos se respetaron los derechos de los pacientes. Las imágenes y datos incluidos no permiten identificar a las personas involucradas, garantizando así su privacidad y dignidad.

**Financiamiento:** Este trabajo no recibió apoyo económico de ninguna entidad pública ni privada. Fue realizado con recursos propios de los autores y con el respaldo institucional del servicio de patología quirúrgica.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses, económico ni personal, que pudiera influir en los resultados o en la interpretación del estudio.

**Uso de tecnología artificial en la investigación o en la elaboración del artículo:** Los autores informan que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial para la recolección, análisis o interpretación de los datos. Únicamente se empleó apoyo tecnológico básico para la corrección de estilo y formato del manuscrito. El contenido científico y las conclusiones son responsabilidad exclusiva de los autores.

**Aportación original e importancia:** Este artículo presenta un trabajo original, que no ha sido publicado ni está en proceso de evaluación en otra revista. Los hallazgos ofrecen una contribución significativa al conocimiento y a la práctica diagnóstica en anatomía patológica, con el propósito de mejorar la comprensión y la atención de los pacientes.

**Recibido:** 19 de agosto 2025

**Aceptado:** 6 de noviembre 2025

**Publicación en línea:** 8 de diciembre 2025

**Correspondencia:**

Dra Asencio Aguedo Angélica

✉ angelica.asenc@hotmail.com

**Citar como:** Asencio A, Reyes O. Cáncer de mama HER2 bajo en un hospital nacional de Lima, Perú: análisis retrospectivo 2020-2024. Rev Peru Ginecol Obstet. 2025;71(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpg.71i2799>

# Cáncer de mama HER2 bajo en un hospital nacional de Lima, Perú: análisis retrospectivo 2020-2024

## HER2-negative breast cancer at a national hospital in Lima, Peru: retrospective analysis 2020-2024

Angélica Yeyli Asencio Aguedo<sup>1</sup>, Omar Lorenzo Reyes Morales<sup>2</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpg.71i2799>

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial. El tratamiento se ha basado históricamente en la expresión de receptores hormonales y de proteínas como HER2 y Ki-67. Determinar el estatus del HER2 ha sido crucial para definir esquemas terapéuticos debido a la existencia de tratamientos dirigidos. Sin embargo, investigaciones recientes proponen un subgrupo dentro de los casos HER2 negativos, denominado HER2 bajo, con potencial beneficio clínico ante nuevas terapias específicas. **Objetivo:** Determinar la proporción de casos de cáncer de mama clasificables como HER2 bajo en un hospital nacional del Perú. **Métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo. Se incluyeron 1575 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama atendidas entre los años 2020 y 2024. **Resultados:** El subtipo HER2 bajo representó el 37,6% del total de casos y el 50,6% entre los previamente categorizados como HER2 negativos. La expresión de receptores hormonales fue más frecuente en los casos HER2 bajo frente a los subtipos HER2 0 y HER2 positivo. **Conclusiones:** El subtipo HER2 bajo constituye una proporción significativa de los casos de cáncer de mama. Este hallazgo resalta la importancia de una clasificación molecular precisa, dado el potencial acceso a nuevas terapias dirigidas para este grupo emergente.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Mama; Receptores ErbB-2; Inmunohistoquímica; Terapia Dirigida Molecularmente.

### ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is the most common malignant neoplasm among women worldwide. Treatment has traditionally been guided by the expression of hormone receptors and other proteins related to cell proliferation, such as HER2 and Ki-67. HER2 status has been a key factor in therapeutic decision-making due to the availability of targeted therapies. However, recent studies have proposed the existence of a possible subgroup within HER2-negative tumors referred to as HER2-low that may benefit from new treatment options. **Objective:** To identify the proportion of breast cancer cases that could be classified as HER2-low in a national hospital in Peru. **Methods:** Observational, analytical, cross-sectional, and retrospective study. A total of 1,575 patients with a histopathological diagnosis of breast cancer were included, covering the period from 2020 to 2024. **Results:** Among all analyzed cases, the HER2-low subtype represented 37.6% of total breast cancer cases and 50.6% of those previously categorized as HER2-negative. Hormone receptor (HR) expression was more frequently observed in HER2-low tumors compared to HER2 0 and HER2-positive subtypes. **Conclusions:** HER2-low breast cancer accounts for a significant proportion of total cases, highlighting the importance of accurate molecular profiling. This subgroup could potentially benefit from newly emerging targeted therapies.

**Key words:** Breast Neoplasms; Receptor, ErbB-2; Immunohistochemistry; Molecular Targeted Therapy.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente de la población femenina a nivel mundial. Según las estimaciones del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022, representa el 19,9 % de todas las neoplasias en las mujeres peruanas<sup>(1)</sup>, por lo que constituye un problema de salud pública que requiere atención prioritaria.

Durante décadas, la clasificación del cáncer de mama se ha basado en criterios histológicos, los cuales han demostrado tener una correlación limitada con el pronóstico clínico y no permiten una adecuada identifi-



cación de la heterogeneidad biológica intrínseca del tumor, un factor que ha demostrado tener un gran impacto terapéutico y pronóstico<sup>(2,3)</sup>.

En este contexto, la determinación del perfil molecular del cáncer de mama se ha convertido en una necesidad fundamental en la práctica oncológica actual. Para tales efectos, se debe determinar la expresión de receptores hormonales (RH); receptor de estrógeno (RE) y el receptor de progesterona (RP), además del receptor 2 del factor de crecimiento epitelial humano (HER2) y el índice de Ki 67(marcador de proliferación celular) en el tejido tumoral.

La determinación de estos marcadores moleculares se realiza mediante la inmunohistoquímica (IHC), un procedimiento especial de coloración que utiliza anticuerpos para identificar la presencia de estos antígenos<sup>(4)</sup>. Si bien el HER2 se expresa naturalmente en el epitelio mamario normal, su sobreexpresión está reconocida como un factor de mal pronóstico y de una pobre respuesta al tratamiento<sup>(5)</sup>.

Según las directrices de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos (ASCO/CAP) el estatus del HER2 por IHC es considerada como positiva cuando la expresión proteica cumple criterios que la valoran con 3+ y negativa cuando esta expresión obtiene un valor de 0 o 1+. Los casos valorados con 2+ son conocidos como dudosos o ambiguos, en los cuales es necesario realizar una amplificación del gen HER2 por hibridación in situ (ISH), una prueba más específica, más costosa y técnicamente más difícil de realizar, para determinar si esos casos se clasificarán finalmente como positivos o negativos<sup>(6)</sup>.

El estatus del HER2 en la práctica clínica ha permitido definir dos grupos principales de tratamiento en el cáncer de mama: los HER2 positivos y los HER2 negativos. El primer grupo se beneficia desde 1998 del uso de anticuerpos monoclonales anti-HER2, aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), los cuales demostraron mejorar la sobrevida de las pacientes<sup>(7)</sup>.

Por el contrario, el grupo HER2 negativo, que representa alrededor del 60% o más de los casos, no contaba hasta hace poco con una terapia dirigida efectiva. En este contexto, los resultados del ensayo DESTINY-Breast04 (DB-04) introduje-

ron una nueva alternativa terapéutica basada en conjugados de fármaco-anticuerpo (ADC), que mostró beneficios en pacientes con cáncer de mama metastásico y baja expresión de HER2<sup>(8-9)</sup>.

A partir de estos hallazgos, se comenzó a utilizar el término “cáncer de mama HER2 bajo”, para describir a los tumores previamente clasificados como HER2 negativos<sup>(10)</sup>, con expresión inmunohistoquímica de 1+ o 2+ y resultado negativo en ISH. Este cambio ha generado nuevas interrogantes sobre el alcance del beneficio terapéutico de los ADC y la adecuación del método diagnóstico actual para valorar la expresión de HER2<sup>(11-13)</sup>.

En respuesta, la actualización de la guía ASCO/CAP 2023 recomienda el uso del término HER2 bajo en la práctica clínica, aunque sugiere que los informes anatopatológicos continúen reportando el estatus de HER2 como 0, 1+, 2+ o 3+<sup>(14-15)</sup>, de modo que el oncólogo pueda identificar a las pacientes potencialmente candidatas a terapias dirigidas contra HER2 bajo (ver Tabla 1).

El objetivo del presente estudio es identificar la proporción de casos de cáncer de mama que podrían ser considerados HER2 bajo en un hospital nacional del Perú. Estos datos podrían proporcionar un valor aproximado de la demanda de este novedoso tratamiento que podría beneficiar a este grupo de pacientes y de igual manera, contribuir con las bases epidemiológicas para futuros estudios de mayor extensión y complejidad.

## MÉTODOS

**Diseño y lugar de estudio:** Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo, basado en la revisión de informes anatopatológicos emitidos por el Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), Lima, Perú, durante el periodo comprendido entre enero de 2020 y diciembre de 2024.

**Población y muestra:** La población estuvo conformada por todas las pacientes diagnosticadas con carcinoma infiltrante de mama en el HNGAI entre enero de 2020 y diciembre de 2024. La muestra fue de tipo no probabilística por conveniencia, e incluyó todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.



TABLA 1. INTERPRETACIÓN DE LOS PATRONES DE TINCÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE HER2 SEGÚN LA GUÍA ASCO/CAP 2018 Y EL CONSENSO ESMO 2023 PARA EL CÁNCER DE MAMA HER2 BAJO

Descripción de la tinción	Denominación en la guía ASCO/CAP 2018	Conclusión de la revisión 2023 de la guía ASCO/CAP 2018	Recomendaciones para la práctica clínica ESMO 2023
Sin tinción	HER2-0	HER2 negativo	HER2 null
Tinción incompleta o tenue en ≤ 10% de las células tumorales invasivas	HER2-0	HER2 negativo	HER2 ultra bajo
Tinción incompleta o tenue en > 10% de las células tumorales invasivas	HER2 1+	HER2 negativo	HER2 bajo
Tinción completa de la membrana, débil a moderada en > 10% de las células tumorales invasivas (ISH negativo)	HER2 2+, no amplificado	HER2 negativo	HER2 bajo
Tinción completa de la membrana, débil a moderada en > 10% de las células tumorales invasivas (ISH positivo) invasivas	HER2 2+, amplificado	HER2 positivo	HER2 positivo
Tinción completa de la membrana, intensa en > 10% de las células tumorales	HER2 3+	HER2 positivo	HER2 positivo

Nota. Resumen de la interpretación inmunohistoquímica (IHQ) de HER2 basada en las guías ASCO/CAP 2018, la actualización de 2023 y el consenso ESMO 2023. HER2 bajo incluye IHQ 1+ o 2+ con resultado negativo en ISH.

ASCO/CAP: Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica y Colegio Americano de Patólogos; ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica; ISH: hibridación in situ. Adaptado al español de: Tarantino P, et al. ESMO expert consensus statements on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. Ann Oncol. 2023;34(8):645-659.

#### Criterios de inclusión

- Diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma infiltrante de mama.
- Panel de inmunohistoquímica completo para cáncer de mama (RE, RP, HER2 y Ki-67).
- Disponibilidad de estudio de hibridación in situ (ISH) en los casos con resultado HER2 2+.

#### Criterios de exclusión

- Panel de inmunohistoquímica incompleto o resultados no valorables.
- Casos con resultados ambiguos de HER2 sin confirmación mediante ISH.

#### Variables analizadas

Se analizaron las siguientes variables:

Receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP): se evaluaron mediante inmunohistoquímica, aplicando el sistema de puntuación de Allred. Se consideraron positivos aquellos casos con puntaje ≥ 3 puntos<sup>(16)</sup>.

HER2: La evaluación inmunohistoquímica se interpretó de acuerdo con las recomendaciones de la guía ASCO/CAP 2023<sup>(14)</sup>, considerando la intensidad de tinción membranosa y el

porcentaje de células tumorales positivas: 0 (ausencia de tinción o tinción incompleta débil en <10 % de células), 1+ (tinción débil incompleta en >10 %), 2+ (tinción completa débil/moderada en >10 % o fuerte en ≤10 %) y 3+ (tinción completa intensa en >10 % de las células tumorales). Los casos con resultado 2+ fueron reevaluados mediante hibridación in situ (ISH) para determinar la amplificación génica.

Para la determinación de la expresión de HER2, durante el periodo 2020–2023 se utilizó la clona SP3 (Master Diagnóstics, Vitro, España) en la plataforma Dako Autostainer Link 48. A partir de 2024, se implementó la clona 4B5 (Ventana, Roche Diagnostics, Suiza) en la plataforma automatizada Ventana BenchMark ULTRA.

Índice de proliferación Ki-67: se consideró un punto de corte de 20 % según el consenso St. Gallen 2013<sup>(17)</sup> para diferenciar tumores de baja y alta proliferación.

Variables clínicas y demográficas: edad, tipo histológico y grado tumoral, obtenidas de los registros anatopatológicos.

#### INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS

Los diagnósticos histopatológicos se realizaron en muestras obtenidas por biopsia core, tumorectomía o mastectomía. Dichas muestras siguieron los protocolos rutinarios de procesa-



miento histológico. Los tejidos fijados en formol al 10% fueron incluidos en parafina y se realizaron cortes de 3  $\mu\text{m}$  de espesor, posteriormente teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) para la evaluación histológica.

La inmunohistoquímica se efectuó con anticuerpos validados para RE, RP, HER2 y Ki-67, empleando controles positivos externos e internos.

## ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con el software IBM SPSS Statistics®, versión 25. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. No se aplicaron pruebas de hipótesis inferenciales, dado que el objetivo del estudio fue caracterizar la distribución de los subtipos de cáncer de mama según el estatus de HER2 y las variables asociadas.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, bajo el número de documento [CARTA N° 96 CIEI-OlyD-GRPA-ESSA-LUD-2025]. Se garantizó la confidencialidad de la información siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las normas nacionales de investigación en seres humanos.

## RESULTADOS

De 1635 casos de pacientes con cáncer de mama diagnosticados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara entre los años 2020 al 2024, se excluyeron 60 casos por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando una muestra de 1575 casos. Los tumores fueron inicialmente clasificados, de acuerdo con los criterios ASCO/CAP, como HER2 positivos o HER2 negativos. Los tumores HER2 negativos fueron posteriormente subclasicados en HER2-0 y HER2 bajo. En conjunto, 579 tumores (36,8%) correspondieron a HER2-0, 593 (37,6%) a HER2 bajo y 403 (25,6%) a HER2 positivo. A su vez, se observó que el grupo HER2 bajo representó el 50,6% de los tumores previamente categorizados como HER2 negativos.

Dentro del grupo HER2 bajo, 515 casos (86,9%) fueron RH positivos y 78 casos (13,1%) RH negativos. En cuanto a la expresión de Ki-67, 401 casos (67,6%) presentaron un índice alto ( $\geq 20\%$ ), mien-

tras que 192 casos (32,4%) mostraron un índice bajo ( $< 20\%$ ). El subgrupo conformado por tumores HER2 bajo, RH positivos y Ki-67 bajo representó 184 casos, equivalentes al 11.7% del total de la muestra.

En el grupo HER2 negativo, 465 casos (80,3%) fueron RH positivos y 114 casos (19,7%) RH negativos. La expresión de Ki-67 fue alta en 369 casos (63,7%) y baja en 210 casos (36,3%).

En los tumores HER2 positivos, 250 casos (62,0%) fueron RH positivos y 153 casos (38,0%) RH negativos. La proporción de casos con Ki-67 alto fue mayor en este grupo, con 362 casos (89,8%), mientras que 41 casos (10,2%) presentaron Ki-67 bajo.

De total de casos estudiados, 192 fueron clasificados como triple negativo (TN), de ellos el 59,4% correspondió a HER2 negativo y el 40,6% a HER2 bajo.

Aproximadamente el 92% de los casos correspondieron a pacientes mayores de 40 años al momento del diagnóstico. En las pacientes menores de 40 años, el 35,4% presentaron HER2 bajo, 39,4% HER2 negativo y 25,2% HER2 positivo, proporciones comparables a las observadas en mujeres mayores de 40 años.

Los tipos histológicos identificados en orden de frecuencia fueron: Ductal (89,2%); lobulillar (6%); y otras variantes menos prevalentes (4,7%) como micropapilar, papilar, mucinoso, adenoide quístico y metaplásico (Ver tabla 2).

## DISCUSIÓN

La elevada proporción de casos HER2 bajo (37,6%) observados en este estudio confirma que este subtipo constituye un gran segmento de los tumores inicialmente considerados HER2 negativos. Estos resultados concuerdan con los valores encontrados por estudios internacionales<sup>(18-19)</sup> y si bien la proporción de subtipos moleculares del cáncer de mama varía según el grupo étnico, nuestros resultados también guardan relación con lo reportado en otras poblaciones latinoamericanas<sup>(20)</sup>.

En el Perú existe una investigación previa realizada por Gómez-Rázuri et al<sup>(21)</sup> quienes reportaron que el HER2 bajo en su población consti-



TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN ESTATUS DEL HER2.

Variables	HER2 bajo	HER2-0	HER2 positivo	Total
<b>Edad</b>				
Menor e igual de 40	45 (7,6%)	50 (8,6%)	32 (7,9%)	127 (8,1%)
Mayor de 40	548 (92,4%)	529 (91,4%)	371 (92,1%)	1448 (91,9%)
Total	593	579	403	1575
<b>Tipo histológico</b>				
Ductal	527 (88,9%)	497 (85,8%)	381 (94,5%)	1405 (89,2%)
Lobulillar	42 (7,1%)	52 (9,0%)	1 (0,2%)	95 (6,0%)
Micropapilar	10 (1,7%)	4 (0,7%)	17 (4,2%)	31 (2,0%)
Mucinoso	5 (0,8%)	15 (2,6%)	3 (0,7%)	23 (1,5%)
Adenoide quístico	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Metaplásico	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	2 (0,1%)
Papilar	7 (1,2%)	8 (1,4%)	0 (0,0%)	15 (1,0%)
Sólido papilar	0 (0,0%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)
Tubular	1 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Total	593	579	403	1575
<b>Receptores hormonales</b>				
Positivo	515 (86,8%)	465 (80,3%)	250 (62,0%)	1230 (78,1%)
Negativo	78 (13,2%)	114 (19,7%)	153 (38,0%)	345 (21,9%)
Total	593	579	403	1575
<b>Ki67</b>				
Ki67 < 20%	192 (32,4%)	210 (36,3%)	41 (10,2%)	443 (28,1%)
Ki67 ≥ 20%	401 (67,6%)	369 (63,7%)	362 (89,8%)	1132 (71,9%)
Total	593	579	403	1575

Nota. Se presentan los recuentos de casos según grupo etario, tipo histológico, expresión de receptores hormonales (RH) y el índice de proliferación celular Ki-67. HER2 bajo incluye tumores con inmunohistoquímica 1+ o 2+ con resultado ISH negativo. RH: receptores hormonales; Ki-67 alto: ≥20%; Ki-67 bajo: <20%.

tuyó solo el 18% del total de casos y el 25% de los HER2 considerados previamente negativos, valores que difieren de los nuestros. Estas diferencias podrían atribuirse no solo a factores poblacionales o de acceso al sistema de salud, sino también a variaciones técnicas, particularmente al uso de distintas clonas de anticuerpos y plataformas de inmunohistoquímica, que pueden influir en la sensibilidad para detectar niveles bajos de expresión de HER2.

En cuanto a la edad, no se observaron diferencias significativas en la distribución del estatus HER2 entre mujeres jóvenes (≤40 años) y mayores. Esto contrasta con la mayor agresividad biológica descrita en cánceres de mama en mujeres jóvenes, lo cual podría deberse a otros factores moleculares como la presencia de mutaciones BRCA o al perfil genómico basal-like en vez que corresponda al estatus HER2 en sí<sup>(22)</sup>.

Respecto a los subtipos histológicos del carcinoma de mama se observó que la mayoría de los casos HER2 positivos (94,5%) son del subtipo ductal. Los tumores HER2 bajo y HER2-0 muestran mayor diversidad histológica, incluyendo

subtipos especiales como lobulillar y mucinoso. Este hallazgo apoya la idea de que el grupo HER2 bajo comparte más similitudes morfológicas con HER2 negativo que con HER2 positivo.

En cuanto a la expresión hormonal, el grupo HER2 bajo presentó una alta proporción de tumores con receptores hormonales (RH) positivos (86,9%), cifra superior a la observada en el grupo HER2-0 (80,3%) y marcadamente mayor que en el grupo HER2 positivo (62,0%). Este hallazgo respalda la estrecha asociación del fenotipo HER2 bajo con los tumores luminales, caracterizados por su dependencia hormonal. Sin embargo, al analizar el índice de proliferación celular, se evidenció que 401 de los 593 casos HER2 bajo (67,6%) presentaban Ki-67 elevado (≥20%).

De manera destacable, incluso dentro del subgrupo HER2 bajo y RH positivo, 331 de los 515 casos (64,3%) mostraron una alta proliferación, lo que sugiere que, a pesar del perfil hormonal positivo, estos tumores pueden tener un comportamiento biológico más agresivo de lo esperado en los fenotipos luminales clásicos. Esta tendencia contrasta con lo reportado en algu-



nas series internacionales, en las que los tumores HER2 bajo con perfil luminal mostraban una proliferación más baja o intermedia<sup>(23-24)</sup>. Sin embargo, estos hallazgos respaldan la idea de que el subtipo HER2 bajo constituye un grupo biológicamente heterogéneo<sup>(25)</sup>, y que la interpretación conjunta de Ki-67, receptores hormonales y HER2 sigue siendo fundamental para una adecuada estratificación pronóstica y terapéutica.

Debe resaltarse que el presente estudio abarcó un periodo en el que se emplearon diferentes anticuerpos para la determinación de HER2: la clona SP3 (Master Diagnostics, Vitro, España) entre 2020 y 2023, y posteriormente la clona 4B5 (Ventana, Roche Diagnostics, Suiza) desde 2024. Este cambio metodológico, si bien permitió una mayor precisión diagnóstica en la etapa más reciente, podría haber influido en la frecuencia relativa de los casos clasificados como HER2 bajo, dado que la sensibilidad de ambas clonas no es completamente equivalente<sup>(26)</sup>.

**Limitaciones del estudio:** Este estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y unicéntrico, lo que puede restringir la generalización de los resultados. Además, se emplearon diferentes anticuerpos para la determinación de HER2 durante el periodo 2020-2024 (clonas SP3 y 4B5 en la plataforma Ventana BenchMark ULTRA), lo que podría haber generado variaciones en la detección de casos con baja expresión de HER2<sup>(26)</sup>. Sin embargo, todos los casos fueron reevaluados conforme a las guías ASCO/CAP 2023<sup>(6,14)</sup>, asegurando la consistencia diagnóstica.

**Conclusiones:** La clasificación del cáncer de mama según el estatus de HER2 permite identificar un subgrupo significativo de casos con expresión baja (HER2-low), los cuales presentan características clínicas e inmunohistoquímicas intermedias entre los tumores HER2 negativos y positivos. Este hallazgo refuerza la necesidad de mantener la estandarización de los métodos inmunohistoquímicos y de garantizar la consistencia en el uso de anticuerpos validados, especialmente en el contexto de la detección del subtipo HER2 bajo. La adopción de metodologías más sensibles, como el uso de la clona 4B5, contribuye a una mejor identificación de estos casos y puede tener implicancias terapéuticas relevantes.

Los resultados obtenidos aportan evidencia local valiosa y sientan las bases para futuros estudios multicéntricos prospectivos en el contexto peruano.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Iarc.fr. [citado el 11 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/en>
2. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24 Suppl 2:S26-35. doi:10.1016/j.breast.2015.07.008
3. McGuire A, Kalinina O, Holian E, Curran C, Malone CA, McLaughlin R, et al. Differential impact of hormone receptor status on survival and recurrence for HER2 receptor-positive breast cancers treated with Trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(1):221-9. doi:10.1007/s10549-017-4225-5
4. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical surrogates for molecular classification of breast carcinoma: A 2015 update. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(8):806-14. doi:10.5858/arpa.2015-0133-RA
5. Katzorke N, Rack BK, Haeberle L, Neugebauer JK, Melcher CA, Hagenbeck C, et al. Prognostic value of HER2 on breast cancer survival. *J Clin Oncol*. 2013;31(15\_suppl):640. doi:10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.640
6. 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(11):1364-82. doi:10.5858/arpa.2018-0902-SA
7. Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res*. 2020;10(4):1045-67.
8. 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. doi: 10.1056/nejmoa2203690
9. Narayan P, Osgood CL, Singh H, Chiu H-J, Ricks TK, Chiu Yuen Chow E, et al. FDA approval summary: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for the treatment of unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(16):4478-85. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4557
10. Kang S, Kim S-B. HER2-Low Breast Cancer: Now and in the Future. *Cancer Res Treat*. 2024;56(3):700-720. doi:10.4143/crt.2023.1138.
11. Lee J, Park YH. Trastuzumab deruxtecan for HER2+ advanced breast cancer. *Future Oncol*. 2022;18(1):7-19. doi: 10.2217/fon-2021-0550.
12. Ergun Y, Ucar G, Akagunduz B. Comparison of HER2-zero and HER2-low in terms of clinicopathological factors and survival in early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2023;115(102538):102538. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102538.



13. Baez-Navarro X, Salgado R, Denkert C, Lennerz JK, Penault-Llorca F, Viale G, et al. Selecting patients with HER2-low breast cancer: Getting out of the tangle. *Eur J Cancer*. 2022;175:187–92. doi: 10.1016/j.ejca.2022.08.022
14. 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(1):3–14. doi:10.1007/s00428-023-03656-w
15. 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. doi:10.1016/j.anonc.2023.05.008
16. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998;11(2):155–68. PMID: 9504686.
17. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206–23. doi.org/10.1093/annonc/mdt303
18. Corti, C., Giugliano, F., Nicolò, E. et al. HER2-Low Breast Cancer: a New Subtype?. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 24, 468–478 (2023). doi:10.1007/s11864-023-01068-1
19. 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(17):1951–62. doi:10.1200/JCO.19.02488
20. 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. doi:10.1371/journal.pone.0315287
21. Gómez-Rázuri K, Abad-Licham M, Astigueta J, Moreno J. Breast cancer in northern Peru: molecular subtypes and HER2 low. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2024;41(1):62–8. doi:10.17843/rpmesp.2024.411.13424
22. Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1341–51. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2599
23. Rosso C, Voutsadakis IA. Characteristics, clinical differences and outcomes of breast cancer patients with negative or low HER2 expression. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(4):391–7. doi:10.1016/j.clbc.2022.02.008
24. Zhang H, Katerji H, Turner BM, Audeh W, Hicks DG. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and BluePrint genomic profiles. *Mod Pathol*. 2022;35(8):1075–82. doi:10.1038/s41379-022-01019-5
25. Yang X, Li Y, Lu X, Zhao W, Chen W, Wang Y, et al. Clinicopathological features and prognosis of patients with HER2-low breast cancer. *BMC Cancer*. 2023;23:914. doi:10.1186/s12885-023-11421-0.
26. Hempenius MA, Eenhoorn MA, Høeg H, Dabbs DJ, van der Vegt B, Sompuram SR, 't Hart NA. Quantitative comparison of immunohistochemical HER2-low detection in an interlaboratory study. *Histopathology*. 2024 Dec;85(6):920–8. doi:10.1111/his.15273. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39075657.