

Características clínico-patológicas de casos receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano 1+ en cáncer de mama

Clinicopathological characteristics of human epidermal growth factor receptor-2 1+ cases in breast cancer

Yamileth Sánchez-Corona^{1a}, Enoe Enedina Quiñonez-Urrego^{1b}

Resumen

Introducción: la expresión del oncogén *HER2* tiene un objetivo pronóstico y terapéutico específico en la atención del cáncer de mama. Una expresión baja del gen llamada *HER2-low* implica la posibilidad de ser candidato a terapia dirigida. Sin embargo, existe una variabilidad importante en su interpretación y de ahí la importancia de enfatizar su adecuada identificación y reporte.

Objetivo: estimar la proporción de casos confirmados como *HER2* 1+ entre biopsias previamente reportadas como *HER2* 1+ y describir sus características clínico-patológicas, así como la concordancia interobservador en su clasificación.

Material y métodos: estudio observacional, retrospectivo y analítico de casos previamente diagnosticados como *HER2* negativo score 1+, que fueron observados por 2 patólogos independientes.

Resultados: se incluyeron 351 casos con una edad media de 59.56 años. Los subtipos histológicos fueron carcinoma ductal infiltrante NOS (70.66 %), grado histológico 2 (56.92%) y SBR con puntuación de 6 (41.82%), asociados en un 89.17% a la expresión de receptores hormonales. Hubo concordancia para el diagnóstico *HER2-low* en 78.91% de los casos, otorgada por un kappa de Cohen simple de 0.62, el cual es similar a algunos estudios documentados en la literatura.

Conclusiones: la concordancia en la interpretación de *HER2-low* aumenta si se realiza por al menos 2 patólogos; asimismo, el adecuado manejo de las piezas quirúrgicas en la fase preanalítica es vital para una óptima valoración, ya que esto tiene una implicación directa en el pronóstico y el tratamiento en la actualidad.

Abstract

Background: The expression of the *HER2* oncogene has a specific prognostic and therapeutic objective in breast cancer care. Low gene expression, called *HER2-low* implies the possibility of being a candidate for targeted therapy. However, there is significant variability in its interpretation, hence the importance of emphasizing its proper identification and reporting.

Objective: To estimate the proportion of cases confirmed as *HER2* 1+ among biopsies previously reported as *HER2* 1+, and to describe their clinicopathological characteristics, as well as the interobserver agreement in their classification.

Materials and methods: Observational, retrospective, and analytical study of cases previously diagnosed as *HER2*-negative score 1+, which were reviewed by 2 independent pathologists.

Results: 351 cases were included, with a mean age of 59.56 years. The histological subtypes were invasive ductal carcinoma NOS (70.66%), histological grade 2 (56.92%), and SBR score 6 (41.82%), associated in 89.17% of cases with hormone receptor expression. There was agreement for the *HER2-low* diagnosis in 78.91% of cases, with a Cohen's kappa simple of 0.62, which is similar to some studies documented in the literature.

Conclusions: Agreement in the interpretation of *HER2-low* increases when it is performed by at least 2 pathologists; likewise, proper handling of surgical specimens in the pre-analytical phase is vital for optimal assessment, as this has a direct impact on current prognosis and treatment.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez", Servicio de Patología. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0003-9500-3780^a, 0009-0005-9410-3370^b

Palabras clave

Neoplasias de la Mama
Amplificación de Genes
Colegio Americano de Patólogos
Inmunohistoquímica

Keywords

Breast Neoplasms
Gene Amplification
College of American Pathologists
Immunohistochemistry

Fecha de recibido: 25/09/2025

Fecha de aceptado: 01/05/2026

Comunicación con:

Enoe Enedina Quiñonez Urrego
✉ drenoequ@hotmail.com
☎ 55 6073 2638

Cómo citar este artículo: Sánchez-Corona Y, Quiñonez-Urrego EE. Características clínico-patológicas de casos receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano 1+ en cáncer de mama. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2026;64(5):e6875. doi: 10.5281/zenodo.21462775

Introducción

La HER2 es una glicoproteína de 185 kd que pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano.¹ Cuando se activa, la proteína HER2 interactúa con otras proteínas celulares que participan en la vía de transducción de señales y en la amplificación de genes.²

La sobreexpresión de HER2 en células epiteliales mamarias desregula el control G1/S, lo cual a su vez activa positivamente a la ciclina D1, a E y a cdk6, degrada ap27, y ocasiona la proliferación descontrolada de células tumorales. El gen que codifica HER2 está en el cromosoma 17, y su sobreexpresión implica la amplificación de un segmento de ese cromosoma, que además contiene otros genes, por lo que las neoplasias de la mama tienen una base epigenética más compleja de lo que se piensa.³ En el cáncer de mama se ha demostrado una amplificación del HER2 de hasta un 20%.⁴

La sobreexpresión de HER2 provoca resistencia a varios agentes quimioterapéuticos, recurrencia temprana y disminución de la supervivencia general y libre de enfermedad en pacientes con ganglios linfáticos positivos, lo cual cambia el pronóstico y la posibilidad de respuesta al tratamiento.⁵

La expresión del HER2 determina la elegibilidad del paciente para la terapia dirigida anti-HER2. La técnica implica fijar el tejido con formalina al 10%, incluirlo en parafina y posteriormente medir su expresión por la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) o con el número de copias del gen mediante hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).⁶ El Colegio de Patólogos Estadounidenses (CAP) propone su evaluación mediante parámetros estandarizados.⁷

Las expresiones pobres en la membrana de HER2 son un reto terapéutico y algunos anticuerpos conjugados a fármacos han mejorado su observación en pacientes con niveles bajos de HER2 en la membrana celular.⁸ Estos tumores tienen una puntuación en la valoración por IHQ de 1+ o de 2+ sin amplificación génica (*HER2-low*). Diferente a otro caso cuya definición es HER2 0+ con tinción de membrana débil < 10 %. Por lo tanto, se ha vuelto esencial informar con precisión el puntaje inmunohistoquímico de HER2.⁹

Se ha informado la eficacia de agentes terapéuticos en pacientes con cáncer de mama metastásico con bajo nivel de HER2, esto con una mejora significativa en la supervivencia en comparación con la quimioterapia convencional.¹⁰ Los niveles de HER2 aumentan con la pérdida de los defectos en el complejo de reparación de desajuste MultL (MLH1/3, PMS 1/3), a pesar del uso de la terapia endócrina que da pie al descubrimiento de otro mecanismo de acción de HER2.¹¹

La interpretación de la tinción de IHQ tiene un rango de variabilidad inter-observador de 72.3% y un valor kappa de 0.6 (acuerdo moderado). Esto supone que habrá una sobre o subinterpretación de los casos que expresen HER2-low. Conocer la variabilidad local implicará desarrollar técnicas que mejoren su interpretación para beneficio de las pacientes.¹²

Por lo tanto, ahora es indispensable identificar los casos con bajo nivel de HER2 de la forma más precisa y reproducible posible.¹³

Objetivo principal

Ver la coincidencia de evaluaciones entre patólogos del Instituto para validar HER2 score 1+ en cáncer de mama y ver las características clínico-patológicas asociadas.

Objetivos específicos

- Valorar el resultado de HER2 score 1+.
- Describir la media y derivación estándar de edad.
- Describir los subtipos histológicos más frecuentes.
- Describir y ver la frecuencia del grado y cuantificación de SBR (calificación de Scarff-Bloom-Richardson).
- Determinar cuántos pacientes tienen metástasis a ganglios y a distancia.

Material y métodos

Estudio transversal el cual se aprobó por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con número de registro R-2025-3504-071. Se realizó análisis retrospectivo, observacional y analítico con kappa de Cohen simple de 351 casos de cáncer de mama, por lo que hay ausencia temporal y causalidad. Se evaluaron las laminillas de IHQ diagnosticadas previamente como HER2 negativo (score 1+) descritas en la base de datos institucional en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineoobstetricia No. 3 "Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sanchez" del Centro Médico Nacional La Raza de todos los casos atendidos entre el 1 de diciembre de 2023 y el 31 de diciembre del 2024.

En la unidad, las biopsias fueron fijadas en formol neutrotamponado al 10% entre 5 y 6 veces su volumen y durante al menos 24 horas antes de los cortes representati-

vos de menos de 2 días para su proceso. Con este material se incluyeron los bloques de parafina y se realizaron cortes histológicos de 2 micras y se montaron en laminillas precargadas. Posteriormente, se realizó la inmunorreacción de HER2 por medio de la clona de marca DAKO, ventana 4B5 (anticuerpo primario monoclonal HER2/neu 4B5) con sistemas y reactivos de recuperación antigénica, de detección y contratinción automatizado de marca RTD VENTANA (BMK GX), en un laboratorio externo (LabPath).

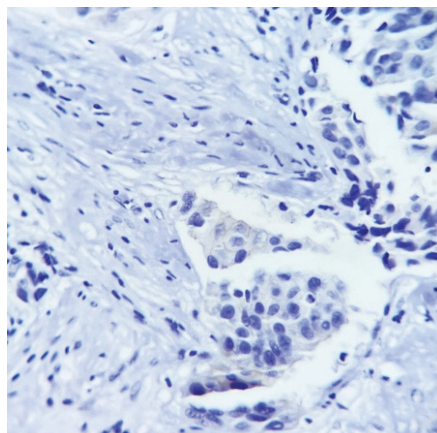
Las laminillas se analizaron por 2 patólogos con experiencia en ginecopatología. La concordancia interobservador entre los 2 patólogos para la clasificación de HER2 se evaluó mediante el coeficiente kappa de Cohen simple (no ponderado) con variables nominales considerando 2 categorías diagnósticas: HER2-low (score 1+) y HER2 negativo (score 0). Se tomaron como base los lineamientos sugeridos por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica/ Colegio de Patólogos Estadounidenses (CAP, *Biomarker testing in Breast Cancer*, versión 1.6.0.0, marzo de 2025), los cuales especifican lo siguiente:

Negativo (score 0): no se observa tinción (*null*) o la tinción de membrana es incompleta, débil o apenas perceptible y en $\leq 10\%$ de las células tumorales (0+) (figura 1).

Negativo (score 1+): tinción de membrana incompleta y débil, apenas perceptible en $> 10\%$ de las células tumorales (figura 2).

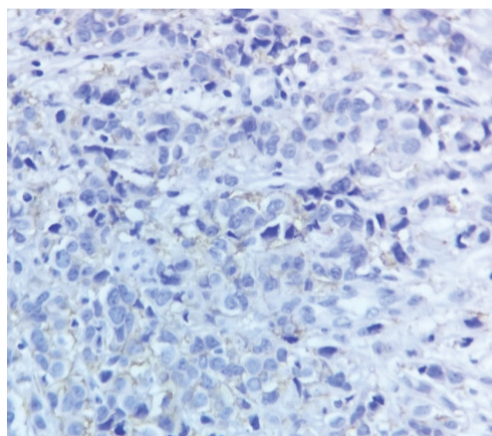
Indeterminado (score 2+): tinción de membrana completa pero débil a moderada en $> 10\%$ de las células tumorales o la tinción de membrana completa e intensa, pero en $\leq 10\%$ de las células tumorales (figura 3).

Figura 1 Interpretación del HER2 con los parámetros de la CAP calificación negativo/0+



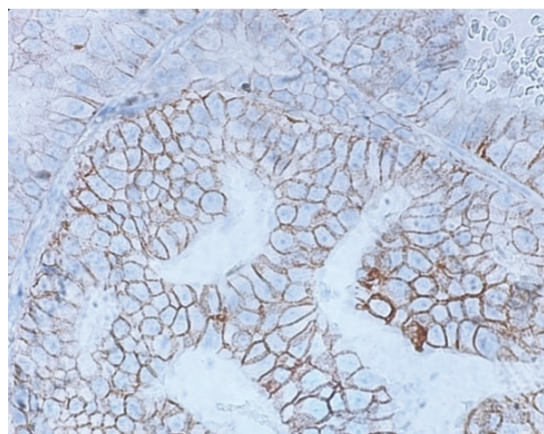
Inmunohistoquímica para HER2 con positividad en la membrana, apenas perceptible y en menos del 10% de las células tumorales

Figura 2 Interpretación del HER2 con los parámetros de la CAP calificación negativo/1+



Inmunohistoquímica para HER2 con positividad de membrana incompleta y débil en más del 10% de las células tumorales

Figura 3 Interpretación del HER2 con los parámetros de la CAP calificación indeterminado/2+



Inmunohistoquímica para HER2 con positividad en membrana completa débil a moderada en más del 10% de las células tumorales

Positivo (score 3+): tinción completa e intensa de la membrana en $> 10\%$ de las células tumorales.

También se analizó la frecuencia, porcentaje y media de HER2-low con la edad, subtipo histológico, grado, calificación de SBR, afectación ganglionar y metástasis.

Nuestros criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con expresión de HER2-low atendidas del 1 de diciembre del 2023 al 31 de diciembre del 2024.

Los criterios de no inclusión fueron pacientes con diagnóstico de HER2 negativo score 0+ o 0; pacientes con diagnóstico de HER2 indeterminado score 2+; pacientes con estudio de FISH previo, y pacientes que contaran con doble estudio HER2 score 1+.

Y por último nuestros criterios de exclusión fueron pacientes que no contaran con laminilla de inmunohistoquímica; pacientes con laminillas en malas condiciones (rotas o sin tejido); pacientes con laminillas de IHQ con controles internos y externos negativos, y pacientes con laminillas sin evidencia franca de tumor en el tejido analizado.

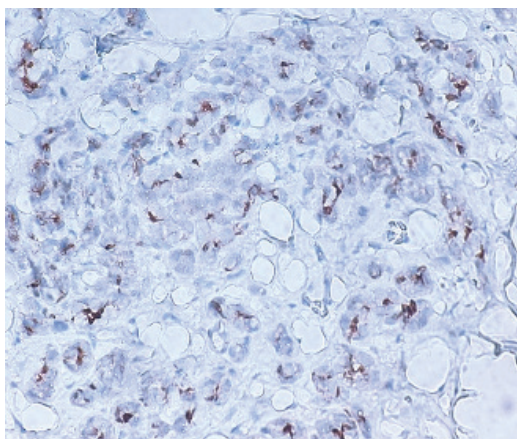
Cálculo de tamaño muestral

Se calculó una muestra estadísticamente representativa que correspondió a 351 casos de nuestro universo de estudios de 523 con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 3%.

Resultados

De los 351 casos analizados, ambos evaluadores coincidieron en 277 casos (78.9%), de los cuales 123 correspondieron a HER2 1+ y 154 a HER2 0. En 74 casos (21.1%) se observó discordancia en la interpretación. El análisis de concordancia mostró un coeficiente kappa de Cohen de 0.575 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0.489-0.661; $p < 0.0001$), lo que indica un grado de acuerdo moderado entre los observadores para la clasificación inmunohistoquímica de HER2 (figura 4).

Figura 4 Inmunotinción para HER2 reclasificados como HER2 0



Fotomicrografía a 40 x en la que se observan cúmulos granulares a nivel del citoplasma, lo cual es un ejemplo de artefacto malinterpretado como positivo

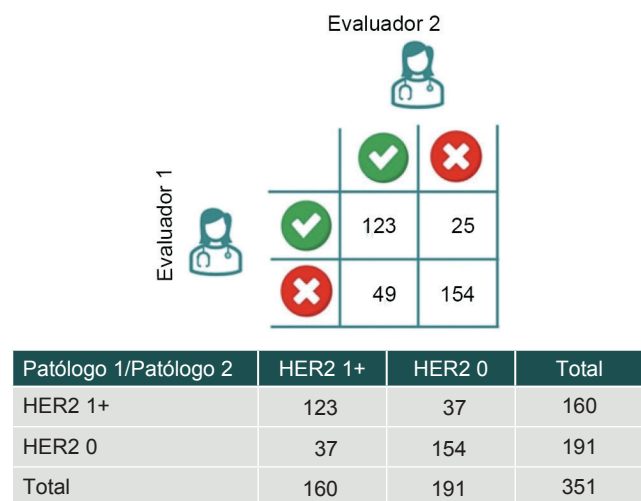
La distribución de la concordancia entre observadores se presenta en la figura 5.

La edad de las pacientes osciló entre 27 y 91 años, con una media de 59.56 años y una desviación estándar (DE) de 12.2. El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasor no especificado de otra manera (NOS), identificado en 248 casos (70.66%), seguido del carcinoma ductal *in situ*, con 30 casos (8.55%), y del carcinoma lobulillar invasor, con 24 casos (6.84%). Entre los subtipos menos frecuentes se encontraron el carcinoma mucinoso, con 17 casos (4.84%); los carcinomas con subtipos poco frecuentes, entre ellos papilar encapsulado, apócrino, tubular y metaplásico, con 15 casos (4.27%); el carcinoma micropapilar, con 12 casos (3.42%); y el carcinoma papilar invasor, con 5 casos (1.42%).

El análisis del grado histológico se realizó únicamente en los 318 carcinomas invasores, ya que 33 casos correspondieron a carcinoma ductal *in situ* y no fueron evaluables para esta variable. En este grupo, el grado histológico predominante fue el grado 2 (moderadamente diferenciado), con 181 casos (56.92%), seguido del grado 1 (bien diferenciado), con 80 casos (25.16%), y del grado 3 (poco diferenciado), con 57 casos (17.92%). De manera similar, la puntuación de SBR más frecuente en carcinomas invasores fue 6, observada en 133 casos (41.82%), mientras que la menos frecuente fue la calificación 3, con 5 casos (1.57%).

En relación con la extensión de la enfermedad, 326 pacientes (92.88%) no presentaron metástasis a distancia, mientras que 25 pacientes (7.12%) sí las presentaron. La

Figura 5 Tabla de contingencia explícita con diagrama



Se muestra a los 2 evaluadores y sus calificaciones: los de paloma son casos concordantes con HER2 1+, los de cruz son casos HER2 0

localización metastásica más frecuente fue la ósea, con 9 casos (2.56%), seguida de pulmón, con 4 casos (1.14%). También se documentaron metástasis combinadas en hígado y pulmón en 3 casos (0.85%), en pulmón y hueso en 2 casos (0.57%), en pulmón, hueso y tiroides un caso (0.28%) y en pulmón, y en hueso y tiroides en un caso (0.28%). Además, se registró un caso (0.28%) en cada una de las siguientes localizaciones: cerebro, peritoneo, hígado y hueso con mediastino.

La expresión de receptores hormonales se observó en 313 casos (89.17%), mientras que la afectación ganglionar axilar se identificó en 107 casos (30.48%). Los hallazgos clínico-patológicos más frecuentes se resumen en el **cuadro I**.

Discusión

Nuestros resultados mostraron una concordancia del 78.91% (277 casos) en la correlación interobservador tanto en casos HER2-low y HER2 score 0, con lo cual corroboramos que las mediciones para HER2 1+ low y HER2 0 son altamente reproducibles; sin embargo, nos toca trabajar en el 21.08% para identificar qué discordancias y errores podemos corregir al momento de la interpretación. En la literatura, Schettini *et al.* evaluaron 100 casos de cáncer de mama con edad media de 59 años al utilizar las directrices descritas en el 2018; reportaron que 35 fueron discordantes, entre los cuales el mayor desacuerdo se documentó entre IHQ 1+ frente a IHQ 0. Además, encontraron una frecuencia de 65.4% en pacientes con receptores hormonales positivos y más afectación ganglionar en comparación de HER2 1+ frente a HER2 0.¹⁴

Cuadro I Descripción de hallazgos más frecuentes clínico-patológicos asociados a diagnóstico de HER2 score 1+

Características	Total de casos (n = 351)	
	Media	RIC
Edad (en años)	59.56	27-91
	n	%
Receptores hormonales positivos	313	89.17
Afectación ganglionar	107	30.48
Sin metástasis a distancia	326	92.88
Metástasis ósea	9	2.56
Tipo histológico: carcinoma ductal invasor (NOS)	248	70.66
Grado histológico 2*	181	59.92
Puntuación SBR 6*	133	41.82

*SBR: calificación de Scarff-Bloom-Richardson

El estudio de Baez *et al.* evaluó 105 biopsias que fueron interpretadas por 16 patólogos. La primera evaluación encontró un acuerdo consistentemente bajo (alfa = 0.56) cuando agruparon las categorías 1+ y 2+. Sin embargo, en solo 5 casos, que correspondían al 4.7%, lograron concordancia en la evaluación de 1+ y 0. Antes de la segunda evaluación se reforzaron los criterios del CAP entre los patólogos y posteriormente se llegó a un acuerdo del 80% en las mismas puntuaciones. A partir de este estudio se describe que hay varias dificultades para distinguir entre IHQ 0 y 1+, incluida la dificultad para discriminar la tinción inespecífica de la tinción membranosa. Además, el término “apenas perceptible” fue considerado altamente subjetivo por la mayoría de los participantes. Otra dificultad involucró la estimación correcta del 10% de las células tumorales, así como las dificultades para distinguir el fondo inespecífico o la tinción citoplasmática de la tinción verdadera de membrana.¹⁵ Esto podría explicar las discrepancias entre IHQ 1+ y las categorías ultrabajas de interpretación como en la **figura 4**.

También es importante hacer hincapié en la fijación del tejido que corresponde a la fase preanalítica, en la que es vital la adecuada conservación. Las piezas deben de ser fijadas con formol neutro tamponado al 10%, esto por un tiempo óptimo de fijación entre 6 horas como mínimo hasta 72 horas como máximo, así como el tiempo de isquemia fría, el cual se considera en la actualidad que no debe de ser > 30 minutos para especímenes de cáncer de mama. Este tiempo es vital y hace referencia al tiempo entre la toma del espécimen y a la colocación de este en formol,¹⁶ ya que se considera que un defecto de fijación es más crítico que la sobrefijación en la evaluación del estudio de HER2, además de que es irreversible. Los resultados de IHQ pueden alterarse por las siguientes situaciones: artefacto de borde, la sobretinción, interpretar positividad citoplasmática y no de membrana (tinción de fondo). Además, se recomienda siempre valorar de manera constante y adecuada los controles dentro de los tejidos sometidos a inmunohistoquímica.¹⁷ Por ejemplo, estudios similares al nuestro también han demostrado que el anticuerpo utilizado en HercepTest es más sensible para identificar casos de HER2 1+ que el anticuerpo utilizado para determinar la elegibilidad para DB-04 (clon 4B5). De ahí la importancia de que en el reporte se documente de manera sistemática la clona que se está utilizando y se tenga en cuenta la evidencia.¹⁸

Además de los factores ya mencionados que pueden complicar la interpretación de los estudios de IHQ para HER2, existe la *heterogeneidad intratumoral*. Esta se define como la presencia de una o más clonas dentro de un mismo tumor con un alto número de copias CEP17. La heterogeneidad intratumoral se puede asociar a cambios después de la quimioterapia neoadyuvante, que a su vez se puede interpretar como una falla en el tratamiento inicial o una

baja respuesta en algunos casos o el cambio en el estado del receptor durante la progresión metastásica. Esto es un fenómeno llamado “conversión del receptor”, el cual sucede hasta en 21.3% de los pacientes. En estos casos se sugiere repetir los biomarcadores para poder predecir, conocer e identificar cuál es la biología del tumor de una manera más individualizada y así poder proporcionarles a las pacientes opciones terapéuticas apegadas a las características biológicas de las células tumorales.¹⁹

El CAP menciona que hasta el 19% de los casos analizados por los laboratorios generan resultados con una concordancia $\leq$ al 70% para la puntuación IHQ HER2 de 0 frente a 1+, con lo cual coincidimos en nuestro estudio. Fernández *et al.* recopilaron 170 casos que se evaluaron por 18 patólogos, los cuales fueron preparaciones escaneadas de un conjunto seleccionado y se observó una concordancia de tan solo el 26% entre 0 y 1+, en comparación con el 58 % entre 2+ y 3+, con lo que concluyeron que el consenso de los patólogos sobre los casos críticos con puntuaciones 0 y 1+ fue insuficiente para definir un criterio estándar.²⁰

Ahora bien, en nuestro estudio se observó que la relación del estado HER2-low con respecto a los receptores de estrógeno y progesterona fueron hasta del 89.17% positivos y de 10.83% negativos, lo que concuerda con una cohorte retrospectiva descrita por Agostinetti *et al.*, quienes catalogaron un perfil molecular en HER2-low con 804 tumores en total, de los cuales el 90% fueron receptores hormonales positivos frente al 9.2% con receptores hormonales negativos, y mencionan que en el primer grupo hubo un mejor intervalo de progresión y enfermedad en comparación con el grupo HER2-low con receptores hormonales negativos.²¹ Por último, en un análisis retrospectivo hecho por Feldman *et al.* con 841 pacientes con cáncer de mama HER2-low tuvieron un 54.6% de prevalencia en grado 2, 78.9% de carcinoma ductal invasivo NOS y 69% sin afectación nodal, lo cual concuerda con lo obtenido en nuestro estudio.²²

Se ha comprobado que el fenotipo HER2-low puede cambiar con el paso del tiempo en un paciente determinado, con casos que se convierten de HER2 0 a HER2 1+ y viceversa entre el tumor primario y las recurrencias posteriores en aproximadamente el 40% de los pacientes. De ahí la importancia de la adecuada identificación y categorización.²³

El uso mediante FISH para valorar la expresión de la proteína HER2 muestra una variación que puede alcanzar el 20%. Esto evaluado en laboratorios de bajo volumen, mientras que en laboratorios centrales es del 10%, pero en la actualidad solo sigue siendo válido para resultados de HER2 2+ o equívocos, en los que esta prueba sigue siendo el estándar de oro. Otra opción prometedora es el uso de inteligencia artificial (IA) para los casos difíciles de diagnosticar ya

sea por IQH o FISH, porque se mejora la precisión y la reproducibilidad intra e interobservador y también podría reducir potencialmente la necesidad de pruebas moleculares.²⁴

El ensayo clínico Destiny-Breast06 está evaluando actualmente el efecto de fármacos dirigidos a HER2, los llamados conjugados anticuerpo-fármaco, en el cáncer de mama con niveles incluso más bajos de expresión de HER2 (IHQ > 0, < 1+), la llamada categoría HER2 *ultralow*. Estos casos con niveles *ultralow* de HER2 se habrían clasificado como IHQ 1+ en un inicio y en la actualidad representan un subgrupo de pacientes con posibilidad a terapia blanco.²⁵

Esto es particularmente importante, ya que uno de los efectos adversos más significativos de esta terapia es la cardiotoxicidad, la cual se ha documentado hasta en 17.9%.²⁶

Con dicho argumento debemos estar preparados para utilizar las nuevas herramientas tecnológicas y dar un diagnóstico preciso en favor del paciente.

Conclusiones

La prueba de HER2 se ha convertido en un componente esencial de la evaluación clínica de todas las pacientes con cáncer de mama y la precisión de los resultados es crucial para identificar a quiénes se puede beneficiar de la terapia dirigida.

El nivel de discordancia de nuestro estudio concuerda con la literatura, ya que se ha descrito que existe de un 20 a un 70% según el laboratorio. Nosotros obtuvimos una discordancia entre los patólogos de la unidad del 21.08%, lo cual coincide con lo reportado en la literatura y está dentro del rango. Sin embargo, se menciona que la concordancia puede estar directamente relacionada con el volumen de casos observados al año por patólogo, así como la clona para HER2; por ejemplo, se menciona que un patólogo debe ver al año al menos 100 casos para considerarse experto en la identificación adecuada del HER2.

Con lo mencionado previamente, podemos concluir que la evaluación en IHQ para HER2 score 1+ *low*, y en un futuro no lejano el *ultralow*, representa un reto al momento de la interpretación. En nuestro estudio podemos mencionar que los mayores desafíos fueron al momento de evaluar casos con membrana débil o apenas perceptible en un porcentaje < 10% de las células tumorales, ya que la tinción puede ser multifocal en la laminilla y se debe hacer un promedio, lo cual se puede prestar a una interpretación subjetiva. De igual forma la expresión en grumos o tinción de fondo que observamos en 74 casos reevaluados, nos llevó a reclasificarlos como HER2 0, ya que el CAP es muy claro al mencio-

nar que la tinción, aunque sea débil o apenas perceptible, siempre debe de ser en la membrana citoplasmática en un porcentaje > 10% de las células tumorales.

Con esto debemos resaltar que la puntuación emitida en los casos que evaluamos fue clasificada con base en las directrices CAP 2018 y 2025, que mencionan que aún no se ha aprobado como tal poner en el reporte el término HER2 1+ *low* o *ultralow*; sin embargo, debido a los estudios ya descritos previamente y que han sido un parteaguas en la valoración de estos grupos, se estableció que la recomendación es poner una nota aclaratoria y hacer una descripción del porcentaje, sitio de tinción e intensidad. Por ejemplo: HER2 (HercepTest) 1+ (débil en la membrana > 10%).

Nuestra población de estudio se centró en mujeres latinoamericanas con una edad media para el diagnóstico de 59.56 años con cáncer de glándula mamaria, subtipo histológico de carcinoma ductal infiltrante NOS, grado histológico 2 (intermedio), SBR de 6, las cuales mostraron una expresión para receptores hormonales en un 90% sin afectación a ganglios axilares ni metástasis. Con esto podemos concluir que se trata de un grupo de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, en las que la terapia dirigida puede ser una opción terapéutica de segunda línea. De ahí la importancia de la adecuada interpretación del HER2 y de la adecuada fijación y procesamiento de los tejidos, que siguen siendo vitales para la realización de estudios complementarios.

Las terapias de conjugados anticuerpo-fármaco tienen un diseño que permite la focalización selectiva de células

cancerosas que expresan HER2 en la superficie celular, lo que provocará una internalización del fármaco y la posterior liberación de la carga citotóxica, que inducirá a la muerte de las células tumorales.²⁷

Debido a que los nuevos agentes anti-HER2 pueden mejorar el pronóstico de las pacientes que muestren expresión de HER2 1+ actualmente excluidas de la terapia dirigida, es importante una validación para la clasificación de HER2-low e incluso *ultralow*. Es por eso que reconocer al HER2-low se subraya como estrategia de diagnóstico que merece su propia identidad.²⁸

En conclusión, nuestra aportación se centra en que se necesitan capacitaciones más constantes para la evaluación de IHQ con definiciones claras y reproducibles, a fin de poder detectar los niveles de expresión bajos y ultrabajos, ya que esto podría llevar a una selección subóptima de pacientes elegibles para los agentes dirigidos a HER2. Asimismo, está la necesidad de nuevas tecnologías como la IA para hacer un conteo más preciso y en dado caso de no poder acceder a esto sugerimos hacer un análisis interobservador con las directrices que marca el CAP y, de ser necesario, realizar un consenso por al menos 2 patólogos para la valoración adecuada del mismo.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Haddad GE, Diab E, Hajjar M, et al. Insights into the emerging entity of HER2-low breast cancer. *Int J Breast Cancer*. 2024; 2024:2853007. doi: 10.1155/2024/2853007
2. Dieci MV, Miglietta F. HER2: a never-ending story. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1051-2. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00349-1
3. Atallah NM, Toss MS, Green AR, et al. Refining the definition of HER2-low class in invasive breast cancer. *Histopathology*. 2022;81(6):770-85. doi: 10.1111/his.14780
4. Crespo J, Sun H, Wu J, et al. Rate of reclassification of HER2-equivocal breast cancer cases to HER2-negative per the 2018 ASCO/CAP guidelines and response to anti-HER2 therapy. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241775. doi: 10.1371/journal.pone.0241775
5. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. 2021; 72:123-35. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.02.016
6. Perron M, Wen HY, Hanna MG, et al. HER2 immunohistochemistry in invasive micropapillary breast carcinoma: complete assessment of an incomplete pattern. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(8):979-87. doi: 10.5858/arpa.2020-0288-OA
7. Allison KH, Krishnamurti U. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. Northfield (IL): College of American Pathologists; 2025 Mar. Version 1.6.0.0. Disponible en: https://documents.cap.org/documents/New-Cancer-Protocols-March-2025/Breast.Bmk_1.6.0.0.REL.CAPCP.pdf
8. Rüschoff J, Friedrich M, Nagelmeier I, et al. Comparison of HercepTest™ mAb pharmDx (Dako Omnis, GE001) with Ventana PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) in breast cancer: correlation with HER2 amplification and HER2 low status. *Virchows Arch*. 2022;481(5):685-94. doi: 10.1007/s00428-022-03378-5
9. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387:9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690
10. Schnitt SJ, Tarantino P, Collins LC. The American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Update for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(9): 991-2. doi: 10.5858/arpa.2023-0187-ED
11. Shirman Y, Lubovsky S, Shai A. HER2-low breast cancer: current landscape and future prospects. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023;15:605-16. doi: 10.2147/BCTT.S366122
12. Buza N, Euscher ED, Matias-Guiu X, et al. Reproducibility

- of scoring criteria for HER2 immunohistochemistry in endometrial serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2021;34(6):1194-202. doi: 10.1038/s41379-021-00746-5
13. Tarantino P, Viale G, Hu X, et al. ESMO expert consensus statements on the definition, diagnosis and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(8):645-59. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.008
 14. 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;7(1):1. doi: 10.1038/s41523-020-00208-2
 15. Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Nawawi D, et al. Interobserver Variation in the Assessment of Immunohistochemistry Expression Levels in HER2-Negative Breast Cancer: Can We Improve the Identification of Low Levels of HER2 Expression by Adjusting the Criteria? An International Interobserver Study. *Mod Pathol*. 2023;36(1):100009. doi: 10.1016/j.modpat.2022.100009
 16. Cárdenas Sánchez J, Bargalló Rocha JE, Cervantes Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Décima revisión. Colima (México): Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario; 2023.
 17. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, 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. doi: 10.1200/JCO.22.02864
 18. Zhang G, Ren C, Li C, et al. Distinct clinical and somatic mutational features of breast tumors with high-, low-, or non-expressing human epidermal growth factor receptor 2 status. *BMC Med*. 2022;20:142. doi: 10.1186/s12916-022-02346-9
 19. Ahn S, Woo JW, Lee K, et al. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *J Pathol Transl Med*. 2020;54(1):34-44. doi: 10.4132/jptm.2019.11.03
 20. Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, et al. Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue. *JAMA Oncol*. 2022;8(4):1-4. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.7239
 21. Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2824. doi: 10.3390/cancers13112824
 22. Feldman D, Sinberger LA, Salmon-Divon M, et al. Impact of the OncotypeDX score and HER2 RNA PCR levels on HER2-low IHC levels in primary and metastasized tumors. *BMC Cancer*. 2023;23(1):1031. doi: 10.1186/s12885-023-11530-w
 23. Tarantino P, Jin Q, Tayob N, et al. Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2022;8(8):1177-1183. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2286
 24. 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;22(8):1151-61. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6
 25. Bardia A, Hu X, Dent R, et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(22):2110-22. doi: 10.1056/NEJMoa2407086
 26. Zhang L, Wang Y, Meng W, et al. Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer. *Sci Rep*. 2022;12(1):14312. doi: 10.1038/s41598-022-18342-1
 27. Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, 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
 28. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, et al. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front Mol Biosci*. 2022;9:834651. doi: 10.3389/fmolb.2022.834651