

Posibilidades terapéuticas para el cáncer de mama avanzado HER2-*low*

Alfonso López de Sá Lorenzo

Unidad de Mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

El cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea y con diversas manifestaciones clínicas. Para su mejor comprensión y manejo, en la práctica clínica habitual se reconocen tres categorías fundamentales de cáncer de mama: luminal, HER2 positivo y triple negativo, en función de la expresión o no de receptores hormonales y de HER2.

En torno al 15 % de los cánceres de mama son HER2 positivos, es decir, presentan amplificación del gen *ERBB2*. Esta característica les dota de un comportamiento más agresivo y de un peor pronóstico en ausencia de un tratamiento específico. Las terapias dirigidas contra HER2 han cambiado la historia natural de esta enfermedad.

En los últimos años ha cobrado interés el estudio de una entidad caracterizada por algún grado de expresión de HER2 sin amplificación génica: es la categoría llamada HER2-*low*, definida actualmente por una inmunohistoquímica para HER2 de 1+ o 2+ con hibridación *in situ* negativa. Los tumores HER2-*low* se benefician de tratamiento dirigido a *HER2* con el nuevo anticuerpo conjugado a fármaco, trastuzumab-deruxtecán, lo que cambia el paradigma del abordaje terapéutico de los tumores de mama en función del estatus de HER2.

Palabras clave:

Cáncer de mama. HER2-*low*. Trastuzumab-deruxtecán. Anticuerpo conjugado a fármaco.

Abstract

Breast cancer is a heterogenous disease with different clinical manifestations. In order to achieve a better comprehension and optimize its management, three clinical subtypes of breast cancer are commonly recognized: luminal-like, HER2-positive and triple negative, depending on whether they express hormone receptor and HER2 protein or not.

Approximately 15 % of all breast cancers are HER2-positive, that is, they have *ERBB2* amplification that confers HER2 overexpression. These tumors have a more aggressive behavior with poor prognosis if not properly treated. Anti-HER2 therapies have dramatically changed the outcomes of this disease.

In the last few years years, the study of an entity characterized by some degree of HER2 expression without gene amplification has gained interest: HER2-*low* category, currently defined by immunohistochemistry for HER2 of 1+ or 2+ with negative *in situ* hybridization. HER2-*low* tumors benefit from HER2-targeted therapy with the new antibody-drug conjugate, trastuzumab-deruxtecán, changing the paradigm of the therapeutic approach to breast tumors based on HER2 status.

Keywords:

Breast cancer. HER2-*low*. Trastuzumab-deruxtecán. Antibody-drug conjugate.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

López de Sá Lorenzo A. Posibilidades terapéuticas para el cáncer de mama avanzado HER2-*low*.
Rev Cáncer 2023;37(1):47-55

DOI: 10.20960/revcancer.00019

Correspondencia:

Alfonso López de Sá Lorenzo. Unidad de Mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. C/ Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: alfonsolopezdesa@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuentemente diagnosticada en España, además de la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, según la Sociedad Española de Oncología Médica (1).

Sin embargo, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y presenta distintos patrones de expresión génica que le confieren rasgos diferenciales en cuanto a su comportamiento biológico. En este sentido, en el año 2002 Charles Perou y su equipo definieron cinco subtipos fundamentales de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 enriquecido, basal *like* y normal *like*. Cada uno de estos subtipos, como se ha mencionado, se caracteriza por la expresión particular de distintos genes, fundamentalmente ligados al receptor de estrógenos, la proliferación celular o la proteína transmembrana HER2 (2).

En la práctica clínica disponemos de subrogados inmunohistoquímicos de fácil determinación asistencial. En este sentido, ante el diagnóstico histológico de un carcinoma de mama, se debe estudiar la expresión del receptor de estrógenos, del receptor de progesterona y de la proteína transmembrana HER2. La expresión de estos marcadores tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas (3).

De este modo, la enfermedad con receptores hormonales (RH) positivos y HER2 negativo presentará un curso clínico menos agresivo, por lo que es posible la desescalada del tratamiento quimioterápico tanto en el escenario de enfermedad localizada como en el de la enfermedad avanzada (4,5).

La enfermedad con RH-/HER2-, o triple negativa (CMTN), se da con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, con mutaciones patogénicas en *BRCA*, y presenta un curso clínico más agresivo, con mayores tasas de enfermedad visceral y una esperanza de vida más limitada que los demás subgrupos (6). Para su tratamiento se emplea fundamentalmente quimioterapia citotóxica convencional; si bien, en los últimos años se ha incorporado al arsenal terapéutico la inmunoterapia, los inhibidores de la PARP y anticuerpos conjugados a fármaco de nueva generación (7).

La sobreexpresión de la proteína HER2 secundaria a la amplificación del gen *ERBB2* es un importante biomarcador pronóstico y predictivo en cáncer de mama. Este tipo de tumores, en ausencia de terapia específica, se comportan de manera agresiva, con una rápida progresión, recaídas precoces viscerales y cerebrales, y una esperanza de vida reducida. Sin embargo, el desarrollo de terapias eficaces dirigidas contra esta proteína cambió radicalmente la perspectiva de las pacientes con carcinoma de mama con sobreexpresión de HER2, tanto en el escenario de enfermedad localizada como avanzada (8).

CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

Según las guías más recientes de la American Society of Clinical Oncology y el College of American Pathologists (ASCO/CAP 2018), la determinación de la expresión de HER2 debe basarse en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) o de hibridación *in situ* (ISH).

Si mediante el empleo de una técnica IHQ validada se observa una tinción para HER2 completa e intensa en más del 10 % de las células tumorales, hablamos de IHQ 3+ y se considera que el tumor presenta sobreexpresión de HER2. En caso de que dicha tinción esté presente en más del 10 % de las células tumorales, pero no sea intensa, hablamos de IHQ 1+ (tinción leve) o 2+ (tinción moderada). En los tumores con IHQ 2+ deberá realizarse una técnica IHS para definir la positividad o negatividad de HER2, con arreglo a lo mostrado en las figuras 1 y 2 (9).

Estos tumores se benefician de terapias dirigidas contra HER2, bien en forma de anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina cinasa o anticuerpos conjugados a fármacos. Estos medicamentos, bien en monoterapia o en combinación con quimioterapia se han convertido en el pilar fundamental del tratamiento de la enfermedad HER2+, con un impacto positivo en el escenario (neo)adyuvante y en el metastásico, de manera que el bloqueo anti-HER2 forma parte de la terapia en todas las sucesivas líneas de la enfermedad (10).

Sin embargo, aunque se han realizado diversos estudios de terapia anti-HER2 en tumores con IHQ 1+ o 2+, hasta fechas recientes todos habían resultado negativos, como se desarrollará más adelante. Es decir, la terapia anti-HER2 no reportaba beneficio oncológico en pacientes sin una clara sobreexpresión de HER2. Por este motivo, estos tumores se han manejado tradicionalmente en función de la expresión o no de receptores hormonales, como se ha referido previamente.

DEFINICIÓN DE CÁNCER DE MAMA HER2-LOW. ¿SUBTIPO INDEPENDIENTE?

Aquellos tumores IHQ 1+ o IHQ 2+/ISH-negativo se consideran HER2 negativos, es decir, sin amplificación del gen *ERBB2* o sobreexpresión de la proteína HER2. No obstante, esta leve-moderada tinción de membrana, si bien no amerita para considerar al tumor HER2 positivo, demuestra cierto grado de expresión de la proteína estudiada. Es este grupo de tumores de mama el considerado cáncer de mama HER2-low (CM HER2-low) (11) (Fig. 3).

El CM HER2-low constituye aproximadamente el 45-55 % del total de los carcinomas de mama, si bien estas estimaciones se basan en estudios heterogéneos que emplearon distintos criterios para la definición de dicha entidad.

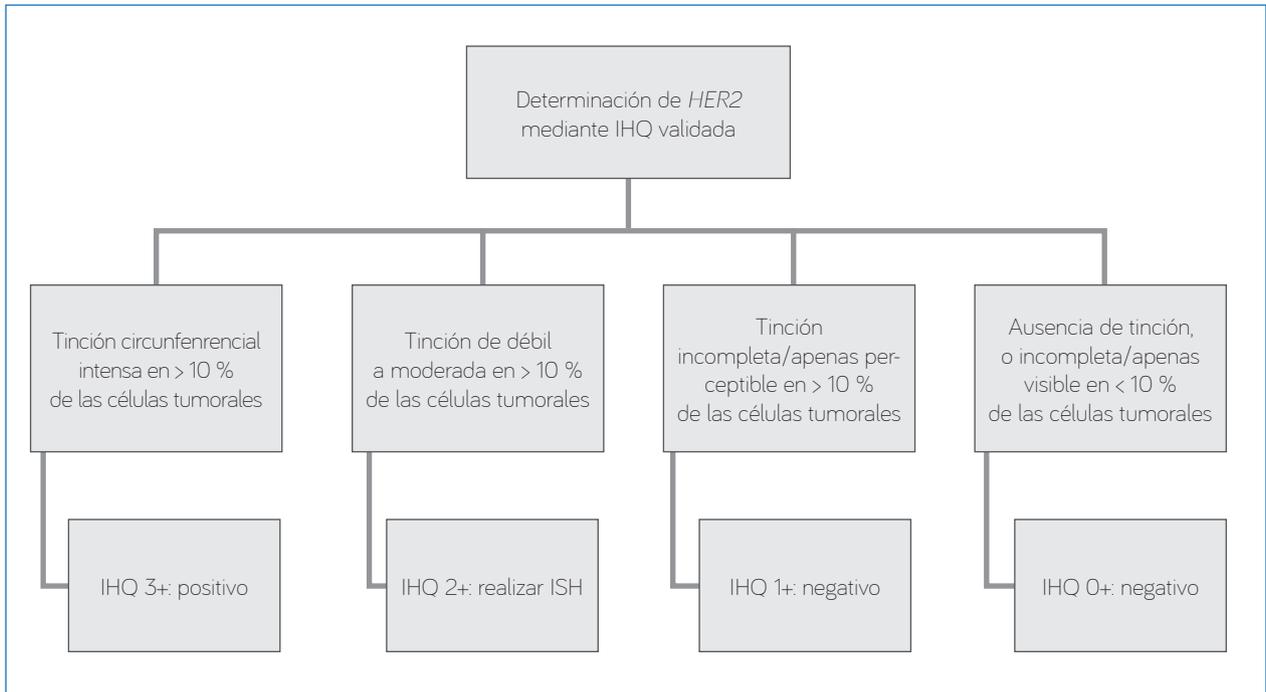


Fig. 1. Diagnóstico del cáncer de mama HER2 positivo por IHQ de acuerdo con las guías ASCO/CAP 2018.

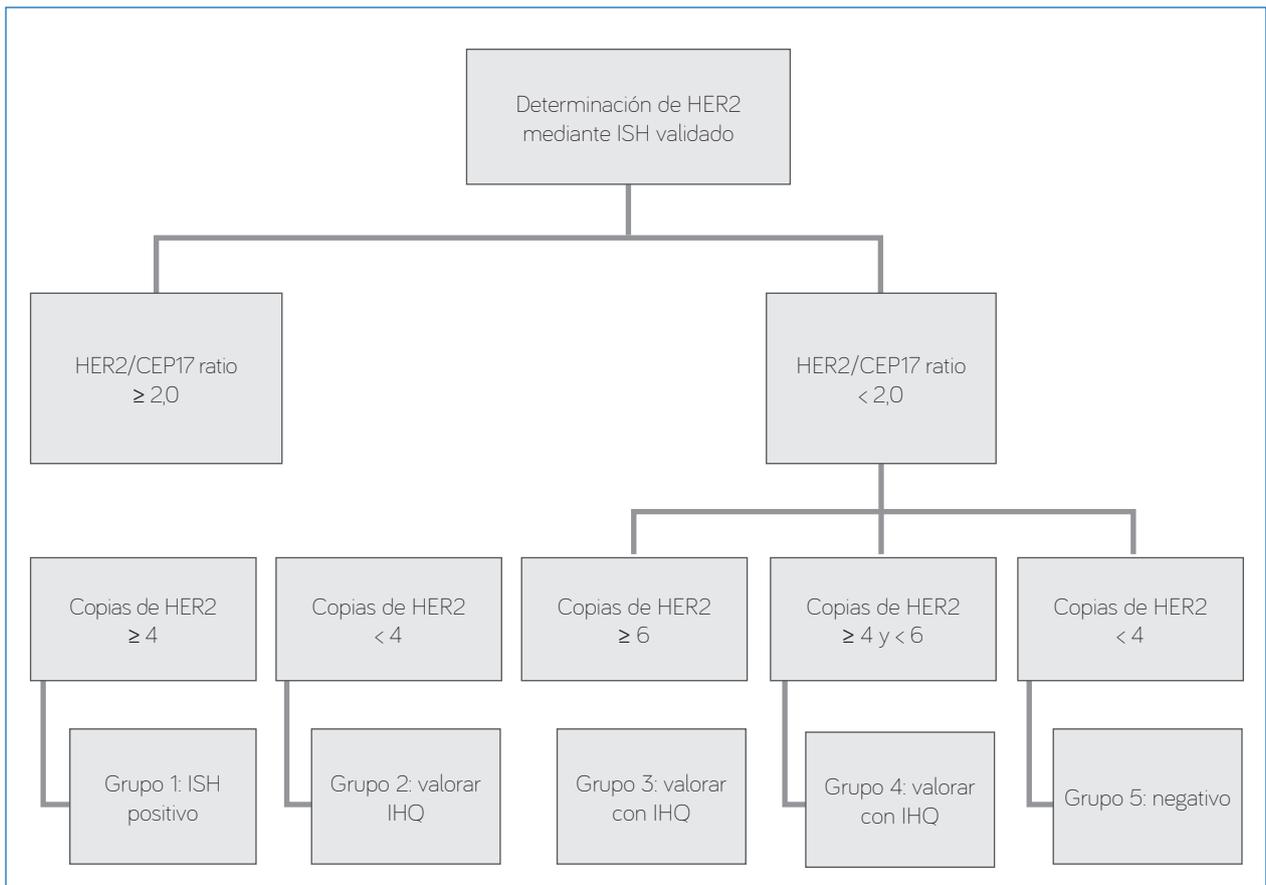


Fig. 2. Diagnóstico del cáncer de mama HER2 positivo por ISH de acuerdo con las guías ASCO/CAP 2018.

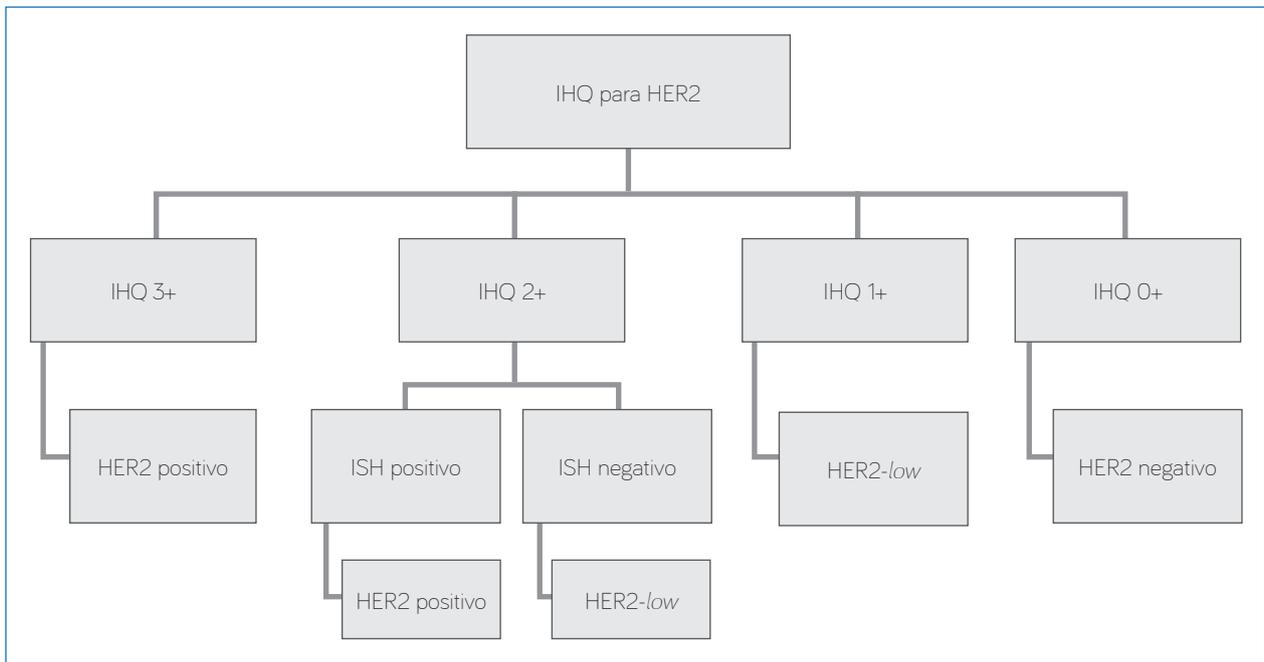


Fig. 3. Propuesta de diagnóstico del cáncer de mama HER2-low (11).

Es más frecuente en el cáncer de mama RH+ (43,5-67,6 %) que en el CMTN (15,7-53,6 %) (12,13).

HER2-low y subtipos intrínsecos

El estudio del CM HER2-low está en plena ebullición dados los recientes avances en su tratamiento, que se expondrán con mayor detalle más adelante en este artículo. En la actualidad, sobre la base del conocimiento disponible sobre estos tumores, sabemos que presentan una importante heterogeneidad biológica, en relación con el subtipo intrínseco en el que se encuadran. La mayoría de los estudios disponibles muestran que la mayor parte de los tumores HER2-low son luminales y el subtipo luminal A es el más frecuente, con entre el 29,3 y el 65,5 % de los casos, según las series; le sigue el luminal B con entre el 22,8 y el 50,5 % de los casos. El subtipo basal *like*, que se corresponde fundamentalmente con el CMTN, presenta un 4,6-7,7 % de tumores HER2-low. Por último, el subtipo molecular HER2-enriquecido solo aparece en el 1,1-4,1 % de estos tumores. Por tanto, lo habitual es que el CM HER2-low se dé en tumores con RH+ y bajo índice de proliferación Ki67, con menor tasa de respuesta a la quimioterapia. De hecho, las tasas de respuesta completa patológica a la quimioterapia neoadyuvante en estos tumores oscilan entre apenas un 9,8 y un 36,3 % (14-16).

Sabemos que el cáncer de mama HER2+ constituye un subtipo de cáncer de mama claramente diferenciado en cuanto a su comportamiento biológico, tanto en lo referente a su presentación clínica, pronóstico o respuesta al tra-

tamiento sistémico. Sin embargo, resulta dudoso que los tumores HER2-low constituyan un subtipo intrínsecamente diferenciado de cáncer de mama, y que la existencia de cierta expresión de HER2 (HER2 1+ o 2+/ISH-negativo) confiera a estos tumores un pronóstico distinto a los tumores con mínima expresión, con una puntuación IHO de 0+. Por ejemplo, un estudio con más de 5000 pacientes mostró que las diferencias pronósticas encontradas entre los tumores HER2-low y los HER2-0 se relacionaron con la distinta frecuencia de expresión de receptores hormonales; una vez ajustado el análisis según dicha expresión, no existían diferencias pronósticas entre ambos grupos (17). Sin embargo, otro estudio realizado con más de 2000 pacientes procedentes de cuatro estudios prospectivos de quimioterapia neoadyuvante concluyó que los tumores HER2-low sí constituyen un subtipo clínicamente diferenciado de los tumores HER2-0. Los autores observaron una menor tasa de respuesta completa patológica en los tumores HER2-low en el grupo de RH+, aunque no en el grupo de RH-. Las pacientes con tumores HER2-low tuvieron un pronóstico más favorable que las pacientes con tumores HER2-0, fundamentalmente en pacientes con CMTN, pues estas diferencias en términos de supervivencia no se objetivaron en pacientes con tumores RH+ (18).

En el sentido de los dos grandes estudios anteriores, algunos trabajos adicionales han apoyado la idea de que los tumores HER2-low presentan un pronóstico más favorable que los tumores HER2-0, mientras que otros tantos han concluido lo contrario (19-22).

Por tanto, actualmente resulta difícil extraer conclusiones definitivas acerca de las diferencias pronósticas entre estas categorías. Cabe destacar la presencia de múltiples factores adicionales presentes en las poblaciones de los diferentes estudios, como la expresión de receptores hormonales, el estadio o el tratamiento recibido. Además, dado que los análisis se realizan de manera retrospectiva sobre estudios de diversos diseños, objetivos o seguimientos, los resultados deben tomarse con cautela.

HER2-low: un biomarcador dinámico

Asimismo, existen datos que muestran que el estatus de HER2-low no permanece estático en el tiempo de evolución de la enfermedad.

Por ejemplo, Tarantino y cols. estudiaron las muestras de 232 pacientes con cáncer de mama HER2-. Clasificaron a las pacientes con arreglo a la expresión de HER2 en la pieza histológica al diagnóstico según fueran HER2-low o HER2-0. A continuación, analizaron las muestras a la recaída de la enfermedad y evaluaron nuevamente el estatus de este biomarcador. Posteriormente, se realizaron análisis del devenir oncológico de las pacientes en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Los autores observaron una importante discordancia en el estatus HER2-low entre el tumor primario y la enfermedad metastásica: el 44 % de los tumores primarios con HER2-0 se convirtieron en tumores con algún grado de expresión de HER2, y el 22 % de los tumores HER2-low al diagnóstico se volvieron HER-0 a la recaída. Estos resultados fueron similares en población RH+ y RH-. Los resultados de supervivencia fueron similares en pacientes con tumores HER2-low y HER2-0 (23).

Existe también evidencia de que la exposición a la quimioterapia neoadyuvante provoca un cambio en la expresión de HER2 en el tejido tumoral. Por ejemplo, en un reciente trabajo de Miglietta y cols. se comparó el estatus de HER2 en tumores clasificados como HER2-negativos en 446 pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante. Estos tumores se subclasificaron en HER2-low y HER2-0. Tras el tratamiento, se observó una tasa de discordancia del 26,4 % en la expresión inmunohistoquímica, fundamentalmente a expensas de HER2. Específicamente, se observó que en el 14,8 % de los tumores eran HER2-low que pasaron a ser HER2-0 tras el tratamiento, frente a un 8,9 % de tumores que realizaron el trayecto de conversión en sentido contrario (24).

Estos datos muestran nuevamente inestabilidad en el estatus de expresión de HER2, en este caso en relación con la exposición a terapia antineoplásica.

Características moleculares del cáncer de mama HER2-low

HER2 es una proteína transmembrana que se expresa en mayor o menor medida en todas las células mamarias, sanas o neoplásicas, de manera continua. En concreto, una célula epitelial normal del tejido mamario expresará unas 20 000 copias de HER2, frente a las 2 300 000 de una célula tumoral IHQ 3+ (25). En ese sentido, las categorías IHQ de HER2 constituyen un constructo semicuantitativo para agrupar un espectro continuo de expresión de HER2 en la célula tumoral.

Como puede observarse, existe una gran diferencia de expresión de HER2 entre las células sanas y aquellas con amplificación del gen *ERBB2*, que son las que presentan una auténtica sobreexpresión proteica. El porqué de este espectro de expresión en ausencia de la alteración genómica causante de un aumento marcado de la expresión es motivo de estudio en la actualidad (26).

Uno de los factores que se especula que puede explicar el fenómeno es la activación de la expresión de HER2 mediada por la ruta de señalización ligada al receptor de estrógenos. Esto puede explicar también los cambios de expresión mediados por la exposición a la terapia endocrina (9,27,28). Además, la quimioterapia y la radioterapia parecen activar la vía de NF-κB, ligada también a la expresión de HER2. El CM HER2-low presenta un mayor grado de expresión de ARNm ligado al gen *ERBB2*, así como mayor prevalencia de mutaciones en *PIK3CA* y de amplificaciones de *FGFR1*. Sin embargo, se observa menor prevalencia de mutaciones en *TP53*, si bien estas siguen siendo frecuentes (29).

Las relaciones moleculares entre las rutas intracelulares ligadas al receptor estrogénico y a HER2 pueden explicar también parcialmente la aparición de resistencias al tratamiento observadas en los tumores luminales y HER2. Estos hallazgos serían coherentes con el hecho de que los tumores HER2-low son fundamentalmente RH+ y que esta entidad es más frecuente en tumores RH+ (12).

Los datos previamente expuestos referentes a los cambios dinámicos de la expresión de HER2 en distintos estadios de la enfermedad y tras la exposición a diversos tratamientos apoyan la idea de que los cambios moleculares inducidos por las terapias conllevan un cambio en la expresión de HER2.

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA HER2-LOW: ANATOMÍA PATOLÓGICA Y NUEVAS TÉCNICAS MOLECULARES

Como se ha comentado previamente, las terapias dirigidas contra HER2 no han demostrado hasta fechas recientes eficacia en cáncer de mama más allá de los tumores con amplificación y sobreexpresión de HER2. Por este motivo,

las guías clínicas ASCO/CAP y los esfuerzos diagnósticos en la práctica diaria se han centrado en reconocer adecuadamente a estas pacientes para poder ofrecerles una terapia dirigida eficaz. Sin embargo, en el recientemente publicado ensayo clínico DESTINY-Breast04, que se analizará en detalle más adelante, las pacientes obtenían un beneficio similar del tratamiento con trastuzumab-deruxtecán (T-DXd), independientemente de la IHQ 1+ o 2+ para HER2, de manera que las pacientes IHQ 1+ presentaron una SLP de 10,3 meses frente a los 10,1 meses de las pacientes IHQ 2+/ISH-negativo (30).

Es más, disponemos de evidencia de que incluso el nivel de expresión de HER2 presente en pacientes con IHQ 0+ puede ser suficiente para presentar respuesta al tratamiento con T-DXd: en el estudio DAISY las pacientes tratadas con T-DXd presentaron una tasa de respuesta similar en pacientes IHQ 0+ y en HER2-*low* (31).

Hay estudios en marcha en el campo de la terapia anti-HER2 que incluyen pacientes con HER2-*low* y *ultralow*, tradicionalmente consideradas HER2 negativo con IHQ 0+, como el DESTINY-Breast06 (NCT04494425), que incluye pacientes diagnosticadas de un carcinoma de mama metastásico RH+/HER2 negativo en progresión a terapia hormonal previa.

Inmunohistoquímica e hibridación *in situ*

En el estudio DESTINY-Breast04, que recientemente ha evaluado la eficacia de T-DXd en pacientes con CM HER2-*low*, las definiciones relativas a la positividad de HER2 se basaron en las guías ASCO/CAP más recientes. El método IHQ validado para la determinación correspondiente fue el VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) IVO Assay system. No obstante, esta técnica IHQ es semicuantitativa y está preparada para diferenciar claramente los tumores HER2 positivos (más de dos millones de proteínas HER2 por cada célula) de los HER2 negativos (entre 20 000 y 500 000 proteínas por célula). Sin embargo, el espectro de expresión de HER2, como se puede ver, resulta amplio y no adecuadamente discriminado por esta técnica, de manera que el límite preciso de eficacia de los medicamentos probados en población HER2-*low* puede ser difícil de establecer.

Por otro lado, la interpretación de la positividad mediante técnicas IHQ presenta una importante variabilidad tanto intraobservador como interobservador, fundamentalmente en tumores HER2-*low* (32).

Nuevas técnicas de diagnóstico de expresión de HER2

Debido a lo expuesto previamente, resulta una necesidad de primera magnitud el desarrollo de métodos más preci-

sos y reproducibles de estimación de la expresión de HER2 en tejido tumoral. En este sentido, existen propuestas de emplear niveles de RNAm de HER2 o espectrometría de masas para ayudar a una determinación más precisa, o el uso de inteligencia artificial para mejorar la reproducibilidad de las lecturas de las tinciones inmunohistoquímicas (33-36).

SITUACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA HER2-LOW

Como se ha venido explicando a lo largo del artículo, las terapias anti-HER2 que se han demostrado eficaces en el manejo de las pacientes con CM HER2 positivo han tenido resultados negativos en las pacientes con CM HER2-*low*. La irrupción del anticuerpo conjugado a fármaco T-DXd que ha demostrado eficacia en el tratamiento de este grupo de pacientes ha cambiado su perspectiva terapéutica.

Eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-HER2 en CM HER2-*low*

La evidencia relativa al uso de trastuzumab en pacientes con CM HER2-*low* ha sido desfavorable, pues en importantes estudios de fase III no ha podido demostrarse su actividad y beneficio en estas pacientes.

El ensayo clínico NSABP B47/NRG fue un ensayo clínico de fase III aleatorizado en el que pacientes con CM HER2-*low* de alto riesgo sometidas a un tratamiento quirúrgico con intención curativa se aleatorizaron a recibir quimioterapia adyuvante (docetaxel con ciclofosfamida o doxorubicina con ciclofosfamida seguidos de paclitaxel semanal) con o sin trastuzumab adyuvante durante un año. El objetivo primario fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (37). Previo al diseño de este estudio, se disponía de evidencia retrospectiva que hacía presagiar un desenlace más favorable del que finalmente se obtuvo. El análisis retrospectivo de los estudios NSABP B-31 y NCCTG 9831, que evaluaban el uso de trastuzumab adyuvante, parecía indicar que las pacientes cuyos tumores eran incorrectamente catalogados como HER2 positivos localmente, pero finalmente considerados HER2-*low* en la revisión centralizada, se beneficiaban también de la terapia con trastuzumab (38,39). Sin embargo, los resultados del NSABP B47/NRG fueron negativos: con un seguimiento mediano de 46 meses se publicaron los resultados del objetivo primario del estudio, que mostró unos resultados prácticamente idénticos en términos de supervivencia libre de enfermedad invasiva en el grupo experimental y en el grupo control (89,8 % para la combinación frente al 89,2 % de la quimioterapia sola). Los resultados fueron coherentemente similares, independientemente del estatus del receptor estrogénico, la afectación ganglionar o la positividad IHQ 1+ o 2+/ISH-negativo.

En cuanto a pertuzumab, disponemos de un ensayo clínico de fase II en el que 79 pacientes con carcinoma de mama metastásico HER2 negativo recibieron pertuzumab en monoterapia; este medicamento mostró escasa actividad independientemente del grado de expresión de HER2 (40).

Eficacia de trastuzumab-emtansina (T-DM1) en CM HER2-low

T-DM1 es un anticuerpo conjugado a un fármaco eficaz en cáncer de mama HER2 positivo. En concreto, este medicamento está formado por un anticuerpo contra HER2, trastuzumab, y un quimioterápico antimicrotúbulo, emtansina. Ambos componentes están unidos por un enlace sintético. T-DM1 ha mostrado ser un agente útil en el escenario localizado y metastásico en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. En concreto, tiene indicación en adyuvancia en caso de enfermedad residual tras exposición a terapia anti-HER2 en neoadyuvancia, y hasta hace escasos meses era el fármaco de elección en segunda línea de la enfermedad metastásica tras una primera línea basada en taxano y trastuzumab (41-43).

Su uso en pacientes con CM HER2-low se valoró en dos ensayos clínicos de fase II en enfermedad HER2 positiva. En sendos análisis exploratorios, T-DM1 mostró una muy limitada tasa de respuestas y SLP en pacientes catalogadas como HER2 negativas (44,45).

Eficacia de trastuzumab-deruxtecán en CM HER2-low

Trastuzumab-deruxtecán es un anticuerpo conjugado a un fármaco. En concreto, este medicamento está compuesto por la unión de trastuzumab a un agente antitopoisomerasa I muy potente, el deruxtecán. Deruxtecán es un derivado del exatecán, un análogo de irinotecán, quimioterápico derivado de la camptotecina de uso común en tumores digestivos fundamentalmente. Deruxtecán presenta una capacidad de inhibición de la topoisomerasa I mayor que irinotecán o govitecán, lo cual en sí mismo lo convertía en un agente de interés para el desarrollo como terapia anti-neoplásica (46).

El enlace del anticuerpo trastuzumab a deruxtecán resulta interesante en sí mismo desde el punto de vista farmacológico y clínico. La unión del anticuerpo a la carga citotóxica se realiza mediante un enlace escindible a un residuo de cisteína de trastuzumab con dos ventajas fundamentales. Por un lado, permite una alta ratio de carga:anticuerpo, en concreto de 8:1, sensiblemente superior a la de T-DM1, de 3,5:1. Además, el enlace resulta escindible de manera selectiva por los lisosomas intracelulares una vez interiorizado el anticuerpo, de manera que se evita toxicidad no deseada fuera del tej-

do diana. Finalmente, las características químicas de deruxtecán favorecen su salida del interior celular y presenta actividad citotóxica contra las células circundantes, independientemente de su expresión o no del HER2 que favorece la interiorización del medicamento inicialmente. De este modo, se produce un efecto antineoplásico que va más allá del receptor que se ha tomado como objetivo, lo que se conoce como "efecto *bystander*" y explica la actividad de este fármaco en tumores HER2-low (47,48).

La eficacia y seguridad de T-DXd en población con tumores HER2-low se han puesto a prueba en el estudio DESTINY-Breast04. Se trata de un estudio de fase III aleatorizado en población con CM metastásico HER2-low (49).

Las pacientes del ensayo estaban diagnosticadas de un cáncer de mama irresecable o metastásico HER2-low definido con arreglo a los criterios previamente expuestos en este artículo. Los tumores podían ser RH+ o RH-. Las pacientes habían recibido una o dos líneas de quimioterapia previa, además de la terapia hormonal correspondiente en las pacientes con RH+. La aleatorización fue 2:1 a los brazos de T-DXd y de quimioterapia a elección del investigador, respectivamente, siendo esta quimioterapia paclitaxel, nab-paclitaxel, capecitabina, eribulina o gemcitabina. Las pacientes se estratificaron según el estatus de HER2 (IHK 1+ o IHQ 2+/ISH-negativo), el estatus de los receptores hormonales (positivo o negativo) y las líneas de quimioterapia previa (una o dos).

El objetivo primario de este estudio fue la SLP en la población RH+. Como objetivos secundarios clave se colocaron la SLP en la población global, la SG en la población RH+ y la SG en la población global.

Se aleatorizaron 557 pacientes, el 88,7 % de ellas con RH+. En la cohorte RH+ la SLP fue de 10,1 meses en el grupo experimental frente a 5,4 meses en el grupo control, que es un resultado estadísticamente significativo, con una *hazard ratio* (HR) de 0,51 para progresión o muerte y $p < 0,001$. La SG en esta cohorte fue de 23,9 meses en el brazo experimental frente a 17,5 en el brazo control (HR: 0,64, $p = 0,003$).

En cuanto a la población global, la SLP en los pacientes con T-DXd fue de 9,9 meses frente a los 5,1 meses del grupo control (HR: 0,50, $p < 0,001$). La SG fue de 23,4 meses frente a 16,8, respectivamente (HR: 0,64, $p = 0,001$).

En lo referente a la toxicidad, esta fue similar a la acontecida en otros ensayos clínicos con T-DXd, con un 52,6 % de eventos de grado 3 o más en el grupo experimental frente a 67,4 % en el grupo control. La toxicidad de T-DXd fundamentalmente se da en forma de alteraciones hematológicas (un 33,2 % de neutropenia en cualquier grado), náuseas (73 %) y astenia (47,7 %). Destacar un 37,7 % de incidencia de alopecia. En cuanto a la neumonitis intersticial,

efecto adverso de particular interés en T-DXd, su incidencia fue de un 12,1 % en cualquier grado, con un 0,8 % de eventos de grado 5.

Estos resultados no solo colocan a T-DXd como una opción de gran interés terapéutico en pacientes con CM HER2-*low* metastásico, sino que suponen un logro muy relevante en cáncer de mama, por haber demostrado eficacia en tumores sin sobreexpresión del antígeno empleado como diana terapéutica, gracias al novedoso efecto *bystander* del fármaco empleado para su tratamiento. Es decir, el beneficio obtenido no viene determinado por el bloqueo de la proteína HER2, sino por su uso como puerta de entrada para la liberación selectiva de un potente citotóxico con acción en las células contiguas independientemente de su ausencia de expresión de HER2 (11).

CONCLUSIONES

El desarrollo de un primer fármaco dirigido contra HER2 eficaz en población sin sobreexpresión del mismo supone un hito en el tratamiento de estos tumores, y promete abrir camino para el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas de gran interés para el devenir de las pacientes con este tipo de tumores, sea en el escenario de enfermedad avanzada o potencialmente en el de enfermedad localizada.

No obstante, esta oportunidad clínica también crea nuevas preguntas y necesidades de investigación. Serán probablemente necesarias nuevas técnicas diagnósticas para catalogar adecuadamente un tumor como HER2-*low*, más fiables y reproducibles y que seleccionen con la máxima precisión posible a las pacientes que potencialmente puedan beneficiarse de terapias dirigidas contra HER2 en forma de nuevos conjugados.

BIBLIOGRAFÍA

- Las cifras del cáncer en España 2023. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf [Consultado: 12 de marzo de 2023].
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;17,406(6797):747-52. DOI: 10.1038/35021093
- 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
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;12,379(2):111-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710
- Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Turner N, Ciruelos EM, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol* 2021 Apr;32(4):488-99. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.12.013
- Sakach E, O'Regan R, Meisel J, Li X. Molecular Classification of triple negative breast cancer and the emergence of targeted therapies. *Clin Breast Cancer* 2021;21:509-20. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.09.003
- Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala, M. Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: A systematic literature review. *Breast Cancer Res* 2019;16,21(1):143. DOI: 10.1186/s13058-019-1210-4
- Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2017;17,389(10087):2415-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5
- Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med* 2018 Nov;142(11):1364-82. DOI: 10.5858/arpa.2018-0902-SA
- Martínez-Saez O, Prat A. Current and Future Management of HER2-Positive metastatic breast cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(10):594-604. DOI: 10.1200/OP.2100172
- Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortés 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
- Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): Results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Res* 2021 Dec 14;23(1):112. DOI: 10.1186/s13058-021-01492-x
- Viale G, Niikura N, Tokunaga E, Aleynikova O, Hayashi N, Sohn J, et al. Retrospective study to estimate the prevalence of HER2-low breast cancer (BC) and describe its clinicopathological characteristics. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 16):1087. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1087
- Alves FR, Gil L, Vasconcelos de Matos L, Baleiras A, Vasques C, Neves MT, et al. Impact of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) low status in response to neoadjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Cureus* 2022;14:e22330. DOI: 10.7759/cureus.22330
- Li Y, Abudurehijimu N, Mo H, Guan X, Lin S, Wang Z, et al. In real life, low-level HER2 expression may be associated with better outcome in HER2-negative breast cancer: A study of the national cancer center. *China Front Oncol* 2022;11:774577. DOI: 10.3389/fonc.2021.774577
- Rosso C, Voutsadakis IA. Characteristics, clinical differences and outcomes of breast cancer patients with negative or low HER2 expression. *Clin Breast Cancer* 2022;22:391-7. DOI: 10.1016/j.clbc.2022.02.008
- Tarantino P, Jin Q, Tayob N, Jeselsohn RM, Schnitt SJ, Vincilla J, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-Low expression in early-stage breast cancer. *JAMA Oncol* 2022;8(8):1177-83. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.2286
- Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, 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
- Tan RSYC, Ong WS, Lee KH, Lim AH, Park S, Park YH, et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: An international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis. *BMC Med* 2022;20:105. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02284-6>
- Douganiotis G, Kontovinis L, Markopoulou E, Ainali A, Zarampoukas T, Natsiopoulos I, et al. Prognostic Significance of Low HER2 Expression in Patients With Early Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cancer Diagn Progn* 2022;2(3):316-23. DOI: 10.21873/cdp.10111
- Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, Nozawa K, Endo Y, Ozaki Y, et al. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and

- a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status. *Breast Cancer* 2022;29(2):234-41. DOI: 10.1007/s12282-021-01303-3
22. Jacot W, Marán-González A, Massol O, Sorbs C, Mollevi C, Guiu S, et al. Prognostic Value of HER2-Low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *Cancers* 2021;13:6059. DOI: 10.3390/cancers13236059
 23. Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer* 2022;163:35-43. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.12.022
 24. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, Giarratano T, Lo Mele M, Fassan M, et al. HER2-low-positive breast cancer: Evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer* 2022;8:66. DOI: 10.1038/s41523-022-00434-w
 25. Zhang H, Peng Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-Low breast cancer. *Cancers (Basel)* 2022 Dec 25;15(1):126. DOI: 10.3390/cancers15010126
 26. Berrino E, Annaratone L, Bellomo SE, Ferrero G, Gagliardi A, Bragoni A, et al. Integrative genomic and transcriptomic analyses illuminate the ontology of HER2-low breast carcinomas. *Genome Med* 2022; 29;14(1):98. DOI: 10.1186/s13073-022-01104-z
 27. Giuliano M, Trivedi MV, Schiff R. Bidirectional Crosstalk between the Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Signaling Pathways in Breast Cancer: Molecular Basis and Clinical Implications. *Breast Care* 2013;8(4):256-62. DOI: 10.1159/000354253
 28. Lousberg L, Collignon J, Jerusalem G. Resistance to therapy in estrogen receptor positive and human epidermal growth factor 2 positive breast cancers: Progress with latest therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(6):429-49. DOI: 10.1177/1758834016665077
 29. Bayona RS, Luna AM, Tolosa P, De Torre AS, Castelo A, Marín M, et al. HER2-low vs HER2-zero metastatic breast carcinoma: A clinical and genomic descriptive analysis. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 2):S29-S30. DOI: 10.1016/annonc/annonc503
 30. 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(j):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
 31. Diéras V, Deluche E, Lusque A, Pistilli B, Bachelot T, Pierga JY, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY) (meeting abstract). *Cancer Res* 2022;82(Suppl 4):PD8-02. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-pd8-02
 32. Karakas C, Tyburski H, Turner BM, Wang X, Schifffhauer LM, Katerji H, et al. Interobserver and Interantibody Reproducibility of HER2 Immunohistochemical Scoring in an Enriched HER2-Low-Expressing Breast Cancer Cohort. *Am J Clin Pathol* 2023 Feb;28:aqac184. DOI: 10.1093/ajcp/aqac184
 33. Kennedy JJ, Whiteaker JR, Kennedy LC, Bosch DE, Lerch ML, Schoenherr RM, et al. Quantification of human epidermal growth factor receptor 2 by immunopeptide enrichment and targeted mass spectrometry in formalin-fixed paraffin-embedded and frozen breast cancer tissues. *Clin Chem* 2021;67(7):1008-18. DOI: 10.1093/clinchem/hvab047
 34. Wu S, Yue M, Zhang J, Li X, Li Z, Zhang H, et al. The Role of Artificial Intelligence in Accurate Interpretation of HER2 Immunohistochemical Scores 0 and 1+ in Breast Cancer. *Mod Pathol* 2023 Jan 10;36(3):100054. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100054
 35. Farahmand S, Fernández AI, Ahmed FS, Rimm DL, Chuang JH, Reisenbichler E, Zarringhalam K. Deep learning trained on hematoxylin and eosin tumor region of interest predicts HER2 status and trastuzumab treatment response in HER2 + breast cancer. *Mod Pathol* 2022;35(1):44-51. DOI: 10.1038/s41379-021-00911-w
 36. Gustavson M, Haneder S, Spitzmueller A, Kapil A, Schneider K, Cecchi F, et al. Novel approach to HER2 quantification: Digital pathology coupled with AI based image and data analysis delivers objective and quantitative HER2 expression analysis for enrichment of responders to trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201), specifically in HER2-low patients (meeting abstract). *Cancer Res* 2021;81(Suppl 4):PD6-01. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PD6-01
 37. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, et al. NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2+. *J Clin Oncol* 2020;38(5):444-53. DOI: 10.1200/jco.19.01455
 38. Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358(13):1409-11. DOI: 10.1056/NEJMc0801440
 39. Pérez EA, Reinholz MM, Hillman DW, Tenner KS, Schroeder MJ, Davidson NE, et al. HER2 and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2010;28(28):4307-15. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2154
 40. Gianni L, Lladó A, Bianchi G, Cortes J, Kellokumpu-Lehtinen PL, Cameron DA, et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1131-7. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1661
 41. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012 Nov 8;367(19):1783-91. Erratum in: *N Engl J Med* 2013 Jun 20;368(25):2442. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
 42. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019 Feb 14;380(7):617-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
 43. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022 Mar 24;386(12):1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
 44. Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(4):398-405. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.5865
 45. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodríguez G, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3234-41. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.5902
 46. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2019;67(3):173-85. DOI: 10.1248/cpb.18-00744
 47. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. T. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* 2016 Oct 15;22(20):5097-108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
 48. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci* 2016;107(7):1039-46. DOI: 10.1111/cas.12966
 49. 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 Jul 7;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690