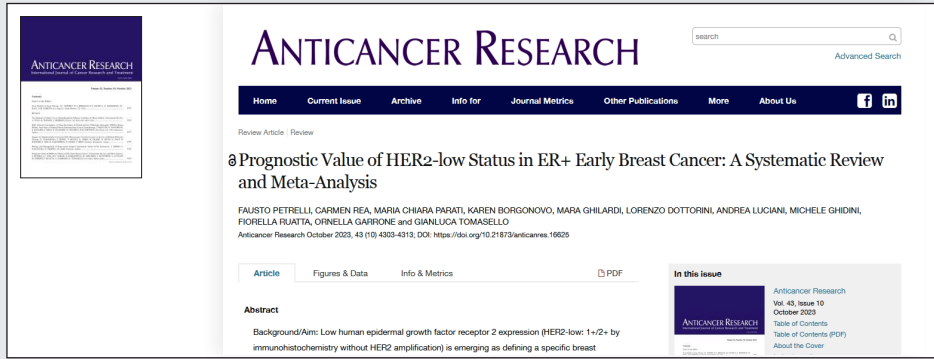


Texto Completo Autorizado – TCA



Prognostic value of HER2-low status in ER+ early breast cancer: A systematic review and meta-analysis

Fausto Petrelli, Carmen Rea, Maria Chiara Parati, Karen Borgonovo, Mara Ghilardi, Lorenzo Dottorini, Andrea Luciani, Michele Ghidini, Fiorella Ruatta, Ornella Garrone, Gianluca Tomasello

Anticancer Research. 43(10):4303-4313, Oct 2023

Resumen SIIC (amplio, en castellano)

Expresión baja de HER2 en el cáncer de mama temprano RE+

Triviglio, Italia: El estado de expresión baja de HER2 podría utilizarse para determinar el pronóstico del cáncer de mama luminal en etapa temprana. Se requieren estudios ad hoc para evaluar la respuesta a la terapia y el pronóstico del cáncer de mama en estadio precoz y expresión baja de HER2.

Comentarios exclusivos



Fred Morgan-Ortiz

Hospital Civil de Culiacán, Culiacán, México



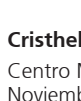
Josefina Báez-Barraza

Hospital Ángeles Culiacán, Culiacán, México



Fernando Aldaco-Sarvide

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México, México



Cristhel Cervin-Báez

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México, México

El resumen objetivo Expresión Baja de HER2 en el Cáncer de Mama Temprano RE+ aborda una revisión sistemática y metanálisis sobre el valor pronóstico del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) bajo en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos (RE[+]), los autores revisaron 25 trabajos que incluyeron 34 965

pacientes con estas características y se encontró que un estado de HER2 bajo se asoció con un HR (*hazard ratio*) para la SG (sobrevida global) de 0.83 (IC 95%: 0.76-0.9; $p < 0.001$). De manera similar, un HR agrupado de 0.89 (IC 95 %: 0.84-0.94; $p < 0.001$) mostró que las pacientes con cáncer de mama con HER2 bajo tuvieron un mayor período libre de la patología.

Sobre la base de estos resultados los autores concluyen que el estado de HER2 bajo debe identificarse como un factor pronóstico potencial en el cáncer de mama con RE+ en etapa temprana y que se debe considerar al momento del tratamiento en entornos (neo)adyuvantes y debe ser un factor de estratificación potencial en futuras investigaciones.

El cáncer de mama con expresión baja de HER2 ha emergido como un nuevo subtipo clínico que, aunque aún no se reconoce universalmente como una entidad molecular propia, plantea un interesante desafío en la clasificación y el tratamiento del cáncer de mama.

Tradicionalmente, la clasificación de los tumores de mama se ha basado en la expresión de receptores hormonales y la sobreexpresión o amplificación del receptor HER2. En el caso de los tumores con HER2 bajo, la expresión de HER2 no es lo suficientemente alta como para ser considerados HER2-positivos (definidos como IHC 3+ o FISH positivo), pero es detectada en niveles bajos por inmunohistoquímica (IHC 1+ o 2+ con ISH negativo), lo cual ha abierto la discusión sobre si vale la pena profundizar en ensayos clínicos controlados sobre esta entidad.

Uno de los debates clave en torno a los tumores con HER2 bajo es si deben considerarse una entidad molecular distinta o simplemente una categoría heterogénea dentro del espectro de tumores HER2-negativos. Algunos estudios han sugerido que, aunque estos tumores no presentan amplificación del gen HER2, su comportamiento clínico podría diferir del de los tumores HER2 0, particularmente en el contexto de la respuesta a tratamientos dirigidos como los anticuerpos conjugados a fármacos (ADC), como el trastuzumab deruxtecan.

Posteriormente, hubo un reforzamiento en esta hipótesis con los resultados prometedores de ensayos clínicos recientes, como el estudio DESTINY-Breast06, en el que los pacientes con cáncer de mama HER2 bajo metastásico mostraron beneficios significativos en la supervivencia al ser tratados con trastuzumab deruxtecan en comparación con quimioterapia estándar y cuya supervivencia global aún se encuentra inmadura.

Sin embargo, la evidencia disponible aún no es suficiente para definir a HER2 bajo como una entidad molecular independiente. Existen factores que apoyan la noción de que, más que una categoría molecular distinta, HER2 bajo representa una población heterogénea de tumores que comparte características biológicas con los tumores HER2-negativos. Estudios recientes han demostrado que los tumores HER2 bajo tienden a ser menos agresivos y a tener una mayor frecuencia de receptores hormonales positivos en comparación con los tumores HER2 0 además de una menor tasa de respuesta patológica completa (pCR), lo que puede estar relacionado con una menor proliferación celular y un perfil biológico menos agresivo. Este panorama es particularmente relevante en el cáncer de mama luminal, en el que la baja expresión de HER2 podría estar vinculada a características que favorecen un mejor pronóstico, como menor índice de proliferación (Ki-67 bajo) y menor frecuencia de mutaciones en TP53.

A pesar de estas observaciones, sigue habiendo incertidumbre sobre la verdadera relevancia clínica de la clasificación HER2 bajo en etapas tempranas de la patología. Si bien los datos sugieren que estos pacientes podrían tener un mejor pronóstico en comparación con los HER2 0, es necesario interpretar estos hallazgos con cautela considerando que las limitaciones importantes es la variabilidad en la interpretación y la técnica de determinación para HER2, lo que puede generar inconsistencias entre estudios así como también la mayoría de los estudios disponibles son de naturaleza retrospectiva, lo que introduce sesgos potenciales en la evaluación de resultados a largo plazo.

En este metanálisis, los estudios analizados mostraron una heterogeneidad baja, con resultados estadísticamente significativos según los cuales únicamente las poblaciones hispanas están poco representadas, por lo que podríamos considerar que sobre todo en términos de supervivencia global hay un beneficio en esta población.

En cuanto a la biología subyacente de los tumores HER2 bajo, aún no está claro si la expresión baja de HER2 tiene implicaciones funcionales significativas o si es simplemente un marcador de una biología menos agresiva. La investigación futura deberá centrarse en aclarar si existen diferencias moleculares sustanciales entre los tumores HER2 bajo y HER2 0, o si las diferencias observadas hasta ahora son más bien reflejo de factores pronósticos tradicionales, como la expresión de receptores hormonales o el índice de proliferación.

Finalmente, mientras la discusión sobre si HER2 bajo debe ser considerado una entidad propia continúa, lo que sí está claro es que es resultado del trabajo entre patólogos y oncólogos lo que representa una oportunidad importante para la intervención terapéutica con nuevos agentes dirigidos. En este sentido, los anticuerpos conjugados a fármacos han mostrado ser una opción prometedora y podrían redefinir el manejo de este subtipo en etapas avanzadas de la enfermedad; sin embargo, la pregunta pendiente es si esta misma estrategia será igualmente eficaz en el contexto de la enfermedad temprana, en la cual el impacto de los tratamientos actuales ya es considerablemente alto. Por lo tanto, será crucial que los estudios futuros estratifiquen adecuadamente a los pacientes con HER2 bajo para explorar plenamente

el potencial de estos tratamientos y poder clarificar si la biología de estos tumores justifica su clasificación como una entidad separada. Hay que esperar si los ensayos clínicos que se encuentran actualmente en proceso otorgan mayor información sobre el pronóstico y respuesta a tratamiento de pacientes con HER2 bajo y, de esta manera, definir si es posible considerarla o no como una entidad molecular separada.

Conexiones temáticas

