



OPINIÓN DE EXPERTOS EN EL DIAGNÓSTICO
DEL CÁNCER DE MAMA EN EL ESPECTRO DE
HER2: **HER2-LOW** Y **HER2-ULTRALOW**

Avalado por:

SeAP-IAP
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]

 Daiichi-Sankyo

AstraZeneca 

Autores



Dr. Rojo

**Facultativo Especialista en Anatomía Patológica
y Jefe de Servicio de Anatomía Patológica**

Fundación Jiménez Díaz, Madrid



Dr. Peg

**Facultativo Especialista en Anatomía Patológica
y Jefe de Servicio de Anatomía Patológica**

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona



Dra. Vieites

**Facultativo Especialista en Anatomía Patológica
y Jefa de Sección de Anatomía Patológica**

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla



Dra. Pérez-Mies

Facultativo Especialista en Anatomía Patológica

Hospital Ramón y Cajal, Madrid



Dra. Comerma

Facultativo Especialista en Anatomía Patológica

Hospital del Mar, Barcelona



Dr. Burgués

Facultativo Especialista en Anatomía Patológica

Hospital Clínico Universitario, Valencia

Contenidos

Resumen ejecutivo.....	5
------------------------	---

1

Introducción.....	6
-------------------	---

Justificación clínica de la determinación de HER2 en cáncer de mama.....	6
Evolución de la clasificación de HER2 en cáncer de mama	9
Importancia del diagnóstico de HER2, con especial foco en HER2-Low y HER2-Ultralow	9

2

Definición y clasificación del espectro HER2.....	8
---	---

Definición y epidemiología de HER2 positivo, HER2-Low y HER2-Ultralow y HER2 negativo. Clasificación en 2 categorías: positivo y negativo.....	8
Diferencias clave entre HER2-Low y HER2-Ultralow	10

3

Determinación de HER2: métodos	11
--------------------------------------	----

Preanalítica y calidad.....	11
Adecuada selección de la muestra para la determinación de HER2.....	11
Métodos para la determinación de HER2: inmunohistoquímica e hibridación <i>in situ</i>	13

4

Diagnóstico e informe de resultados de HER2 en cáncer de mama	15
---	----

Recomendaciones de expertos para una buena diferenciación de los perfiles bajos de expresión de HER2	15
Estandarización del informe de resultados	17

5

Conclusiones y recomendaciones.....	21
-------------------------------------	----

6

Referencias	23
-------------------	----

Glosario

ADC: anticuerpos conjugados con fármacos.

AKT1: proteína quinasa serina/treonina.

ASCO: American Society of Clinical Oncology (Sociedad Americana de Oncología Clínica).

BRCA1/2: breast cancer gene 1/2.

CAP: College of American Pathologists (Colegio de Patólogos Americanos).

CDIS: carcinoma ductal *in situ*.

CDK4/6: quinasas dependientes de ciclina 4 y 6.

CE-IVD: Conformidad Europea para dispositivos de diagnóstico *in vitro*.

CEP17: sonda de enumeración del centrómero del cromosoma 17, por sus siglas en inglés *centromeric enumeration probe* del cromosoma 17.

CISH: hibridación *in situ* cromogénica.

ER: receptor de estrógenos.

ESMO: European Society For Medical Oncology (Sociedad Europea de Oncología Médica)

ESR1: receptor de estrógeno 1.

FDA: Food and Drug Administration.

FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia.

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

ISH: hibridación *in situ*, por sus siglas en inglés *In situ hybridization*.

IA: inteligencia artificial.

IHQ: inmunohistoquímica.

mAB: anticuerpo monoclonal.

N: estatus ganglionar.

NGS: secuenciación de nueva generación.

PARP: poli (ADP-ribosa) polimerasa.

pCR: respuesta patológica completa.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

ddPCR: reacción en cadena de la polimerasa digital de gotas, por sus siglas en inglés *digital droplet PCR*.

PI3K: fosfoinositol 3-quinasa.

PIK3CA: gen humano que codifica una subunidad catalítica de la enzima PI3K.

PR: receptor de progesterona.

RH: receptores hormonales.

RTqPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real.

RXDX: diagnóstico asociado al tratamiento.

SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SLP: supervivencia libre de progresión.

TN: triple negativo.

TNA: tratamiento neoadyuvante.

Resumen ejecutivo



El **cáncer de mama** es la **neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial** y representa una de las **principales causas de muerte por cáncer**. En las últimas dos décadas, la comprensión molecular del cáncer de mama ha revolucionado su diagnóstico y tratamiento, dando lugar a un **enfoque basado en biomarcadores y terapias dirigidas**, lo que ha modificado profundamente el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes.

Tradicionalmente, el cáncer de mama se trataba como una enfermedad homogénea; sin embargo, hoy se reconoce su heterogeneidad biológica y clínica. El uso de biomarcadores como el receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el índice de proliferación Ki-67, junto a otros marcadores, ha permitido una clasificación más precisa en subtipos moleculares. Esta estratificación no solo predice el pronóstico, sino que guía la selección terapéutica, mejorando extraordinariamente la supervivencia y la curación de estas pacientes.^{1,2}

La **introducción de técnicas moleculares**, desde la inmunohistoquímica (IHQ), la hibridación *in situ* (ISH, por las siglas en inglés de *In situ hybridization*) y la secuenciación de nueva generación (NGS, por las siglas en inglés de *next-generation sequencing*), ha permitido detectar alteraciones genómicas accionables y biomarcadores emergentes en el cáncer de mama, entre las que se encuentran las mutaciones de *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *BRCA1/2*, o *ESR1*, entre otras.³

Estos avances han facilitado el uso de terapias dirigidas en las pacientes con cáncer de mama, especialmente en el escenario metastásico, como los inhibidores de CDK4/6, de la vía PI3K/AKT o de PARP, que han demostrado beneficios en supervivencia libre de progresión y global.^{4,5} En el contexto clínico, esto representa un **cambio de paradigma hacia la medicina personalizada**, donde las decisiones terapéuticas se basan en el perfil molecular del tumor, y no solo en parámetros clínico-patológicos. Este enfoque mejora la **eficiencia terapéutica**, reduce eventos adversos y potencia el empoderamiento de las pacientes al involucrarlas en decisiones informadas sobre su tratamiento.

A pesar de los avances, persisten **desafíos significativos**, como la disponibilidad de las tecnologías adecuadas y estandarizadas, la necesidad de procesos de validación clínica de los nuevos biomarcadores antes de su uso clínico, y la formación continua de los oncólogos, patólogos y equipos multidisciplinares para una correcta interpretación de los resultados, además del coste elevado de las terapias dirigidas en nuestros sistemas de salud.



La consolidación de esta estrategia exige un compromiso de todos los agentes implicados con la equidad, la innovación y la capacitación profesional, para garantizar que todas las pacientes se beneficien de estos avances.

Resumen ejecutivo



Recientemente, los resultados de diversos ensayos clínicos con una nueva generación de tratamientos conjugados, que combinan anticuerpos monoclonales contra distintas dianas expresadas en el tumor con agentes citotóxicos (**anticuerpos conjugados con fármacos, ADCs**, por sus siglas en inglés de *antibody-drug conjugate*), han demostrado un claro **beneficio en la supervivencia** de las pacientes con **cáncer de mama avanzado o metastásico** con bajos niveles de expresión de HER2, lo que conocemos como **HER2-Low**,⁶ e incluso en aquellas cuyos tumores presentan muy bajos niveles de este receptor, lo que conocemos como **HER2-Ultralow**.⁷

Los desafíos antes mencionados de acceso al estudio de los biomarcadores, de la calidad de los resultados y de la educación de los profesionales, se extienden al manejo de estos tumores **HER2-Low y HER2-Ultralow**, en los que la adecuada identificación de las pacientes candidatas a recibir estos **ADCs** supone un **reto diagnóstico** en la determinación de los **biomarcadores predictivos**.

También, estos resultados clínicos con los nuevos ADCs abren el interrogante de cuál debe ser el **mínimo nivel de expresión de la diana** para que el fármaco sea eficaz en las células tumorales, obligando, por tanto, a una **precisión máxima en ese diagnóstico**.

Un grupo de patólogos expertos en cáncer de mama y en la determinación e interpretación del marcador HER2 ha trabajado en la redacción y definición de unas **recomendaciones prácticas** para el diagnóstico del cáncer de mama **HER2-Low y HER2-Ultralow**, tratando su importancia clínica, cómo abordar metodológicamente su determinación por **IHQ e ISH** en nuestros servicios de anatomía patológica, qué muestra utilizar, cómo asegurar la **calidad de los biomarcadores** y cómo comunicar los resultados en nuestros informes a los clínicos y al comité multidisciplinar.



El objetivo de estas recomendaciones es establecer un marco de trabajo que mejore la fiabilidad y predicción en la determinación de HER2-Low y HER2-Ultralow en nuestras pacientes con cáncer de mama.

Introducción

1

Justificación clínica de la determinación de HER2 en cáncer de mama

Desde la identificación del oncogen *ErbB2* en 1984,⁸ el receptor **HER2** ha sido uno de los principales pilares sobre los que se asienta el pronóstico y tratamiento del cáncer de mama, sobre todo para seleccionar pacientes que pueden beneficiarse de terapias dirigidas. Sobreexpresado y/o amplificado en el 15-20% de todos los carcinomas infiltrantes (**cáncer de mama HER2 positivo**), este receptor se asocia con un **comportamiento agresivo y desfavorable** del tumor si no se trata correctamente.⁹ Sin embargo, el pronóstico de la enfermedad HER2 positiva cambió a partir de la introducción de **anticuerpos monoclonales terapéuticos** contra este receptor en la práctica clínica, primero en la enfermedad metastásica y, después, en el escenario precoz del cáncer de mama.¹⁰

Con el paso del tiempo fueron desarrollándose e implementándose en la práctica clínica otros fármacos, tanto anticuerpos monoclonales como **inhibidores tirosina-quinasa** del receptor, dirigidos contra HER2. Como hemos comentado, de forma más reciente se han incorporado **ADCs**, un nuevo tipo de terapia que combina un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína HER2, que está unido químicamente a varias moléculas de un fármaco citotóxico mediante un **enlazador (linker)**. El anticuerpo se une a HER2 en la superficie de la célula tumoral lo que hace que el complejo sea **internalizado por endocitosis**, se produzca la degradación del *linker* y se libere el citotóxico, actuando por lo tanto directamente sobre la célula neoplásica.

Las introducciones de todas estas nuevas herramientas terapéuticas no solo han afianzado el valor de este **biomarcador**, que sigue siendo el pilar sobre el que se asienta la selección de pacientes candidatas a beneficiarse de las mismas, sino que también han reafirmado a la **IHQ** e **ISH** como los métodos validados para su determinación.

Figura 1
Evolución de la determinación de HER2

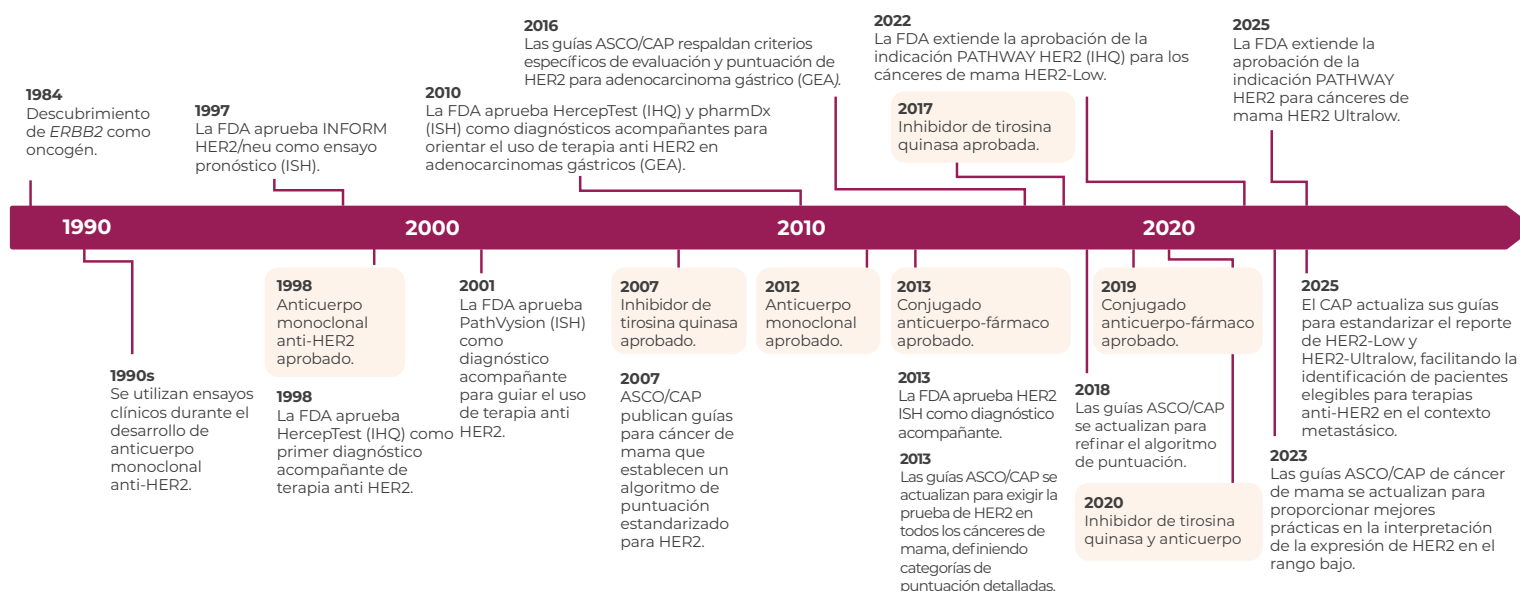


Figura adaptada de Robbins CJ et al. 2025¹¹

Evolución de la clasificación de HER2 en cáncer de mama

Desde que se estableció como un **biomarcador imprescindible** para el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con cáncer de mama, la determinación de HER2 en las muestras de tumor se ha realizado mediante técnicas de **IHQ y/o ISH**. Las principales recomendaciones para su análisis, así como los criterios de interpretación más extendidos, son los publicados por la **American Society of Clinical Oncology (ASCO)** junto con el **College of American Pathologists (CAP)**. Desde su primera publicación en **2007**, han surgido ya dos revisiones posteriores que integran los nuevos avances y evidencias en el conocimiento y comprensión de este biomarcador.¹²⁻¹⁵ Los principales cambios que se han ido recogiendo en las diferentes actualizaciones han hecho referencia a la definición IHQ de HER2+ (aceptando de nuevo en la actualidad que requiere una tinción completa de membrana) y en los patrones poco frecuentes de ISH.

El objetivo de las **guías de ASCO/CAP** ha sido siempre identificar a pacientes con cáncer de mama que pudieran beneficiarse de un tratamiento dirigido contra este receptor, por lo que acababan categorizando a los tumores en **HER2 positivos o negativos** a partir de cuatro categorías inmunohistoquímicas (**0, 1+, 2+ o 3+**) con la ayuda de técnicas de ISH, fundamentalmente para aquellos casos con **resultado inmunohistoquímico equívoco (2+)**. Sin embargo, esta **clasificación binaria** ha sido revisada ante la emergencia de estas **nuevas terapias ADCs** que demuestran eficacia en subgrupos con **niveles bajos de expresión de HER2**, lo cual ha llevado a una expansión conceptual del espectro HER2.¹⁶

Importancia del diagnóstico de HER2, con especial foco en HER2-Low y HER2-Ultralow

La aparición de **nuevos ADCs contra HER2**, supuso un vuelco en el concepto previo de clasificación binaria del HER2 en positivo o negativo. Aprobados inicialmente para tumores **HER2 positivos en estadios avanzados**,¹⁷ ensayos clínicos posteriores demostraron también su eficacia y beneficio en **tumores con expresión baja¹⁸ o muy baja de HER2**.⁷ Por este motivo, los tumores con resultado inmunohistoquímico de **1+ o 2+/no amplificado** pasaron a denominarse **HER2-Low** y surgió una nueva categoría, no incluida en las definiciones de ASCO/CAP vigentes, para aquellos tumores con **expresión inmunohistoquímica mayor que 0 pero inferior a 1+** (tumores con **tinción parcial de membrana, pero en ≤10% de las células neoplásicas**), denominados **HER2-Ultralow** a raíz del ensayo clínico que lo originó.

La **precisión diagnóstica** se ha vuelto, por lo tanto, crítica al tener que identificar ahora **expresiones muy bajas del receptor**, que nos está permitiendo avanzar hacia un nuevo escenario donde tumores anteriormente considerados como HER2 negativos, pueden ahora beneficiarse de **tratamientos dirigidos**. El mayor reto para los patólogos reside, actualmente, en la capacidad de identificar estos **patrones de expresión baja o muy baja de HER2**. Ofrecer un diagnóstico correcto va a requerir una gran **rigurosidad en toda la fase preanalítica y analítica** de las muestras, que deberían refrendarse mediante la participación en **controles de calidad externos** que garanticen la excelencia en el procesamiento. Por su parte, los patólogos deberán formarse y prestar atención a estas nuevas clasificaciones, que, si bien no se consideran entidades clínicas o biológicas diferentes, tanto las guías actualizadas de **ASCO** (*American Society of Clinical Oncology*) y **CAP** (*College of American Pathologists*),¹⁵ como la **plantilla de reporte del CAP en su versión de 2025**,¹⁹ ya consideran que estos **grupos de baja expresión** deben incluirse en los informes, proponiendo incluso una **nueva categorización inmunohistoquímica** de los HER2-Ultralow que denominan **HER2 0+**.



PUNTOS CLAVE

- **De binario a espectro:** Los nuevos ADCs han demostrado eficacia en tumores con bajos niveles de HER2, expandiendo el concepto más allá de la clasificación tradicional positivo/negativo.
- **HER2-Low y HER2-Ultralow:** Dos nuevas categorías que identifican pacientes antes consideradas "HER2 negativas" como candidatas a tratamientos dirigidos anti-HER2.
- **Precisión diagnóstica crítica:** Detectar expresiones muy bajas de HER2 exige rigor técnico máximo, controles de calidad externos y formación especializada en las nuevas clasificaciones.

Definición y clasificación del espectro HER2

2

Definición y epidemiología de HER2 positivo, HER2-Low, HER2-Ultralow, y HER2 negativo. Clasificación en 2 categorías: positivo y negativo

De acuerdo con las recomendaciones internacionales actuales para la interpretación de la expresión y/o amplificación de HER2, [guía ASCO/CAP 2018 y su actualización de 2023, el consenso de expertos ESMO 2023, y las guías nacionales 2024 de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEAP/SEOM)],²⁰⁻²³ el diagnóstico de este biomarcador debe definirse como:

HER2 positivo:

- **HER2 3+:** tumores con tinción circunferencial de membrana, **completa e intensa**, en **>10%** de las células tumorales.
- **HER2 2+ (Equívoco) con ISH amplificación:** tumores con tinción de membrana, **completa, débil-moderada**, en **>10%** de las células tumorales (ISH amplificación: ratio **HER2/CEP17 ≥ 2** y media señales **HER2 ≥ 4** , en **>10%** de las células tumorales).

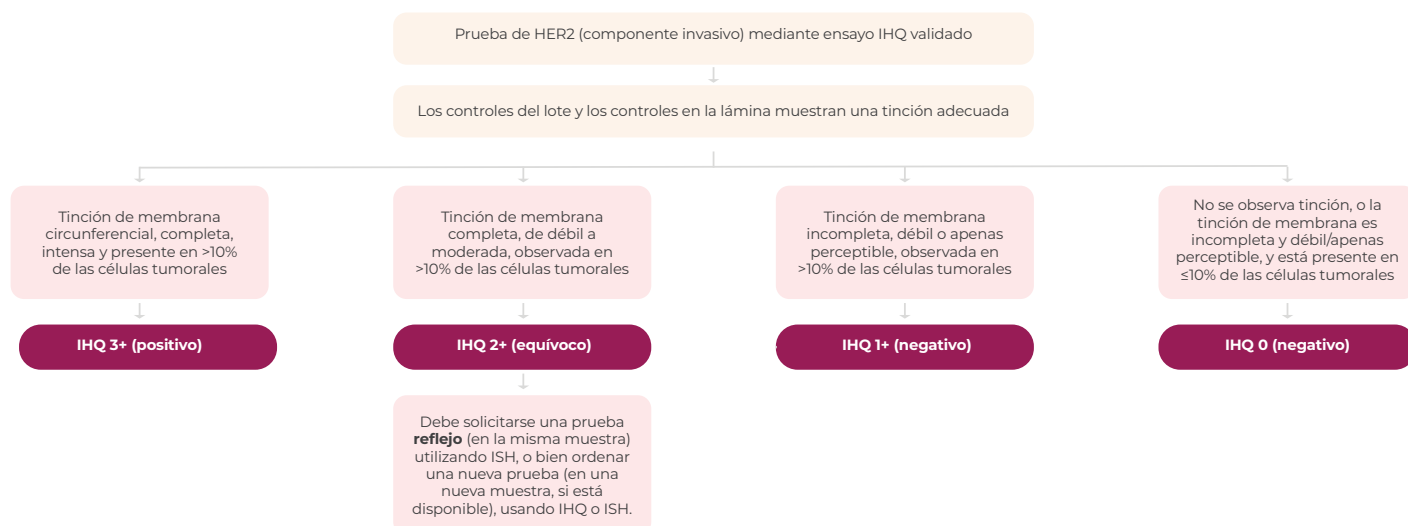
HER2 negativo:

- **IHQ 0/0+:** tumores con **ausencia** de tinción (0) o tinción de membrana, **incompleta, débil/apenas perceptible**, en **$\leq 10\%$** de las células tumorales (0+).
- **IHQ 1+:** tumores con tinción de membrana, **incompleta, débil/apenas perceptible**, en **>10%** de las células tumorales.
- **IHQ 2+ (Equívoco) con ISH no amplificación:** tumores con tinción de membrana, **completa, débil-moderada**, en **>10%** de las células tumorales.
- **ISH no amplificación:** ratio **HER2/CEP17 < 2** y media señales **HER2 < 4** , en **>10%** de las células tumorales.

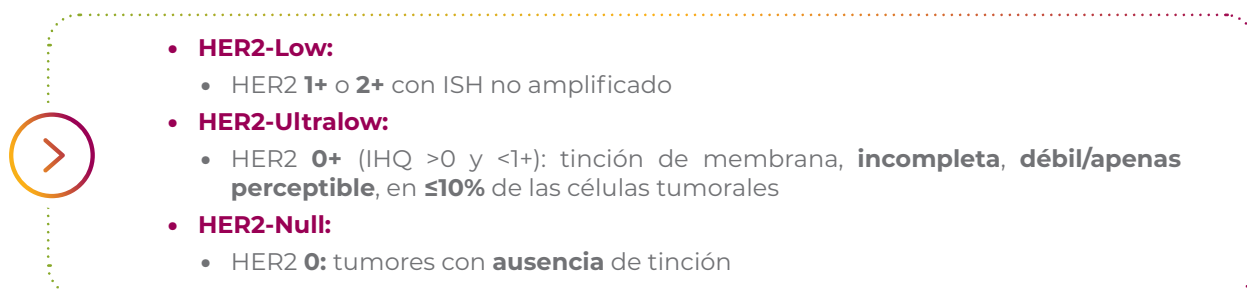
En un pequeño porcentaje de casos, el resultado de la ISH es equívoco y debe combinarse con el obtenido del estudio IHQ. Para estos casos, definidos como Grupos 2, 3 y 4 en la Guía ASCO/CAP 2018,^{20,21} existe menor evidencia en cuanto a capacidad pronóstica y predictiva de HER2.

Figura 2

Algoritmo para la evaluación de la expresión de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) mediante un ensayo inmunohistoquímico del componente invasivo de una muestra de cáncer de mama.



En base a los resultados del beneficio en el uso de ADCs en los tumores antes comentados, debe realizarse un esfuerzo en la adecuada identificación de estas pacientes y en el correcto uso de la nomenclatura en los informes de anatomía patológica para su discusión en los **comités multidisciplinares**.^{6,7,24}



Efectivamente, el protocolo del informe de biomarcadores en cáncer de mama CAP en su última actualización de 2025, recomienda la diferenciación del valor 0, considerando verdadero **score 0** los casos con nula expresión y **HER2 0+** aquellos casos con tinción de membrana débil e incompleta en $\leq 10\%$ de las células neoplásicas.¹⁹

Como hemos comentado, el porcentaje de casos HER2 positivos es del 15-20% de los carcinomas de mama infiltrantes. Con la introducción estas nuevas categorías en la interpretación de HER2, que tienen en cuenta niveles bajos de expresión de HER2, hasta un 60% aproximadamente de éstos, correspondería a tumores HER2-Low.²²

Figura 3

Distribución de la expresión de HER2 en cáncer de mama y definición de HER2-Low

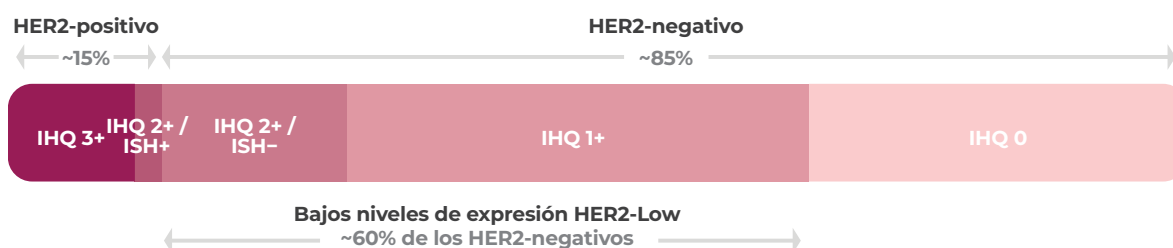


Figura creada a partir de Tarantino P, et al.2023.²²

Si tenemos en cuenta la serie más amplia publicada hasta el momento, que incluye un total 1.363 tumores HER2 negativos,²⁵ HER2-Low supondría un 64,7% (882 pacientes) de los casos, mientras que hasta un 30,0% (395 pacientes) serían tumores HER2-Ultralow.

Figura 4

Estratificación de tumores HER2-negativos según niveles de expresión (n=1.363)

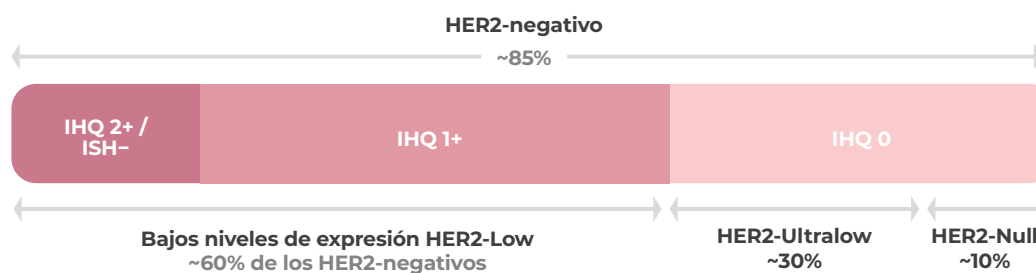


Figura creada a partir de Chen Z, et al. 2023.²⁵

Otras series recientes amplias,²⁶ con un total de 1.486 pacientes, encuentran unos porcentajes discretamente diferentes, con un menor número de casos categorizados como HER2-Low y HER2-Ultralow: HER2-Null, un 7,7 %, HER2-Ultralow, un 17,5 %, HER2-Low, un 56,8 %, y HER2 positivo, un 18,0 %. La incidencia de HER2-Ultralow obtenida por otros grupos es también algo diferente, con un 19,5% - 21,2 % de tumores catalogados como HER2-Ultralow.^{27,28}

Estas discrepancias en cuanto a la incidencia de los diferentes grupos con baja expresión de HER2 es atribuible a diferencias en los criterios de exclusión y en las características poblacionales de las distintas series.

Diferencias clave entre HER2-Low y HER2-Ultralow



La diferenciación entre HER2-Low y HER2-Ultralow se basa en la interpretación de la técnica IHQ y es de tipo cuantitativo.^{22,29}

Como se ha explicado, el **punto de corte de 10% de las células tumorales** con tinción de membrana débil e incompleta, marcará la categorización del tumor como **HER2-Ultralow ($\leq 10\%$)** o **HER2-Low ($>10\%$)**, de acuerdo con las recomendaciones internacionales para la interpretación de HER2.²⁰⁻²³ Diferentes **factores preanalíticos y analíticos** pueden influenciar el resultado final del estudio inmunohistoquímico de HER2, siendo especialmente relevantes en la identificación de estos **niveles bajos de expresión**. Así el tipo de muestra y la representatividad tumoral, o factores metodológicos como **tiempo de ischemia fría, tipo y duración de la fijación**, o el ensayo utilizado, pueden dar lugar a **resultados discordantes** en esta diferenciación cuantitativa tan sutil alrededor de ese punto de corte del 10%.^{27,30} También se han demostrado diferencias en la catalogación como HER2-Ultralow o HER2-Low entre **tumores primarios y sus metástasis**, valorándose como causas probables la **heterogeneidad intratumoral** y las posibles alteraciones biológicas del tumor adquiridas durante la progresión de la enfermedad, así como los factores preanalíticos y/o analíticos previamente comentados.^{27,28,30}

Teniendo en cuenta el **valor pronóstico y predictivo** del estatus de HER2 en cáncer de mama, se ha estudiado su capacidad discriminativa entre las distintas categorías de tumores HER2 negativos, comparando **características clínico-patológicas y pronóstico**. Chen Z *et al*²⁵ encontraron **diferencias significativas** en cuanto al estatus ganglionar (N), **receptores hormonales (RH)**, Ki67 y tipo de cirugía entre tumores HER2-Ultralow y HER2-Low, siendo especialmente destacadas las diferencias en cuanto al estatus de receptores hormonales, con una **mayor proporción de RH positivos en la población HER2-Low**. En este sentido, comparando los grupos según la expresión de ER (ER+ vs. ER-), se han descrito diferencias en el número medio de copias de HER2 y en la **ratio HER/CEP17** en el ISH, siendo ambos menores en la categoría de HER2-Ultralow, que en la HER2-Low.²⁶

También se han comparado las diferencias en **respuesta al tratamiento neoadyuvante** de pacientes con **cáncer de mama triple negativo**, en función de la estratificación por niveles de expresión de HER2, encontrando una ausencia de diferencias en la **respuesta patológica completa** obtenida entre los tres grupos (HER2-Low vs. HER2-Ultralow vs. HER2-Null). En este mismo estudio la **tasa de supervivencia global** fue menor en los carcinomas triple negativos con resultado de HER2-Null, frente a los HER2-Low o HER2-Ultralow, sin diferencias significativas entre estos dos últimos.²⁶ Entre los análisis de supervivencia los principales estudios no demostraron diferencias en **supervivencia libre de progresión** entre el grupo HER2-Ultralow y HER2-Low,^{25,26} aunque sí cuando ambos se estratificaban en base a la **expresión de receptores hormonales**. Estos resultados apuntan hacia una **mayor influencia del estatus de los receptores hormonales** que del nivel de expresión baja de HER2 dentro del grupo de cáncer de mama HER2 negativo.^{25,26,31}

En este sentido, la **inteligencia artificial (IA)** con algoritmos de interpretación de imágenes digitales, podría jugar un papel relevante en la **mejora de esta cuantificación**, con múltiples aplicaciones actualmente.



PUNTOS CLAVE

- **El HER2** debe entenderse como un espectro de expresión, que incluye HER2 positivo, HER2-Low, HER2-Ultralow y HER2-Null.
- **La clasificación del HER2** se basa en la inmunohistoquímica, considerando el patrón de membrana, la intensidad de la tinción y el porcentaje de células tumorales.
- **El 10% de células tumorales** con tinción de membrana débil e incompleta marca el punto de corte, diferenciando HER2-Ultralow ($\leq 10\%$) de HER2-Low ($>10\%$).
- **La distinción entre HER2-Low y HER2-Ultralow** depende de una interpretación cuantitativa de la IHQ, y puede verse influida por el tipo de muestra, factores metodológicos y la heterogeneidad tumoral.

Determinación de HER2: métodos

Preanalítica y calidad

Para garantizar un resultado óptimo en la determinación de HER2 en una muestra de tejido hay que tener en cuenta una serie de consideraciones prácticas. El **tiempo de isquemia fría**, tiempo que pasa desde que se extrae la biopsia hasta que se incluye en formol, **no debe superar una hora**. Los tiempos de **fijación en formaldehído tamponado al 10 %** no deben ser **inferiores a las 6 horas ni superiores a las 72 horas**, ya que la infra o sobre-fijación del tejido puede dar lugar a **falsos positivos o falsos negativos**.^{32,33}

El control interno del tejido mamario no es válido en el caso de HER2, por lo que es obligatorio que cada sección de tejido contenga como mínimo un **control externo positivo** que permita comprobar que las técnicas se han realizado correctamente. Idealmente se recomienda un **control tipo semáforo**, incluyendo diferentes intensidades de HER2.

Utilizar anticuerpos con **aprobación FDA** o **marca CE-IVD** (Conformidad Europea para dispositivos de diagnóstico in vitro) mejora los resultados. En el caso de emplear **anticuerpos desarrollados in house** es necesario **validarlos** con un número suficiente de casos para garantizar un resultado óptimo. Esta validación deberá quedar registrada para futuras certificaciones y acreditaciones del laboratorio.^{32,34-36} Queda pendiente de definir si, en el contexto de los **Companion Diagnostics**, será necesario el uso del anticuerpo **VENTANA HER2 (4B5) RxDx** (diagnóstico asociado al tratamiento) siguiendo las directrices del fabricante. Cabe destacar que la **FDA aprobó el clon 4B5** para la identificación de pacientes **HER2-Low en 2022** y, más recientemente, para la detección de pacientes **HER2-Ultralow en 2025**. Esta indicación podría implicar la realización de una laminilla sin reactivo como control negativo, conforme a las recomendaciones técnicas establecidas.

Por último, es necesario participar en un **control externo de calidad** que evalúe al laboratorio periódicamente para comprobar y garantizar la fiabilidad de los resultados y es conveniente tener un **registro de los casos de HER2** para detectar si los resultados del laboratorio se desvían de las cifras esperadas.^{34,35}

Adecuada selección de la muestra para la determinación de HER2

Existe una **recomendación firme** sobre la necesidad de determinar la **expresión de HER2** en todos los **carcinomas invasores de mama de nuevo diagnóstico**, así como en sus **recidivas y metástasis**, ya que detectar tanto positividad como expresión baja de HER2 a lo largo de la evolución de la enfermedad supone una nueva opción terapéutica.^{12-15,23}



La **biopsia con aguja gruesa** es válida para realizar las técnicas y se aconseja contar con **al menos tres cilindros** representativos de tumor para mejorar la concordancia con la pieza de resección y detectar expresiones heterogéneas. Además, **debe evitarse el material descalcificado** para realizar las determinaciones de HER2, tanto por IHQ como por ISH.^{36,37}

La **heterogeneidad intratumoral** en la expresión de HER2 es un fenómeno bien conocido en el cáncer de mama, tanto espacialmente en el tumor primario, como temporalmente, entre un **tumor primario y sus recaídas o metástasis**.³⁸ Aunque es relativamente poco frecuente en casos **3+**, esta heterogeneidad es más común en los casos **HER2 2+** y, especialmente relevante en el caso de **expresiones bajas de HER2**, donde varios estudios han revelado una notable heterogeneidad en casos **HER2-Low**.^{38,39} En casos en los que el resultado de la determinación en la recaída sea ausencia de expresión (**HER2-Null**), puede revisarse el resultado de biopsias previas, siendo recomendable realizar una reevaluación teniendo en cuenta la relevancia clínica actual de la diferencia entre las categorías **HER2 0, 0+ y 1+**. En casos de duda sobre la técnica IHQ (tipo y condiciones de uso del anticuerpo), puede considerarse realizar una nueva determinación IHQ sobre la muestra de archivo.⁴⁰ Además, dado que, hasta un **tercio de las pacientes** con tumores HER2 0 pueden evolucionar a **HER2-Low en la recaída o metástasis**, la biopsia a la recaída, cuando el tumor primario fue HER2 0, puede ofrecer **nuevas oportunidades terapéuticas** a una proporción significativa de pacientes.⁴¹

En los **tumores multicéntricos o multifocales**, se realizará la determinación de HER2 al de mayor tamaño, si presentan similar histología, o a **todos los focos** si las histologías fuesen diferentes o el grado histológico superior. En el caso de **bilateralidad**, se realizará a ambos focos. **No es necesario repetir las determinaciones** en la pieza de resección, salvo excepciones como son escasa representación neoplásica en la biopsia, histología diferente en la escisión o resultados no concluyentes previos.^{35,39,42}

Tras el **tratamiento neoadyuvante**, algunas series detectan **cambios en el inmunofenotipo tumoral** que modificarían tratamientos en aproximadamente el 4% de los casos.^{43,44} En el escenario de la **baja expresión de HER2** también se han descrito cambios en la expresión de HER2 del **24-32 %** en aquellas pacientes que no alcanzan **respuesta patológica completa**.⁴⁵ Por este motivo, **sí es aconsejable, también, repetir la determinación de HER2 tras neoadyuvancia**.²³

Tabla 1

Recomendaciones para la determinación de HER2

Consideraciones prácticas para determinación óptima de HER2

Condiciones de Fijación

- Tiempo de isquemia fría (tiempo que transcurre desde la toma de biopsia hasta que se introduce en formol) menor a 1 hora.
- Emplear formol tamponado al 10 %, comercial.
- Fijación en formol tamponado durante un mínimo de 6 horas y un máximo de 72 horas.
- Evitar el material decalcificado, siempre que sea posible.

Representatividad de la muestra

- Acorde a guías ASCO/CAP, la muestra debe ser representativa. Se aconseja disponer de 3 cilindros en una biopsia por aguja gruesa.
- Deber realizarse la determinación en todos los carcinomas invasivos, recidivas y metástasis. No es obligatorio repetir en piezas de resección, pero puede ser aconsejable hacerlo tras tratamiento neoadyuvante.
- Si hay más de un foco de carcinoma invasivo con similares histologías, se realizarán las determinaciones sobre el de mayor tamaño. Si fuesen de histologías diferentes, grado superior o tumores bilaterales se realizará la determinación de HER2 a todos los focos.

Interpretación

- Para la interpretación deben emplearse las últimas guías internacionales publicadas (ASCO/CAP).
- Para detectar expresiones bajas de HER2 es necesario utilizar aumento de 20x/40x y evaluar toda la preparación.

Calidad en las determinaciones

- Utilizar anticuerpos con validación FDA o CE-IVD. Si se utilizan anticuerpos *in house* es necesario realizar una validación objetiva y disponer de su registro.
- Cada biomarcador determinado por IHQ o ISH debe llevar, al menos, un control positivo en la misma laminilla. Es recomendable incorporar controles tipo "semáforo" para asegurar la correcta detección de casos de baja expresión.
- Se debe participar en un control externo de calidad.

Tabla creada por el autor.

Métodos de determinación de HER2: inmunohistoquímica e hibridación *in situ*

En el momento actual, las **únicas técnicas recomendadas** para la determinación de HER2 en cáncer de mama son la **combinación de inmunohistoquímica e hibridación *in situ***, siendo **siempre necesario el uso de IHQ** para determinar los casos HER2-Low y HER2-Ultralow.^{15,22}

Existen varios anticuerpos para evaluar la expresión de HER2 mediante IHQ, cada uno con características particulares en cuanto a sensibilidad y especificidad en la detección del receptor.

Los **anticuerpos de IHQ aprobados por la FDA y/o con marcado CE-IVD** son:⁴⁶⁻⁴⁸



Los resultados entre ellos no son totalmente concordantes y, por tanto, contribuyen a la **variabilidad interlaboratorio** en los resultados de HER2 que se ha descrito en diversos estudios, especialmente en los **niveles bajos de expresión (HER2-Low y HER2-Ultralow)**.^{47,49} Además, es recomendable que los laboratorios revisen internamente los resultados de sus ensayos de determinación de HER2 para asegurar su aplicabilidad en el contexto terapéutico actual, que considera el espectro completo de expresión, desde el HER2 positivo hasta el HER2-Null.¹⁵

La **hibridación *in situ***, tanto fluorescente (**FISH**) como cromogénica o con revelado con plata (**CISH, SISH**), es fundamental para confirmar la **amplificación del gen HER2** en casos con resultados equívocos por inmunohistoquímica (**HER2 2+**).

Los principales ensayos **aprobados por FDA y/o con marcador CE-IVD** incluyen **INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail (Ventana/Roche)**, el **HER2 FISH pharmDx™ (Dako/Agilent)** y el **PathVysion HER2 DNA Probe Kit (Abbott Molecular)**. Todos estos métodos han demostrado una gran **reproducibilidad técnica** entre ellos.^{48,50} Actualmente, las guías **ASCO-CAP** recomiendan el uso de **ISH dual**, con el uso de sondas contra el gen y una región control centromérica del cromosoma 17, y dividen los resultados de hibridación *in situ* en **5 categorías**. Tres de ellas requieren para su resultado final la valoración conjunta con el resultado de IHQ y una **segunda lectura del ISH**¹⁵ (Figura 5).

Figura 5

Grupos diagnósticos en la interpretación de la hibridación *in situ* acorde a guías ASCO-CAP 2018. Adaptación resumen del algoritmo con ejemplo gráfico.

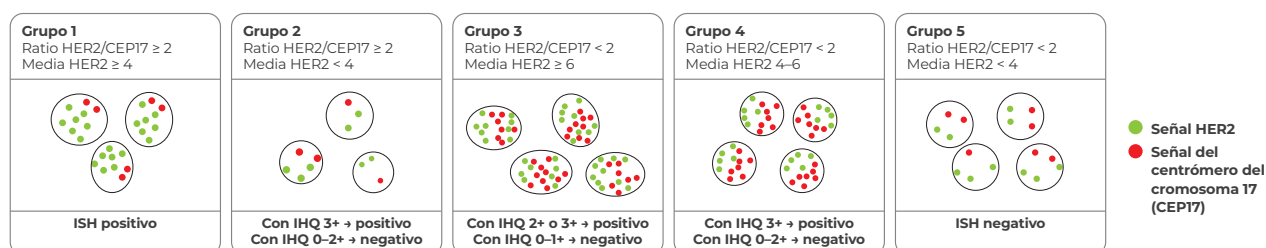


Figura construida de Wolff AC et al. Arch Path Lab Med 2018.

Otras técnicas, como la **reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RTqPCR)**, la **PCR digital (droplet digital PCR, ddPCR)**, la **NGS** o métodos espaciales como la **detección *in situ* de ARNm (RNAScope)**, la espectrometría de masas, o la inmunofluorescencia cuantitativa (**método AQUA™**), podrían complementar potencialmente los datos semicuantitativos obtenidos por la IHQ, especialmente en los **niveles bajos de expresión**, pero su utilidad clínica actualmente no ha sido demostrada.^{16,51,52}

En relación con la cuantificación, comienza a generar interés el **análisis de imagen en patología digital**,^{29,30} ya que con la progresiva digitalización de las imágenes patológicas es cada vez más frecuente disponer de **algoritmos de apoyo al diagnóstico patológico**. La mayoría de los algoritmos disponibles comercialmente incluyen sistemas sencillos de análisis de imagen digital que permiten **cuantificar la tinción** y clasificar el caso en una de las categorías diagnósticas descritas. Actualmente se encuentran en desarrollo multitud de **algoritmos centrados en la cuantificación de HER2** en el espectro bajo de expresión. Estos sistemas actuarían como un apoyo al diagnóstico y ayudarían a **mejorar la reproducibilidad entre patólogos**, actualmente en discusión en los rangos bajos de expresión de HER2.⁵³⁻⁵⁵



PUNTOS CLAVE

- **Una correcta fase preanalítica es imprescindible para una determinación fiable de HER2**, incluyendo tiempo de isquemia fría <1 hora, fijación adecuada en formol tamponado y uso de controles externos positivos.
- **La determinación de HER2 debe realizarse en todos los carcinomas invasores**, tanto en el diagnóstico inicial como en recidivas y metástasis, utilizando muestras representativas y evitando material descalcificado.
- **La heterogeneidad tumoral y los cambios tras tratamiento neoadyuvante pueden modificar la expresión de HER2**, por lo que en situaciones seleccionadas se recomienda la reevaluación del biomarcador.
- **La combinación de inmunohistoquímica e hibridación in situ constituye el estándar actual**, siendo la IHQ esencial para identificar expresiones bajas de HER2 (HER2-Low y HER2-Ultralow).

Diagnóstico e informe de resultados de HER2 en cáncer de mama

Recomendaciones de expertos para una buena diferenciación de los perfiles bajos de expresión de HER2

Como hemos comentado a lo largo de este texto, las **guías ASCO/CAP**^{15,35} son el estándar utilizado en nuestra rutina diagnóstica para la interpretación de HER2 en las pacientes con cáncer de mama,²³ e incluyen algoritmos para definir los **valores positivos, equívocos y negativos** para la expresión de la proteína HER2 mediante **IHQ** y para establecer la **amplificación génica** mediante técnicas de **ISH**. La actualización de las guías ASCO/CAP de **2023**¹⁵ reafirma las recomendaciones de interpretación definidas en la última revisión de **2018**.³⁵

El diagnóstico correcto de HER2 en cáncer de mama empieza por la **selección de una muestra adecuada**. En la interpretación de la IHQ por parte del patólogo, el primer paso es **confirmar la validez de los controles**, incluyendo la comprobación de los diferentes rangos de intensidad expresados en los **controles externos**, así como la ausencia de tinción intensa en los ductos mamarios normales (control interno).^{15,56}

La interpretación de la IHQ para HER2 en cáncer de mama implica evaluar **tres aspectos fundamentales**:^{15,34}

- **Intensidad de la tinción** (ausente, débil, moderada, intensa)
- **Patrón de tinción en la membrana** (parcial/incompleta o circunferencial/completa)
- **Porcentaje de células tumorales invasivas** en las que está presente la tinción (**con punto de corte en el 10%**).

La combinación de estos parámetros se utiliza para establecer las diferentes puntuaciones (**HER2 0, 1+, 2+, 3+**) establecidas en las guías ASCO/CAP.^{15,34}

La evaluación de la intensidad de la tinción en la membrana implica cierto grado de **subjetividad**, sobre todo para diferenciar las **tinciones débiles (HER2 0 vs. 0+ y HER2 0+ vs. 1+)**, pero también para diferenciar entre tinción **débil o moderada (HER2 1+ vs. 2+)** e incluso entre **moderada y fuerte (HER2 2+ vs. 3+)**.^{15,34}

En este sentido, puede ser de ayuda la comparación con las tinciones presentes en los **controles externos** colocados junto al caso objeto de estudio. Para facilitar la interpretación de la intensidad de la tinción también se propone la denominada **“regla del aumento”**,⁵⁷ una aproximación semi-cuantitativa que relaciona la intensidad de la tinción IHQ con el **aumento del objetivo del microscopio** que es necesario para visualizarla claramente.⁵⁷⁻⁶⁰ En el cáncer de mama esta “regla del aumento” no es suficiente para establecer la puntuación de HER2, pues además de la intensidad de la tinción hay que evaluar el **patrón de expresión en la membrana (completa/incompleta) y el porcentaje de células tumorales invasivas con tinción**.

Se ofrecen ejemplos de diferentes rangos de intensidad de expresión de HER2 en la figura 7.



La **tinción de membrana fuerte** es visible de forma clara a **bajos aumentos (objetivos 2.5-5x)**. Se corresponde con una puntuación **HER2 3+** cuando esta tinción fuerte es **completa/circunferencial** y aparece en **> 10%** de las células tumorales invasivas en una población homogénea y contigua, mientras que la puntuación es de **HER2 2+** cuando aparece en **≤10%** de la población tumoral, siendo en este caso recomendable, cuando sea posible, el análisis de muestras adicionales que pueden revelar diferentes porcentajes de tinción HER2 positiva. Es la intensidad más fácil de reconocer.



La **tinción moderada** puede ser percibida a bajo aumento (2,5x-5x), pero sólo se visualiza de forma inequívoca en la membrana al utilizar **objetivos con aumentos mayores (10x-20x)**. La comparación con el **control positivo** puede ayudar a diferenciar entre tinción intensa y moderada. Se considera **HER2 2+** cuando esta tinción moderada está presente de forma completa en **> 10%** de las células tumorales invasivas. Algunos cánceres de mama, sobre todo el **tipo micropapilar infiltrante**, pueden presentar expresión de HER2 moderada o intensa de forma incompleta en la membrana, con **patrón lateral/basolateral**, y asociar amplificación génica, y este patrón también se deben considerar como **HER2 2+**.^{15,35}



La **tinción tenue/débil** de membrana es imperceptible a bajos aumentos (2,5x-5x) y, aunque puede ser percibida con aumentos intermedios (10x-20x), es necesario el **objetivo de gran aumento (40x)** para poder visualizarla con claridad. Cuando hay tinción de membrana débil en **> 10%** de las células tumorales, la guía ASCO/CAP considera como **HER2 1+** si la tinción es incompleta, pero como **HER2 2+** en el caso de que la tinción sea completa.



Por debajo de estos niveles, la expresión de HER2 se considera IHQ 0. Los tumores con tinción tenue o débil en $\leq 10\%$ de las células tumorales corresponden al subgrupo designado como HER2-Ultralow (HER2 0+), mientras que la ausencia completa de tinción corresponde al subgrupo HER2-Null (IHQ 0).

La **tinción parcial/incompleta de membrana** de HER2 produce **líneas delicadas, rectas, angulosas o con formas en “U”**, situadas entre las células tumorales. Las **tinciones completas**, que generalmente tienen una intensidad moderada (**HER2 2+**) o fuerte (**HER2 3+**) producen **figuras de círculos cerrados, triángulos o cuadrados** en la **IHQ**, además de algunas líneas de expresión del marcador.⁶¹

Existen algunas situaciones que pueden dar lugar a errores o interpretaciones incorrectas en las tinciones, y que los patólogos debemos conocer para garantizar que la categorización del estado de HER2 sea el apropiado en cada paciente.^{56,58-61} Estas situaciones más habituales son:

- **Artefacto en el borde del tejido.** Generalmente aparece en **biopsias con aguja**, en las que las células próximas a los bordes del tejido presentan tinciones más intensas que las localizadas en las zonas centrales, posiblemente porque el anticuerpo se acumula en los laterales del tejido. Estas **zonas periféricas deben interpretarse con precaución**.
- **Positividad citoplasmática**, que puede dificultar la interpretación o confundirse con tinción de membrana. Suele ser tenue y puede aparecer con cualquier anticuerpo de manera inespecífica. En **carcinomas con diferenciación apocrina** puede aparecer una llamativa **tinción granular citoplasmática**. La tinción citoplasmática inespecífica también aparece en zonas de tejido artefactado. La **tinción nuclear** es mucho más rara. En la evaluación IHQ de HER2 en cáncer de mama **sólo debe considerarse la tinción específica en la membrana celular**, descartando las zonas en las que no sea posible establecer la localización de la tinción.
- **Tinciones inespecíficas** localizadas en la periferia de las células tumorales. Pueden aparecer **grumos de tinción granular** en los polos luminal o basal de las células. Estos acúmulos inespecíficos del anticuerpo son más oscuros y tienen formas más variables que las líneas producidas por la tinción específica de membrana. Una situación parecida es el depósito de anticuerpo en **hendiduras de retracción** en la interfase entre tumor y estroma, que produce típicamente un **patrón de tinción linear continuo** en la base o alrededor de nidos de células tumorales, formando líneas más irregulares, largas y gruesas que las producidas por la verdadera tinción de la membrana. No es infrecuente que aparezcan estas tinciones inespecíficas en tumores que además presentan tinciones verdaderas de membrana, que sí deben evaluarse.
- **Presencia de tinción en el carcinoma ductal *in situ* (CDIS).** Los **CDIS de alto grado** son a menudo **HER2 positivos**, y en formas extensas o cuando las células tumorales del CDIS se extienden al interior de los lobulillos, es posible confundir con carcinoma invasor. **El estado de HER2 en cáncer de mama se determina exclusivamente sobre el componente invasivo**.
- **Expresión moderada o intensa en la membrana de las células normales.** Obliga a revisar las condiciones preanalíticas y analíticas, y es uno de los motivos que **invalida el resultado de la IHQ**.
- **Los resultados falsos negativos** por ausencia o reducción en la intensidad de la tinción pueden aparecer por varios motivos: (a) como consecuencia de **concentraciones demasiado bajas del anticuerpo** o por fallos en la dispensación de los reactivos, que podremos detectar porque las tinciones de los **controles externos** serán también negativas o inferiores a las esperables; (b) por un **tiempo de isquemia fría prolongado** o una **mala fijación del tejido**, que condicione **pérdida de la antigenicidad** en el tejido tumoral. Esta última situación es mucho más problemática puesto que los tejidos tumorales empleados como controles externos en la misma laminilla mostrarán la tinción apropiada. Por ello debe insistirse en el **estricto cumplimiento de las condiciones preanalíticas** establecidas en las guías, indicando en el informe cualquier observación que sugiera una desviación de las mismas, cuando no invaliden directamente la técnica.

Algunos carcinomas de mama pueden presentar **heterogeneidad intratumoral** para la expresión de HER2, con zonas tumorales mostrando diferentes niveles de expresión.^{40,41,42} Los casos más problemáticos pueden llevar a **inconsistencias en el diagnóstico** del estado de HER2, bien porque es difícil establecer la **intensidad de la tinción**, o bien porque es difícil la **evaluación cuantitativa del porcentaje de células con tinción**, sobre todo en casos con tinciones situadas en el límite entre las categorías (**punto de corte en 10%**). En estos casos, **repetir la determinación en muestras adicionales** puede ayudar a tomar una decisión sobre el diagnóstico de HER2.



Todas las guías y consensos coinciden en señalar que la correcta diferenciación entre **HER2 0** frente a **HER2 1+ (HER2-Low)**, así como la identificación de tumores **HER2-Ultralow (IHQ 0+)** y su discriminación respecto de los **HER2-Null (IHQ 0)**, sólo puede conseguirse analizando cuidadosamente toda la laminilla con el objetivo de gran aumento (40x).^{15,58,60-64}

En algunos casos la tinción puede ser muy tenue y, además, la **heterogeneidad espacial** es frecuente en los tumores con **baja expresión de HER2**, de forma que las células teñidas pueden formar pequeños grupos y, con menos frecuencia, aparecen dispersas en un tumor que mayoritariamente es negativo. El diagnóstico es de **HER2 0** cuando la tinción tenue/débil de membrana aparece en **≤10%** de las células tumorales. Estos casos pueden subdividirse en **HER2-Ultralow** cuando existe tinción de membrana hasta en **≤ 10%** de las células, y **HER2-Null** cuando no se consiga identificar ninguna tinción de membrana.^{58,61-64} Los casos con **>10%** de células tumorales mostrando tinción de membrana parcial o incompleta se categorizan como **HER2 1+**. En los casos próximos al límite del punto de corte puede ser útil delimitar sobre la laminilla las zonas teñidas, o emplear el soporte de **sistemas de análisis de imagen** que permitan una mayor precisión en la cuantificación del porcentaje. También en estos casos límite o en aquellos cuya interpretación resulte problemática, debe considerarse la **revisión por otro patólogo e incluso la consulta a expertos**.

Estandarización del informe de resultados

Un **informe patológico adecuado** en tiempo y en forma, claro, conciso y completo, es esencial para facilitar la toma de decisiones clínicas. En este sentido, la información sobre el **estado de HER2** debe ser **fácilmente reconocible** en el informe.



Tanto las guías **ASCO/CAP**,^{15,36} como la guía del **Royal College of Pathologists**,⁶⁰ el **consenso de expertos de ESMO** para la identificación del HER2-Low,²² indican entre otras recomendaciones,^{58,61-64} que en el informe **no es suficiente con emplear la clasificación binaria clásica** de HER2-positivo o HER2-negativo, sino que es necesario **especificar claramente en cada caso la puntuación asignada** para la IHQ de HER2 (0, 1+, 2+, 3+), especialmente en el caso de los **tumores HER2-negativos**, con el objetivo de asegurar que puedan ser aplicados los criterios para una adecuada selección terapéutica.

El informe será más completo si incluye los datos referentes a la **intensidad, patrón de la tinción, y porcentaje de células positivas** con el mayor patrón de tinción que **superen más del 10%** de las células tumorales invasivas, sobre todo en el caso de **tumores heterogéneos** que incluyan una población clonal HER2 positiva.

El CAP proporciona un modelo de informe de resultados para biomarcadores en cáncer de mama, que en el caso de la IHQ para HER2 recoge de forma detallada toda la información para establecer las diferentes puntuaciones, así como algunas notas referentes a su aplicación clínica.⁶⁵ Con respecto a la **ISH**, el informe debe indicar si el tumor presenta o no amplificación génica de HER2, junto con el grupo ISH establecido para cada caso. En los grupos **ISH 2, 3 y 4** el resultado final se establece de acuerdo con la **puntuación de la IHQ HER2**, siguiendo el algoritmo ASCO/CAP.³⁶ Además, se añade la información referente al **número medio de señales de HER2 por célula, número medio de señales de CEP17** por célula, así como la relación **HER2/CEP17** resultante. Todos estos aspectos quedan también reflejados en el **modelo de informe de biomarcadores** en cáncer de mama propuesto por el CAP. El informe también debe especificar datos referentes a la metodología empleada, como son el clon de anticuerpo y la plataforma o método empleado para el estudio IHQ, así como la prueba de ISH cuando haya sido utilizada.

En la figura 6 se propone un modelo de informe del estado de HER2 siguiendo estas directrices.

Figura 6

Ejemplo de informe de HER2

Estado de HER2 (según guía ASCO/CAP 2023): **HER2 NEGATIVO / POSITIVO**

IHQ (clon empleado y plataforma de tinción):

- **Puntuación IHQ** 3+ / 2+ / 1+ / 0+ / 0
- **Patrón de tinción:** tinción de membrana completa/incompleta con intensidad fuerte/moderada/débil/tenue, en el % de las células tumorales invasivas en las que se encuentre presente
- **Comentarios:** HER2-Low / HER2-Ultralow, elegibilidad para terapias dirigidas

ISH (técnica empleada): **NO AMPLIFICADO / AMPLIFICADO**

- **Resultados:** HER2:CEP17; Media de señales de HER2 por célula; Media de señales CEP17 por célula
- **Comentarios:** grupos ISH, presencia de heterogeneidad

La actualización ASCO/CAP 2023¹⁵ recomienda añadir una serie de notas al pie:

- En casos **HER2 positivos:** las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (HER2 3+ o HER2 2+/ISH positivo) pueden ser elegibles para terapias anti-HER2.
- En casos **HER2 negativos:** el cáncer de mama HER2 negativo (HER2 0, 1+, 2+/ISH negativo) se considera específicamente como negativo para la sobreexpresión de la proteína y la amplificación génica, pero pueden presentar ciertos niveles de expresión de la proteína.

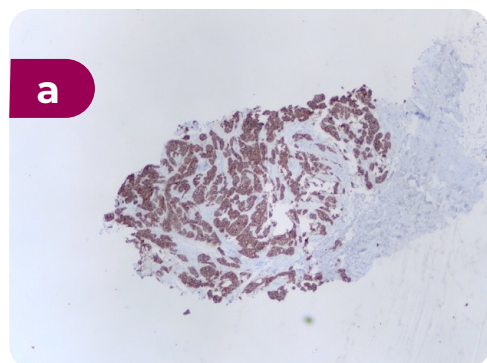
La guía ASCO/CAP¹⁵ y el consenso de ESMO para HER2-Low en cáncer de mama⁶⁴ coinciden en que no es necesario introducir el término HER2-Low en los informes de anatomía patológica, pero recomiendan introducir una nota:

- Las **pacientes con cáncer de mama que son HER2 1+ o HER2 2+/ISH negativo** pueden ser elegibles para tratamientos que utilizan como diana los niveles bajos de expresión de HER2.

Sin embargo, a la vista de los avances terapéuticos en el cáncer de mama con bajos niveles de expresión de HER2, **nuestra opinión es que puede recomendarse indicar el estado HER2-Low como parte del diagnóstico del estado de HER2**, ya que puede facilitar la selección terapéutica en las pacientes. Por otra parte, aunque no figura en la guía ASCO/CAP vigente,¹⁵ **el reconocimiento de tumores con expresión HER2-Ultralow (HER2 0+) puede tener un valor clínico en el futuro** y esta información puede permitir seleccionar un grupo de pacientes con beneficio de nuevos tratamientos.^{61,62,64}

Figura 7

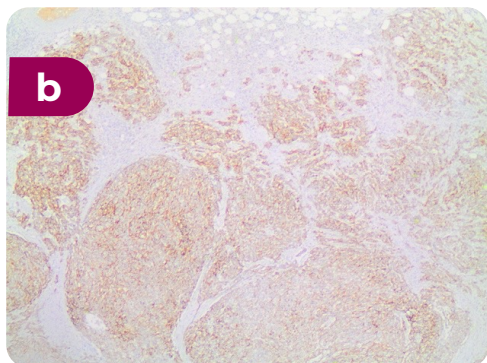
Rango de intensidades para la expresión de HER2 mediante IHQ en cáncer de mama:



(a) HER2 IHQ 3+, objetivo 4x (4B5 PATHWAY - Ventana)

Imagen: En esta imagen la tinción de membrana observada es completa e intensa en más del 10% de las células tumorales.

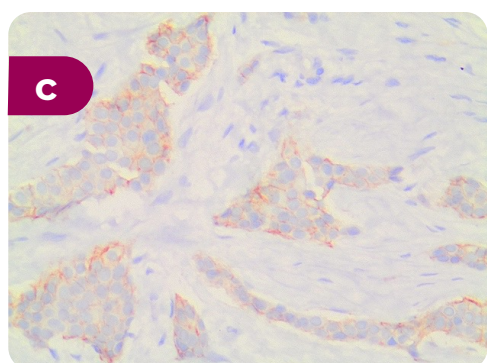
Recomendación: La tinción de membrana fuerte es visible de forma clara a bajos aumentos (objetivos 2.5-5x).



(b) HER2 IHQ 2+, objetivo 10x (4B5 PATHWAY – Ventana)

Imagen: En esta imagen la tinción de membrana observada es completa, débil/moderada en más del 10% de las células tumorales.

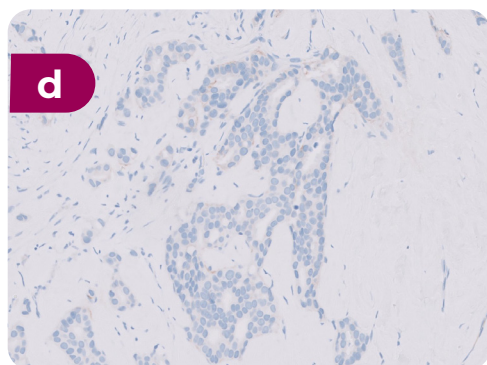
Recomendación: La tinción moderada puede percibirse a bajo aumento (2,5x–5x), pero se visualiza de forma inequívoca al utilizar objetivos con aumentos mayores (10x–20x). Corresponde a una puntuación IHQ 2+ (equivoco), por lo que requiere evaluación adicional mediante ISH.



(c) HER2 IHQ 1+, objetivo 40x (4B5 PATHWAY – Ventana)

Imagen: En esta imagen la tinción de membrana es incompleta y débil, presente en más del 10% de las células tumorales.

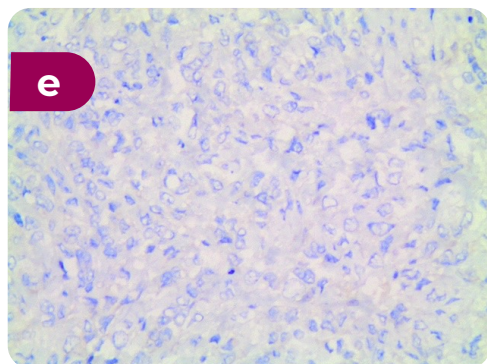
Recomendación: La tinción tenue/débil de membrana es imperceptible a bajos aumentos (2,5x–5x) y, aunque puede ser percibida con aumentos intermedios (10x–20x), es necesario el objetivo de gran aumento (40x) para visualizarla con claridad.



(d) HER2 IHQ 0+, objetivo 40X (4B5 PATHWAY - Ventana)

Imagen: En esta imagen la tinción de membrana observada es incompleta y débil o casi imperceptible en el 10% de las células tumorales o menos.

Recomendación: considerar utilizar el objetivo 40x para su correcta evaluación. La discriminación entre los scores IHQ 0 y 1+ es clave para establecer la mejor estrategia terapéutica para las pacientes.



(e) HER2 IHQ 0, objetivo 40x (4B5 PATHWAY – Ventana)

Imagen: En esta imagen no se observa tinción de membrana.

Recomendación: considerar utilizar el objetivo 40x para su correcta evaluación. La discriminación entre los scores IHQ 0 y 0+ es clave para establecer la mejor estrategia terapéutica para las pacientes.



PUNTOS CLAVE

Guías de referencia

Las guías ASCO/CAP son el estándar para la interpretación de HER2 en cáncer de mama, incluyendo algoritmos para definir valores positivos, equívocos y negativos mediante IHQ y amplificación génica por ISH.

Además de lo establecido en estas guías, este grupo de expertos recomienda:

Interpretación de IHQ

Se evalúan tres parámetros principales:

- **Intensidad de la tinción** (ausente, tenue, débil, moderada, fuerte).
- **Patrón de tinción en la membrana** (parcial/incompleta o circunferencial/completa).
- **Porcentaje de células tumorales invasivas con tinción** (punto de corte en el 10%).

Subjetividad en la evaluación

Para distinguir entre las diferentes categorías de HER2 se recomienda comparar con controles externos y aplicar la “regla de los aumentos” para facilitar la interpretación.

Errores frecuentes

Se deben evitar interpretaciones erróneas por artefactos en el borde del tejido, positividad citoplasmática, tinciones inespecíficas, y expresión en células normales o en carcinoma ductal *in situ* (CDIS).

Diferenciación precisa

La correcta distinción entre IHQ 1+ (HER2-Low), IHQ 0+ (HER2-Ultralow) e IHQ 0 (HER2-Null) solo se logra analizando toda la laminilla con objetivo de gran aumento (40x).

Informe estandarizado

El informe debe ser claro, conciso y completo, especificando además del estado de HER2 (positivo/negativo), la puntuación de IHQ (0, 0+, 1+, 2+, 3+), intensidad, patrón de tinción y porcentaje de células positivas. Si se ha utilizado ISH, debe indicarse el estado de amplificación génica y los valores referentes a los contajes de señales. Es también importante **indicar la técnica empleada para el análisis**.

Terminología en informes

Aunque las guías no exigen el uso de los términos HER2-Low o HER2-Ultralow, indicar estos estados en el diagnóstico de HER2 puede facilitar la selección de pacientes para tratamientos dirigidos a niveles bajos de expresión de HER2.

Conclusiones y recomendaciones

Como hemos revisado en este documento, la expresión de HER2 en el cáncer de mama se clasifica, siguiendo **las guías ASCO/CAP**, en el uso de la IHQ y/o ISH, dividiéndose en HER2 positivo (HER2 3+ o HER2 2+ con amplificación por ISH) y HER2 negativo (HER2 0, 1+, o 2+ sin amplificación).¹⁵ En los últimos años, se han introducido nuevas subcategorías en los tumores HER2 negativos: **HER2-Low** y **HER2-Ultralow**, con niveles bajos de expresión de HER2, y **HER2-Null**, considerando criterios cuantitativos como el porcentaje de células tumorales con tinción de membrana débil/incompleta. El grupo **HER2-Low** incluye, por tanto, tumores que muestran HER2 1+ o 2+ sin amplificación, mientras que **HER2-Ultralow** corresponde a IHQ negativa, pero con una tinción débil en $\leq 10\%$ de las células (tumores 0+, con tinción de membrana detectable por debajo de ese punto de corte),²⁴ siendo los **HER2-Null** tumores completamente negativos (HER2 0). La identificación de estas subcategorías se ha vuelto clínicamente relevante tras los resultados positivos de los recientes ensayos clínicos con ADCs contra HER2 en pacientes con cáncer de mama HER2-Low⁶ y HER2-Ultralow.⁷

El primer paso para un **diagnóstico preciso** es la **selección de una muestra adecuada**, que debe cumplir con las condiciones preanalíticas y contar con controles adecuados. Entre los factores preanalíticos, debemos tener en cuenta un tiempo de isquemia fría inferior a una hora y fijación en formol tamponado al 10 % durante 6–72 horas, evitando las muestras con decalcificación agresiva. La validación de los controles es crucial en la IHQ, y se recomienda usar muestras con expresiones conocidas de HER2, junto con un control interno que verifique la ausencia de tinción intensa en ductos mamarios normales. El estudio de HER2 exige la utilización de métodos o anticuerpos de IHQ validados, con marcado CE-IVD. Y, por supuesto, se recomienda la participación en programas de control de calidad.

La **interpretación de la IHQ** se basa en tres parámetros principales:¹⁵

- **Intensidad de la tinción** (ausente, débil, moderada, intensa)
- **Patrón de tinción en la membrana** (parcial o completa)
- **Porcentaje de células tumorales que presentan tinción**

La **tinción intensa**, que es fácilmente visible a bajos aumentos (2,5-5x), con patrón de membrana completa y presente en $> 10\%$ de las células tumorales, se clasifica como 3+. Si está presente en $\leq 10\%$ de las células, la puntuación será 2+.

La **tinción moderada** se ve de forma inequívoca a mayores aumentos (10-20x), y si está presente en $> 10\%$ de las células tumorales, se clasifica como 2+, aunque debemos considerar particularidades en algunos tipos de tumores.

Por otro lado, la **tinción débil** es difícil de visualizar a bajos aumentos y requiere un objetivo de gran aumento (40x) para ser claramente identificada. Si está presente en $> 10\%$ de las células, se considera HER2 1+ si la tinción es incompleta, y HER2 2+, si es completa.

Un HER2 0 en casos con tinción débil en $\leq 10\%$ de las células tumorales se clasifica como HER2-Ultralow (IHQ 0+). Por último, una ausencia de tinción detectable corresponde a los casos HER2-Null (IHQ 0).

El informe con el resultado de HER2 debe ser claro, conciso y completo, para facilitar la toma de decisiones clínicas.^{15,22,24} Es importante especificar no solo si el tumor es HER2 positivo o negativo, sino también la **puntuación asignada para la IHQ (0, 0+, 1+, 2+, 3+)**. Esta información es crucial para la aplicación de nuevas terapias dirigidas a HER2, en especial los ADCs en las pacientes con baja expresión de HER2.

Además, el informe debe incluir **detalles sobre la intensidad, el patrón de tinción y el porcentaje de células positivas** en los casos con heterogeneidad tumoral. Si se utiliza ISH, el informe debe indicar si el tumor presenta amplificación génica de HER2 y, en caso afirmativo, el grupo ISH correspondiente, el número medio de señales de HER2 por célula, las señales del cromosoma 17 y la relación HER2/CEP17. Aunque **la guía ASCO/CAP 2023 no recomienda específicamente el uso del término HER2-Low o HER2-Ultralow en los informes, algunos expertos sugieren que su inclusión podría facilitar la identificación de pacientes que podrían ser candidatas para tratamientos con ADCs dirigidos a HER2.**^{15,22,24}



Sabemos que el cáncer de mama metastásico representa un **desafío clínico complejo que requiere un abordaje integral y personalizado**.⁶⁶ En este contexto, los **comités multidisciplinarios** desempeñan un papel fundamental al integrar la experiencia de distintos especialistas, incluyendo oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, cirujanos, patólogos, radiólogos, y farmacéuticos hospitalarios, entre otros.^{66,67} Esta colaboración estructurada permite una toma de decisiones más informada, centrada en la paciente, y adaptada a las características moleculares y clínicas de la enfermedad.

La correcta identificación de las pacientes con cáncer de mama HER2-Low y HER2-Ultralow y la decisión terapéutica requieren una **coordinación estrecha entre anatomía patología y oncología médica**, evaluando la selección y secuenciación óptima de tratamientos en las pacientes pretratadas, la evaluación del perfil de toxicidad, el estado funcional de la paciente y sus preferencias, así como el posible acceso a ensayos clínicos. En el entorno metastásico, donde el objetivo terapéutico se orienta hacia el control prolongado de la enfermedad y la mejora de la calidad de vida, **estos comités permiten adaptar las estrategias terapéuticas a lo largo de la evolución dinámica del tumor, buscando una medicina de precisión real**. Estos comités son, también, esenciales para garantizar la equidad en el acceso a nuevas terapias, fomentar la investigación traslacional, y asegurar un abordaje psicosocial integral.



De esta manera, el patólogo juega un papel central en este escenario, asegurando el adecuado diagnóstico de las pacientes con cáncer de mama HER2-Low y HER2-Ultralow, la calidad de estos resultados, la discusión de la información en el comité y valorando nuevas determinaciones de HER2 en la evolución de la enfermedad, así como el estudio de otros biomarcadores.⁶⁷

1. Perou CM, Sørliie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
2. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206–23.
3. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2024;35(7):588–606. Erratum in: *Ann Oncol*. 2025;36(4):472.
4. Turner NC, Ro J, André F et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209–19.
5. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–33. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017;377(17):1700.
6. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-Low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9–20.
7. Bardia A, Hu X, Dent R et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2024;391:2110–22.
8. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984;312(5994):513–6.
9. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–82.
10. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–92.
11. Robbins CJ, Bates KM, Rimm DL et al. HER2 testing: evolution and update for a companion diagnostic assay. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22(6):408–23.
12. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN et al. ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):118–45.
13. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG et al. Recommendations for HER2 testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997–4013.
14. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. HER2 testing in breast cancer: ASCO/CAP focused update. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(11):1364–82.
15. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M et al. HER2 testing in breast cancer: ASCO–CAP guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(22):3867–72.
16. 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.
17. Cortés J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab Emtansine for breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143–54.
18. Modi S, Gambine D, Cameron D et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-low-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1145–6.
19. College of American Pathologists. *New Cancer Protocols* – Breast (June 2025). Disponible en: Breast.Bmk_1.6.1.0.-REL_CAPCP.pdf (último acceso: febrero 2026).
20. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *J Oncol Pract*. 2018 Jul;14(7):437–441.
21. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2023 Sep 1;147(9):993–1000.
22. Tarantino P, Viale G, Press MF et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023; 34(8):645–659.
23. Colomer R, González-Farré B, Ballesteros AI et al. Biomarkers in breast cancer 2024: updated SEOM–SEAP consensus. *Clin Transl Oncol*. 2024;26(12):2935–51.
24. College of American Pathologists. *Reporting Template for Biomarker Testing in Carcinoma of the Breast, Version 1.6.0.0 (March 2025)*.
25. Chen Z, Jia H, Zhang H et al. Is HER2 ultra-low breast cancer different from HER2 null or HER2 low? *Breast Cancer Res Treat*. 2023;202(2):313–23.
26. Hu Y, Jones D, Zhao W et al. Incidence and clinicopathologic features of HER2-ultralow breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2025;100783.
27. Guan F, Ju X, Chen L et al. Comparison of characteristics, efficacy of neoadjuvant therapy and prognosis in HER2-low and HER2-ultralow breast cancer. *Diagn Pathol*. 2024;19(1):131.
28. Hoda RS & McIntire PJ. Clinicopathologic characterization of hormone-receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 Null, Ultralow, and Low breast carcinoma in the metastatic setting. *Hum Pathol*. 2025 Jan;155:105735.
29. Chang MC & Mrkonjic M. Review of the current state of digital image analysis in breast pathology. *Breast J*. 2020;26(6):1208–12.
30. Ibrahim A, Gamble P, Jaroensri R et al. Artificial intelligence in digital breast pathology: techniques and applications. *Breast*. 2020;49:267–73.
31. Shang J & Liu Y. Pathological precision diagnosis and recent advances in HER2 low and ultralow breast cancer: a narrative review. *Transl Breast Cancer Res*. 2024;5:29.
32. Sajjadi E, Venetis K, Ivanova M et al. Improving HER2 testing reproducibility in HER2-low breast cancer. *Cancer Drug Resist*. 2022;5(4):882–8.
33. Jorns JM. Breast Cancer Biomarkers: Challenges in Routine Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2/neu Evaluation. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(12):1444–1449.
34. Arber DA. Effect of prolonged formalin fixation on the immunohistochemical reactivity of breast markers. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002;10(2):183–6.
35. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(5):545–63.
36. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. HER2 testing in breast cancer: ASCO/CAP focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105–22.
37. Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond MEH et al. Recommendations for validating ER/PR IHC assays. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):930–5.

38. Grinda T, Joyon N, Lusque A *et al.* Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):41.
39. Sun T, Zhang H, Gao W *et al.* Appropriate number of preoperative core needle biopsy specimens for analysis in breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(14):e25400.
40. Hou Y, Nitta H, Li Z *et al.* HER2 intratumoral heterogeneity in breast cancer: an evolving concept. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2664.
41. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M *et al.* Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):137.
42. Bergeron A, Bertaut A, Beltjens F, Charon-Barra C, Amet A, Jankowski C *et al.* Anticipating changes in the HER2 status of breast tumours with disease progression-towards better treatment decisions in the new era of HER2-low breast cancers. *Br J Cancer*. 2023 Jul;129(1):122–34.
43. Lin M, Luo T, Jin Y *et al.* HER2-low heterogeneity between primary and paired recurrent/metastatic breast cancer: Implications in treatment and prognosis. *Cancer*. 2024 Mar 15;130(6):851–862.
44. Organisation mondiale de la santé, editor. Breast tumours. 5th ed. Geneva: OMS; (World health organization classification of tumours).
45. Xian Z, Quinones AK, Tozbikian G *et al.* Breast cancer biomarkers before and after neoadjuvant chemotherapy: does repeat testing impact therapeutic management? *Hum Pathol*. 2017 Apr;62:215–21.
46. Coiro S, Gasparini E, Falco G *et al.* Biomarkers Changes after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Seven-Year Single Institution Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 30;11(12):2249.
47. Shao Y, Guan H, Luo Z *et al.* Clinicopathological characteristics and value of HER2-low expression evolution in breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Breast*. 2023 Dec 22;73:103666.
48. Garrido C, Manoogian M, Ghambire D *et al.* Analytical and clinical validation of PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) antibody to assess HER2-low status for trastuzumab deruxtecan treatment in breast cancer. *Virchows Arch*. 2024 Jun;484(6):1005–14.
49. Hempenius MA, Eenkhoorn MA, Høeg H *et al.* Quantitative comparison of immunohistochemical HER2-low detection in an interlaboratory study. *Histopathology*. 2024 Dec;85(6):920–8.
50. Perez EA, Cortés J, Gonzalez-Angulo AM *et al.* HER2 testing: current status and future directions. *Cancer Treat Rev*. 2014 Mar;40(2):276–84.
51. 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 Nov;481(5):685–94.
52. Mansfield AS, Sukov WR, Eckel-Passow JE *et al.* Comparison of fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and dual-ISH (DISH) in the determination of HER2 status in breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2013 Feb;139(2):144–50.
53. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM *et al.* HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1951–62.
54. Moutafi M, Robbins CJ, Yaghoobi V *et al.* Quantitative measurement of HER2 expression to subclassify ERBB2 unamplified breast cancer. *Lab Invest*. 2022 Oct;102(10):1101–8.
55. Zaakouk M, Quinn C, Provenzano E *et al.* Concordance of HER2-low scoring in breast carcinoma among expert pathologists in the United Kingdom and the republic of Ireland -on behalf of the UK national coordinating committee for breast pathology. *Breast*. 2023 Aug;70:82–91.
56. Fusco N & Viale G. The “lows”: Update on ER-low and HER2-low breast cancer. *Breast*. 2024 Dec;78:103831.
57. Karakas C, Tyburski H, Turner BM *et al.* Interobserver and Interantibody Reproducibility of HER2 Immunohistochemical Scoring in an Enriched HER2-Low-Expressing Breast Cancer Cohort. *Am J Clin Pathol*. 2023 May 2;159(5):484–91.
58. Tozbikian G, Bui MM, Jaffer S *et al.* Best practices for achieving consensus in HER2-low expression in breast cancer: current perspectives from practicing pathologists. *Histopathology* 2024;85:489-502.
59. Scheel AH, Penault-Llorca F, Hanna W *et al.* Physical basis of the 'magnification rule' for standardized Immunohistochemical scoring of HER2 in breast and gastric cancer. *Diagnostic Pathology* 2018; 13:19.
60. Rakha EA, Tan PH, Quinn C *et al.* UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol* 2023; 76:217-227.
61. 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 Archiv* 2024; 484:3-14.
62. Laokulrath N, Gudi M, Salahuddin SA *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status in breast cancer: practice points and challenges. *Histopathology* 2024; 85:371-382.
63. Farshid G, Armes J, Dessauvagie B *et al.* Development and Validation of a HER2-Low Focused Immunohistochemical Scoring System With High-Interobserver Concordance: The Australian HER2-Low Breast Cancer Concordance Study. *Mod Pathol* 2024; 37(8):100535.
64. Wu S, Shang J, Li Z *et al.* Interobserver consistency and diagnostic challenges in HER2-ultralow breast cancer: a multicenter study. *ESMO Open* 2025; 10(2):104127..
65. College of American Pathologists. Cancer protocol templates [Internet]. Northfield (IL): College of American Pathologists. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates> (último acceso febrero 2026)
66. Orłowski C, Lai J, Vereker M *et al.* Impact of multidisciplinary team meetings on the management of patients with breast cancer in a large private healthcare facility. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2024 Apr;20(2):285-291.
67. Sassé B, Shaya S, Nimmo J *et al.* Evaluating the impact of a tertiary multidisciplinary meeting in metastatic breast cancer: A prospective study. *Breast*. 2025 Feb;79:103861.



Daiichi-Sankyo

AstraZeneca

