



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

ARTÍCULO ESPECIAL/SPECIAL ARTICLE

Cáncer de mama HER2-bajo: una nueva era en terapias dirigidas

HER2-Low Breast Cancer: A New Era in Targeted Therapies

Benjamín Walbaum, MD^{a,b,c,d}; Francisco Acevedo, MD MSc^{c,d}; Lidia Medina, RN^d; César Sánchez, MD^{c,d}✉

^a Translational Genomics and Targeted Therapies in Solid Tumors, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

^b Cancer Institute and Blood Diseases, Hospital Clinic Barcelona. Barcelona, Spain.

^c Departamento Hemato-Oncología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^d Centro de Cáncer, Hospital Clínico UC-CHRISTUS. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 20/01/2025

Aceptado: 23/05/2025

Keywords:

Breast Neoplasm; HER2-Positive; HER2-Low; Antibody-Drug Conjugate.

Palabras clave:

Neoplasia de Mama; HER2 Positivo; HER2-Bajo; Conjugado Anticuerpo-Fármaco.

RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que trasciende las clasificaciones clínico-patológicas tradicionales. La identificación de niveles bajos y ultrabajos de expresión de HER2 mediante inmunohistoquímica, en tumores previamente catalogados como HER2 negativos, ha supuesto un cambio de paradigma en su abordaje. Esta nueva categorización ha ampliado las opciones terapéuticas para un grupo significativo de pacientes, estimándose que más del 60% de los cánceres de mama hormonales pertenecen a la categoría de HER2-bajo.

Trastuzumab deruxtecan, un inmunoconjugado, ha demostrado beneficios significativos en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-bajo, quienes anteriormente, en la mayoría de los casos, únicamente eran candidatos a quimioterapia luego de tratamiento hormonal. Sin embargo, este tratamiento no está exento de toxicidades, destacando la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, que puede ser grave e incluso fatal en algunos casos. La detección temprana de estas toxicidades y su manejo interdisciplinario son fundamentales para optimizar los resultados clínicos en estas pacientes.

Este artículo proporciona una visión general de los avances recientes en el tratamiento del cáncer de mama HER2-bajo, subrayando los estudios más relevantes y destacando la importancia del seguimiento estricto de las toxicidades asociadas con las nuevas terapias.

ABSTRACT

Breast cancer is a heterogeneous disease that goes beyond traditional clinicopathological classifications. Identifying low and ultra-low levels of HER2 expression through immunohistochemistry, in tumors previously classified as HER2-negative, has led to a paradigm

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: cgsanche@uc.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.05.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



shift in patient management. This reclassification has expanded therapeutic options for a significant proportion of patients, with estimates indicating that over 60% of patients with hormone receptor-positive breast cancers fall into the HER2-low category.

Trastuzumab deruxtecan, an antibody-drug conjugate, has demonstrated significant survival benefits in patients with advanced HER2-low breast cancer, who, in most cases, were previously candidates solely for chemotherapy following hormonal treatment. However, this therapy is not exempt from toxicity, notably interstitial lung disease/pneumonitis, which can be severe and even fatal in some instances. Early detection of these toxicities and their interdisciplinary management are crucial to optimize clinical outcomes in these patients.

This article provides an overview of recent advancements in treating patients with HER2-low breast cancer, highlighting pivotal studies and emphasizing the importance of stringent monitoring for toxicities associated with new therapies.

INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad del cáncer de mama (CM) se ve reflejada en su clasificación clínico-patológica. Históricamente lo hemos dividido en: tumores receptores de estrógenos y/o progesterona positivos, también conocidos como receptores hormonales positivos (RH+); tumores que sobre-expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 o tienen amplificación de su gen, conocidos como HER2-positivos; y finalmente, triples negativos (TN) cuando carecen de la expresión tanto de RH como de HER2 (Tabla 1). No obstante, esta heterogeneidad va mucho más allá de su definición por inmunohistoquímica (IHQ) y puede ser explorada a través de estudios de perfiles moleculares, que, de acuerdo con grupos de expresión génica definen subtipos intrínsecos de CM, los que se correlacionan, en general, a los subtipos clínico-patológicos descritos previamente^{1,2}. A lo largo de las décadas, estas clasificaciones han sido una herramienta esencial para entender la historia natural del CM, determinar su pronóstico y definir estrategias terapéuticas³. Dicha clasificación, sin embargo, no es estática y es cada vez más evidente la complejidad biológica subyacente al CM.

El CM HER2-positivo representa un 15-20% de todos los casos en Chile³ (figura 1). En los últimos años, un cambio de paradigma ha sido la incorporación del concepto HER2-bajo, que describe a un subgrupo dentro del espectro de CM HER2-negativo y que ha permitido reevaluar y ampliar las opciones terapéuticas para un grupo mayoritario de pacientes. Antes de esta nueva categorización, los pacientes con expresión baja de HER2, definida como IHQ 1+ o IHQ 2+ con hibridación *in situ* (ISH) negativa, eran considerados "HER2 negativos", quedando fuera del alcance de las terapias dirigidas anti-HER2⁴. No obstante, con la llegada de nuevas tecnologías diagnósticas y terapias innovadoras, esta definición ha cobrado una relevancia clínica extraordinaria (figura 2).

HER2-BAJO: MÁS QUE UNA NUEVA DEFINICIÓN

Este subgrupo abarca entre el 50% y el 55% de los casos de CM avanzados (CMA)⁵, siendo particularmente prevalente en pacientes con CMA RH+, donde podría encontrarse en hasta dos tercios de los casos (figura 2). Además, recientemente se ha propuesto una extensión de esta categoría, con un grupo denominado CM

| | Luminal A-like | Luminal B-like | HER2-puro | Triple negativo |
|--------------------------|----------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Característica molecular | RH+/HER2- | RH+/HER2+/- | HER2+ | RE-/RP-/HER2- |
| Definición patológica | RH+ \geq 1% | RH+ \geq 1% | HER2 IHQ: 3+ o FISH + | RE-/RP-/HER2- por IHQ |
| Molécula efectora | RE α | RE α | HER2 | Desconocido |
| Niveles de Ki67 | Bajo | Alto | Alto | Alto |
| % de casos | 45% | 35% | 15-20% | 10-15% |
| SG 5 años (etapa I) | ~99% | >90% | ~94% | ~85% |
| SG (etapa IV) (años) | 4-5 | 2-3 | 5 | 1 |
| Terapia sistémica | TE | TE/QT | QT + anti-HER2 | QT + inmunoterapia |

Tabla 1. Clasificación patológica, molecular, pronóstico y tratamiento de cáncer de mama según subtipo

Abreviaciones: RH: receptor hormonal; RE: receptor estrógeno; HER2: receptor para el factor de crecimiento epidérmico tipo 2; RP: receptor progesterona; IHQ: inmunohistoquímica; FISH: hibridación *in situ* con inmunofluorescencia; Ki67: antígeno de proliferación celular; SG: sobrevida global; TE: terapia endocrina; QT: quimioterapia.

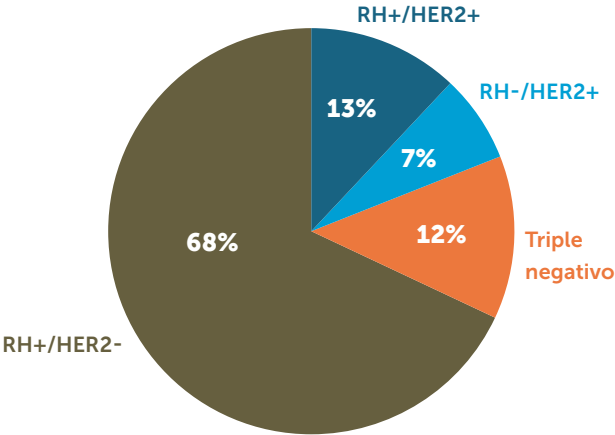


Figura 1. Distribución de subtipos de cáncer de mama según estado de receptores hormonales y HER2 determinados por inmunohistoquímica en una cohorte de 7910 pacientes chilenas (2000-2020): n=5 379 RH+/HER2-, n=1 028 RH+/HER2+, n=554 RH-/HER2+, n=949 RH-/HER2-.

Abreviaciones: RH: receptor hormonal (estrógeno y/o progesterona); HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; CM: cáncer de mama³.

HER2 ultrabajo (HER2 0+)⁶, que incluye tumores con IHQ 0, pero con una expresión tenue e incompleta en ≤10% de las células tumorales⁷ (Tabla 2).

La biología que subyace al CM HER2-bajo ha sido extensamente estudiada y pareciera ser que no es un subtipo específico, sino más bien, una clasificación en base a un biomarcador predictivo que permite el uso de un tratamiento específico. Tarantino et al. realizaron un estudio donde compararon el perfil genómico de muestras de tumores HER2-bajo vs. tumores HER2-O. Mediante técnicas de secuenciación no observaron grandes diferencias, destacando solo que tumores HER2-bajo tienen un aumento en las copias del gen *ERBB2*, mientras que aquellos HER2-O tienen un aumento de hemideleciones de *ERBB2*⁸. Por otra parte, en un análisis de expresión génica (transcriptómica) mediante

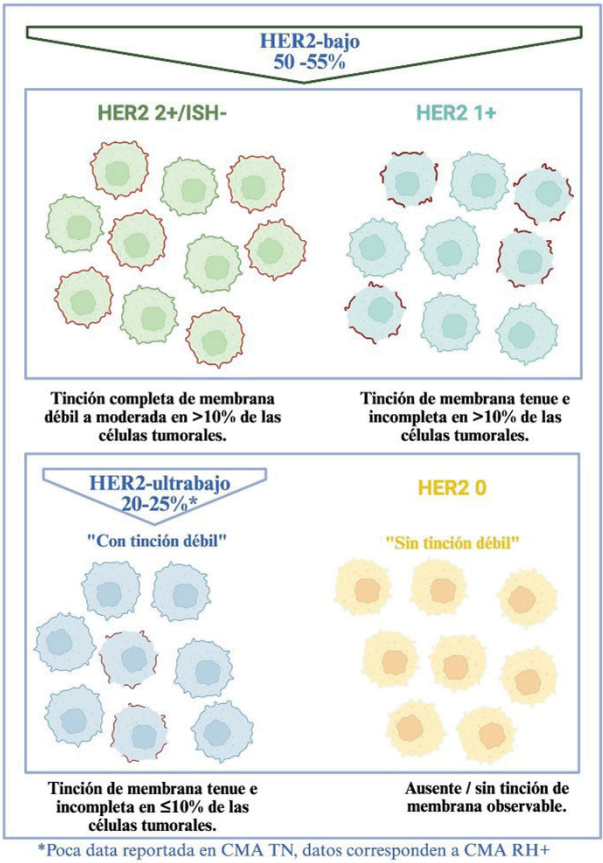


Figura 2. Diagrama clasificatorio según inmunohistoquímica e hibridación *in situ* (ISH) y frecuencia de cáncer de mama HER2-bajo y ultrabajo^{5,7,41}.

una plataforma molecular llamada PAM50 (*Prediction Analysis of Microarray 50*) se observó que en pacientes con tumores CM RH+ HER2-bajo hay una mayor expresión de *ERBB2*, además de genes asociados a la vía estrogénica como *ESR1* y *PGR* (luminales) vs. aquellos con tumores HER2-O. No obstante, en tumores RH- (TN) no se observaron diferencias en la expresión génica entre aquellas muestras HER2-O y aquellos HER2-bajo⁹. Estos datos apoyan que HER2-bajo no constituye un subtipo biológico específico.

| Categoría | Definición | Relevancia Clínica |
|----------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| HER2 positivo | IHQ 3+ o ISH positivo | Alta expresión, elegibles para terapias estándar como trastuzumab y T-DM1. |
| HER2-bajo | IHQ 1+ o IHQ 2+ con ISH negativa | Subgrupo relevante para terapias dirigidas como T-DXd. |
| HER2-ultrabajo | IHQ 0 con tinción débil de membrana | Población emergente con respuesta potencial a T-DXd. |

Tabla 2. Definición y clasificación de cáncer de mama según expresión de HER2 en la inmunohistoquímica

Abreviaciones: HER2: receptor para el factor de crecimiento epidérmico tipo 2; IHQ: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*; T-DXd: trastuzumab deruxtecan; T-DM1: trastuzumab emtansina.

La determinación precisa del estado HER2-bajo sigue siendo un desafío importante. La variabilidad inter-observador, incluso entre patólogos expertos, puede llegar hasta un 35%⁹. Más aún, se han descrito diferencias significativas según el sitio de la biopsia¹⁰, como también según el número de biopsias realizadas. Bar et al; mostraron que en pacientes con CMA TN la proporción de pacientes HER2-bajo aumenta en la medida que aumentan el número de biopsias consecutivas por paciente, llegando al 100% en pacientes con al menos 5 biopsias. De las pacientes definidas inicialmente como HER2-O, un tercio se convierte a HER2-bajo con cada siguiente biopsia¹¹. Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar el diagnóstico de la expresión de *ERBB2*. Diversos estudios han indicado que la cuantificación mediante ARN podría ser una estrategia más fidedigna y objetiva, aunque aún se espera su validación clínica¹².

Durante mucho tiempo las terapias aprobadas para su uso en pacientes con CM HER2-positivo no mostraron utilidad clínica en pacientes con CMA HER2-bajo. En un estudio de fase II, pertuzumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 y aprobado su uso en CM HER2-positivo) en monoterapia mostró una tasa de respuesta objetiva del 2,5% y una tasa de control de la enfermedad del 43% en pacientes con CMA HER2-bajo. Asimismo, análisis retrospectivos de estudios fase II con ado-trastuzumab emtansina (T-DM1), el primer inmuno-conjugado aprobado para CM, en el subgrupo HER2-bajo, reportaron tasas de respuesta de entre 4,8% y 20%, con medianas de sobrevida libre de progresión (SLP) muy limitadas de solo 2,6 y 2,8 meses^{13,14}. La aparición de nuevos inmuno-conjugados ha cambiado estos resultados. De estas nuevas moléculas, la más importante y con más aprobaciones en la práctica clínica estándar actual es el trastuzumab deruxtecan (T-DXd), que en el contexto de CM HER2-bajo ha abierto oportunidades terapéu-

ticas para pacientes previamente excluidos de terapias dirigidas y que ahora podrían ser candidatos a tratamientos enfocadas en este receptor.

TRASTUZUMAB DERUXTECAN EN CM HER2-BAJO

El T-DXd pertenece a las terapias llamadas inmuno-conjugados o anticuerpos conjugados (ADC por sus siglas en inglés, *antibody drug conjugate*) de 3ª generación, y combina una inmunoglobulina (IgG1) y una carga o *payload* citotóxica. En este caso, un anticuerpo monoclonal anti-HER2 (trastuzumab: T) unido a un potente inhibidor de la topoisomerasa I como el deruxtecan (DXd), diez veces más potente que el SN-38, metabolito activo del irinotecan (figura 3). Más allá del anticuerpo específico y la molécula citotóxica, los ADC se definen también por la estabilidad de su *linker* o enlace que permite la unión entre anticuerpo y su *payload* de quimioterapia. En el caso de T-DXd este enlace es un péptido escindible por enzimas lisosomales como las catpsinas B y L, sobreexpresadas en las células tumorales y en el microambiente tumoral. Ello le otorga estabilidad a la molécula; sin embargo, tanto en el caso de T-DXd como de otros ADC de características similares, luego de siete días en circulación solo un 50% de la carga permanece unida al anticuerpo¹⁵.

El *linker* permite además que cada molécula de T-DXd tenga una concentración del citotóxico, definido como la relación fármaco-anticuerpo (DAR por sus siglas en inglés, *drug-antibody ratio*) de 8, comparado con un DAR de 3 para un inmuno-conjugado clásico como el T-DM1. Todo lo anterior ha permitido un incremento en su potencia y una mayor entrega de carga citotóxica a las células tumorales. Además, su carga o *payload* es altamente lipofílica, lo que permite un libre paso a través de las membranas celulares y explica el efecto “*bystander*”, actuando sobre células

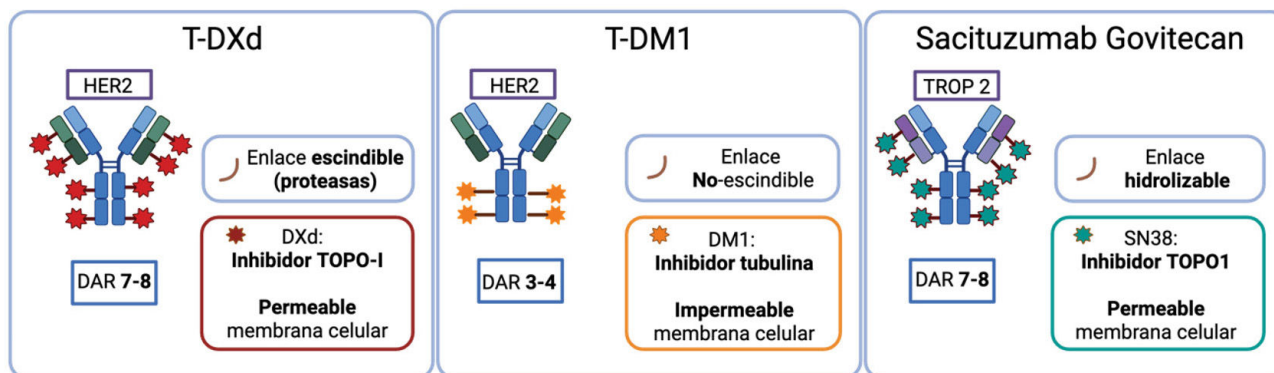


Figura 3. Comparación de 3 inmunoconjugados T-DXd, T-DM1 y sacituzumab govitecan.

Abreviaciones: T-DXd: trastuzumab deruxtecan; T-DM1: ado-trastuzumab emtansina; DAR: *drug to antibody ratio*; TOPO1: topoisomerasa 1; TROP2: *tumor-associated calcium signal transducer 2*; HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2¹⁵.

neoplásicas vecinas independientemente de su expresión de HER2. Esta característica cobra especial relevancia en tumores con expresión heterogénea de HER2 como los CM HER2-bajos y ultrabajos^{15,16}.

Estudios preclínicos recientes han aportado nuevos elementos al entendimiento del mecanismo de acción de T-DXd, al demostrar que su eficacia en tumores con expresión baja o incluso nula de HER2 puede atribuirse a la liberación extracelular de su carga citotóxica, facilitada por proteasas del microambiente tumoral, en particular la catepsina L. Este mecanismo permite que el fármaco ejerza un efecto citotóxico independientemente de la internalización del anticuerpo mediada por HER2. Adicionalmente, se observó que T-DXd puede inducir muerte celular inmunogénica, lo que contribuye a una respuesta antitumoral más robusta¹⁷. Estos hallazgos ayudan a entender su eficacia en subgrupos de pacientes previamente considerados no elegibles para terapias anti-HER2, como aquellos con enfermedad HER2-ultrabajo.

Desde su aprobación inicial en CM avanzado HER2-positivo, T-DXd ha demostrado resultados positivos en varios ensayos clínicos, destacando los estudios fase III DESTINY-Breast03¹⁸ para pacientes con CMA HER2-positivo, DESTINY-Breast04 para CMA HER2-bajo¹⁹ y, más reciente aún, DESTINY-Breast06 para CMA RH+ HER2-bajo y ultrabajo (O+)²⁰. Dichos estudios llevaron a las respectivas aprobaciones por las entidades regulatorias internacionales, y por lo tanto han marcado un hito muy importante en el tratamiento del CM avanzado (tabla 3).

Analizaremos brevemente el diseño, resultados e interpretación de estos estudios en CMA HER2-bajo y ultrabajo.

DESTINY-Breast04:

El estudio de registro DESTINY-Breast04 (DB04) fue el primer estudio en demostrar que los pacientes con CMA HER2-bajo pueden beneficiarse de T-DXd. Este ensayo fase III, multicéntrico, incluyó 557 pacientes con CMA, de los cuales el 88,7% tenían tumores RH+. La rama de intervención con T-DXd duplicó la SLP en com-

paración con la quimioterapia estándar, en su mayoría eribulina (51,1%), seguido de capecitabina (20,1%); con una mediana de 10,1 vs. 5,4 meses; *hazard ratio* [HR]: 0,51 ($p<0,001$). Por su parte, la mediana de supervivencia global (SG) en aquellas pacientes tratadas con T-DXd fue de 23,9 vs. 17,5 meses; HR: 0,64 ($p=0,003$). Con una tasa de respuesta objetiva (*overall response rate*, ORR, por sus siglas en inglés) de 52,3% de los casos tratados con T-DXd, frente al 16,3% en el grupo de quimioterapia. Estos resultados, llevaron a la aprobación del uso de T-DXd en mujeres con CMA HER2-bajo que ya habían recibido al menos una línea previa de quimioterapia¹⁹. En una reciente actualización presentada en el congreso de la European Society of Medical Oncology (ESMO)²¹, y con una mediana de seguimiento de 32 meses, se confirmó un beneficio consistente con el uso de T-DXd en SG y en SLP. Para la población total la mediana de SG alcanzó 22,9 meses vs 16,8 meses; HR 0,69 y fue de 23,9 vs 17,6; HR 0,69, para aquellas pacientes RH+. Datos del análisis exploratorio para la cohorte RH- (TN), que constituye algo más del 10% de la población total, mostraron un beneficio clínico, no estadísticamente significativo en SG (17,1 vs 8,3 meses; HR 0,58; IC95% 0,31-1,08) y en SLP (6,3 vs 2,9 meses; HR 0,29, IC 95%:0,15-0,57).

DESTINY-Breast06:

El estudio DESTINY-Breast06 (DB06) es un estudio fase III que incluyó pacientes con CMA RH+ HER2-bajo, vírgenes a quimioterapia en el escenario metastásico. Además, se incluyeron para un análisis exploratorio a aquellas pacientes definidas como HER2-ultrabajo (O+), un subgrupo que previamente era clasificado como HER2 O, pero que en datos preliminares presentados en el estudio de fase II DAISY²² mostró datos prometedores. De esta forma se incluyeron a un total de 866 pacientes, de los cuales 153 (17,7%) presentaban HER2-ultrabajo. La SLP en HER2-bajo fue de 13,2 meses con T-DXd frente a 8,1 meses con quimioterapia, principalmente capecitabina y taxanos (HR: 0,62; $p<0,001$). Similares resultados se vieron en CM HER2-ultrabajo en un análisis exploratorio preespecificado destacando que incluso niveles ultrabajos de HER2 pueden ser aprovechados terapéuticamente con T-DXd²⁰.

| Estudio | Población | SLP (meses) | SG (meses) | Tasa de Respuesta (%) |
|------------------------|---------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Breast03 ¹⁸ | HER2 positivo | 28,8 (T-DXd) vs. 6,8 (T-DM1) | 77,4% vivos a 24 meses | 79,7 |
| Breast04 ¹⁹ | HER2-bajo | 10,1 (T-DXd) vs. 5,4 (QT) | 23,9 (T-DXd) vs. 17,5 | 52,3 |
| Breast06 ²⁰ | HER2-bajo/ultrabajo | 13,2 (T-DXd) vs. 8,1 (QT) | Datos inmaduros | >50 |

Tabla 3. Resultados clave de los estudios DESTINY

Abreviaciones: HER2: receptor para el factor de crecimiento epidérmico tipo 2; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; T-DXd: trastuzumab deruxtecan; T-DM1: trastuzumab emtansina; QT: quimioterapia.

Los datos preliminares de SG muestran una tendencia a una mejor sobrevida con el uso de T-DXd, pero falta madurez a los datos. El objetivo principal de este estudio era evaluar el uso de T-DXd como primera línea de tratamiento de quimioterapia, es decir adelantar su uso respecto a DBO4, sin embargo, dado los tiempos de reclutamiento, sólo un 20,1% de aquellas pacientes HER2-bajo en la rama control (quimioterapia) recibió T-DXd a la progresión (*cross-over*), a pesar de los resultados ya publicados y su aprobación como estándar de tratamiento en muchos lugares. Por lo anterior es importante destacar que de momento no podemos asegurar con estos resultados que el uso de T-DXd en primera línea de quimioterapia (posterior a tratamiento hormonal), es mejor a usarlo luego de recibir tratamiento citotóxico previo (secuencia). No obstante, las ORR reportadas primero en el DBO4 y ahora en este estudio para HER2-bajo de 56,5% versus 32,2% con quimioterapia, sugieren que puede ser una muy buena estrategia de tratamiento para pacientes que hayan agotado todas las opciones de tratamiento endocrino (TE), con alta carga de enfermedad, muy sintomáticas, o que hayan tenido una pobre respuesta al TE (figura 4).

TOXICIDADES DE T-DXD

Tal como ocurre en CMA HER2-positivo, el uso de T-DXd en CMA HER2-bajo no está exento de toxicidades. En los estudios DBO4 y DBO6 entre un 40% y 55% de las pacientes presentaron eventos adversos categorizados como grado 3 o más (*Criteria for Adverse Events* (versión 5.0); lo que llevó a que entre un 14-16% de las pacientes descontinuaron T-DXd, versus menos del 10% en pacientes tratadas con quimioterapia estándar. Más importante que esto, es que entre 2,5% y 4% pacientes fallecieron por algún evento adverso^{19,20}.

Dentro de las toxicidades más frecuentes encontramos las náuseas, fatiga/astenia, vómitos, neutropenia y alopecia. Las náuseas y vómitos requieren un manejo antiemético intensivo con 3 o 4 drogas desde un inicio²³. La enfermedad intersticial pulmonar o neumonitis (*interstitial lung disease*, ILD por sus siglas en inglés,) es la toxicidad más relevante por su gravedad y por su frecuencia. No se comprende completamente el mecanismo de este fenómeno, pero se ha sugerido que podría ser secundario a un mecanismo “*off-target*” por la internalización de T-DXd por macrófagos pulmonares, donde la región Fc (fragmento cristalizante) del anticuerpo sería reconocido por macrófagos alveolares, que expresan receptores Fcγ (FcγRs) y que tienen un papel clave en la homeostasis del tejido pulmonar. Este proceso de captación podría desencadenar una respuesta inflamatoria o daño tisular directo, contribuyendo al desarrollo de ILD²⁴. Más estudios se requieren para aclarar el mecanismo de toxicidad.

En los estudios pivotaes para CM HER2-positivo, entre un 10-14% de pacientes presentó algún grado de ILD^{18,25,26}, independiente de los tiempos de seguimiento. En los estudios para CM HER2-bajo DBO4 y DBO6, un 12,1% y un 11,3%, respectivamente, presentaron algún grado de ILD. Ambos estudios presentaron muertes secundarias al compromiso pulmonar. Datos del mundo real de un grupo francés en una cohorte de 600 pacientes, mayoritariamente con CM HER2-bajo (63%), confirmó una alta incidencia de ILD (11,2%) con una mediana de tiempo a evento de 2,7 meses (82 días)²⁷. En un análisis combinado de ensayos clínicos de T-DXd en varios tipos de tumores, se observó ILD en el 15,4% (177/1150) de los pacientes, con un 2,2% (25/1150) de eventos fatales. El 77,4% de los casos reportados de ILD fueron de grado 1 (27,1% [48/177]) o grado 2 (50,3% [89/177]), mientras que el 7,9% [14/177] y el 0,6% [1/177] correspondieron a grados

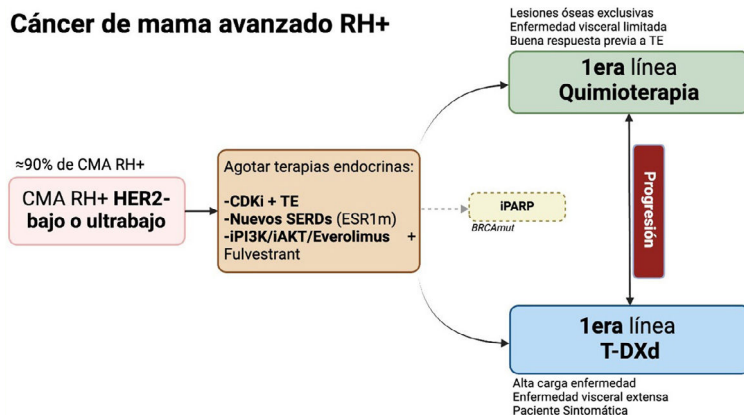


Figura 4. Manejo cáncer de mama avanzado RH+/HER2-bajo y ultrabajo.

Abreviaciones: CMA: cáncer de mama avanzado; RH+: receptor hormonal-positivos; CDKi: inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas; SERD: nuevos degradadores del receptor de estrógeno; iPI3K: inhibidores de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa); iAKT: inhibidores de Akt (proteína quinasa B); IPARP: inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa; BRCAmut: portador de variante patogénica en genes BRCA1 o 2; TE: terapia endocrina.

3 y 4, respectivamente²⁸. Factores de riesgo asociados a ILD serían el tabaquismo y el tener antecedentes de una enfermedad intersticial pulmonar previa, además de la edad, enfermedad renal crónica e hipoxia basal. No obstante, en muchos casos sería reversible y alrededor de un 50% de los pacientes mejora en su condición o se recupera completamente²⁷ (tabla 4).

Para reducir el número de eventos adversos es fundamental un trabajo colaborativo y multidisciplinario. El monitoreo periódico con tomografía computada de tórax (cada 6-9 semanas), sobre todo los primeros 6 meses; educar a pacientes para que conozcan signos y síntomas de alerta de toxicidad; detener inmediatamente el tratamiento en caso de sospecha y el uso precoz de corticoides, son ejes centrales para un buen manejo. Esto incluso puede permitir re-exponer a los pacientes al tratamiento en caso de ILD grado 1 que remitan^{29,30} (tabla 5).

METÁSTASIS CEREBRALES EN CM HER2-BAJO

T-DXd ha mostrado tasas de respuesta de hasta un 70% en pacientes con enfermedad en el sistema nervioso central³¹. No obstante, en pacientes con CMA HER-bajo, mayoritariamente, RH+, es menos frecuente la presencia de metástasis cerebrales, como sí ocurre en tumores HER2-positivos y en menor medida en CM TN. Por lo tanto, la evidencia es de momento limitada y no es clara respecto al beneficio de uso de T-DXd en pacientes con metástasis cerebrales y enfermedad HER2-bajo. Recientemente fueron publicados los datos de las cohortes HER2-bajo del estudio fase II DEBRAH. En este estudio se incluyeron pacientes con enfermedad asintomática (n=6) y pacientes con enfermedad cerebral en progresión (n=6). A pesar del número limitado de pacientes, el uso de T-DXd mostró resultados prometedores con tasas de respuesta en sistema nervioso central de 50,0% y 33,3%, respectivamente. Con una mediana en la duración de esta respuesta de 7,2 meses³². Por último, en un análisis de subgrupo de paciente HER2-bajo con metástasis cerebrales tratadas e incluidos en estudio DBO4 se observó que pacientes tratadas con T-DXd presentaron una mediana

de SG y SLP-sistema nervioso central de hasta 16,7 y 9,7 meses, respectivamente. Con tasas de respuesta cerebral de 25,0% (4 [16,7%] respuestas completas) en pacientes HER2-bajo versus 0% en aquellas tratadas con quimioterapia³³.

Es relevante señalar que en el estudio DESTINY-Breast¹², que incluyó solo a pacientes HER2-positivas con metástasis cerebrales tratados con T-DXd, la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial (ILD) fue notablemente más alta que en estudios previos, afectando al 16,0% de los pacientes. De estos, seis (2,3%) fallecieron debido a complicaciones pulmonares. No obstante, la mayoría de los casos estuvieron asociadas a infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*. Este hallazgo refuerza la importancia de un manejo temprano, que incluya una retirada progresiva precoz de corticoides en pacientes con metástasis cerebrales, así como el uso adecuado de profilaxis antibióticas, lo que podría reducir el riesgo de complicaciones graves en este grupo de pacientes³⁴. El manejo de las metástasis cerebrales en CM HER2-bajo requiere un enfoque multidisciplinario, con un rol central de la radioterapia y la neurocirugía. Aunque los resultados con T-DXd son interesantes, se necesitan más estudios para definir su rol en este contexto.

CMA HER2-BAJO Y ADCS: ¿QUÉ SIGUE?

Muchos estudios se encuentran en desarrollo con combinaciones de ADC como T-DXd con otras terapias. El estudio fase IB/II BEGONIA³⁵ evalúa la seguridad y la eficacia del uso de durvalumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 (*Programmed Death-Ligand1*), en combinación con diversas drogas como primera línea en pacientes con CMA TN. En su brazo 6 combina esta inmunoterapia con T-DXd en pacientes con HER2-bajo. En análisis iniciales ha mostrado ser una combinación segura y muy activa, no obstante, se requieren más estudios para realmente definir su impacto clínico. Por su parte, en el estudio DESTINY-Breast08³⁶, estudio de fase Ib, ha mostrado datos alentadores sobre la eficacia y seguridad de la combinación de T-DXd con anastrozol o fulvestrant.

| Evento adverso | DESTINY Breast03 (%)18 | DESTINY Breast04 (%)19 | DESTINY Breast06 (%)20 |
|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Neumonitis/ILD | 10,5 | 12,1 | 11,3 |
| Náuseas | 72,8 | 73 | 70 |
| Fatiga | 48,7 | 47,7 | 49,2 |
| Alopecia | 40,0 | - | 45,4 |
| Caída fracción eyección | 3,8 | 4,9 | 8,1 |
| Eventos grado ≥3 | 52,1 | 52,6 | 52,8 |

Tabla 4. Perfil de toxicidades asociadas a T-DXd
Abreviaciones: ILD: enfermedad pulmonar intersticial

| | |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Monitorear ante sospecha de ILD | <ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir T-DXd si se sospecha ILD. - Descartar ILD si los cambios radiográficos son consistentes con ILD o si se desarrollan síntomas pulmonares nuevos o empeoran. |
| Confirmar ILD | <ul style="list-style-type: none"> - Realizar tomografía computarizada de alta resolución. - Consulta con un broncopulmonar/neumólogo, descartar infección. - Evaluar broncoscopia o lavado broncoalveolar, pruebas de función pulmonar y gases arteriales. - Todos los eventos de ILD, independientemente de su gravedad, deben ser monitoreados hasta su resolución, incluso después de la suspensión del tratamiento. |
| Manejo ILD según grado (CTCAE v5) | |
| Grado 1 | <ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir T-DXd: Puede reanudarse si se resuelve a grado 0. - Si se resuelve en ≤28 días desde el inicio, mantener la dosis. - Si se resuelve en >28 días desde el inicio, reducir la dosis en un nivel. - Suspender T-DXd permanentemente si ILD no se resuelve dentro de 18 semanas (126 días). - Monitorear y seguir de cerca en durante 2-7 días para detectar síntomas clínicos y registrar pulsioximetría. - Considerar: <ul style="list-style-type: none"> - Imagen de seguimiento en 1-2 semanas o según sea clínicamente indicado. - Iniciar glucocorticoides sistémicos (ej. $\geq 0,5$ mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta la mejoría, seguido de reducción gradual durante ≥ 4 semanas. |
| Grado 2 | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender T-DXd permanentemente. - Iniciar rápidamente glucocorticoides sistémicos (p. ej. ≥ 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente) durante ≥ 14 días hasta la resolución completa de los hallazgos clínicos y en la TC, seguido de reducción gradual durante ≥ 4 semanas. - Monitorear síntomas de cerca. - Repetir imágenes según sea clínicamente indicado. - Si no hay mejora en 5 días: <ul style="list-style-type: none"> - Considerar aumentar las dosis de glucocorticoides (ej. 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) y cambiar a i.v. (ej., metilprednisolona). - Evaluar otras etiologías alternativas y escalar atención según sea necesario. |
| Grado 3 o 4 | <ul style="list-style-type: none"> - Suspender T-DXd permanentemente. - Hospitalización requerida. - Iniciar rápidamente tratamiento con metilprednisolona i.v. de alta dosis (ej. 500-1000 mg/día durante 3 días), seguido de $\geq 1,0$ mg/kg/día de prednisona (o equivalente) durante ≥ 14 días o hasta la resolución completa de los hallazgos clínicos y de la TC, seguido de reducción gradual durante ≥ 4 semanas. - Repetir imágenes según sea clínicamente indicado. - Si no hay mejora en 3-5 días: <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar otras etiologías alternativas y considerar otros inmunosupresores (ej., infliximab o micofenolato) y/o tratar según práctica local. |

Tabla 5. Manejo toxicidad pulmonar por T-DXd

Abreviaciones: T-DXd: trastuzumán deruxtecan; ILD: enfermedad intersticial pulmonar; CTCAE v5: *National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0.23*

Más allá del uso de T-DXd otros ADC han sido evaluados en CMA HER2-bajo. Trastuzumab duocarmazina (SYD985) en un estudio de fase I de dosis de escalada mostró resultados interesantes para 47 pacientes HER2-bajo multitratadas; con tasas de respuesta de 28% y 40% para paciente RH+ y TN respectivamente³⁷.

Más importante aún es la irrupción de otros ADC para CMA RH+ y TN independiente del estado HER2 (0 y bajo) como sacituzumab govitecan, datopotamab deruxtecan, patritumab deruxtecan y sacituzumab tirumotecan (Tabla 3). Sacituzumab govitecan ya ha sido aprobado por distintas entidades reguladoras luego de presentar sus estudios de registro TROPiCS-02 para CMA RH+ y ASCENT para CMA TN, mostrando en ambos un beneficio significativo en SLP y SG en pacientes previamente tratados con quimioterapia^{38,39}.

Este avance plantea un nuevo desafío en cuanto a cómo definir la seguridad y eficacia del uso secuencial de estos agentes. Los estudios retrospectivos han mostrado que su uso secuencial es seguro, con mayores tasas de respuesta y un mayor tiempo hasta el siguiente tratamiento con el ADC inicial en comparación con el agente indicado tras la progresión⁴⁰. Los estudios prospectivos y los datos del mundo real podrán proporcionar más información sobre la mejor estrategia en estos casos.

El panorama de los ADCs es dinámico y en rápida evolución, con un número creciente de agentes actualmente en desarrollo. Esto subraya la importancia de un enfoque personalizado en el manejo del CMA, considerando no solo el estado HER2, sino también otros factores moleculares y clínicos, además de sus perfiles de toxicidad, permitiendo optimizar el tratamiento para cada paciente.

REALIDAD NACIONAL Y LIMITACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE T-DXd EN HER2-BAJO

A pesar del impacto clínico demostrado por T-DXd en pacientes con CMA HER2-bajo, es fundamental recalcar que su implementación en la práctica diaria en Chile enfrenta importantes desafíos. En primer lugar, la categorización de HER2-bajo y ultrabajo mediante IHQ aún no ha sido estandarizada ni ampliamente validada en la mayoría de los laboratorios de anatomía patológica de Chile, lo que puede traer considerables diferencias en su interpretación interobservador. Se han publicado actualizaciones para la identificación de HER2 con énfasis en HER2-bajo⁷, pero la descripción precisa aún requiere estandarización técnica y entrenamiento específico de los patólogos, lo cual no es aún una práctica habitual. Esta dificultad ha sido reconocida por expertos, quienes recomiendan que, mientras no existan pruebas cuantitativas validadas, se debe reportar siempre la IHQ de HER2 de acuerdo con las guías de American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists (ASCO/CAP) 2018⁴¹ y describir IHQ 0 con mayor detalle (con o sin tinción débil), evitando introducir categorías difíciles de estandarizar como HER2-ultrabajo, especialmente en contextos con limitaciones diagnósticas⁴².

En segundo lugar, T-DXd a pesar de estar aprobado por el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile⁴³, de momento no se encuentra incorporado en las guías clínicas nacionales ni en los programas de financiamiento público, lo que limita su disponibilidad a centros privados con acceso a recursos de alto costo. Por lo tanto, si bien la evidencia científica sugiere un beneficio clínico significativo, su uso generalizado no es factible actualmente en nuestro medio, debido a restricciones tanto diagnósticas como económicas. Por lo tanto, es importante reforzar que esta terapia, aunque prometedora, no se encuentra aún dispo-

nible en muchos sistemas de salud con recursos limitados como el nuestro.

CONCLUSIONES: EL IMPACTO CLÍNICO DE HER2-BAJO

La redefinición de HER2-bajo en cáncer de mama ha tenido un impacto significativo en oncología, al abrir un abanico de opciones terapéuticas para un grupo mayoritario de pacientes que previamente sólo disponían de quimioterapias clásicas, con beneficios limitados⁴⁴. El uso de T-DXd ha marcado un hito en la personalización del tratamiento, ampliando el espectro terapéutico disponible. En este contexto, la expresión baja de HER2, identificada en cualquiera de las biopsias, incluso en el tumor primario, se ha consolidado como un biomarcador con una clara indicación clínica. Es fundamental realizar un adecuado entrenamiento local y validación de la expresión ultrabaja de HER2 para garantizar su correcta interpretación y aplicación.

El mecanismo de acción de T-DXd ha demostrado ser eficaz incluso en tumores heterogéneos con claros beneficios en la supervivencia de las pacientes. Sin embargo, un monitoreo proactivo y el manejo temprano de las toxicidades son esenciales para asegurar el éxito del tratamiento.

En nuestro contexto local, aspectos relacionados con el acceso, la oportunidad, selección de pacientes y el análisis de costo-eficacia representan desafíos que deben ser abordados⁴⁵.

Con la creciente aprobación de nuevos ADC, es crucial definir a futuro las mejores estrategias de secuenciación de terapias y el rol de otros ADC tras el uso de T-DXd, lo que permitirá optimizar el tratamiento para cada paciente y mejorar los resultados clínicos.

Figuras:

Las figuras incluidas en este manuscrito fueron creadas utilizando la plataforma <https://BioRender.com>.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran los siguientes intereses financieros o relaciones personales que podrían considerarse como posibles conflictos de interés: [BW] declara honorarios por conferencias de AstraZeneca y honorarios por asesoría/consultoría de Novartis. [FA] reporta pagos de viajes por Roche y honorarios por conferencias de Roche, Novartis, AstraZeneca y Gilead. [CS] ha recibido honorarios por conferencias por Roche, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, asesoría/consultoría de Roche, Novartis, Pfizer, MSD y AstraZeneca, y gastos de viajes por Roche y Pfizer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perou CM, Parker JS, Prat A, Ellis MJ, Bernard PS. Clinical implementation of the intrinsic subtypes of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):718-719. author reply 720-1. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70176-5.
2. Acevedo F, Sánchez C, Walbaum B. Terapia personalizada en cáncer de mama precoz. Implicancias prácticas. [Personalized therapy in early breast cancer. Practical implications]. *Rev Med Clin Condes.* 2022;33(1):17-24. doi:10.1016/j.rmcl.2021.12.002
3. Walbaum B, Acevedo F, Carrillo D, Camus M, Manzor M, Martínez R, et al. Cáncer de mama HER2-positivo: Terapias Sistémicas Actuales y Experiencia Local. *Rev Cir (Mex).* 2023;75(1):43-52. doi:10.35687/s2452-454920230011653.
4. Tarantino P, Jin Q, Tayob N, Jeselsohn RM, Schnitt SJ, Vinciguilla J, et al. Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(8):1177-1183. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2286.
5. Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1951-1962. doi: 10.1200/JCO.19.02488.
6. Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120. doi: 10.1038/s41591-023-02478-2.
7. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(22):3867-3872. doi: 10.1200/JCO.22.02864.
8. Tarantino P, Gupta H, Hughes ME, Files J, Strauss S, Kirkner G, et al. Comprehensive genomic characterization of HER2-low and HER2-O breast cancer. *Nat Commun.* 2023;14(1):7496. doi: 10.1038/s41467-023-43324-w. Erratum in: *Nat Commun.* 2023;14(1):8321. doi: 10.1038/s41467-023-44124-y.
9. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):1. doi: 10.1038/s41523-020-00208-2. Erratum in: *NPJ Breast Cancer.* 2023;9(1):32. doi: 10.1038/s41523-023-00538-x.
10. Peresle AM, Hughes ME, Martin AR, Files J, Nguyen K, Buckley L, et al. Analysis of HER2 expression changes from breast primary to brain metastases and the impact of HER2-low expression on overall survival. *Neuro Oncol.* 2025;27(1):184-194. doi: 10.1093/neuonc/noae163.
11. Bar Y, Dedeoglu AS, Fell GG, Moffett NJ, Boyraz B, Ly A, et al. Dynamic HER2-low status among patients with triple negative breast cancer (TNBC): The impact of repeat biopsies. *NPJ Breast Cancer.* 2025 Mar 11;11(1):27. doi: 10.1038/s41523-025-00741-y.
12. Qiu X, Tarantino P, Li R, Grinshpun A, Gupta H, Hughes ME, et al. Molecular characterization of HER2-negative breast cancers reveals a distinct patient subgroup with 17q12 deletion and heterozygous loss of ERBB2. *ESMO Open.* 2025;10(2):104111. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104111.
13. 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 Mar 1;28(7):1131-7. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1661.
14. Perez EA, Hurvitz SA, Amler LC, Mundt KE, Ng V, Guardino E, et al. Relationship between HER2 expression and efficacy with first-line trastuzumab emtansine compared with trastuzumab plus docetaxel in TDM4450g: a randomized phase II study of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(3):R50. doi: 10.1186/bcr3661.
15. Colombo R, Tarantino P, Rich JR, LoRusso PM, de Vries EGE. The Journey of Antibody-Drug Conjugates: Lessons Learned from 40 Years of Development. *Cancer Discov.* 2024;14(11):2089-2108. doi: 10.1158/2159-8290.CD-24-0708.
16. Yver A, Agatsuma T, Soria JC. The art of innovation: clinical development of trastuzumab deruxtecan and redefining how antibody-drug conjugates target HER2-positive cancers. *Ann Oncol.* 2020;31(3):430-434. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.019.
17. Tsao LC, Wang JS, Ma X, Sodhi S, Ragusa JV, Liu B, et al. Effective extracellular payload release and immunomodulatory interactions govern the therapeutic effect of trastuzumab deruxtecan (T-DXd). *Nat Commun.* 2025;16(1):3167. doi: 10.1038/s41467-025-58266-8.
18. 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;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022.
19. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al.; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
20. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy JA, et al.; DESTINY-Breast06 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Dec 5;391(22):2110-2122. doi: 10.1056/NEJMoa2407086.
21. Modi S, Jacot W, Iwata H, Cheng F-C, Cheng Y, Cameron DA, et al. 3760 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. *Ann Oncol.* 2023;34(2):S-334-S335. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.553
22. Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120. doi: 10.1038/s41591-023-02478-2.
23. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open.* 2022;7(4):100553. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100553.
24. Kumagai K, Aida T, Tsuchiya Y, Kishino Y, Kai K, Mori K. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab-drug conjugate, in monkeys. *Cancer Sci.* 2020;111(12):4636-4645. doi: 10.1111/cas.14686.
25. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0. Erratum in: *Lancet.* 2023;402(10418):2196. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02709-5. Erratum in: *Lancet.* 2024;403(10430):912. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00420-3.
26. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al.; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510.
27. Canellas A, Elu L, Du Rusquec P, Bendorra MA, Drouin L, Cojean-Zelek, I, et al. 346MO - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) associated interstitial lung disease (ILD) in a large real-world French cohort of patients with HER2-driven breast cancer and other malignancies. *Ann Oncol.* 2024;35(suppl_2):S357-S405. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.294.
28. Powell CA, Modi S, Iwata H, Takahashi S, Smit EF, Siena S, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open.* 2022;7(4):100554. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100554.

29. Tarantino P, Tolaney SM. Detecting and Managing T-DXd-Related Interstitial Lung Disease: The Five "S" Rules. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(8):526-527. doi: 10.1200/OP.23.00097.
30. Rugo HS, Crossno CL, Gesthalter YB, Kelley K, Moore HB, Rimawi MF, et al. Real-World Perspectives and Practices for Pneumonitis/Interstitial Lung Disease Associated With Trastuzumab Deruxtecan Use in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(8):539-546. doi: 10.1200/OP.22.00480. Epub 2023. Erratum in: *JCO Oncol Pract.* 2024;20(6):872. doi: 10.1200/OP.24.00154.
31. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roeder-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1840-1847. doi: 10.1038/s41591-022-01935-8.
32. Vaz Batista M, Pérez-García JM, Cortez P, Garrigós L, Fernández-Abad M, Gion M, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with previously treated HER2-low advanced breast cancer and active brain metastases: the DEBBRAH trial. *ESMO Open.* 2024;9(9):103699. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103699.
33. Tsurutani J, Jacot W, Yamashita T, Riaz F, Yerushalmi R, Im S-A, et al. 388P Subgroup analysis of patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) at baseline from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC). *Ann Oncol.* 2023;34:S342-S343. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.565.
34. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al.; DESTINY-Breast12 study group. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med.* 2024 Dec;30(12):3717-3727. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7. Epub 2024 Sep 13. Erratum in: *Nat Med.* 2024 Dec;30(12):3780. doi: 10.1038/s41591-024-03349-0.
35. Schmid P, Im S-A, Armstrong A, Park YH, Chung W-P, Nowecki Z, et al. BEGONIA: Phase 1b/2 study of durvalumab (D) combinations in locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC)—Initial results from arm 1, d+paclitaxel (P), and arm 6, d+trastuzumab deruxtecan (T-DXd). *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):1023-1023. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1023.
36. Jhaveri K, André F, Hamilton E, Schmid P, Anders C, Testa L, et al. Abstract RF02-03: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in combination with anastrozole or fulvestrant in patients with HER2-low HR+ advanced/metastatic breast cancer: a Phase 1b, open-label, multicenter, dose-expansion study (DESTINY-Breast08). *Cancer Res.* 2024; 84(9_Supplement): RF02-03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-RF02-03>.
37. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1124-1135. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30328-6.
38. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3365-3376. doi: 10.1200/JCO.22.01002.
39. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoa2028485.
40. Huppert LA, Mahtani R, Fisch S, Dempsey N, Premji S, Raimonde A, et al. Multicenter retrospective cohort study of the sequential use of the antibody-drug conjugates (ADCs) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and sacituzumab govitecan (SG) in patients with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). *NPI Breast Cancer.* 2025;11(1):34. doi: 10.1038/s41523-025-00748-5.
41. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-2122. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
42. Wolff AC, McShane LM, Allison KH. Trastuzumab Deruxtecan in Low or Ultralow HER2 Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2025;392(8):829. doi: 10.1056/NEJMc2416654.
43. ISP. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta B/Nº 3038. Autorización de inscripción en el Registro Sanitario del Medicamento ENHERTU®; 2024. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/folleto/enhertu-liofilizado-para-concentrado-para-solucion-para-perfusion-100-mg/>
44. Tolaney SM, Punie K, Carey LA, Kurian AW, Ntalla I, Sjekloca N, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with chemotherapy in the United States. *ESMO Open.* 2024;9(9):103691. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103691.
45. Hu S, Wu Y, Luan J, Wang S, Fan G. Cost-utility analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer in Chinese setting. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(20):17933-17942. doi:10.1007/s00432-023-05496-2.