

Características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama operable HER2_low tratadas con quimioterapia neoadyuvante

Clinicopathological characteristics of patients with operable Her2_low breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

» Javier Mauricio Cuello-López¹



» Ana María Fidalgo-Zapata²



» Laura Daniela López-Agudelo³



» Néstor Eduardo Llinás-Quintero¹



¹ Fundación Colombiana de Cancerología-Clinica Vida, Medellín, Colombia

² Clínica de Occidente, Cali, Colombia

³ Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 2 de agosto de 2023; aceptado el 26 de noviembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.665>

Resumen

Objetivos: evaluar las características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama operable HER2_low tratadas con quimioterapia neoadyuvante e identificar variables clínico-patológicas relacionadas con la supervivencia. **Métodos:** estudio observacional, retrospectivo en pacientes con cáncer de mama operable HER2 negativo (HER2_low y HER2_zero) tratadas con quimioterapia neoadyuvante en Clínica Vida (Medellín) entre los años 2013-2016. Se describen características clínicas y patológicas, tasas de respuesta y se estimó la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre los subgrupos HER2_low y HER2_zero. **Resultados:** se incluyeron 185 pacientes con cáncer de mama operable HER2_negativos tratadas con quimioterapia neoadyuvante; 80 pacientes (43.2 %) fueron subtipos HER2_low, de estas, el 72 % eran subtipos luminales/HER2_low. No existieron diferencias significativas entre estadio T, estadio N, grado histológico, estado de los receptores hormonales entre los grupos HER2_zero vs. HER2_low. La tasa de respuesta patológica completa fue similar entre los subgrupos HER2_low vs. HER2_zero. Con una mediana de seguimiento de 79.6 meses, la DFS y OS es similar entre los subgrupos de población HER2 negativa. Las pacientes HER2_low sin expresión del receptor de progesterona y la enfermedad ypN+, se asociaron

* Autor para correspondencia: Javier Cuello, Grupo de Oncología Clínica Fundación Colombiana de Cancerología- Clínica Vida, Medellín.

Correo electrónico: jamacl@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.665>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

con mayores tasas de mortalidad. **Conclusiones:** el cáncer de mama HER2 negativo subtipo HER2_low parece tener un curso clínico similar a la población HER2 negativa (0) tratada con quimioterapia neoadyuvante. La enfermedad residual ypN+ y la expresión del receptor de progesterona tienen un valor pronóstico en el cáncer de mama HER2_low tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

Palabras clave: cáncer de mama; terapia neoadyuvante; receptor HER2 de superficie celular tipo tirosina quinasa.

Abstract

Objectives: To evaluate the clinical pathological characteristics of patients with operable Her2_low breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and to identify clinicopathological variables related to survival. **Methods:** Observational, retrospective study in patients with operable Her2-negative breast cancer (Her2_low and Her2_zero) treated with neoadjuvant chemotherapy at Clínica Vida (Medellín) between 2013-2016. Clinical and pathological characteristics, response rates are described, and disease-free survival and overall survival were estimated between the Her2_low and Her2_zero subgroups. **Results:** 185 Her2_negative operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy were included. 80 patients (43.2%) were Her2_low subtypes, of these, 72% were luminal/Her2_low subtypes. There were no significant differences between stage T, stage N, histological grade, hormone receptor status between the Her2_zero Vs Her2_low groups. The pathologic complete response rate was similar between the Her2_low Vs Her2_zero subgroups. With a median follow-up of 79.6 months, DFS and OS are similar between subgroups of the Her2-negative population. Her2_low patients without progesterone receptor expression and ypN+ disease were associated with higher mortality rates. **Conclusions:** Her2-negative breast cancer subtype Her2_low appears to have a similar clinical course to the Her2-negative (0) population treated with neoadjuvant chemotherapy. Residual ypN+ disease and progesterone receptor expression have prognostic value in Her2_low breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: Breast neoplasm; neoadjuvant therapy; Tyrosine Kinase-type Cell Surface Receptor HER2.

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama se ha consolidado como una importante estrategia en el manejo de la enfermedad en estadios tempranos y localmente avanzados.^{1,2} Inicialmente reservada para tumores irreseca- bles, esta modalidad ha evolucionado hasta convertirse en un componente estándar para varios subtipos biológicos, especialmente en aquellos de mayor agresividad, como el cáncer de mama triple negativo (TNBC) y el HER2 positivo.¹ Administrar quimioterapia antes de la cirugía no solo permite reducir el tamaño tumoral y facilitar la resección quirúrgica, sino que también brinda una oportunidad única para evaluar la sensibilidad del tumor al tratamiento,

lo cual proporciona información pronóstica y permite adaptar terapias postoperatorias según la respuesta.²

El subtipo HER2-low en cáncer de mama se refiere a aquellos tumores que muestran una baja expresión de la proteína HER2, con puntuaciones en inmunohistoquímica de 1+ o 2+ sin amplificación en FISH; estos niveles detectables de HER2 son opciones aprovechables de tratamiento sistémico.³⁻⁶ El subtipo HER2-low constituye un grupo cada vez más heterogéneo con subgrupos pronósticos diversos basados en criterios clínico-patológicos tradicionales, sin embargo, el advenimiento de opciones de manejo sistémico efectivos en el escenario metastásico en población HER2-low, nos obliga a conocer aún más a fondo este grupo pobla-

cional en escenarios tempranos. La respuesta patológica completa posterior a quimioterapia neoadyuvante constituye un objetivo importante dado que se ha demostrado ser un subgrupo de supervivencia global, en especial en pacientes con variantes de alto riesgo como subtipos HER2 positivos y triple negativos.⁷⁻¹³

Diversos estudios han demostrado que el cáncer de mama HER2_{low} se presenta en cerca del 45-55 % de todos los casos; en su mayoría expresan receptores hormonales y no tienen beneficio con el uso de terapia dirigida antiHER2 convencional como trastuzumab o pertuzumab.^{3-6,14,15} Recientes avances terapéuticos basados en el uso de anticuerpos conjugados con agentes de quimioterapia (trastuzumab deruxtecan) en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2_{low}, y con impacto en supervivencia al aprovechar la presencia de HER2 en niveles bajos, permiten la internalización del fármaco en las células tumorales liberando el agente citotóxico directamente. Este desarrollo amplía el espectro de pacientes con cáncer de mama que podrían beneficiarse de terapias dirigidas al receptor HER2 y obliga la necesidad de conocer el comportamiento clínico-patológico de este subgrupo en escenarios tempranos bajo tratamientos neoadyuvantes.^{3,16}

Materiales y métodos

Pacientes y diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo en pacientes con cáncer de mama operable HER2_{low} tratadas con quimioterapia neoadyuvante en la Fundación Colombiana de Cancerología-Clínica Vida entre los años 2013-2016. El comité de ética institucional aprobó el estudio. Los datos de las pacientes fueron recolectados de las bases de datos electrónicas.

Se incluyeron en el estudio pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante que incluían taxanos y/o antraciclina en forma secuencial

(muestreo por conveniencia). Fueron excluidas las pacientes con cáncer de mama bilateral, carcinoma inflamatorio, <3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante o con inadecuada estadificación de la enfermedad.

Variables

El estado de los RE y RP fue evaluado por técnica de inmunohistoquímica y el estado del HER2 por técnica de inmunohistoquímica o FISH (hibridación fluorescente *in situ*), según corresponda. Fue considerado HER2_{low} los casos con 1+ para HER2 en la inmunohistoquímica o 2+ con FISH negativo. Los casos HER2_{zero} fueron aquellos con 0 en la inmunohistoquímica.

La respuesta patológica completa fue definida como la ausencia de enfermedad invasiva en la mama y axila (ypToypNo o ypTo/is ypNo).

El estado menopáusico fue definido con cualquiera de los siguientes criterios: edad ≥ 60 años, historia de ooforectomía bilateral, amenorrea ≥ 1 año (en la ausencia de quimioterapia, tamoxifeno o supresión ovárica) o niveles de FSH, LH o estradiol en el rango de postmenopausia.

Análisis estadístico

El objetivo principal del estudio fue evaluar las características clínico patológicas de pacientes con cáncer de mama operable HER2_{low} tratadas con quimioterapia neoadyuvante e identificar variables clínico-patológicas relacionadas con la supervivencia. Evaluamos la asociación entre la respuesta patológica completa y las variables clínico-patológicas usando pruebas de chi-cuadrado y el test de Fisher.

La supervivencia global (definida como el tiempo entre el inicio del tratamiento sistémico hasta muerte por cualquier causa) y la supervivencia libre de enfermedad (definida como el tiempo entre el inicio del tratamiento sistémico hasta progresión o muerte, lo que primero ocurra) fueron evaluadas en cada grupo y se realizaron curvas de supervivencia por el método de

Kaplan-Meier. La prueba de Log-rank fue usada para evaluar diferencias intergrupos. Se calculó el HR e IC95 % por medio del modelo de Cox. Se realizó un modelo de regresión de Cox para identificar las variables clínico-patológicas rela-

cionadas con la supervivencia. Solo las variables significativas ($p < 0.05$) en el modelo univariado fueron tenidas en cuenta para el análisis multivariado.

Tabla 1.

Características clínico-patológicas

Características	HER2_zero (n=105, 56.8 %)	HER2_low (n=80, 43.2 %)	Valor-p
Edad (mediana en años)	49.3 (47.1- 51.5)	53.5 (51.2- 55.9)	0.01
Estado menopáusico, n (%)			
Premenopausia	66 (62.9)	45 (56.3)	0.363
Menopausia	39 (37.1)	35 (43.7)	
Grado histológico, n (%)			
Grado 1	8 (7.6)	8 (10)	0.274
Grado 2	40 (38.1)	40 (50)	
Grado 3	46 (43.8)	27 (33.8)	
Desconocido	11 (10.5)	5 (6.2)	
Estadio T, n (%)			
T1	2 (1.9)	3 (3.8)	0.776
T2	40 (38.1)	34 (42.5)	
T3	26 (24.8)	18 (22.5)	
T4	37 (35.2)	25 (31.2)	
Estadio N, n (%)			
No	20 (19.1)	22 (27.5)	0.174
N1-3	85 (80.9)	58 (72.5)	
Receptores de Estrógeno, n (%)			
RE positivo	64 (60.9)	58 (72.5)	0.101
RE negativo	41 (39.1)	22 (27.5)	
Receptores de Progesterona, n (%)			
RP positivo	52 (49.5)	50 (62.5)	0.079
RP negativo	53 (50.5)	30 (37.5)	
Ki67 (mediana, IQR)	0.41 (0.35-0.47)	0.33 (0.28-0.39)	0.05
Tipo de cirugía, n (%)			
BCT	47 (44.8)	36 (45)	0.974
Mastectomía	58 (55.2)	44 (55)	

Nota: RE= receptor estrogénico, RP= receptor de progesterona, IQR= rango Inter-cuartil, BCT= cirugía conservadora de la mama.

Resultados

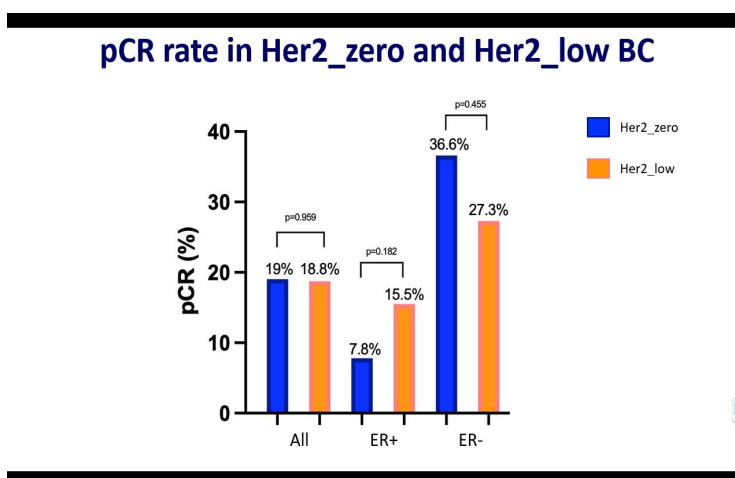
Se incluyeron 185 pacientes con cáncer de mama operable HER2_negativos tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y/o taxanos; 80 pacientes (43.2 %) fueron subtipos HER2_low, de estas, el 72 % eran subtipos luminales/HER2_low. Las pacientes HER2_zero fueron más jóvenes (49.3 vs. 53.5 años, $p= 0.01$). No existieron diferencias

significativas entre estadio T, estadio N, grado histológico, estado de los receptores hormonales entre los grupos HER2_zero vs. HER2_low (Tabla 1).

La tasa de respuesta patológica completa fue similar entre los subgrupos HER2_low vs. HER2_zero, incluso cuando se estratifica por estado de receptores hormonales (Figura 1).

Figura 1.

Tasa de respuesta patológica completa (pCR) entre subtipos HER2_low vs. HER2_zero. ER: receptor estrogénico.



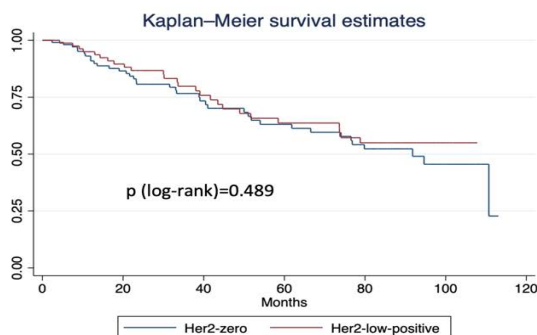
Con una mediana de seguimiento de 79.6 meses, se demostró que la DFS y OS es similar entre los subgrupos de población HER2 negativa (HER2 zero vs. HER2_low). Figura 2. La respuesta patológica completa constituye un factor de

buen pronóstico en términos de supervivencia global en la población HER2 negativa (HER2_zero y HER2_low: HR 0.38 (IC 95 %, 0.15-0.9); p (log-rank)= 0.023) Figura 2.

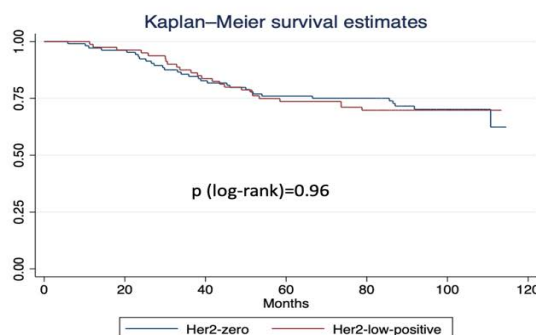
Figura 2.

Curvas de supervivencia. A. Supervivencia libre de enfermedad (DFS). B. Supervivencia global (OS).

DFS



OS



En el modelo de regresión de Cox se pudo determinar que las pacientes HER2_low sin expresión del receptor de progesterona y la enfermedad

ypN+ se asociaron con mayores tasas de mortalidad, hallazgo no evidente en la población HER2_zero (Tabla 2).

Tabla 2.

Modelo de regresión de Cox que evalúa los factores relacionados con la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2_low y HER2_zero.

Variables	OS Her2_low				OS Her2_zero			
	Análisis univariado		Análisis multivariado		Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p
Edad	1.03 (0.99-1.07)	0.109			1.01 (0.98-1.04)	0.371		
Estado Menopausia		0.075				0.178		
Premenopausia	Ref.				Ref.			
Menopausia	2.07 (0.921-4.67)				1.62 (0.8-3.3)			
Grado		0.027		0.477		0.57		
1-2	Ref.		Ref.		Ref.			
3	2.48 (1.11-5.56)		1.51 (0.48-4.8)		1.24 (0.58-2.63)			
LVI	1.49 (0.57-3.87)	0.408			3.1 (1.12-8.58)	0.029	1.47 (0.94-2.32)	0.093
Estado T		0.03		0.313		0.052		
T1-T2	Ref.		Ref.		Ref.			
T3-T4	2.44 (1.01-5.89)		1.67 (0.61-4.52)		2.22 (0.99-4.96)			
Estado N		0.03		0.062		0.192		
No	Ref.		Ref.		Ref.			
N+	3.07 (0.91-10.3)		4.73 (0.92-24.2)		2.21 (0.67-7.29)			
Expresión ER		0.155				0.049		0.071
Positivo	Ref.				Ref.		Ref.	
Negativo	1.85 (0.81-4.24)				2.03 (1.0-4.11)		1.91 (0.94-3.89)	
Expresión RP		0.007		<0.005		0.079		
Positivo	Ref.		Ref.		Ref.			
Negativo	3.02 (1.34-6.81)		15.6 (3.62-67.2)		1.91 (0.93-3.94)			
Ki67	1.82 (0.4-8.23)	0.444			3.0 (0.82-10.9)	0.097		
pCR	0.169 (0.02-1.25)	0.082			0.83 (0.32-2.17)	0.711		
ypT		0.003		0.179		0.06		

Variables	OS Her2_low				OS Her2_zero			
	Análisis univariado		Análisis multivariado		Análisis univariado		Análisis multi-variado	
	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p
ypT1-2	Ref.		Ref.		Ref.			
ypT3-4	4.41 (1.63-11.91)		2.17 (0.7-6.7)		2.52 (0.96-6.58)			
ypN		0.006		0.029		0.077		
ypNo	Ref.		Ref.		Ref.			
ypN+	3.45 (1.43-8.34)		3.36 (1.12-10)		1.94 (0.93-4.05)			
IMC	1.01 (0.93-1.1)	0.73			1.0 (0.94-1.07)	0.921		

Nota: LVI= invasión linfovascular, ER= receptor estrogénico, RP= receptor de progesterona, BCT= terapia conservadora de la mama, pCR= respuesta patológica completa, IMC= índice de masa corporal.

Discusión

Las pacientes con cáncer de mama HER2_low tienen un curso clínico y respuesta a la quimioterapia neoadyuvante similares a la población HER2_zero, lo cual sugiere que no es un subtipo biológico especial. Zhou y colaboradores evaluaron una cohorte retrospectiva tratada con quimioterapia neoadyuvante y demostraron que no hubo diferencias en la tasa de respuesta patológica completa entre la población HER2_low vs. HER2_zero, incluso al estratificar por estado de receptores hormonales,¹⁷ hallazgos que van en dirección a nuestros resultados (pCR: HER2_low 18.8 % vs. HER2_zero: 19 %). Adicionalmente, Zhou reportó que las pacientes HER2_low presentaron una supervivencia global más larga que las pacientes HER2_zero, sin embargo, puede estar relacionado con el hecho que las pacientes HER2_low presentaron una mayor expresión de receptores hormonales, bajo grado tumoral y un bajo índice Ki67, comparadas con la población HER2_zero.¹⁷ En nuestra cohorte, las características patológicas fueron similares entre las cohortes HER2_low y HER2_zero, lo cual explica la ausencia de diferencias en supervivencias y sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante, apoyando que

la enfermedad HER2_low no es una entidad biológica diferente. Estos resultados también van en la misma dirección a los reportados por otros autores como De Moura y colaboradores, quienes en una amplia cohorte retrospectiva y en una mediana de seguimiento de 59 meses, demostraron que las pacientes con enfermedad HER2_low no presentan una sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante ni un valor pronóstico diferente a las pacientes HER2_zero, por lo cual no deberían ser considerados como subtipos biológicos diferentes.¹⁸

No obstante, Denkert y colaboradores, realizaron un análisis conjunto de poblaciones de cuatro estudios prospectivos en neoadyuvancia (GeparSepto, GeparOcto, GeparX y Gain-2), demostrando que las pacientes HER2_low presentaron una menor tasa de respuesta patológica completa que las pacientes HER2_zero (29.2 % vs. 39 %, p<0.005).¹⁹ Estos hallazgos pueden ser parcialmente explicados por esquemas de tratamiento sistémico diferentes entre los estudios, pero adicionalmente, las pacientes HER2_low se asociaron con mayor expresión de receptores hormonales y subtipos de bajo grado.¹⁹

Schettini y colaboradores, evaluaron por plataformas genómicas (PAM50) 3.689 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, evidenciando que las pacientes HER2_low tienen mayor proporción de receptores hormonales positivos (65.4 %) y, dentro de este mismo subtipo, los genes luminales fueron mayormente expresados en los subtipos HER2_low que en triple negativo, sugiriendo que el comportamiento genómico en la población luminal/HER2_low está condicionado más que por los genes luminales por los genes relacionados con el HER2.²⁰ Esto explica parcialmente el comportamiento clínico de la población luminal/HER2_low como una enfermedad similar a los subtipos luminal/HER2_zero en términos de tasa de respuesta y supervivencia, y que la expresión HER2_low no condiciona un grupo biológico independiente.

Rey y colaboradores, evaluaron las características clínico-patológicas y supervivencia de 516 pacientes con cáncer de mama HER2-low, HER2 negativo (0) y HER2 positivo en Colombia y compararon los perfiles de expresión génica (amplicones de HER2: ERBB2, GRB7 y MIEN1).²¹ En este estudio, los tumores HER2-low se asociaron con mayor expresión de mRNA para el gen ERBB2 y mejor supervivencia global comparados con los subtipos HER2 negativos (HER2-low: 57.2 meses vs. HER2 negativo: 52.8 meses, $p=0.025$), pero en el modelo ajustado por estado de los receptores hormonales (receptores estrogénicos) y estadio clínico, no se encontraron diferencias significativas entre estos grupos (HR= 0.57, IC 95 %, 0.30–1.09, $p=0.092$).²¹

La expresión de los receptores de progesterona en la enfermedad luminal se ha asociado de forma independiente al pronóstico, presentándose con mayor frecuencia en las variables luminales A, con un mejor pronóstico global.²² Sin embargo, la ausencia de expresión refleja una vía de señalización del receptor de estrógeno alterada (incremento en alteraciones en número de copias del ADN y sobreactivación de

la vía PI3K) y se asocia con menor sensibilidad al uso de tamoxifeno.^{23,24} No es claro aún el papel que puede tener la ausencia de expresión del receptor de progesterona y la expresión HER2_low, pero con base en nuestros resultados, apoya aún más el pronóstico como enfermedad luminal en estos casos de enfermedad luminal/HER2_low.

El advenimiento de los anticuerpos conjugados de última generación como trastuzumab-derux-tecan en el escenario de enfermedad HER2_low avanzada, ha abierto una ventana de oportunidades de tratamiento en esta población heterogénea.¹⁶ Esto amplía la oportunidad de explorar estos esquemas de manejo en el escenario temprano de la enfermedad, los cuales a la fecha se mantienen en curso.

Conclusiones

El cáncer de mama HER2 negativo subtipo HER2_low parece tener un curso clínico similar a la población HER2 negativa (0) tratada con quimioterapia neoadyuvante. La enfermedad residual ypN+ y la expresión del receptor de progesterona tienen un valor pronóstico en el cáncer de mama HER2_low tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la adquisición de información, el diseño del artículo y el análisis de los resultados de este estudio.

Biografía de autores

Javier Cuello-López. Oncólogo clínico. Grupo de Oncología Clínica, Fundación Colombiana de Cancerología-Clínica Vida, Medellín, Colombia.

Ana Fidalgo-Zapata. Mastóloga. Mastología, Clínica de Occidente, Cali, Colombia.

Laura López-Agudelo. Anestesióloga. Anestesiología, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, Colombia.

Néstor Llinás-Quintero. Oncólogo clínico. Grupo de Oncología Clínica, Fundación Colombiana de Cancerología-Clínica Vida, Medellín, Colombia.

Referencias

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2018;19(1):27-39. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5).
2. Tinterri C, Fernandes B, Zambelli A, Sagona A, Barbieri E, Di Maria Grimaldi S, et al. The Impact of Different Patterns of Residual Disease on Long-Term Oncological Outcomes in Breast Cancer Patients Treated with Neo-Adjuvant Chemotherapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024;16(2). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers16020376>.
3. Nicolo E, Tarantino P, Curigliano G. Biology and Treatment of HER2-Low Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2023;37(1):117-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.08.013>.
4. Tarantino P, Curigliano G, Tolane SM. Navigating the HER2-Low Paradigm in Breast Oncology: New Standards, Future Horizons. *Cancer Discov* [Internet]. 2022;12(9):2026-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0703>.
5. Tarantino P, Gandini S, Nicolo E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;163:35-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.022>.
6. Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2020;38(17):1951-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>.
7. Bartsch R. ESMO 2020: highlights in breast cancer. *Memo* [Internet]. 2021:1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12254-021-00713-5>.
8. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2020;18(4):452-78. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0016>.
9. Loi S. The ESMO clinical practise guidelines for early breast cancer: diagnosis, treatment and follow-up: on the winding road to personalized medicine. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* [Internet]. 2019;30(8):1183-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz201>.
10. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(22):2147-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>.
11. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(7):617-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
12. Cortazar P, Geyer CE, Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2015;22(5):1441-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4404-8>.

13. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, de Craen AJ, Putter H, van de Velde CJ, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *British journal of cancer* [Internet]. 2016;114(4):395-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.466>.
14. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(5). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20051115>.
15. Tarantino P, Niman SM, Erick TK, Priedigkeit N, Harrison BT, Giordano A, et al. HER2-low inflammatory breast cancer: Clinicopathologic features and prognostic implications. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;174:277-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.001>.
16. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387(1):9-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
17. Zhou S, Liu T, Kuang X, Zhen T, Shi H, Lin Y, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy between HER2-low and HER2-zero breast cancer. *Breast* [Internet]. 2022;67:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.12.006>.
18. de Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, Santana DM, Saldanha EF, Guimaraes PT, et al. HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer. *Breast cancer research and treatment* [Internet]. 2021;190(1):155-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06365-7>.
19. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2021;22(8):1151-61. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6).
20. Schettini F, Chic N, Braso-Maristany F, Pare L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* [Internet]. 2021;7(1):1. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>.
21. Rey-Vargas L, Bejarano-Rivera LM, Ballen DF, Serrano-Gomez SJ. Characterization of HER2-Low Breast Tumors among a Cohort of Colombian Women. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024;16(18). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers16183141>.
22. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2022;16:305-14. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>.
23. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2005;23(30):7721-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.004>.
24. Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De Placido S, Osborne CK, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2005;97(17):1254-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji249>.