

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, ULL**

# **HER 2 LOW COMO FACTOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE MAMA TIPO LUMINAL NO METASTÁSICO**

**SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, DERMATOLOGÍA Y PSIQUIATRÍA**  
**COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS, CHUC**

*Autores*

Paula Pérez García  
Sara Herrera Hernández

*Tutores*

Marta Llanos Muñoz  
Isaac Ceballos Lenza

San Cristóbal de La Laguna, a 21 de mayo de 2023

## **RESUMEN**

### **Introducción y justificación**

El cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer a nivel mundial. En este tipo de tumores se analizan tanto los receptores de estrógenos (RE) como de progesterona (RP), además de el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2); y en base a ellos se diferencian los distintos grupos en clasificaciones moleculares más complejas. Varios estudios han reflejado que en casos con enfermedad metastásica, las pacientes HER2 positivo (2+, 3) tienen peor pronóstico que las HER2 negativo (0, 1, 2-), por lo que uno de los objetivos de este estudio es validar si existe una diferencia pronóstica en pacientes luminales HER2 low frente a HER2 0 con enfermedad precoz no metastásica.

### **Material y métodos**

Se analizaron pacientes con cáncer de mama tipo luminal HER2 low (1 y 2 FISH negativo) como factor pronóstico frente a HER2 0, diagnosticadas entre 2017-2018 en el Hospital Universitario de Canarias (HUC).

### **Resultados**

Se analizaron 392 pacientes, respecto a las características clínico-patológicas de las pacientes, principalmente eran menopáusicas (69%), con un tipo histológico mayoritariamente ductal (86 %), luminales B (56 %), con ambos receptores positivos (89 %) y que recibieron tratamiento radioterápico en hasta un 74 % de los casos; no encontrando diferencias estadísticas entre las características analizadas entre el grupo HER2 0 vs HER2 low. Con una mediana de seguimiento de 52 meses, se observó que la SLE a los 5 años en HER2 0 era del 90 % frente a un 93 % en HER2 low, no existiendo por lo tanto diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,447$ ); tampoco encontrando en la SG ( $p = 0,445$ ).

### **Conclusión**

El HER2 low posiblemente no se trata de una entidad diferente ni de un subtipo nuevo de cáncer de mama. Se ha observado que en la población estudiada no existe diferencia pronóstica en la SLE según la expresión del HER2 en pacientes con cáncer de mama tipo luminal y enfermedad precoz no metastásica.

### **PALABRAS CLAVES**

Cáncer de mama luminal, HER2 low, factor pronóstico, enfermedad precoz, supervivencia libre de enfermedad.

## **ABSTRACT**

### **Introduction and justification**

Breast cancer remains the leading cause of cancer death in women worldwide. In this type of tumors, both estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (RP) are analyzed, as well as human epidermal growth factor receptor 2 (HER2); and bases on them, the different groups are differentiated into more complex molecular classifications. Several studies have shown that in cases with metastatic disease, HER2 positive patients (2+, 3) have a worse prognosis than HER2 negative patients (0, 1, 2-), so one of the objectives of this study is to validate whether there is a prognostic difference in luminal HER low versus HER2 negative patients with early non-metastatic disease.

### **Material and methods**

Patients with luminal HER2 low breast cancer (1 and 2 FISH negative) were analyzed as a prognostic factor against HER2 0, diagnosed between 2017-2018 at the Hospital Universitario de Canarias (HUC).

### **Results**

392 patients were analyzed, regarding the clinicopathological characteristics of the patients, they were mainly menopausal (69%), with a histological type mainly ductal (86%), luminal B (56%), with both positive receptors (89%) and who received radiotherapy treatment in up to 74% of the cases; not finding statistical differences between the characteristics analyzed between the HER2 0 group vs HER2 low. With a median follow-up of 52 months, it was observed that 5-year DFS in HER2 0 was 90% versus 93% in HER2 low, therefore there were no significant differences between the two groups ( $p = 0.447$ ); nor was it found in OS ( $p = 0.445$ ).

### **Conclusion**

HER2 low may not be a different entity or a new subtype of breast cancer. It has been observed that in the study population there is no prognostic difference in SLE according to HER2 expression in patients with luminal breast cancer and early non-metastatic disease.

### **KEY WORDS**

Luminal breast cancer, HER2 los, prognostic factor, early disease, disease-free survival.

El estudio de investigación titulado: "**HER2 low como factor pronóstico en cáncer de mama tipo luminal no metastásico**", versión **2.0**, con código **CHUC\_2023\_18**, del que son Investigadores Principales la Dra. MARTA LLANOS MUÑOZ y el Dr. ISAAC CEBALLOS LENZA, ha sido evaluado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) en su sesión del **16/03/2023**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo con los objetivos del estudio.

Se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal, y dadas las características del estudio y de forma excepcional no se solicitará el Consentimiento Informado.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por todo ello, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife) emite dictamen **FAVORABLE** para la realización de este estudio en el Hospital Universitario de Canarias.

Secretario Técnico en funciones del CEIm  
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

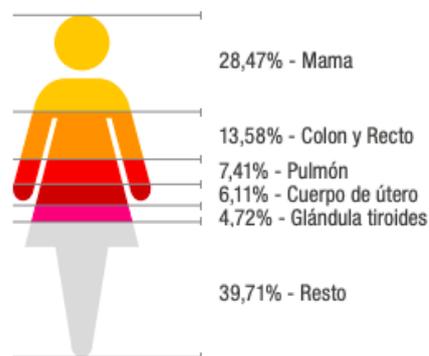


## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	9
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	10
4. OBJETIVOS.....	10
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	10
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	10
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
5.1 DISEÑO Y SUJETOS DEL ESTUDIO.....	11
5.2 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	11
5.3 RECOGIDA DE DATOS.....	12
5.4 PLAN ESTADÍSTICO.....	12
5.5 PLAN DE TRABAJO.....	13
6. RESULTADOS.....	14
6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN.....	14
I. EPIDEMIOLOGÍA.....	14
II. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS O DEL TUMOR.....	17
III. TRATAMIENTO.....	19
6.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	21
I. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE).....	21
II. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG).....	30
7. DISCUSIÓN.....	32
8. CONCLUSIONES.....	36
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	37
10. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?.....	38
11. BIBLIOGRAFÍA.....	39

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. Desde los primeros registros disponibles, se evidencia que la incidencia tiene una tendencia ascendente, tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo. A nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2020 se diagnosticaron 2,3 millones de mujeres con cáncer de mama, de las cuales 600.000 fallecieron por esta causa. Así mismo, los años de vida perdidos ajustados por discapacidad en las mujeres con cáncer de mama, superan a los de cualquier otro tipo de cáncer [1]. En España, según los últimos datos recogidos por el Sistema Europeo de Información del Cáncer (ECIS) el cáncer de mama en 2020 representó el 30% de todos los cánceres de mujeres, solo superado por el cáncer de pulmón considerando en conjunto tanto a hombres como mujeres. Se han diagnosticado 34.088 nuevos casos de cáncer de mama, siendo por ello el tumor más frecuente entre las mujeres de nuestro país, por delante del cáncer colorrectal, de pulmón o de útero; estimándose la tasa de incidencia de 132 casos por 100.000 habitantes [2]. En Canarias, la tendencia es similar a la nacional siendo este cáncer el primero en incidencia en las mujeres, pues según los Registros Poblacionales de 2018 fueron 1388 los nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados [3].



**Fig 1.** Distribución porcentual de las localizaciones tumorales más frecuentes en mujeres. Estimación 2018. C.A.C. Fuente: Estimación de la Incidencia de Cáncer en Canarias, 2018. Registro Poblacional de Cáncer en Canarias [3].

La incidencia de estos tumores aumenta con la edad. Se ha observado que este riesgo no es homogéneo entre la población femenina pues, en algunos casos, depende de factores no modificables como la raza, ciertas lesiones proliferativas o incluso antecedentes tanto individuales como familiares de cáncer de mama. Así mismo, las mutaciones genéticas hereditarias, como el BRCA (Breast Cancer) 1 y 2, se consideran factores de alto riesgo en la

incidencia de esta patología, ya que se ha observado que aproximadamente entre el 20-25% de todos los cánceres de mama son de origen hereditario, entre ellos, un 5-10 % están relacionados con esta mutación [4].

Si la incidencia fuera determinada por grupos de edad, en torno a un 19% de los cánceres de mama se diagnostican entre los 30 y los 49 años, el 37% entre los 50 y los 64 años y el 44% en mujeres mayores de 65 años [5]. Se ha observado que esta patología afecta principalmente a mujeres entre 35 y 80 años, pero la franja de mayor incidencia la encontramos entre los 45 y 65 años, coincidiendo con el momento en el que se producen los cambios hormonales en los periodos de peri y postmenopausia [4].

Según el origen y la morfología que adopta el tumor en su desarrollo, el carcinoma de mama podemos clasificarlo como lobulillar o ductal, siendo esta última la forma más frecuente de presentación de esta patología (65-80%); así como en otras histologías más raras. Ambos tipos, tienen un pronóstico similar, siendo por lo tanto los factores más importantes para la supervivencia el tamaño del tumor, la presencia de afectación ganglionar y la edad [6]. Según el grado histológico (grado tubular, pleomorfismo nuclear y número de mitosis), este tipo de tumores se pueden diferenciar en tres categorías a partir de la clasificación de Nottingham: grado I o bien diferenciado, grado II o moderadamente diferenciado y grado III o poco diferenciado [7].

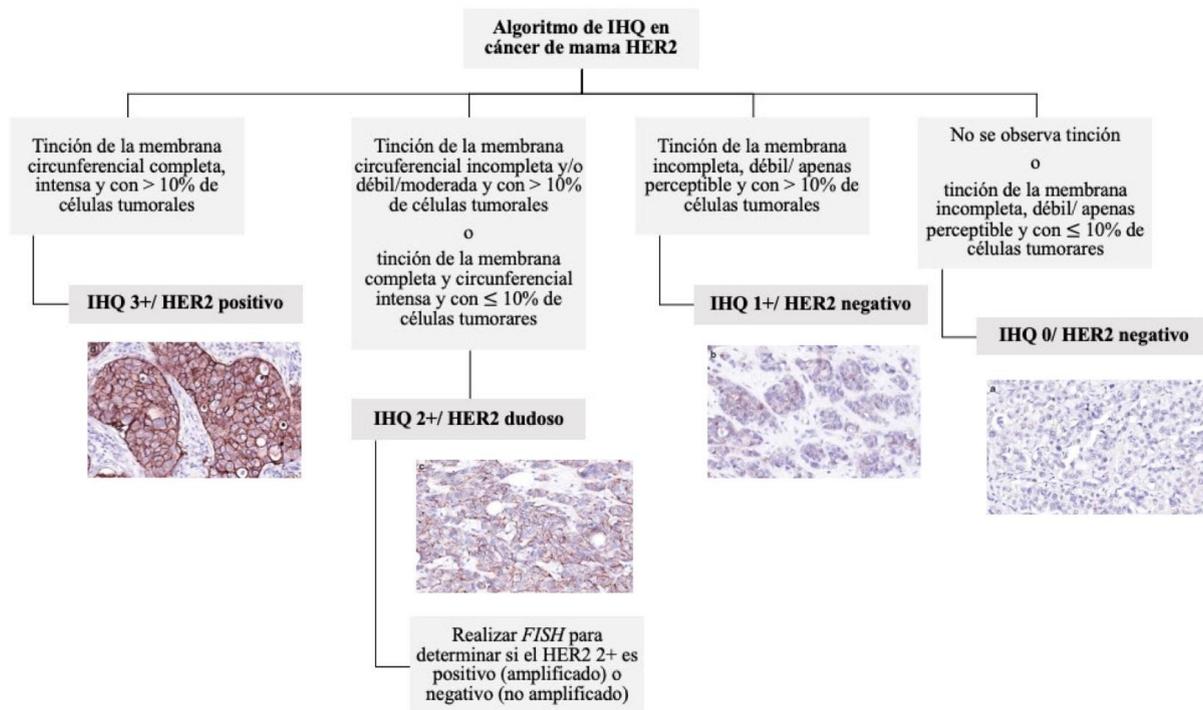
Perou describió los distintos perfiles moleculares, realizando así una clasificación por mutaciones y expresión génica con diferente curso clínico y respuesta al tratamiento, pero para simplificarla, estos grupos se dividieron según los receptores hormonales (RH) [8]. Los RH son proteínas que reciben señales hormonales, bien sea de estrógenos o de progesterona, que ordenan a las células a crecer. Los tumores con RH positivos o luminales representan alrededor de dos tercios de todos los cánceres de mama [9]. Por todo ello es por lo que en este estudio se ha tenido en cuenta tanto los receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP), como el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

<i>Subtipos de cáncer de mama</i>	<i>RE</i>	<i>RP</i>	<i>Ki-67</i>	<i>HER2</i>
<b>Luminal A</b>	↑↑↑	↑↑↑	↓	Negativo
<b>Luminal B, HER2 negativo</b>	Positivo	Positivo/ negativo	↑ o ↓	Negativo
<b>Luminal B, HER2 positivo</b>	Positivo	Positivo/ negativo	↑ o ↓	Positivo
<b>HER2 positivo/ no luminal</b>	Negativo	Negativo	↑ o ↓	Positivo
<b>Triple negativo</b>	Negativo	Negativo	↑ o ↓	Negativo

**Tabla 1.** *Subtipos de cáncer de mama.* Fuente: propia, adaptado de St. Gallen classification 2017.

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), también conocido como HER2/neu; es uno de los cuatro miembros de la familia de proteínas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La proteína HER2 se caracteriza por su actividad tirosina quinasa y es el oncogén HER2 el que se encarga de controlar la proliferación celular y la apoptosis. Se ha demostrado que la sobreexpresión de este receptor juega un papel importante en el inicio, desarrollo y progresión del cáncer de mama [10].

Hasta ahora, la clasificación de HER2 se basaba en dos grupos, positivo o negativo, ya que se observó que sólo los tumores clasificados como HER2 positivo eran los que respondían al tratamiento con Trastuzumab (anticuerpo monoclonal y antagonista del receptor de HER2). Esto se define según las guías ASCO-AP, por un lado mediante la inmunohistoquímica (IHQ) se pueden definir tres categorías de HER2. Las pacientes son HER2 negativo serían si la tinción IHQ según dichos criterios es 0 o 1+, y HER2 positivo si la IHQ es 3+. En caso de que la puntuación de la IHQ fuera de 2+, para determinar si realmente el HER2 es positivo o negativo, se realiza la hibridación fluorescente in situ (FISH); si el resultado de ésta fuera positivo (amplificado) el HER2 se considera positivo, y en caso contrario (no amplificado) se consideraría HER2 negativo.



**Fig 2.** Algoritmo para IHQ como técnica primaria. Fuente: propia, adaptado de la Guía ASCO/CAP [11].

En la práctica clínica del día a día, al no disponer de fármacos dirigidos, el HER2 low se ha clasificado como HER2 negativo para guiar el tratamiento. Sin embargo, el desarrollo

reciente de conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) ha mejorado significativamente la supervivencia de las pacientes frente a los tratamientos tradicionales, tal y como se expondrá más adelante. Siendo por ello un foco de atención a nivel mundial que se encuentra en continuo crecimiento [12].

En los últimos años, se ha definido en base a la aparición de nuevos fármacos anti HER2 una nueva clasificación creando la denominación HER2 low, en la que se consideran los cáncer de mama con una puntuación IHQ de 1+ o 2+ con resultado FISH negativo y en la que estos nuevos anti HER2 también han resultado efectivos. Se ha observado que las pacientes con HER2 low son positivas para RH y tienen una expresión de índice de proliferación-67 (Ki67) más baja que aquellos HER2 0. Además, los HER2 low tienen mayor proporción de mutaciones en los genes que se relacionan con la vía de señalización PI3K-AKT que los HER2 0 [10].

Con el genotipo y estadificación del cáncer precoz no nos es posible determinar el riesgo de recidiva y pronóstico de los pacientes, por lo que para ello disponemos de plataformas multigénicas como Endopredict, Oncotype y MammaPrint; que han resultado útiles para determinar quienes tienen más riesgo y se podrían beneficiar de tratamiento quimioterápico (QT) [5] [13].

Varios han sido los estudios que durante estos últimos años han comenzado a indagar sobre si el HER2 low se trata de un nuevo subtipo molecular de cáncer de mama según la IHQ estandarizada, diferenciándose de los HER2 0. Cuando se comenzó a investigar en esta nueva hipótesis, se observó que los tumores HER2 low podrían tener una biología específica así como responder de manera diferente a los tratamientos, influyendo en el pronóstico y en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) [19]. Se observaron casos con enfermedad metastásica, donde las pacientes HER2 low definidos como +1 y +2 con ISH negativo, tenían peor pronóstico que los HER2 0 [14] [15] [16]. A raíz de estas primeras conclusiones, se comenzó a buscar sobre la utilidad de las nuevas terapias dirigidas contra HER2. En el ensayo DESTINY-Breast 04 se demostró que el tratamiento con el anticuerpo conjugado a fármaco (ADC) Trastuzumab Deruxtecan presentó una mayor Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de mama HER2 low metastásico frente al tratamiento a decisión del investigador, entre otros motivos esto es debido al efecto bystander, dado que presenta una alta permeabilidad a las membranas celulares, lo que facilita su diseminación en el microambiente tumoral y el alcance de células

tumorales vecinas, independientemente del nivel de expresión de HER2, a diferencia de otros citotóxicos [20].

Por el contrario, en estudios más recientes, en cáncer de mama avanzado, no se observaron diferencias notorias entre las características de las pacientes HER2 low y HER2 0 [21]. Así mismo, otros han demostrado que el cáncer de mama HER2 low se asocia con mayor frecuencia a RH positivos y una histología ductal, así como a una menor probabilidad de respuesta a la quimioterapia pero con una mejor SG [22]. Por todo ello es por lo que se ha llegado a la conclusión de que es necesario estudiar más a fondo, en pacientes con cáncer de mama precoz a modo novedoso, si el HER2 low se trata de un subtipo molecular diferente ya que gracias a ello podríamos aprender sobre la respuesta del tumor a las posibles dianas terapéuticas, proporcionando un nuevo punto de abordaje e intervención en el mundo sanitario.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

Durante estos últimos meses, muchos han sido los datos contradictorios con series de pacientes donde especialmente no se ha evaluado el valor pronóstico en la enfermedad precoz, motivo por el cual existe la necesidad de determinar si el HER2 low puede ser una entidad distinta de peor pronóstico que se vaya a tener que tener en cuenta a la hora de tomar decisiones terapéuticas y de diseñar estudios prospectivos para mejorar el pronóstico.

Pocos estudios han mostrado diferencias significativas en las características clínicas y patológicas entre las pacientes con HER2 low y HER2 0. Es por todo ello, y dada la gran relevancia clínica del HER2 low a la hora de determinar las posibilidades terapéuticas viables para tratar este tipo de cáncer y la incertidumbre que la falta de estudios sobre ello ocasiona; por lo que hemos decidido estudiar, para realizar nuestro Trabajo de Fin de Grado (TFG), una población de pacientes con esta patología, diagnosticados hace 5-6 años en el Hospital Universitario de Canarias (HUC), y observar si existen o no dichas diferencias.

Para ello, con utilidad pública y con el fin de aportar a la Comunidad Científica información relevante para llevar a cabo estudios observacionales académicos en patologías frecuentes como es esta, se determinará si en el cáncer de mama tipo luminal existen o no diferencias en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) dependiendo de la expresión del HER2.

### 3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Tal y como se ha observado en varios estudios recientes, el HER2 low podría tratarse de un nuevo subtipo de cáncer de mama luminal con una biología específica y una manera diferente de responder a los tratamientos disponibles, habiendo evidencias de que en casos HER2 low metastásicos tratados con Trastuzumab Deruxtecan es mayor la SLP así como la SG. Por lo tanto, la hipótesis inicial de este trabajo era demostrar que en pacientes con enfermedad precoz existe también dicha diferencia pronóstica en la SLE según la expresión del HER2.

### 4. OBJETIVOS PRINCIPALES Y SECUNDARIOS

#### 4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal será validar en nuestra población, si existe diferencia pronóstica según la expresión del HER2 en pacientes con cáncer de mama tipo luminal y enfermedad precoz no metastásica, a partir del análisis de la SLE.

#### 4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar si existen diferencias en la SLE según el estatus menopáusico de las pacientes HER2 low frente a HER2 0.
- Analizar si existen diferencias entre grupos en la clasificación luminal A/ B en función de la expresión de HER2, así como independientemente del subtipo de HER2.
- Determinar si existe diferencia en el riesgo molecular por Endopredict entre pacientes HER2 low y HER2 0.
- Analizar si existen diferencias en la SLE según la expresión del HER2 (0, 1 o 2-), independientemente de los subtipos de HER2 low.
- Determinar si existen diferencias significativas en pacientes HER2 0 frente a HER2 low según los estadios de diagnóstico inicial.
- Comprobar si el uso de RT determina una mayor supervivencia, y si existen diferencias entre pacientes HER2 low vs HER2 0.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 DISEÑO Y SUJETOS DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en el HUC en el que se revisaron 573 historias de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama tipo luminal entre los años 2017-2018. El motivo más frecuente de exclusión fue un HER2 positivo, siendo nuestra muestra final de 392 pacientes.

La población de nuestro estudio comprenderá aquellos pacientes, que independiente de su sexo y edad, hayan sido diagnosticados de cáncer de tipo luminal no metastásico. Para la selección de pacientes en el estudio se han tenido en cuenta criterios de inclusión y de exclusión.

#### A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- I. Diagnóstico de enfermedad luminal HER2 negativo (0, 1, 2 con FISH no amplificado) en el HUC en los años 2017-2018, según la determinación realizada por los patólogos, recogida por la definición de la guía ASCO.
- II. Enfermedad no metastásica (M0) al diagnóstico.

#### B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- I. Diagnóstico de enfermedad luminal HER2 positiva (+2 FISH amplificado, o +3) según la definición de la guía ASCO-CAP.
- II. Receptores hormonales negativos.
- III. Historias incompletas por pérdida de seguimiento precoz o tratamiento en otro centro distinto del HUC.
- IV. Enfermedad metastásica (M1) al diagnóstico.

### 5.2 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables que se han tenido en cuenta para el estudio son:

- Sexo: mujer, hombre.
- Estado menopáusico, en caso de ser mujer: premenopáusica vs menopáusica.
- Lugar de residencia: Tenerife, La Palma, Lanzarote, Fuerteventura, otros.
- Edad al diagnóstico.

- Fecha de diagnóstico.
- ECOG Performance Status Scale: 0, 1, 2, 3, 4.
- Tipo histológico: lobulillar, ductal.
- Subtipo luminal: luminal A, luminal B.
- Receptores hormonales positivos: estrógenos, progesterona, ambos, ninguno.
- Tipo HER2: 0, 1, 2, 3.
- Determinación del FISH, si HER2 2: amplificado, no amplificado.
- TMN.
- Uso de plataformas multigénicas (Oncotype, Mamaprinti, Endopredict): si, no.
- Riesgo en caso de uso de plataformas multigénicas: alto riesgo, bajo riesgo.
- Tratamiento empleado: hormonoterapia (HT), radioterapia (RT), quimioterapia (QT).
- Tipo de QT en caso de haber sido necesaria: neoadyuvante, adyuvante.
- Recidiva con los años: si, no.
- Fecha y tipo de recidiva en caso afirmativo: local, metastásica.
- Fecha del último seguimiento.
- Exitus: si, no.

### 5.3 RECOGIDA DE DATOS

Para llevar a cabo la recogida de datos, se diseñó un cuaderno de recogida de datos electrónico, en el que para preservar la confidencialidad se le asignó a cada sujeto del estudio un número identificador aleatorio.

La información fue obtenida mediante una base encriptada y codificada para preservar la confidencialidad y la privacidad de los pacientes, a través del programa SAP. Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes con un diagnóstico de cáncer de mama de tipo luminal registrados en el HUC entre los años 2017-2018. En estas historias clínicas se incluyen datos epidemiológicos y terapéuticos, así como información necesaria acerca de las intervenciones médicas y/o quirúrgicas realizadas de los pacientes, desde el primer diagnóstico, hasta la última fecha de seguimiento.

### 5.4 PLAN ESTADÍSTICO

Para llevar a cabo la codificación de las variables y el análisis estadístico de los datos, se empleó la plataforma de software IBM SPSS Statistics versión 25.0. A

cada una de las variables se le asignó un código numérico para poder interpretarlas posteriormente generando tablas y gráficas con la información recogida.

Se comenzó describiendo a la población a estudio a partir del análisis descriptivo de las pacientes, utilizando para ello tablas de frecuencia. Posteriormente, para comparar las diferentes variables categóricas así como para establecer si existe o no asociación entre ellas, se utilizó el test de la Chi Cuadrada.

Así mismo, para evaluar la SLE, se determinó el tiempo transcurrido desde la fecha de la biopsia al diagnóstico hasta la fecha de recidiva o de fallecimiento; y para estimar el tiempo de supervivencia, se realizaron gráficas a partir del análisis de las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de Mantel-Cox también conocida como Log-Rank test.

## 5.5 PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo que se ha seguido para la realización de este trabajo ha sido:

<i>Actividades que realizar...</i>	<b>Curso 21-22</b>	<b>Sep 2022</b>	<b>Oct 2022</b>	<b>Nov 2022</b>	<b>Dic 2022</b>	<b>En 2023</b>	<b>Feb 2023</b>	<b>Mar 2023</b>	<b>Abr 2023</b>	<b>May 2023</b>
<b>Elección de tutores</b>										
<b>Búsqueda del tema de trabajo</b>										
<b>Lectura bibliográfica</b>										
<b>Creación materiales necesarios (cuaderno para la recogida de datos)</b>										
<b>Creación del protocolo para enviar al comité ético</b>										
<b>Lectura y recogida de datos de las historias clínicas</b>										

<i>Actividades que realizar...</i>	<b>Curso 21-22</b>	<b>Sep 2022</b>	<b>Oct 2022</b>	<b>Nov 2022</b>	<b>Dic 2022</b>	<b>En 2023</b>	<b>Feb 2023</b>	<b>Mar 2023</b>	<b>Abr 2023</b>	<b>May 2023</b>
<b>Vaciado de datos al programa SPSS y análisis estadístico</b>										
<b>Memoria del trabajo de investigación</b>										

## 6. RESULTADOS

### 6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

#### I. EPIDEMIOLOGÍA

Se seleccionaron 573 pacientes inicialmente, del total de diagnósticos de cáncer de mama en el HUC entre los años 2017-2018, para llevar a cabo el estudio; tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente, la muestra final total quedó en 392 pacientes (n = 392) con cáncer de mama tipo luminal, HER2 negativo (0, low) no metastásico (M0) al diagnóstico.

En la *tabla 2*, vienen recogidos los datos descriptivos de nuestra población a estudio, donde se muestra tanto el tamaño muestral como el porcentaje de las diversas variables respecto al total de pacientes, diferenciándose según la expresión del HER2.

<b>VARIABLES A ESTUDIAR</b>	<b>HER2 0</b> n total = 198	<b>HER2 low</b> n total = 194	<b>p</b>
<b>Sexo</b> Mujer Hombre	n = 197 (99,5 %) n = 1(0,5 %)	n = 191(98,4%) n = 3 (1,6 %)	0,305
<b>Edad (mediana)</b> Mujer Hombre	59 años 81 años	58 años 56 años	0,835
<b>Estatus menopáusico</b> Premenopáusica Menopáusica	n = 60 (30 %) n = 137 (70 %) n total mujeres = 197	n = 62 (32 %) n = 129 (68%) n total mujeres = 191	0,540

VARIABLES A ESTUDIAR	HER2 0	HER2 low	p
<b>ECOG</b>			
0	n = 176 (88,9 %)	n=181 (93,3 %)	0,240
1	n = 14 (7,1 %)	n=5 (2,6%)	
>2	n = 8 (4 %)	n=8 (4,1%)	
<b>Tipo histológico</b>			
Ductal	n = 169 (85,3 %)	n = 168 (86,6 %)	0,723
Lobulillar	n = 29 (14,7 %)	n = 26 (13,4 %)	
<b>Subtipo luminal</b>			
Luminal A	n = 86 (43,4 %)	n = 84 ( 43,3%)	0,978
Luminal B	n = 112 (56,6 %)	n = 110 (56,7 %)	
<b>Receptores hormonales</b>			
Estrógenos	n = 20 (10,1 %)	n = 22 (11,3 %)	0,692
Ambos receptores positivos	n = 178 (89,9 %)	n = 172 ( 88,7%)	
<b>Estadio</b>			
I	88 (48,4 %)	77 (41,8 %)	0,457
II	74 (40,7 %)	84 (45,7 %)	
III	20 (11 %)	23 (12,5 %)	
<b>Endopredict</b>			
Realizado	n = 33 (16,7 %)	n = 39 (20,1 %)	0,380
No realizado	n = 165 (83,3 %)	n = 155 (79,9 %)	
<b>Riesgo de Endopredict</b>			
Alto	n = 21 (63,6 %)	n = 21 (53,8 %)	0,479
Bajo	n = 12 (36,4 %)	n = 18 (46,2 %)	
<b>Tratamiento con HT</b>	n = 198 (100 %)	n = 194 (100 %)	-
<b>Tratamiento con RT</b>			
Sí	n = 145 (73,2 %)	n = 145 (74,7 %)	0,733
No	n = 53 (26,8 %)	n = 49 (25,3 %)	
<b>Tratamiento con QT</b>			
Sí	n = 82 (41,4 %)	n = 89 (45,9 %)	0,373
No	n = 116 (58,6 %)	n = 105 (54,1 %)	
<b>Tipo de QT empleada</b>			
Neoadyuvante	n = 38 (45,2 %)	n = 32 (36 %)	0,365
Adyuvante	n = 46 (54,8 %)	n = 57 (64 %)	

**Tabla 2.** Datos descriptivos de la población a estudio, según la expresión del HER2.

Mayoritariamente, nuestra población a estudio son mujeres. Del total de pacientes incluidos, independientemente del sexo, 198 pacientes fueron diagnosticadas de cáncer de mama luminal no metastásico HER2 0 (51.9%), frente a 194 HER2 low (48,1%). Si nos centramos en las pacientes mujeres, representadas con un total de 197 (99,5 %) con HER2 0 y 191 (98,4 %) HER2 low, no se observan diferencias significativas ( $p = 0,305$ ). Si profundizamos dentro del grupo HER2 low, podemos distinguir que hay una mayor

proporción de mujeres HER2 1 con un 56,2 % (n = 108), frente a las HER2 2 - que representan el 43,8 % (n = 83) de los casos.

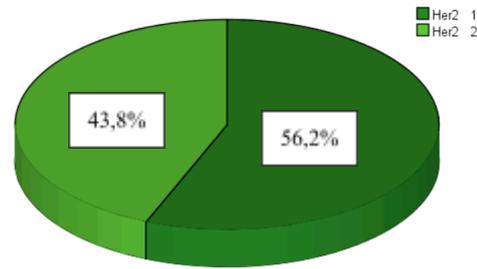


Fig 3. Proporción de pacientes mujeres diferenciando según tipo de HER2 low.

La mediana de edad en las pacientes HER2 0 fue de 59 años, prácticamente igual que en las HER2 low (58 años), no existiendo diferencias estadísticas entre ambos grupos ( $p = 0,835$ ); a pesar de ello, tal y como podemos observar en las curvas de la Fig 4. parece ser que las pacientes HER2 0 son mayores. Fueron clasificadas según el estado hormonal al diagnóstico, siendo la mayor parte de las pacientes menopáusicas, con una proporción de 70% en HER2 0 y 68% en HER2 low, no observando por lo tanto diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,540$ ). El resto de las pacientes al diagnóstico eran premenopáusicas con una proporción de 30% en HER2 0 y de 32% en las HER2 low.

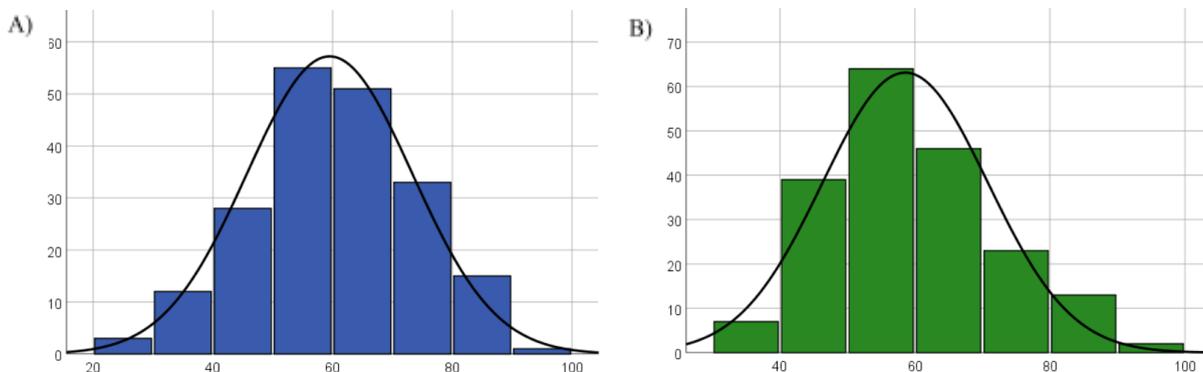


Fig 4. Edad al diagnóstico según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).

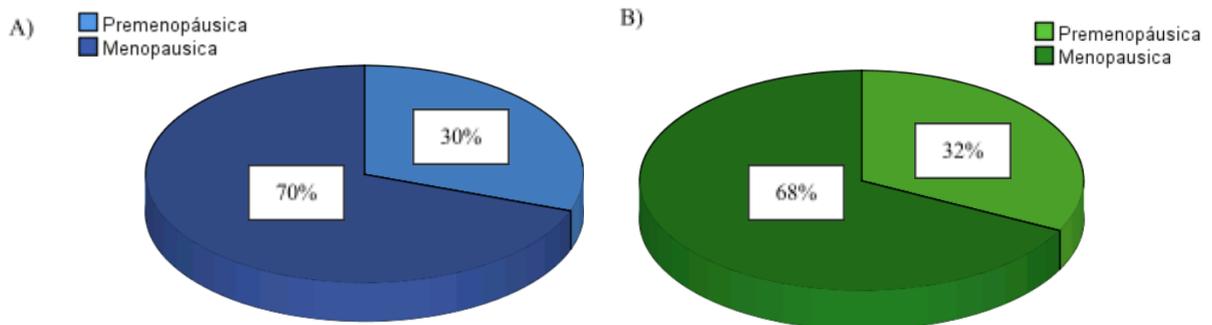


Fig 5. Estatus menopáusico en mujeres según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).

El estado funcional de nuestras pacientes al diagnóstico en función al ECOG (Performance Status Scale), mayoritariamente en ambos grupos, tanto casos como controles, fue de 0 (n = 357); observando una minoría con ECOG  $\geq 1$ , especialmente en pacientes HER2 0 (n = 14), por lo que se puede determinar que no existen diferencias significativas entre ambos grupos (p = 0,305).

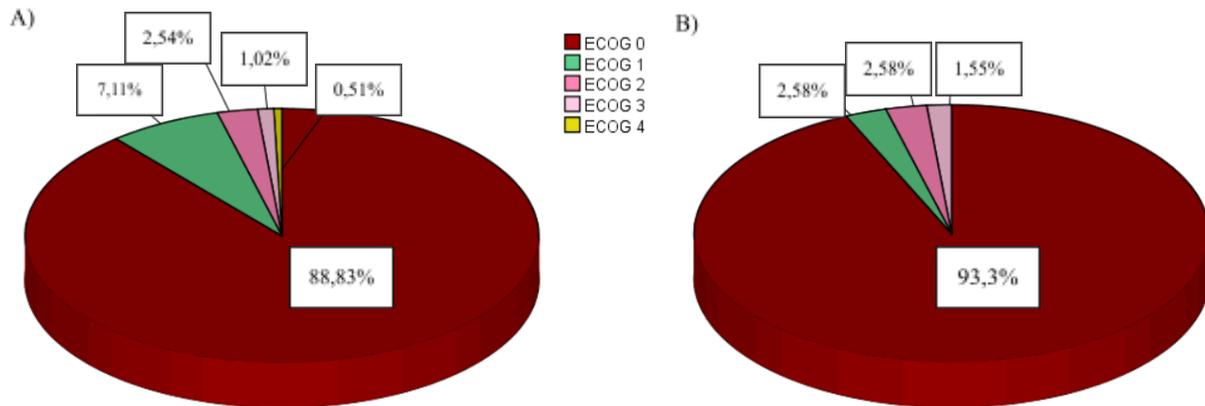


Fig 6. Frecuencia del ECOG al diagnóstico según la expresión del HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).

## II. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS O DEL TUMOR

Comparando ambos perfiles histológicos, podemos observar como predominantemente destaca el tipo ductal infiltrante en ambos grupos, en pacientes HER2 0 representa un total de 169 casos (85,4 %), frente a 29 lobulillares (14,6 %); encontrando en las HER2 low datos parecidos (86,6 % de los casos ductales), no existiendo diferencias estadísticas entre ambos grupos (p = 0,723).

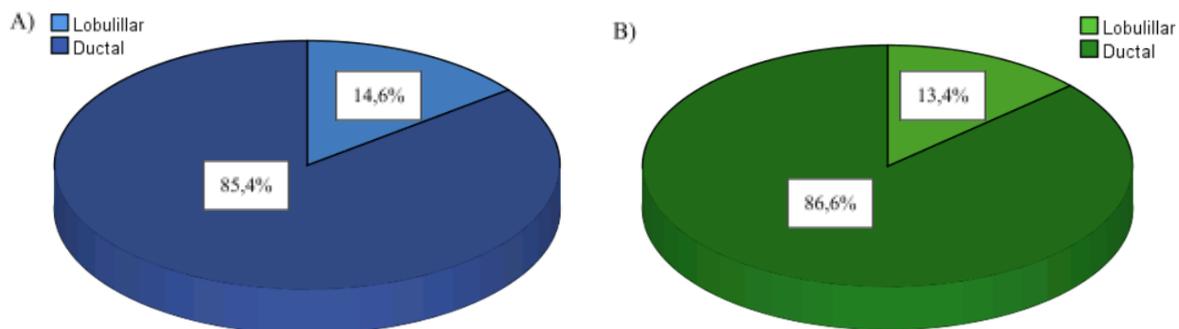
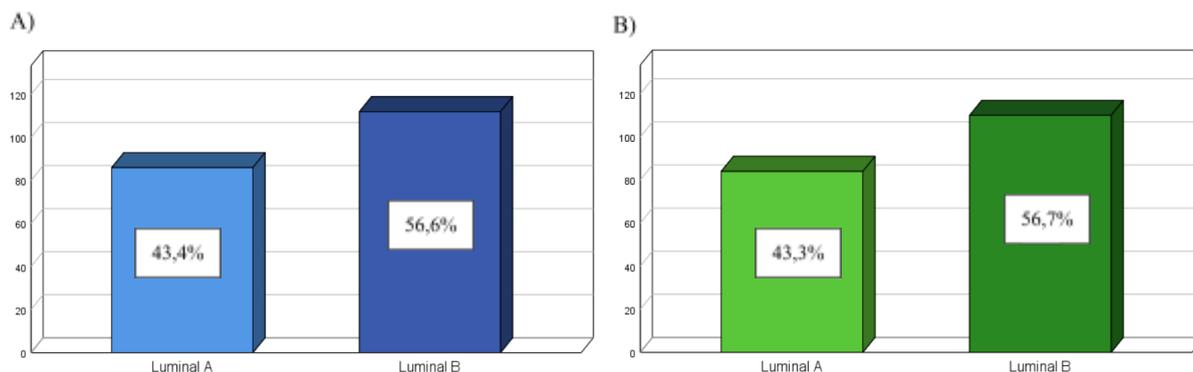


Fig 7. Tipo histológico según la expresión del HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).

Así mismo, el subtipo luminal más frecuente encontrado en nuestras pacientes es el B, representando un 56,6 % de los casos (n = 222) independientemente de la expresión del HER2. En pacientes HER2 0 encontramos 86 casos (43,4%) luminales A frente a 112

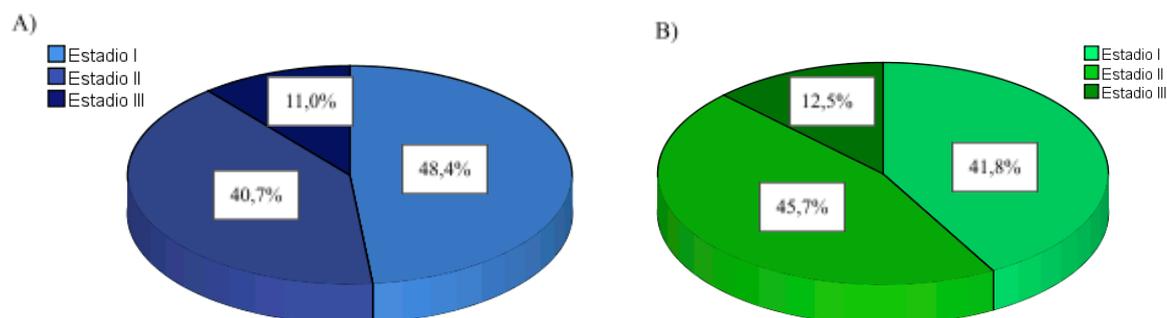
(56,6%) B, y en las HER2 low 84 (43,3 %) y 110 (56,7 %) respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,978$ ).



**Fig 8.** Subtipo luminal según la expresión del HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).

En su mayoría, tanto en casos como en controles, ambos RH son positivos destacando un 89,9 % ( $n = 178$ ) en pacientes HER2 0 y un 88,7% ( $n = 172$ ) en HER2 low, no observando de este modo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,692$ ).

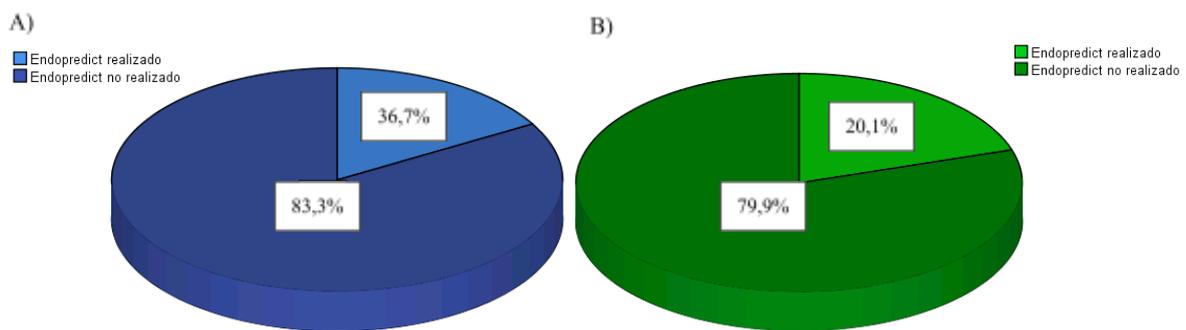
Agrupando las variables según el estadio al diagnóstico, se observa que en pacientes HER2 0 el grupo mayoritario se diagnosticó en estadio I, representando un 48,4 % ( $n = 88$ ) del total de la muestra. En cambio en pacientes HER2 low, principalmente en estadio II (45,7 %;  $n = 84$ ), pero no se aprecia una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,457$ ). Del total de pacientes quedan excluidas un 8,1 % ( $n = 16$ ) en el subgrupo HER2 0 y un 5,2 % ( $n = 10$ ) de las HER2 low que, a pesar de ser enfermedad precoz al diagnóstico (M0), no reflejaban en la historia clínica ni el T (tumor primario) ni el N (metástasis en ganglios locorreregionales) para la estadificación completa, pues muchas de estas pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente en centros privados.



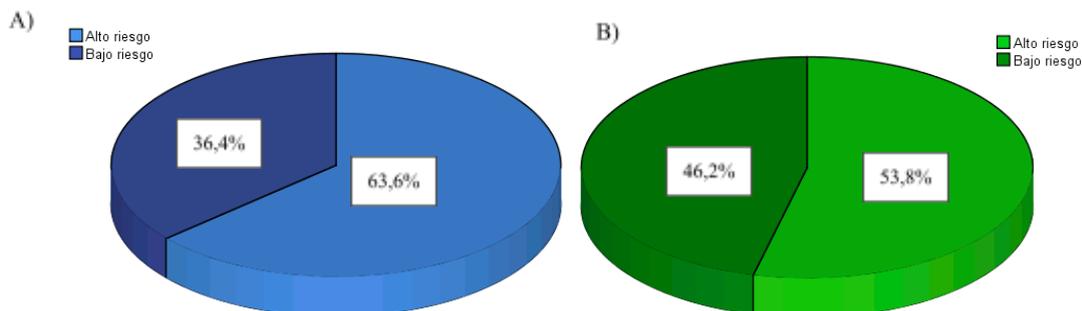
**Fig 9.** Estadio según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).

En cuanto al uso de plataformas multigénicas (Fig. 10), como es el Endopredict, en el caso de la población a estudio, según la decisión del comité, en la que no influye el HER2,

sino otras características clínicas, fue más frecuentemente solicitado en pacientes HER2 low (n = 39; 20,1 %), a pesar de ello la diferencia es mínima por lo que se determina que no existe evidencia de diferencia estadísticamente significativa (p = 0,380). Respecto a los resultados del mismo, se observa que en ambos grupos, tanto casos como controles, se clasifican más a menudo como alto riesgo. En pacientes HER2 0 fueron 21 (63,6 %) los casos definidos de alto riesgo, frente a 12 (36,4 %) de bajo riesgo; por otra parte, en las HER2 low la proporción fue prácticamente equivalente, 21 casos (53,8 %) de alto riesgo y 18 (46,2 %) de bajo, pero no existen diferencias significativas entre ambos grupos (p = 0,479) (**Fig. 11**).



**Fig 10.** *Uso de plataformas multigénicas según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).*

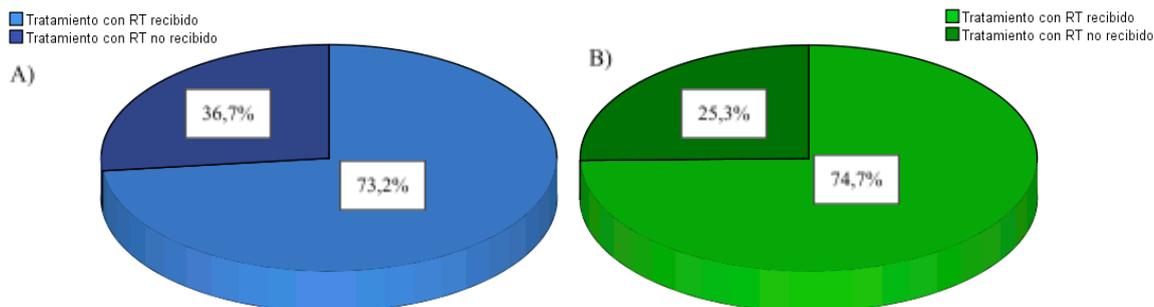


**Fig 11.** *Determinación del riesgo según las plataformas multigénicas y el HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).*

### III. TRATAMIENTO

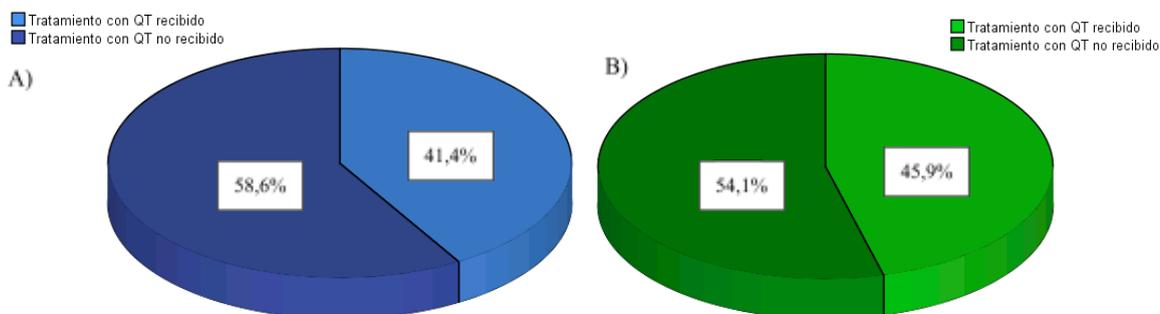
Al ser todos los tumores de mama estudiados luminales, van a ser tratados con hormonoterapia como tratamiento adyuvante, viéndose reflejado que un 100% de las pacientes recibieron en ambos grupos la misma, no rechazando ninguna paciente el mismo.

Respecto a la administración de radioterapia, se consideró que precisaban de la misma por los criterios establecidos en el centro como parte de su tratamiento adyuvante, en el grupo de las HER2 0 un 73,2 % (n = 145) del total de casos recibió tratamiento con radioterapia; y en HER2 low un 74,7 % (n = 145), no observando diferencias significativas entre ambos grupos (p = 0,733).

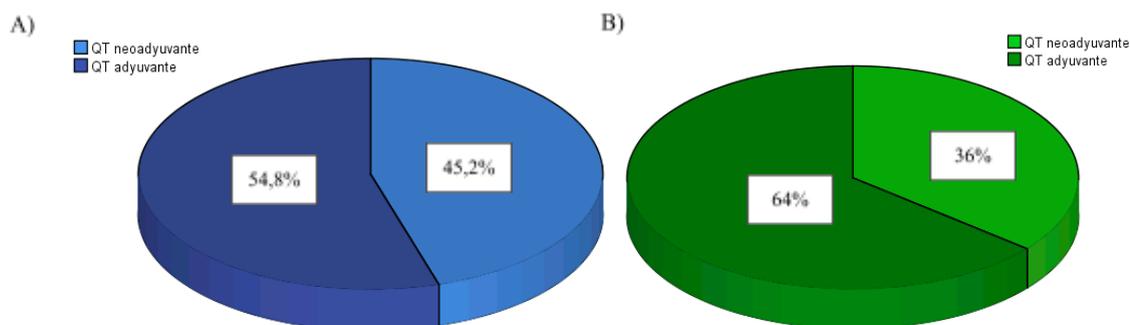


**Fig 12.** *Uso de tratamiento con RT según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).*

Así mismo, respecto al tratamiento quimioterápico, tal y como observamos en ambos grupos, son más frecuentes las pacientes que no lo han recibido respecto a aquellas que sí. Los pacientes diagnosticados como HER2 0 un 58,6 % (n = 116) no fueron tratadas con quimioterapia, frente a un 41,4 % (n = 82) que sí; encontrando datos parecidos en las pacientes HER2 low (54,1 % y 45,9 %, respectivamente), reflejándose de este modo que no existen diferencias significativas entre ambos grupos (p = 0,373) (**Fig. 13**). Respecto a las pacientes estudiadas que recibieron tratamiento quimioterápico, por una parte, en pacientes HER2 0 la diferencia entre neoadyuvancia (45,2 %) y adyuvancia (54,8 %) fue mínima; en cambio en las HER2 low recibieron más frecuentemente esta de manera adyuvante (36 % y 64 %, respectivamente) (**Fig. 14**), a pesar de ello no hay evidencia de diferencias significativas según la expresión del HER2 (p = 0,365).



**Fig 13.** *Uso de tratamiento con QT según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).*

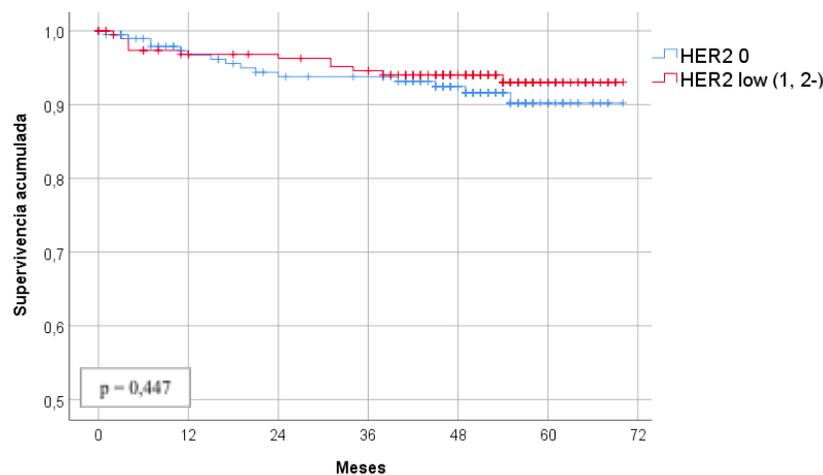


**Fig 14.** *Tipo de tratamiento con QT según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).*

## 6.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

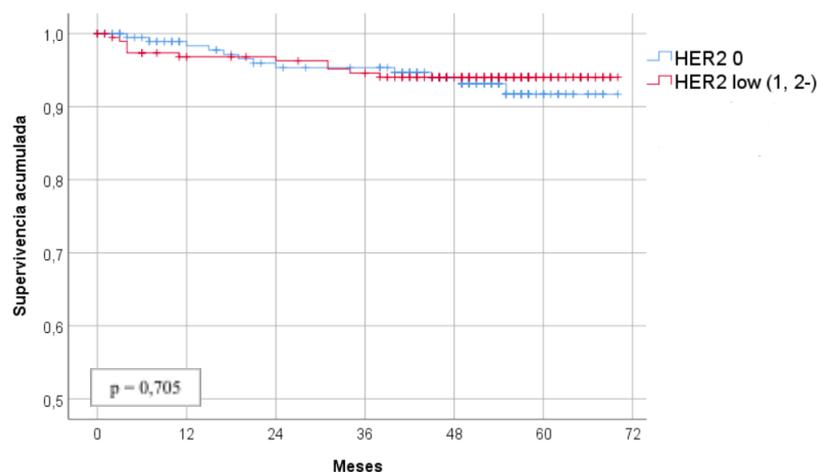
### I. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)

Para llevar a cabo el análisis de supervivencia, en primer lugar se definieron los términos de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y Supervivencia Global (SG). La SLE se determina como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico anatomopatológico según la fecha de la biopsia inicial hasta la fecha de recidiva, con una mediana de seguimiento de 52 meses, como se ve representado en la **Fig.15** la supervivencia libre de recidiva en ambos grupos es parecida, siendo por ello no significativa la diferencia ( $p = 0,447$ ). En las pacientes HER2 0 se estima que la SLE a los 5 años es de un 90 %, frente a las HER2 low con un 93 %.



**Fig 15.** SLE según la expresión HER2.

Comparando la SLE teniendo en cuenta únicamente las recidivas a distancia podemos observar como no existen diferencias significativas entre ambos grupos de estudio ( $p = 0,705$ ), pero observando las curvas de supervivencia las pacientes HER2 low con recidiva metastásica parecen tener mayor SLE (94 %), a 5 años, respecto a las HER2 0 (92 %).



**Fig 16.** SLE con recidivas a distancia según la expresión de HER2.

El pronóstico de las pacientes luminales es excelente, ya que con un seguimiento de 5 años, un 93,1 % del total del grupo está libre de enfermedad a distancia; en el caso de las HER2 0 el porcentaje de recidiva es de 7,6 % (n = 15) frente a las las HER2 low donde recidivan un 6,2 % de las pacientes (n = 12), no existiendo así una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p = 0,587 ) (Fig. 17).

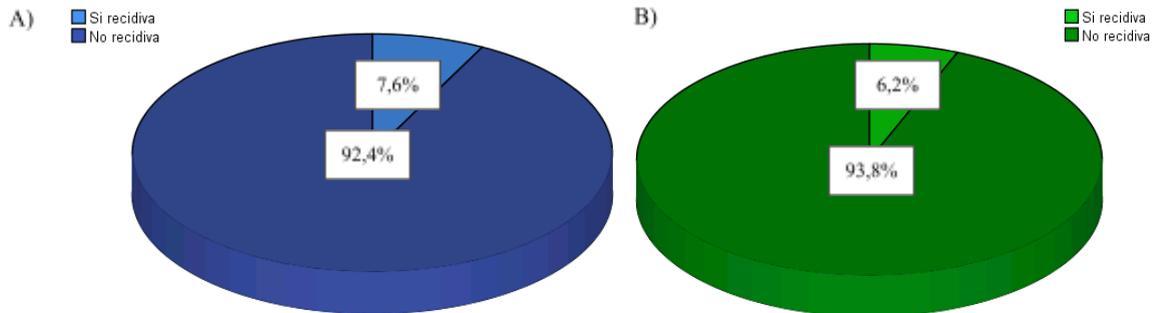


Fig 17. Recidivas tras 5 años de seguimiento según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).

Por otro lado, fijándonos en cómo son las recidivas, la mayoría suelen ser metastásicas de manera llamativa en ambos grupos, pero se diferencian en cuanto a la proporción, ya que en las HER2 low este porcentaje es más elevado siendo de un 91,7 % (n = 11) frente a un 80 % (n = 12) en HER2 0. Respecto a las recidivas locales, son más frecuentes en pacientes HER2 0 con un 20 % (n = 3) frente a un 8,3 % (n = 1) de las HER2 low; pero no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p = 0,605) (Fig. 18).

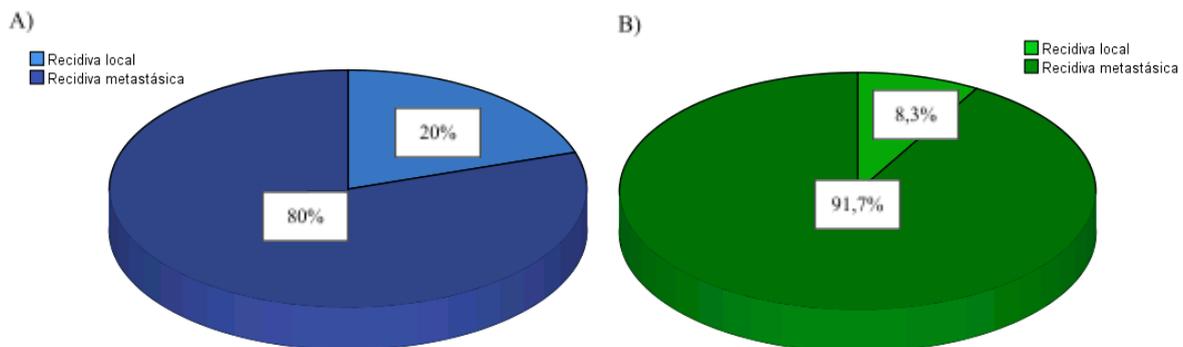
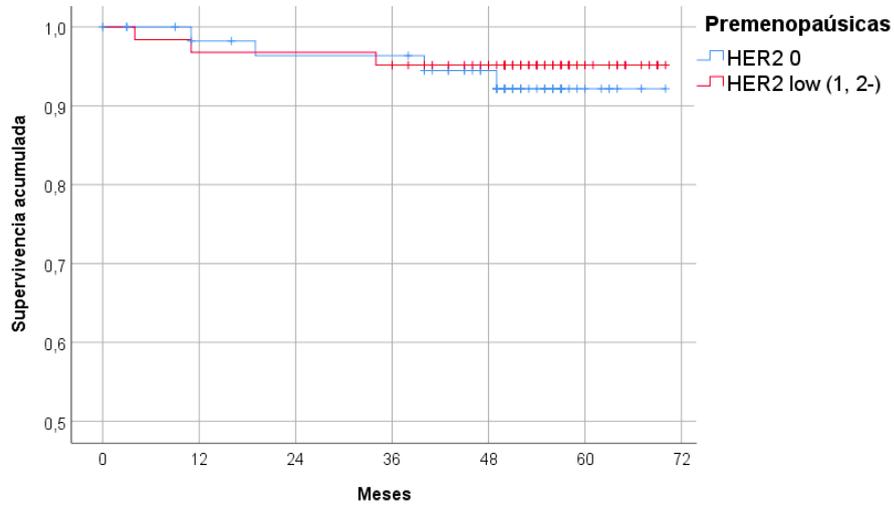


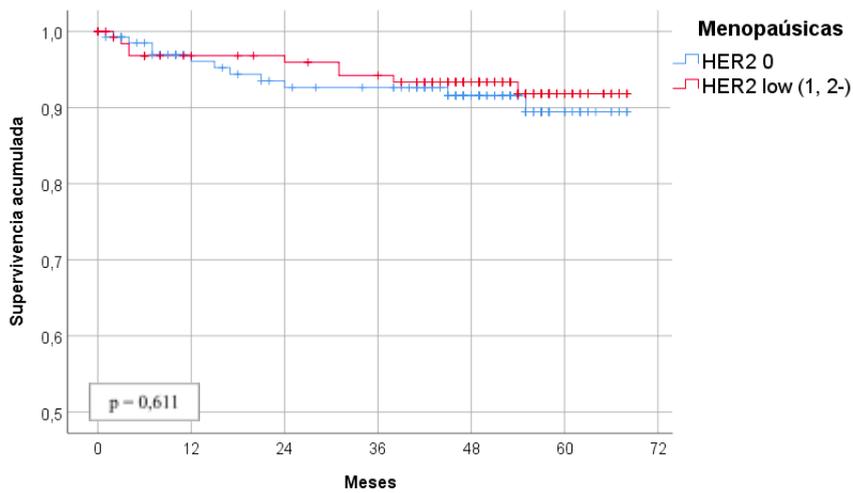
Fig 18. Tipo de recidiva según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).

Si analizamos la SLE sin tener en cuenta la expresión de HER2, pero diferenciando entre pacientes pre y menopáusicas, observamos que no existen diferencias significativas (p = 0,409) entre ambos grupos, a pesar de que la supervivencia a los 5 años sea mayor en premenopáusicas (94 % frente a un 91 %) tal y como refleja la Fig. 19. Por otro lado, teniendo en cuenta la SLE según el estado menopáusico, podemos ver que en las pacientes

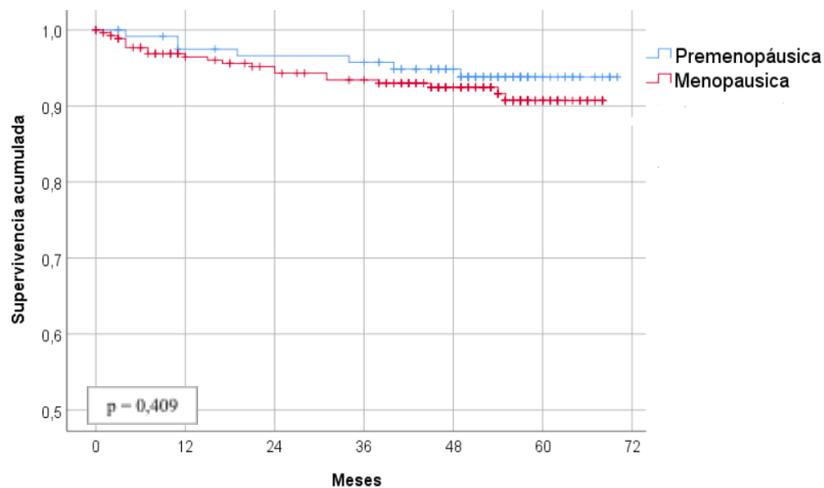
premenopáusicas no hay diferencias significativas entre las HER2 low y HER2 0 ( $p = 0,594$ ), al igual que en el caso de las pacientes menopáusicas ( $p = 0,611$ ).



**Fig 19.** SLE en pacientes premenopáusicas.

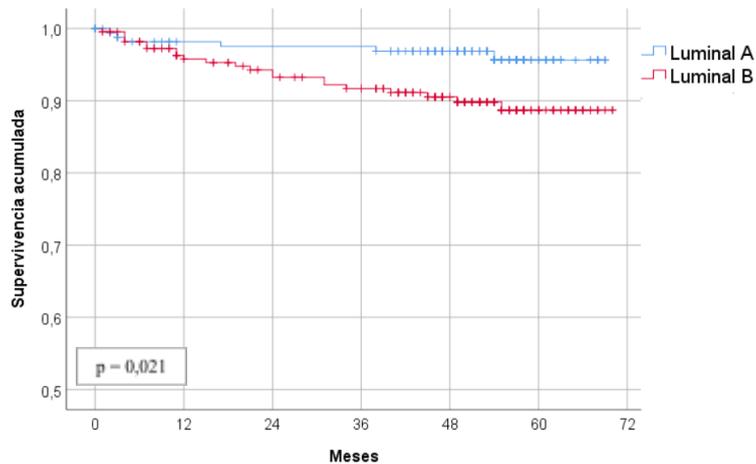


**Fig 20.** SLE en pacientes menopáusicas.



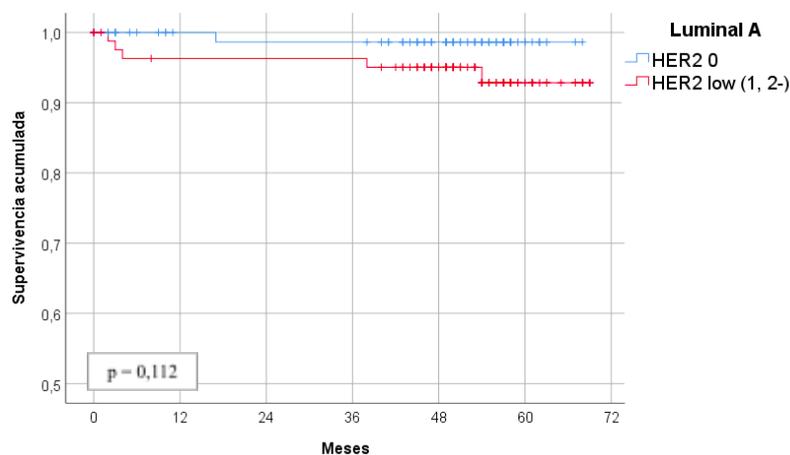
**Fig. 21.** SLE según estatus menopausico sin tener en cuenta el tipo de HER2.

Analizando la SLE según el subtipo luminal independientemente del HER2, observamos como existe una diferencia significativa en esta ( $p = 0,021$ ), pues a los 5 años de seguimiento la supervivencia en luminales A es de un 96 % en comparación con luminales B donde se estima un 89%, un 7% de diferencia que resulta significativo estadísticamente.

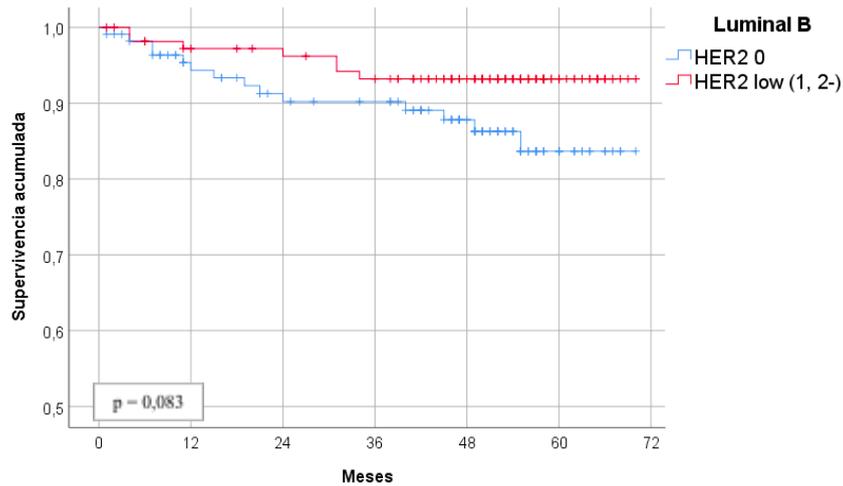


**Fig 22.** SLE según el subtipo luminal independientemente del HER2.

Si tomamos como referencia el subtipo luminal y analizamos la SLE por grupos, observamos que en el subtipo luminal A, la diferencia entre los dos grupos no es significativa ( $p = 0,112$ ). Analizando esta a los 5 años, se obtiene una SLE de un 99% de pacientes luminales A HER2 0, así como un 92 % en las HER2 low, encontrando por lo tanto un 7% de diferencia que no resulta estadísticamente significativa. Algo similar ocurre si analizamos las pacientes luminales B, donde la diferencia tampoco es significativa ( $p = 0,083$ ) aunque existe una tendencia a la significación y, contraria a las luminales A, las HER2 low parecen tener una mejor SLE. A los 5 años, la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama luminal B HER2 0 es de un 84%, frente a un 93% en las HER2 low (7% de diferencia).

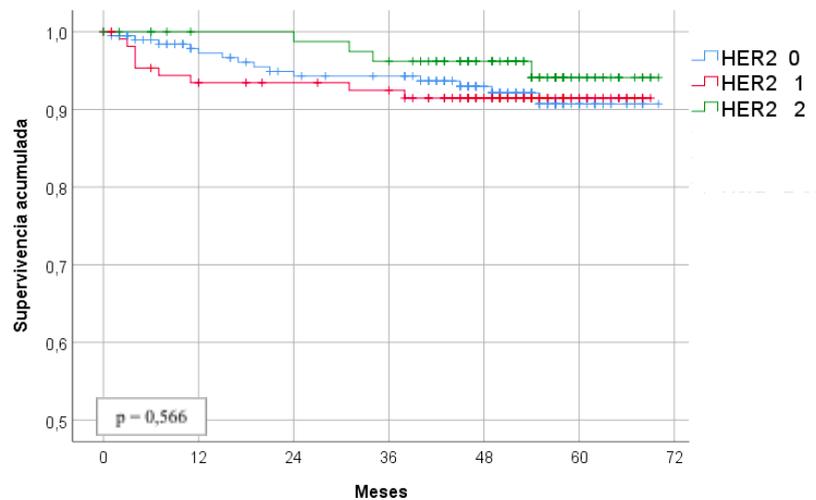


**Fig 23.** SLE en pacientes luminales A.



**Fig 24.** SLE en pacientes luminales B.

Si comparamos la SLE entre los diferentes subgrupos de HER2, podemos ver que la diferencia entre los tres no es significativa ( $p = 0,566$ ), teniendo de manera general una supervivencia similar y de buen pronóstico, aunque la supervivencia a 5 años de las pacientes HER2 2+ con ISH negativo es superior siendo del 95 % frente a un 92 % en las HER2 1 y un 91% en las HER2 0.



**Fig 25.** SLE según los distintos subgrupos de HER2.

Al comparar la SLE teniendo en cuenta el uso de plataformas multigénicas, en este caso endopredict, si este es de bajo riesgo no existe diferencias significativas en cuanto a la SLE por subgrupos ( $p = 0,221$ ); al igual que si el riesgo es alto tampoco sería significativo ( $p = 0,146$ ), aunque a los 5 años existe una menor SLE en las paciente de riesgo alto HER2 0 (84 %) frente a un 100% de las Her2 low, lo que hace parecer que en estas pacientes, pese a ser de alto riesgo, no se producen las recidivas esperadas.

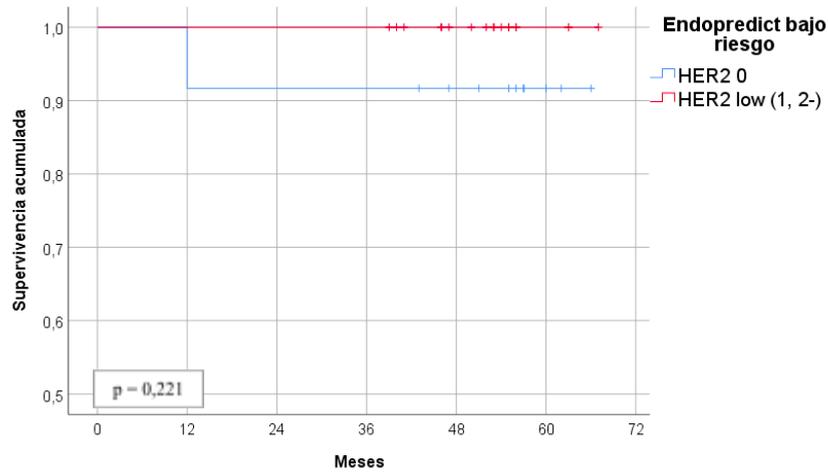


Fig 26. SLE con Endopredict de bajo riesgo.

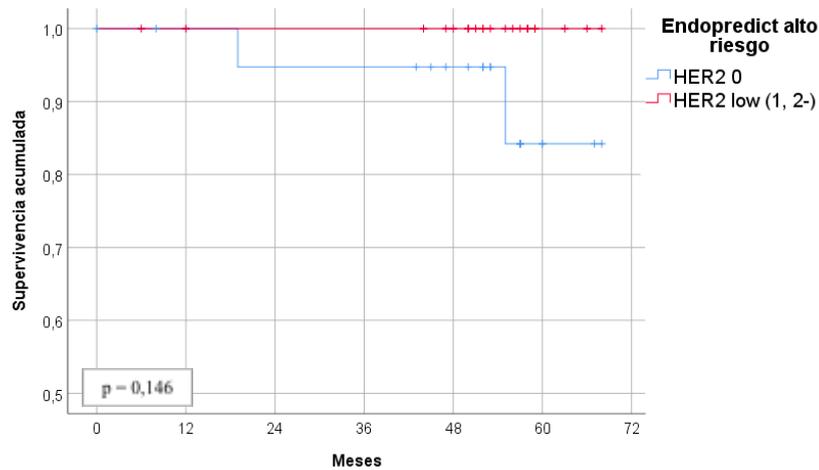


Fig 27. SLE con Endopredict de alto riesgo.

Podemos observar que la SLE en función del estadio no presenta diferencias significativas ( $p = 0,365$ ), aunque a 5 años la supervivencia es superior en los estadio I (95 %) frente a estadio II (91 %) y III (89 %).

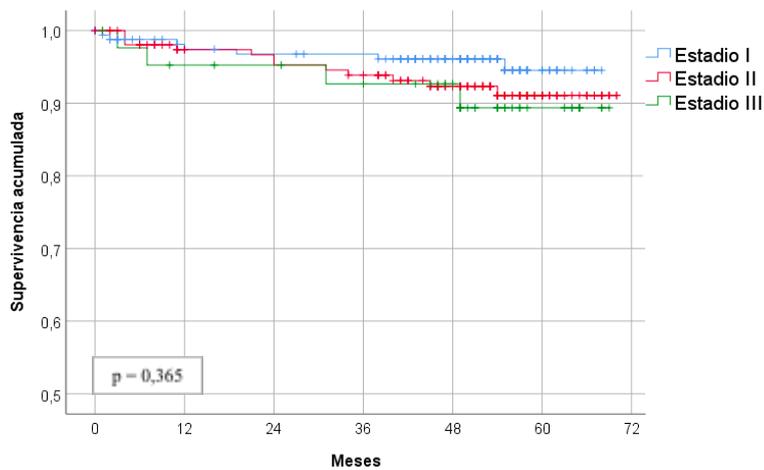
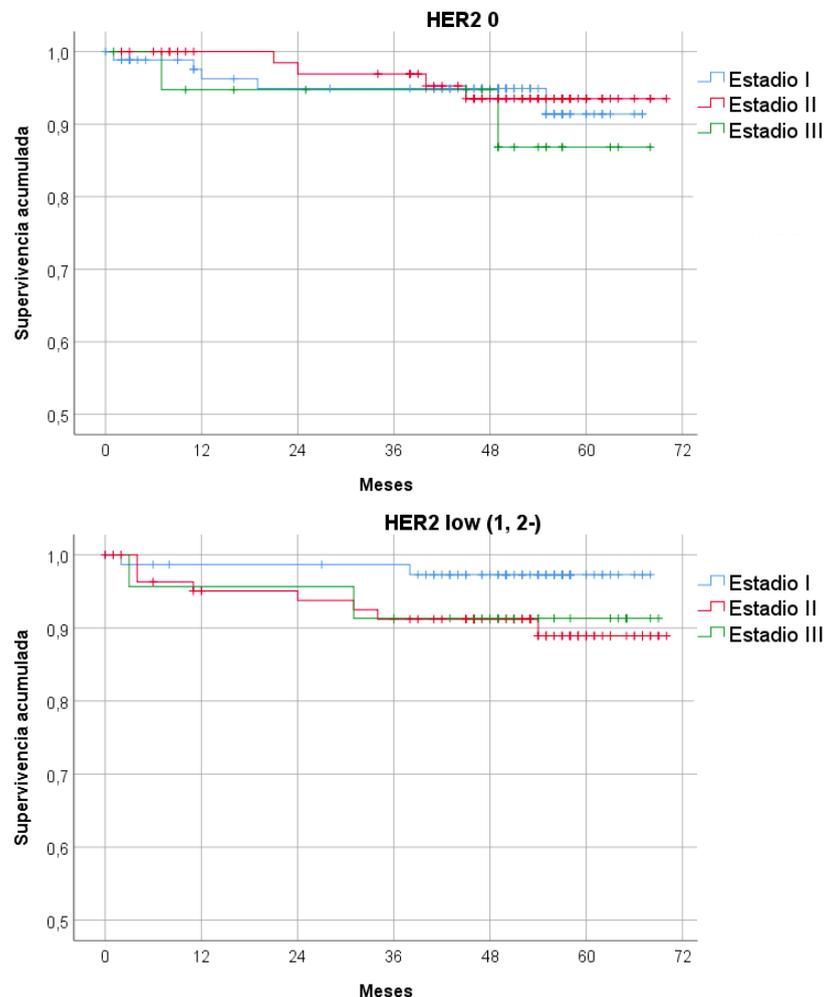


Fig 28. SLE según estadio diagnóstico.

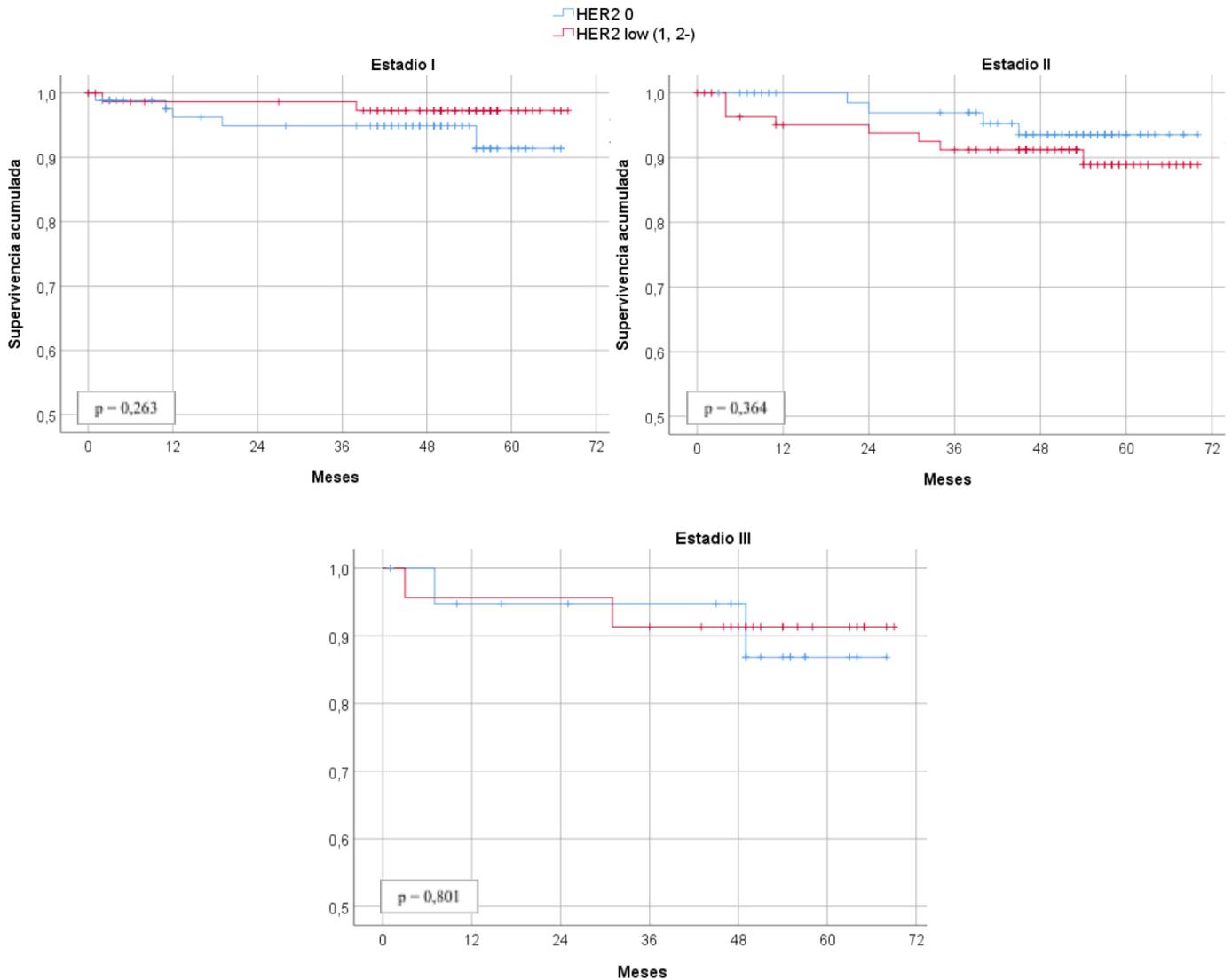
Si analizamos la SLE comparando el grupo de las pacientes HER2 0 según los estadios diagnósticos no hay diferencias significativas en cuanto a las recidivas, del mismo modo sucede con las HER2 low ( $p = 0,370$ ).



**Fig 29.** SLE según estadio al diagnóstico por subgrupos HER2.

Analizando la SLE en función de cada estadio diferenciando el tipo de HER2, podemos observar como no existen diferencias significativas en general. En el estadio I podemos observar en las curvas de SLE como la diferencia no es significativa ( $p = 0,263$ ) ya que las pacientes HER2 0 tienen una SLE a los 60 meses de un 91 % aproximadamente, así como las HER2 low de un 97 %. Por otra parte en el estadio II, a pesar de que la diferencia entre ambos grupos tampoco es significativa ( $p = 0,364$ ), encontramos mayor SLE a los 5 años en las pacientes HER2 0 de 94 % aproximadamente frente a las HER2 low con un 89 %. Así mismo, en la estadio III podemos observar nuevamente como no existe diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,801$ ), pues tal y como vemos en las curvas de

supervivencia las pacientes HER2 low tienen una SLE de 91 % aproximadamente a los 60 meses de seguimiento, un 87 % en HER2 0.



**Fig 30.** SLE en pacientes con estadio I, II y III según la expresión de HER2.

Las pacientes que han recibido tratamiento radioterápico tienen una supervivencia similar por subgrupos de HER2, siendo por ello no significativo ( $p = 0,867$ ) emplear tratamiento RT en relación con la SLE, al igual ocurre en las pacientes que no han recibido RT, siendo esta diferencia no significativa ( $p = 0,283$ ) entre los subgrupos. Si analizamos la supervivencia respecto al tratamiento RT administrado por subgrupos tampoco hay diferencias significativas ( $p = 0,634$ ).

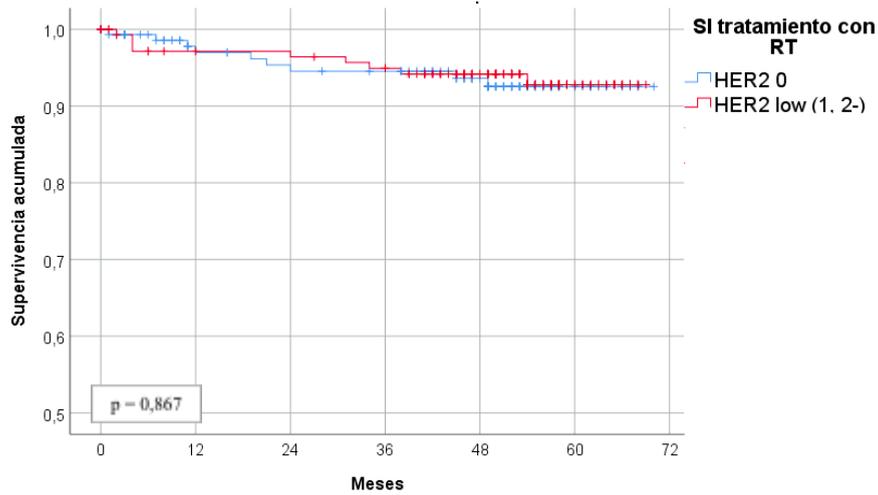


Fig 31. SLE según la aplicación de tratamiento RT.

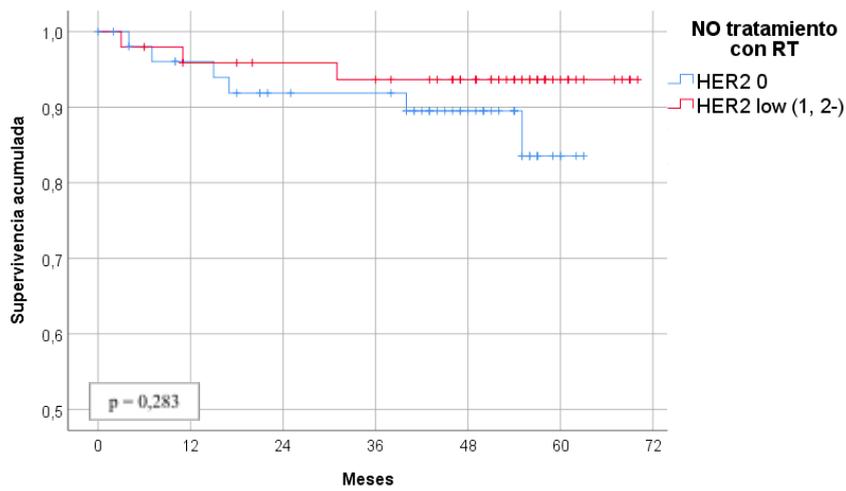


Fig 32. SLE según la no aplicación de tratamiento RT.

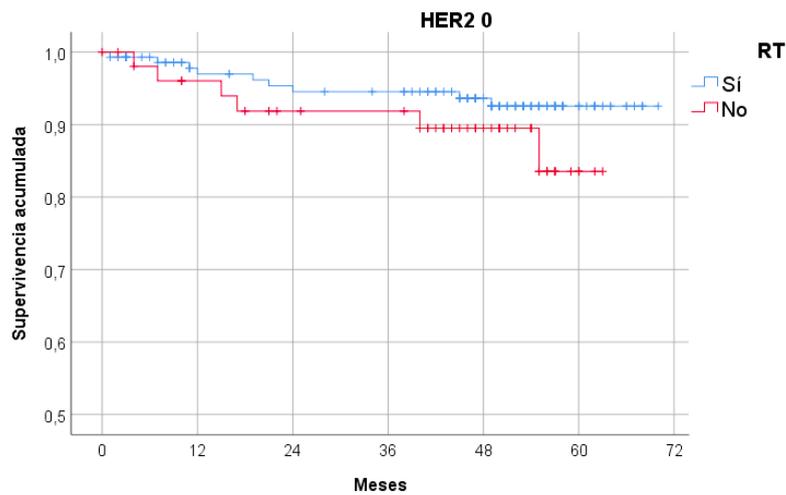


Fig 33. SLE en pacientes HER2 0 con tratamiento RT.

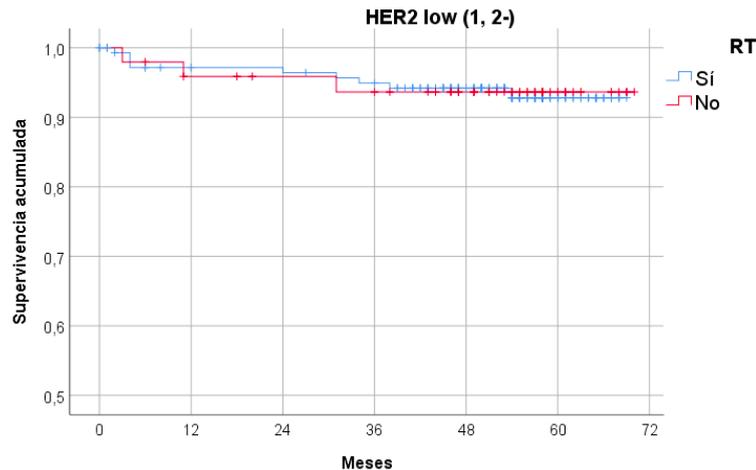


Fig 34. SLE en pacientes HER2 low con tratamiento RT.

## II. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

Si evaluamos el recuento de pacientes fallecidas con cáncer de mama luminal, independientemente de la expresión de HER2, se observa que en ambos grupos el porcentaje de pacientes con exitus por enfermedad es mínimo, siendo de 5,2 % (n = 10) en los casos HER2 0 y de 4,3 % (n = 8) en HER2 low, no encontrando por lo tanto diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p = 0,677).

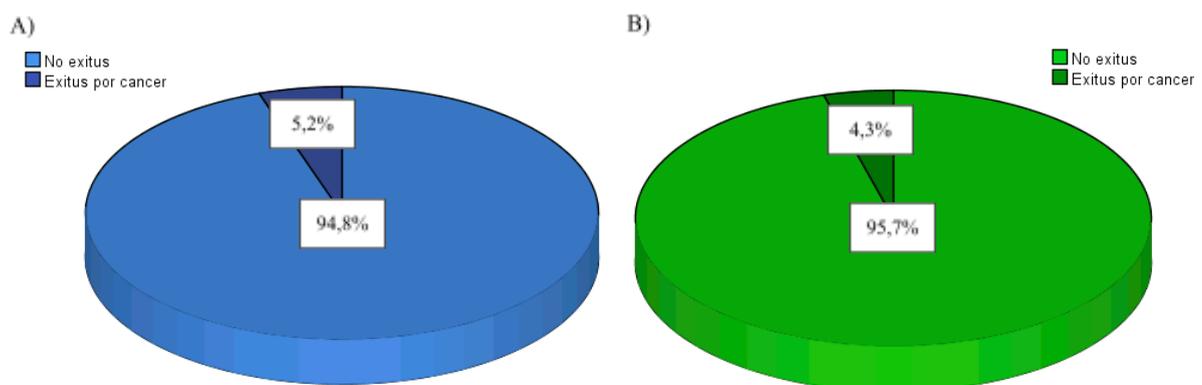
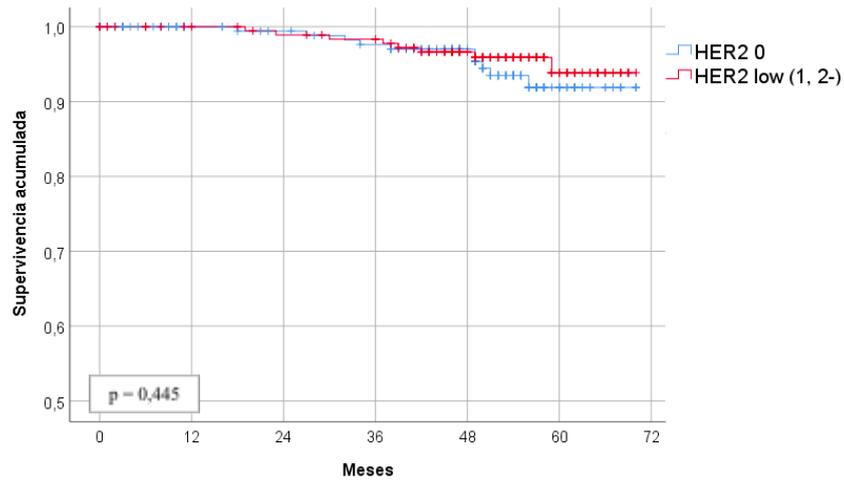


Fig 35. Recuento de exitus por enfermedad según la expresión de HER2 (HER2 0 (A); HER2 low (B)).

Se define a la SG como el periodo de tiempo entre el diagnóstico inicial hasta el fallecimiento del paciente. Nuestros dos grupos a estudio tienen una supervivencia similar, siendo no significativa la diferencia entre ambos (p = 0,445), pero podemos ver reflejado como las del grupo HER2 low tienen una mayor tasa de SG, al igual que observamos en la SLE. A los 60 meses de seguimiento, podemos observar como existe una diferencia mínima entre ambos grupos, siendo algo mayor en HER2 low (94 %).



**Fig 36.** SG según la expresión de HER2.

VARIABLES A ESTUDIAR	HER2 0	HER2 low	p
<b>Recidiva</b>			
Sí	n = 15 (7,6 %)	n = 12 (6,2 %)	0,587
No	n = 183 (92,4 %)	n = 182 (93,8 %)	
	n total = 198	n total = 194	
<b>Tipo de recidiva</b>			
Local	n = 3 (20 %)	n = 1 (8,3 %)	0,605
Metastásica	n = 12 (80 %)	n = 11 (91,7 %)	
	n total = 15	n total = 12	
<b>Exitus por cáncer</b>			
Sí	n = 10 (5,2 %)	n = 8 (4,3 %)	0,677
Vivos al análisis	n = 181 (94,8 %)	n = 176 (95,7 %)	

**Tabla 4.** Resumen de la evolución durante 5-6 años de los casos a estudio según la expresión de HER2.

## 7. DISCUSIÓN

El HER2 es un factor de pronóstico negativo conocido en el cáncer de mama y es una de las dianas terapéuticas del anticuerpo monoclonal trastuzumab, así como de otros anti-HER2. Desde hace dos décadas, comenzó una nueva era en la investigación clínica y en la práctica oncológica sobre el cáncer de mama HER2 positivo (2+ ISH positivo, 3+), lo que ha modificado la historia natural de la enfermedad [23]. El sistema de puntuación de HER2 se caracterizaba por ser un método binomial, clasificándose en HER2 positivo cuando la expresión era 2+ con ISH positivo o 3+, y HER2 negativo si era 0, 1+ o 2 sin ampliación del gen por ISH; pero en la actualidad esto ha cambiado, se ha creado un nuevo subtipo denominado HER2 low que engloba los cánceres 1+ y 2-, quedando por lo tanto el HER2 0 como una entidad independiente [24].

Un estudio reciente, realizado en 2022, con una cohorte de 2310 pacientes, que estratificó a las pacientes según el estado de HER2 sin diferenciar entre enfermedad precoz y avanzada (aunque un 72,3 % de las pacientes eran no metastásicas al diagnóstico); demostró que tanto la biología como las características anatomopatológicas, la respuesta terapéutica y el resultado clínico son diferentes en los cáncer de mama HER2 0 en comparación con las HER2 low, por lo que estos expertos plantean que el HER2 low puede reconocerse como un nuevo subtipo de cáncer de mama. A partir de ello, se ha originado interés en esta posible nueva clasificación [25]. Por otro lado, estudios más recientes con pacientes con cáncer de mama metastásico, no han contemplado diferencias destacables entre las características de este tipo de tumor distinguiendo entre HER2 0 y HER2 low [33]. Estos estudios se han centrado en pacientes con cáncer avanzado, por ello se ha visto la necesidad de estudiar cómo actúan estos subtipos tumorales en pacientes con cáncer de mama precoz para observar si hay diferencias significativas en la SLE.

En relación a nuestra muestra, la incidencia de este tipo de tumor se da mayoritariamente en pacientes mujeres y con una mediana de edad al diagnóstico de 58 años, representando por tanto las pacientes menopáusicas un 69% de la muestra, por otro lado los varones tienen una edad al diagnóstico mayor, siendo esta de 68 años.

Si nos centramos en la SG, la media de seguimiento fue de 52 meses en el análisis, con una tasa de supervivencia del 95% a 5 años, respecto a la SLE a los 5 años encontramos que un 92 % de los pacientes están libres de enfermedad, reflejándose un pronóstico

excelente del grupo completo. Aunque no pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas, tanto la SG como la SLE, con una mediana de 52 meses de seguimiento, fueron superiores para el HER2 low (94 y 93 %, respectivamente) en comparación con el HER2 0 (92 y 90%); coincidiendo esto con un estudio en el cual se analizaron 28.280 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo no metastásico de 6 centros del Asian Breast Cancer Cooperative Group (ABCCG), empleando unas variables similares a las de nuestro estudio como las características tumorales e incluyendo el tratamiento administrado; la mediana de seguimiento de la cohorte fue de 6,6 años, y demostraron que el HER2 low tuvo un pronóstico superior en comparación con el HER2 0 ( $p < 0,001$ ) [26].

A lo largo de estos últimos meses, estudios más recientes realizados por Sara M. Tolaney y Giuseppe Curigliano, y sus respectivos equipos de trabajo, han demostrado que no han encontrado diferencias significativas en la SG en pacientes HER2 0 y HER2 low independientemente de la expresión de los receptores hormonales, pues se ha observado que existe mayor relevancia, en las características clinicopatológicas de este tipo de cáncer en pacientes metastásicas, la positividad de los receptores hormonales y no del estado de HER2 [17] [19].

Si tenemos en cuenta las pacientes HER2 0 y HER2 low la proporción de lumbales A (un 43 % aproximadamente) y B (57 %) es similar en ambos subgrupos, no encontrando diferencias significativas entre estos ( $p = 0,978$ ). Respecto al estudio del subtipo luminal como factor pronóstico, el subtipo luminal A se ha observado que en general es más favorable en comparación con el luminal B, con una menor incidencia respecto a las recidivas y un aumento en el índice de supervivencia, como se expone en un estudio de supervivencia de 400 pacientes operadas en 2009 en el Instituto de cancerología Las Américas de Medellín, con un seguimiento hasta 2012, demostrándose que el subtipo luminal A tenía una mayor supervivencia que el subtipo luminal B ( $p=0,02$ ) [30].

Las pacientes HER2 low fueron más frecuentemente diagnosticadas en estadios más avanzados (II-III), frente a las HER2 0 donde existían más estadios I. Tratando la relación del estadio tumoral al diagnóstico y estudiando cómo influyen en las recidivas por subgrupos, se ha observado que los resultados no son significativos, ya que estos no han actuado como confusores, no existiendo diferencias entre grupos en cuanto a la supervivencia (estadio I 95 %, estadio II 91 % y estadio III 89 %); observándose de esta manera que las supervivencias

en general para los estadios son muy buenas siendo mejores de las esperadas para estadios avanzados, pues según un estudio reciente de Estados Unidos, donde analizaron las diferencias en la supervivencia en el cáncer de mama según el subtipo molecular, se reflejó que en pacientes RH+/ HER2 -, a los 4 años, estas eran de un 94 % en el estadio I, 89 % para el II y 82 % para el III [31].

En relación al uso de plataformas multigénicas, en nuestro caso se realizó con la plataforma Endopredict, las pacientes HER2 low fueron testadas más habitualmente por dudas respecto a su tratamiento adyuvante. De estas, se clasificaron más frecuentemente con un riesgo molecular bajo las HER2 low con respecto a las HER2 0, aunque no exista diferencia estadísticamente significativa. Esto podría reforzar que las HER2 low tengan mejor pronóstico frente a las HER2 0, pudiendo ser esta herramienta también un factor pronóstico y de ayuda para la selección individualizada de tratamiento en la práctica diaria [27], pues estima el riesgo existente de posible recurrencia tumoral a distancia los diez años del diagnóstico. Con todo lo anterior cabría plantearse que las pacientes HER2 low pudieran ser una entidad distinta, con un perfil molecular de mejor pronóstico, y con características moleculares más propias de los luminales A; esto ha sido reflejado mediante un estudio retrospectivo que recopiló datos clínico patológicos de 3689 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, a los que se le realizó la plataforma PAM50 para comparar las características de las HER2 low vs HER2 0, con una mediana de seguimiento de 90 meses, demostrándose que en las pacientes con receptores positivos, el subtipo luminal A fue más frecuente en las HER2 low (58,9%) en comparación con las HER2 0 (51,8%) [29].

En cuanto al tratamiento con quimioterapia, en nuestro análisis se refleja que son más frecuentes aquellas pacientes que no han recibido esta terapia. Por otro lado, si estudiamos por subgrupos las pacientes que sí la han recibido, podemos observar que este tratamiento prevalece de manera adyuvante, pues además hay evidencias de que los tumores que expresan receptores hormonales positivos se consideran poco respondedores a la quimioterapia neoadyuvante [28]. Así mismo, si tenemos en cuenta las pacientes HER2 0, la diferencia entre proporcionar quimioterapia neoadyuvante o solo adyuvante, es mínima; en cambio, las HER2 low recibieron más frecuentemente quimioterapia adyuvante, pudiendo tener relación esto con que se evaluara más el riesgo de recidiva tras la cirugía, con la plataforma Endopredict, en mayor proporción de pacientes.

En cuanto a la administración de radioterapia, en nuestro estudio no existe una diferencia en la SLE en el grupo completo estadísticamente significativa entre haberla recibido ( $p = 0,867$ ) o no ( $p = 0,283$ ), pese a los estudios que indican que la radioterapia también ayuda a prevenir eventos a distancia y por tanto aumento de la SG, tal y como muestra la revisión publicada el JAMA sobre la radioterapia postoperatoria después de una cirugía conservadora de mama para el cáncer de mama en estadios tempranos, donde afirman que la RT adyuvante reduce significativamente las recidivas y mejora la supervivencias en general [32]. Del mismo modo, si lo estudiamos comparando las HER2 0 y las HER2 low, continua no siendo significativa ( $p = 0,634$ ). En cambio, si tenemos en cuenta las recidivas locales en las HER2 0 (20 %) estas son más frecuentes que en las HER2 low (8,3 %), pudiendo esto relacionarse con un menor uso de radioterapia en este grupo; explicando de este modo la relación entre el tipo de recidiva y el tratamiento radioterápico, esto se puede justificar por una menor frecuencia de administración de RT en las pacientes HER2 0 (73,2%).

Tras nuestro estudio, podríamos concluir que en nuestra población no existe diferencia pronóstica en la SLE según la expresión del HER2 en pacientes con cáncer de mama tipo luminal y enfermedad precoz no metastásica, demostrando de esta manera que el HER2 low no se trata de un subtipo de cáncer con pronóstico diferente como otros autores han indicado, sino que puede ser una entidad clínica más compleja de lo que entendemos con la literatura disponible.

## 8. CONCLUSIONES

- Con una mediana de seguimiento de 52 meses, se observó que la SLE a los 5 años en pacientes HER2 0 era del 90 % y del 93 % en HER2 low, no encontrando por lo tanto diferencias significativas entre ambos grupos a estudio ( $p = 0,447$ ).
- Se ha observado que las pacientes HER2 low tienen mayor tendencia a ser luminales B en comparación con las HER2 0, pero no se han obtenido diferencias significativas en la SLE respecto a la clasificación luminal A ( $p=0,112$ ) / B ( $p=0,083$ ) en función de la expresión de HER2.
- Valorando el riesgo molecular por Endopredict entre pacientes HER2 low y HER2 0, se ha observado que no existen diferencias significativas a nivel estadístico, pero parece que existe una tendencia a la significación en alto ( $p = 0,146$ ) y bajo riesgo ( $p = 0,221$ ) respecto a la expresión del HER2, al ser HER2 0 de alto riesgo y HER2 low de bajo, pudiendo ser esto un factor de interés pronóstico en estudios con mayores tamaños muestrales.
- Según la expresión del HER2 (0, 1 o 2-), no existen diferencias destacables en la SLE, siendo un factor común el buen pronóstico entre los distintos subgrupos ( $p = 0,556$ ).
- Se ha observado que un estadio avanzado de HER2 low no implica peor pronóstico, pues no se objetivan diferencias significativas en la SLE ( $p = 0,365$ ).
- En cuanto al tratamiento empleado en este tipo de cáncer, el uso de radioterapia no determina una mayor supervivencia, y tampoco entre pacientes HER2 low vs HER2 0 ( $p = 0,634$ ).

## 9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones que presenta este estudio son fundamentalmente:

- Solo se estudiaron pacientes que pertenecen a un centro de referencia, el Hospital Universitario de Canarias (HUC). Considerando que esta institución recoge la población correspondiente a Tenerife Norte, La Palma y casos particulares de Lanzarote y Fuerteventura; con la ventaja de ser una muestra homogénea en su tratamiento, pero el inconveniente de ser unicéntrica.
- A pesar de que nuestro tamaño muestral inicial era de 573 pacientes, finalmente aplicando los criterios de exclusión, el estudio constó de 392 casos finales, pues se analizó sólo la población luminal de las pacientes HER2 negativas.
- Se partió de un periodo de tiempo relativamente reciente, limitado, que solo consta de 5-6 años de seguimiento, ya que se seleccionaron las pacientes diagnosticadas entre 2017-2018.
- La muestra mayoritariamente está comprendida por pacientes del sexo femenino por lo que este estudio no es representativo a nivel de este tipo de cáncer en varones, ya que solo forman parte del tamaño muestral 4 hombres.
- La recogida de datos se realizó a partir de la revisión de las historias clínicas pertenecientes al Servicio Canario de Salud (SCS), por lo que se tuvieron que excluir a aquellos pacientes con datos incompletos en esta, bien sea porque hayan sido intervenidos quirúrgicamente en otros centros donde no se registraron los datos anatomopatológicos; porque el seguimiento fue llevado a cabo por un centro privado y únicamente se realizó el tratamiento radioterápico en el HUC; o porque se haya perdido el seguimiento por otros motivos.
- Al inicio del estudio, al ser este tema de interés reciente, la literatura era limitada. Principalmente los resultados hasta el momento estaban enfocados en pacientes con cáncer de mama tipo luminal HER2 negativo metastásico en los que parecía existir evidencias de diferencias pronósticas así como, la mayoría de análisis eran en países extranjeros donde los resultados no son extrapolables a nuestra población a estudio por las diferencias biológicas y culturales presentes así como el acceso al diagnóstico y tratamiento.

## 10. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Durante la realización de este TFG hemos aprendido a:

- Planificar el proceso que conlleva realizar un estudio científico paso por paso, planteando un objetivo principal y varios objetivos secundarios, y determinando cómo diseñar el estudio, la memoria científica y el protocolo.
- Revisar bibliografía científica críticamente, determinando aquella información relevante para llevar a cabo el estudio.
- Manejar el programa informático de consulta de historias clínicas del HUC, preservando la privacidad de los pacientes del estudio en todo momento.
- Emplear la plataforma de software IBM SPSS Statistics versión 25.0 para la codificación de variables a partir de la creación de una base de datos obteniendo gráficas descriptivas y curvas de supervivencia para el análisis estadístico.
- Abordar las limitaciones y dificultades que hemos tenido en la elaboración del estudio, integrando soluciones y aprendiendo a cómo afrontarlos en equipo.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Who. [Internet]; 26 Mar 2021. Disponible en: <https://www.who.int/>
2. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). [Internet] Disponible en: <https://www.geicam.org>
3. Alemán A, Rojas MD. Estimación de la Incidencia de Cáncer en Canarias, 2018. Registro Poblacional de Cáncer en Canarias. Servicio de Epidemiología y prevención. Dirección General de Salud pública. 2019.
4. Majeed W, Aslam B, Javed I, et al. Breast Cancer: Major Risk Factors and Recent Developments in Treatment. 2014; 15: 3353-3358
5. Merino JA, Torres M, Ros LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. Radiología. 2017; 59 (5): 368–379.
6. Calero F, Usandizaga JA, Contreras F, et al. Patología Maligna de Mama. Obstetricia y Ginecología. 4th ed. Madrid: Marbán Libros, S.L. 2011. p. 1232-1276.
7. Pérez M, Vela A, Mora A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronóstico en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. Cancerología. 2008; 3: 9-10.
8. Perou C, Sorlie T, Eisen M, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406: 747-752.
9. Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]. 2013; 10: 494–506. Disponible en: <https://www.nature.com>
10. Rüschoff J. 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 Archiv: an international journal of pathology [Internet]. 2022; 481 (5): 685-694.
11. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013; 31(31): 3997-4013.
12. Tang Y, Shen G, Xin Y, et al. The association between HER2-low expression and prognosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Therapeutic Advances in Medical Oncology [Internet]. 2023.

13. Ignatiadi M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013; 10: 494–506.
14. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2022.
15. Pérez J, Garrigós L, Gion M, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer and beyond. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2021; 21 (7): 811-824.
16. Modi S, Park H, Murthy R, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020; 38(17): 1887–1896.
17. Tolaney SM. HER2-Low: a separate entity? NO. Susan F. Smith Center for Women’s Cancers. Dana-Farber Cancer Institute. Harvard Medical School. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2022.
18. Curigliano G. HER2 Low: a separate entity? PRO. Istituto Europeo di Oncologia (IEO), IRCCS and University of Milano, Milan, Italy. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2022.
19. Carsten MD, Fenja S, Schneeweiss A, 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*. 2021; 22(8): 1551-1161.
20. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2022; 387(1): 9–20.
21. Viale G, Basik M, Niikura N, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristic, treatment patterns and outcomes of HER2-Low breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2022.
22. Peiffer D, Frederick M, Chen N, et al. Epidemiology and prognosis of HER2-Low breast cancer in the National Cancer Data Base (NCDB). San Antonio Breast Cancer Symposium. 2022.
23. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Seminars in cancer biology*. 2021; 72, 123–135.

24. Zhang H, Karakas C, Tyburski H, et al. HER2-low breast cancers: Current insights and future directions. *Seminars in diagnostic pathology*. 2022; 39(5), 305–312.
25. Zhang G, Ren C, Li C, et al. Distinct clinical and somatic mutational features of breast tumors with high-, low-, or non-expressing human epidermal growth factor receptor 2 status. *Medicina BMC*. 2022; 20 (1), 142.
26. Tan R, Ong W, Lee K, et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: an international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis. *BMC medicine*. 2022; 20(1), 105.
27. Dubsky P, Singer C, Egle, et al. La puntuación de EndoPredict predice la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y la terapia neuroendocrina en pacientes con cáncer de mama con receptor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo para receptores hormonales positivos del ensayo ABCSG-34. *European Journal of Cancer*. 2020; 134, 99–106.
28. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012; 30:1796-804.
29. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ breast cancer*. 2021; 7.
30. García HI, Gómez R, Montoya D et al. Supervivencia según perfil molecular de pacientes con cáncer de mama del Instituto de Cancerología-clínica Las Américas Medellín, Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2013; 17, 186.
31. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. Cancer Surveillance Research*. 2018; 27(6): 619–626.
32. Speers C, Pierce LJ. Postoperative Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 2016 ; 2(8): 1075–1082.
33. Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2022; 163, 35–43.