



**UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ
GALLO**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO

El estado de los receptores hormonales como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2 positivos metastásicos recientemente diagnosticados en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo durante el periodo 2016-2017.

TRABAJO ACADÉMICO

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
ONCOLOGÍA MÉDICA.**

AUTOR:

**Med. Cirujano LARIOS LEÓN JAVIER
ENRIQUE**

LAMBAYEQUE, JULIO 2019



**UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ
GALLO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSTGRADO**



El estado de los receptores hormonales como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2 positivos metastásicos recientemente diagnosticados en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo durante el periodo 2016-2017.

TRABAJO ACADÉMICO

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
ONCOLOGÍA MÉDICA.**

**Méd. Cirujano Javier Enrique Larios León
AUTOR**

**Dr. Rodrigo Auqui Flores
ASESOR**

**Dr. Julio Patazca Ulfe.
ASESOR**

DEDICATORIA

- A mis padres, por el amor y por haberme forjado en el camino de la disciplina; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este, a mi novia que con su incomparable paciencia y apoyo me impulsaron a continuar día a día en esta lucha.

AGRADECIMIENTOS

- Gracias a Dios, por darme la alegría de tener a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme incondicionalmente en este largo pero feliz camino, gracias a mis padres cuya ayuda ha sido fundamental.
- A mis docentes quienes con su tiempo y dedicación forjaron mi aprendizaje en base a enseñanzas y empeño.

I. RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo. El reconocimiento de los subtipos ha generado un gran cambio con respecto al enfoque terapéutico y pronóstico, sin embargo, aún no se tiene en claro si la presencia de positividad en los receptores hormonales y Her2, podría cambiar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama metastásico. **OBJETIVO:** Evaluar el efecto pronóstico de los receptores hormonales en los pacientes con cáncer de mama Her2 positivos metastásico. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Los pacientes que cumplen los criterios de inclusión serán ingresados a una base de datos, para su posterior seguimiento, se tendrá en cuenta el inicio del tratamiento específico, la revisión será cada 3 meses, si se comprueba progresión de enfermedad el seguimiento se dará por terminado. **CONCLUSIÓN:** El presente trabajo beneficiará directamente a las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo pues permitirá establecer con certeza el pronóstico de su enfermedad.

I. ABSTRACT.

INTRODUCTION: Breast cancer is the leading cause of cancer death in women worldwide. The recognition of the subtypes has generated a great change with respect to the therapeutic approach and prognosis, however, it is not yet clear whether the presence of positivity in hormonal receptors and Her2, could change the prognosis of patients with breast cancer metastatic **OBJECTIVE:** To assess the prognostic effect of hormonal receptors in patients with metastatic Her2 positive breast cancer. **MATERIALS AND METHODS:** Patients who meet the inclusion criteria will be admitted to a database, for subsequent monitoring, the start of the specific treatment will be taken into account, the review will be every 3 months, if disease progression is verified It will be terminated. **CONCLUSION:** The present work will directly benefit patients with Her2 positive breast cancer because it will allow to establish with certainty the prognosis of their disease.

INDICE.

CONTENIDO	PÁGINAS
I. GENERALIDADES	8
II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	9
2.1 REALIDAD PROBLEMÁTICA	9
2.1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
2.1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
2.1.3 JUSTIFICACIÓN	11
2.1.4 OBJETIVOS	11
2.2 MARCO TEÓRICO	12
2.2.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	12
2.2.2 BASE TEÓRICA	12
2.2.3 VARIABLES	15
2.2.4 HIPÓTESIS	15
2.2.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES	15
2.3 MARCO METODOLÓGICO	17
2.3.1 DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS	17
2.3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	17
2.3.3 MATERIALES, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	18
2.3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.	18
2.3.5 ASPECTOS ÉTICOS	18
III. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	19
3.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	19
3.2 PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	19
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

II. GENERALIDADES

2.1 Título del Proyecto de Investigación:

El estado de los receptores hormonales como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2 positivos metastásicos recientemente diagnosticados en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo durante el periodo 2016-2017.

2.2 Personal Investigador:

Autor: Larios León Javier

Asesor: Winston Maldonado Gómez

2.3 Tipo de investigación:

Descriptivo- observacional

2.4 Área de investigación:

Salud Pública.

2.5 Línea de investigación:

salud Pública.

2.6 Localidad e Institución de ejecución del proyecto:

HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO

2.7 Duración del Proyecto:

2 AÑOS

2.8 Fecha de Inicio: 18 DE JUNIO DEL 2018

2.9 Fecha de término: 18 DE JUNIO DEL 2019

III. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 REALIDAD PROBLEMÁTICA

3.1.1 Planteamiento del problema

El cáncer de mama es uno de los principales problemas de salud pública en mujeres de todo el mundo. La sociedad americana del cáncer estima que 249,260 mujeres americanas han sido diagnosticadas con cáncer de mama invasivo y 40,890 han muerto debido a este cáncer en el año 2016.

En Perú, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar en incidencia y es la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer.

Históricamente, la mayor incidencia de cáncer de mama es en mujeres mayores de 40 años. Sin embargo, pueden existir mutaciones genéticas, tales como las de BRCA1/2, que permitan la aparición de la enfermedad antes de los 40 años, teniendo esta un pronóstico sombrío.

El cáncer de mama puede ser dividido en 5 subtipos biológicos de acuerdo con la expresión o no de ciertas proteínas en la superficie celular tumoral, estas proteínas pueden ser: receptores hormonales, receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), Ki67 y citoqueratinas. Por lo tanto, los subtipos biológicos del cáncer de mama son: Luminal A y B (con alta expresión de receptores hormonales en la superficie celular tumoral, diferenciándose uno de otro por el nivel de expresión del Ki67), HER2 sobreexpresado (caracterizado por niveles elevados de HER2 y ausencia de expresión de receptores hormonales en la superficie celular tumoral), Triple negativo o Basal Like (definidos por la ausencia de expresión de ambos receptores hormonales y de HER2) y por último el Normal-Like (muy parecidos biológicamente a los Luminal A, pero con peor pronóstico).

En la práctica clínica esta clasificación es de mucha ayuda, pues no sólo permite establecer un manejo terapéutico adecuado, sino también conocer el pronóstico de cada subtipo, siendo el subtipo luminal A y B el de mejor pronóstico y el HER2 positivo junto con el TRIPLE NEGATIVO el de peor pronóstico.

Los cánceres de mama HER2 sobreexpresados representan entre el 15-20% de todos los subtipos de cáncer de mama diagnosticados, estando asociados a

pobre sobrevida libre de progresión y sobrevida global, altas tasas de recurrencia y mal pronóstico.

La sociedad europea de oncología médica, en su 3er consenso internacional acerca del cáncer de mama avanzado, expuso que la terapia endocrina más la terapia anti-HER2 en pacientes con cáncer de mama RE+/HER-2+ es cuestionada, pues no alteraría la sobrevida libre de progresión y la sobre vida global. Sin embargo, hay estudios que avalan el uso de esta doble terapia basados en una mejora de la sobrevida global y sobrevida libre progresión. Por ejemplo, el estudio TanDEM demostró una mejora de la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de mama HER2+/RE+ que recibieron doble terapia.

Y aunque los ensayos clínicos han demostrado que el beneficio de la terapia anti-HER2 es independiente del estado de los receptores hormonales, existen pocos estudios que demuestren el efecto de los receptores hormonales en la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico.

En el año 2010, Gómez L. y colaboradores realizaron un estudio en el Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas (INEN) para evaluar el efecto pronóstico del estado de los receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama HER2 positivos, hallando que los pacientes con cáncer de mama RH negativos y HER2 positivos exhiben una peor sobrevida libre de enfermedad comparados con aquellos tumores HER2+/RH+.

La relevancia de este estudio está basada en los pocos estudios previos realizados y al impacto positivo que tendría sobre el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, ayudando así a establecer un tratamiento oportuno con mejora en la sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

3.1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el efecto de los receptores hormonales en la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de mama Her2 positivos metastásicos recientemente diagnosticadas en el hospital Almanzor Aguinaga Asenjo durante el periodo 2016-2017?

3.2 Justificación

El presente estudio beneficiará directamente a las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico, pues determinando el efecto pronóstico del estado de los receptores hormonales en estas pacientes, se podrá determinar el mejor plan terapéutico, alargando la sobrevida libre de progresión y, por tanto, la sobrevida global en estas pacientes. Por otro lado, los resultados de este trabajo ayudarán a todo el personal de salud a reconocer que pacientes con cáncer de mama Her2 positivas metastásicas pueden ser tributarias a múltiples líneas de tratamiento, basado en su buen o mal pronóstico.

3.3 Objetivos

- a. Evaluar el efecto pronóstico de los receptores hormonales en los pacientes con cáncer de mama HER2 positivos metastásico.
- b.- Identificar la relación entre el valor cuantitativo del receptor de estrógeno y el tiempo hacia la progresión.
- c.- Establecer las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama HER2 y receptores hormonales positivos con progresión de enfermedad.
- d.- Identificar las localizaciones más frecuentes de progresión de enfermedad en pacientes con cáncer de mama HER2 y receptores hormonales positivos metastásicos.

IV. MARCO TEÓRICO

4.1 Antecedentes del Problema

Existen pocos autores que han intentado establecer el valor pronóstico de los receptores hormonales en las pacientes con cáncer de mama Her2 positivos metastásicos.

McGuire A y colaboradores realizaron un estudio de cohorte titulado “Impacto del estado de los receptores hormonales en la sobrevida y recurrencia para las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo tratadas con Trastuzumab”. Este estudio evaluó 469 pacientes con cáncer de mama Her2 positivo no metastásico recibiendo Trastuzumab. De ellas 287 tuvieron Receptores de estrógenos positivos y 181 mostraron negatividad para los receptores hormonales. Los autores concluyeron que aquellas pacientes que expresaron positividad para los receptores hormonales tuvieron una sobrevida libre de progresión y sobrevida global mayor comparadas con aquellas que tenían receptores hormonales negativos.

En Perú, sólo se ha realizado un estudio de tipo retrospectivo, llevado a cabo por Gómez y colaboradores titulado “Efecto pronóstico del estado de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo en estadio temprano”. Este estudio llevado a cabo con 299 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama Her2 positivo localmente avanzado sometidas a cirugía, quimioterapia y radioterapia adyuvante logró demostrar que la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo/receptores hormonales negativos fue más corta comparada con aquellas con cáncer de mama Her2 positivo/receptores hormonales positivos.

4.2 Base teórica

En el año 2000, Perou CM y colaboradores, establecieron una clasificación molecular de cáncer de mama, la cual propone 4 subtipos: Luminal A, Luminal B, Sobreexpresión del Her2 y Basal Like, cada una de ellas demostró tener un curso clínico característico y, por lo tanto, una sobrevida global distinta.

El cáncer de mama Tipo Luminal son aquellos que logran expresar receptor de estrógeno mayor al 1%, teniendo un índice de proliferación variable (expresado

por el ki67). Suelen ser los más frecuentes, representando aproximadamente el 60-70% del cáncer de mama. Por definición aquellos tumores que expresan más de 1% de receptor de estrógeno con un Ki67 mayor del 14% son denominados Luminal A, por otro lado, aquellos que expresan un Ki67 mayor al 14% serán clasificados como Luminal B.

El subtipo HER2 (receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano) sobreexpresado es aquel que no expresa receptores hormonales, pero que tiene una amplificación de la proteína transmembrana HER2. Este representa aproximadamente el 20% del cáncer de mama.

Mientras tanto, la negatividad de los receptores hormonales y de la proteína Her2 en el tumor, determinara el subtipo triple negativo, los cuales ocupan el 20% restante de todos los subtipos de cáncer de mama.

Cada uno de estos subtipos tiene características específicas en cuanto a pronóstico, sobrevida global, sobrevida libre de progresión y sensibilidad a la quimioterapia y/o radioterapia.

Tal y como lo menciona Yersal y colaboradores, aquellos tumores tipo Luminal A suelen tener un mejor pronóstico, una sobrevida global y sobrevida libre de progresión prolongada, asociada a una baja tasa de recurrencia y escasas metástasis viscerales. Por otro lado, los Subtipo Luminal B, suelen presentarse con un mayor compromiso ganglionar locorregional y mayor metástasis viscerales, pero su respuesta a la quimioterapia neoadyuvante suele ser muy buena, siendo incluso resistentes a la hormonoterapia.

Las pacientes con cáncer de mama HER2 sobreexpresado, debutan generalmente con metástasis viscerales múltiples, incluyendo compromiso hepático y pulmonar, es también frecuente el desarrollo de metástasis a sistema nervioso central, tanto en el debut como en las recaídas. Por ello, su pronóstico es pobre, y su sobrevida libre de progresión y su sobrevida global suelen ser cortas.

Por último, el subtipo de cáncer de mama triple negativo ha demostrado tener un muy mal pronóstico a corto plazo, debido quizás al mayor compromiso del sistema nervioso central al inicio de la enfermedad, así como también una mayor frecuencia de metástasis viscerales durante sus recaídas.

Lu Chen y colaboradores en el año 2014 lograron establecer que la positividad de los receptores hormonales se correlacionaba con una mayor sobrevida a 5

años. En términos absolutos la tasa de sobrevida a 5 años para las pacientes con cáncer de mama metastásico con RE/RP positivos fue de 38%, mientras que aquellas mujeres con cáncer de mama metastásico RE/RP negativos la sobrevida global a 5 años fue de tan solo 17,4%.

Aproximadamente el 50% de las pacientes con tumores HER2 positivos tienen positividad para los receptores hormonales, mientras que tan sólo una décima parte de los tumores Receptores hormonales positivos tienen positividad para HER2.

El subtipo triple positivo, denominado así por ser tumores RE/RP/HER2 positivo, puede ser considerado un subtipo que muy estrechamente se parece a los tumores con Receptores hormonales positivos/HER2 negativo. En cuanto al tratamiento, los estudios realizados por Slamon y Brufsky lograron demostrar que la eficacia de la terapia anti-Her2 era independiente del estado de los receptores hormonales en las pacientes con cáncer de mama Her2 metastásicas. Sin embargo, existen algunas limitaciones para estos estudios tal como la definición simplista de los receptores hormonales, catalogados sólo como positivos o negativos, sin tomar en cuenta su grado de expresión.

Es también conocido que mujeres con cáncer de mama Her2/RH positivos tienen un menor beneficio con la terapia endocrina comparado con aquellas mujeres Her2 negativo/RH positivos, lo que podría indicar que la sobreexpresión de Her2 predispondría una resistencia hormonal en estas pacientes, tal y como lo señala Dowsett, De Laurentiis y Lipton en sus respectivos estudios acerca de la respuesta a la terapia hormonal en pacientes con cáncer de mama Her2 positivos metastásico.

En el Perú, Gómez y colaboradores realizó un estudio de tipo retrospectivo que analizó el comportamiento pronóstico de los receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo localmente avanzado (estadio clínico I-III), demostrando que la negatividad de los receptores hormonales generaba una corta sobrevida libre de progresión.

Debido al escaso número de estudios realizados en este tipo de población y lo importante que es mejorar la sobrevida libre de progresión en las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo este estudio intentara demostrar una asociación pronóstica entre el estado de los receptores hormonales con la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo metastásico.

4.3 Variables

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad.
- Receptor de Estrógeno
- Receptor de Progesterona
- Número de metástasis.
- Lugar de metástasis.
- Estado premenopáusico.
- Tamaño tumoral.
- Grado Histológico tumoral.

VARIABLE DEPENDIENTE

- Sobrevida libre de progresión.

4.4 Hipótesis

La sobrevida libre de progresión es más prolongada en las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo que expresan receptores hormonales positivos. Esto quizás se deba a una mayor acción del medicamento antiHer2 Trastuzumab en este grupo de pacientes.

4.5 Definición de términos operacionales y Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha de la revisión de la historia clínica.	Cuantitativa –continua	Años
RECEPTOR DE ESTRÓGENO	Proteína citoplasmática que se une a los estrógenos y migran	Cuantitativa – Continua	Porcentaje

	al núcleo donde regulan la transcripción del ADN.		
RECEPTOR DE PROGESTERONA	Proteína específica que se encuentra en las células diana de la progesterona. El complejo citoplasmático progesterona-receptor desencadena la síntesis de proteínas.	Cuantitativa – Continua	Porcentaje
NÚMERO DE METÁSTASIS	Cantidad de lesiones metastásicas producidas exclusivamente por el cáncer de mama.	Cuantitativa – discreta	1 2 3 4 Más de 4
LUGAR DE LAS METÁSTASIS	Sitio donde se comprueba imagenológicamente la extensión de enfermedad producida por el cáncer de mama.	Cualitativa – Dicotómica	Visceral No Visceral
ESTADO PREMENOPÁUSICO	Presencia de menstruación en los 3 últimos meses al momento de la evaluación de datos.	Cualitativa – dicotómica	Sí No
TAMAÑO TUMORAL	Dimensiones del tamaño del tumor de mama en la primera consulta médica realizada por el oncólogo.	Cuantitativa – Continua	Centímetros
GRADO	Descripción del	Cualitativa	Bien diferenciado. Moderadamente

HISTOLÓGICO TUMORAL	grado de anormalidad de las células tumorales de origen mamario.	–Ordinal	diferenciado. Pobremente diferenciado.
SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN	Cantidad de tiempo durante y después del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, que un paciente vive con la enfermedad, pero la enfermedad no empeora.	Cuantitativa-Continua	Meses

V. MARCO METODOLÓGICO

5.1 Diseño de Contrastación de la hipótesis

Basado en la revisión bibliográfica, se plantea una asociación entre la presencia de receptores hormonales positivos y una disminución de la sobrevida libre de progresión en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama Her2 positivo metastásico.

5.2 Población y muestra

La población del estudio está conformada por pacientes recientemente diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante de mama fenotipo Her2 positivo metastásico durante los años 2016 – 2017 en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnostico anatomo-patológico confirmado de carcinoma ductal infiltrante de mama.
- Confirmación imagenológica de metástasis visceral u ósea.
- Pacientes con fracción de eyección adecuada (mayor del 50%).
- ECOG (estado funcional) 0 o 1.
- Pacientes sin tratamiento oncológico previo por cáncer de mama.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Metástasis a sistema nervioso central.
- Fracción de eyección ventricular menor a 50% antes del inicio del tratamiento.
- Pacientes que hayan recibido quimioterápico previo por cáncer de mama.

En el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo se han realizado 14 624 atenciones con el diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales aproximadamente el 20% serán Her2 positivos.

5.3 Materiales, Técnicas e Instrumentos de recolección de datos

Basado en que este estudio es un descriptivo longitudinal, el tamaño muestral se determinará por la cantidad de pacientes que cumplan los criterios de inclusión, previamente descritos.

Se realizará una revisión de las Historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama Her2 Positivo metastásico de reciente diagnóstico entre los años 2016 – 2017.

Aquellas pacientes que cumplan con los criterios de inclusión previamente señalados serán ingresados a una base de datos, para su posterior seguimiento. Se tendrá en cuenta el inicio del tratamiento específico para su enfermedad, pues esta intervención puede interferir en el análisis de los datos finales.

La revisión de las historias clínicas se hará cada 3 meses, pues este es el periodo de reevaluación tomográfica, si se comprueba la progresión de enfermedad, fundamentada por RECIST 1.1, la enfermedad será catalogada como progresión y se terminará su seguimiento.

5.4 Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS versión 22. Para las variables cualitativas, se calcularán frecuencias y porcentajes y para las variables cuantitativas medianas y rangos.

Se realizará un análisis multivariado con regresión logística utilizando SPSS versión 22.

5.5 Aspectos éticos

Los datos que se obtendrán al revisar las historias clínicas serán totalmente anónimos y manejados únicamente por los investigadores.

Los resultados de la investigación serán compartidos con el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, de tal manera que sirvan para mejorar el tratamiento oncológico en estas pacientes.

VI. ASPECTO ADMINISTRATIVO

6.1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TIEMPO ACTIVIDADES	2018								2019			
	MESES											
	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A
- Fase de Planeamiento												
I. Revisión bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x				
II. Elaboración del Proyecto						x	x	x				
III. Presentación del Proyecto y obtención de permisos/autorizaciones.								x	x			
- Fase de Ejecución												
IV. Registro de Datos										x	x	
V. Análisis Estadístico											x	x
VI. Interpretación de Datos												x
- Fase de Comunicación												
VII. Elaboración del Informe												x
VIII. Presentación de												x

6.2 PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

El presente estudio no tiene conflictos de interés.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Gómez HL, Castañeda CA, Vigil CE, Vidaurre T, Neciosup S, et al. Prognostic effect of hormone receptor status in early HER2 positive breast cancer patients. *Hematol Oncol Stem Cell* 2010; 3(3): 109-115.
- 2.- Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J clin Oncol* 2008; 26: 1059-65.
- 3.- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for Metastatic breast cancer that overexpresses HER2, *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
- 4.- Brufsky A, Lembersky B, Schiffman K, Leberman G, Paton VE. Hormone receptor status does not affect the clinical Benefit of trastuzumab therapy for patients with Metastatic breast cancer. *Clin Breast cancer* 2005; 6: 247-52.
- 5.- Ozlem Y, Barutca S. Biological Subtypes of breast Cancer: Prognostic and therapeutic implications *World Journal of Clinical Oncology* 2014; 5(3): 412-424.
- 6.- MCGuire A, Kalinina O, Holian E, Curran C, et al. Differential impact of hormone receptor status on survival and recurrence for HER2 receptor-positive breast cancers treated with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164: 221-229.
- 7.- Nahta R, O'Regan RM. Therapeutic implications of estrogen receptor signaling in HER2-positive breast cancer. *Breast cancer Res treat* 2012; 135:39-48.
- 8.- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235:177-82.
- 9.- Lal P, Tan Lk, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 541-6.
- 10.- Alqaisi A, Chen L, Romond E, Chambers M, Stevens M, Pasley G, et al. Impact of estrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) co-expression on breast cancer disease characteristics: implications for tumor biology and research. *Breast Cancer Res Treat* 2014.
- 11.- Munzone E, Curigliano G, Rocca A, Bonizzi G, Renne G, Goldhirsch A, et al. Reverting estrogen-receptor-negative phenotype in HER2-overexpressing

advanced breast cancer patients exposed to trastuzumab plus chemotherapy. Breast cancer Res 2006; 8: R4.

12.- Patrizia V, Pizzuti L, Natoli C, Gamucci T, et al. Triple Positive breast cancer: a distinct subtype?. Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 69-76.