



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



**FACULTAD
DE MEDICINA**

**ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE PACIENTES
CON CANCER DE MAMA HER2 POSITIVO
DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL
CLINICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID**

TUTOR/A: Susana Cortés Pérez

AUTOR: CARLOS PETRONILA CUBAS

Servicio de Ginecología y obstetricia. HCUV.

Departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia-Ginecología, Nutrición-
Bromatología, Psiquiatría e Hª de la Ciencia.

ÍNDICE.

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	4
3. PALABRAS CLAVE.....	5
4. KEYWORDS.....	5
5. INTRODUCCIÓN.....	5
6. OBJETIVOS.....	10
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
7.1. TIPO DE ESTUDIO.....	11
7.2. ÁMBITO DE ESTUDIO.....	11
7.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	11
7.4. INSTRUMENTALIZACIÓN.....	11
7.5. VARIABLES A ESTUDIO.....	12
8. RESULTADOS.....	12
8.1. DISCUSIÓN.....	16
8.2. CONCLUSIONES.....	18
9. BIBLIOGRAFÍA.....	19
10. ANEXOS.....	23

1. RESUMEN.

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia diagnosticada con más frecuencia en la mujer en España y segunda causa de muerte por cáncer. Su pronóstico depende, entre otros factores, del estadio de la enfermedad al diagnóstico y del subtipo histológico. La determinación del subtipo histológico del CM permite evaluar su historia natural y determinar tratamientos específicos. El subtipo HER 2+ (con sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo HER2 o amplificación de su gen) explica hasta el 25% de CM y se caracteriza por una evolución agresiva y peor pronóstico en ausencia de tratamiento. En este subtipo histológico, el manejo terapéutico en base a los agentes quimioterápicos y anti-HER 2 ha cambiado su evolución, mejorando la supervivencia libre de enfermedad (SLE) así como la supervivencia global (SG).

En este trabajo hemos realizado un estudio analítico retrospectivo, descriptivo de las principales características clínicas y epidemiológicas de las pacientes diagnosticadas de CM subtipo HER2+ diagnosticadas en la Unidad de Mama (UPOM) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) entre Enero de 2016 y Diciembre de 2020. Haremos especial énfasis en el tratamiento recibido y la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante, observándose unos resultados muy positivos.

2. ABSTRACT.

Breast cancer (MC) is the most frequently diagnosed neoplasm in women in Spain and the second leading cause of death from cancer. Its prognosis depends, among other factors, on the stage of the disease at diagnosis and the histological subtype. Determining the histological subtype of MC allows evaluating its natural history and determining specific treatments. The HER 2+ subtype (with overexpression of the epidermal growth factor receptor type HER2 or amplification of its gene) explains up to 25% of MC and is characterized by an aggressive course and a worse prognosis in the absence of treatment. In this histological subtype, therapeutic management based on chemotherapeutic agents and anti-HER 2 has changed its evolution, improving disease-free survival (DFS) as well as overall survival (OS). In this work we have carried out a retrospective, descriptive analytical study of the main clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with CM subtype HER2 + diagnosed in the Breast Unit (UPOM) of the Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) between January 2016 and December 2020. We will place special emphasis on the treatment received and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy, observing very positive results.

3. PALABRAS CLAVE.

Cáncer de mama, HER2, Trastuzumab, Neoadyuvancia, Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.

4. KEYWORDS.

Breast cancer, HER2, Trastuzumab, Neoadjuvant, Selective Biopsy of the Sentinel Lymph Node.

5. INTRODUCCIÓN.

El cancer de Mama es el tumor femenino más frecuente en España, estimándose que 1 de cada 8 mujeres padecerán esta patología a lo largo de su vida, siendo además la primera causa de mortalidad por enfermedad oncológica en la mujer [1]. La clasificación de estos tumores se realiza en función de sus características inmunohistoquímicas en cuatro subtipos moleculares, estando los mismos relacionados directamente con el pronóstico de la enfermedad [Tabla 1].

Tabla 1. Características histológicas de los subtipos de cáncer de mama.

SUBTIPO	RECEPTORES HORMONALES	HER 2 NEU	KI67 O ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN	PRONÓSTICO
LUMINAL A	+	-	-	BUENO
LUMINAL B	+	-	+	INTERMEDIO
HER2 POSITIVO	-	+	+	MALO
BASAL LIKE O TRIPLE NEGATIVO	-	-	+	MUY MALO

FUENTE: Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. American journal of cancer research. 2015;5(10):2929–2943.

EL objetivo de nuestro trabajo es conocer las características clínicas y epidemiológicas de los casos de CM subtipo HER2 positivo en nuestro medio, así como evaluar los factores pronósticos y el impacto de los nuevos agentes terapéuticos en la supervivencia de los mismos.

Este subtipo histológico de CM se caracteriza por la amplificación y/o la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidermoide humano o HER2, un receptor transmembrana de la familia de los receptores tirosín-quinasa, y la encontramos en, aproximadamente, un 20% de los tumores localizados, en un 35% de los tumores localmente avanzados y diseminados y en un 40% de los cánceres de mama inflamatorios, lo cual a priori estaba asociado con un peor pronóstico, además de ser un indicador de posible resistencia a la quimioterapia tradicional.

El oncogen HER2 fue observado por primera vez en el año 1984, en tumores cerebrales inducidos en ratas. Este oncogen se denominó neu y formaba parte del dominio transmembrana de la proteína. En el año 1985, este gen se identificó en células cancerígenas humanas y se le denominó erbB-2. Pronto se descubrió que la alteración genética causante de los tumores no eran mutaciones puntuales sino la amplificación o sobreexpresión [3].

Esta amplificación se puede determinar mediante distintas vías, siendo el mejor método controvertido. Las técnicas utilizadas varían en función de alteración que estudian:

- La sobreexpresión del producto proteico HER2 se estudia mediante técnicas de análisis proteico como son el western blot, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas o inmunohistoquímica.
- La amplificación del gen HER2 se estudia mediante técnicas de análisis genético como hibridación in situ, hibridación fluorescente in situ, hibridación cromógena in situ, hibridación in situ mejorada con plata, o reacción en cadena de la polimerasa.

En cuanto al diagnóstico por parte del patólogo, la Asociación Americana de Oncólogos Clínicos /Colegio Americano de Patólogos han publicado unas guías para el correcto análisis de la sobreexpresión de HER2 neu [Tabla 2] [5].

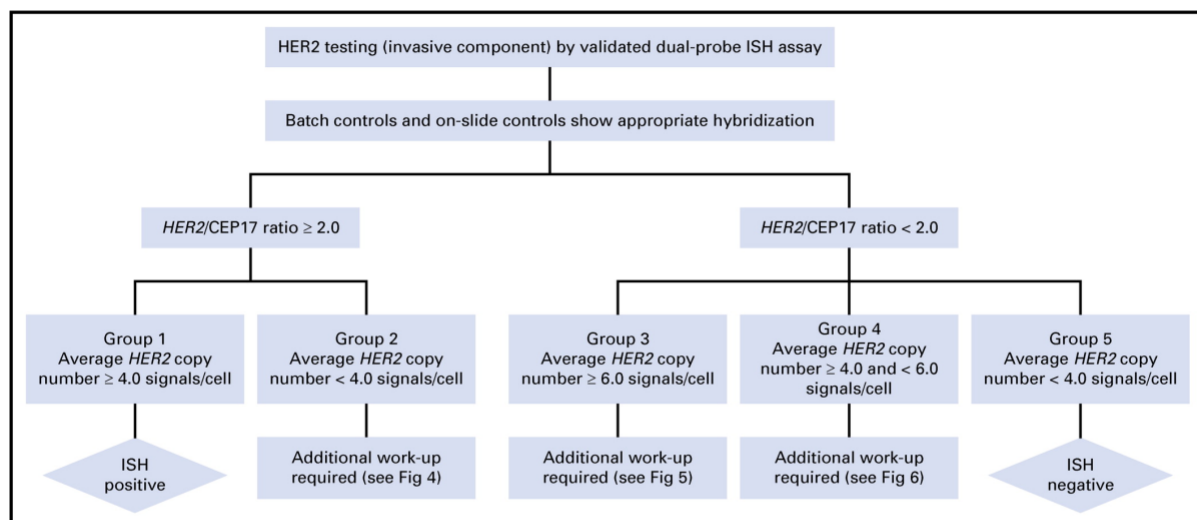
En general, las técnicas realizadas son inmunohistoquímica en casos de reciente diagnóstico, cáncer de mama invasivo o en recurrencias mientras que se realiza hibridación in situ si hemos obtenido dos pruebas de inmunohistoquímica positivas.

Sin embargo, es importante conocer la interpretación de los resultados de estas pruebas. Así, únicamente consideramos un caso HER2 positivo mediante IHQ a aquel que presenta un

resultado IHQ3+, que significa que la inmunohistoquímica es positiva intensamente y en toda la circunferencia de la membrana en más del 10% de las células tumorales. Por otra parte, aquellos en los que la tinción es incompleta o menos intensa, siendo clasificados como IHQ2+, requieren de otro estudio mediante FISH para determinar su positividad, no siendo necesario en aquellos que obtengan una clasificación 0-1+. Estos valores intermedios, IHQ 1-2+, han adquirido especial importancia puesto que, mediante el análisis retrospectivos y estudios preclínicos se ha sugerido un posible beneficio adquirido con el uso de Trastuzumab [6].

En contra partida, para el análisis de los resultados obtenidos mediante FISH nos basamos en el ratio de amplificación de HER2 en comparación con la sonda de enumeración del cromosoma 17. Así, si el ratio es mayor o igual a 2 y la señal de número de copias por célula es mayor de 4 el resultado se determina positivo, mientras que aquellos con un ratio <2 y una media de copias de HER2 por célula <4 se considera negativo. Sin embargo, aquellos valores que se encuentran entre ellos, cumpliendo unos de los dos criterios de positividad pero no el otro, serán necesarios otros test diagnósticos para llegar a conocer el estado de HER2.

Figura 1. Algoritmo para el análisis de HER2 mediante FISH



Fuente: Wolff A, Hammond M, Allison K, Harvey B, Mangu P, Bartlett J et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(20):2105-2122.

Además de lo mencionado, la ASCO/CAP sugiere la necesidad de repetir los test diagnósticos si la histopatología muestra discordancia con los resultados del HER2. Por lo general, es necesario repetirlos si nos encontramos con un carcinoma ductal o lobulillar infiltrante grado 1 con receptores hormonales positivos y que tuvo un resultado positivo en el test inicial de

HER2 y en aquellos carcinomas que presenten al menos un 90% de componente mucinoso, tubular, adenoquístico o cribiforme [5].

Dentro de las aplicaciones clínicas de HER2 nos encontramos con tres a destacar: su valor pronóstico, su valor predictivo y su papel como diana terapéutica:

1. Como factor pronóstico, estaba clásicamente relacionada la presencia de 3 o más copias del oncogen HER2 con un tiempo de recaída y una supervivencia global peor que en aquellos sin la amplificación, sin ser de tanta importancia como los indicadores clásicos de tamaño tumoral o la presencia de ganglios axiales metastásicos. Sin embargo, su papel pronóstico ha cambiado desde la aparición de las terapias dirigidas.
2. Por otra parte, se puede utilizar como factor de predicción de eficacia de los demás tratamientos contra el cáncer, como la quimioterapia o la hormonoterapia. Varios estudios realizados para investigar la relación entre la amplificación de HER2 con la respuesta al tratamiento clásico del cáncer de mama han concluido que la respuesta a la hormonoterapia es deficiente en estos pacientes, observándose en alguno de ellos una estimulación inducida por Tamoxifeno del sistema de HER2 mientras que aquellos en los que se realiza terapia dirigida contra HER2 se consigue una estimulación del sistema de receptores estrogénicos, sistema que influye en la disminución de la expresión de HER2. En líneas generales, se ha determinado que la respuesta a la hormonoterapia en los casos de amplificación de HER2 puede llegar a ser inferior a la mitad en comparación con los subtipos luminales [8-13]. Si bien es cierto que esta posibilidad ha sido demostrada, hay que destacar que un número similar de estudio no han sido capaces de llegar a tales conclusiones, obteniendo algunos unos datos contradictorios con estos, sugiriendo que la sobreexpresión de HER2 podría tener influencia positiva en la respuesta terapéutica [14-19]. En cuanto a la respuesta a la quimioterapia múltiples estudios han determinado una disminución de la eficacia de la quimioterapia clásica [20-22] en comparación con aquellas pacientes con tumores de tipo HER2 negativo, con una disminución de la respuesta y de la supervivencia muy significativa, obteniendo uno de ellos unos resultados de supervivencia mediana de 6,1 años en las HER2 positivo en contraposición a los 21,7 años en las HER2 negativo [23].
3. Por último, su papel como diana terapéutica es de suma importancia. En estos pacientes, en los que un tratamiento efectivo era necesario para mejorar su calidad

de vida así como conseguir una recuperación total, el tratamiento con quimioterapia específica y dirigida como es el Trastuzumab, cuya diana terapéutica es el HER2, ha mejorado de manera radical los resultados obtenidos mediante quimioterapia clásica, ya fuera en monoterapia o combinado mediante el doble bloqueo, asociando al Trastuzumab Pertuzumab, tanto en los casos de cáncer de mama HER2 positivo en estadios precoces, donde se utiliza preferentemente la monoterapia; como aquellos que hubieran sido diagnosticados en estadios metastásicos, donde la terapia combinada adquiere especial interés. Está, además, ampliamente aprobado el uso de los fármacos antiHER2 en combinación con quimioterapia clásica o con hormonoterapia en pacientes con metástasis de cáncer de mama HER2 positivo, así como aquellos en estadios precoces con factores de riesgo. En estudios posteriores se ha demostrado que, el tratamiento neoadyuvante en pacientes con enfermedad localmente avanzada y carcinoma de mama inflamatorio, la neoadyuvancia con terapia antiHER2 asociada a un año de adyuvancia consigue unas tasas de respuesta patológica completa del doble que la quimioterapia clásica, así como una mejora en la respuesta, reducción del riesgo de recaída, progresión o de muerte [25]. Además, nuevos tratamientos dirigidos como el reciente ADO-Trastuzumab, una combinación de fármaco dirigido y agente citotóxico, han conseguido buenos resultados incluso en aquellas pacientes en las que la enfermedad había seguido su curso natural a pesar de mantener un tratamiento óptimo con Trastuzumab [6]

Los tratamientos para estos CM han cambiado en los últimos tiempos con la aparición de las terapias dirigidas. Así, después de una correcta evaluación mediante técnicas de imagen que nos defina el tamaño tumoral y la afectación ganglionar o su ausencia, se decidirá el tratamiento primario más adecuado para estas pacientes. Si nos encontramos en con un caso donde el tamaño tumoral es menor de 2 cm y no se evidencia afectación ganglionar, la opción terapéutica de entrada será la resección quirúrgica, utilizándose una técnica conservadora o una mastectomía en función de las preferencias de las pacientes y las características del tumor en este grupo de pacientes. Posteriormente a la resección quirúrgica, se administrará una pauta adyuvante de quimioterapia clásica asociada al bloqueo dirigido de HER2 mediante, al menos, Trastuzumab, con o sin Pertuzumab, hasta completar un año de terapia dirigida, asociando radioterapia si es necesaria al mismo tiempo que esta terapia. A esto, se le sumará la terapia endocrina mediante hormonoterapia en aquellos que presenten receptores hormonales positivos, utilizando inhibidores de la aromatasa o Tamoxifeno en postmenopáusicas y Tamoxifeno en premenopáusicas. Esta terapia hormonal se puede utilizar concurrente con la terapia dirigida, pero se recomienda no administrarla mientras la paciente este recibiendo tratamiento quimioterapia tradicional o con radioterapia.

En contraposición, si los tumores, en el estudio de imagen demuestran ser mayores de 2 cm o presentan ganglios axilares afectados, el tratamiento quirúrgico de entrada no está indicado si no que, la primera opción terapéutica a ofrecer a la paciente es la quimioterapia neoadyuvante prefiriendo regímenes terapéuticos que incluyan Docetaxel /Carboplatino o Doxorubicina /Ciclofosfamida seguidos de un taxano. A esta terapia se le añadirán fármacos dirigidos contra HER2 mediante el doble bloqueo, asociando Pertuzumab y Trastuzumab. Posteriormente, a estas pacientes se les realiza el tratamiento quirúrgico con las mismas opciones que en aquellas en las que la resección quirúrgica fue la primera opción, pudiéndose optar por cirugía conservadora o radical. Una vez realizada la resección, si el informe del patólogo indica presencia de enfermedad residual, se pauta un régimen consistente en 14 ciclos de TDM-1 o Ado-Trastuzumab Emtansina de manera adyuvante asociado si fuera necesario a radioterapia. Por otro lado, aquellos que demuestren una respuesta patológica completa, reciben una pauta de tratamiento de Trastuzumab y Pertuzumab hasta completar un año de terapia con estos fármacos. La terapia hormonal, a estos tumores, se aplica con los mismos criterios y con las mismas restricciones que a los que recibieron tratamiento quirúrgico de entrada.

Este esquema terapéutico se recoge en la figura 2.

Así, la gran mayoría de las pacientes con esta mutación recibirán, al menos de manera adyuvante, un tratamiento dirigido con Trastuzumab con o sin Pertuzumab asociado a quimioterapia tradicional. Esta terapia se recomienda para aquellas pacientes que presenten unas características tumorales concretas como es el de presentar ganglios positivos en el momento del diagnóstico o mujeres que no presentando ganglios axilares positivos, el tamaño tumoral sea mayor de 5 mm, aunque se puede utilizar en tumores menores, especialmente si el tumor tiene factores de riesgo como son los receptores hormonales negativos [4].

Por otro lado, la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela, cirugía de estadificación axilar conservadora, está indicada en todas las pacientes que cumplan con tener un cáncer de mama localizados, T1 o T2 que presenten axila clínicamente negativa o en aquellas cuyo tipo tumoral sea un carcinoma in situ o intraductal cuando se ha realizado una mastectomía [31]

6. OBJETIVOS.

El estudio se ha formulado con el objetivo de concluir cuales son las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con diagnóstico de CM subtipo HER2+ en el área de influencia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid dado lo específico del tratamiento de estas neoplasias, así como la influencia de esta mutación en la respuesta al tratamiento y como predictor de la evolución de la enfermedad.

7. MATERIALES Y MÉTODOS.

7.1 TIPO DE ESTUDIO.

En este trabajo se optó por realizar un estudio con un diseño observacional descriptivo, retrospectivo de los casos que cumplan el criterio de inclusión, previa revisión bibliográfica de la literatura científica disponible.

7.2. ÁMBITO DE ESTUDIO.

Atención especializada en la Unidad de mama del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

7.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.

Se ha estudiado a la población diagnosticada de CM desde Enero de 2016 hasta Diciembre de 2020, ambos incluidos, por la UPOM del Clínico Universitario de Valladolid obteniendo como muestra aquellas pacientes que presentaron un diagnóstico de CM subtipo HER 2+.

7.4. INSTRUMENTALIZACIÓN.

La información ha sido obtenida mediante la creación de una base de datos a partir de la documentación de la historia clínica de las pacientes, prestando especial atención en los informes de anatomía patológica, obteniendo una muestra de aquellas pacientes diagnosticadas de CM subtipo HER 2+, siendo indiferente si el método diagnóstico había sido mediante FISH o IHQ, descartando a todas aquellas que presentaran un resultado negativo para esta alteración.

7.5. VARIABLES A ESTUDIO.

- Edad de presentación.
- Presencia de antecedentes familiares de Cáncer de Mama en familiares de primer grado, así como de otros tumores relacionados por la posibilidad de presentar mutaciones predisponentes a sufrir cáncer de mama contralateral o el síndrome de cáncer de mama y ovario causado por mutaciones en el gen supresor de tumores BRCA1.
- Motivo de consulta.
- Tamaño de la tumoración al diagnóstico.
- Historia gestacional de la paciente.
- Subtipo anatomopatológico de tumor.
- Tratamiento quirúrgico que se realizó, estudiando además si, en los casos de Tumorectomía, fue necesario ampliar márgenes quirúrgicos por afectación tumoral de estos; y si, en los casos de Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela, fue necesario ampliar la intervención a Linfadenectomía por afectación metastásica de este.
- Utilización de Quimioterapia Neoadyuvante y su relación con cirugía conservadora o radical.
- Respuesta patológica completa (RPC) en aquellas pacientes tratadas con Quimioterapia Neoadyuvante.
- Uso de Quimioterapia adyuvante.
- Uso de radioterapia adyuvante especificando si fue necesario su uso en aquellas pacientes sometidas a cirugía radical o fue exclusivo de aquellas que recibieron tratamiento conservador.
- Presencia de Receptores de Estrógenos y Progesterona y su asociación con la posibilidad de tratamiento con Hormonoterapia.

8. RESULTADOS.

En este estudio se ha revisado los casos de 839 pacientes diagnosticadas de CM en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, observando un total de 113 casos con diagnóstico de subtipo HER 2 neu sobreexpresado, conformando un 13,3% del total. La media de edad de presentación del CM subtipo HER + fue en nuestro trabajo de 59,13 años con un rango de edades que abarcaba pacientes desde los 27 años de la más joven, hasta los 92 de la más

anciana, siendo 86 de ellas mayores de 50 años, el 76,1%. La distribución por grupos de edad se recoge en la figura 3.

En cuanto a los antecedentes de CM en familiares de primer grado, esta variable la presentaron 22 pacientes, un 19,5% del total. Además, encontramos otras 10 pacientes con antecedentes de familiares de menor grado. No se identificó ningún caso que pudiera ser debido a un síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

En cuanto a los motivos de consulta recogido en la fig. 4, las causas principales por la que solicitaron cita en la UPOM fue la presencia de nódulo mamario, observándose en 52 pacientes, que conforman un 45% de los casos. El otro motivo de consulta más frecuentemente observado es la alteración radiológica en mamografía en la que se

establece el punto de corte aquellos hallazgos radiológicos sugerentes de malignidad o BIRADS IV [Tabla 3]. Este diagnóstico se observó en 34 pacientes, un dato correspondiente al 30,4% de las observaciones.

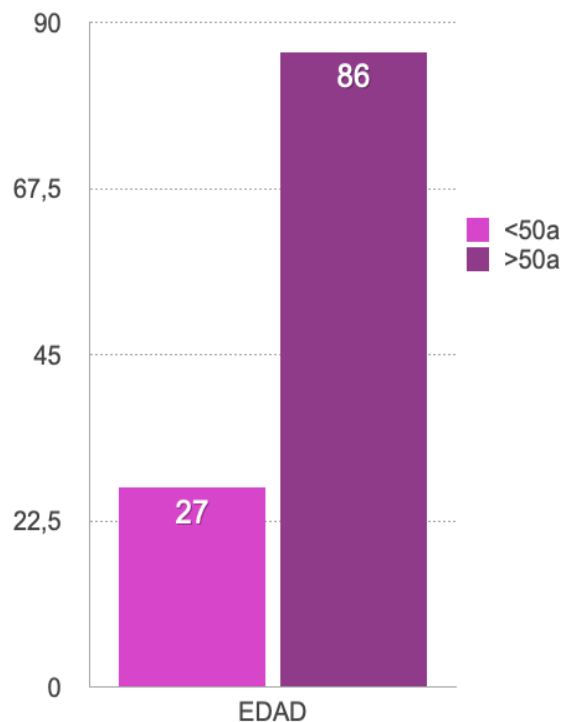
En cuanto a la paridad, en nuestras pacientes el número medio de partos fue 1,79.

En relación con el estudio histopatológico el tamaño medio de la tumoración al diagnóstico se situó en 1,96cm con un rango que oscilaba entre 0,8cm de la más pequeña a 7cm de la más grande.

El subtipo histológico más frecuentemente encontrado en nuestra serie fue el Carcinoma Ductal Infiltrante. Esta variedad apareció en un total de 106 casos, lo cual conforma un 94,6% de los casos. Dentro de estos 106 casos, en 24 de ellos, un 22,6%, se observó la presencia de un componente intraductal. El otro tipo anatomopatológico encontrado fue el Carcinoma Lobulillar Infiltrante en 3 casos, un 2,6%. Estos datos se muestran englobados en la figura 5.

Se observó la presencia de receptores hormonales de estrógenos y progesterona en 58 pacientes, lo que se corresponde con el 51,3% de las pacientes estudiadas. En otros 25 casos se presentaron solo receptores positivos para estrógenos o progesterona, un 22,1% de la muestra. De esta manera, obtenemos una estadística de presencia de receptores hormonales positivos del 73,4% de los tumores HER2 positivo.

Figura 3. Edad al diagnóstico.



Fuente: Elaboración propia.

En relación al tratamiento primario realizado se optó por tratamiento quirúrgico de inicio en un 68,14% de los casos estudiados. En la figura 6 se puede consultar la distribución de los tratamientos primarios realizados.

Del total de cirugías realizadas, el 61% fueron cirugías conservadoras mamarias (CCM) (69 pacientes), entendiéndose por ello aquellas que suponían, en un primer momento, la extirpación del tumor o en caso de ser necesario el cuadrante mamario en el que se encontraba, sin afectar de manera significativa la arquitectura de la mama. De estas 69 intervenciones, fue necesario ampliar márgenes por afectación tumoral en un total de 7 casos y en otras 2 pacientes se optó por realizar una mastectomía secundaria por afectación tumoral extensa en estudio histopatológico. En cuanto al tratamiento quirúrgico de la axila, de los casos de CC, 57 ocasiones se realizó estadiaje axilar mediante biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en la que se objetivó en 13 casos metástasis axilares de los cuales 11 precisaron Linfadenectomía axilar; En 12 casos se optó por realizar de entrada una linfadenectomía axilar.

Por otro lado, se sometieron a mastectomía como tratamiento quirúrgico inicial un total de 37 pacientes 32,7%, de las cuales se realizó BSGC en 8 pacientes, observándose metástasis axilar en 5 de ellos precisando 4 de ellas una linfadenectomía secundaria. En contraposición, en 24 de estas 37 pacientes se utilizó la linfadenectomía de manera primaria.

En 5 pacientes el tratamiento quirúrgico que se realizó fue exclusivamente mastectomía simple.

Si analizamos los datos en función de la cirugía axilar, se observó que la técnica de la BSGC se utilizó en el 82% de los casos de CC, mientras que en pacientes con mastectomía solo se utilizó en el 21,6%. En cuanto a los resultados nos encontramos que el 27,7% de los casos HER2+ estudiados mediante BSGC tuvo afectación axilar.

Se realizó linfadenectomía axilar en un 17,1% de los casos de CC como intención primaria en contraposición con el 65% de las pacientes sometidas a mastectomía.

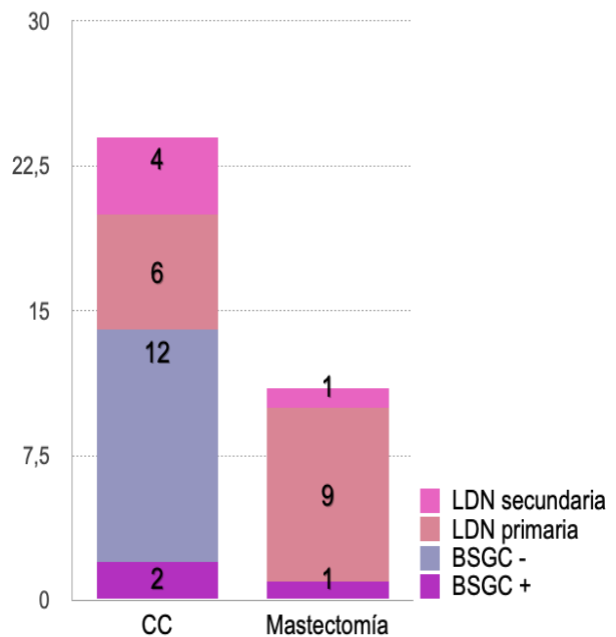
La quimioterapia neoadyuvante en conjunto con terapia anti-HER2 se pautó como tratamiento primario en 31 pacientes, un valor que conforma el 27,68% de las pacientes diagnosticadas. De estas, la respuesta patológica completa (RPC) se obtuvo en 18 casos, lo cual constituye un 58% de las pacientes que se sometieron a esta línea de tratamiento, sin embargo, este valor podría verse aumentado puesto que hay una de las pacientes que se encuentra aún en tratamiento. Las intervenciones realizadas en estas pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante se recogen en la figura 7.

En contraposición, el tratamiento quimioterápico se realizó de forma adyuvante, tras la cirugía mamaria en todas las pacientes que no habían recibido neoadyuvancia salvo en 6. Los

motivos para rechazar este tratamiento fueron por encontrarse en estadio terminal e iniciar tratamiento paliativo o por presentar un episodio de trombosis venosa profunda.

Por otro lado, la terapia dirigida anti-HER2 mediante el uso de Herceptin se utilizó en 92 pacientes, un dato correspondiente con el 81,41% de las pacientes estudiadas. De estas pacientes, la totalidad de las que recibieron tratamiento sistémico neoadyuvante, 31, llevaron asociado el tratamiento con inmunoterapia. Por otra parte, de las pacientes que recibieron tratamiento sistémico adyuvante, 62 asociaron a su vez terapia dirigida anti HER2 lo cual constituye un 81,6% de las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante.

Figura 7: tratamientos quirúrgicos asociados a quimioterapia neoadyuvante.



Fuente: Elaboración propia.

En relación con la radioterapia, esta técnica terapéutica se utilizó en 73 pacientes divididos en 60 pacientes asociada a cirugía conservadora, constituyendo un 85,7% de los casos; y en 13 pacientes asociada a la cirugía radical, constituyendo un 35,1%. Resulta destacable la no utilización de radioterapia en 8 casos de cirugía conservadora por rechazo por parte de la paciente o por imposibilidad para instaurar esta opción terapéutica.

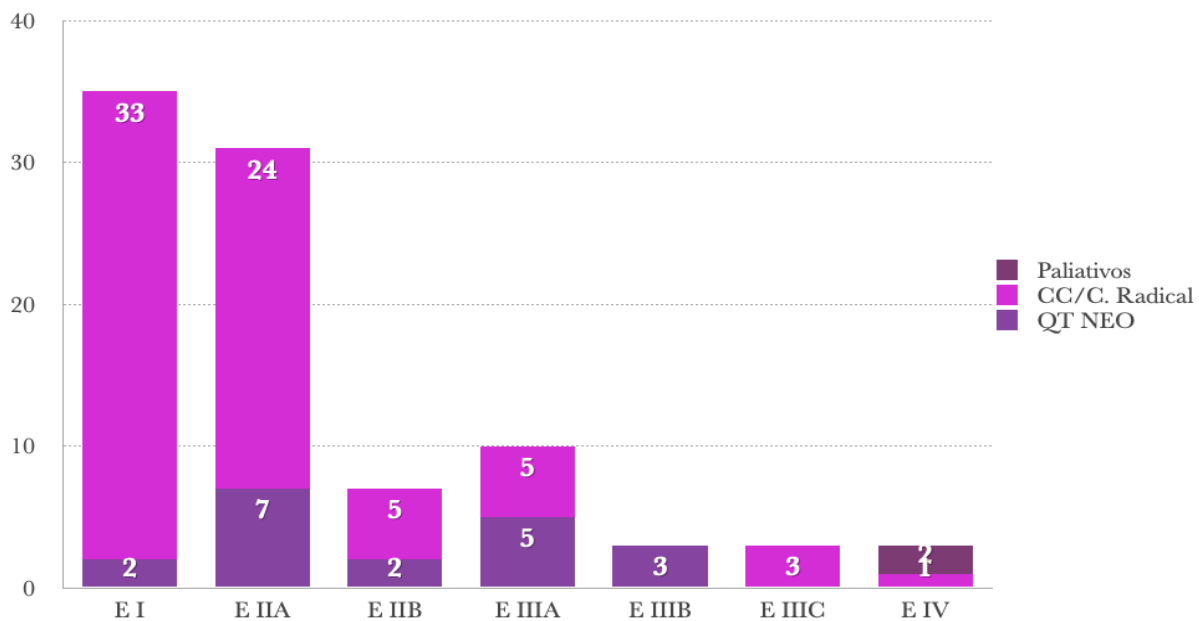
La terapia hormonal fue utilizada en todas las pacientes que presentaron RH+ correspondiéndose con el 73,4% del total de casos HER2.

Por su parte, el estadio al diagnóstico adquiere una distribución característica que se recoge en la figura 8. En esta podemos observar como la distribución de aquellas pacientes en las que se optó por tratamiento quirúrgico de entrada están más concentradas en estadios iniciales, encontrándose el 80% de estas pacientes en los Estadios I y IIA. En contra, nos encontramos que aquellas pacientes que recibieron un tratamiento quimioterápico en neoadyuvancia presentaron, en proporción estadios más avanzados, encontrando que el 50% se encontraba en Estadio IIB o superior. En cuanto a números, encontramos que, en estadios precoces, entendiendo por ello los estadios I y IIA, en aquellas cuya primera opción fue la terapia sistémica neoadyuvante el número total fue de 9, constituyendo el 48% de estas pacientes. Sin embargo, las pacientes en las que la terapia inicial fue quirúrgica, el número total de pacientes en estadios precoces fue de 57. Por otro lado, en los estadios avanzados,

estableciéndose estos como E IIB o superiores, vemos como predominan las pacientes tratadas con tratamiento sistémico neoadyuvante, conformando el 52% de estas pacientes. Por su parte, 14 pacientes en estos estadios se sometieron a tratamiento quirúrgico de entrada correspondiendo este valor a un 20% de esta vía terapéutica.

Por último, es de gran importancia la distribución de los tratamientos quirúrgicos y neoadyuvantes en función de estos estadios. Así, como se recoge en las figuras 9 y 10, observamos como la CC y las técnicas menos agresivas a nivel axilar predominan en las pacientes que, encontrándose en estadios avanzados (IIB o superior), recibieron tratamiento sistémico neoadyuvante asociado a terapia dirigida antiHER2 conformando las CC un 70% de los tratamientos quirúrgicos a los que se sometieron estas pacientes, en contraposición con el 28,5% de aquellas que de entrada recibieron tratamiento quirúrgico. Por otro lado, la técnica de BSGC se utilizó en un 40% del brazo de la terapia neoadyuvante por un 27% del brazo de la terapia quirúrgica.

Figura 8. Estadio tumoral según tratamiento primario realizado.



Fuente: Elaboración propia.

8.1. DISCUSIÓN.

El CM es una patología maligna que afecta primordialmente a mujeres de edades medias, sobre todo postmenopáusicas. En concordancia con estos datos, en nuestro estudio hemos podido observar como la distribución de edades al diagnóstico se decanta hacia la segunda mitad de la vida, obteniendo en nuestra serie un valor del 76%, un dato similar al que hacen referencia las fuentes bibliográficas (75%) [34]. Por otra parte, la edad media al diagnóstico

de pacientes CM subtipo HER2+, que en nuestro trabajo fue de 59 años, se aproxima a la del CM HER2 negativo, encontrándose esta en torno a los 61 años [35].

En nuestro trabajo, hemos obtenido qué, dentro de la totalidad de CM tratados en el HCUV, el 13,3% de estos eran subtipo HER2+, hallazgo concordante con la bibliografía disponible, que establece estos valores entre el 10 y el 15 por ciento [36].

En cuanto a la presencia de antecedentes familiares, que en nuestro trabajo ha aparecido en un 19,5% del total de casos, es un dato superior a lo recogido en las fuentes bibliográficas consultadas, que establece este porcentaje en torno al 13% [37].

El motivo de consulta principal por el que estas pacientes acudieron fue la presencia de un nódulo mamario lo que coincide con el motivo de consulta general [38,39].

La paridad media en nuestro estudio, 1,79, es ligeramente superior a la media poblacional, 1,29, aunque esto a priori no parece tener relevancia en cuanto a factor de riesgo.

En cuanto al estudio histopatológico, el subtipo tumoral más frecuente fue el Carcinoma Ductal Infiltrante, que en nuestra serie conforma el 94,6% de los casos, ello conforma una estadística superior a la encontrada en la bibliografía, que determina una frecuencia de entre el 70 y el 80 por ciento de las lesiones infiltrantes [40]. Solo el 22,4% de ellos asociaba componente intraductal.

En cuanto a la presencia de receptores hormonales, en nuestro estudio fueron positivos en un 73,4% de las pacientes, se muestran ligeramente superior al 67% de CM HER2+ con RH+ que aparecen en otras series [36].

Al analizar los datos obtenidos en función al tratamiento realizado, observamos que la mayoría de las pacientes diagnosticadas en estadio precoz se optó por la cirugía como tratamiento primario mientras que, en las pacientes en estadio avanzado, el tratamiento de inicio fue el sistémico, asociando agentes quimioterápicos con inmunoterapia anti-HER2. Un dato relevante a destacar es la mayor tasa de CC realizada en pacientes sometidas a tratamiento sistémico en comparación con aquellas en similar estadio cuya opción terapéutica de inicio fue la cirugía, observándose una alta tasa de respuesta por lo que favorece la realización de terapia quirúrgicas menos radicales. En cuanto a la cirugía axilar, no se ha observado tanta variación, sin embargo, sí que se ha observado una mayor realización de BSGC en pacientes tratadas con tratamiento sistémico en comparación con las pacientes que

tratamiento quirúrgico de inicio.

Destacamos, además que la asociación al tratamiento sistémico de las terapias con inmunosupresores mediante el anticuerpo monoclonal Trastuzumab o Pertuzumab en el 80% de las pacientes tanto en neo como en adyuvancia consigue un aumento de la SLE y SG, consiguiendo que el pronóstico de estas pacientes sea similar a aquellas con CM HER2-.

Para terminar, cabe destacar la posibilidad de distorsión de los datos reales definitivos de la población por pérdida de pacientes en el proceso de selección, así como la falta de ciertos datos no presentes en la historia de algunas pacientes que pueden haber alterado la estadística infraestimando los resultados, por ejemplo, de la terapia neoadyuvante.

Por último, es de suma importancia destacar que de nuestra muestra la práctica totalidad (107 de 113) de las pacientes recibió, en algún momento de su tratamiento, tratamiento quimioterápico.

También podemos haber incurrido en un sesgo de los datos derivados de la inmunoterapia debido a que la terapia con doble bloqueo mediante Trastuzumab y Pertuzumab se instauró a partir de 2017, por lo que los datos de las pacientes que recibieron esta terapia después de estas fechas podrían mejorar en cuanto a RPC de los mostrados debido al tratamiento con Trastuzumab exclusivamente en 2016 y 2017 acercándonos así a los valores reales de eficacia del doble bloqueo anti-HER2.

8.2. CONCLUSIONES.

Destacamos la importancia del tratamiento sistémico mediante QT tradicional e inmunosupresores, ya sea de forma neoadyuvante o adyuvante, ya que aumenta las tasas de SG y SLE siendo estas asimilables a la población HER2 negativo.

El uso de tratamiento sistémico neoadyuvante asociada a la terapia dirigida en estadios avanzados asocia una mayor tasa de RPC ofreciéndonos la posibilidad de realizar tratamientos quirúrgicos menos agresivos y con menor morbilidad para estas pacientes.

9. BIBLIOGRAFIA.

1. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Seom.org. 2019 [cited 18 May 2021]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>
2. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. American journal of cancer research. 2015;5(10):2929–2943.
3. Colomer R, Montero S, Ropero S, Menéndez J, Cortés Funes H, Escrich E. El oncogén HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama. Revista de Senología y Patología mamaria. 2001;31(1):8-19.
4. Burstein H. Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer [Internet]. Uptodate.com. [cited 21 May 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer?search=Breast%20cancer%20HER%20%20positive%20chemotherapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. Wolff A, Hammond M, Allison K, Harvey B, Mangu P, Bartlett J et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(20):2105-2122.
6. Hayes D, Lippman M. Cáncer de mama. En: Jameson J, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. 20th ed. México: McGraw Hill; 2019:555-566.
7. Yamauchi H, Bleiweiss I. HER2 and predicting response to therapy in breast cancer [Internet]. Uptodate.com. 2021 [cited 5 May 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/her2-and-predicting-response-to-therapy-in-breast-cancer>
8. Borg A, Baldetorp B, Fernö M, et al. ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. Cancer Lett 1994; 81:137.
9. Sjögren S, Inganäs M, Lindgren A, et al. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. J Clin Oncol 1998; 16:462.
10. Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, et al. c-erb B2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. J Clin Oncol 1996; 14:2702.
11. De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. Clin Cancer Res 2003; 9:1039.

12. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3808.
13. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4741.
14. Love RR, Duc NB, Havighurst TC, et al. Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:453.
15. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:3376.
16. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3471.
17. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1253.
18. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1205.
19. Stål O, Borg A, Fernö M, et al. ErbB2 status and the benefit from two or five years of adjuvant tamoxifen in postmenopausal early stage breast cancer. *Ann Oncol* 2000; 11:1545.
20. Gia M, Roagna R, Ponzzone R, De Bortoli M, Dati C, Sismondi P. Prognostic and predictive relevance of c-erbB-2 and ras expression in node positive and negative breast cancer. *International Institute of Anticancer Research*. 1994;14(3B):1441-1450
21. D C Allred, G M Clark, A K Tandon, R Molina, D C Tormey, C K Osborne, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10:4, 599-605.
22. Stål O, Sullivan S, Wingren S, Skoog L, Rutqvist L, Carstensen J et al. c-erbB-2 expression and benefit from adjuvant chemotherapy and radiotherapy of breast cancer. *European Journal of Cancer*. 1995;31(13-14):2185-2190.
23. Miles DW, Harris WH, Gilett CE, Smith P, Barnes D. Effect of c-erbB2 and estrogen receptor status on survival of women with primary breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1999; 84: 354-9.
24. Wolff A, Hammond M, Hicks D, Dowsett M, McShane L, Allison K 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. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(31):3997-4013.

25. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. The Lancet. 2010;375(9712):377-384.
26. Ciruelos Gil E. Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama precoz HER2 positivo. In: Abreu Griego E, Aragón Sánchez S, Arcediano del Amo A, Arroyo Vozmediano M, Blanco Guerrero M, Caballero Guerra P, et al. Guía OncoSur de Cáncer de Mama. Madrid: Aran Ediciones S.L.; 2020. p. 79-82.
27. Velasco Capellas M, Martínez Peralta S, Cerdà Serdá P, Estival González A, Fernández Bruno M, Lianes Barragan P. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. Revista de Senología y Patología Mamaria. 2012;25(1):14-21.
28. Sikov W, Boughey J, Al-Hilli Z. General principles of neoadjuvant management of breast cancer [Internet]. Uptodate.com. 2021 [cited 14 May 2021]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-breast-cancer?search=neoadyuvancia%20cancer%20de%20mama&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=15](https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-neoadjuvant-management-of-breast-cancer?search=neoadyuvancia%20cancer%20de%20mama&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=15).
29. Brenner T, Duggal P, Natale J. Treatment protocols for breast cancer [Internet]. Uptodate.com. 2021 [cited 6 May 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-protocols-for-breast-cancer?sectionName=Regimens%20for%20HER2-positive%20breast%20cancer&search=her2&topicRef=780&anchor=H12702676&source=see_link#H12702676
30. Schott A. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer [Internet]. Uptodate.com. 2021 [cited 6 May 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-her2-positive-metastatic-breast-cancer?search=her2&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
31. Harlow S, Weaver D. Overview of sentinel lymph node biopsy in breast cancer [Internet]. Uptodate.com. [cited 20 May 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-sentinel-lymph-node-biopsy-in-breast-cancer?search=Biopsia%20selectiva%20del%20ganglio%20centinela%20mama&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

32. Camacho-Piedra C, Espíndola-Zarazúa V. Actualización de la nomenclatura BI-RADS® por mastografía y ultrasonido. *Revista Anales de Radiología México*. 2019;17(2):100-108.
33. Pesce K, Tajerian M, Chico M, Swiecicki M, Boietti B, Frangella M et al. Estudio de la variabilidad inter- e intraobservador en la determinación de la densidad mamaria según la 5.a edición del Atlas BI-RADS®. *Radiología*. 2020;62(6):481-486.
34. La incidencia del cáncer de mama en España es de las más bajas de Europa - SESPM [Internet]. SESPM. [cited 16 May 2021]. Available from: <https://www.sespm.es/la-incidencia-del-cancer-de-mama-en-espana-es-de-las-mas-bajas-de-europa/#:~:text=En%20todos%20los%20estudios%20poblacionales,tienen%20m%C3%A1s%20de%2070%20a%C3%B1os>.
35. Factores de riesgo: Edad [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. [cited 25 May 2021]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/edad>
36. Joe B. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer - UpToDate [Internet]. Uptodate.com. [cited 25 May 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?_escaped_fragment_
37. Peshkin B, Isaacs C. Genetic testing and management of individuals at risk of hereditary breast and ovarian cancer syndromes [Internet]. Uptodate.com. [cited 25 May 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/genetic-testing-and-management-of-individuals-at-risk-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes?sectionName=CRITERIA%20FOR%20GENETIC%20RISK%20EVALUATION&search=breast%20cancer&topicRef=744&anchor=H3090108380&source=see_link#H3090108380
38. Kerlikowske K, Bindman RS, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med* 2003; 139: 274-84.
39. Jiménez Villanueva X, Rivera Hernández M, García Rodríguez F, Rovelo Lima J, Vargas Hernández V. Nódulo mamario palpable. Abordaje diagnóstico. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2011;78(1):35-40.
40. Bleiweiss I. Pathology of breast cancer [Internet]. Uptodate.com. [cited 20 May 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-breast-cancer?search=breast%20cancer%20ductal%20infiltrante&source=search_result&selectedTitle=3~31&usage_type=default&display_rank=3#H2

10. ANEXOS.

Tabla 2. Guía ASCO/CAP para el correcto análisis patológico de la mutación en HER2.

Requerimientos para un análisis óptimo mediante FISH

El test se repetirá si:

- Los controles no son como se esperan
- El observador no es capaz de encontrar y contar al menos dos áreas de tumor invasivo
- >25% de las señales son desfavorables por señalización débil
- >10% de las señales ocurren sobre el citoplasma
- La resolución nuclear es pobre
- La auto fluorescencia es fuerte

Toda la muestra de ISH debe ser visualizada para obtener al menos 20 células o usar IHC para definir áreas con potencial de presentar amplificación de HER2

Si hay una segunda población celular con señal aumentada de HER2 y es mayor del 10% de las células tumorales de la muestra, se debe realizar un recuento por separado de al menos 20 células que no se superpongan con esta población y debe ser informado.

El recuento debe comparar patrones con el parénquima mamario normal y con células tumorales si se usa campo claro; si el patrón celular del tumor no es normal ni claramente ampliado, se debe consultar la opinión de un experto

Requerimientos para un análisis óptimo mediante IHC

El test es rechazado y deberá repetirse o analizarse mediante FISH si:

- Los controles no son como se esperaban
- Aparecen artefactos en la mayor parte de la muestra
- La muestra tiene una fuerte tinción de los conductos mamarios normales, lo que indica control interno

La interpretación sigue recomendación de las guías

- Un resultado positivo para HER2 requiere ser homogéneo, con un patrón negro circunferencial en más del 10% del tumor invasivo
- Los interpretes deben tener un método para mantener consistencia y competencia

La muestra se somete a una prueba FISH de confirmación si es dudosa según los resultados iniciales

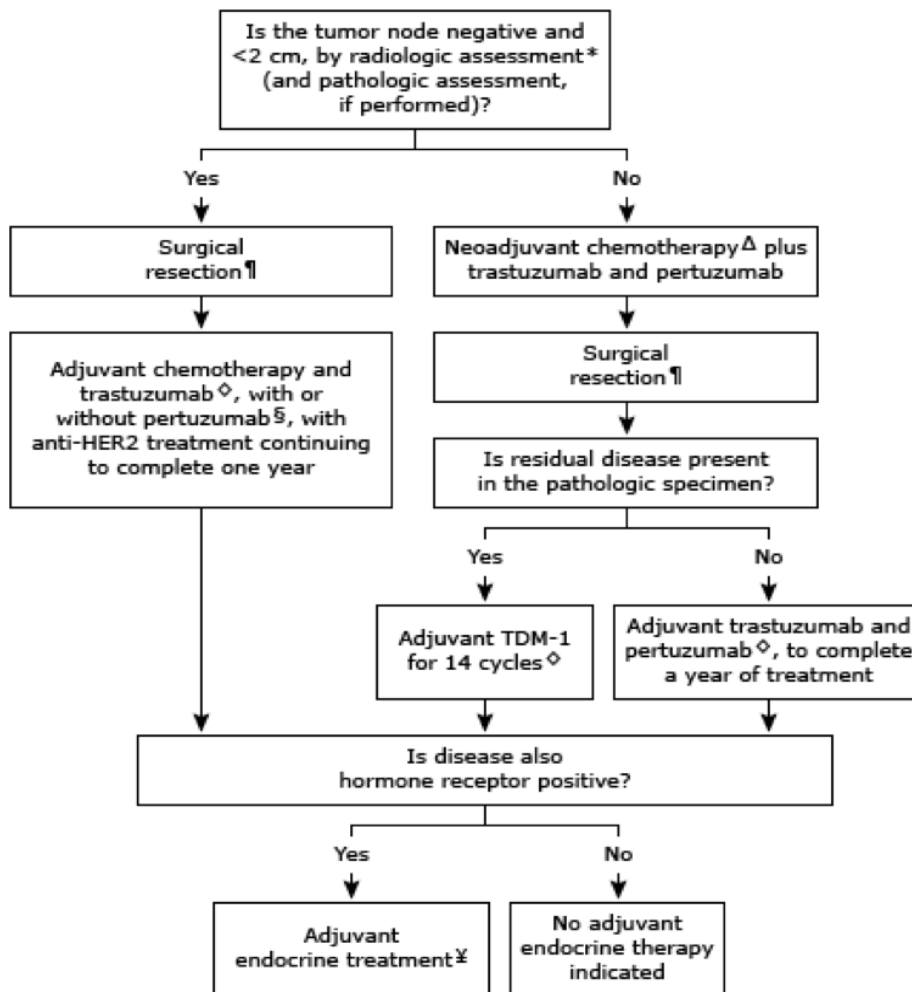
El informe debe incluir elementos detallados de la guía

Tabla 2. Guía ASCO/CAP para el correcto análisis patológico de la mutación en HER2.

Fuente: Wolff A, Hammond M, Hicks D, Dowsett M, McShane L, Allison K 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. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(31):3997-4013.

Wolff A, Hammond M, Allison K, Harvey B, Mangu P, Bartlett J et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(20):2105-2122.

Figura 2. Algoritmo del Tratamiento del Cáncer de mama.



* Radiographic assessment typically includes mammography and ultrasonography, with or without MRI.

¶ Surgical resection may consist of breast-conserving surgery or mastectomy, depending on patient preference, tumor features, and response to therapy, if neoadjuvant treatment was administered.

Δ Preferred chemotherapy regimens include docetaxel/carboplatin as well as doxorubicin/cyclophosphamide, followed by a taxane. Further details and other options are discussed in UpToDate content on neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer.

◇ Radiation, if indicated, may be administered concurrently with anti-HER2 therapy (ie, trastuzumab, pertuzumab, or TDM-1, as indicated).

§ Chemotherapy selection is guided by results from surgical pathology. For node-negative tumors <2 cm, paclitaxel alone is an appropriate choice for chemotherapy. For larger or node-positive tumors, preferred chemotherapy regimens are according to the footnote above. Δ Pertuzumab is usually added for tumors that are >2 cm or node positive.

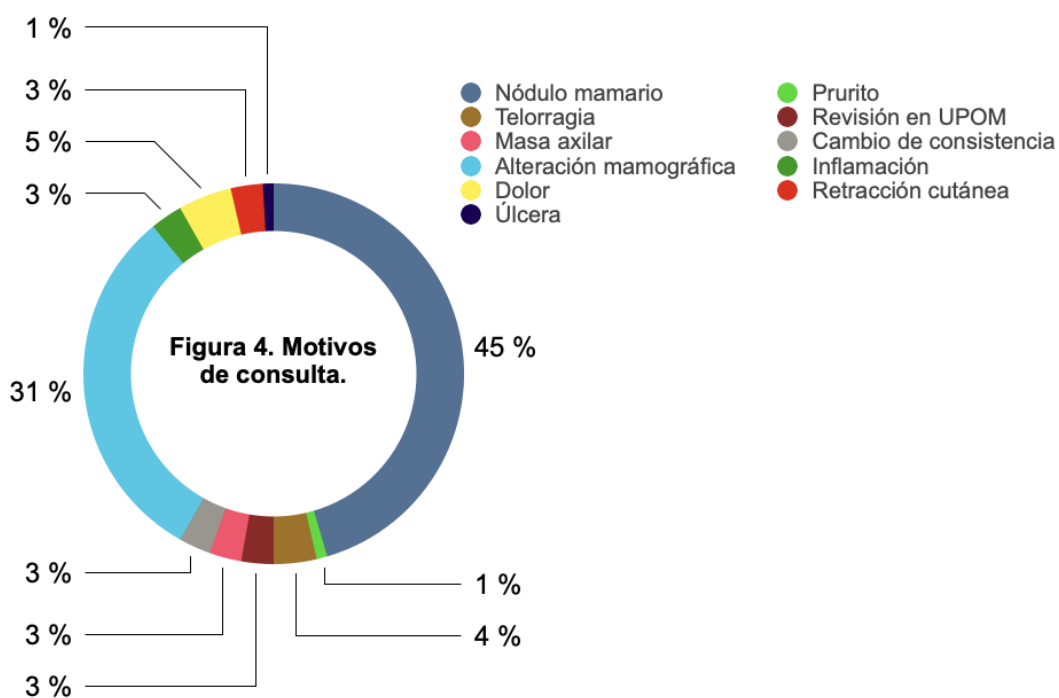
¥ Endocrine therapy, if indicated, is administered concurrently with adjuvant anti-HER2 therapy (ie, trastuzumab, with or without pertuzumab; or T-DM1), after completion of any indicated adjuvant chemotherapy. While endocrine therapy may be administered concurrently with radiation, our approach is to delay until after completion, for those who will be treated with adjuvant radiation.

Fuente: Burstein H. Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer [Internet]. Uptodate.com. [cited 21 May 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer?search=Breast%20cancer%20HER%20%20positive%20chemotherapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Tabla 3. Clasificación BiRADS.

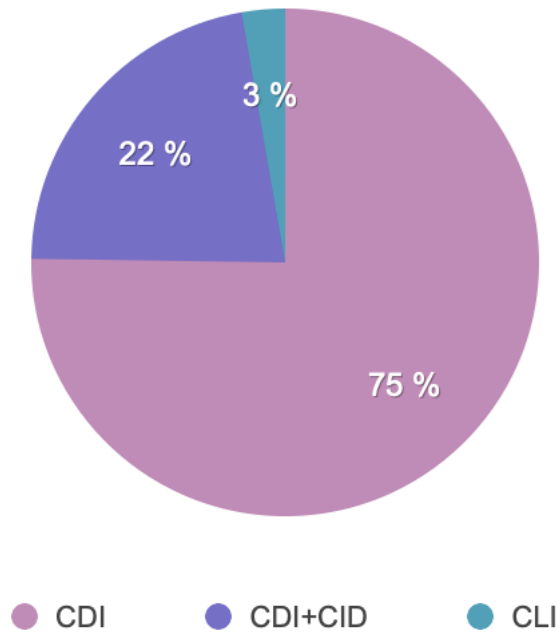
Categoría 0	Mastografía: incompleta. Evaluación de imagen adicional necesaria y/o mastografías anteriores para su comparación Ultrasonido y resonancia magnética: incompleta. Evaluación de imagen adicional necesaria		
Categoría 1	Negativa		
Categoría 2	Benigna		
Categoría 3	Probablemente benigna		
Categoría 4	Sospechosa	Mastografía y ultrasonido	4A: Baja sospecha de malignidad 4B: Moderada sospecha de malignidad 4C: Alta sospecha de malignidad
Categoría 5	Altamente sugestiva de malignidad		
Categoría 6	Diagnóstico maligno comprobado por biopsia		

Fuente: Camacho-Piedra C, Espíndola-Zarazúa V. Actualización de la nomenclatura BI-RADS® por mastografía y ultrasonido. Revista Anales de Radiología México. 2019;17(2): 100-108.



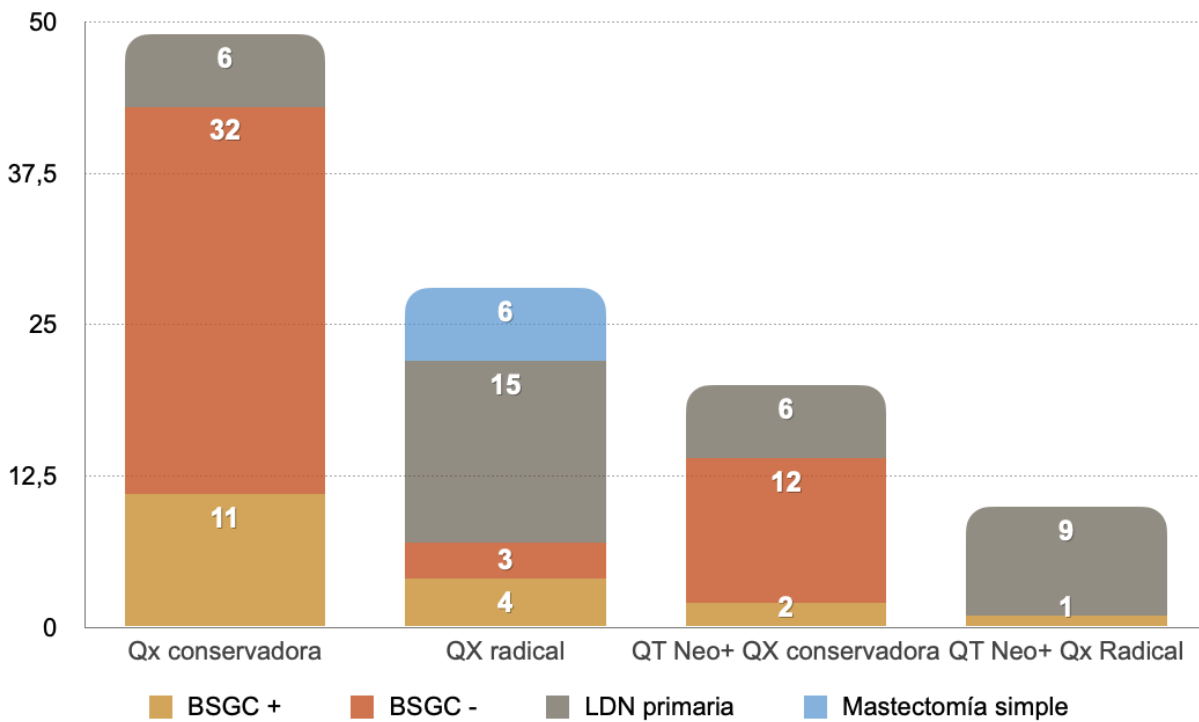
Fuente: Elaboración propia.

Figura 5: Distribución anatomopatológica.



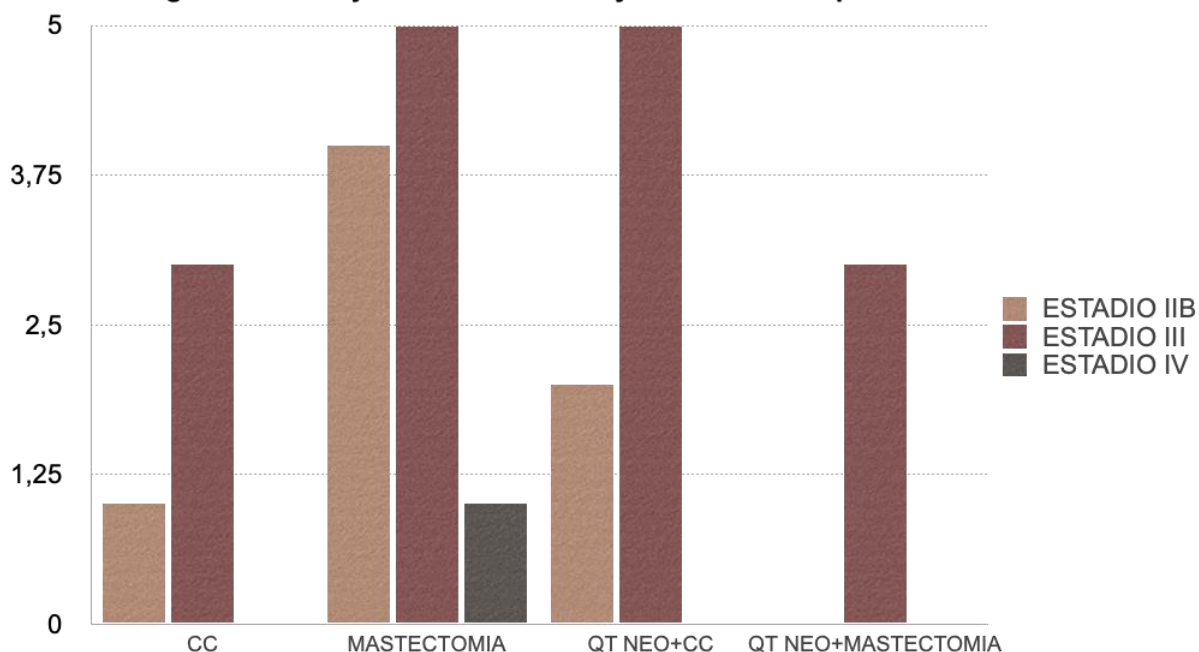
Fuente: Elaboración propia.

Figura 6. Tratamientos primarios.



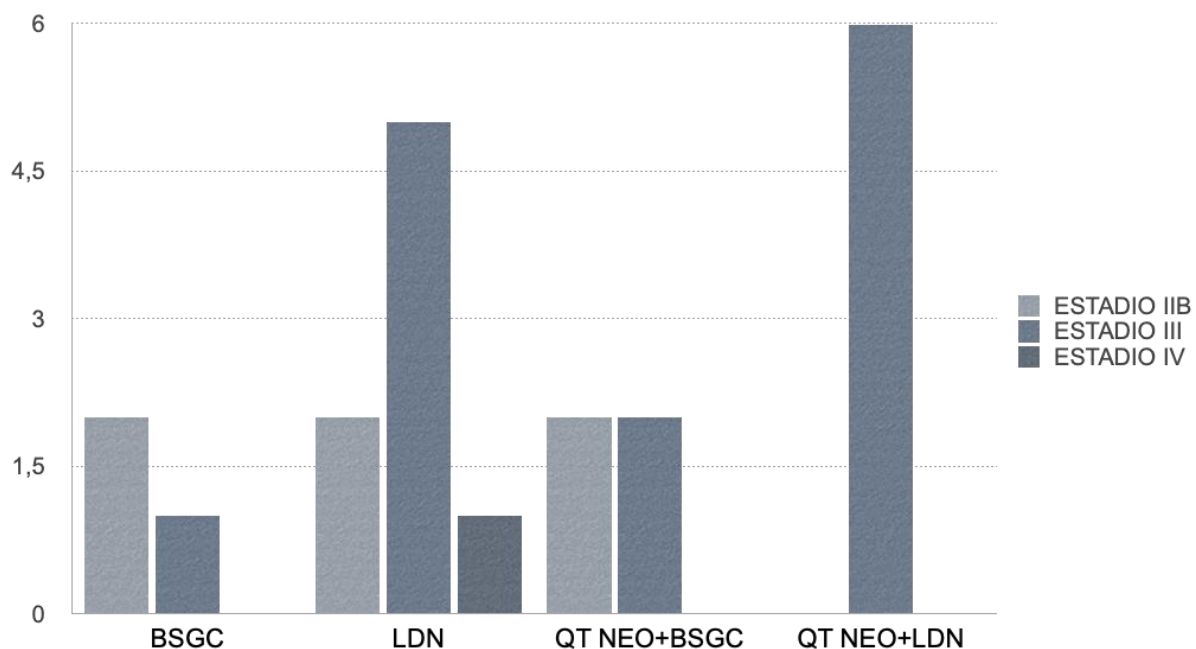
Fuente: Elaboración propia.

Figura 9. Estadía tumoral avanzada y orientación terapéutica.



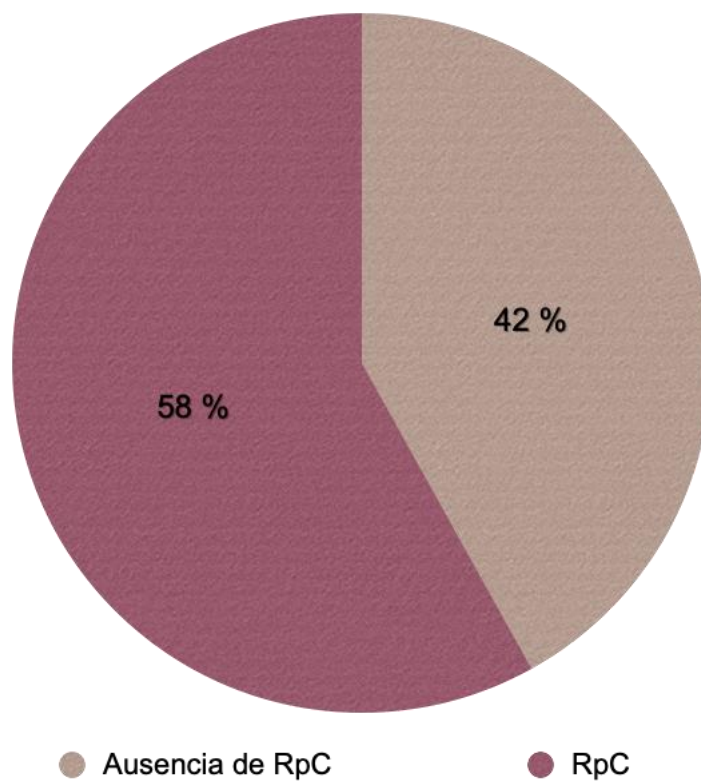
En la figura se recogen los estadios avanzados de enfermedad y se compara la proporción de cirugías radicales en los casos que recibieron tratamiento quirúrgico de entrada con los que recibieron tratamiento sistémico neoadyuvante asociado a terapia antiHER2.
Fuente: Elaboración propia.

Figura 10. Estadía tumoral y cirugía axilar.



En la figura se recogen los estadios avanzados de la enfermedad y se compara la proporción de los casos que recibieron Cirugía conservadora a nivel axilar entre los que recibieron tratamiento quirúrgico de entrada y los que recibieron tratamiento neoadyuvante sistémico asociado a terapia antiHER2.
Fuente: Elaboración propia.

Figura 11. Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.



Fuente: Elaboración propia.



ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

AUTOR: CARLOS PETRONILLA CUBAS. TUTORA: SUSANA CORTÉS PÉREZ



RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia en la mujer con más frecuencia en España y segunda causa de muerte por cáncer. Su pronóstico depende, entre otros factores, del estado de la enfermedad al diagnóstico y del subtipo histológico. La determinación del subtipo histológico del CM permite evaluar su historia natural y determinar tratamientos específicos. El subtipo HER 2+ (con sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo HER2 o amplificación de su gen) explica hasta el 15% de CM y se caracteriza por una evolución agresiva y peor pronóstico en ausencia de tratamiento. En este subtipo histológico, el manejo terapéutico en base a los agentes quimioterápicos y anti-HER 2 ha cambiado su evolución, mejorando la supervivencia libre de enfermedad (SLE) así como la supervivencia global (SG).

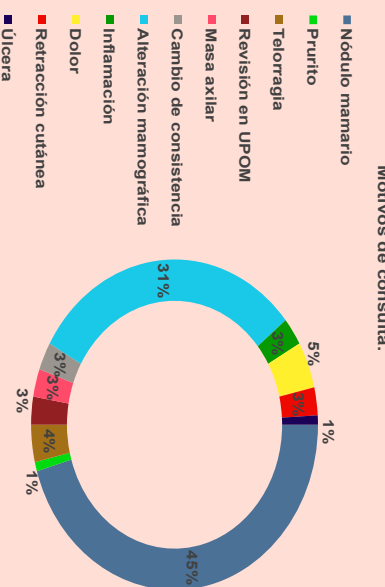
RESULTADOS

Edad Media al diagnóstico: 59 años.

Antecedentes familiares de primer grado de CM: 19,5%

Tratamiento Quimioterápico: 107

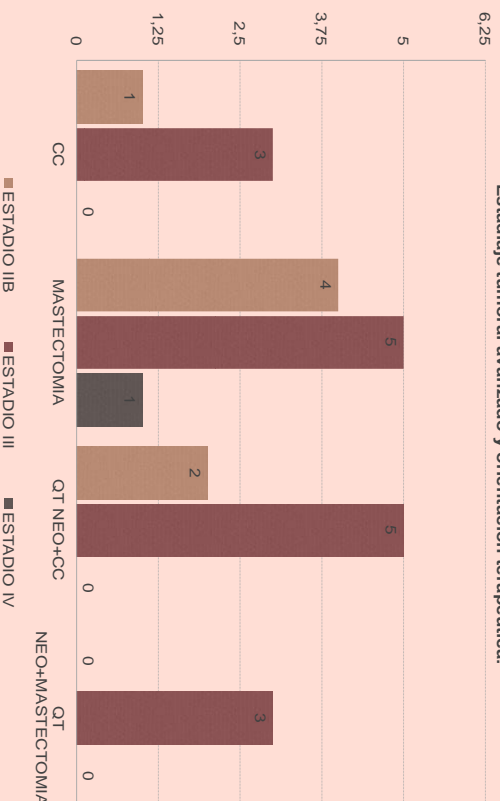
Motivos de consulta.



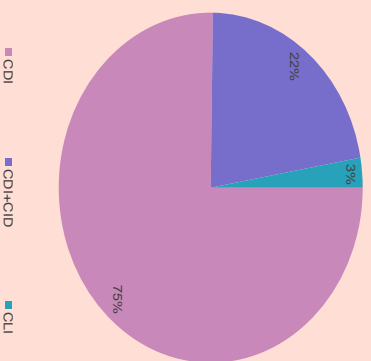
Tratamientos primarios.



Estadaje tumoral avanzado y orientación terapéutica.



Distribución anatomopatológica.



OBJETIVOS

1. Concluir cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con diagnóstico de CM subtipo HER2+ en el área de influencia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).
2. Valorar la influencia de esta mutación en la respuesta al tratamiento y como factor predictor de la evolución de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Método: Diseño observacional descriptivo, retrospectivo de la población diagnosticada de CM mediante recogida de datos en la historia clínica.
 Período: Enero de 2016 hasta Diciembre de 2020
 Población objeto de estudio: pacientes diagnosticadas de CM1a UPOM del HCUV.
 Muestra: Pacientes con un diagnóstico de CM subtipo HER 2+.

CONCLUSIONES

1. Destacamos la importancia del tratamiento sistémico mediante QT tradicional e inmunosupresores que recibieron la mayoría de las pacientes, ya sea de forma neoadyuvante o adyuvante, ya que aumenta las tasas de SG y SLE siendo estas asimilables a la población HER2 negativo.
2. El uso de tratamiento sistémico neoadyuvante asociada a la terapia dirigida en estadios avanzados asocia una mayor tasa de RPC ofreciéndonos la posibilidad de realizar tratamientos quirúrgicos menos agresivos y con menor morbilidad para estas pacientes.

Bibliografía

1. Burstein H. Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer [Internet]. UpToDate.com. [cited 21 May 2021]. Available from: https://www.upToDate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer?search=Breast%20cancer%20HER%20%20positive%20chemotherapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Joe B. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer - UpToDate [Internet]. UpToDate.com. [cited 25 May 2021]. Available from: https://www.upToDate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?_escaped_fragment_