

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Carcinoma de mama HER2 positivo: epidemiología y manejo clínico en nuestra población.

Autora:
María Rivas Mijangos
Director:
Julio Ángel Moreno Domingo

© 2021, María Rivas Mijangos

Basurto, 21 de Abril de 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
3.1 TIPO DE DISEÑO	10
3.2 VARIABLES	12
3.3 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
4. RESULTADOS	14
4.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL DE LA MAMA (CUADRANTECTOMÍA VS. MASTECTOMÍA)	17
4.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL AXILAR (BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA VS. LINFADENECTOMÍA)	20
4.3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS CASOS QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	24
4.4. MANEJO DEL CARCINOMA DE MAMA HER2 + A LO LARGO DEL TIEMPO	33
5. DISCUSIÓN	36
6. CONCLUSIONES	41

7. BIBLIOGRAFÍA	43
8. ANEXOS	48
8.1. SOLICITUD DE REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS PARA ESTUDIO	48
8.2. TABLAS COMPLEMENTARIAS.....	57

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna femenina más común en nuestro medio, seguida de las colorrectales, las de útero y las de pulmón. En 2020 se diagnosticaron en España 32.953 nuevos casos y se estima que ha sido la causa de muerte de 6.606 mujeres. La estimación para 2021 es de 33.375 nuevos casos [1]. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá un cáncer de mama en algún momento de su vida [2]. La mayor cantidad de diagnósticos se hacen en mujeres en la franja de los 45-65 años, motivo por el cual se han implementado la mayoría de programas de cribado en estas edades. A pesar de ello, después de los 75 años, con el envejecimiento, aumenta el número de mujeres diagnosticadas [3]. Aunque la mortalidad por cáncer de mama ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en España en mujeres, solo superada por las neoplasias colorrectales [2].

En cuanto a los datos en el País Vasco, en 2019 se diagnosticaron 1.694 casos nuevos de cáncer de mama de los cuales 908 fueron en Bizkaia. Provocó 343 fallecidos en la comunidad autónoma y 179 en Bizkaia [4].

El cáncer de mama es también la neoplasia más frecuentemente diagnosticada a nivel mundial (11,7% de los casos). A esta le siguen las neoplasias pulmonares (11,4%) y las colorrectales (10%). Se trata así mismo de la quinta causa de muerte por cáncer, por detrás de los fallecimientos producidos por los cánceres de pulmón, colorrectal, hígado y estómago. Es la neoplasia más común entre las mujeres y la principal causa de muerte por cáncer entre estas [1]. Según datos de Globocam, se estima que el cáncer de mama fue la causa de muerte de 626.679 personas en todo el mundo en 2018; y la causa de muerte por cáncer más frecuente en 11 regiones del mundo [2].

La incidencia del cáncer de mama parece estar en continuo crecimiento [5]:

- 25.215 nuevos casos de cáncer de mama en el año 2012
- 32.825 nuevos casos de cáncer de mama en el año 2018
- Entre el 2012 y el 2018 ha habido un incremento del 30%

Este aumento puede entenderse en base a diferentes factores: principalmente, el aumento poblacional y de la esperanza de vida; además de las mejoras en la detección precoz de la enfermedad. Aun así, este cáncer es uno de los de mejor pronóstico y mayores índices de supervivencia y cronificación, gracias a su diagnóstico precoz a través de los programas de screening poblacional y a los avances en el ámbito de la investigación y del tratamiento. Así, tres de cada cuatro casos son diagnosticados en estadios iniciales y sólo un 4% presenta metástasis al diagnóstico [2].

Para un adecuado enfoque terapéutico se precisa una adecuada estadificación previa de los pacientes. Actualmente está en vigencia la octava edición de las guías de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Se plantea un sistema de estadificación clínico y patológico, éste último basado en los datos del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. En relación con el estadiaje clínico, se propone el estadio anatómico (cTcNcM), establecido por el tamaño tumoral (clínico y/o estudio radiológico), afectación ganglionar (clínica o radiológica) y presencia o ausencia de enfermedad metastásica a distancia. El estadiaje anatomopatológico se basa en los hallazgos de la pieza quirúrgica, y refleja tanto el tamaño tumoral como la afectación o no metastásica ganglionar y la presencia o ausencia de enfermedad a distancia (pTpNpM) [6].

Además, el perfil inmunohistoquímico del tumor, estudiado en la biopsia percutánea diagnóstica o en la pieza quirúrgica, es fundamental en la orientación terapéutica, por la información tanto pronóstica como predictiva que aporta. Se estudia a nivel celular la expresión de receptores hormonales, el Ki-67, el receptor HER2 y el grado histológico [7, 8]:

- Expresión de Receptores de Estrógenos (RE) y Progesterona (RP): la expresión de estos receptores es la que mejor identifica aquellas mujeres que más se van a beneficiar de la terapia endocrina. Su positividad es un factor de buen pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento hormonal [9].
- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2): la presencia del receptor HER2 es un factor de peor pronóstico en términos de supervivencia total y periodo libre de enfermedad. Su expresión está ligada a un bajo grado histológico, extensión a ganglios linfáticos axilares y gran número de ganglios afectados. Sin

embargo, la buena respuesta a tratamientos dirigidos anti-HER2 (trastuzumab) ha mejorado el pronóstico, por lo que es considerado como factor predictivo de buena respuesta al tratamiento adyuvante [5, 8].

- Ki-67: esta proteína nuclear está asociada con la proliferación celular tumoral y la agresividad celular y una respuesta favorable al tratamiento quimioterápico, aunque aún no ha sido incluido en los sistemas de estadificación [5, 8].
- Grado histológico: se determina mediante la evaluación de características morfológicas (formación de túbulos, recuento mitótico, y variabilidad en el tamaño y forma de los núcleos celulares). A mayor grado histológico, mejor pronóstico [9].

El perfil inmunohistoquímico pone en evidencia que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, compuesta por al menos cinco subtipos moleculares bien diferenciados, que presentan tanto implicaciones pronósticas como terapéuticas [10]:

- Luminal A: Carcinoma de mama RE+/HER2- con Ki67 \leq 14%
- Luminal B (HER2-): Carcinoma de mama RE+/HER2- con Ki 67 $>$ 14%
- Luminal B (HER 2+): Carcinoma de mama RE+/HER2+ con Ki67 $>$ 14%
- HER 2+ puro o no luminal: Carcinoma de mama HER2+, que no expresa RE ni RP, independientemente del valor del Ki67.
- Triple negativo o Basal-like: Carcinoma de mama RE-, RP-, HER2-, independientemente del Ki67.

Entre los diferentes subtipos moleculares centraremos este estudio en la enfermedad HER2 positiva, englobada dentro de los subgrupos Luminal B HER2+ y HER2+ puro o no luminal. El cáncer de mama HER2 + ha pasado en una década de ser uno de los más temidos a uno con más posibilidades de tratamiento. Esto es gracias a que a finales de la década de los 80 se reconoció al receptor HER2 como una diana molecular presente en aproximadamente 1 de cada 5 cánceres de mama que sería susceptible a tratamientos específicos [7,8]. El progresivo empleo de estos agentes, primero en los estadios metastásicos, pero ya después como tratamiento adyuvante, y el desarrollo del

trastuzumab, han mejorado drásticamente la historia natural del cáncer de mama HER2 positivo [11, 12].

HER2 (también conocido como c-erb o neu o Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano) es un marcador oncogénico determinante de crecimiento, supervivencia, invasión y capacidad metastásica. Está presente tanto en células normales como en la mayoría de las células tumorales, pero en un 15-20% de los tumores de mama se encuentra en concentraciones elevadas y esto confiere al tumor mayor agresividad. Ocurre por la amplificación de la región genómica que contiene el gen HER2 situado en el cromosoma 17q12 provocando una sobreexpresión de la proteína HER2 que se encuentra excesivamente aumentada en las membranas de las células cancerosas, lo que resulta en una división incontrolada de células mamarias [7]. Los tumores con esta sobreexpresión son los que, con mucha frecuencia, serían sensibles al tratamientos específicos anti-HER2 [13]. En la **Figura 1** se muestra las vías normales de actuación del receptor HER2 en las células.

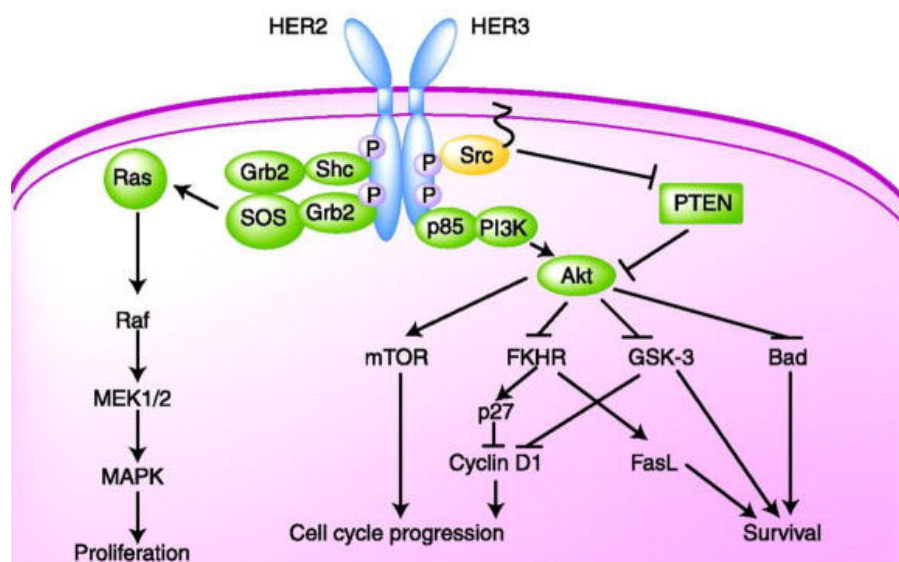


Figura 1. Vías de actuación del HER2. Se considera miembro de la familia de los Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) es decir, familia de los receptores transmembrana de las tirosinas kinasas, pero a diferencia de la mayoría, no necesita ligando para ser funcionante. La HER2 kinasa se activa principalmente por la dimerización con otros miembros de la familia HER, siendo el HER3 el principal co-activador, aunque cuando el HER2 esta presente en exceso puede activarse con otras moléculas HER2. Tras la dimerización, se da la activación de las

kinasas de lo que resultan múltiples efectos. Esos efectos incluyen: la activación de rutas de proliferación y supervivencia, mediante la vía PI3K/Akt/mTOR y la del mitogen-activated protein kinase (MAPK) [13].

La amplificación del HER2 puede ser analizada de varias formas [14]:

- Análisis de inmunohistoquímica (IHQ): indica si hay demasiada proteína HER2 en las células de cáncer. Los resultados del análisis de IHQ pueden ser: 0 (negativo), 1+ (también negativo), 2+ (dudoso) o 3+ (positivo; sobreexpresión de la proteína HER2).
- Análisis por hibridación fluorescente in situ (FISH): indica si hay demasiadas copias del gen HER2 en las células de cáncer. Los resultados del análisis por FISH pueden ser positivos (amplificación del gen HER2) o negativos (sin amplificación del gen HER2).
- Análisis de HER2 mediante hibridación cromogénica in situ con tecnología de sonda por sustracción (CISH SPoT- Light): indica si hay demasiadas copias del gen HER2 en las células de cáncer. Los resultados del análisis SPoT-Light pueden ser positivos (amplificación del gen HER2) o negativos (sin amplificación del gen HER2).
- Análisis de HER2 mediante hibridación in situ (ISH) dual: indica si hay demasiadas copias del gen HER2 en las células de cáncer. Los resultados del análisis de HER2 mediante hibridación in situ (ISH) dual pueden ser positivos (amplificación del gen HER2) o negativos (sin amplificación del gen HER2).

La Sociedad Americana de Clínica Oncológica (ASCO) y el Colegio de Patólogos Americanos (CAP) han publicado la guía para la evaluación del HER2, considerada actualmente como el estándar de actuación. Viene detallada a continuación en la **Figura 2** [15].

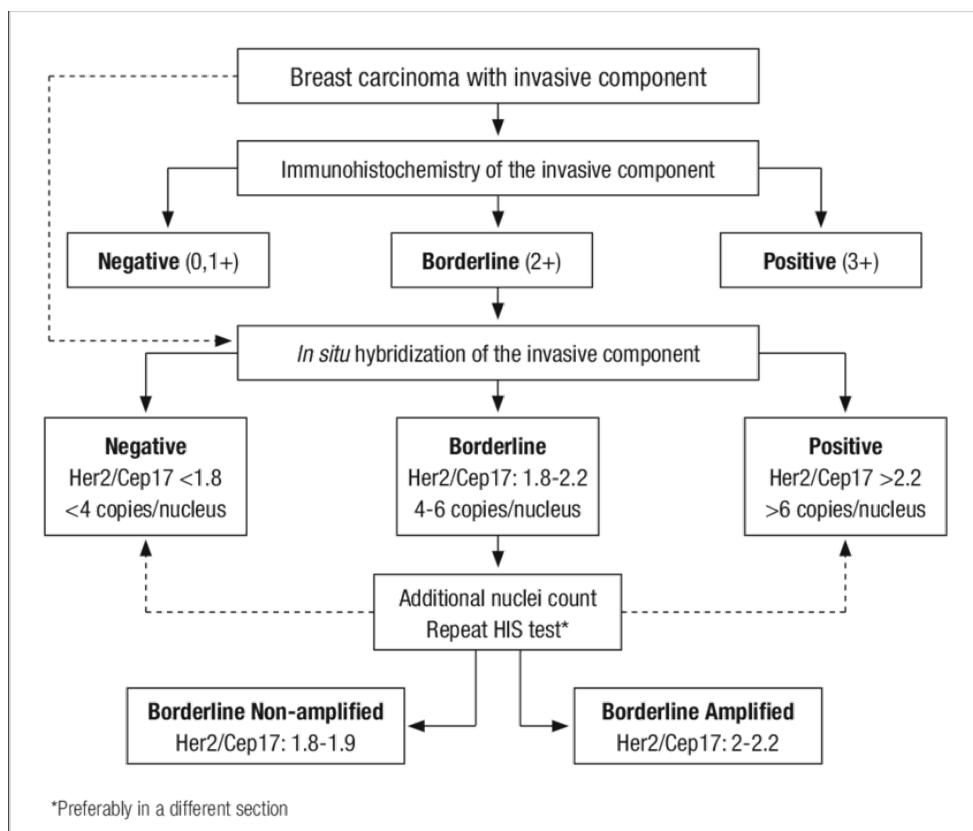


Figura 2. Guías para la evaluación según la ASCO y la CAP [15].

- Si el resultado de la IHC es 0 o 1+, el cáncer se considera HER2-negativo. Estos cánceres no responden a tratamiento con medicamentos que tienen a HER2 como diana.
- Si el resultado de la IHC es 3+, el cáncer es HER2-positivo. Por lo general, estos cánceres se tratan con medicamentos que tienen a la proteína HER2 como diana.
- Si el resultado de la IHC es 2+, el estado de HER2 del tumor no está claro, y se le llama “ambiguo”. Esto significa que es necesario hacer una prueba del estado de HER2 con hibridación in situ con fluorescencia (FISH) para esclarecer el resultado.

El tratamiento del carcinoma de mama es multidisciplinar. Incluye cirugía, radioterapia y tratamientos adyuvantes complementarios (quimioterapia y/o hormonoterapia). En caso del carcinoma de mama HER2 positivo, el uso de terapia dirigida anti-HER2, entre la que destaca el trastuzumab (Tz), se considera actualmente el pilar fundamental del tratamiento sistémico [16].

En un primer momento la terapia sistémica fue aprobada para los tumores HER2 positivos en el contexto de enfermedad metastásica. Tras ello comenzaron los ensayos

para evaluar su empleo en el contexto adyuvante. De forma general ha quedado demostrado que la adición de trastuzumab a la quimioterapia produce una mejora significativa en la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) (36-58%) y la Supervivencia Global (SG) (24-59%) [17]. Actualmente el trastuzumab adyuvante durante un año se considera el tratamiento estándar para los pacientes en estadios iniciales de carcinoma de mama HER2 positivo. Todavía no hay respuestas concluyentes en cuanto a si esta terapia es más eficaz dada simultáneamente o tras la quimioterapia, ni cuál es el estadio mínimo para que el tratamiento sistémico sea eficaz [18].

Posteriormente, el trastuzumab (Tz) administrado junto con antraciclina y taxanos, supuso una revolución en el panorama neoadyuvante. Incrementó de forma muy significativa la Respuesta Patológica Completa (RPC) hasta niveles nunca alcanzados (>60%), con impacto en la supervivencia y sin aumentar la toxicidad [19]. Más adelante, dos ensayos clínicos analizaron la adición de pertuzumab (Pz) al tratamiento neoadyuvante previamente descrito (Estudios Tryphaena [20] y NeoSphere [21]). La adición en ambos casos se asoció a tasas de RPC en mama y axila mayores al 60%, suponiendo una mejoría respecto al trastuzumab solo, sin aumentar de forma significativa la toxicidad, incluyendo el riesgo de eventos cardiovasculares [20, 21]. Estos datos, junto con su eficacia en términos de Supervivencia Global (SG) en el contexto metastásico, llevaron a la aprobación acelerada de esta combinación en el tratamiento neoadyuvante incluso en tumores operables de inicio. Posteriormente, en el metaanálisis de Cortazar se objetivó además impacto en SLE y SG en aquellas pacientes que alcanzaban RPC [22]. Así pues, se debe considerar el bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab junto con quimioterapia (regímenes basados en antraciclina más taxanos o bien sin antraciclina), para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 que cumplen los criterios de tratamiento neoadyuvante (actualmente, tumores ≥ 2 cm y/o con afectación ganglionar) [18].

Los beneficios de la neoadyuvancia son múltiples. Además de constituir un test de quimiosensibilidad in vivo, permite evaluar las respuestas completas patológicas, que se correlacionan con supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Por otro lado, trata de forma precoz de posibles focos micrometastásicos e incrementa el número de cirugías conservadoras tanto en mama como en axila [23].

Las últimas recomendaciones en cuanto al tratamiento de la enfermedad HER2 positiva proponen la cirugía bien conservadora o radical en la mama, con biopsia del ganglio centinela o linfadenectomía en estadios iniciales, operables. Actualmente puede considerarse tratamiento neoadyuvante previamente a la cirugía en tumores mayores de 2 cm o con afectación ganglionar. Posteriormente, se valorará la quimioterapia adyuvante, si los factores de riesgo lo aconsejan, y radioterapia adyuvante, siempre que se haga cirugía conservadora o las características del tumor así lo aconsejen. Se añade hormonoterapia adyuvante durante 5 o 10 años si el tumor presenta receptores hormonales positivos en cuyo caso el tratamiento variará en función del estado hormonal de la paciente: tamoxifeno en las premenopáusicas e inhibidores de la aromatasa en las post [24].

En cuanto al régimen adyuvante, según las recomendaciones de la Comisión de la Mama del Grupo de Oncología Ginecológica de la Sociedad Alemana Contra el Cáncer (AGO), los tumores en estadio clínico T1 N0 positivo, confirmados después de la cirugía como pT1 pN0, deben recibir una terapia adyuvante disminuida con 12 dosis semanales de paclitaxel más trastuzumab (Tz) durante 1 año [25]. En caso de estadio patológico mayor (tanto T como N), el tratamiento adyuvante será de término completo basado en Tz [26, 27] o en pertuzumab (Pz) asociado a Tz [28, 29]. Si los receptores hormonales (HR) son positivos, se podría valorar la terapia con neratinib después de una terapia adyuvante de Tz sin Pz [30]. En todos los demás casos, si está indicada la quimioterapia sistémica (tanto tumores en estadios iniciales mayores de 2 cm, con afectación ganglionar como tumores localmente avanzados, no operables de entrada), el tratamiento inicial será neoadyuvante basado en Pz más Tz durante 6 a 8 ciclos tras el cual se realizará la cirugía [31, 32]. En caso de respuesta patológica completa (RPC), definida como ypT0/ is e ypN0, la recomendación es continuar con el tratamiento dual hasta completar 1 año. Solo en los casos en los que ganglios linfáticos negativos antes y después de la terapia sistémica neoadyuvante y haya RPC la monoterapia con Tz podría ser suficiente [33]. Aquellos con enfermedad invasiva residual en la mama o los ganglios linfáticos después de una terapia sistémica neoadyuvante óptima que incluye un taxano y al menos Tz durante 9 semanas deben recibir 14 ciclos de trastuzumab emtansina (T-DM1) como tratamiento adyuvante [34].

En estadios avanzados, cuando el tumor se ha extendido fuera de la mama, la curación ya no se considera posible y el objetivo del tratamiento es la cronificación de la enfermedad y la paliación de los síntomas mediante quimioterapia, hormonoterapia y/o terapias dirigidas [24]. La primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada en estos tumores incluye una quimioterapia con taxanos combinada con bloque dual anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab. Si los pacientes son HR positivos, se puede considerar un cambio a tratamiento endocrino y bloqueo dual como terapia de mantenimiento después de una quimioterapia de inducción exitosa, aunque esta estrategia no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados. TDM 1 está indicado en la segunda línea de tratamiento. Para terceras líneas de tratamiento o superiores, no se definen regímenes estándar. Por lo tanto, se debe alentar a los pacientes a participar en ensayos clínicos que investiguen nuevos fármacos experimentales anti-HER2 [35]. Otras opciones serían capecitabina más lapatinib [36, 37], quimioterapia más Tz [38], Tz más Pz [39] o lapatinib más Tz [40, 41]...

En los próximos años veremos importantes cambios en nuestras estrategias para tratar el carcinoma de mama HER2 positivo.

2. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Identificar la evolución del modelo de tratamiento del carcinoma de mama HER2 positivo en los casos diagnosticados en la Unidad Funcional de Mama (UFM) del Hospital Universitario de Basurto (HUB) entre el 1 de enero del 2011 y 31 de diciembre del 2019.

Objetivos Secundarios:

1. Definir los subgrupos con factores pronósticos beneficiosos según edad, estatus hormonal (premenopausia/ postmenopausia), índice de proliferación Ki67 y expresión de receptores hormonales (Luminal B HER2+/ HER2 puro).
2. Definir la secuencia idónea en el tratamiento del carcinoma de mama HER2 positivo e identificar que pacientes se pueden beneficiar del tratamiento quimioterápico neoadyuvante, en términos de remisión patológica o conservación mamaria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS**3.1 TIPO DE DISEÑO**

Estudio Descriptivo, observacional, retrospectivo.

Lugar de estudio:

Unidad Funcional de mama. Hospital Universitario de Basurto, Bilbao. España.

Periodo de Estudio:

Desde el 1 enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2019.

Población a estudio:

264 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama con subtipo molecular HER2 positivo (de entre las cuales 190 casos son Luminal B HER2 positivo y 74 HER2 puro) entre el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2020 en la Unidad Funcional de Mama (UFM) del Hospital Universitario de Basurto (HUB).

Criterios de Inclusión:

Son objeto de estudio todos los pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico de la muestra anatomopatológica de carcinoma de mama HER2 positivo de la UFM del

HUB entre las fechas previamente indicadas independientemente de su estadio tumoral y del manejo terapéutico que se haya llevado a cabo.

Criterios de Exclusión:

Se excluirán todos los pacientes:

- Cuyo diagnóstico IHQ de la muestra anatomopatológica no sea de Carcinoma de mama HER2 positivo:
 - Luminales A
 - Luminales B HER2 negativos
 - Triples negativos
- De los que no conste el diagnóstico IHQ.
- De los que se desconozcan las medidas terapéuticas llevadas a cabo.
- Así mismo, tras la revisión de la Memoria inicial de este estudio por parte del CEIC, 5 pacientes han quedado excluidas por encontrarse actualmente en ensayos clínicos.

Fuente de Información:

- Registro de pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico de la muestra anatomopatológica de carcinoma de mama HER2 positivo facilitado por el Dr. Julio Moreno de la Unidad Funcional de Mama del H.U. de Basurto en el periodo comprendido entre 2011 y 2020.
- Revisión de Historias Clínicas de dichos pacientes.
- Revisión de informes anatomopatológicos de las biopsias tumorales para informar el subtipo molecular, histológico y Ki67.
- Revisión del tratamiento llevado a cabo (tanto del procedimiento quirúrgico, como del tratamiento adyuvante y neoadyuvante) así como la secuencia en la que se ha realizado.
- Revisión del informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica y de la Respuesta Patológica según el Sistema de Miller y Payne.
- Revisión de la Respuesta Patológica Completa (RPC) Mamaria y Axilar.

Recogida de información:

Previa aprobación del estudio por el CEIC (*ver Anexo I*), se comenzó la obtención las diferentes variables que se exponen posteriormente (*ver 3.2 Variables*) de todos aquellos pacientes descritos en el siguiente apartado (*ver 3.1 Población a estudio*) partiendo para ello del diagnóstico inmunohistoquímico (IHQ) de la pieza anatomopatológica de carcinoma de mama HER2 positivo (tanto HER2 puro, como Luminal B HER2 positivo).

Todos los datos fueron introducidos en una base de datos que se empleará posteriormente para llevar a cabo un análisis estadístico.

Para una correcta protección de los datos de los pacientes cuyos casos han contribuido en el actual estudio, dicho documento fue protegido con contraseña. Por otro lado, se llevó a cabo un proceso de pseudoanonimización mediante la asignación, en otra tabla protegida, de un código identificativo (Sujeto 1, Sujeto 2, ...) a cada número de Historia Clínica o CIC que se empleó.

3.2 VARIABLES

- Año en el que se realizó el diagnóstico
- Edad
- Menopausia (SI/ NO)
- Anatomía Patológica (CDI/ CLI)
- Subtipo molecular (HER2 puro/ Luminal B HER2 positivo)
- Ki67 (<30%, entre $\geq 30\%$ y <70%, $\geq 70\%$)
- Estadío tumoral de acuerdo a la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).
 - T pre y post tratamiento:
 - T1: tamaño menor o igual a 2 cm
 - T2: entre 2 y 5 cm
 - T3: mayor a 5 cm
 - T4: carcinomas localmente avanzados.

- N pre y post tratamiento (mediante biopsia percutánea):
 - N0: negativo
 - N1: positivo
- Tratamiento recibido
 - Cuadrantectomía + Biopsia del Ganglio Centinela (CC + BGC)
 - Cuadrantectomía + Linfadenectomía (CC + L)
 - Mastectomía Simple (M.S.)
 - Mastectomía + Biopsia del Ganglio Centinela (M + BGC)
 - Mastectomía + Linfadenectomía (M + L)
 - Tratamiento neoadyuvante
 - Reducción estadio T
 - Reducción estadio N
 - Respuesta Patológica Tumoral según Sistema Miller y Payne (parcial o completa)
 - Respuesta Patológica Ganglionar según Sistema Miller y Payne.
- Quimioterapia posterior (SI/ NO)
- Radioterapia posterior (SI/ NO)

3.3 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una estadística descriptiva, utilizando media y desviación estándar para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas. Se calcularon las frecuencias como porcentajes para las variables cualitativas y como medianas y rangos para las variables cuantitativas. Para las variables cuantitativas se realizó el análisis de normalidad de Kolmogorov Smirnov. La comparación de variables cuantitativas y cualitativas entre los diferentes subtipos moleculares se realizó mediante la T de Student y el test de χ^2 , respectivamente. En los casos en que más del 25% de las casillas presentaron una $n < 5$ se aplicó la prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS versión 25.0 (IBM, Chicago, IL).

Se obtuvieron tablas de frecuencia y tablas cruzadas según el tipo de variables y objetivos del estudio; además, se realizaron gráficos y tablas de los parámetros a interés:

- Número de pacientes por año.
- Pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas.
- Edad media de las muestras.
- Subtipo histológico tumoral (CDI/ CLI).
- Subtipo molecular tumoral (Luminal B HER2 positivo/ HER2 puro).
- Ki67 (<14%, entre $\geq 14\%$ y <30%, entre $\geq 30\%$ y <70%, $\geq 70\%$)
- En caso de tratamiento neoadyuvante:
 - Estadio clínico Tumoral PreQuimioterapia Neoadyuvante.
 - Estadio clínico Ganglionar PreQuimioterapia Neoadyuvante.
- Intervención quirúrgica realizada.
- Evolutivo temporal en la indicación del tratamiento inicial.

4. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2020, en la Unidad Funcional de mama del Hospital Universitario de Basurto, ha habido 273 pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama HER2 +.

De las 273 pacientes, 264 se incluyen en el estudio de comparación de variables. Se excluyen 5 casos por encontrarse actualmente incluidas en Ensayos Clínicos y 4 por ser operados en otros centros y desconocer el protocolo quirúrgico establecido y el tratamiento adyuvante recibido.

Las pacientes se dividen principalmente en cinco grupos, atendiendo al tratamiento recibido. En un 36,36% de los casos se ha realizado quimioterapia neoadyuvante (QTNA) (n=96), siendo este el manejo de entrada más frecuente. El siguiente tratamiento en cuanto a frecuencia ha sido la cirugía conservadora media a cuadrantectomía con biopsia de ganglio centinela (CC+ BGC) que se ha realizado en un 28,03% de los casos (n=74). Tras este se encuentra la mastectomía con

linfadenectomía (M+L) (n= 28, 10,6%), seguido la cuadrantectomía con linfadenectomía (CC+L) (7,95%, n=21) y, por último, la intervención menos frecuente ha sido la mastectomía con biopsia del ganglio centinela (M+BGC) (n= 15, 5,68%). Cabe además añadir que en un 10,22% de los casos el tumor ha sido metastásico al diagnóstico, limitando el tratamiento a técnicas paliativas o a una abstención de este. Finalmente, en 3 casos se decidió abstención terapéutica al diagnóstico, sin evidencia de metástasis, por ser las pacientes de edad muy avanzada, pluripatológicas y con estado general degenerado y, por lo tanto, no ser candidatas a ningún tipo de tratamiento (**Figura 1**).

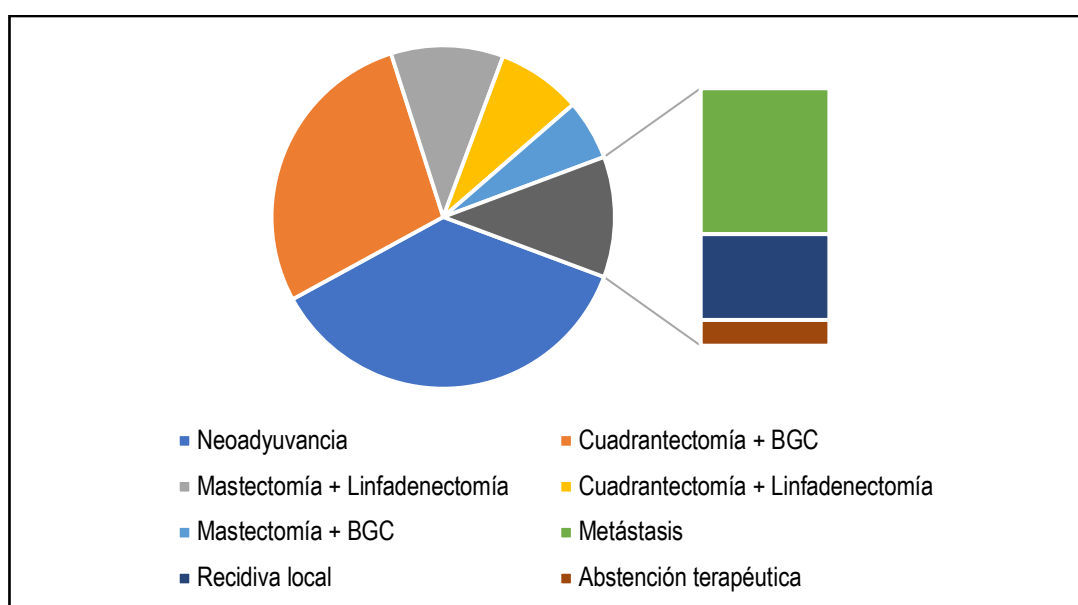


Figura 3. Manejo inicial de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama HER2 + en la HUB entre 2011 y 2020.

Con relación al estatus hormonal, predominan las mujeres premenopáusicas (n= 170) que suponen un 64,39% de la población a estudio. Por su lado, las pacientes postmenopáusicas son el 35,61% del total (n= 94). La media de edad de la muestra es de 57,17 años y la mediana de 55, con un rango que se extiende desde los 26 años de la paciente más joven a los 96 de la de mayor edad.

Si se analizan los datos en base al tratamiento inicial ofertado se aprecia como las mujeres sometidas de entrada a tratamiento neoadyuvante son más jóvenes que

aquellas en las que se lleva a cabo un procedimiento quirúrgico inicial. En el primer caso, la edad media de las pacientes es de 50 años. En cuanto a las tratadas de entrada con abordaje quirúrgico, las edades medias son similares independientemente de haber llevado a cabo una cirugía conservadora o radical (en orden decreciente de edad: la media de la cuadrantectomía con linfadenectomía es de 61 años, en la mastectomía con linfadenectomía de 60 años, en la cuadrantectomía con biopsia del ganglio centinela de 58 años y, por último, en el caso de la mastectomía y biopsia del ganglio centinela de 57 años).

La edad media de las pacientes metastásicas es de 67,55 años y la de aquellas en las que se optó por una abstención terapéutica de 90 años.

Con respecto al tipo histológico del tumor, en 252 pacientes (95,45% de la muestra) la BAG diagnosticó un Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI), mientras que en 12 de las biopsias el resultado fue de Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI).

En cuanto al subtipo molecular, el más abundante fue el carcinoma Luminal B HER2+, del que se han registrado 190 casos (71,97% de las pacientes) y 74 han sido HER2+ puros.

El índice de proliferación Ki67, revisado mediante los informes de anatomía patológica de la pieza de biopsia percutánea, tiene una media de en 43%. 54 pacientes presentaban un Ki67 <30%. En la mayoría de los casos el Ki67 se situaba entre el 30% y 69% (n=182), mientras que en 29 pacientes la biopsia mostraba un índice de proliferación igual o mayor a 70%.

En cuanto al Estadio T prequirúrgico (tamaño tumoral), examinado mediante los informes de Oncología Médica y los de RMN, el estadio T más representado es el T2, con un 49,24% de los casos (n=130). Los siguientes en frecuencia son el T1 con un 36,74% del total, (n=97) y el T3, con un 10,6% (n=28). Por último, los T4 son los menos frecuentes con un 0,03% de los casos (n=7). En un 0,01% de los casos no se conocía el tamaño de la lesión tumoral (n=2).

La mitad de los T2, así como el 67,86% de los T3 han sido sometidos a terapia neoadyuvante como primera elección, siendo este el tratamiento de elección en estos estadios. 60,82% T1 han sido tratados de forma conservadora mediante CC+BGC. Los T4 no metastásicos se han tratado mediante M+LA.

Teniendo en cuenta toda la muestra en conjunto, los ganglios están libres de enfermedad en un 75,75% de los casos, frente a un 20,45% en los que hay invasión axilar. En el 6,7% restante se desconoce el estado ganglionar al no haberse abordado la axila por linfadenectomía previa (casos de recidiva local).

Todas las características anatómo-clínicas quedan recogidas en las tablas que se adjuntan a continuación en el **Anexo 2** (ver **Tabla**).

4.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL DE LA MAMA (CUADRANTECTOMÍA VS. MASTECTOMÍA)

En el periodo estudiado se han llevado a cabo 95 cuadrantectomías como tratamiento inicial. 68 de las pacientes presentaban tumores T1 (72,63% de la muestra). En el resto de los casos esta técnica se ha reservado para carcinomas en estadio T2 (n=27, 28,42%). En cuanto a la afectación ganglionar en el abordaje conservador de la mama, 64,21% de los casos no había enfermedad en la axilar, que sí se encontraba en el 35,79% de las mujeres. Por otro lado, se han realizado 43 mastectomías durante estos 10 años. La mayor parte de las pacientes presentaban tumores T2 (n=22, 51,16%), 13 tenía un tumor T1 (30,23%), 5 eran T3 (11,63%) y 3 eran T4 (6,98%). En el 62,79% de los casos la afectación ganglionar estaba presente.

El tratamiento conservador ha sido de elección en los T1 y en aquellos casos en los que no había afectación axilar. Las mastectomías se han realizado cuando la enfermedad al diagnóstico se encontraba en estadios más avanzados: T2, T3 y T4 o bien presentaba afectación ganglionar (**Tablas 2 y 3**).

Tabla 2. Distribución del estadio tumoral del carcinoma en el momento del diagnóstico en función del manejo mamario recibido.

	CC		M	
	N	%	N	%
T1	68	71,58	13	30,23
T2	27	28,42	22	51,16
T3	0	0	5	11,63
T4	0	0	3	6,98

Tabla 3. Distribución de la afectación axilar en el momento del diagnóstico en función del manejo mamario recibido.

	CC		M	
	N	%	N	%
N+	34	35,79	27	62,79
N-	61	64,21	16	37,21

Las pacientes premenopáusicas se han beneficiado en un 58,82% de la cirugía conservadora y lo mismo ha sucedido en el 72,11% de las mujeres menopáusicas. Se analiza la relación entre la conservación mamario o el tratamiento radical en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas. El valor de la Chi Cuadrado (2,11 con una P-valor =0,146) sugiere que no existe asociación estadísticamente significativa entre el estado hormonal de las mujeres y su implicación en la conservación de la mama (**Tabla 4**).

Así mismo, se estudia si existe relación con las edades de las pacientes que han recibido cada tipo de tratamiento mediante la T student. La p obtenida es de 0,62 por

lo que tampoco existe asociación estadísticamente significativa entre estas variables (**Tabla 4**).

Tabla 4. Distribución del estado hormonal de las pacientes y su edad media en función del manejo mamario recibido.

	CC		M	
	N	%	N	%
Premenopáusicas	20	58,82	14	41,18
Postmenopáusicas	75	72,11	29	27,89
Edad Media (±DE)	59,68 (±12,1)		58,49 (±15,09)	

Tras analizar el tratamiento inicial de la mama en ambos grupos de subtipos moleculares mediante el test Chi cuadrado encontramos un resultado de 11,27 con p-valor= 0.000787 (<0.05), por lo que podemos afirmar que la asociación es estadísticamente significativa. El grupo de subtipo molecular Luminal B HER2 + está ligado a una mayor tasa de conservación mamaria que los casos que presentan un carcinoma HER2 + puro (**Tabla 5**).

Tabla 5. Distribución del subtipo molecular de carcinoma HER2+ en función del manejo mamario recibido.

	CC		M	
	N	%	N	%
HER2 + puro	18	47,36	20	52,64
Luminal B HER2 +	77	77	23	23

La media del Ki67 es similar en el caso de las mastectomías y las cuadrantectomías, siendo de 40,12% en el primer caso y de 41,67% en el segundo. El 71,11% de los casos que presentaban Ki bajo (<30%) se han beneficiado de cirugía conservadora, así como el 67,74% de las que presentaban Ki67 alto ($\geq 30\%$) (**Tabla 6**).

Al relacionar el Ki67 medio con la conservación mamaria mediante la T de student, el p-valor obtenido es de 0,68, por lo la asociación no es estadísticamente significativa. Sin embargo, al analizarlo de forma agrupada en función de si el tumor presentaba una sobreexpresión de este índice de proliferación elevada ($\geq 30\%$) o baja (<30%), el análisis de la Chi Cuadrado ha sido significativamente estadístico (4,0935, p=0.043) por lo que podemos afirmar que un índice de proliferación <30% se asocia a unas mayores tasas de cirugía conservadora de mama.

Tabla 6. Distribución del índice de proliferación tumoral Ki67 en función del manejo mamario recibido.

	CC		M	
	N	%	N	%
Ki67 <30%	32	71,11	13	28,89
Ki67 $\geq 30\%$	63	67,74	30	32,26
Ki67 medio (\pmDE)	41,67% (\pm 20,84)		40,12% (\pm 19,74)	

4.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL AXILAR (BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA VS. LINFADENECTOMÍA)

Durante el periodo de tiempo analizado se han practicado a cabo 89 biopsias de ganglio centinela (BGC). Este procedimiento se ha realizado mayoritariamente en tumores T1, estadio que presentaban 69 pacientes (77,53%). En el resto de los casos, los tumores se hallaban en estadio T2 (n=19) y en un caso se trataba de un T3. En el abordaje

conservador de la axila, 84,27% de los casos no había afectación ganglionar que sí se encontraba en el 25,73% de las mujeres. Por otro lado, se han realizado 43 linfadenectomías. En estas, la afectación ganglionar estaba presente en el 87,76% de los casos. Ha sido el tratamiento más realizado en casos T2, T3 y T4. La mayor parte de las pacientes presentaban tumores T2 (n=30, 61,23%), 12 tenía un tumor T1 (24,49%), 4 eran T3 y 3 eran T4 (**Tablas 7 y 8**).

Tabla 7. Distribución del estadio tumoral del carcinoma en el momento del diagnóstico en función del manejo axilar recibido.

	BGC		LINFADENECTOMÍA	
	N	%	N	%
T1	69	77,53	12	24,49
T2	19	21,35	30	61,23
T3	1	1,12	4	8,16
T4	0	0	3	6,12

Tabla 8. Distribución de la afectación axilar en el momento del diagnóstico en función del manejo axilar recibido.

	BGC		LINFADENECTOMÍA	
	N	%	N	%
N+	13	15,73	45	87,76
N-	76	84,27	4	12,24

Las edades medias de las mujeres en las que se ha realizado biopsia del ganglio centinela y linfadenectomía son similares, 59,78 años en el caso de tratamiento conservador y 60,28 en el abordaje radical. En las BGC, el 24,72% de las mujeres eran

premenopáusicas y 75,28% postmenopáusicas. Entre las linfadenectomías, 24,49% de las mujeres eran pre y 75,51% postmenopáusicas (**Tabla 9**).

Al relacionar la conservación axilar con estatus hormonal mediante la Chi Cuadrado obtenemos una $p=0,97$ por lo que rechazamos que este último condicione el tratamiento que se recibe en la axila. Así mismo, cuando se analiza si existe relación entre las edades de las pacientes y el tipo de tratamiento, la p obtenida a través de la T student es de 0,52, por lo que tampoco existe asociación estadísticamente significativa.

Tabla 9. Distribución del estado hormonal de las pacientes y su edad media en función del manejo axilar recibido.

	BGC		LINFADENECTOMÍA	
	N	%	N	%
Premenopáusicas	22	24,72	12	24,49
Postmenopáusicas	67	75,28	37	75,51
Edad Media (±DE)	59,78 (±12,36)		60,28 (±14,32)	

En el caso de los tumores HER2+ puros, 16 de las pacientes se han tratado mediante BGC (42,11%) y 22 han sido sometidas a tratamiento radical (57,89%). En el caso de los Luminales B HER2 +, el 73% de las pacientes se han beneficiado del tratamiento conservador de la axila mientras que en un 27% se ha recurrido a la linfadenectomía (**Tabla 10**).

La Chi cuadrado para el estudio de asociación entre estas variables tiene un valor de 11,4775 y una $p=0,000704$, por lo que podemos afirmar que la asociación es estadísticamente significativa. El grupo de subtipo molecular Luminal B HER2+ está ligado a una mayor tasa de conservación axilar que los casos que presentan un carcinoma HER2+ puro.

Tabla 10. Distribución del subtipo molecular de carcinoma HER2+ en función del manejo axilar recibido.

	BGC		LINFADENECTOMÍA	
	N	%	N	%
HER2 + puro	16	42,11	22	57,89
Luminal B HER2 +	73	73	27	27

Las medias del Ki67 en el caso de las linfadenectomías es superior al de las BGC, siendo de 46,31% en el primer caso y de 38,37% en el segundo. El 77,78% de los casos que presentaban Ki bajo (<30%) se han beneficiado del tratamiento axilar conservador mientras que este ha sido el caso del 58,06% de las que presentaba Ki67 alto ($\geq 30\%$) (**Tabla 11**).

A la hora de analizar los datos de los tratamientos axilares llevados a cabo en función del Ki67 promedio, obtenemos una $p=0,029$ mediante la T de student, por lo cual esta asociación es estadísticamente significativa. En el análisis por subgrupos, atendiendo a si el índice de proliferación era bajo o alto, encontramos un valor de Chi cuadrado de 5,1464 con una $p=0,0232$ y por lo tanto estadísticamente significativa. Podemos asumir que un índice de proliferación Ki67 bajo se relaciona con una mayor tasa de tratamiento conservador axilar.

Tabla 11. Distribución del índice de proliferación tumoral Ki67 en función del manejo axilar recibido.

	BGC		LINFADENECTOMÍA	
	N	%	N	%
Ki67 <30%	35	77,78	10	22,22
Ki67 $\geq 30\%$	54	58,06	39	41,94
Ki67 medio (\pmDE)	38,37 ($\pm 20,6$)		46,31 ($\pm 19,32$)	

4.3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS CASOS QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

En el periodo de tiempo a estudio se han realizado un total de 96 terapias neoadyuvantes. Ha constituido el tratamiento de elección en pacientes con carcinomas mamarios en estadios T2 y T3. Así mismo, más de la mitad de los pacientes con afectación ganglionar han sido tratados con neoadyuvancia.

Dentro de estas 11,46% han sido T1, 67,71% T2, 19,79% T3 Y un único T4 como se observa en la **Figura 4**. En cuanto a la afectación axilar, 77,01% presentaban ganglios negativos al diagnóstico que sí estaba presente en el 22,99% (**Figura 5**).

Figura 4. Distribución del estadio tumoral al diagnóstico en las pacientes con tratamiento neoadyuvante.

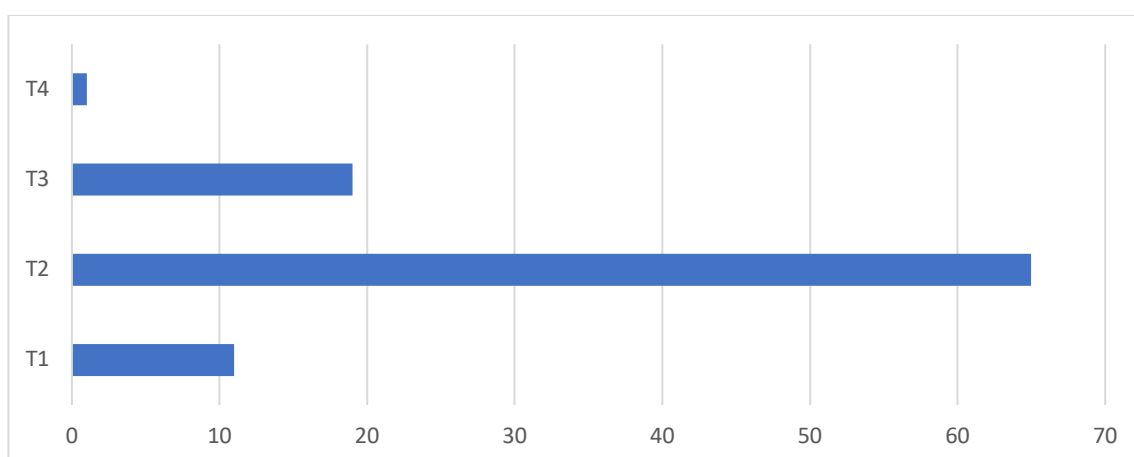
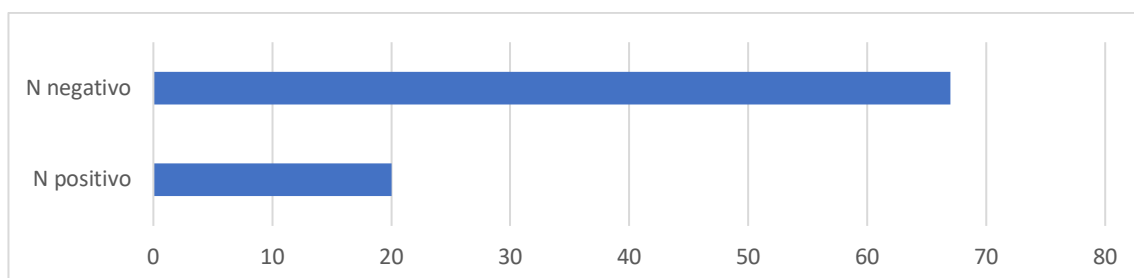
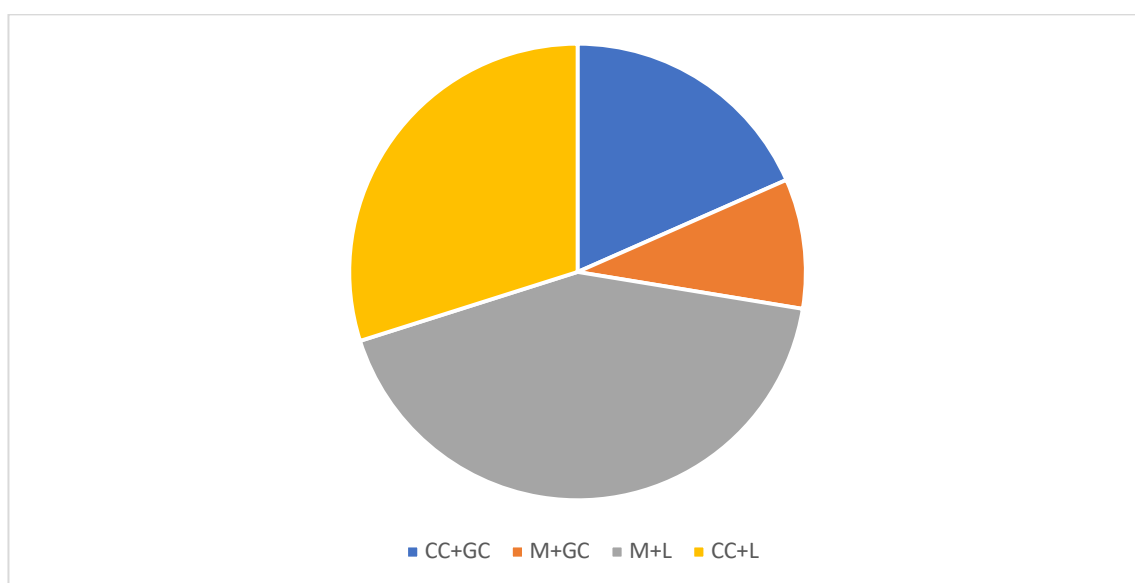


Figura 5. Distribución de la afectación al diagnóstico en las pacientes con tratamiento neoadyuvante.



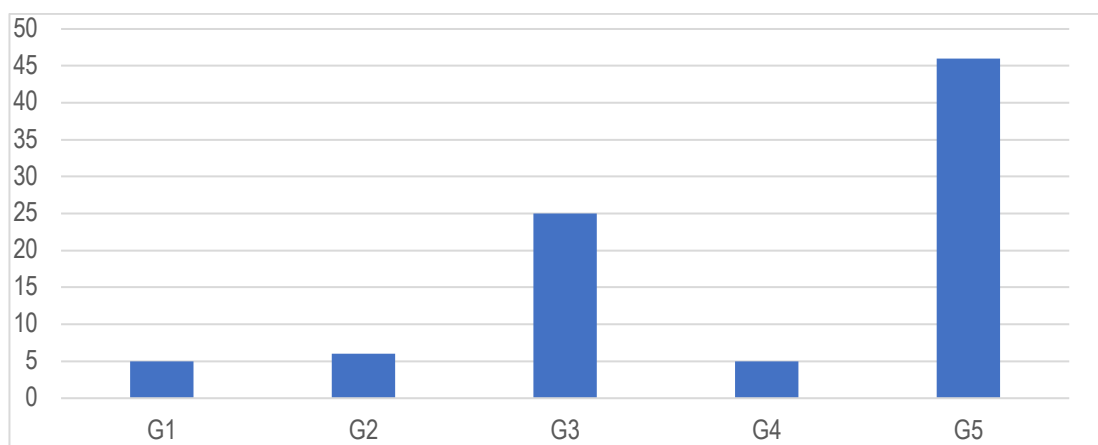
Tras la QTNA se han llevado a cabo 45 mastectomías postneoadyuvancia de las cuales 37 se han acompañado de linfadenectomía axilar y en 8 casos se ha realizado la biopsia selectiva de ganglio centinela pre o postQTNA. Un total de 42 pacientes se han beneficiado de cirugía conservadora de mama. Entre éstas, 26 han sido complementadas con linfadenectomía y 16 con biopsia de ganglio centinela. Las 9 pacientes restantes están pendientes de completar tratamiento quirúrgico (**Figura 6**).

Figura 6. Distribución de la muestra en función del tratamiento postneoadyuvancia.



De los 87 casos de neoadyuvancia que han finalizado el tratamiento QTNA y han sido posteriormente intervenidos quirúrgicamente, los informes de anatomía patológica han informado de regresión del estadio T en 82 de las pacientes, un 94,25% del total de las evaluadas. Dentro de estas, 46 mujeres han presentado una respuesta patológica completa en la mama (52,87%), 4 no han sufrido modificación del estadio y tan solo se ha documentado progresión de la enfermedad en una de ellas (**Figura 7**).

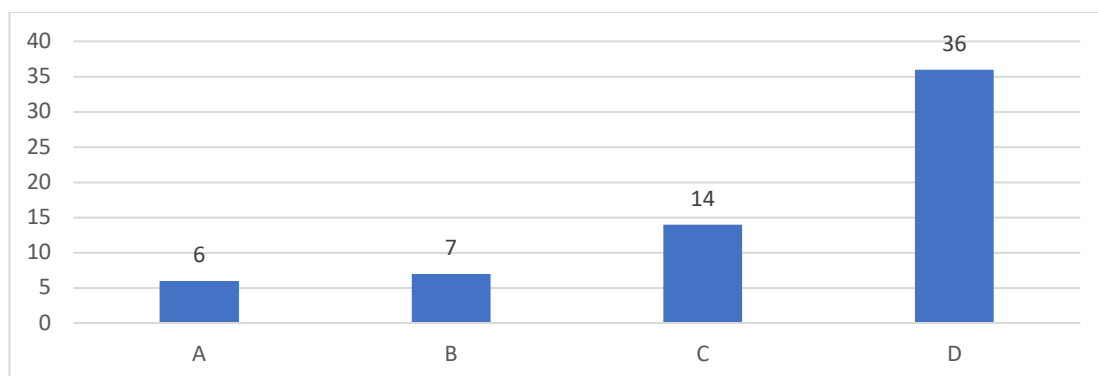
Figura 7. Respuesta Patológica Tumoral (Clasificación Miller & Payne) en la muestra.



Para evaluar la Respuesta Patológica Ganglionar, se han revisado los informes de las linfadenectomías por parte del Servicio de Anatomía Patológica. En 24 pacientes no ha sido necesario realizar esta intervención por presentar una Biopsia Ganglio Centinela (BGC) negativa o que informaba de micrometástasis prequimioterapia neoadyuvante, o una BGC postneoadyuvancia negativa.

De las 63 pacientes restantes, 36 (57,14%) presentaban una respuesta ganglionar tipo D (Ganglios linfáticos negativos con cambios postquimioterapia). 14 pacientes mostraban un estadio C (respuesta parcial), 7 estadio B (sin cambios atribuibles a QTNA) y 6 estadio A (ganglios previamente negativos que no sufren modificaciones) (**Figura 8**).

Figura 8. Respuesta Patológica Ganglionar (Clasificación Miller & Payne) en la muestra.



Se comparan a continuación la Respuesta Patológica Tumoral (RPT) y la Respuesta Patológica Ganglionar (RPG) en función del estado hormonal de las pacientes, su edad media, el subtipo molecular de su carcinoma y el grado de expresión del índice de proliferación Ki67.

Para el análisis estadístico de la RPT se han realizado dos grupos de estudio. Por un lado, las respuestas patológicas G1 y G2, es decir, los que no han sufrido cambios o solo cambios mínimos en la celularidad (G1) y en los tumores donde se ha producido una disminución de la celularidad menor del 30% (G2). Por otro lado, se han agrupado los estadios con reducción de la celularidad entre el 30% y el 90% (G3), mayor del 90% (G4) y Respuesta Patológica Completa (RPC, G5).

En el caso de la RPG, se forman de la misma forma dos grupos en función de si la Respuesta Ganglionar ha sido Completa (RGC, estadio D) o si por otro lado hay ausencia de cambios atribuibles a la QTNA (estadio B) o la presencia de respuesta parcial (estadio C). En este caso no incluimos el estadio A ya que este incluye axilas previamente negativas que permanecen negativas tras la QTNA.

En primer lugar, se estudia si existe relación entre el estado hormonal de la mujer y la RPT al tratamiento neoadyuvante (**Tabla 12**). Al observarse en el análisis de asociación al menos uno de los valores esperados menor a cinco, se analizó la relación entre respuesta patológica tumoral agrupada y el perfil hormonal de las pacientes mediante la Prueba exacta de Fisher. Se obtuvo un valor P de una cola de 0,26, por lo que concluimos que no existe asociación estadísticamente significativa entre la Respuesta Patológica Tumoral y el estadio hormonal, es decir, la pre o posmenopausia.

Se ha estudiado también si se puede asociar con la edad media a través de la T de student obteniendo un p-valor=0,126 por lo que tampoco esta asociación es estadísticamente significativa.

Tabla 12. Respuesta Patológica tumoral (según clasificación Miller y Payne) en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas.

Respuesta Patológica Tumoral (M&P)	PREMENOPÁUSICAS			POSTMENOPÁUSICAS		
	N	%	TOTAL	N	%	TOTAL
G1	2	3,9	5 (9,9%)	3	8,33	6 (16,66%)
G2	3	5,9		3	8,33	
G3	13	25,5	46 (90,1%)	12	33,33	30 (83,33%)
G4	3	5,9		2	5,55	
G5	30	58,8		16	44,44	

En cuanto a la respuesta ganglionar completa, ha sido similar en premenopáusicas y post, con un 63,64% en el primer caso y 62,86% en el segundo (**Tabla 13**). La Chi cuadrado obtenida es de 0,004 con una $p=0,953$ por lo que concluimos que tampoco existe asociación estadísticamente significativa entre el estadio hormonal y la Respuesta Patológica Ganglionar.

De la misma forma que previamente, se ha estudiado también si se puede asociar con la edad a través de la T de student obteniendo un $p\text{-valor}=0,68$ por lo que tampoco es posible establecer una asociación entre la edad media y la conservación axilar.

Tabla 13. Respuesta patológica ganglionar completa (Estadio D clasificación Miller y Payne) en postmenopáusicas y premenopáusicas.

Respuesta ganglionar Tumoral (M&P)	Completa (Estadio D)		Parcial o no respuesta (Estadios C y B)	
	N	%	N	%
Postmenopausia	14	63,64%	8	36,36
Premenopausia	22	62,86%	13	37,14

De las 87 pacientes, 11 presentan un Ki67 bajo (<30%) y 76 un Ki67 alto (\geq 30%). Cotejando las cifras del Ki67 con la RPT (**Tabla 14**), entre los que expresan de forma elevada el índice Ki67, 86,49% de los casos presentan regresión tumoral >30% y la RPC se da en el 52,7%. De los que lo expresan el índice de forma baja, 92,31% presentan alto grado de regresión tumoral y el 53,85% no presenta enfermedad residual. Al analizar estos datos mediante la Chi cuadrado obtenemos una $p=0,48$ por lo que no es estadísticamente significativo.

Si evaluamos la RPT en función de la media del Ki67, vemos como menores grados en la regresión (G1 y G2) se asocian con una media del 51,09% en comparación con grados mayores en la regresión cura media del índice de proliferación es del 46,22%. El p-valor obtenido una vez estudiada esta asociación estadística mediante la T de student es de 0,465 por lo que no es estadísticamente significativo.

Tabla 14. Distribución del índice de proliferación tumoral Ki67 en función de la respuesta patológica tumoral (Clasificación de M&P). Se analizan tanto por subgrupo individual (indiv.) como por agrupación G1+G2 vs G3+G4+G5 (agrup.)

Respuesta Patológica Tumoral (M&P)	Total (%)	Ki67		
		Bajo (<30%)	Alto (≥30%)	Media
G1	5	0	5	46,4
G2	6	1	5	55
G1+G2	11 (12,64%)	1 (7,69%)	10 (13,51%)	51,09
G3	25	3	22	43,4
G4	5	2	3	39,6
G5	46 (52,87%)	7 (53,85%)	39 (52,7%)	48,48
G3+G4+G5	76 (87,36%)	12 (92,31%)	64 (86,49%)	46,22

La RGC se da en 60% de los Ki67 bajos y en 67,35% de los elevados (**Tabla 15**). Una vez hecho el análisis estadístico comprobamos que estas diferencias no son estadísticamente significativas (Prueba exacta de Fischer, $p=0,11$).

En cuanto a la media del índice de proliferación, apreciamos que es más baja en los casos de RGC. Mediante la T de student obtenemos una $p=0,475$, no estadísticamente significativa.

Tabla 15. Distribución del índice de proliferación tumoral Ki67 en función de la Respuesta Patológica Ganglionar Completa (estadio D M&P) y Respuesta Patológica Parcial (C) + ausencia de respuesta (B).

Respuesta Ganglionar Tumoral (M&P)	Total (%)	Ki67		
		Bajo (<30%)	Alto (\geq 30%)	Media
Completa (Estadio D)	36	3 (60%)	33 (67,35%)	46,26
Parcial (C) + No respuesta (B)	21	5	16	47,9

Por último, comparando los datos de la RPT en función del subtipo molecular del carcinoma mamario apreciamos que la ha habido reducciones tumorales $>30\%$ en el 84,7% de los que eran Luminales B HER2 + y en el 92,6% de los HER2 + puros (**Tabla 16**). El estudio estadístico mediante la Chi cuadrado muestra una $p=0,288$ por lo que estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 16. Respuesta patológica tumoral (según clasificación Miller y Payne) en función del subtipo molecular. Se agrupan los subtipos moleculares HER2 + puro y Luminal B HER2 +.

Respuesta Patológica Tumoral (M&P)	LUMINAL B HER2 +			HER2 + PURO		
	N	%	TOTAL	N	%	TOTAL
G1	3	5,1	9 (15,3%)	2	7,1	2 (7,1%)
G2	6	10,2		0	0	
G3	17	28,8	50 (84,7%)	8	28,6	26 (92,9%)
G4	4	6,8		1	3,6	
G5	29	49,2		17	60,7	

En cuanto a la respuesta ganglionar completa se ha dado en un 58,54% de los carcinomas Luminales B HER2+ y en el 75% de los HER2+ puros (**Tabla 17**). Una vez más, la p obtenida tras el análisis estadístico mediante la Chi cuadrado es $>0,05$, 0,247 en este caso, por lo que esta asociación tampoco es estadísticamente significativa.

Tabla 17. Respuesta patológica ganglionar completa (Estadio D clasificación Miller y Payne) en función del subtipo molecular tumoral.

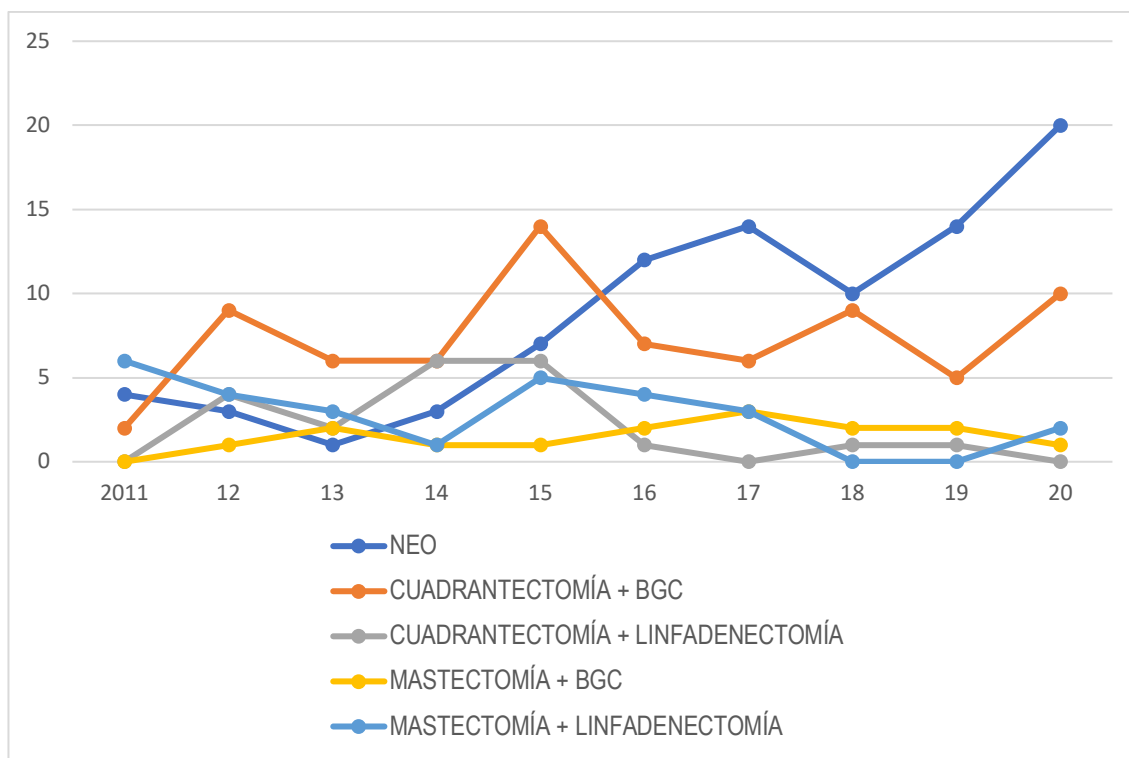
Respuesta Ganglionar Tumoral (M&P)	Completa (Estadio D)		Parcial o no respuesta (Estadios C y B)	
	N	%	N	%
Luminal B HER2 +	24	58,54	17	41,46
HER2 + puro	12	75	4	25

4.4. MANEJO DEL CARCINOMA DE MAMA HER2 + A LO LARGO DEL TIEMPO

Si se analiza cuál es la frecuencia de cada tratamiento o manejo de los carcinomas HER2+ a lo largo de los años se ve que cada uno sigue una tendencia (**Figura 7**).

Vivimos actualmente un drástico cambio en la tendencia al tratamiento inicial de los carcinomas de mama HER2 +. Hace 10 años, los abordajes más practicados eran las cirugías radicales (mastectomía con linfadenectomía). En este momento estas terapias no cesan de ver un declive en sus números a favor de un aumento en los tratamientos quirúrgicos más conservadores (cuadrantectomía con biopsia del ganglio centinela) y sobretodo al desarrollo de la neoadyuvancia. Esta última se ha convertido en un corto periodo de tiempo en la terapia más importante y de elección en esta enfermedad, revolucionando tanto su tratamiento como su pronóstico.

Figura 7. Tendencia del manejo inicial de los tumores HER2 +.



En esta misma línea es reseñable apuntar el alza de los tratamientos conservadores tanto de mama, como se puede observar en la **Figura 8**, como axilar, como se aprecia en la **Figura 9**, con el incremento de la neoadyuvancia. A medida que se desarrolla y aumentan las pacientes tratadas de inicio con QTNA lo hacen también las cuadrantectomías y las biopsias de ganglio centinela. De forma contraria, las mastectomías y las linfadenectomías disminuyen con el paso de los años.

Figura 8. Tendencia del manejo de la mama con el aumento del tratamiento neoadyuvante.

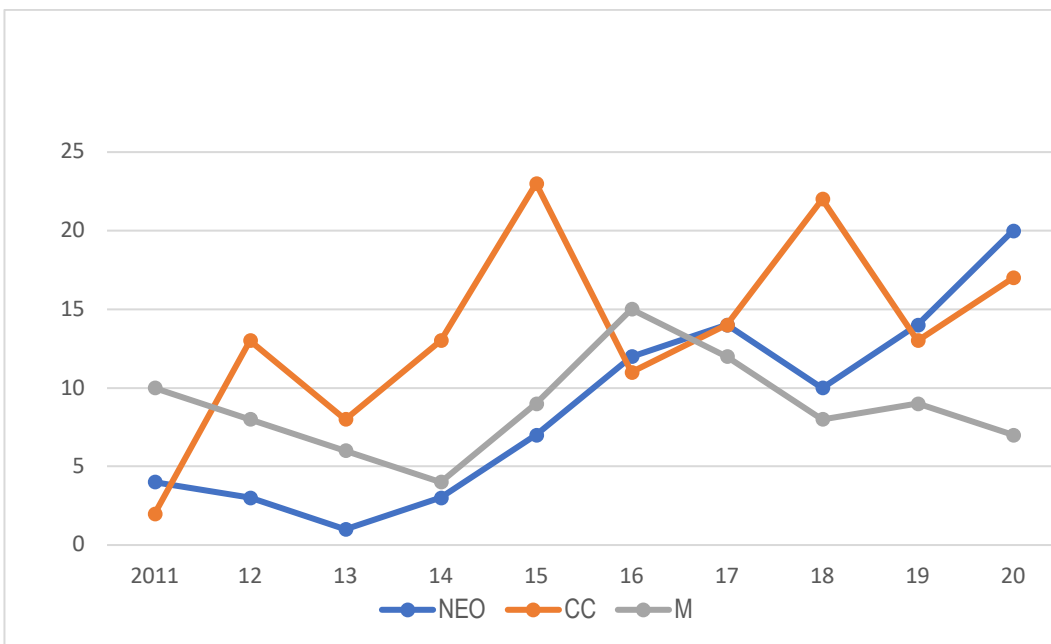
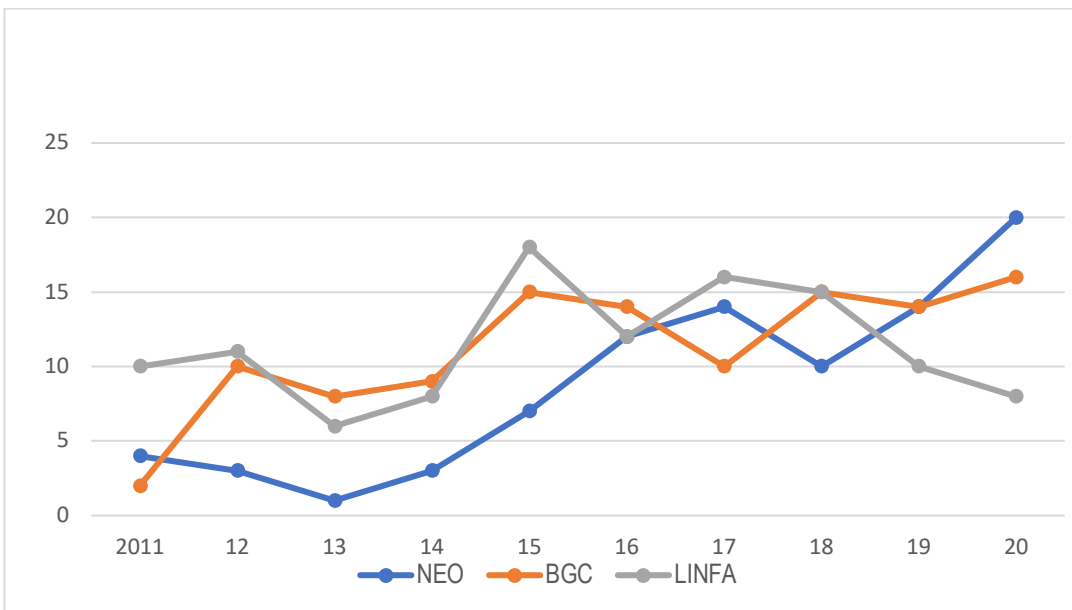


Figura 9. Tendencia del manejo de la axila con el aumento del tratamiento neoadyuvante.



5. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea tanto en cuanto a la patología, como a los tratamientos disponibles. El pronóstico de dicha enfermedad es también muy variable y depende de diversos factores como: el tamaño del tumor primario, el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, el estatus de los receptores hormonales (HR) y el número de ganglios linfáticos axilares afectados. Otros factores pronósticos no patológicos incluyen marcadores de proliferación, invasión de vasos y marcadores de angiogénesis e índice mitótico, además de los marcadores tumorales que incluyen la familia del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) [42].

El oncogén HER2 fue descrito por primera vez en 1984 y produce una sobreexpresión de la oncoproteína, que pasa de los niveles normales de 30.000 receptores por célula hasta niveles de 1 millón de receptores por célula. Se encuentra amplificado (y sobreexpresado a niveles muy altos) en aproximadamente el 20 % de los carcinomas de mama [43].

En la actualidad existe el consenso de que la expresión de HER2 en carcinomas de mama tiene un valor pronóstico adverso por su mayor agresividad, así como una menor eficacia de los tratamientos hormonales. La diferencia entre la respuesta clínica al tamoxifeno y otros tratamientos endocrinos es, en general, muy marcada, llegando a ser menor de la mitad que en las pacientes sin sobreexpresión de HER2 [39]. Todo esto ha hecho que HER2 se desarrolle como diana terapéutica para nuevos tratamientos dirigidos tanto contra la proteína como contra el propio gen HER [43, 44].

Estudios que utilizaban líneas celulares de mama que habían sido modificadas para sobreexpresar HER2 revelaron que la amplificación y sobreexpresión del gen HER2 produce muchas de las características de las células malignas, incluyendo un incremento de la síntesis de ADN, del crecimiento celular, del crecimiento independiente de la fijación, de la tumorigenicidad y del potencial metastásico [43, 45]. Así mismo, está en relación con tumores de grado histológico intermedio o bajo, con mayor número de ganglios involucrados, de más de 2cm, con diagnóstico en estadio

clínico avanzado (principalmente Estadio III), ausencia de receptores hormonales y que tienen aumentada la tasa proliferación y la motilidad celular, las metástasis tanto regionales y a distancia, la angiogénesis y disminuida la apoptosis [46, 47]. De la misma forma, la se asocia a una disminución en la sobrevida libre de enfermedad, que parece ser independiente del estatus ganglionar, tamaño tumoral o estatus de receptores estrogénicos [43].

En nuestra serie estas características coinciden a grandes rasgos con las publicadas en la literatura. De forma general la mayoría de los carcinomas fueron de tipo ductal infiltrante sin otra especificidad (95,83%), había un predominio de las mujeres menopáusicas (71,21%), en su mayoría presentaban tumores T2 (49,24%) con afectación ganglionar en un 16,7% de los casos y alto índice de proliferación (Ki67 \geq 30% en el 79,92% de los casos). En cuanto al subtipo molecular, 27,27% eran carcinomas HER2 puros sin expresión de receptores hormonales. Estos rasgos anatómo-clínicos son más llamativos en el grupo de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Es el único subgrupo de tratamiento en el que hubo un predominio de mujeres premenopáusicas (57,29%), generalmente más jóvenes, con una media de edad de 50 años. Al diagnóstico presentaron tumores más grandes incluidos en los estadios T2 y T3 (67,71% y 19,79% respectivamente) y con afectación ganglionar en el 23%. En un 30,21% de los casos había ausencia de receptores hormonales y 98,96% presentaron un índice de proliferación Ki67 elevado.

La sobreexpresión de HER2 es la responsable de la agresividad y el pobre pronóstico de este subtipo, pero la disponibilidad de inhibidores de la cascada de señalización celular de HER2 ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo de las pacientes, y una mejoría radical en el pronóstico y la tasa de curación de las mismas. La aprobación de trastuzumab (Tz) junto con antraciclinas y taxanos, supuso una revolución en el tratamiento neoadyuvante, pues incrementó de forma muy significativa la Respuesta Patológica Completa (RPC) hasta niveles nunca alcanzados (>60%) [19]. Posteriormente, la adición de pertuzumab (Pz) aumentó la RPC en mama y axila por encima del 60%, suponiendo una mejoría respecto al trastuzumab solo [20, 21]. El bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab junto con quimioterapia (regímenes basados en antraciclina más taxanos o bien sin antraciclina) se considera por ello el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama HER2 que

cumplen los criterios de tratamiento neoadyuvante (actualmente, tumores ≥ 2 cm y/o con afectación ganglionar) [19].

Los resultados de nuestro estudio también parecen conducir en esta dirección. El tratamiento neoadyuvante se realizó mayoritariamente en mujeres con tumores en estadios T2 (67,71%), seguidos en frecuencia por los T3 (19,79%). En los casos de tumores de menor tamaño, T1, se optó por lo general por un abordaje quirúrgico conservador basado en cuadrantectomía con biopsia de ganglio centinela (67,82%). También ha sido la técnica de elección en aquellos pacientes que debutaban con afectación ganglionar, presente en un 22,99% de las tratadas con QTNA. En cuanto a los resultados obtenidos tras el tratamiento, se han obtenido tasas de RCP mamaria, definidas como Grado 5 según la clasificación de la Respuesta Patológica Tumoral de Miller y Payne, en el 52,87% de las pacientes. La RPC axilar, definida como Grado de Regresión Axilar D de Miller y Payne, se ha dado en un 57,14% de los casos. Cabe añadir además que en el 9,5% de las pacientes se partía de axilas negativas que permanecieron así postQNTA (Grado A de Miller y Payne). A estos prometedores datos podemos añadir que, en el 94,25% del total de las evaluadas los informes de Anatomía Patológica informaron de regresión en el estadio T (tanto parcial como completa). Únicamente un 5,57% no sufrieron modificaciones en el tumor y solo se ha documentado un caso con progresión de la enfermedad. De la misma forma, en la axila, las tasas de respuestas se elevan al 88,89% en caso de evaluar tanto la respuesta total como la respuesta parcial (Grados A, C y D de Miller y Payne), no obteniendo ninguna respuesta ganglionar en el 11,11% de las tratadas.

Además de lo previamente expuesto, el exponencial incremento del uso del tratamiento neoadyuvante se acompaña de un claro aumento en los tratamientos quirúrgicos conservadores. Esto ocurre tanto a nivel de la mama (aumento de las cuadrantectomías, **Figura 8**), como de la axila (aumento de las biopsias del ganglio centinela, **Figura 9**). En contraposición, los tratamientos más radicales (mastectomías y linfadenectomías) son cada vez menos empleados y no cesan de ver una disminuir los casos en los que resulta necesario recurrir a ellos.

Según los datos recogidos en nuestra serie, entre 2011 y 2013 el tratamiento de entrada más frecuente fue la CC+BGC (37,17%). A este le seguían las M+L (27,66%) y la

neoadyuvancia quedaba relegada a un tercer puesto. Este procedimiento se realizó en un 17,02% de los carcinomas. En el siguiente trienio, entre 2014 y 2016, la CC+BGC continuó siendo la terapia de elección (35,53%). Hubo un claro incremento en la terapia neoadyuvante (28,95%) a expensas de una disminución de los casos tratados con M+L (13,16%). Desde 2016, la quimioterapia neoadyuvante ha pasado a ser la terapia más frecuente y se realiza actualmente en más de la mitad de las pacientes con enfermedad HER2 + (56,31%). En 2020, se ha llevado a cabo en 20 de las 39 mujeres con este diagnóstico. Los siguientes en frecuencia son la CC+BGC (29,12%) y, posteriormente, la M+BGC (7,77%). La M+L ha pasado al cuarto puesto en frecuencia (4,85%). Todo ello demuestra el claro cambio en el manejo de esta enfermedad que se ha vivido en esta última década gracias a un manejo neoadyuvante que no cesa de evolucionar.

Resulta de especial interés en este momento conocer cuáles son las características anatómo-clínicas de los tumores que favorecen a la RPC tras la QTNA. El cáncer de mama HER2 positivo se ha considerado clásicamente como dos enfermedades distintas basadas en la expresión de receptores hormonales. Sin embargo, los análisis de expresión génica han revelado que la enfermedad HER2+ está compuesta por los cuatro subtipos intrínsecos principales del cáncer de mama. Múltiples estudios tratan de evaluar como afectan estas diferencias en la respuesta a la QTA anti-HER2 en el escenario tanto neoadyuvante como adyuvante. En el entorno neoadyuvante, los tumores HER2 enriquecidos se asocian con una mayor tasa de RPC en comparación con los no HER2 enriquecidos después de tratuzumab más quimioterapia o un doble bloqueo HER2 más quimioterapia. Es de destacar que el bloqueo dual en la enfermedad HER2 + alcanza tasas de RPC del 70-80% y que curiosamente esta asociación es independiente del estado de receptores hormonales y otras variables clínico-patológicas. De hecho, en el ensayo KRISTINE, las tasas de RPC dentro de la enfermedad con HR+ fueron similares a las de la enfermedad HR- (64,9% VS 75%) [48].

El análisis estadístico llevado a cabo durante este estudio revela que la Respuesta Patológica Tumoral (RPT) y la Respuesta Patológica Ganglionar (RPG) no guardan asociación estadísticamente significativa con el perfil hormonal de las pacientes (Prueba exacta de Fischer con $p=0,21$ y Chi cuadrada $p=0,68$, respectivamente), ni

tampoco con la edad media de estas (T de student $p=0,126$ en la RPT y $p=0,68$ en la RPG). Los resultados en el estudio estadístico de las RPT y RPG con el Ki67 agrupado en función de si es alto ($\geq 30\%$) o bajo ($< 30\%$) tampoco resultaron ser estadísticamente significativos (Chi cuadrado con $p=0,48$ en RPT y Prueba exacta de Fischer con $p=0,11$ si se estudiaba la RPG), lo que tampoco sucedió cuando se analizó con la media del índice de proliferación mediante la T de student ($p=0,465$ para la RPT y de $0,475$ para la RGT). Por último, comparando los datos de la RPT y RPG en función del subtipo molecular, obtuvimos una vez más valores no estadísticamente significativos (Chi cuadrado $p=0,288$ en la respuesta tumoral y de $0,247$ en la respuesta axilar) por lo que tampoco ha sido posible asociar la presencia y/o ausencia de receptores hormonales en la respuesta patológica obtenida tras la QTNA.

Sin embargo, se aprecia una mayor tendencia a hacer respuestas patológicas completas en mujeres premenopáusicas y en casos de Ki67 $< 30\%$. En nuestra serie, $90,1\%$ de las mujeres premenopáusicas y $92,31\%$ de las que presentaban un índice de proliferación bajo se asociaban con altos grados de respuesta patológica. Esto se da en el $83,33\%$ de las postmenopáusicas y el $86,49\%$ de las que tienen Ki67 elevado.

Sería interesante además identificar a los pacientes susceptibles de curación recibiendo únicamente bloqueo dual de HER2 sin necesidad QMT. Los resultados ensayos que se están llevando a cabo para el estudio de esta cuestión sugieren que el subtipo HER2 enriquecido es un predictor de sensibilidad anti-HER2 y podría ayudar a establecer un grupo de pacientes con tumor localizado capaz de curarse sin terapia citotóxica, así como un grupo de pacientes con enfermedad metastásica HER2+ tratable únicamente con bloqueo dual [48].

Cabe señalar que un $20-30\%$ de las pacientes con tumores HER2 enriquecidos no logran una respuesta completa después del tratamiento estándar. En un reciente estudio de los investigadores del Clínic-IDIBAPS, los resultados demuestran que las células de los tumores HER2 + que no sufren modificaciones tras el tratamiento con fármacos anti-HER2, cambian su biología y, en una gran parte, dejan de ser HER2 enriquecidos y se convierten en tumores del subtipo Luminal A, haciéndose resistentes a los tratamientos anti-HER2. Esto podría convertirse en una oportunidad para tratar estos tumores con fármacos que suelen ser activos en el fenotipo Luminal A, como la terapia

endocrina o los nuevos fármacos inhibidores de la proteína CDK4/6. Todo esto da pie al diseño de nuevos estudios y al desarrollo de alternativas terapéuticas que son necesarias para que prosiga la evolución de la terapia neoadyuvante [49].

6. CONCLUSIONES

La sobreexpresión de HER2 está presente en aproximadamente 1 de cada 5 tumores de mama. Es la responsable de la agresividad y el pobre pronóstico de este subtipo molecular. La disponibilidad de inhibidores de la cascada de señalización celular de HER2 y su desarrollo dentro del panorama del tratamiento neoadyuvante han supuesto un cambio de paradigma en el manejo de las pacientes, así como una mejoría radical en el pronóstico y la tasa de curación.

Vivimos actualmente un panorama de drástico cambio en cuanto al tratamiento inicial de la enfermedad HER2 +. Como se observa a través de los datos de nuestra población, hace 10 años la tendencia en cuanto al manejo de este subgrupo era casi puramente quirúrgica. Generalmente las pacientes eran sometidas a tratamientos radicales tanto en mama como en axila (mastectomía acompañada de linfadenectomía). Este enfoque terapéutico fue el de elección entre 2011 y 2013. Durante estos años únicamente 17,06% de los tumores HER2 positivos recibieron quimioterapia neoadyuvante como primer gesto de tratamiento. Actualmente estos abordajes radicales han disminuido a expensas de un incremento en los tratamientos iniciales más conservadores y sobretodo a un desarrollo de la terapia neoadyuvante que, en un corto periodo de tiempo, se ha convertido en la terapia de elección. Desde 2016 la QTNA es el abordaje inicial más practicado en la HUB y se considera la terapia de elección en tumores con tamaño de 2 cm o mayores y/o con afectación ganglionar al diagnóstico.

Se realiza actualmente de entrada en más de la mitad de los pacientes (56,31%). En 2020, de los 39 diagnósticos de enfermedad HER2 positiva, 20 recibieron este tratamiento como primera opción.

Así mismo, el exponencial incremento del tratamiento neoadyuvante se acompaña de un claro incremento en los tratamientos quirúrgicos conservadores tanto de la mama

mediante la cuadrantectomía (**Figura 8**), como de la axila a través de la Biopsia del Ganglio Centinela (**Figura 9**). Por contra, la tasa de los tratamientos más radicales (mastectomía y linfadenectomía) ha disminuido con el paso de los años.

En el periodo de tiempo a estudio se han realizado un total de 96 tratamientos neoadyuvantes. Se han obtenido regresiones tumorales en el 94,25% del total de las evaluadas, con RPC tumorales en el 52,87% de las pacientes. Únicamente un 5,57% no han sufrido modificaciones en el tumor y en un caso se ha informado de progresión de la enfermedad. De la misma forma, en la axila 88,89% han presentado algún grado de respuesta a la neoadyuvancia, con una tasa de RPC ganglionar del 57,14% y no obteniéndose ningún beneficio en el 11,11% de las tratadas.

Esta terapia anti-HER2 ha demostrado su eficacia en todas las fases de la enfermedad. Los datos de regresión patológica han sido independientes de la edad media de las pacientes, su estado hormonal, la expresión del índice de proliferación Ki67 y la expresión del tumoral de receptores hormonales (RH) o su ausencia. En todos los casos anteriores no se han obtenido valores estadísticamente significativos (P -valor $>0,05$) que permitiesen afirmar la relación entre RPC y las diferentes variables. Sin embargo, se observa una clara tendencia de mayores tasas de respuestas patológicas en mujeres premenopáusicas (90,1% en pre vs 83,33% en post) y en casos de Ki67 $<30\%$ (92,31% vs 86,49% en Ki67 $\geq 30\%$).

En cuanto al abordaje quirúrgico, tanto a nivel mamario como a nivel axilar, los tumores con subtipo molecular Luminal B HER2+ y con índice de proliferación Ki67 $<30\%$ se han asociado de forma estadísticamente significativa con mayor tasa de conservación mamaria y axilar beneficiándose, en ambos casos, de abordajes conservadores (cuadrantectomía y biopsia del ganglio centinela).

La neoadyuvancia convierte tumores inoperables en operables e incrementa el número de cirugías conservadoras tanto en la mama como en la axila. Modifica radicalmente el pronóstico de esta enfermedad aumentando SLE y la SG de forma aún mayor en pacientes que han alcanzado una RPC. Además, es una forma de tratar de manera precoz las posibles micrometástasis y de probar la quimiosensibilidad del tumor in vivo. Todo esto hace que hoy en día sea el manejo de elección en este subtipo molecular.

Todavía existen muchas incógnitas sobre esta enfermedad y su tratamiento. No queda resultado si el trastuzumab es más eficaz dado simultáneamente o tras la quimioterapia, el estadio mínimo para que el tratamiento sistémico sea eficaz, el manejo de la enfermedad metastásica o las implicaciones de aquellos que presentan HR. Es de esperar que estas y muchas otras cuestiones se vayan esclareciendo con el paso de los años, a medida que avanza la terapia neoadyuvante, aparecen nuevos fármacos y se continúan desarrollando diferentes líneas de tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 2021 [cited 13 January 2021]. Las cifras del cáncer en España 2021 [online]. Available from: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
- (2) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 2018 [cited 13 January 2021]. Las cifras del cáncer en España 2018 [online]. Available at: <https://www.seom.org/es/noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>.
- (3) Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) [Internet]. 2019 [cited 13 January 2021]. Datos cáncer de mama 2019. [online] Available at: https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Datos-cancer-mama_2019_0.pdf
- (4) Osakidetza.eus [Internet]. 2021 [cited 13 February 2021]. Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama - Cáncer - Osasun Eskola - Osakidetza [online] Available from: <https://www.osakidetza.euskadi.eus/enfermedad-cancer/-/programa-cancer-de-mama/>
- (5) Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) [Internet]. 2018 [cited 13 January 2021]. Datos cáncer de mama 2018. [online]. Available at: <https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Datos-cancer-mama.pdf>
- (6) Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighteen edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67:290-303.

- (7) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989 May 12;244(4905):707–12.
- (8) Santaballa Bertrán A. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2021 [cited 13 April 2021]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
- (9) World Health Organization [Internet]. 2021 [cited 13 January 2021]. Cáncer de mama. [online]. Available from: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>
- (10) Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005 Aug 15;11(16):5678-5685.
- (11) Ferretti G, Fabi A, Felici A, et al. Improved prognosis by trastuzumab of women with HER2-positive breast cancer compared with those with HER2-negative disease. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20): e337.author reply e8–9.
- (12) Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):92–8.
- (13) Sledge, G., 2018. 56 - HER2-Positive Breast Cancer. In: K. Bland, E. Copeland, V. Klimberg and W. Gradishar, ed., *The Breast*, 5th ed. Elsevier, pp.763-768.e2.
- (14) Breastcancer.org [Internet]. 2019 [cited 6 January 2021]. Estado del HER2 [online]. Available from: <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/her2>
- (15) Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Jan 1;25(1):118–45.
- (16) Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012; 344: e2718.

- (17) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.
- (18) Pascual, T. and Palacios, J., 2019. Tratamiento sistémico primario en el cáncer de mama inicial. In: *Manual de Práctica Clínica en Senología 2019*, 4th ed. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, pp.350-351.
- (19) Swain S, Jeong J, Geyer C, et al. Longer therapy iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363(22):2053-65.
- (20) Jones S, Holmes F, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7 year follow-up. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1117-83.
- (21) Gennari A, Soemani M, Pronzato P, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: A pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(1):14-20
- (22) Goldrich A, Wood W, Coates A, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47.
- (23) Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol*. 2006; 24:1940-9
- (24) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 2021 [cited 8 February 2021]. Las cifras del cáncer en España 2021 [online]. Cáncer de mama. Tratamiento según estadios. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=12>
- (25) Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Aug;37((22)):1868–75.
- (26) Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014 Nov;32((33)):3744–52.

- (27) Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar;389((10075)):1195–205.
- (28) von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul;377((2)):122–31.
- (29) Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. *Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): a randomized multicenter, double-blind, placebo- controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer*. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2019. abstract GS 01-04.
- (30) Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. ExteNET Study Group Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18((12)):1688–700.
- (31) Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13((1)):25–32.
- (32) Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;89:27–35.
- (33) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014 May;15((6)):640–7.

- (34) von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb;380((7)):617–28.
- (35) Schneeweiss A, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Therapy Algorithms for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early and Advanced Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2020 Dec;15(6):608-618.
- (36) Prat A, Guarneri V, Paré L, et al. A multivariable prognostic score to guide systemic therapy in early-stage HER2-positive breast cancer: a retrospective study with an external evaluation. *Lancet Oncol*. 2020 Nov; 21(11):1455-1464.
- (37) Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Dec;112((3)):533–43.
- (38) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec;355((26)):2733–43.
- (39) von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. GBG 26/BIG 03-05 study group and participating investigators Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47((15)):2273–81.
- (40) Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 2010 Mar;28((7)):1138–44.
- (41) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar;28((7)):1124–30.
- (42) Carretero M. Nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer de mama. *Offarm*. 2002 Jun;21(6):152-155.
- (43) Colomer R, Montero S, Ropero S, et al. El oncogén HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science*. 2001;14(1):8-19.

- (44) Colomer R, Lupu R, Bacus SS, Gelmann EP. erbB-2 antisense oligonucleotides inhibit the proliferation of breast carcinoma cells with erbB-2 oncogene amplification. *Br J Cancer*. 1994 Nov;70(5):819-25.
- (45) Quevedo Gutiérrez K, Landa Fernández A, García Barrera V. HER-2/neu en cáncer de mama localmente avanzado. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(3):108-115.
- (46) González-Müller C. Características patológicas asociadas al carcinoma de mama HER-2 positivo. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2013;66(2):89.
- (47) Carey L, Berry D, Cirrincione, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting CALGB 40601, a randomized phase III trial plaxicatel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):542-9.
- (48) Pascual, T. and Palacios, J., 2019. Implicaciones pronósticas y terapéuticas de la clasificación molecular del cáncer de mama. In: *Manual de Práctica Clínica en Senología 2019*, 4th ed. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, pp.268-270.
- (49) Brasó-Maristany F, Griguolo G, Pascual T, Paré L, Nuciforo P, Llombart-Cussac A et al. Phenotypic changes of HER2-positive breast cancer during and after dual HER2 blockade. *Nature Communications*. 2020;11(1).

8. ANEXOS

8.1. SOLICITUD DE REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS PARA ESTUDIO

TITULO

Carcinoma de mama HER2 positivo: epidemiología y manejo clínico en nuestra población.

Investigador/a Principal/Tutor: Julio Ángel Moreno Domingo

Nombre del alumno: María Rivas Mijangos

Servicio: Ginecología y Obstetricia

1. ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la neoplasia maligna femenina más común en España (1), seguido del de colon, útero, pulmón, ovario, páncreas, estómago, LNH, melanoma cutáneo y cérvix (2). Se calcula que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá un cáncer de mama en algún momento de su vida. Aunque la mortalidad por cáncer de mama ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos el cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres. En España, durante el año 2019, se diagnosticaron un total de 33.307 casos nuevos, 1.694 en el País Vasco y 908 en Bizkaia. La mortalidad a nivel nacional fue de un total de 6.625 fallecidas, 343 en el País Vasco y 179 en Bizkaia (3).

A nivel mundial, el cáncer de mama es el más común entre las mujeres, representando el 16% de todos los cánceres femeninos. Se trata del segundo cáncer más diagnosticado tras el carcinoma de pulmón y la segunda causa de muerte por neoplasia maligna. En mujeres entre 40 y 49 años es la primera causa de mortalidad por neoplasia (4).

En las últimas décadas se ha dado un gran progreso en las técnicas de detección de perfil genético que han puesto en evidencia que el carcinoma de mama es una enfermedad heterogénea, compuesta por al menos cinco subtipos bien diferenciados entre los que se halla el carcinoma de mama HER2 positivo (5). Este último ha pasado en pocos años de ser uno de los subtipos más temidos a uno con más posibilidades de tratamiento. Esto ha sido gracias a que a finales de la década de los 80 se reconoció a HER2 como una diana molecular que expresan aproximadamente del 15 al 20% de los carcinomas mamarios y serían por lo tanto susceptibles a tratamientos específicos (6, 7). Gracias a estos últimos, entre los que cabe destacar al trastuzumab, la historia natural del cáncer de mama HER2 positivo ha mejorado drásticamente (1, 8). La progresiva aplicación de estos agentes, primero en los estadios metastásicos, pero ya después como tratamiento adyuvante, ha transformado la enfermedad (9).

2. BIBLIOGRAFÍA

1. Seom.org. (2020). Cáncer de mama. [online] Available at: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul-Aug;59(4):225–49.
3. AECC.es. (2019). Datos cáncer de mama 2019. [online] Available at: https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Datos-cancer-mama_2019_0.pdf
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.
6. Slamon D, Clark G, Wong S, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177–82.
7. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989 May 12;244(4905):707–12.
8. Ferretti G, Fabi A, Felici A, et al. Improved prognosis by trastuzumab of women with HER2-positive breast cancer compared with those with HER2-negative disease. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10; 28(20): e337. author reply e8–9.
9. Sledge, G., 2018. 56 - HER2-Positive Breast Cancer. In: K. Bland, E. Copeland, V. Klimberg and W. Gradishar, ed., *The Breast*, 5th ed. Elsevier, pp.763-768.e2.

3. HIPÓTESIS

El manejo del carcinoma de mama HER2 positivo, tanto en su variante pura como Luminal B HER2 positivo, ha variado y progresado ampliamente en la última década,

transformando dicha enfermedad y mejorando ampliamente la supervivencia de los pacientes con este diagnóstico. El empleo inicial de tratamiento quimioterápico neoadyuvante en pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico de subtipo molecular HER2 positivo se asocia a una alta tasa de Remisión Patológica Completa (RPC) mamaria y/ o axilar (marcador intermedio de buen pronóstico). Esta respuesta es mayor en pacientes premenopáusicas y con tumores con un alto Índice Proliferativo (Ki67 \geq 50%).

4. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Identificar la evolución del modelo de tratamiento del carcinoma de mama HER2 positivo en los casos diagnosticados en la Unidad Funcional de Mama (UFM) del Hospital Universitario de Basurto (HUB) entre el 1 de enero del 2011 y 31 de diciembre del 2019.

Objetivos Secundarios:

1. Definir los subgrupos con factores pronósticos más adversos.
2. Definir la secuencia idónea en el tratamiento del carcinoma de mama HER2 positivo e identificar que pacientes se pueden beneficiar del tratamiento quimioterápico neoadyuvante, en términos de remisión patológica o conservación mamaria.

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 Diseño

Se realizará un estudio observacional y retrospectivo, en pacientes diagnosticados de carcinoma de mama con subtipo molecular HER2 positivo entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2019 en la Unidad Funcional de Mama del Hospital Universitario de Basurto (HUB). Previa aprobación del CEIC, se comenzará el estudio

mediante la obtención las diferentes variables que se exponen posteriormente (*ver 5.7 Variables*) de todos aquellos pacientes descritos en el siguiente apartado (*ver 5.2 Población a estudio*) partiendo para ello del diagnóstico inmunohistoquímico (IHQ) de la pieza anatomopatológica de carcinoma de mama HER2 positivo (tanto HER2 puro, como Luminal B HER2 positivo).

Todos los datos serán introducidos en una base de datos que se empleará posteriormente para llevar a cabo un análisis estadístico.

Para una correcta protección de los datos de los pacientes cuyos casos van a contribuir en el estudio, dicho documento estará protegido con contraseña. Por otro lado, se llevará a cabo un proceso de pseudoanonimización mediante la asignación, en otra tabla protegida, de un código identificativo (Sujeto 1, Sujeto 2, ...) a cada número de Historia Clínica o CIC que se emplee.

5.2 Población de estudio

El estudio se centrará en pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama con subtipo molecular HER2 positivo (HER2 puro y Luminal B HER2 positivo) entre el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2019 en la Unidad Funcional de Mama (UFM) del Hospital Universitario de Basurto (HUB).

5.3 Criterios de inclusión:

Son objeto de estudio todos los pacientes con diagnóstico inmunohistoquímico de la muestra anatomopatológica de carcinoma de mama HER2 positivo de la UFM del HUB entre las fechas previamente indicadas independientemente de su estadio tumoral y del manejo terapéutico que se haya llevado a cabo.

5.4 Criterios de exclusión:

Se excluirán todos los pacientes:

- cuyo diagnóstico IHQ de la muestra anatomopatológica no sea de Carcinoma de mama HER2 positivo:

- Luminales A
 - Luminales B HER2 negativos
 - Triples negativos
- de los que no conste el diagnóstico IHQ.
- de los que se desconozcan las medidas terapéuticas llevadas a cabo.

5.5 Criterios de retirada

No corresponde.

5.6 Intervención. Si no hay una intervención especial, explicar el procedimiento del estudio

Se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva sobre la literatura disponible acerca del carcinoma de mama haciendo especial hincapié en la variante HER2 positiva; tanto en materia de datos epidemiológicos, de diagnóstico, así como de tratamiento y de la secuencia del mismo.

Tras haberlo hecho, se solicita al CEIC el permiso para poder acceder a las Historias Clínicas de los pacientes que se han definido como población objetivo del actual estudio (*ver 5.2 Población a estudio*).

Una vez obtenida la aprobación procederé a comenzar con la recogida de datos: partiendo del diagnóstico anatomopatológico de la biopsia percutánea de la muestra mamaria mediante inmunohistoquímica de carcinoma de mama HER2 positivo (tanto HER2 puro como Luminal B HER2 positivo), se obtendrán las variables que serán posteriormente analizadas (*ver 5.7 Variables*). Todos los datos obtenidos serán añadidos en una base de datos pseudoanonimizada elaborada con Excel (*ver 5.1 Diseño*), que será la empleada en el análisis estadístico para responder a los objetivos previamente planteados (*ver 4. Objetivos*).

5.7 Variables

Las variables que se emplearán son las siguientes, cabe mencionar que todos los pacientes estudiados son mujeres:

- Año en el que se realizó el diagnóstico
- Edad
- Menopausia (SI/ NO)
- Anatomía Patológica (CDI/ CLI)
- Subtipo molecular (HER2 puro/ Luminal B HER2 positivo)
- Ki67 (<30%, entre $\geq 30\%$ y <50%, $\geq 50\%$)
- Estadío tumoral de acuerdo a la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).
 1. T pre y post tratamiento:
 - T1: tamaño menor o igual a 2 cm
 - T2: entre 2 y 5 cm
 - T3: mayor a 5 cm
 - T4: carcinomas localmente avanzados.
 2. N pre y post tratamiento (mediante biopsia percutánea):
 - N0: negativo
 - N1: positivo
- Tratamiento recibido
 - Cuadrantectomía + Ganglio Centinela
 - Cuadrantectomía + Linfadenectomía
 - Mastectomía Simple
 - Mastectomía + Ganglio Centinela
 - Mastectomía + Linfadenectomía
 - Tratamiento neoadyuvante
 1. Reducción estadío T
 2. Reducción estadío N
 3. Respuesta Patológica Tumoral según Sistema Miller y Payne (parcial o completa)

4. Respuesta Patológica Ganglionar según Sistema Miller y Payne

5.8 Análisis estadístico

Se procederá a realizar una estadística descriptiva, utilizando media y desviación estándar para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas. Para analizar la asociación de factores clínicos y moleculares con la edad compararán las medias en las diferentes categorías de estas variables con la T de Student o el análisis de varianza. En muestras pequeñas, la comparación de medias se realizará mediante la prueba no paramétrica para muestras independientes de datos no apareados de Mann Whitney. Se considerarán diferencias estadísticamente significativas con valores $p < 0,05$.

Una vez recopilados todos los datos se procesarán mediante el programa estadístico Stata versión 14.0. Se obtendrán tablas de frecuencia y tablas cruzadas según el tipo de variables y objetivos del estudio; además, se procederá a la realización de gráficos y tablas de los parámetros a interés:

- Número de pacientes por año.
- Pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas.
- Subtipo histológico tumoral.
- Subtipo molecular tumoral (Luminal B HER2 positivo/ HER2 puro).
- Ki67 (<30%, entre $\geq 30\%$ y <50%, $\geq 50\%$).
- En caso de tratamiento neoadyuvante:
 - Estadio clínico Tumoral PreQuimioterapia Neoadyuvante.
 - Estadio clínico Ganglionar PreQuimioterapia Neoadyuvante.
 - Evolutivo temporal en la indicación de neoadyuvancia
- Intervención quirúrgica realizada.

▪ **Cálculo del tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra serán los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama HER2 positivo en el HUB, unos 150 pacientes aproximadamente.

5.9 Sesgos y limitaciones del estudio.

- La potencia de estudio se verá limitada por el pequeño tamaño muestral.
- No se analizan datos de Supervivencia Global (SG) por el escaso de tiempo de seguimiento. Se emplea como marcador intermedio de buen pronóstico a largo término la Respuesta Patológica Completa (RPC) Mamaria y Axilar.

5.10 Aspectos Éticos

El estudio ha sido elaborado respetando los principios establecidos en la declaración de Helsinki (1964) última versión Fortaleza, Brasil 2013, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997), y en la normativa sobre investigación biomédica, protección de datos de carácter personal. Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

El estudio cumple lo establecido en el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Los datos personales serán tratados por Osakidetza – Servicio Vasco de Salud. No se cederán datos a terceros, salvo obligación legal. Se solicita por todo lo previamente expuesto la exención de Solicitud del Consentimiento Informado.

8.2. TABLAS COMPLEMENTARIAS

Tabla 18. Tabla descriptiva de las características anatomopatológicas del conjunto muestral.

	TOTAL	
	N	%
TOTAL DE PACIENTES	264	100
EDAD		
Premenopausia	94	35,61
Postmenopausia	170	64,39
Media (\pmDE)	57,71 (\pm 14,63)	
TIPO HISTOLÓGICO		
CDI	253	95,83
CLI	11	4,17
SUBTIPO MOLECULAR		
Luminal B HER2 +	192	72,73
HER2 + puro	72	27,27
Ki67		
Ki 67 \geq14% <30%	53	20,07
Ki 67 \geq30% <70%	182	68,94
Ki 67 \geq70%	29	10,98
Media (\pmDE)	43 (\pm 20,51)	
T		
Tx	2	0,76
T1	87	32,95
T2	136	51,56
T3	31	11,74
T4	8	3,03
N		
Nx	10	3,96
Positivo	43	16,7
Negativo	202	79,84

Tabla 19. Tabla descriptiva de las características anatomopatológicas de las pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante.

	NEOADYUVANCIA	
	N	%
TOTAL DE PACIENTES	96	36,36
EDAD		
Premenopausia	55	57,29
Postmenopausia	41	42,71
Media (±DE)	50,16 (±11,65)	
TIPO HISTOLÓGICO		
CDI	90	93,75
CLI	6	6,25
SUBTIPO MOLECULAR		
Luminal B HER2 +	67	69,79
HER2 + puro	29	30,21
Ki67		
Ki 67 <30%	1	1,04
Ki 67 ≥30% <70%	88	91,67
Ki 67 ≥70%	7	7,29
Media (±DE)	46,49 (±20,79)	
T		
Tx	0	0
T1	11	11,46
T2	65	67,71
T3	19	19,79
T4	1	1,04
N		
Nx	0	0
Positivo	20	22,99
Negativo	67	77,01

Tabla 20. Tabla descriptiva de las características anatomopatológicas de las pacientes que han recibido tratamiento conservador de la mama (cuadrantectomía). Se distinguen dos subgrupos en función del tratamiento axilar recibido: Biopsia del Ganglio Centinela (BGC) o Linfadenectomía.

	CUADRANTECTOMÍA + BGC		CUADRANTECTOMÍA + LINFADENECTOMÍA	
	N	%	N	%
TOTAL DE PACIENTES	74	28,03	21	7,95
EDAD				
Premenopausia	17	22,97	3	14,29
Postmenopausia	57	77,03	18	85,71
Media (±DE)	58,44 (±12,07)		61,29 (±12,34)	
TIPO HISTOLÓGICO				
CDI	74	100	20	95,24
CLI	0	0	1	4,76
SUBTIPO MOLECULAR				
Luminal B HER2 +	65	87,84	12	57,14
HER2 + puro	9	12,16	9	42,86
Ki67				
Ki 67 <30%	28	31,08	4	14,29
Ki 67 ≥30% <70%	39	52,7	14	66,67
Ki 67 ≥70%	7	9,46	3	14,29
Media (±DE)	40 (±21,1)		47,57 (±19,2)	
T				
Tx	0	0	0	0
T1	59	79,73	9	9,52
T2	15	25,68	12	90,48
T3	0	0	0	0
T4	0	0	0	0
N				
Nx	0	0	0	0
Positivo	12	16,22	2	9,52
Negativo	62	83,78	19	90,48

Tabla 21. Tabla descriptiva de las características anatomopatológicas de las pacientes que han recibido tratamiento radical de la mama (mastectomía). Se distinguen dos subgrupos en función del tratamiento axilar recibido: Biopsia del Ganglio Centinela (BGC) o Linfadenectomía.

	MASTECTOMÍA + BGC		MASTECTOMÍA + LINFADENECTOMÍA	
	N	%	N	%
TOTAL DE PACIENTES	15		28	
EDAD				
Premenopausia	5	33,33	9	32,14
Postmenopausia	10	66,66	19	67,86
Media (±DE)	56,53 (±13,93)		59,53 (±15,82)	
TIPO HISTOLÓGICO				
CDI	14	93,33	27	96,43
CLI	1	6,67	1	3,57
SUBTIPO MOLECULAR				
Luminal B HER2 +	9	60	15	53,57
HER2 + puro	6	40	13	46,43
Ki67				
Ki 67 <30%	7	46,67	6	21,43
Ki 67 ≥30% <70%	7	46,67	16	57,14
Ki 67 ≥70%	1	6,66	6	21,43
Media (±DE)	30,33 (±16,19)		45,36 (±19,7)	
T				
Tx	0	0	0	0
T1	0	0	3	10,71
T2	10	66,67	18	64,29
T3	4	26,67	4	14,29
T4	1	6,66	3	10,71
N				
Nx	0	0	0	0
Positivo	1	6,66	2	7,14
Negativo	14	93,34	26	92,86

Tabla 22. Tabla descriptiva de las características anatomopatológicas de las pacientes cuyos tratamientos no fueron con intención curativa. Distinguimos aquellas que fueron metastásicas al diagnóstico, las recidivas locales y en las que se optó por la abstención terapéutica.

	OTROS					
	METÁISIS		RECIDIVA LOCAL		ABSTENCIÓN DE INCIO	
	N	%	N	%	N	%
TOTAL DE PACIENTES	17		10		3	
EDAD						
Premenopausia	4	23,53	1	10	0	0
Postmenopausia	13	76,47	9	90	3	100
Media (±DE)	69,06 (±19,91)		65 (±15,99)		89,67 (±8,5)	
TIPO HISTOLÓGICO						
CDI	15	88,24	10	100	3	100
CLI	2	11,76	0	0	0	0
SUBTIPO MOLECULAR						
Luminal B HER2 +	13	76,47	8	80	3	100
HER2 + puro	4	23,53	2	20	0	0
Ki67						
Ki 67 <30%	2	7,04	4	40	1	33,33
Ki 67 ≥30% <70%	11	64,71	5	50	2	66,66
Ki 67 ≥70%	4	23,53	1	10	0	0
Media (±DE)	47,31 (±19,47)		36,8 (±18,5)		46,66 (±23,09)	
T						
Tx	2	11,76	0	0	0	0
T1	1	3,57	3	30	1	33,33
T2	9	32,14	5	50	2	66,66
T3	2	11,76	2	20	0	0
T4	3	10,71	0	0	0	0
N						
Nx	0	0	9	90	1	33,33
Positivo	5	29,41	0	0	1	33,33
Negativo	12	70,59	1	10	1	33,33