

SESIÓN CIENTÍFICA

Cambios en el perfil inmunohistoquímico pre y post neoadyuvancia en cáncer de mama. Experiencia del Hospital Británico de Buenos Aires.

*Dra. María Delfina Ocampo**,
*Dra. Gabriela Candás***,
*Dr. Ernesto Korbenfeld****,
*Dr. H Daniel Vuoto***, *Dr. Juan Isetta***, *Dr. Lucas Cogorno***,
*Dr. Alejandro Iotti*****, *Dra. Agustina González Zimmermann***,
*Dra. Marcia Sigal***, *Dr. Santiago Acevedo***, *Dr. Martín Naveira****,
*Dra. Agustina Bemí**, *Dra. Alejandra García***, *Dr. Juan Luis Uriburu******.

RESUMEN

Introducción

Actualmente la quimioterapia neoadyuvante ha ampliado sus indicaciones en el tratamiento del cáncer de mama. Se observó variabilidad en la expresión de biomarcadores postneoadyuvancia que pueden acompañarse de cambios en el tratamiento adyuvante.

Objetivos

El objetivo principal fue evaluar la variabilidad de biomarcadores pre y post neoadyuvancia. Los objetivos secundarios fueron determinar qué subtipo inmunohistoquímico tumoral alcanzó más frecuentemente la respuesta patológica completa (PCR), si la variación en los biomarcadores derivó en un cambio de inmunofenotipo y posteriormente en una modificación del tratamiento adyuvante.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que realizaron neoadyuvancia

* Fellow del Servicio de Mastología. Hospital Británico de Buenos Aires.

** Médico de Staff del Servicio de Mastología. Hospital Británico de Buenos Aires.

*** Médico de Staff del Servicio de Oncología. Hospital Británico de Buenos Aires.

**** Jefe del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Británico de Buenos Aires.

***** Jefe del Servicio de Mastología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Dr. Juan Luis Uriburu. Jefe del Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires.
 Perdriel 74. CABA.
 Correo electrónico:
 juriburu@hbritanico.com.ar

en el servicio de mastología del Hospital Británico de Buenos Aires entre enero 2009 y junio 2019.

Resultados

Se incluyeron 127 pacientes. La variabilidad observada para receptores de estrógeno (RE) fue de 7,6%, resultando no estadísticamente significativo. Para receptores de progesterona (RP) fue de 28,3% y para HER2 fue de 13,1%, estos cambios fueron estadísticamente significativos. El inmunofenotipo tumoral que alcanzó más frecuentemente la PCR fue el grupo RH-/HER2+. Hubo cambios en el inmunofenotipo tumoral en 17 casos y modificaciones al tratamiento adyuvante en 5 de estos.

Conclusiones

En este estudio observamos una variabilidad estadísticamente significativa en la expresión de RP y HER2 posteriormente al tratamiento neoadyuvante. En cambio la variabilidad de RE no es estadísticamente significativa. Estos cambios determinan modificaciones en el inmunofenotipo tumoral y en el tratamiento adyuvante en el 29,4% de estos casos (5,4% del total de la serie), justificando la reevaluación de biomarcadores en la pieza quirúrgica. La tasa de PCR fue del 27,6%. Se observó con mayor frecuencia en el grupo RH-/HER2+ alcanzando un valor de 83,3%.

Palabras Clave

Neoadyuvancia, receptores hormonales, her2, variabilidad, respuesta patológica completa, adyuvancia

ABSTRACT

Introduction

Nowadays neoadjuvant chemotherapy has extended its indications in breast cancer treatment. A variation in tumoral biomarker expression has been observed after neoadjuvant treatment, this can be accompanied by a modification in adjuvant treatment.

Objetives

To evaluate the variability in biomarkers before and after neoadjuvant chemotherapy. To observe which immunohistochemical subtype reached most frequently pathologic complete response, to determine if changes in biomarkers derived in a change in adjuvant treatment.

Material and method

This is an observational retrospective study on patients with breast cancer diagnosis who underwent neoadjuvant chemotherapy in Buenos Aires British Hospital between 2009 and June 2019.

Results

The variability observed for estrogen receptor was 7,6%, not statistically significant; For progesterone receptor was 28,3%, for HER2 13,1%, these modifications were statistically significant. Pathologic complete response was achieved most frequently by RH-/HER2+ carcinomas. We observed changes in subtype in 17 cases and modifications to adjuvant treatment in 5 cases

Conclusions

In this study we observed modifications in progesterone receptors and HER2 expression before and after neoadjuvant treatment, these were statistically significant. The modifications in estrogen receptors expression were not statistically significant. They led to changes in tumoral subtype and in the adjuvant treatment in 29,4% of the cases. This justifies retesting tumoral biomarkers after the neoadjuvant setting. The rate of pathologic complete response was of 27,6%, mainly given by RH-/HER2 + tumors.

Key words

Neoadjuvant chemotherapy, hormonal receptors, variability, her2, pathologic complete response, adjuvant treatment

INTRODUCCION

Actualmente el uso de quimioterapia neoadyuvante es parte integral del tratamiento del cáncer de mama. Históricamente se utilizó en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Sin embargo, hoy su utilización es cada vez más frecuente en estadios iniciales ya que permite aumentar la tasa de cirugías conservadoras, valorar la respuesta in vivo al tratamiento y optimizar los tratamientos adyuvantes cuando no se alcanza respuesta patológica completa (PCR) y mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los subgrupos Her2+ y triple negativos.¹⁻³

Las mayores tasas de respuesta patológica completa son alcanzadas más frecuentemente en los subtipos receptores hormonales-/HER2+ (RH-/HER2+) y triple negativo, correlacionándose con un mejor pronóstico en términos de supervivencia libre de enfermedad y global.⁴ Por el contrario, la relación entre la tasa de PCR y la SLE, es menor en los tumores luminales.

En aquellos casos con enfermedad residual, si bien en la mayoría de los tumores no se registra un cambio en el inmunofenotipo luego del tratamiento neoadyuvante, diversos estudios reportan resultados discordantes en un 15% para receptores de estrógeno (RE), 30% receptor de progesterona (RP) y 10% en los casos HER2+.⁵⁻⁷

Existen distintas explicaciones a esta variación como son la heterogeneidad tumoral, cuestiones técnicas, eliminación de clones dominantes debido al tratamiento, y la plasticidad del tumor residual por efecto de la terapéutica instaurada.⁸ Por ello distintos grupos recomiendan repetir la determinación de los biomarcadores ya que esto podría impactar en el tratamiento posterior.

OBJETIVO

El objetivo principal fue evaluar la variación del perfil inmunohistoquímico entre la punción biopsia pre neoadyuvancia y la biopsia quirúrgica post neoadyuvancia.

Como objetivos secundarios se propusieron:

1. Analizar la tasa de PCR según el inmunofenotipo tumoral.
2. Analizar si las variaciones en los biomarcadores impactaron en el inmunofenotipo.
3. Evaluar los cambios en el tratamiento adyuvante.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal, en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que realizaron tratamiento neoadyuvante en el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires en el periodo comprendido entre enero 2009 y junio 2019. Se analizaron los datos de las historias clínicas y la base de datos del servicio habiendo obtenido previamente la autorización del Comité de Etica y del Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico (CRIHB#998).

Se revisaron 157 historias clínicas de pacientes con intención de tratamiento neoadyuvante en el Hospital Británico durante este periodo. Finalmente se excluyeron 30 casos, 4 pacientes por presentar enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y 26 casos por datos incompletos. El estudio se constituyó con 127 pacientes.

Las variables analizadas fueron: edad al diagnóstico, tipo histológico, estadificación clínica (cTNM 8va edición)⁹, perfil inmunohistoquímico y sus cambios posteriores a la neoadyuvancia, estadificación patológica post neoadyuvancia (ypTNM), tratamiento adyuvante, y si hubo cambios en éste debido a las variaciones en el perfil inmunohistoquímico, y los casos que presentaron respuesta patológica completa.

Las pacientes fueron evaluadas con examen físico, mamografía, ecografía y resonancia magnética mamaria nuclear con y sin gadolinio (pre y post tratamiento sistémico), y diagnosticadas por punción biopsia histológica tipo core, asistida por vacío o por punch de piel.

Los RH se evaluaron mediante inmunohistoquímica y se consideraron positivos valores $\geq 1\%$ de acuerdo a las guías del Colegio de Patólogos Americanos.¹⁰ El HER2 se evaluó mediante inmunohistoquímica, considerando (0/+) como negativo, (++) como dudoso y (+++) como positivo. Los casos dudosos se reevaluaron utilizando la técnica de FISH.¹¹

Se consideraron los siguientes subtipos tumorales según la inmunohistoquímica: 1. Luminales en aquellos que expresaron RH y Her2- (RH+/HER2-); 2. Luminales HER2+ en los casos que expresaron RH y HER2 (RH+/HER2+); 3. HER2+ en aquellos que solamente expresaron la proteína HER2 (RH-/HER2+) y 4. Triple negativo (TN) si no expresaron receptores hormonales ni HER2.¹²

Se consideró PCR a la ausencia de carcinoma invasor en el tejido mamario y la ausencia de ganglios comprometidos (ypTON0 o ypTisN0). Se admitió la presencia de componente in situ a nivel mamario de acuerdo al sistema de estadificación TNM (8va edición).⁹

Tabla 1. Características de las pacientes.

N		127	
Edad media		49 (24-77)	
T		N	Porcentaje
	1	17	13,4%
	2	53	41,7%
	3	43	33,9%
	4	14	11%
N		N	Porcentaje
	0	58	45,7%
	1	62	48,8%
	2	7	5,5%
Estadio clínico		N	Porcentaje
	1A	14	11%
	2A	28	22,1%
	2B	34	26,8%
	3A	37	29,1%
	3B	13	10,2%
	3C	1	0,8%
Histología PBH		N	Porcentaje
	NOS	106	83,8%
	LINF	17	13,4%
	Mucinoso	1	0,7%
	Micropapilar	1	0,7%
	Apócrino	1	0,7%
	Indiferenciado	1	0,7%
IHQ PBH		N	Porcentaje
	RE+	93	73,2%
	RE-	34	26,8%
	RP+	69	54,3%
	RP-	58	45,7%
	HER2+	41	32,3%
	HER2-	86	67,7%
Inmunofenotipos		N	Porcentaje
	RH+/HER2-	70	55,1%
	RH-/HER2+	18	14,2%
	RH+/HER2+	23	18,1%
	TN	16	12,6%

Con respecto al análisis estadístico, las variables cualitativas se describen como porcentajes, las cuantitativas como mediana y rango. La discordancia entre resultados pre y post neoadyuvancia de los biomarcadores, se analizaron con el test de McNemar. Se consideró como estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó con el programa GraphPad Prism 8.

RESULTADOS

Se evaluaron 127 pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio. La edad media al diagnóstico fue de 49 años, con un rango entre 24 y 77 años. Se observó más frecuentemente lesiones T2 (41,7%) y el 54,3% presentaron axila clínicamente positiva. El estadio clínico más frecuentemente observado fue 3A (29,1%). El tipo histológico predominantemente encontrado fue el carcinoma de tipo no especial (NOS) (83,5%). En cuanto a la inmunohistoquímica de la punción histológica hubo 93 casos con RE+ (73,2%), 69 con RP+ (54,3%), HER2+ en 41 casos (32,3%). Las principales características de la población pre neoadyuvancia se resumen en la Tabla 1.

La mayoría de las pacientes recibió adriamicina + ciclofosfamida x 4 + taxanos x 12 (63,8%). Los tratamientos neoadyuvantes recibidos se resumen en la Tabla 2. Finalmente, en la Tabla 3 se detallan los esquemas de quimioterapia neoadyuvante según el inmunofenotipo tumoral.

◀ PBH: punción biopsia histológica, NOS: carcinoma invasor de tipo no especial, LINF: carcinoma lobulillar infiltrante, IHQ: inmunohistoquímica, RE: receptores de estrógeno, RP: receptores de progesterona, RH: receptores hormonales, TN: triple negativo.

Tabla 2. Esquemas neoadyuvantes utilizados.

AC x 4 + paclitaxel x 12	81 (63,8%)
AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab + pertuzumab	26 (20,5%)
AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab	11 (8,6%)
AC x 4	6 (4,7%)
Palbociclib + letrozol	1 (0,8%)
Carboplatino + docetaxel x 6	1 (0,8%)
AC x 4 + trastuzumab	1 (0,8%)

AC: adriamicina + ciclofosfamida

Tabla 3. Esquemas neoadyuvantes según inmunofenotipo.

Inmunofenotipo	Neoadyuvancia	n(%)
RH+/HER2-	AC x 4	4 (5,7%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12	65 (92,9%)
	Palbociclib + letrozol	1 (1,4%)
RH-/HER2+	AC x 4 + paclitaxel x 12	1 (5,6%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab	4 (22,2%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab + pertuzumab	13 (72,2%)
RH+/HER2+	AC x 4	1 (4,3%)
	AC x 4 + trastuzumab	1 (4,3%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12	1 (4,3%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab	7 (30,5%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab + pertuzumab	13 (56,6%)
TN	AC x 4	1 (6,3%)
	AC x 4 + paclitaxel x 12	14 (87,4%)
	Carboplatino + docetaxel x 6	1 (6,3%)

AC: adriamicina + ciclofosfamida

Tabla 4. PCR según inmunofenotipo.

	N total	PCR
Total	127	35 (27,6%)
RH+ /HER2-	70	6 (8,6%)
RH- /HER2+	18	15 (83,3%)
RH+ /HER2+	23	10 (43,5%)
TN	16	4 (25%)

PCR: respuesta patológica completa, TN: triple negativo, RH: receptores hormonales.

• Respuesta patológica completa (PCR)

Se obtuvieron 35 casos de PCR (27,6%) en toda la población del estudio. De acuerdo con el análisis por subgrupo, observamos 4 casos de PCR en tumores triple negativo, que representó el 25% de estas pacientes; 15 en tumores RH-/HER2+, el 83,3% de los casos, siendo este inmunofenotipo el que más frecuentemente alcanzó PCR; 10 casos en el subgrupo RH+ /HER2+, que constituyó el 43,5% de los casos; y 6 pacientes con tumores luminales (RH+/HER2-) que representó el 8,6%. Estos datos se muestran en la Tabla 4.

Para el estudio de la variabilidad de los biomarcadores se excluyen del análisis las 35 pacientes con PCR. El análisis se realiza sobre las 92 pacientes con enfermedad residual.

• Inmunohistoquímica

En el estudio de inmunohistoquímica de las piezas post neoadyuvancia hubo RE+ 71 casos (77,2%), RE- 21 casos (22,8%), RP+ 45 casos (48,9%), RP- 47 casos (51,1%), HER2 + 7 casos (7,6%), HER2- 85 casos (92,4%)

Con respecto al RE hubo 7 modificaciones post neoadyuvancia, se negativizó en 6 casos (7,8%), se positivizó en sólo 1 caso (6,7%). Esto representó una variabilidad del 7,6%, resultando no estadísticamente significativa (p 0,13).

Con respecto al RP hubo 26 modificaciones, se negativizó en 20 casos (33,9%) y se positivizó en 6 casos (18,2%). Esto representó una variabilidad del 28,3%, resultando estadísticamente significativa (p < 0,05).

Con respecto al HER2, hubo 12 modificaciones, se negativizó en 10 pacientes (62,5%) y se positivizó en 2 casos (2,6%). Esto representó una variabilidad del 13,1%, resultando estadísticamente significativa (p < 0,05). Estos datos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Biomarcadores tumorales pre y post neoadyuvancia (n: 92).

	Total (-)	(-) >> (-)	(-) >> (+)	(+) >> (+)	(+) >> (-)	Δ	95% CI	p
<i>Preneo</i>								
RE	15	14	1	71	6	7	0,004 – 1,374	0,13
		(93,3%)	(6,7%)	(92,2%)	(7,8%)	(7,6%)		
RP	33	27	6	39	20	26	0,099 – 0,075	0,01
		(81,8%)	(18,2%)	(66,1%)	(33,9%)	(28,3%)		
HER2	76	74	2	6	10	12	0,021 – 0,939	0,04
		(97,4%)	(2,6%)	(37,5%)	(62,5%)	(13,1%)		

Δ: variabilidad, RE: receptores de estrógeno, RP: receptores de progesterona, preneo: preneoadyuvancia.

• Subtipos tumorales

Al agrupar a los tumores según su inmunofenotipo, observamos que en 17 casos (18,5%) como consecuencia de los cambios en los biomarcadores, el subgrupo se vio modificado. Tabla 6.

De los 64 tumores luminales (RH+/HER2-) que no alcanzaron PCR, 3 pasaron a ser triple negativo (TN) y 1 sólo caso a RH-/HER2+.

Tabla 6. Variabilidad del inmunofenotipo.

Preneo	Total	RH+/HER2-	Postneo		
			TN	RH-/HER2+	RH+/HER2+
RH+/HER2-	64	60 (93,8%)	3 (4,6%)	1 (1,6%)	-
RH-/HER2+	3	-	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-
RH+/HER2+	13	9 (69,2%)	-	2 (15,4%)	2 (15,4%)
TN	12	1 (8,3%)	11 (91,7%)	-	-

TN: triple negativo, RH: receptores hormonales.

En el caso de los tumores triple negativo (TN), 12 no alcanzaron PCR, pero sólo uno se convirtió en luminal (RH+/HER2-).

De los 3 casos RH-/HER2+ que presentaron enfermedad residual, uno cambió el inmunofenotipo a triple negativo (TN).

Finalmente, en el caso de las 13 pacientes del subgrupo RH+/HER2+, 2 pasaron a ser RH-/HER2+ y 9 a RH+/HER2-.

• Tratamiento adyuvante

Los tratamientos adyuvantes recibidos fueron hormonoterapia en 53 casos (57,6%), ninguno en 13 casos (14,1%), hormonoterapia y anticuerpos monoclonales AntiHer2 en 13 casos (14,1%), 6 casos tratados con quimioterapia y hormonoterapia (6,5%), 4 de quimioterapia (4,3%), 2 casos de quimioterapia + hormonoterapia + anticuerpos monoclonales AntiHer2 (2,2%) y anticuerpos monoclonales AntiHer2 en 1 caso (1,1%). Esto se detalla en la Tabla 7.

Tabla 7. Esquemas adyuvantes utilizados.

Hormonoterapia	53 (57,6%)
Ninguno	13 (14,1%)
Hormonoterapia + antiHER2	13 (14,1%)
Quimioterapia + hormonoterapia	6 (6,5%)
Quimioterapia	4 (4,3%)
Quimioterapia + hormonoterapia + antiHER2	2 (2,2%)
AntiHER2	1 (1,1%)

Por los cambios en los biomarcadores, se produjeron modificaciones en el inmunofenotipo de la enfermedad residual en 17 pacientes, impactando en el tratamiento adyuvante en 5 casos (29,4%). Esto representó un 5,4% de los casos con enfermedad residual.

La mayoría de las pacientes que tuvieron inicialmente receptores hormonales o HER2 positivo no modificaron su tratamiento en adyuvancia al negativizar alguno de ellos.

Las 9 pacientes RH+/HER2+ que modificaron su inmunofenotipo a RH+/HER2- continuaron en adyuvancia con hormonoterapia y completaron el esquema de trastuzumab.

La paciente RH+/HER2+ que post neoadyuvancia negativizó los marcadores siendo triple negativo, continuó luego de la cirugía con hormonoterapia y trastuzumab.

Dos de las pacientes RH+/HER2+ que pasaron a ser RH-/HER2+, continuaron con hormonoterapia y completaron el esquema de trastuzumab en adyuvancia.

Sin embargo, 2 pacientes RH+/HER2- y un caso RH-/HER2+, operadas después de diciembre del 2015, modificaron sus inmunofenotipos a triple negativo. En estos casos, modificaron el esquema terapéutico y recibieron quimioterapia con capecitabine como tratamiento adyuvante y las dos pacientes con RH+ de inicio continuaron con hormonoterapia.

En los casos en los que se positivizó alguno de los marcadores el tratamiento adyuvante fue modificado.

Una paciente que inicialmente fue RH+/HER2- y se modificó a RH+/HER2+ agregó a la hormonoterapia el tratamiento con trastuzumab adyuvante y otra paciente con inmunofenotipo triple negativo que positivizó los receptores hormonales con inmunofenotipo RH+/HER2-, recibió hormonoterapia como terapia adyuvante.

DISCUSIÓN

La terapia neoadyuvante se puede usar como tratamiento inicial del cáncer de mama con los objetivos de disminuir la carga tumoral, aumentar la tasa de cirugía conservadora, conocer la quimiosensibilidad del tumor y a partir de la respuesta alcanzada, obtener información sobre el pronóstico de la enfermedad, realizar eventuales cambios en el tratamiento adyuvante y prolongar la SLE en determinados subgrupos tumorales.⁴

La decisión de realizar neoadyuvancia y la elección del tipo de medicación que va a utilizarse, se basa entre otras variables en el resultado de la punción histológica, principalmente en la expresión de RE, RP y HER2. Distintos autores evidenciaron la buena concordancia entre los datos obtenidos en la punción histológica y la cirugía primaria.^{13,14} Es por ello, que el tratamiento puede basarse en el diagnóstico de subgrupo realizado por este método.

En nuestro trabajo, los casos con PCR fueron 35 (27,6%), lo que concuerda con los datos publicados en la bibliografía, en la cual se reportan cifras variables entre el 9% y 43%.^{4,15-17} En las publicaciones nacionales, la casuística del Hospital Fernández informa un 13%¹⁸ y del Instituto Roffo 10,5%.¹⁹

Al analizar la PCR según el inmunofenotipo, observamos que se alcanzó más frecuentemente en las pacientes con RH-/HER2+, en el 83,3%; incluso superior a lo publicado por el grupo de Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) quienes reportan un 59%²⁰, al ACOSOG Z1071 que informa un 45,1%²¹, y en las series nacionales de los grupos del Instituto Fleming 56%²² y CEMA de Rosario 53,8%.²³ Probablemente la alta tasa de PCR en nuestro grupo se deba al bajo número de casos RH-/HER2+ (n: 18), y a que 13 (72%) de esas pacientes fueron tratadas con bloqueo dual, con resultados similares a lo publicado en el estudio KRISTINE.²⁴

En las pacientes que presentaron neoplasia residual se observó mayor discordancia entre la información obtenida en la punción y la cirugía, que en las pacientes con tratamiento quirúrgico primario.⁸ Nosotros observamos diferencias en la expresión de biomarcadores, de los cuales en el 18,5% de los casos, determinaron un cambio en el inmunofenotipo como consecuencia del tratamiento sistémico.

Con respecto a la variabilidad de los biomarcadores (RE, RP, HER2), se han publicado distintos trabajos, retrospectivos y prospectivos, que utilizan distintos esquemas neoadyuvantes y que arrojan resultados discordantes (Tabla 8).

En cuanto a la variación de la expresión de los RE en el metaanálisis de Van de Ven y col.⁸ se reportan resultados variables en los diferentes estudios incluidos. Aquellos con mayor número de pacientes presentaron cambios estadísticamente significativos, con predominio hacia la negativización o disminución de la expresión de RE, al igual que otras series retrospectivas más recientes.²⁵⁻²⁷ Mientras que los ensayos con muestras más pequeñas no encontraron cambios significativos. Penault-Llorca y col.¹ analiza la pérdida de la expresión RE como un posible mecanismo de resistencia tumoral. Zhang y col.⁷ en su metaanálisis registra una variabilidad del 18,1%, siendo ésta estadísticamente significativa. Por otro lado, Jabbour y col.⁵ reporta una variabilidad de RE del 12,9%, con una tendencia hacia la negativización. En una serie nacional se expone una variabilidad del 14,8%, también con mayor tendencia a la negativización.⁶ En nuestro trabajo tuvimos una variabilidad de la expresión de RE de 7,6%, siendo no estadísticamente significativo, con un mayor número de casos que negativizaron.

En relación a los RP Van de Ven y col. [8], Zhang y col.⁷ y otros autores²⁵⁻²⁷ reportan cambios estadísticamente significativos (14,5% al 70% de los casos), con una tendencia predominante hacia la negativización. Jabbour y col.⁵ informa resultados similares con una

variabilidad del 32%. En el trabajo de Pavon y col. del Hospital Carlos G. Durand, la variabilidad fue del 25,6%⁶, similar a Wu y col. con 26,9%.²⁸ En nuestra serie, los receptores de progesterona fueron los que presentaron mayor variabilidad 28,3%, esto fue estadísticamente significativo con una tendencia a la negativización del 33,9%.

Con respecto a las modificaciones en HER2 los distintos estudios retrospectivos y metaanálisis arrojan resultados discordantes dependiendo de la utilización o no de la terapia antiHER2. Van de Ven y col.⁸ utilizando bloqueo HER2 reportó entre un 32 y 42% de pérdida de la amplificación del HER2. Penault-Llorca y col.¹ informa variaciones con predominio de pérdida de HER2 hasta en el 43 % de los casos al utilizar trastuzumab. En la literatura nacional se reporta una variabilidad de 7,4% utilizando medicación antiHER26, al igual que Gahlaut y col.²⁵ En cambio, Jabbour y col.⁵ y Zhang y col.⁷, que no incluyen trabajos que utilizaron bloqueo HER2 como tratamiento neoadyuvante informan cambios en el 8,9% y 5,4% respectivamente, no alcanzando estos datos significación estadística. En nuestra serie obtuvimos una variabilidad estadísticamente significativa para HER2 de 13,1%, con una tendencia a la negativización, en concordancia con las series que utilizan terapias para el bloqueo del HER2.

Tabla 8. Estudios que describen variabilidad en biomarcadores.

Estudio	N	Neoadyuvancia	Variabilidad RE	Variabilidad RP	Variabilidad HER2
Pavón (2015) [6]	27	QT + AntiHER2	14,8%	25,9%	7,4%
Gahlaut (2016) [25]	246	QT + AntiHER2	12%	14,5%	7,1%
Yang (2018) [27]	231	QT	5,6%	19,5%	NS
Peng (2018) [26]	112	QT	22,3%	28,6%	20,5%
Wu (2018) [28]	525	QT	15,2%	26,9%	NE
Hospital Británico (2020)	92	QT + AntiHER2	7,6%	28,3%	13,1%

QT: quimioterapia, RE: receptores de estrógeno, RP: receptores de progesterona, NE: no evaluado, NS: no significativo

Se proponen diversas hipótesis como explicación para esta variabilidad de los biomarcadores: la heterogeneidad tumoral que podría no estar representada en la punción histológica; problemas o errores técnicos en las determinaciones; la selección de clones resistentes al tratamiento sistémico luego de la neoadyuvancia; cambios en la expresión de biomarcadores como un mecanismo de resistencia tumoral; una regresión en la diferenciación celular de la expresión de RH como consecuencia de la quimioterapia; o una regulación negativa en la expresión RH debido a la supresión ovárica provocada por la quimioterapia.⁸

Al evaluar si los cambios en los biomarcadores tumorales se tradujeron en modificaciones en los inmunofenotipos, De la Cruz y col.¹⁵ reportan cambios en el subtipo en 16,7% de los pacientes, similar a lo observado en nuestra serie (18,5%). Si bien en la mayoría de los trabajos se observó tendencia a la negativización de los biomarcadores post neoadyuvancia, en la literatura encontramos resultados discordantes, dados por estudios retrospectivos (con potenciales mayores sesgos). Lim y col.²⁹ reportan cambios en 23,1% de los casos, los cambios más frecuentemente observados fueron de triple negativo a luminal y la ganancia de receptores hormonales en los HER2+, todos estos cambios fueron estadísticamente significativos. Peng y col.²⁶ describen que luego de la quimioterapia neoadyuvante aumentaron los tumores luminal A, HER2+ y triple negativo y que disminuyeron los luminal B, siendo esto estadísticamente significativo. En nuestro trabajo lo que observamos más frecuentemente fue la pérdida del HER2.

Con respecto a si estos cambios derivaron en modificaciones en el tratamiento adyuvante, De la Cruz et al.¹⁵ reportan cambios en la adyuvancia en la totalidad de los casos en los que hubo variación en los biomarcadores (5 pacientes), debido a que si se positivizó un biomarcador se añadió medicación, esperando un beneficio terapéutico, en cambio, en los casos de negativización se suspendió la medicación con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Otros trabajos se refieren específicamente al cambio en los receptores hormonales. En caso de positivización de los receptores hay consenso en el agregado de hormonoterapia adyuvante, en cambio, en caso de negativización Chen y col.³⁰ sostienen que indicar hormonoterapia no tendría un claro beneficio, en cambio Wu y col.³¹ afirman que la hormonoterapia adyuvante en tumores que negativizaron su expresión de receptores hormonales (RH) tuvo un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE), no así, en la supervivencia global. El beneficio potencial que se busca al continuar con tratamiento endócrino al negativizarse los RH luego del tratamiento neoadyuvante sería tratar aquellos clones tumorales hormonodependientes micrometastásicos y/o quimioprevención de la mama contralateral.

En cuanto a las modificaciones en el tratamiento adyuvante por la variación del HER2, diversas publicaciones recomiendan que en casos de ganancia del HER2 se agregue tratamiento antiHER2. Por otra parte, en los casos de pérdida del HER2, lo sugerido sería continuar con agentes antiHER2 considerando el concepto de heterogeneidad tumoral, pero se necesita mayor evidencia al respecto.³²

En concordancia con esto, 2 revisiones de la literatura indican que por la alta heterogeneidad tumoral observada, sería posible que los cambios en los biomarcadores pre y post neoadyuvancia se debieran a diferencias en las muestras, en la selección de clones o expresión selectiva de distintos biomarcadores, por lo que sugieren que a pesar de la negativización de un biomarcador, lo indicado sería continuar el tratamiento adyuvante correspondiente.^{33,1}

En nuestra serie hubo variaciones en la adyuvancia en 5 casos de los 17 que modificaron su inmunofenotipo (29,4%). En los casos en los que se positivizó un biomarcador se optó por agregar medicación específica, pero no se suspendió cuando alguno se negativizó. Aquellos que pasaron a ser triple negativo después del 2015, cuando se presentó el estudio CREATE-X en San Antonio^{34,2}, se les agregó capecitabine adyuvante.

Actualmente las pacientes RH+/HER2+ o RH-/HER2+ con enfermedad residual postneoadyuvancia deben ser tratadas en adyuvancia con T-DM-1 basados en los resultados favorables del estudio KATHERINE que demostró ventaja en SLE en las pacientes tratadas con T-DM1 versus las pacientes tratadas con trastuzumab. En nuestra serie no lo hicieron ya que la aprobación del fármaco fue posterior al periodo que abarca este estudio.³

La biología tumoral es hoy el factor más relevante sobre el que se toman las decisiones terapéuticas y esto, junto al desarrollo de nuevas drogas y terapias target brindará en un futuro, mayores posibilidades de curación a estos grupos de pacientes.

Este tema aún no ha sido abordado por las guías internacionales (NCCN, ESMO ni Saint Gallen) debido tal vez, a que es un escenario poco frecuente. Sin embargo, consideramos que es necesario conocer el estado de los biomarcadores en la enfermedad residual post neoadyuvancia, aun cuando los datos de la bibliografía sean discordantes en cuanto al impacto en los tratamientos indicados. Sin duda, son situaciones desafiantes que requieren la evaluación y discusión dentro del equipo multidisciplinario.

CONCLUSIONES

- La respuesta patológica completa fue 27,6% alcanzando una tasa de 83,3% en el subtipo RH-/HER2+.
- La variación en la expresión de los biomarcadores en la enfermedad residual fue estadísticamente significativa para: RP 28,3% y HER2 13,1%. La variabilidad para RE fue 7,6% siendo no estadísticamente significativa.
- El inmunofenotipo cambió en 17 casos (18,5%). Esto se tradujo en modificación del tratamiento adyuvante en 5 casos (29,4%).
- Creemos importante conocer el inmunofenotipo de la enfermedad residual post neoadyuvancia ya que la biología tumoral es hoy el factor más relevante sobre el que se toman decisiones terapéuticas y esto, junto al desarrollo de nuevas drogas y terapias target brindará en un futuro, mayores posibilidades a estos grupos de pacientes.

Agradecimientos: Agradecemos al comité de revisión institucional del Hospital Británico de Buenos Aires y en especial a la Dra Glenda Ernst. Quien colaboró en el análisis estadístico del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Penault-Llorca F, Radošević-Robi N, Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer, *Nature Reviews*, 2016. 13: 487-503. ◀◀◀◀
2. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al., Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy, *NEJM*, 2017, 376 (22): 2147-2159. ◀◀
3. Von Minckwitz G, Huang C, Mano M, et al., Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer, *NEJM*, 2019, 380 (7): 617-628. ◀◀
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis, *Lancet*, 2014. 384, 164-72. ◀◀
5. Jabbour M, Massad C, Boulos F., Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic and postneoadjuvant breast carcinoma, *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135: 29-37. ◀◀◀
6. Pavon J, Storin C, De Luca P, et al., Variabilidad de receptores Hormonales y Her2 post neoadyuvancia en cancer de mama, *Revista Argentina de Mastología*, 2015, 34 (125): 65-79. ◀◀◀◀
7. Zhang N., Moran M., Huo Q., et al., The Hormonal Receptor Status in Breast Cancer can be Altered by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis, *Cancer Investigation*, 2011, 29: 594-598. ◀◀◀◀

8. Van de Ven S, Smit V, Dekker T, Nortier J, Kroep J, Discordances in ER, PR and HER receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, *Cancer Treat Rev*, 2011, 37: 422-430. ◀◀◀
9. Amin MB., et al. AJCC cancer staging manual, 8th edition, American College of Surgeons, 2017, Breast, 589-636. ◀
10. Kimberly A, Hammond E, Dowsett M, et al., Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update, *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 12: 1346-1366. ◀
11. Wolff A, Hammond E, Kimberly A, et al., Her2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update, *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36 (20): 2105-2122. ◀
12. Harbeck N, Thomssen C, Gnat M, St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary, *Breast Care*, 2013, 8: 102-109. ◀
13. Dekker J, Smit V, Hooijer V, et al., Reliability of core needle biopsy for determining ER and HER2 status in breast cancer, *Ann Oncol*, 2013, 24: 931-937. ◀
14. Meattini I, Bicchierai G, Saieva C, et al., Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative CNB and surgical specimen on breast cancer management: Single institution experience and review of literature, *EJSO*, 2016, 20: 1-7. ◀
15. De La Cruz L, Harhay M, Zhang P, Ugras S., Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How?, *Ann Surg Oncol*, 2018, 25: 3535-3540. ◀◀
16. Branco F, Machado D, Silva F, et al., Loss of HER2 and disease prognosis after neoadjuvant treatment of HER2+ breast cancer, *Am J Transl Res*, 2019,11: 6110-6116. ◀
17. Dede D, Gumuskaya B, Guler B, et al., Evaluation of changes in ER, PR, HER 2 and Ki-67 index in breast cancer with administration of neoadjuvant dose dense doxorubicin, cyclophosphamide followed by paclitaxel chemotherapy, *J BUON*, 2013; 18: 366-371. ◀
18. Pizarro G, Barchuk S, Bustos B, et al., Respuesta patológica completa, cirugía conservadora y recidivas a distancia en tumores localmente avanzados: resultados en 30 años de tratamiento neoadyuvante, *Revista Argentina de Mastología*, 2019, 38,(137): 85-97. ◀
19. Montoya D, Cresta C, Noblía C, et al., Tratamiento neoadyuvante en cancer de mama, 15 años de tratamiento local y sistémico. Impacto pronóstico del perfil molecular, *Revista Argentina de Mastología*, 2010, 29 (105): 308-322. ◀
20. Krystel-Whittemore M, Xu J, Brogi E, et al., Pathologic complete response rate according to HER2 detection methods in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy, *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177 (1): 61-66. ◀
21. Boughey J, Ballman K, McCall L, et al., Tumor Biology and Response to Chemotherapy Impact Breast Cancer-specific Survival in Node-positive Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy Long-term Follow-up From ACOSOG Z1071 (Alliance), *Ann Sur*, 2017, 20 (20): 1-10. ◀
22. González Pereira S, Coló F, Ponce C, et al., Quimioterapia neoadyuvante: indicaciones y resultados. Experiencia de 15 años en el Instituto Alexander Fleming, *Revista Argentina de Mastología*, 2019, 38 (138): 14-34. ◀
23. Alvarado Arichuluaga E, Benítez Gil A, Mignini L, et al., Respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante (qtn) según subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama, *Revista Argentina de Mastología*, 2016, 36 (128): 67-87. ◀
24. Hurvitz S, Martin M, Symmans W, et al, Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial, *Lancet*, vol. 19, pp. 115-126, 2018. ◀
25. Gahlaut R, Bennett A, Fatayer H, et al., Effects of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype. Implications for the practising oncologist, *Eur J Cancer*, 2016, 60: 40-48. ◀◀
26. Peng J, Zhang X, Song J, et al., Neoadjuvant chemotherapy reduces expression rates of ER, PR, Her2, Ki67 and P53 of invasive ductal carcinoma, *Medicine*, 2019, 98: 2-8. ◀◀
27. Yang L, Zhong X, Pu T, et al., Clinical significance and prognostic value of receptor conversion in hormone receptor positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy, *World J Surg Oncol*, 2018, 16 (51): 2-9. ◀
28. Wu Y, Li X, Lu L, et al., Effect of neoadjuvant chemotherapy on the expression of hormone receptors and Ki67 in Chinese breast cancer patients: A retrospective study of 525 patients, *The Journal of Biomedical Research*, 2018, 32: 191-197. ◀
29. Lim S., Lee M., Park I., et al., Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome, *Cancer Res Treat*, 2016, 48 (1):133-141. ◀

30. Chen S, Chen C, YU K, Zhou R, Shao Z, Prognostic Value of a Positive-to-negative Change in Hormone Receptor Status after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Hormone Receptor–positive Breast Cancer, *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 3002–3011. ◀
31. Wu J, Chen W, Chen X, et al., Outcomes of adjuvant endocrine therapy and hormone receptor status change following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients., *Int J Biol Markers*, 2014, 4: 380-386. ◀
32. Yoshida A, Hayashi N, Suzuki K, Takimoto M, Nakamura S, Yamauchi H, Change in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy and the prognostic impact in patients with primary breast cancer, *J Surg Oncol*, 2017, 116: 1021–1028. ◀
33. Patel S, DeMichel A, Adding Adjuvant Systemic Treatment after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer: Review of the Data, *Curr Oncol Rep*, 2017, 19: 56-64. ◀
34. Toi M, Lee S-J, Lee ES, et al., A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04). [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio, *Cancer Res*, 2016, 76 (4): 1-7. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Ocampo, muy prolija la presentación. Formamos parte del mismo grupo de trabajo, así que no me corresponde a mí ni hacer preguntas ni discusiones, pero igual no quiero dejar de decir que me gustó mucho el trabajo y que lo has expuesto muy bien.

Dra. Ocampo: Gracias

Dr. Uriburu: Durante la exposición del trabajo, el Dr. Walter López preguntó, precisamente, pero antes que lo expusieras, qué pasaba en los casos que negativizaran los receptores hormonales, si continuaban la hormonoterapia. Vos recién mostraste que sí hay beneficio y es por eso se continuó ese tratamiento. Mencionaste varios factores que po-

dían incidir en el cambio del inmunofenotipo en el pre y en el post. Uno de ellos podría ser la diferencia de la muestra de estudio del material de una punción, independientemente del tratamiento que haya en el medio, versus la diferencia de la muestra en estudio de toda una pieza quirúrgica, algo de eso está en el estudio. ¿Quisieras decir algo al respecto, si puede tener influencia o está demostrado que no la tiene?.

Dra. Ocampo: Puede tener influencia, igualmente hay trabajos que comparan el inmunofenotipo en tumores que se punzaron y que hicieron cirugía primaria y el nivel de concordancia es de alrededor del 96%, así que no sería el único motivo.

Dr. Cassab: Te felicito por el trabajo, muy completo y muy complejo a la hora de tomar decisiones también. Pensamos medio parecido con el Dr. Uriburu, porque siempre nos superponemos con las preguntas. Quería preguntarte algo parecido también, si los cambios se podían deber al tipo de punción, porque lo vemos, no con la neoadyuvancia, si no cuando hacemos una punción y después cuando extraemos la pieza completa nos da cambios. Entonces si esto es por la neoadyuvancia o no. Pero bueno, ya lo contestaste. En resumen por todo lo que dijiste y por lo que dice la bibliografía, siempre vamos a tratar en más, nunca en menos. Por ejemplo, si se negativizaron los receptores, continuamos con el tratamiento hormonal. Se negativizó el HER por el motivo que sea, continuamos el tratamiento, aún así pensando en la morbilidad que eso puede llevar. Si realmente se justifica o no ante un HER negativo con neoadyuvancia continuar con HER en pacientes que por ahí también están recibiendo antraciclinas, que sabemos que se superpone un poquito la carga de toxicidad.

Dra. Ocampo: Sí, igualmente elegimos continuarlo por el tema de la enfermedad micrometastásica y la heterogeneidad que podría haber. Con respecto a la hormonoterapia también como quimioprevención para la mama contralateral.

Dr. Uriburu: Muchas gracias por la pregunta Dr. Cassab, muy buena, porque es cierto, están las dos posturas. Una nos dice que si hay un cambio en el inmunofenotipo hay que continuar con el tratamiento por si hay evidencia de impacto en el beneficio de la sobrevida. Pero sin embargo hay otra parte de la bibliografía que dice que si se negativiza, es mejor suspender los tratamientos para disminuir la morbilidad de los mismos. Así que hay

diversas posturas al respecto pero en general se inclinan más para el otro lado de la balanza como dijo la Dra. Ocampo.

Dr. Susana Morales: ¿Piden de rutina la inmunopre y postquimioterapia?

Dra. Ocampo: Sí. Pre para definir conducta y post para conocer qué enfermedad y qué adyuvancia tendría que realizar.

Dr. Uriburu: Porque como bien dijiste, hay un porcentaje que puede cambiar el tratamiento.

Dra. Azar: ¿Observaron diferencias en el inmunofenotipo entre el tumor y la axila?

Dra. Ocampo: No fue un objetivo de estudio en este trabajo, podría hacerse para un trabajo siguiente. No lo observamos particularmente.

Dr. Poet: ¿Hacen inmunohistoquímica de mama y axila, siempre con respuesta parcial, luego de la quimioterapia neoadyuvante?

Dra. Ocampo: No fue motivo del estudio, pero sí lo realizamos en la axila también.

Dr. Caicedo: ¿En caso de HER2 negativo inicial y HER2 positivo postneoadyuvancia, tuvieron posibilidad de un FISH en la inicial para ver si era un falso negativo?

Dra. Ocampo: No lo realizamos, si dió negativo, dio negativo. En caso de que fuera dudoso sí le realizamos el FISH.

Dr. Uriburu: No habiendo más preguntas, muchas gracias doctora por la presentación.

Dra. Ocampo: Muchas gracias.