

SESIÓN CIENTÍFICA

Dres. Linda Collell¹, María Guillermina Améstica², José Retamozo Cáceres³, Ángela María Avegno⁴, Graciela Victoria Durand⁵, Carmelo Franco Delia⁶, Martín Méndez⁷, Melisa Calvo⁸, Nicolás Ezequiel Marcaida⁹, Sergio Nicolás Zacharonok¹⁰, Duarte Oscar Daniel¹¹, Sebastian Marciano¹¹, Vanina Laura Pagotto¹², Jorge Alberto Bustos¹³

1 Tocoginecóloga. Residente post básica de Mastología. Unidad de Mastología Htal. Santojanni.

2 Tocoginecóloga. Médica Mastóloga Acreditada por la Soc. Arg. de Mastología. Jefe de División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

3 Tocoginecólogo. Médico Mastólogo Acreditado por la Soc. Arg. de Mastología. Director de la Unidad Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Coordinador Docente del Curso Bial Metropolitano de Acreditación en Mastología. Jefe de Unidad Ginecología del Htal. Gral. Santojanni.

4 Tocoginecóloga. Especialista en Mastología. Médica de la División Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

5 Especialista en Cirugía General y Ginecología. Miembro Adherente de la Soc. Arg. de Mastología. Médica de la División Ginecología del Htal. Santojanni.

6 Especialista en Tocoginecología y Ultrasonografía a cargo de Intervencionismo Mamario de la Unid. de Mastología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni. Médico de la Div. Ginecología del Htal. Santojanni.

7 Especialista en Tocoginecología y Oncología Clínica Ex Fellow de Cirugía Oncológica en Ginecología del Htal. Marie Curie. Médico de la División Ginecología del Htal. Gral. Santojanni.

8 Especialista en Cirugía General del Hospital Cesar Milstein y Especialista en Mastología.

9 Especialista en Anatomía Patológica del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

10 Médico residente de Anatomía Patológica del Hospital General de Agudos Santojanni.

11 Especialista en Oncología Clínica ex jefe del Serv. de Oncología del Htal. Gral. Santojanni.

12 Médica del Htal. Italiano de Buenos Aires miembro del Departamento de Investigación.

13 Especialista en Hepatología del Htal. Italiano de Bs. As. miembro del Dto. de Investigación.

14 Especialista en Ginecología y Mastología. Co-Director de la Unid. Mastología del Htal. Gral. Santojanni. Ex Jefe de la Div. Ginecología del Htal. Gral. de Agudos Santojanni.

Correo electrónico: linda_collell@hotmail.com

Variabilidad fenotípica entre biopsia por punción y biopsia definitiva postneoadyuvancia

RESUMEN

Objetivo

• Comparar los resultados de inmunohistoquímica entre la biopsia por punción al momento del diagnóstico y el tumor residual de la pieza quirúrgica luego del tratamiento neo adyuvante en tumores luminales, HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico 2), y triple negativo de pacientes tratadas en la Unidad de Mastología del Hospital General de Agudos Donación F. Santojanni, Secretaría de Salud Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

• Evaluar si existe repercusión en la decisión terapéutica.

Material y método

Se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectivo de las pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia neo adyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital Santojanni entre julio de 2014 y julio 2019. Se incluyeron solo pacientes que presentaran tumor residual en la pieza quirúrgicas. La variable principal analizada

fue el resultado de la IHQ de la biopsia de diagnóstico y de la pieza quirúrgica luego de la neoadyuvancia. Se midió la expresión del RE, RP, Her2neu y del Ki67.

Conclusiones

En nuestro estudio observamos una variación de los resultados cuando comparamos entre la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica en al menos un biomarcador en el 27% de las 51 pacientes incluidas. Dicha variación podría modificar el enfoque terapéutico los en un número significativo de pacientes. Se necesitarían estudios con mayor número de pacientes para verificar nuestros hallazgos los cuales podrían tener importantes implicancias en la práctica diaria.

Palabras Clave

Cáncer de mama, neoadyuvancia, variabilidad fenotípica

ABSTRACT

Objective

- Analyze the variation in immunohistochemistry between the biopsy and the residual tumor of the surgical piece after neoadjuvant treatment in luminal, Her2 Neu and triple negative tumors in patients treated in the mammary pathology service of the General Hospital of Acute Donation F. Santojanni.
- Assess whether there is an impact on the therapeutic decision.

Material and method

A retrospective cohort analytical study of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy was carried out in the Mastology Unit of Santojanni Hospital between July 2014 and July 2019. To be included in this study, patients had to be treated with neoadjuvant chemotherapy

and had residual tumor in the surgical specimen. The main variable was the IHC result of the diagnostic biopsy and the surgical specimen after neoadjuvant treatment. The expression of RE, RP, Her2neu and Ki67 was measured.

Conclusions

In our study, we observed a discordance in the results of the presurgical biopsy and the pathological anatomy of the surgical specimen in at least one biomarker in 27% of the 51 patients. This could modify adjuvant treatments in a significant number of patients. Studies with a larger number of patients would be needed to verify our findings, which could have important implications in daily practice.

Key words

Breast cancer, neoadjuvant, phenotypic variability

INTRODUCCIÓN

En 1970, en Milán, se realizaron los primeros estudios sobre quimioterapia neo adyuvante en cáncer de mama localmente avanzado inoperables; observándose que la mitad de los tumores se tornaron operables. A partir de esto surgió la idea de administrar agentes quimioterapéuticos previos a la cirugía (quimioterapia preoperatoria o quimioterapia neo adyuvante) con el objetivo de mejorar la tasa de respuesta en las pacientes, en comparación con la administración del mismo tratamiento luego de la intervención quirúrgica (quimioterapia adyuvante).¹

En 1980 se comenzó a aplicar esta metodología en pacientes con estadios iniciales. Los primeros estudios clínicos tenían como objetivo determinar si el tratamiento sistémico de inicio resultaba superior en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.² El primer estudio con un amplio número de pacientes fue el NSABP-B18, en el que se comparaban cuatro ciclos de antraciclinas en neo adyuvancia y el mismo esquema en adyuvancia. Se observó que en el 80% de las pacientes el tamaño tumoral se redujo, hubo un aumento del porcentaje de respuesta clínica completa (36%) y

de respuesta patológica completa (RPC) (26%) en el grupo con quimioterapia neoadyuvante.³ Otro estudio fue el EORTC, en el que las pacientes se aleatorizaban a 4 ciclos de 5FU – epirrubicina – ciclofosfamida (FEC) como tratamiento neoadyuvante versus adyuvante. En este estudio, también se demostró que una RPC se asociaba a una mejor supervivencia.⁴ Los resultados que obtuvieron fueron similares en los 2 grupos: tanto en supervivencia global (SVG), supervivencia libre de enfermedad (SVL) y la recaída loco regional, sin presentar diferencias estadísticamente significativas. Se demostró que 3 ciclos de antraciclinas en esquema neo adyuvante o adyuvante no presentan diferencias en SVL ni SVG, aumentando el número de cirugías conservadoras con aceptable control local. Teniendo en cuenta estos beneficios, se concluyó que los principales objetivos de la quimioterapia neo adyuvante son: conseguir disminuir el tamaño tumoral, mayor posibilidad de realizar cirugías conservadoras, control temprano de la enfermedad micrometastásica y la posibilidad de testear la quimiosensibilidad del tumor in vivo.

En la actualidad se ha observado que, muchas veces, la quimioterapia modifica la expresión de los receptores hormonales y del Her2 Neu en los tumores con lesión residual. Este cambio de fenotipo en las células tumorales residuales podría modificar la decisión sobre el tratamiento adyuvante posterior. Es importante saber que existe escasa evidencia científica con respecto a este cambio de fenotipo, y se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

Por lo tanto, en este estudio, nos propusimos comparar los resultados de inmunohistoquímica entre la biopsia por punción y el tumor residual de la pieza quirúrgica luego del tratamiento neo adyuvante en pacientes tratadas en la Unidad de Mastología del Hospital General de Agudos Donación F. Santojanni.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, de cohorte, retrospectivo de las pacientes sometidas a quimioterapia neo adyuvante en la Unidad de Mastología del Hospital Santojanni entre julio de 2014 y julio 2019.

Para ser incluidas en este estudio las pacientes debían ser tratadas con quimioterapia neo adyuvante y tener tumor residual en la pieza quirúrgica. Las biopsias fueron realizadas con punción histológica

core con aguja de 14 G bajo guía ecográfica, tomándose como mínimo 5 muestras por lesión. Fueron excluidas aquellas pacientes que obtuvieron respuesta patológica completa (RPC). Del total de 278 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en dicho periodo, 69 realizaron neoadyuvancia y 51 fueron incluidas en nuestro trabajo.

La clasificación de los fenotipos utilizada fue:

- Luminal A: RE mayor 1%, RP mayor 20%, HER2 +/-, KI 67 menor 20%
- Luminal B: RE mayor 1% RP menor 20% HER2 +/-, KI67 mayor 20%
- TN: RE menor 1%, RP menor 1% HER2 -
- HER2 puro: RH -, HER2 +

La variable principal fue el resultado de la IHQ de la biopsia de diagnóstico y de la pieza quirúrgica luego de la neoadyuvancia. Se midió la expresión del RE, RP, Her2neu y del Ki67. Otras variables analizadas fueron la edad, tipo histológico, grado histológico, TNM pre neoadyuvancia, tratamiento neo adyuvante y respuesta patológica.

Valoración de la respuesta al tratamiento

En el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Santojanni se utilizaron las guías de recomendación ASCO/CAP (Sociedad Americana de Oncología Clínica/ Colegio Americano de Patólogos) de 2010 que consideran positivos aquellos tumores con igual o mayor al 1% de células tumorales marcadas y negativos aquellos con menos del 1% y para el HER2 Neu la interpretación del score se realizó sobre la base del score 0 y 1+ (negativos), 2+ (indeterminado) y 3+ (positivo). En los casos indeterminados, se realizó FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).⁵⁻⁶ Se utilizó el equipo de inmunohistoquímica automatizado marca Ventana, modelo es el Benchmark GX.

Para valorar la respuesta patológica a la neoadyuvancia utilizamos la 8va edición de TNM en la cual luego de neoadyuvancia se agrega el prefijo "y" tanto en la valoración clínica como patológica: ycT o ypT; y aclara que "ypT" sólo se utiliza para medir el tamaño tumoral concluyendo que una RPC es igual a ypT0 ypN0 / ypTis ypNo.⁷

En la valoración del lecho tumoral se utiliza el índice RCB (Residual Cancer Burden)⁸ cuyas variables a consignar son: diámetro mayor y menor del lecho tumoral, porcentaje de células tumorales infiltrantes, porcentaje de celularidad tumoral de carcinoma intraductal, número de ganglios totales, número de ganglios positivos y tamaño de

la metástasis mayor. Esos valores se colocan en la página web de MD Anderson para calcular el índice. Los resultados son:

- RCB-0: Respuesta patológica completa (RPC)
- RCB-1: Lesión residual mínima. Respuesta parcial mayor.
- RCB-2: Respuesta no deseada. Respuesta parcial menor.
- RCB-3: Lesión residual extensa. Quimiorresistencia

En cuanto a la respuesta clínica e imagenológica valorada por la Unidad de Mastología utilizamos los criterios de respuesta de la OMS. Estos criterios de la OMS definen una respuesta parcial mayor como una reducción mayor o igual al 50% de la suma de los diámetros de la lesión principal, respuesta parcial menor cuando dicha reducción fue inferior al 50%, pero superior o igual al 30%. Se considera que una lesión es estable (EE) cuando no cumple los criterios expuestos como respuesta parcial ni progresión; y por último hablamos de progresión (PRO) en un aumento de al menos un 20% de la suma de los diámetros de la lesión principal, aumento absoluto de 5mm de la suma de los diámetros, o la aparición de una nueva lesión, sea única o múltiple.

Tratamiento neo adyuvante

Respecto a los tratamientos neoadyuvantes fueron variando de acuerdo al año en que fueron realizados, debido al advenimiento de nuevas drogas:

- Luminales:
 - utilizaron AC por 4 ciclos cada 21 días más taxanos por 12 ciclos semanales.
- Her2 Neu:
 - Durante el año 2014 y hasta enero de 2015 se utilizó Antraciclinas más Ciclofosfamida, realizando el tratamiento con Trastuzumab solo de manera adyuvante.
 - A partir de noviembre de 2015 se utilizó Trastuzumab más Docetaxel.
 - Desde noviembre de 2017 se comenzó a utilizar el esquema dual con trastuzumab más pertuzumab acompañado con Docetaxel, y en el caso de Her2 Neu puros se sumaba el Carboplatino al esquema anterior.

• Triple Negativo:

- Hasta mediados del año 2019 se utilizó carboplatino más taxanos por 4 ciclos.
- Actualmente se realiza antraciclina más ciclofosfamida (AC) por 4 ciclos cada 21 días más taxanos por 12 ciclos.

Muestreo y análisis estadístico

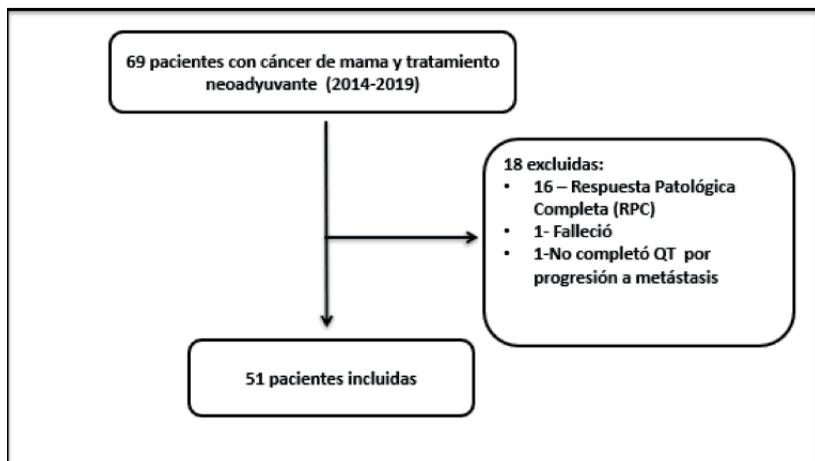
El muestreo fue consecutivo. Las variables numéricas se describen con mediana y percentiles 25%-75% y las variables cualitativas se describen con números absolutos y porcentajes.

Para evaluar los cambios antes y después de la neoadyuvancia en el tejido mamario se utilizó la prueba de McNemar, la cual es aplicable a los diseños antes-después en el cual cada sujeto sujeta como su propio control. En esta prueba se determina si los cambios son significativos mediante los pares discordantes. Se presentará mediante gráficos de barras las proporciones concordantes y discordantes para cada biomarcador. Se considera una p con valor $< 0,05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el software Stata v14.

RESULTADOS

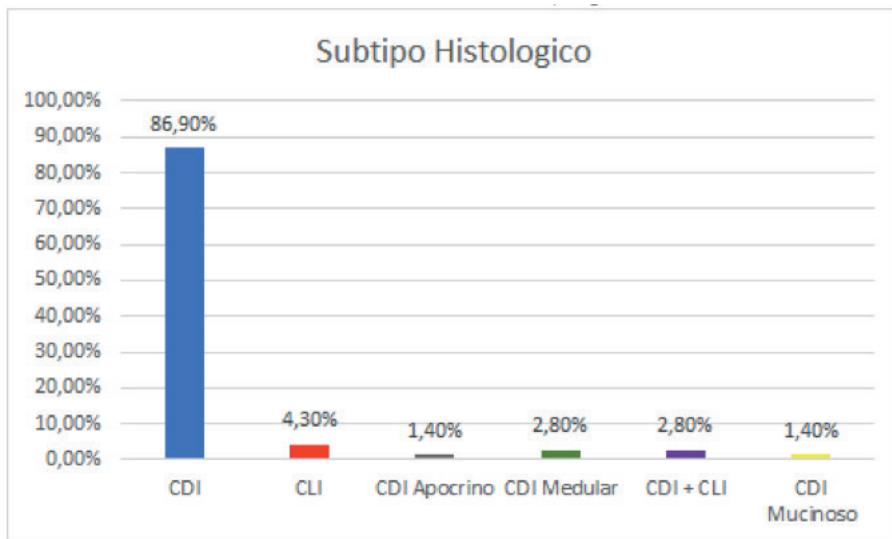
Características generales de las pacientes:

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes potencialmente incluíbles en el estudio.



La mediana de edad de las pacientes fue de 51 años (percentiles 25%-75%: rango 44-60). El subtipo histológico ductal infiltrante tipo NOS fue el más frecuente, estando presente en el 87% de las pacientes. Más del 90% de la población se presentaron como estadios IIA, IIB, IIIA o IIIB al momento del diagnóstico. Los grados histológicos 1, 2 y 3 fueron registrados en 2 (2,8%), 20 (28,9%) y 47 (68,1%) de las mujeres, respectivamente. De acuerdo al TNM 8va edición, se observó que más del 90% de la población

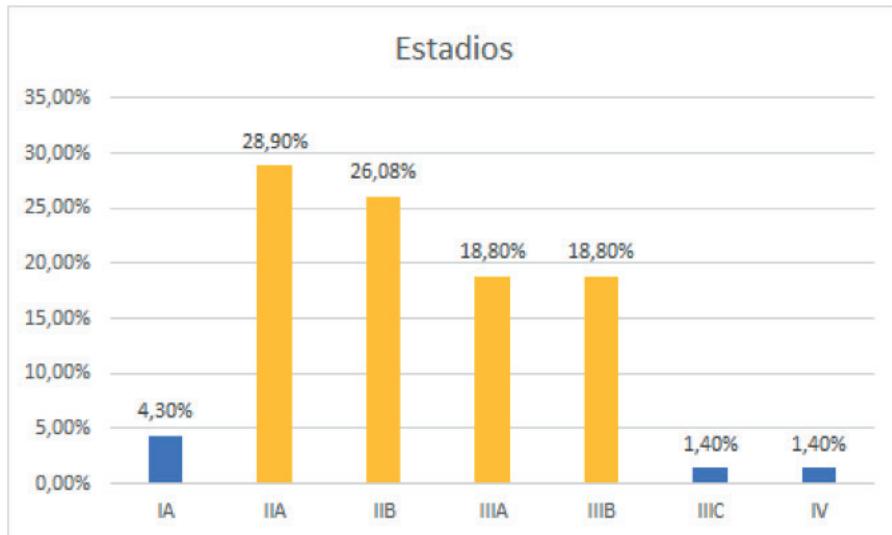
Figura 2. Subtipos histológicos en la población de estudio según la clasificación de los carcinomas invasores de mama – OMS (Organización Mundial de la Salud) 2012.



CDI: Carcinoma ductal invasor, CLI: Carcinoma lobulillar invasor.

presentó T2, T3 y T4B y el N1 fue lo más frecuente, presentando un 55% de las pacientes. Más detalle sobre estas características y el tipo de respuesta logrado se presentan en las figuras 2, 3, 4, 5 y tabla 1.

Figura 3. Estadios tumorales en la población de estudio.



CDI: Carcinoma ductal invasor, CLI: Carcinoma lobulillar invasor.

Figura 4. Grados histológicos tumorales en la población de estudio. Valoración de la respuesta al tratamiento.

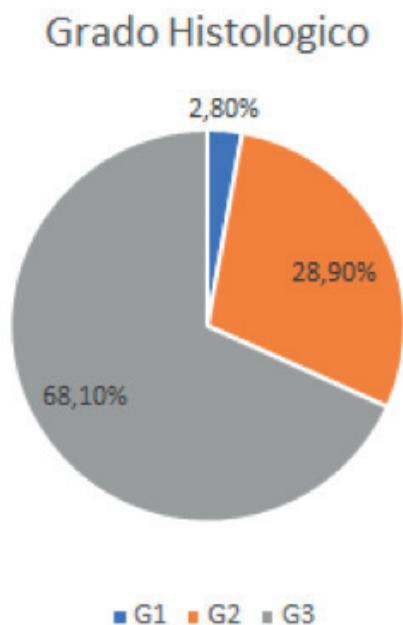


Figura 5. Tipo de respuesta en la población de estudio. (Residual Cancer Burden).

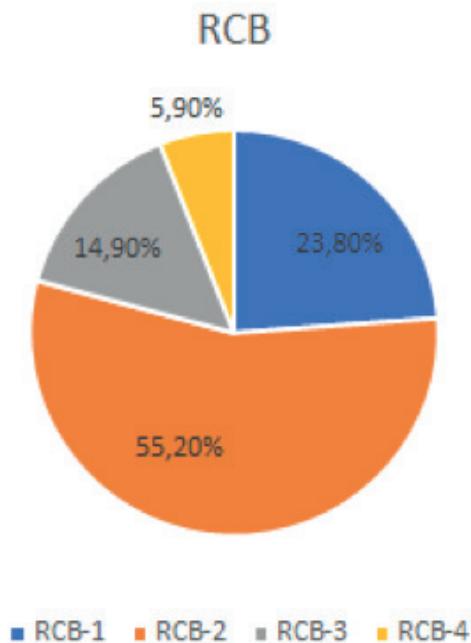


Tabla 1. TNM (8va edición) en la población de estudio.

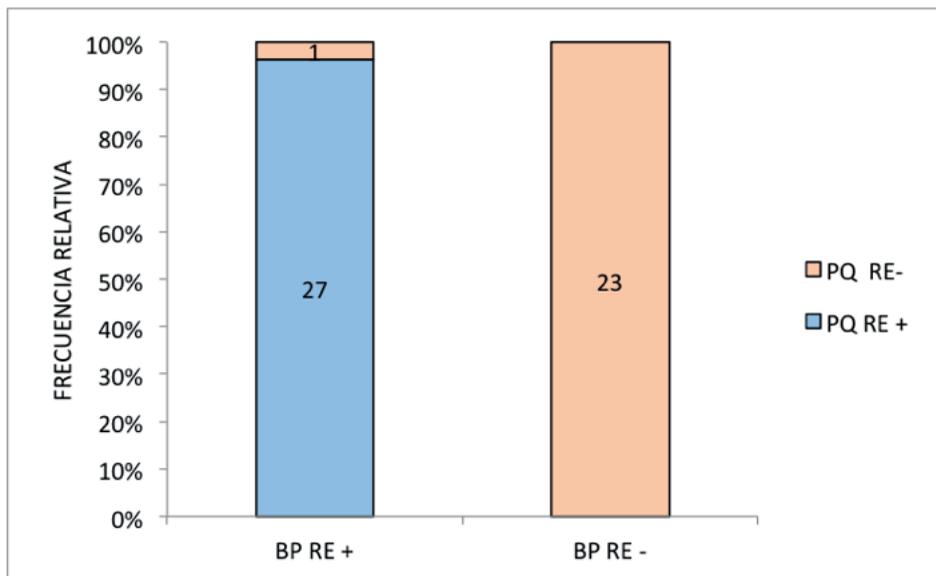
T	Resultado
T1C	4 (5,7%)
T2	34 (49,2%)
T3	16 (23,1%)
T4B	14 (20,2%)
T4D	1 (1,4%)
N	
N0	26 (37,6%)
N1	38 (55,07%)
N2	4 (5,7%)
N3	1 (1,4%)
M	
M0	68 (98,5%)
M1	1 (1,4%)

Variación entre biopsia y pieza quirúrgica:

Se observó variación en la inmunohistoquímica de la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica en al menos un biomarcador en 14 (27,4%) de las 51 pacientes evaluadas.

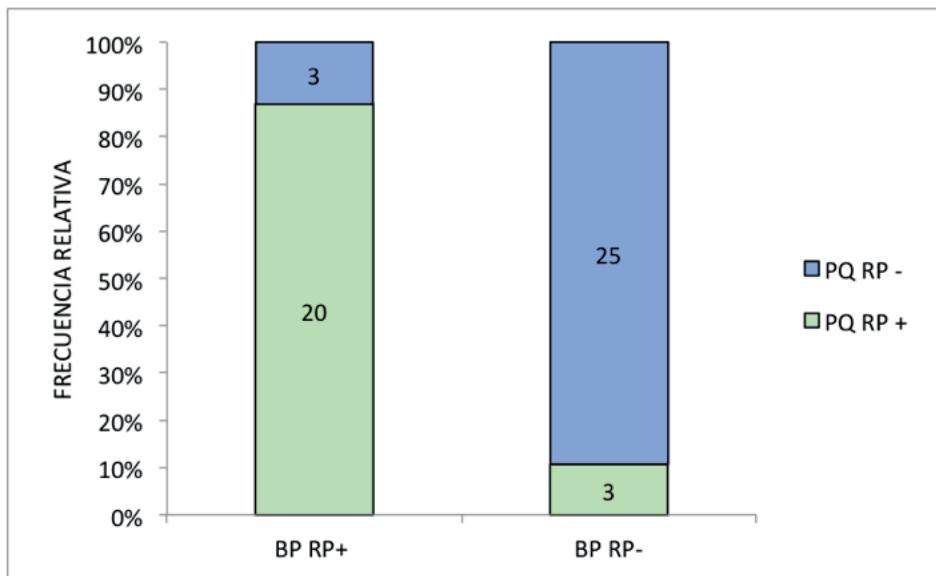
La variación en resultados de la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica para RE, RP, HER2 y Ki67 fue del 2%, 11,8%, 9,8% y 7,8%, respectivamente. En las figuras 5, 6, 7 y 8 se muestra la distribución de los resultados de la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica para cada biomarcador.

Figura 6. Distribución entre los resultados de la BP y la AP para el receptor RE.



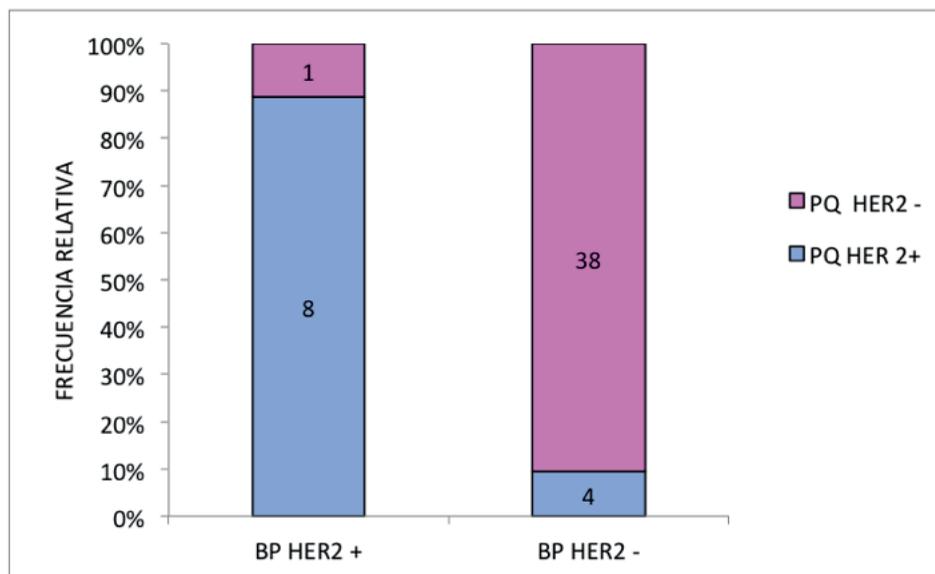
En la figura se observa en el interior de cada columna la frecuencia absoluta de las BP y AP. En las ordenadas se expresa la frecuencia relativa. En este caso, de las 28 mujeres presentaron RE positivo en la biopsia pre-quirúrgica sólo una presentó RE negativo en la pieza quirúrgica. Por otro lado, de las 23 mujeres con biopsia pre-quirúrgica negativa, ninguna presentó RE positivo en la pieza quirúrgica

Figura 7. Distribución entre los resultados de la BP y la AP para el receptor RP.



En la figura se observa en el interior de cada columna la frecuencia absoluta de las BP y AP. En las ordenadas se expresa la frecuencia relativa. En este caso, de las 23 mujeres presentaron RP positivo en la biopsia pre-quirúrgica, 3 presentaron RP negativo en la pieza quirúrgica. Por otro lado, de las 28 mujeres con biopsia pre-quirúrgica negativa, 3 presentaron RP positivo en la pieza quirúrgica.

Figura 8. Distribución entre los resultados de la BP y la AP para el receptor HER2.



En la figura se observa en el interior de cada columna la frecuencia absoluta de las BP y AP. En las ordenadas se expresa la frecuencia relativa. En este caso, de las 9 mujeres presentaron HER2 positivo en la biopsia pre-quirúrgica, 1 presentó HER2 negativo en la pieza quirúrgica. Por otro lado, de las 42 mujeres con biopsia pre-quirúrgica negativa, 4 presentaron HER2 positivo en la pieza quirúrgica.

Adicionalmente en la tabla 2 muestran los pares discordantes y concordantes para cada biomarcador.

Tabla 2. Descripción de los pares discordantes y concordantes para cada biomarcador. El p valor corresponde a la comparación entre los pares discordantes.

Receptor	BP+/AP+	BP+/AP-	BP-/AP-	BP-/AP+	p valor
RE	27/51=53%	1/51= 2%	23/51=45%	0 %	0,317
RP	20/51= 39%	3/51= 6%	25/51= 49%	3/51= 6%	0,999
HER2	8/51= 16%	1/51=2%	38/51= 74%	4/51= 8%	0,179
KI 67	32/51= 63%	1/51= 2%	15/51=29%	3/51= 6%	0,317

En cuanto al cambio de fenotipo se observaron los siguientes cambios entre biopsia prequirúrgica y anatomía patológica de la pieza quirúrgica:

- 1 luminal B - Triple negativo (1,96%)
- 4 lumbinales A - lumbinales B (7,84%)
- 3 lumbinales B - lumbinales A (5,88%)
- 1 HER2 luminal - luminal A (1,96%)
- 4 triple negativo - HER2 puro (7,84%)

Total de cambios de inmunofenotipo: 13 (25,4%)

Total de cambio de esquema adyuvante: 3 (5,8%)

- El cambio de esquema observado fue en la variación fenotípica de triple negativo a HER2 puro, agregando trastuzumab a los platinos.

Respuesta al tratamiento:

- Her2Neu positivo: 6 pacientes mantuvieron el estatus de Her2Neu, de estas últimas todas obtuvieron respuesta parcial mayor.

- Triple negativo: 15 pacientes que mantienen el estatus de triple negativo y de estas últimas obtuvimos respuesta parcial menor en 5 pacientes, respuesta parcial mayor en 6 pacientes, y en 4 obtuvimos estabilidad.

- Luminales: 24 pacientes mantuvieron su estatus de luminal, todas con respuesta parcial mayor.

DISCUSIÓN

Actualmente el tratamiento neo adyuvante es considerado como el tratamiento primario para el cáncer de mama localmente avanzado, pero hoy en día cada vez es más frecuente su uso en estadios iniciales, por ello es necesario analizar las variantes que pueden surgir luego de completar dicha terapia para poder brindar el mejor tratamiento adyuvante acorde a cada paciente posteriormente. Se han observado en algunos trabajos que hay variabilidad en la inmunohistoquímica post neoadyuvancia, y esta condición conlleva a realizar un tratamiento adyuvante diferente. El trabajo publicado con un número de pacientes representativo es el de Hirata y col.¹⁰ con un N= 368 en el cual se observa un 16% de conversión luego del tratamiento neo adyuvante y comparado con nuestro trabajo la discordancia total del estudio en al menos un receptor fue del 14%. En el caso del trabajo previamente citado las modificaciones más evidentes fueron en los receptores hormonales (RH) que consistían en una disminución de la expresión o directamente la conversión de positivo a negativo con los siguientes resultados: 30 (8,2%) pacientes con RH cambiaron

de positivo a negativo y 29 (7,9%) pasaron de negativos a positivos. En el caso del Her2 Neu 22 (6,0%) pacientes cambiaron de positivo a negativo y 13 (3,5%) pacientes pasaron de negativo a positivo. En nuestro trabajo se observó que sólo 1 paciente con RE positivo en la biopsia presentó RE negativo en la pieza quirúrgica y el 100% de las pacientes con RE negativo en la biopsia tuvieron RE negativo en la pieza quirúrgica. En el RP se obtuvo un 6% con cambio de estatus de positivo a negativo y 6% de negativo a positivo, y en el caso del Her2 Neu un 8% cambió de negativo a positivo, y el 2% cambió de positivo a negativo.

Otro trabajo más reciente, realizado en 2017, con un número total de 51 pacientes fue de la Dra. Jeannette Burton y col.¹¹ del Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón de San Martín que estudió la variación de la expresión de receptores hormonales post neoadyuvancia. En sus resultados observaron que 34 pacientes se mantuvieron sin cambios, 4 (7,8%) positivizaron el RE y 5 (9,8%) positivizaron el RP. En cuanto a la negativización 4 (7,8%) el RE y 9 (17,6%) para el RP. Concluyeron que tuvieron un número reducido en los cambios en la expresión de RH, predominando dichos cambios en los RP.

Un estudio de 2006 en la ciudad de Pamplona, en los servicios de cirugía general y de anatomía patológica analizaron la modulación en la expresión de biomarcadores (RE, RP y HER2) en cáncer de mama tras tratamiento neoadyuvante¹², en el cual se incluyeron 20 pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante y se valoró el cambio de expresión entre la biopsia y la pieza quirúrgica, obteniéndose el siguiente resultado: positivización en RE con un total de 2 casos (10%), 2 casos (10%) para RP y 2 casos (10%) para HER2 y la negativización se produce en 2 casos (10%) para RE y 2 (10%) HER2; mientras que para progesterona se detecta en 7 casos (35%). A diferencia de nuestro estudio, en este se realizó un grupo control en el que se estudió la expresión de la inmunohistoquímica en 33 pacientes y compararon la biopsia con los resultados obtenidos de la pieza quirúrgica sin ningún tratamiento previo, es decir no realizaron neoadyuvancia y obtuvieron los siguientes resultados: no se evidencia ningún cambio en los RE, y para los RP se producen dos casos de positivización y 2 de negativización. Lo que se destacó fue el HER2, con 1 caso que positivizó y 7 casos que relativizaron. En este punto prestamos especial atención ya que en nuestro trabajo si bien tuvimos 4 pacientes que positivizaron, analizamos el interrogante de los factores que pudieron provocar esta variabilidad tomando en cuenta la heterogeneidad

tumoral dentro del desarrollo neoplásico, la fijación óptima de la biopsia por su menor tamaño y la variabilidad exclusiva de la técnica inmunohistoquímica, ya que como bien planteamos afecta directamente al tratamiento adyuvante.

El estudio indio realizado en 2016, sobre la discordancia entre RE y RP después de la quimioterapia neoadyuvante¹³, sobre un total de 78 pacientes de las cuales 9 tuvieron remisión patológica completa, 69 fueron evaluadas para la discordancia observando que 37 pacientes con RE positivos, 34 (91,9%) se mantuvieron como RE positivos y 3 (8,1%) cambiaron a negativos después de la quimioterapia neoadyuvante. Por otro lado, 32 pacientes con RE negativo, luego de la quimioterapia neoadyuvante, 29 (90,6%) permanecieron con RE negativo y 3 (9,4%) se convirtieron en RE positivo. Como resultado final hubo un total de 6 pacientes (8,7%) que tuvieron cambio en el estado del RE (discordancia RE) después de la quimioterapia neoadyuvante. En cuanto al RP, de los 37 pacientes RP positivos antes de la quimioterapia, 29 (78,4%) permanecieron positivos y 8 (21,6%) se volvieron negativos. De los 32 pacientes con RP negativo previa a la quimioterapia, 31 (96,9%) permanecieron negativos, mientras que 1 (3,2%) cambio a positivo. El cambio total en el estado de RP (discordancia de RP) después de la quimioterapia neoadyuvante fue en 9 pacientes (13,04%). Concluyeron que la tasa de discordancia total de RE y RP juntos es del 21,74%. Comparando los resultados de este último estudio con el nuestro, la tasa de discordancia total de RE y RP que nosotros encontramos fue de 13,8%, desglosando este resultado fue un 11,8% para RP y 2% para RE. La diferencia entre estos trabajos, es que el estudio mencionado no tiene en cuenta el cambio del Her2 Neu.

Por último, un estudio publicado en la Revista Argentina de Mastología en 2015, respecto de la variabilidad de los RH y del Her2 Neu postneoadyuvancia en el hospital Durand.¹⁴ Fueron evaluados 34 tumores previos al tratamiento neoadyuvante. En cuanto a los RE, 25 tumores fueron positivos (73,5%) y 9 (26,5%) negativos, de los RP 22 pacientes (74,7%) fueron positivos y 12 (25,3%) negativos. El Her2 fue positivo en 7 pacientes (20,6%) y negativo en 27 (79,4%). En este trabajo excluyeron los 7 casos con RPC, por lo tanto, se estudiaron 27 pacientes. Los RE en la biopsia core, 21 (77,8%) fueron positivos y 6 (22,2%) negativos. Al compararlos con la pieza quirúrgica, hubo 4 (14,8%) cambios de estatus: 3 tumores se negativizaron y 1 se positivizó, y con respecto a los RP en la biopsia core, 19 (70,4%) fueron positivos y 8 (29,6%) negativos, de estos se negativizaron en 3 casos y se positivizaron en 4, por lo tanto, hubo 7 pacientes (25,9%) cambios

de estatus. Cuando toman ambos receptores hormonales en conjunto (cambio de estatus de cualquiera de ellos o de ambos), 23 fueron positivos (85,2%) y 4 negativos (14,8%), cuando comparan el resultado post quimioterapia neo adyuvante se observan 5 (18,5%) cambios de estatus: 3 se negativizaron y 2 se positivizaron. Al analizar el Her2 Neu, 23 tumores (85,2%) fueron negativos en la punción y 4 (14,8%) positivos, con 2 cambios de estatus (7,4%): uno se positivizó y uno se negativizó. En el análisis estadístico se utilizó el coeficiente Kappa para establecer la concordancia. En nuestro estudio dado que la importancia residió en la discordancia entre el resultado de la biopsia y el de la pieza quirúrgica y esto implica que las mismas pacientes fueron evaluadas en dos puntos en el tiempo, el test de Kappa no sería adecuado y por esa razón se utilizó el test de Mc Nemar, a diferencia del estudio previamente citado.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio observamos una discordancia en los resultados de la biopsia prequirúrgica y la anatomía patológica de la pieza quirúrgica en al menos un biomarcador en el 27% de las 51 pacientes. Al ser los tumores heterogéneos desde su población celular uno de los aspectos que podría explicar estas variaciones, es que en la biopsia inicial analizamos una pequeña parte del tumor que puede no ser coincidente con el total de la mismo. Otro aspecto podría ser que la biología del tumor puede cambiar con el tratamiento y provocar la selección de células tumorales resistentes en el lecho tumoral residual. Si este fuera el caso Esto podría modificar los tratamientos adyuvantes en número significativo de pacientes. Se necesitarían estudios con mayor número de pacientes para verificar nuestros hallazgos los cuales podrían tener importantes implicancias en la práctica diaria

REFERENCIAS

1. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maubanc MA, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990;66(1):119-29. ◀
2. M. Kaufmann, G. Von Minckwitz, R. Smith, V. Valero, L. Gianni, W. Eiermann, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 2600-2608. ◀
3. B Fisher 1, A Brown, E Mamounas, S Wieand, A Robidoux, R G Margolese, A B Cruz Jr, E R Fisher, D L Wickerham, N Wolmark, A DeCillis, J L Hoehn, A W Lees, N V Dimitrov. Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women with Operable Breast Cancer Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. 1997 Jul;15(7):2483-93. ◀
4. J. Van der Hage, C.J.H. Van de Velde, J.P. Julien, M. Tubiana-Hulin, C. Vandervelden, L. Duchateau. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*, 19 (2001). ◀
5. ASCO/CAP recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* June 1, 2010 vol 28, 162784-2795. ◀
6. Hammond and Hicks. ASCO/CAP Her 2 neu Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications. *Arch Pathol Lab med*-Vol 139, August 2015, 970-971 (Editorials). ◀
7. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:589. ◀
8. Yau C, van der Noordaa M, Wei J, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis. 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS5-01. Presented December 13, 2019. ◀
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-247
10. Hirata T, Shimizu C, Yonemori K et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1529-36. ◀
11. Jeannette Burton, Marcos Liguori, Ezequiel Slutsky, Adriana Menocal, Diego Enrico, Mónica López, Adrián Hanois Servicio de Oncología Clínica, Hospital Interzonal Gral. de Agudos Eva Perón, San Martín, Buenos Aires, Argentina. *ONCOLOGÍA CLÍNICA* 2017; 22: 28-31. ◀
12. A. Córdoba, M. Ederra, I. Ariceta, M.L. Gómez, M.A. Arrechea, P. De Llano y J.M. Martínez-Peñuela. Servicio de Cirugía General. Hospital de Navarra. Pamplona. sep./dic. 2006 ◀
13. Aravindh Sivanandan Anand and Sandeep Thekoot Velayudhan, Discordance of Estrogen & Progesterone Receptors After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer- an Indian Study. *Indian J Surg Oncol*. 2016 sep.; 7(3): 316–319. ◀
14. Josefina Pavón, Claudio Storino, Paula De Luca, Adrián Sancinnetto, María Inés Bianconi, Javier Casavilla, Paula Micone, Matías F. Amasino, Leticia Ramos, Andra Gersztejn, Alejandra M. García. Variabilidad de receptores Hormonales y Her2 post neoadyuvancia en cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología* | 2015| volumen 34 | n° 125 ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Quisiera hacer un par de comentarios. Los objetivos del trabajo eran observar la variación, eso está claro. Estuvo en el orden del 27% y tenía, como recién se decía en las conclusiones, un objetivo secundario, pero no menos importante, que era evaluar si existía una repercusión en la decisión terapéutica. No lo menciona en las conclusiones, pero en los datos me pareció ver que un 5,8% de triple negativos pasaron a HER2 puro, y en eso sí cambiaron. Es el número que tuvieron ustedes y es una conclusión que no estaría mal agregarla, porque me parece que ver si cambia la terapéutica es un objetivo fundamental, cuando no hay una respuesta patológica completa. En nuestro Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires, hicimos una presentación el año pasado, que se publicó este año 2021, en la Revista Argentina de Mastología. Seguramente el trabajo de ustedes se cerró antes de del nuestro, por eso quería aportar estos datos. El "n" era de 127 pacientes y los resultados fueron parecidos. Las variaciones para los receptores de estrógenos fueron muy bajas, alrededor del 7% y no fue significativa. La más significativa, como también les pasó a ustedes, fue en los receptores de progesterona, con alrededor de un 28%. También fue significativa la del HER2, que varió en un 13%, sobre todo de positivo a negativo y eso sí cambia la terapéutica posterior. La conclusión de esta presentación fue que hubo cambios en el inmunofenotipo y en el tratamiento adyuvante, en alrededor de un 29%. Quería hacer este aporte sobre algo parecido a lo que estuvo presentando usted y discutiendo sobre las otras publicaciones.

Dr. Cassab: Felicidades Dra. Collell. Nosotros nos conocemos del Hospital. Ella fue residente nuestra, si bien no lo mencionó, pero también fue residente del Hospital Milstein. Me pareció muy bueno el trabajo. Una metodología impecable, bastante prolija. Así que te felicito, porque hay que cargar todos estos datos. Te quería preguntar ¿Qué pasa cuando los receptores hormonales se negativizan en la

biopsia posterior, después de la neoadyuvancia? ¿Se continúa con el tratamiento hormonal o no?

Dra. Collell: En este caso, tuvimos una sola paciente, que justamente había empezado como adyuvancia, que pasó a triple negativo, con capecitabina y actualmente estaba finalizando los últimos ciclos. Era una paciente como para plantear en ateneo por este tema de ver si se hacía hormonoterapia por ese luminal B. Además, el dato (porque la fuimos a investigar) era que el receptor de estrógeno era del 80 y el de progesterona era negativo. Es una paciente que está terminando sus ciclos de capecitabina y seguramente se plantee su caso en ateneo multidisciplinario, como siempre se lo hace con todas las pacientes.

Dr. Cassab: Sí, generalmente los dos marcadores que más cambian, mutan o varían son los receptores de progestágenos y el HER. Por lo menos eso es lo que se ve en todas las publicaciones.

Dr. Sánchez: Muy interesante la presentación. Mi pregunta es sobre los cuatro casos de luminal A. ¿Cuáles fueron los criterios para que ingresaran a neoadyuvancia a esas pacientes, que siempre tenemos la duda, siendo luminal A, y decimos: axila positiva, le hacemos o no le hacemos?

Dra. Collell: Nosotros casi siempre lo planteamos en ateneo y se va eligiendo de acuerdo a las pacientes. No todos los luminales A van a neoadyuvancia, pero en este caso la mayoría sí, se considera con axila positiva, también localmente avanzados. Pero siempre depende de lo que planteamos en el ateneo y de cada paciente. No hay una generalización.

Dr. Fuleston: Respecto a lo que te preguntaron recién sobre la neoadyuvancia. ¿Qué respuesta tuvieron?

Dra. Collell: Nosotros no detallamos en el trabajo las respuestas de cada una. Pero en el caso de las pacientes que tuvimos con luminal A (que creo que eran cuatro) tuvieron respuesta parcial menor. Están dentro de la respuesta parcial menor.

Dr. Uriburu: Muchas gracias Dra. Collell, muy prolijo el trabajo de ustedes.