

Impacto del cambio en el perfil inmunohistoquímico post neoadyuvancia en el tratamiento del cáncer de mama. Experiencia del Hospital Británico de Buenos Aires

Autores: Dra Gabriela Candás**, Dra Alejandra García**, Dra María Delfina Ocampo*, Dr Ernesto Korbenfeld***, Dr H Daniel Vuoto**, Dr Juan Isetta**, Dr Lucas Cogorno**, Dra Agustina González Zimmermann**, Dra Marca Sigal**, Dr Santiago Acevedo**, Dra Julia Berwart*, Dr Martín Naveira***, Dra Agustina Bemí*, Dr Juan Luis Uriburu****. Servicio de Mastología, Hospital Británico de Buenos Aires

* 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 Mastología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Autor de correspondencia:

Dr. Juan Luis Uriburu. Jefe del Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74. CABA.

Mail: juriburu@hbritanico.com.ar

ABSTRACT

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. Objetivos secundarios: 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 y cirugía posterior en el servicio de mastología del Hospital Británico de Buenos Aires entre enero 2009 y junio 2020.

Resultados

Se incluyeron 172 pacientes. La tasa de PCR fue del 28,5%. El inmunofenotipo tumoral que alcanzó más frecuentemente la PCR fue el grupo RH-/HER2+ alcanzando un valor de 85,2%. El análisis se realiza sobre las 123 pacientes con enfermedad residual. La variabilidad observada para receptores de estrógeno (RE) fue de 8,9%, para receptores de progesterona (RP) fue de 29,9% y para HER2 fue de 13,8%. Estos cambios fueron estadísticamente significativos. Hubo cambios en el inmunofenotipo tumoral en 26 casos (21,1%) y modificaciones al tratamiento adyuvante en 9 (34,6% de estos casos y 7,3% del total de tumores con enfermedad residual).

Conclusiones

En este estudio, observamos una variabilidad estadísticamente significativa en la expresión de RE, RP y HER2 previo y posterior al tratamiento neoadyuvante, lo que determinó modificaciones en el inmunofenotipo tumoral en un 21,1% y cambios en el tratamiento adyuvante en 7,3% del total de tumores con enfermedad residual, justificando la reevaluación de biomarcadores en la pieza quirúrgica.

Palabras clave

Neoadyuvancia, receptores hormonales, HER2, variabilidad, respuesta patológica completa, adyuvancia.

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante es parte integral del tratamiento del cáncer de mama (CM). Hoy su utilización es cada vez más frecuente en estadios iniciales especialmente en los subgrupos Her2+ y triple negativo. Permite aumentar la tasa de cirugías conservadoras, valora la respuesta in vivo al tratamiento y optimiza los tratamientos adyuvantes cuando no se alcanza respuesta patológica completa (PCR) y mejora la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en aquellas que la alcanzan [1-3].

Las mayores tasas de PCR se obtienen en los subtipos receptores hormonales negativos/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, diversos estudios reportan resultados discordantes entre los biomarcadores pre y post-neoadyuvancia, en un 15% para receptores de estrógeno (RE), 30% receptor de progesterona (RP) y 10% en los casos HER2+ [5,6]. 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 [7]. La poca evidencia en la literatura sobre cómo impacta el cambio del inmunofenotipo en los tratamientos adyuvantes, genera incertidumbre en el manejo de estas pacientes. Sin embargo, distintos grupos recomiendan repetir la determinación de los biomarcadores con el fin de optimizar la indicación de los tratamientos adyuvantes a realizar, maximizando sus beneficios y reduciendo su toxicidad.

Es por ello que decidimos realizar este trabajo para evaluar el cambio en el inmunofenotipo y su impacto en el tratamiento en nuestro medio.

Objetivos

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

Como objetivos secundarios se propusieron analizar la tasa de PCR según el inmunofenotipo tumoral, analizar si las variaciones en los biomarcadores impactaron en el inmunofenotipo y evaluar los cambios en el tratamiento adyuvante.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal, en las pacientes con diagnóstico de CM que realizaron tratamiento neoadyuvante y completaron su cirugía e indicación de adyuvancia posterior, en el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires, en el periodo comprendido entre enero 2009 y junio 2020. Se analizaron los datos de las historias clínicas y la base de datos del servicio, habiendo obtenido previamente la autorización del Comité de Ética y del Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico (CRIHB#998). Se obtuvo la eximición del Comité de ética sobre la necesidad de obtener un consentimiento informado dado el carácter retrospectivo de la muestra.

Se registraron los siguientes criterios de inclusión: pacientes que realizaron tratamiento neoadyuvante, cirugía posterior e indicación de adyuvancia posterior, entre enero de 2009 y junio 2020 en el Hospital Británico de Buenos Aires. Los criterios de exclusión fueron enfermedad metastásica al momento del inicio de la neoadyuvancia y datos incompletos en el registro de las historias clínicas.

Se revisaron 204 historias clínicas de pacientes con intención de tratamiento neoadyuvante en el Hospital Británico durante este período. Se excluyeron 32 casos, 5 pacientes por presentar enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y 27 por datos incompletos. El estudio se constituyó con 172 pacientes que realizaron neoadyuvancia y completaron su cirugía e indicación de adyuvancia posterior.

Las variables analizadas fueron: edad al diagnóstico, tipo histológico, estadificación clínica (cTNM 8va edición) [8], perfil IHQ y sus cambios posteriores a la neoadyuvancia, estadificación patológica post neoadyuvancia (ypTNM), tipo de cirugía realizada, tipo de respuesta obtenida, tratamiento adyuvante, y si hubo cambios en éste debido a las variaciones en el perfil IHQ.

Las pacientes fueron evaluadas con examen físico, mamografía, ecografía y resonancia magnética mamaria nuclear con y sin gadolinio (pre y post tratamiento sistémico).

mico), y diagnosticadas por punción biopsia histológica tipo core, asistida por vacío o 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 [9]. El HER2 se evaluó mediante IHQ, considerando (0/+) como negativo, (++) como dudoso y (+++) como positivo. Los casos dudosos se reevaluaron utilizando la técnica de FISH (10). **No se contó con revisión central de los preparados de punción y cirugía.**

Se consideraron los siguientes **inmunofenotipos** tumorales según la IHQ: 1. Luminales en aquellos que expresaron RH y ausencia de sobreexpresión de 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 (11).

Se consideró PCR a la ausencia de carcinoma invasor en el tejido mamario y la ausencia de ganglios comprometidos (ypT0N0). Se admitió la presencia de componente in situ a nivel mamario (ypTisN0) de acuerdo al sistema de estadificación TNM (8va edición) [8].

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 significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó con el programa STATA 14.1 (StataCorp, Texas, USA).

Resultados

Se evaluaron 172 pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio. La mediana de edad al diagnóstico fue de 51 años. La población del estudio se describe en la Tabla N° 1. Las características más frecuentes pre-neoadyuvancia fueron: tumores cT2 en 40,7%, cN+ (axila clínicamente positiva) el 45,4%, el estadio clínico 2A en 23,8%. En cuanto a la IHQ de la punción histológica hubo 119 casos con RE+ (69,2%),

91 con RP+ (52,9%), HER2+ en 57 casos (33,1%). El 51,2% de los tumores correspondieron al inmunofenotipo RH+/HER2-.

La mayoría de las pacientes recibió adriamicina + ciclofosfamida x 4 + taxanos x 12 (63,3%). Los tratamientos neoadyuvantes recibidos se especifican en la Tabla N° 2 y en la Tabla N° 3 se los detalla según el inmunofenotipo tumoral.

- Respuesta patológica completa (PCR)

Se obtuvieron 49 casos de PCR (28,5%) en toda la población del estudio. El análisis de acuerdo al inmunofenotipo se detalla en la Tabla N° 4, el grupo que alcanzó la mayor tasa de PCR fue el RH-/HER2+ en un 85,2% de los casos.

Para el estudio de la variabilidad de los biomarcadores se excluyen del análisis las 49 pacientes con PCR. El análisis se realiza sobre las 123 pacientes con enfermedad residual.

- Inmunohistoquímica

En el estudio de inmunohistoquímica de las piezas post neoadyuvancia hubo RE+ 92 casos (74,8%), RE- 31 casos (25,2%), RP+ 54 casos (43,9%), RP- 65 casos (52,8%), RP no evaluable 4 casos (3,3%), HER2 + 10 casos (8,1%), HER2- 113 casos (91,9%).

Con respecto al RE hubo 11 modificaciones post neoadyuvancia, se negativizó en 10 casos (9,9%), se positivizó en sólo 1 caso (4,5%). La discordancia fue el 8,9% y estadísticamente significativa (p 0,006).

Con respecto al RP hubo 35 modificaciones, se negativizó en 29 casos (37,7%) y se positivizó en 6 casos (15%). La discordancia fue del 29,9%, resultando estadísticamente significativa (p 0,0001). En 6 casos la expresión de RP no fue evaluable por desgaste del material de la punción o de la pieza operatoria.

Con respecto al HER2, hubo 17 modificaciones, se negativizó en 15 pacientes (65,2%) y se positivizó en 2 casos (2%). La discordancia fue del 13,8%, resultando estadísticamente significativa (p 0,001). Estos datos se muestran en la Tabla N° 5.

- Subtipos tumorales

Al agrupar a los tumores según su inmunofenotipo, observamos que en 26 casos (21,1%) de 123 con enfermedad residual, este se vio modificado como consecuencia de los cambios en los biomarcadores. (Tabla N° 6)

De los 82 tumores luminales (RH+/HER2-) que no alcanzaron PCR, 4 pasaron a ser TN, 1 caso a RH+/HER2+ y 1 caso a RH-/HER2+.

En el caso de los TN, 18 no alcanzaron PCR, pero sólo uno se convirtió en luminal (RH+/HER2-).

De los 4 casos RH-/HER2+ que presentaron enfermedad residual, uno cambió el inmunofenotipo a TN.

Finalmente, en el caso de las 19 pacientes del subgrupo RH+/HER2+, 3 pasaron a ser RH-/HER2+, 13 a ser RH+/HER2- y 2 a TN.

- Tratamiento adyuvante

Los tratamientos adyuvantes realizados se detallan en la Tabla N°7.

El tratamiento adyuvante se modificó en 9 (34,6%) de las 26 pacientes que tuvieron cambios en el inmunofenotipo y en el total de las 123 pacientes con enfermedad residual representó un 7,3%. Tabla N°8.

En 17 pacientes que cambiaron su inmunofenotipo esto no se tradujo en un cambio en el tratamiento adyuvante indicado ya que las pacientes que tuvieron inicialmente receptores hormonales o HER2 positivo no modificaron su tratamiento en adyuvancia al negativizar alguno de ellos.

Las 13 pacientes RH+/HER2+ que modificaron su inmunofenotipo a RH+/HER2- continuaron en adyuvancia con hormonoterapia y completaron 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 (operada previo al 2015).

Dos de las pacientes RH+/HER2+ que pasaron a ser RH-/HER2+, continuaron con hormonoterapia y completaron esquema de trastuzumab en adyuvancia. Así también una paciente RH+/HER2+ que se operó en 2020 y modificó su inmunofenotipo a RH-/HER2+, completó su esquema adyuvante con T-DM1 además de hormonoterapia.

En 9 pacientes el cambio en el inmunofenotipo impactó en el tratamiento adyuvante.

Las 6 pacientes que modificaron su inmunofenotipo a TN (4 RH+/HER2-, 1 RH+/HER2+ y 1 RH-/HER2+), operadas después de diciembre del 2015, recibieron quimioterapia con capecitabine como tratamiento adyuvante y las 5 pacientes con RH+ de inicio continuaron con hormonoterapia. Las dos pacientes con HER2+ no continuaron con tratamiento anti-HER2.

En los 3 casos en los que se positivizó alguno de los biomarcadores el tratamiento adyuvante fue modificado. Dos pacientes que inicialmente fueron RH+/HER2- y se

modificaron a RH+/HER2+ agregaron a la hormonoterapia el tratamiento con trastuzumab y otra paciente con inmunofenotipo TN que positivizó los receptores hormonales, 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 en los biomarcadores obtenidos en la punción histológica (RE, RP y HER2). Distintos autores evidenciaron la buena concordancia entre los datos obtenidos en la punción histológica y la cirugía primaria [12,13]. 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 49 (28,5%), lo que concuerda con los datos publicados en la bibliografía, en la cual se reportan cifras variables entre el 9% y 43% [4,14-16].

Al analizar la PCR según el inmunofenotipo, observamos que se alcanzó más frecuentemente en las pacientes con RH-/HER2+, en el 85,2%; incluso superior a lo publicado por el grupo de Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) quienes reportan un 59% [17], y al ACOSOG Z1071 que informa un 53,6% [18]. Probablemente la alta tasa de PCR en nuestro grupo se deba al bajo número de casos RH-/HER2+ (n: 27), y a que 21 (77,8%) de esas pacientes fueron tratadas con bloqueo dual, con resultados similares a lo publicado en el estudio KRISTINE [19].

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 N° 9).

En cuanto a la variación de la expresión de los RE en el metaanálisis de Van de Ven y col. [7] 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 [20-22]. 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. [6] 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 nuestro trabajo tuvimos una variabilidad de la expresión de RE de 8,9%, siendo estadísticamente significativo, con un mayor número de casos que negativizaron.

En relación a los RP, Van de Ven y col. [7], Zhang y col. [6] y otros autores [20-22] 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%, similar a Wu y col. con 26,9% [23]. En nuestra serie, los receptores de progesterona fueron los que presentaron mayor variabilidad 29,9%, esto fue estadísticamente significativo con una tendencia a la negativización del 24,8%.

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. [7] 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 cambio Jabbour y col. [5] y Zhang y col. [6], que no incluyen trabajos que utilizaran 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 13,8%, con una tendencia a la negativización, en concordancia con las series que utilizan terapias para el bloqueo del HER2.

Se proponen diversas hipótesis como explicación para esta variabilidad de los biomarcadores: la heterogeneidad tumoral que podría no estar representada en la pun-

ción 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 [7].

Al evaluar si los cambios en los biomarcadores tumorales se tradujeron en modificaciones en los inmunofenotipos, De la Cruz y col. [14] reportan cambios en el subtipo en 16,7% de los pacientes, similar a lo observado en nuestra serie (21,1%). 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. [24] 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. [21] 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 y col. [14] 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. [25] sostienen que indicar hormonoterapia no tendría un claro beneficio, en cambio Wu y col. [26] afirman que la hormonoterapia adyuvante en tumores que negativizaron su expresión de receptores hormonales (RH) tuvo un beneficio estadísticamente significativo en la 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 [27].

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 [1,28].

En nuestra serie hubo variaciones en la adyuvancia en 9 casos de los 26 que modificaron su inmunofenotipo (34,6%). 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 [2,29], se les agregó capecitabine adyuvante.

Actualmente las pacientes RH+/HER2+ o RH-/HER2+ con enfermedad residual postneoadyuvancia deben ser tratadas en adyuvancia con T-DM1 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 [3]. En nuestra serie recibieron este tratamiento 3 pacientes que se trataron posteriormente a la aprobación de este fármaco.

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 28,5% alcanzando una tasa de 85,2% en el subtipo RH-/HER2+.
- La variación en la expresión de los biomarcadores en la enfermedad residual fue estadísticamente significativa: RE 8,9%, RP 29,9% y HER2 13,8%.
- El inmunofenotipo cambió en 26 casos (21,1%). Esto se tradujo en modificación del tratamiento adyuvante en 9 casos (34,6%) de los que cambiaron el inmunofenotipo y el 7,3% del total de tumores con enfermedad residual.
- 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.

Declaraciones de conflictos de interés y financieros: los autores declaran no poseer ningún conflicto de interés en relación al presente trabajo. No se recibió ningún tipo de financiación para la realización del presente trabajo.

Tabla 1. Características de las pacientes

| | | | |
|------------------------|----------------------------|------------|-------------------|
| <i>n</i> | | 172 | |
| <i>Edad</i> | | | |
| <i>Mediana (rango)</i> | | 51 (24-77) | |
| <i>T</i> | | <i>n</i> | <i>Porcentaje</i> |
| | 1 | 36 | 20,9% |
| | 2 | 70 | 40,7% |
| | 3 | 49 | 28,5% |
| | 4 | 17 | 9,9% |
| <i>N</i> | | <i>n</i> | <i>Porcentaje</i> |
| | 0 | 84 | 48,8% |
| | 1 | 78 | 45,3% |
| | 2 | 10 | 5,8% |
| <i>Estadio clínico</i> | | <i>n</i> | <i>Porcentaje</i> |
| | 1A | 28 | 16,3% |
| | 2A | 41 | 23,8% |
| | 2B | 43 | 25,0% |
| | 3A | 43 | 25,0% |
| | 3B | 16 | 9,3% |
| | 3C | 1 | 0,6% |
| <i>Histología PBH</i> | | <i>n</i> | <i>Porcentaje</i> |
| | NOS | 147 | 85,5% |
| | LINF | 19 | 11,0% |
| | Mucinoso | 1 | 0,6% |
| | Micropapilar | 1 | 0,6% |
| | Apócrino | 3 | 1,7% |
| | Indiferenciado | 1 | 0,6% |
| <i>IHQ PBH</i> | | <i>n</i> | <i>Porcentaje</i> |
| | Receptores de estrógeno | | |
| | RE+ | 119 | 69,2% |
| | RE- | 53 | 30,8% |
| | Receptores de progesterona | | |
| | RP+ | 91 | 52,9% |
| | RP- | 79 | 45,9% |
| | RP NE | 2 | 1,2% |
| | HER2 | | |
| | HER2+ | 57 | 33,1% |
| | HER2- | 115 | 66,9% |
| <i>Inmunofenotipos</i> | | <i>n</i> | <i>Porcentaje</i> |
| | RH+/HER2- | 88 | 51,2% |
| | RH-/HER2+ | 27 | 15,7% |
| | RH+/HER2+ | 31 | 18% |
| | TN | 26 | 15,1% |

n: número, 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, NE: no evaluable.

| Tabla 2. Esquemas neoadyuvantes utilizados | | n (%) |
|---|--|--------------|
| AC x 4 + paclitaxel x 12 | | 109 (63,3%) |
| AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab + pertuzumab | | 42 (24,4%) |
| AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab | | 12 (7%) |
| AC x 4 | | 6 (3,5%) |
| Carboplatino + docetaxel x 6 | | 1 (0,6%) |
| AC x 4 + trastuzumab | | 1 (0,6%) |
| AC X 4 + trastuzumab + pertuzumab | | 1 (0,6%) |

AC: adriamicina + ciclofosfamida

| Tabla 3. Esquemas neoadyuvantes según inmunofenotipo | | |
|---|---|--------------|
| <i>Inmunofenotipo</i> | <i>Neoadyuvancia</i> | <i>n (%)</i> |
| RH+/HER2- | AC x 4 | 4 (4,5%) |
| | AC x 4 + paclitaxel x 12 | 84 (95,5%) |
| RH-/HER2+ | AC x 4 + trastuzumab + pertuzumab | 1 (3,7%) |
| | AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab | 5 (18,5%) |
| | AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab + pertuzumab | 21 (77,8%) |
| RH+/HER2+ | AC x 4 | 1 (3,2%) |
| | AC x 4 + trastuzumab | 1 (3,2%) |
| | AC x 4 + paclitaxel x 12 | 1 (3,2%) |
| | AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab | 7 (22,6%) |
| | AC x 4 + paclitaxel x 12 + trastuzumab + pertuzumab | 21 (67,7%) |
| TN | AC x 4 | 1 (3,8%) |
| | AC x 4 + paclitaxel x 12 | 24 (92,3%) |
| | Carboplatino + docetaxel x 6 | 1 (3,8%) |

AC: adriamicina + ciclofosfamida

| Tabla 4. PCR según inmunofenotipo | | |
|--|----------------|------------|
| | n total | PCR |
| Total | 172 | 49 (28,5%) |
| RH+ /HER2- | 88 | 6 (6,8%) |
| RH- /HER2+ | 27 | 23 (85,2%) |
| RH+ /HER2+ | 31 | 12 (38,7%) |
| TN | 26 | 8 (30,8%) |

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

Tabla 5. Biomarcadores tumorales pre y post neoadyuvancia (n: 123)

| | Total (-) preneo | (-) >> (-) | (-) >> (+) | Total (+) preneo | (+) >> (+) | (+) >> (-) | Δ | p* |
|------|---------------------|------------|------------|---------------------|------------|------------|------------|--------|
| RE | 22 | 21 (95,5%) | 1 (4,5%) | 101 | 91 (91,1%) | 10 (9,9%) | 11 (8,9%) | 0,006 |
| RP | 40 | 34 (85%) | 6 (15%) | 77 | 48 (62,3%) | 29 (37,7%) | 35 (29,9%) | 0,0001 |
| HER2 | 100 | 98 (98%) | 2 (2%) | 23 | 8 (34,8%) | 15 (65,2%) | 17 (13,8%) | 0,001 |

Δ: variabilidad, RE: receptores de estrógeno, RP: receptores de progesterona. * El valor de p se calculó utilizando el test de McNemar. Preneo: preneoadyuvancia.

Tabla 6. Variabilidad del inmunofenotipo (n: 123)

| Preneo | Total | Postneoadyuvancia | | | |
|-----------|-------|-------------------|------------|-----------|-----------|
| | | RH+/HER2- | TN | RH-/HER2+ | RH+/HER2+ |
| RH+/HER2- | 82 | 76 (92,7%) | 4 (4,9%) | 1 (1,2%) | 1 (1,2%) |
| RH-/HER2+ | 4 | - | 1 (25%) | 3 (75%) | - |
| RH+/HER2+ | 19 | 13 (68,4%) | 2 (10,5%) | 3 (15,8%) | 1 (5,3%) |
| TN | 18 | 1 (5,6%) | 17 (94,4%) | - | - |

TN: triple negativo, RH: receptores hormonales, Preneo: pre-neoadyuvancia.

Tabla 7. Esquemas adyuvantes utilizados

| | |
|---|------------|
| Hormonoterapia | 68 (55,3%) |
| Hormonoterapia + antiHER2 | 19 (15,5%) |
| Ninguno | 13 (10,6%) |
| Quimioterapia | 10 (8,1%) |
| Quimioterapia + hormonoterapia | 9 (7,3%) |
| Quimioterapia + hormonoterapia + antiHER2 | 2 (1,6%) |
| AntiHER2 | 2 (1,6%) |

Tabla 8. Tratamientos adyuvantes en pacientes que modificaron inmunofenotipo

| PreNeo | PostNeo | n | Adyuvancia |
|--|----------|----|-------------------|
| 17 pacientes con cambio en inmunofenotipo sin cambio de tto | | | |
| RH+HER2+ | RH+HER2- | 13 | HT + trastuzumab |
| RH+HER2+ | TN | 1 | HT + trastuzumab* |
| RH+HER2+ | RH-HER2+ | 2 | HT + trastuzumab |
| RH+HER2+ | RH-HER2+ | 1 | HT + T-DM1^ |
| 9 pacientes con cambio en inmunofenotipo y cambio de tto | | | |
| RH+HER2- | TN | 4 | capecitabine + HT |
| RH+HER2+ | TN | 1 | capecitabine + HT |
| RH-HER2+ | TN | 1 | capecitabine |
| RH+HER2- | RH+HER2+ | 2 | HT + trastuzumab |
| TN | RH+HER2- | 1 | HT |

PreNeo: inmunofenotipo pre-neoadyuvancia, PostNeo: inmunofenotipo post-neoadyuvancia RH: receptores hormonales, TN: triple negativo, HT: hormonoterapia, * paciente operada previo al 2015, ^ paciente operada en 2020.

Tabla 9. Estudios que describen variabilidad en biomarcadores

| <i>Estudio</i> | <i>n</i> | <i>Neoadyuvancia</i> | <i>Variabilidad RE</i> | <i>Variabilidad RP</i> | <i>Variabilidad HER2</i> |
|---------------------------|----------|----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| Gahlaut (2016) [20] | 246 | QT + AntiHER2 | 12% | 14,5% | 7,1% |
| Yang (2018) [22] | 231 | QT | 5,6% | 19,5% | NS |
| Peng (2018) [21] | 112 | QT | 22,3% | 28,6% | 20,5% |
| Wu (2018) [23] | 525 | QT | 15,2% | 26,9% | NE |
| Hospital Británico (2020) | 172 | QT + AntiHER2 | 8,9% | 29,9% | 13,8% |

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

Bibliografía

1. Penault-Llorca F and Radošević-Robi N. (2016) **Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer**. *Nature Review* **13** 487-503.
2. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. (2017) **Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy**. *NEJM* **376**(22) 2147-2159.
3. Von Minckwitz G, Huang C, Mano M, et al. (2019) **Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer**. *NEJM* **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* **384** 164-72.
5. Jabbour M, Massad C and Boulos F. (2012) **Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic and postneoadjuvant breast carcinoma**. *Breast Cancer Res Treat* **135** 29-37.
6. Zhang N., Moran M., Huo Q., et al. (2011) **The Hormonal Receptor Status in Breast Cancer can be Altered by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis**. *Cancer Investigation* **29** 594–598.
7. Van de Ven S, Smit V, Dekker T, Nortier J and Kroep J. (2011) **Discordances in ER, PR and HER receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer**. *Cancer Treat Rev* **37** 422-430.
8. Amin MB., et al. *AJCC cancer staging manual, 8th edition, American College of Surgeons, 2017; Breast, 589-636.*
9. Kimberly A, Hammond E, Dowsett M, et al. (2020) **Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update**. *Journal of Clinical Oncology* **12** 1346-1366.
10. Wolff A, Hammond E, Kimberly A, et al. (2018) **Her2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update**. *Journal of Clinical Oncology* **36**(20) 2105-2122.
11. Harbeck N, Thomssen C and Gnant M. (2013) **St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary**. *Breast Care* **8** 102-109.
12. Dekker J, Smit V, Hooijer V, et al. (2013) **Reliability of core needle biopsy for determining ER and HER2 status in breast cancer**. *Ann Oncol* **24** 931–937.
13. Meattini I, Bicchierai G, Saieva C, et al. (2016) **Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative CNB and surgical specimen on breast cancer management: Single institution experience and review of literature**. *EJSO* **20** 1-7.

14. De La Cruz L, Harhay M, Zhang P and Ugras S. (2018) **Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How?** *Ann Surg Oncol* **25** 3535-3540.
15. Branco F, Machado D, Silva F, et al. (2019) **Loss of HER2 and disease prognosis after neoadjuvant treatment of HER2+ breast cancer.** *Am J Transl Res* **11** 6110-6116.
16. Dede D, Gumuskaya B, Guler B, et al. (2013) **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* **18** 366-371.
17. Krystel-Whittemore M, Xu J, Brogi E, et al. (2019) **Pathologic complete response rate according to HER2 detection methods in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy.** *Breast Cancer Res Treat* **177**(1) 61-66.
18. Boughey J, Ballman K, McCall L, et al. (2017) **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 Surg* **20**(20) 1-10.
19. Hurvitz S, Martin M, Symmans W, et al. (2018) **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* **19** 115-126.
20. Gahlaut R, Bennett A, Fatayer H, et al. (2016) **Effects of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype. Implications for the practising oncologist.** *Eur J Cancer* **60** 40-48.
21. Peng J, Zhang X, Song J, et al. (2019) **Neoadjuvant chemotherapy reduces expression rates of ER, PR, Her2, Ki67 and P53 of invasive ductal carcinoma.** *Medicine* **98** 2-8.
22. Yang L, Zhong X, Pu T, et al. (2018) **Clinical significance and prognostic value of receptor conversion in hormone receptor positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy.** *World J Surg Oncol* **16**(51) 2-9.
23. Wu Y, Li X, Lu L, et al. (2018) **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* **32** 191-197.
24. Lim S., Lee M., Park I., et al. (2016) **Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome.** *Cancer Res Treat* **48**(1) 133-141.
25. Chen S, Chen C, YU K, Zhou R and Shao Z. (2012) **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* **19** 3002–3011.

26. Wu J, Chen W, Chen X, et al. (2014) **Outcomes of adjuvant endocrine therapy and hormone receptor status change following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients.** *Int J Biol Markers* **4** 380-386.
27. Yoshida A, Hayashi N, Suzuki K, Takimoto M, Nakamura S and Yamauchi H. (2017) **Change in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy and the prognostic impact in patients with primary breast cancer.** *J Surg Oncol* **116** 1021–1028.
28. Patel S and DeMichel A. (2017) **Adding Adjuvant Systemic Treatment after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer: Review of the Data.** *Curr Oncol Rep* **19** 56-64.
29. Toi M, Lee S-J, Lee ES, et al. (2016) **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 CTSC-AACR San Antonio. *Cancer Res* **76(4)** 1-7.