

VARIABILIDAD DE RECEPTORES HORMONALES Y HER2 POST NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA

Josefina Pavón,* Claudio Storino,* Paula De Luca,* Adrián Sancinetto,*
María Inés Bianconi,* Javier Casavilla,** Paula Micone,**
Matías F. Amasino,** Leticia Ramos,**** Andrea Gersztejn,****
Alejandra M. García*****

RESUMEN

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante es un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado, y la medida en que modifica la expresión de los receptores hormonales y HER2 es motivo de controversia. Esta variabilidad tiene importantes consecuencias pronósticas y terapéuticas.

Objetivo

Evaluar la variabilidad de los Receptores Hormonales y del HER2/NEU pre y post neoadyuvancia en pacientes tratadas en el Hospital General de Agudos Carlos G. Durand.

Material y método

Estudio retrospectivo de las historias clínicas de las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante entre septiembre de 2010 y septiembre de 2014. Se obtuvieron datos de 32 pacientes (34 tumores, 2 de las pacientes

* Servicio de Oncología del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand

** Servicio de Tocoginecología del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand

*** Servicio de Patología del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand

**** Servicio de Patología Mamaria del Hospital Municipal de Morón

***** Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico y Servicio de Tocoginecología del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand

Correo electrónico de contacto: josefinapavon@hotmail.com

presentaron cáncer de mama bilateral). Se evaluaron Receptores Hormonales y HER2 en la punción biopsia Core y en la pieza quirúrgica, y se analizó su concordancia.

Resultados

La concordancia observada entre la biopsia pre neoadyuvancia y el tumor residual fue para RE del 14,8% (k=0,60), para rp del 25,9% (k=0,33), para RH tomados en conjunto del 18,5% (k=0,35) y para HER2 del 7,4% (k=0,70).

Conclusiones

En nuestra serie encontramos una concordancia buena para HER2, moderada para RE y débil para RP y RH entre las muestras pre y post neoadyuvancia. La variabilidad encontrada justifica el retesteo de los biomarcadores en la pieza quirúrgica.

Palabras clave

NEOADYUVANCIA. RECEPTORES HORMONALES. HER2. BIOMARCADORES. VARIABILIDAD.

SUMMARY

Introduction

Neoadjuvant chemotherapy is a mainstay in the treatment of locally advanced breast cancer. To what extent modifies the expression of hormone receptors and HER2 is controversial. This variability has important prognostic and therapeutic implications for patients.

Objective

To evaluate the variability of Hormone Receptor and HER2/NEU pre and post neoadjuvant chemotherapy in patients treated at Hospital Carlos G. Durand.

Materials and method

Retrospective study of medical records of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy between September 2010 and September 2014. Data of 32 patients (34 tumors, 2 patients with bilateral breast cancer) were obtained. Hormone Receptors and HER2 were evaluated in Core needle biopsy, and surgical specimens and their correlation was analyzed.

Results

The observed correlation between the core needle biopsy and the residual tumor biopsy was 14.8% For RE ($k = 0.60$), 25.9% For RP ($k = 0.35$), 18.5% For RH taken together ($k = 0.33$) And 27.4% For HER2 ($k = 0.70$).

Conclusions

In our series, we found a good match for HER2, moderate for RE, and weak for RP and RH between pre and post neoadjuvant samples. The variability found justifies retesting of biomarkers in the surgical specimen.

Key words

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY. HORMONE RECEPTORS. HER2. BIOMAKERS. VARIABILITY.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante es un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado,⁽¹⁾ y la estrategia terapéutica está condicionada, entre otros factores, por la presencia de Receptores de Estrógeno (RE), Receptores de Progesterona (RP) y Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico 2 (HER2) en la biopsia previa al tratamiento.⁽²⁾

En qué medida la quimioterapia modifica la expresión de los Receptores Hormonales (RH) y HER2 es motivo de controversia. Esta variabilidad tiene importantes consecuencias pronósticas y terapéuticas para las pacientes, ya que, si el tratamiento neoadyuvante cambia el fenotipo de las células tumorales residuales, la reevaluación de estos biomarcadores en el postoperatorio podría modificar la decisión sobre el tratamiento adyuvante posterior. Sin embargo, existe escasa evidencia científica al respecto, y se necesitan más estudios para confirmar estas aseveraciones.

El objetivo de este trabajo es evaluar la concordancia de los RH y HER2 pre y post neoadyuvancia entre la biopsia histológica pre tratamiento y el tumor residual de la pieza quirúrgica en pacientes tratadas en el Hospital General de Agudos Carlos G. Durand.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital General de Agudos Carlos G. Durand de Buenos Aires entre septiembre de 2010 y septiembre de 2014.

Se obtuvieron datos de 32 pacientes y se analizaron un total de 34 tumores (2 de de las pacientes presentaban cáncer de mama bilateral). Se evaluaron específicamente: edad; subtipo histológico; grado histológico; TNM pre neoadyuvancia; RE, RP y HER2 en la biopsia pre tratamiento y en el tumor residual de la pieza quirúrgica; tratamiento neoadyuvante realizado; respuesta clínica; respuesta patológica; y cirugía realizada. La concordancia pudo evaluarse en 27 tumores, ya que hubo 7 casos de respuesta patológica completa.

La Punción Histológica Core fue realizada con aguja de 14 G previamente al tratamiento neoadyuvante, con colocación de clip metálico en todos los casos.

Los RH se evaluaron por inmunohistoquímica (IHQ) con técnica ABC con anticuerpos monoclonales. Se tomó el valor de corte $\geq 1\%$ de núcleos teñidos para RE o RP de acuerdo con las recomendaciones de ASCO/CAP.⁽³⁾

el HER2 se evaluó mediante ihq para detectar la proteína producto del oncogen HER2/NEU utilizando el anticuerpo policlonal de DAKO, recuperación antigénica con buffer de ácido cítrico, sistema de detección En Vision (DAKO) y revelado con DAB. La interpretación del score se realizó sobre la base del score 0 y 1+ (negativos), 2+ (dudoso) y 3+ (positivo). En los casos dudosos, se realizó FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).

La respuesta clínica a la neoadyuvancia se evaluó siguiendo los criterios RECIST 1.1⁽⁴⁾: Se consideró respuesta clínica completa (CR) cuando no se evidenció tumor residual clínico, parcial (PR) cuando la reducción del tumor fue mayor o igual al 30%, estable (SD) cuando redujo menos de un 30% o aumentó menos de un 20%, y progresión (PD) cuando aumentó más de un 20%.

La respuesta patológica fue definida de acuerdo con la última publicación de TNM (2010):⁽⁵⁾ *respuesta patológica completa* (pCR): ausencia de carcinoma invasor en la mama o en los ganglios linfáticos; la presencia de carcinoma *in situ* residual en ausencia de carcinoma invasor se considera también pCR; *Respuesta patológica parcial* (pPR): se define como la disminución y no aumento de ambas categorías T y N comparado con el T y N pre tratamiento.

En el análisis estadístico se utilizó el coeficiente Kappa para establecer la concordancia entre el estatus de RE, RP, RH y HER2 pre y post tratamiento. La fuerza de concordancia de acuerdo con el valor de Kappa es: pobre cuando es menor a 0,20; débil si está entre 0,21 y 0,40; moderada de 0,41 a 0,60; buena de 0,61 a 0,80; y muy buena de 0,81 a 1.⁽⁶⁾

RESULTADOS

Las características de las pacientes se resumen en la Tabla I. La edad promedio fue 50,7 años, con un rango de 31 a 78 años.

Los subtipos histológicos fueron: 24 Ductales (70,7%), 8 Lobulillares (23,5%), 1 Ductolobulillar (2,9%) y 1 Apocrino (2,9%).

se evaluó el TNM clínico al momento de la presentación. de acuerdo con el tamaño tumoral fue: T1c en 2 tumores (6%), T2 en 13 tumores (38,2%), T3 en 14 tumores (41,2%), T4b en 3 tumores (8,8%), T4c en 1 tumor (2,9%) y T4d en 1 tumor (2,9%).

Según el compromiso axilar, se observó: NO en 4 tumores (11,7%), N1 en 19 tumores (55,9%), N2 en 9 tumores (26,5%) y N3 en 2 tumores (5,9%).

En cuanto a la presencia de metástasis, hubo dos pacientes con metástasis al momento del diagnóstico (6,2%).

Se evaluó el estadio tumoral de acuerdo con el TNM, considerando en las dos pacientes bilaterales el mayor estadio. Se encontraron 3 pacientes con Estadio IIA (9,4%), 12 pacientes con Estadio IIB (37,5%), 9 pacientes con Estadio IIIA (28,2%), 4 pacientes con Estadio IIIB (12,5%), 2 pacientes con Estadio IIIC (6,2%) y 2 pacientes con Estadio IV (6,2%).

Con respecto a la modalidad de quimioterapia: 26 pacientes recibieron esquemas basados en antraciclinas y taxanos (81,4%), 2 realizaron regímenes de antraciclinas sin taxanos (6,2%), 2 pacientes solo taxanos (6,2%), una paciente recibió CMF (3,1%) y una cisplatino y paclitaxel (3,1%). Las pacientes HER2 + recibieron también Trastuzumab (7 pacientes, 21,9%).

La respuesta clínica fue: completa en 12 casos (35,3%), parcial en 19 casos (55,9%), estable en 3 (8,8%), y no hubo ningún caso de progresión.

En nuestra serie tuvimos 7 respuestas patológicas completas (20,6%) y 27 respuestas parciales (79,4%).

Se realizaron 14 tumorectomías con linfadenectomía (41,2%), 9 tumorectomías con ganglio centinela (26,5%), 10 mastectomías radicales modificadas con linfadenectomía (29,4%) y una mastectomía simple de rescate (2,9%). La tasa de conservación fue del 67,7% (23 casos).

En cuanto al compromiso axilar: 17 casos presentaron metástasis ganglionares (50%), 15 casos axila negativa (44,1%) y en 2 casos (5,9%) no se pudo evaluar (1 caso fue de mastectomía de rescate, y en otro

Tabla I. Características de las pacientes

Características	N (%)	Características	N (%)
<i>Edad media</i>	50,7 años	<i>Edad media</i>	50,7 años
T		Esquema Neoadyuvancia	
T1 c	2 (6%)	FAC + Paclitaxel	15 (46,9%)
T2	13 (38,2%)	AC + Paclitaxel	11 (34,5%)
T3	14 (41,2%)	Paclitaxel	2 (6,2%)
T4b	3 (8,8%)	AC	1 (3,1%)
T4c	1 (2,9%)	FAC	1 (3,1%)
T4d	1 (2,9%)	CMF	1 (3,1%)
N		Cisplatino + Paclitaxel	1 (3,1%)
N0	4 (11%)	Trastuzumab	7 (21,9%)
N1	19 (55,9%)	Respuesta clínica	
N2	9 (26,5%)	Completa	12 (35,3%)
N3	2 (5,9%)	Parcial	19 (55,9%)
M		Estable	3 (8,8%)
M0	32 (94,1%)	Progresión	0
M1	2 (6,2%)	Cirugía	
Estadio		Tumorectomía +	14 (41,2%)
IIA	3 (9,4%)	Linfadenectomía	9 (26,5%)
IIB	12 (37,5%)	Tumorectomía + Ganglio	10 (29,4%)
IIIA	9 (28,2%)	centinela	1 (2,9%)
IIIB	4 (12,5%)	Mastectomía +	
IIIC	2 (6,2%)	Linfadenectomía	
IV	2 (6,2%)	Mastectomía simple	
Subtipo histológico		Tasa conservación	23 (67,7%)
Ductal	24 (70,7%)	Respuesta patológica	
Lobulillar	8 (23,5%)	Parcial	27 (79,4%)
Apocrino	1 (2,9%)	Completa	7 (20,6%)
Ductolobulillar	1 (2,9%)		
Grado histológico			
1	10 (29,4%)		
2	11 (32,2%)		
3	4 (11,8%)		
Desconocido	9 (26,5%)		

caso no tiñó el ganglio centinela y el estado de la paciente no permitió prolongar la cirugía).

Con respecto a los Biomarcadores, en la punción pre tratamiento fueron evaluados 34 tumores. En cuanto a los RE, 25 tumores fueron positivos (73,5%)

y 9 negativos (26,5%). Los RP resultaron positivos en 22 tumores (74, 7%) y en 12 fueron negativos (25,3%). El HER2 fue positivo en 7 tumores (20,6%) y negativo en 27 (79,4%).

Tabla II. Estatus de biomarcadores pre y post neoadyuvancia

Biomarcadores	N	(-) y (-)	(+) y (+)	(+) a (-)	(-) a (+)	Cambio	Kappa
RE	27	5 (18,5%)	18 (66,7%)	3 (11,1%)	1 (3,7%)	4 (14,8%)	0,60
RP	27	4 (14,8%)	16 (59,3%)	3 (11,1%)	4 (14,8%)	7 (25,9%)	0,33
RH	27	2 (7,4%)	20 (74,1%)	3 (11,1%)	2 (7,4%)	5 (18,5%)	0,35
HER2	27	22 (81,5%)	3 (11,1%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	0,70

Tabla III. Variabilidad de biomarcadores pre y post neoadyuvancia

Biomarcadores	Cambio de estatus	Negativización	Positivización	Kappa (concordancia)
RE	4 (14,8%)	3 (75%)	1 (25%)	0,60 (Moderada)
RP	7 (25,9%) 3 (43%)		4 (57%)	0,33 (Débil)
RH	5 (18,5%)	3 (60%)	2 (40%)	0,35 (Débil)
HER2	2 (7,4%)	1 (50%)	1 (50%)	0,70 (Buena)

En 27 casos obtuvimos información completa pre y post neoadyuvancia (se excluyeron los 7 casos de pcr por no disponer de tumor residual). (Tabla II)

En cuanto a los RE en la biopsia core, de los 27 tumores, 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.

Con respecto a los rp en la biopsia core, 19 tumores (70,4%) fueron positivos y 8 (29,6%) negativos, y hubo 7 (25,9%) cambios de estatus al estudiar la pieza quirúrgica: los RP se negativizaron en 3 casos y se positivizaron en 4.

Tomando en conjunto ambos receptores (RH) (cambio de estatus de cualquiera de ellos o de ambos), 23 fueron positivos (85,2%) y 4 negativos (14,8%)

en la Core. Al analizar el tumor residual, hubo 5 (18,5%) cambios de estatus: 3 se negativizaron y 2 se positivizaron.

Con respecto a HER2, 23 tumores (85,2%) fueron negativos en la punción y 4 (14,8%) positivos, y hubo 2 cambios de estatus (7,4%): uno se positivizó y uno se negativizó.

La variabilidad observada entre la biopsia pre neoadyuvancia y el tumor residual fue, entonces: para RE del 14,8% ($k=0,60$) –lo que corresponde a una concordancia moderada–; para RP del 25,9% ($k=0,33$) –lo que equivale a una concordancia débil–; tomados en conjunto, para ambos RH fue del 18,5% ($k=0,35$) –Que también representa una concordancia débil–; finalmente, para el HER2 la concordancia fue buena, del 7,4% ($k=0,70$). (Tabla III)

Tabla IV. Estudios que encontraron discordancia de RH post neoadyuvancia

Autor	Diseño	N	Grupo control	Discordancia
Tacca (2007) ⁽¹¹⁾	Retrospectivo	420	100	23%
Hirata (2009) ⁽¹⁰⁾	Retrospectivo	368	no	16%
Bourcombe (2005) ⁽¹²⁾	Prospectivo	118	no	8%
Pavón (2014)	Retrospectivo	27	no	18.5%
Jain (1996) ⁽¹³⁾	Retrospectivo	18	no	33%

DISCUSIÓN

Con el advenimiento de la neoadyuvancia y su uso cada vez más frecuente como tratamiento primario del cáncer de mama, cuestiones como la variabilidad de los Receptores Hormonales y el HER2 pre y post tratamiento deben ser analizadas con el fin de optimizar la posterior terapia adyuvante. Comprender estos cambios en el comportamiento tumoral es crucial para el desarrollo de la estrategia terapéutica.

Sin neoadyuvancia, la concordancia reportada para RE y HER2 entre la punción histológica y la pieza quirúrgica es buena: la mayoría de los trabajos reportan discordancias menores al 5%. Los resultados de los RP son más variables y deben ser analizados con precaución.^(7,8) Incluso, algunos autores sostienen que las discrepancias en los RH son tan aisladas que solo se justificaría repetir la determinación en la pieza quirúrgica en los casos de RH negativos en la punción.⁽⁸⁾

La estabilidad de estos biomarcadores post tratamiento en caso de tratamiento neoadyuvante ha sido motivo de varios estudios, heterogéneos

en cuanto a su diseño, a su metodología y a sus esquemas de quimioterapia. La mayoría son trabajos pequeños (N=18 a 420) –más de la mitad con menos de 50 pacientes–⁽⁹⁾ y reportan resultados contradictorios.

En cuanto a los RH estudiados en conjunto, el cambio de estatus reportado oscila entre el 8% y el 33%. Los 2 estudios retrospectivos con mayor número de pacientes son el de Hirata *et al.*,⁽¹⁰⁾ con 368 pacientes, que reporta una discordancia del 16%, y el de Tacca *et al.*,⁽¹¹⁾ con 420 pacientes, que reporta una discordancia del 23%. Con menor número de pacientes, el estudio prospectivo de Burcombe *et al.*⁽¹²⁾ informa una discordancia del 8%, y el estudio retrospectivo de Jain *et al.*⁽¹³⁾ un 33%. En nuestra serie, la variabilidad para RH fue del 18,5%. (Tabla IV)

Estudiados individualmente, el cambio de estatus reportado para RE varía entre 2,5% y 26,6%. Entre los estudios prospectivos, el de Taucher *et al.*⁽¹⁴⁾ reportó un 14% de discordancia, el de Kasami *et al.*⁽¹⁵⁾ un 11%, el de Burcombe *et al.*⁽¹²⁾ un 2,5% y el de Shet *et al.*⁽¹⁶⁾ un 13%. De los trabajos retrospectivos que reportan discordancia, el de mayor número

Tabla V. Estudios que encontraron discordancia de RE y RP post neoadyuvancia

Autor	Diseño	N	Grupo control	Discordancia RE	Discordancia RP
Hirata (2009) ⁽¹⁰⁾	Retrospectivo	459	no	14,9%	29,1%
Colleoni (2004) ⁽¹⁹⁾	Retrospectivo	255	no	7% premenop. 8% postmenop.	24% premen. 23% postmen
Taucher (2003) ⁽¹⁴⁾	Prospectivo	191	236	14%	51,7%
Kasami (2008) ⁽¹⁵⁾	Prospectivo	173	117	11%	15,6%
Burcombe (2005) ⁽¹²⁾	Prospectivo	118	no	2,5%	5,9%
Yang (2013) ⁽²⁰⁾	Retrospectivo	113	102	12,4%	15,9%
Nebauer (2008) ⁽¹⁷⁾	Retrospectivo	87	no	8%	18%
Shet (2007) ⁽¹⁶⁾	Prospectivo	73	no	13%	22%
Pachiniki (2012) ⁽¹⁸⁾	Retrospectivo	47	no	26,6%	33,3%
Pavón (2014)	Retrospectivo	27	no	14,8%	25,9%
Jain (1996) ⁽¹³⁾	Retrospectivo	18	no	17%	22%

de pacientes es el de Hirata *et al.*,⁽¹⁰⁾ que reportó un 14,9% de cambio de estatus. Resultados similares obtuvimos en nuestra serie, con una variabilidad del 14,8%. También encontraron discordancias los siguientes autores, entre otros^(19,20): Nebauer *et al.*⁽¹⁷⁾ un 8%, Pachiniki *et al.*⁽¹⁸⁾ un 26,6% y Jain *et al.*⁽¹³⁾ un 17%. (Tabla V)

La discordancia de RP, de acuerdo con los diferentes trabajos, fue entre el 5,9% y el 51,7%. El estudio de Taucher *et al.*⁽¹⁴⁾ publicó la mayor discordancia, con 51,7%; el trabajo de Hirata *et al.*⁽¹⁰⁾ reportó un 29,1%. En nuestra serie, el RP fue el biomarcador que mostró la mayor discordancia: un 25,9%. La que reportaron otros autores fue: 6% Kasami,⁽¹⁵⁾ 5,9% Burcombe,⁽¹²⁾ 22% Shet,⁽¹⁶⁾ 18% Nebauer,⁽¹⁷⁾ 22% Jain,⁽¹³⁾ entre otros.^(18,19,20) (Tabla V)

En los trabajos arriba mencionados, las modificaciones reportadas en RE o RP consistieron mayormente en una disminución de la expresión o en un cambio de estatus de positivo a negativo, aunque los cambios se produjeron en ambos sentidos.

Con respecto al HER2, la discordancia descrita en la literatura varía entre 1,3 y 30%. Burcombe *et al.*⁽¹²⁾ reportan una variabilidad del 7,6%, similar al valor encontrado por nosotros (7,4%). El estudio con mayor número de pacientes es el de Hirata *et al.*,⁽¹⁰⁾ que reporta 9,5% de cambio de estatus. Otros autores informan las siguientes discordancias: Nebauer *et al.*⁽¹⁷⁾ un 15%; Piper *et al.*⁽²¹⁾ un 25%; Yang *et al.*⁽²⁰⁾ un 15%; Shet *et al.*⁽¹⁶⁾ un 1,3%; y Rasbridge *et al.*⁽²²⁾ el 30%. Los cambios de signo se produjeron en ambos sentidos. De los previamente citados, salvo el de Hirata

Tabla VI. Estudios que encontraron discordancia de HER2 post neoadyuvancia

Autor	Diseño	N	Grupo control	Discordancia HER2
Hirata (2009) ^{(10)*}	Retrospectivo	368	no	9,5%
Burcombe (2005) ^{(12)*}	Prospectivo	118	no	7,6%
Yang (2013) ^{(20)*}	Retrospectivo	113	102	15%
Nebauer (2008) ^{(17)*}	Retrospectivo	87	no	15%
Shet (2007) ^{(16)*}	Retrospectivo	73	no	1,3%
Piper (2004) ^{(21)*}	Retrospectivo	35	35	25%
Rasbridge (1994) ^{(22)*}	Prospectivo	30	no	30%
Pavón (2014)**	Retrospectivo	27	no	7,4%
Mittendorf (2009) ^{(23)***}	Prospectivo	25	no	32%
Hurley (2006) ^{(24)***}	Prospectivo	23	no	43%

*TQM postquirúrgico. ** pre y postquirúrgico. ***RH tratamiento completo prequirúrgico.

–que utilizó FISH–, todos utilizaron IHQ. (Tabla VI)

Pocos estudios evaluaron la discordancia post neoadyuvancia con quimioterapia y trastuzumab, Mittendorf *et al.*,⁽²³⁾ en su estudio de 25 pacientes, reportó un 32% de negativización del HER2 y Hurley *et al.*,⁽²⁴⁾ con 23 pacientes, un 43% de pérdida del HER2. Ambos estudios utilizaron FISH.

Por otra parte, hay otros autores que no encontraron discordancias. No encuentran diferencias en cuanto a los RH trabajos como el de Makris *et al.*,⁽²⁵⁾ Bottini *et al.*,⁽²⁶⁾ Schneider *et al.*,⁽²⁷⁾ Arens *et al.*,⁽²⁸⁾ Adams *et al.*,⁽²⁹⁾ Kinsella *et al.*,⁽³⁰⁾ entre otros.^(31-32,33,34) En general, los estudios que concluyeron que la quimioterapia modula la expresión o el estatus de los RH son trabajos de mayor número de pacientes comparados con los que concluyeron que no.⁽⁹⁾ (Tabla VII)

Otros tantos autores no encuentran diferencias estadísticamente significativas en HER2: Kasami *et al.*,⁽⁹⁾ Taucher *et al.*,⁽⁸⁾ Bottini *et al.*,⁽²¹⁾ Quddus *et al.*,⁽³⁵⁾ Arens *et al.*⁽²⁸⁾ (Tabla VIII)

Las limitaciones de nuestro trabajo son: el bajo número de pacientes; la ausencia de grupo control (en nuestro hospital, por una cuestión de recursos, solo se realiza biopsia Core con biomarcadores a las pacientes que serán sometidas a neoadyuvancia); el hecho de que la evaluación de los preparados histológicos no fue doble ciego; y la variedad de esquemas de quimioterapia utilizados.

Se identifican 3 posibles explicaciones para la discordancia entre la punción Core y la anatomía quirúrgica.

La primera es técnica y se refiere a defectos de fijación o artefactos técnicos de la Inmunohistoquímica,

Tabla VII. Estudios que encontraron concordancia de RH pre y post neoadyuvancia

Autor	Diseño	N	Grupo control
Makris (1997) ⁽²⁵⁾	Prospectivo	128	No
Hawkins (1990) ⁽³¹⁾	Prospectivo	62	No
Lee (2003) ⁽³²⁾	Prospectivo	56	56
Bottini (1996) ⁽²⁶⁾	Prospectivo	41	No
Kinsella (2012) ⁽³⁰⁾	Retrospectivo	38	No
Schneider (2000) ⁽²⁷⁾	Prospectivo	37	No
Adams (2008) ⁽²⁹⁾	Retrospectivo	26	No
Arens (2004) ⁽²⁸⁾	Prospectivo	25	20
Cordoba (2006) ⁽³⁴⁾	Retrospectivo	20	33
Pedrini (2011) ⁽³³⁾	Retrospectivo	20	No

Tabla VIII. Estudios que encontraron concordancia de HER2 post neoadyuvancia

Autor	Diseño	N	Grupo control
Kasami (2008) ⁽¹⁵⁾	Prospectivo	173	117
Taucher (2003) ⁽¹⁴⁾	Prospectivo	85	No
Bottini (1996) ⁽²⁶⁾	Prospectivo	77	No
Quddus (2005) ⁽³⁵⁾	Prospectivo	39	60
Arens (2004) ⁽²⁸⁾	Prospectivo	25	30

siendo la fijación de la Core mejor que la de la pieza quirúrgica.⁽³⁾

La segunda explicación es la heterogeneidad intratumoral. Está descrita en la literatura la discordancia en sucesivas muestras de un mismo tumor y entre el tumor primario y metastásico de un mis-

mo paciente (con discordancias de hasta el 30%).⁽⁹⁾

La tercera explicación es que los cambios sean inducidos por la quimioterapia neoadyuvante *per se*. Uno de los posibles mecanismos sería la selección de clones quimiorresistentes que permanecerían en el tumor residual (células RH negativas más

sensibles a la quimioterapia); y otro sería la reexpresión de receptores en las células tumorales.⁽¹¹⁾ Todos los tumores derivan de células mamarias que poseen RH; la quimioterapia podría regular proteínas implicadas en la reexpresión de RH en el núcleo.

En cuanto su importancia pronóstica, Tacca *et al.*⁽¹¹⁾ encontraron que el cambio de estatus de RH de negativo a positivo se correlacionó con una mejor supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) comparadas con las pacientes que mantuvieron su estatus de RH negativo.

Con respecto a las implicaciones terapéuticas, Hirata *et al.*,⁽¹⁰⁾ en su estudio de 368 pacientes, con un seguimiento a 47 meses evaluaron el impacto de la endocrinoterapia en pacientes con cambio de estatus de RH post neoadyuvancia (de positivo a negativo o viceversa) y reportaron igual SG y SLE en estas pacientes y en pacientes RH positivo estable que recibieron endocrinoterapia, en contraste con una menor SG y SLE en pacientes con conversión que no la recibieron. Este estudio concluye que la endocrinoterapia parece ser apropiada para pacientes con tumores RH positivos, ya sea pre o post neoadyuvancia.

En síntesis, la variabilidad reportada en la literatura es: para RH del 8% al 33%, para RE del 2,5 al 26,6% y para RP del 5,9% al 51, 7%. Los estudios que concluyeron que los receptores no se modifican post neoadyuvancia incluyen menor número de pacientes que los que sí reportaron un cambio. Con respecto al HER2, los estudios que realizaron FISH encontraron buena concordancia, mientras que con IHQ los resultados son más discordantes, con cifras del 1,3 al 30%, y las mayores discordancias se encontraron en los casos de neoadyuvancia con Trastuzumab con pérdida del HER2 hasta en el 43% de los casos.

La enfermedad residual tiene importancia pronóstica⁽⁹⁾ y sus características deben tenerse en cuenta para un eventual tratamiento adyuvante.

CONCLUSIONES

En nuestra serie encontramos una concordancia buena para HER2, moderada para RE y débil para RP y RH entre las muestras pre y post neoadyuvancia. La variabilidad encontrada justifica el retesteo de los biomarcadores en la pieza quirúrgica. La importancia pronóstica y terapéutica de estos cambios es aún motivo de estudio.

REFERENCIAS

1. Montoya D, Cresta C, Noblia C *et al.* Tratamiento Neoadyuvante en cáncer de mama. 15 años de tratamiento local y sistémico. Impacto pronóstico del perfil molecular. *Rev Arg Mastol* 2010; 29(105): 308-322.
2. Cardoso F, Acosta A, Norton L *et al.* ESO-ESMO 2nd International Consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014. Epub ahead of print.
3. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M *et al.* American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2784-95.
4. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-47.
5. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A, editors. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.
6. López de Ulibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. Medidas de concordancia: el índice Kappa. Unidad de Epidemiología Clínica

- y Bioestadística. Complejo Hospitalario-Universitario Juan Canalejo. A Coruña (España), Cad Aten Primaria 1999; 6: 169-171.
7. Arnedos M, Nerurkar A, Osin P *et al.* Discordance between Core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol* 2009; 20: 1948-52.
 8. Loubeyre P, Bodmer A, Tille JP *et al.* Concordance between Core needle biopsy and surgical excision specimens for tumor hormone receptor profiling according to the 2011 St Gallen classification, in clinical practice. *The Breast Journal* 2013; 19(6): 605-610.
 9. Van de Ven S, Smit VTHBM, Dekker TJA, Nortier JWR, Kroep JR. Discordances in ER, PR and HER receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treatmet Reviews* 2011; 37: 422-430.
 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. Tacca O, Penault-Llore F, Abrial C *et al.* Changes in prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12: 636-43.
 12. Burcombe RJ, Makris A, Richman PI *et al.* Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 147-55.
 13. Jain V, Landry M, Levine EA. The stability of estrogen and progesterone receptors in patients receiving preoperative chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Ann Surg* 1996; 62: 162-5.
 14. Taucher S, Rudas M, Gnant M *et al.* Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast carcinoma with and without intervening primary chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 91-8.
 15. Kasami M, Uematsu T, Honda M *et al.* Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast* 2008; 17: 523-7.
 16. Shet T, Arawal A, Chinoy R *et al.* Changes in tumor grade and biological markers in locally advanced breast cancer after chemotherapy – implications for a pathologist. *Breast J* 2007; 13: 457-64.
 17. Nebauer H, Gall C, Voguel U *et al.* Changes in tumour biological markers during primary systemic chemotherapy (PST). *Anticancer Res* 2008; 28: 1797-804.
 18. Pachiniki JP, Czczko N, Tuton F *et al.* Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors of pre and post-neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Rev Col Bras Cir* 2012; 39(2): 086-091.
 19. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D *et al.* Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6622-8.
 20. Yang YF, Liao YY, Li LQ, Xie SR, Xie YF, Peng NF. Changes in ER, PR and HER2 receptors status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Pathology research and practice* 2013; 209 (12): 797-802.

21. Piper GL, Patel NA, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status. *Am Surg* 2004; 70: 1103-6.
22. Rasbridge SA, Gillet CE, Seymour AM *et al.* The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 70: 335-41.
23. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M *et al.* Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7381-8.
24. Hurley J, Doliny P, Reis I *et al.* Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2 positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1831-8.
25. Makris A, Powels TJ, Dowset M *et al.* Prediction of response to neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 593-600.
26. Bottini A, Berruti A, Bersiga A *et al.* Effect of neoadjuvant chemotherapy on Ki67 labelling index, c-erbB-2 expression and steroid hormone receptor status in human breast tumours. *Anticancer Res* 1996; 16: 3105-10.
27. Schneider J, Lucas R, Sánchez J *et al.* Modulation of molecular marker expression by induction chemotherapy in locally advanced breast cancer: correlation with the response to therapy and the expression of MDR1 and LRP. *Anticancer Res* 2000; 20: 4373-7.
28. Arens N, Bleyl U, Hildembrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Arch* 2005; 446: 489-96.
29. Adams AL, Eltoum I, Krontiras H, Wang W, Chhieng DC. The effect of neoadjuvant chemotherapy on histological grade, hormone receptor status, and HER2/neu status in breast carcinoma. *Breast J* 2008; 14: 141-6.
30. Kinsella MD, Nassar A, Siddiqui MT, Cohen C. Estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2 expression pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in primary breast carcinoma: a single institutional experience. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(6): 530-536.
31. Hawkins RA, Tesdale AL, Anderson ED *et al.* Does the oestrogen receptor concentration of breast cancer change during systemic therapy? *Br J Cancer* 1990; 61: 877-880.
32. Lee SH, Chung MA, Quddus MR, Steinhoff MM, Cady B. The effect of neoadjuvant chemotherapy on estrogen and progesterone receptor expression and hormone receptor status in breast cancer. *Am J Surg* 2003; 186: 348-50.
33. Pedrini JL, Francalacci Savaris R, Casales Schorr M, Cambuzi E, Grudzinski Melina, Zettler GC. The effect of neoadjuvant chemotherapy on hormone receptor status, HER2/neu and prolactin in breast cancer. *Tumori* 2011; 97: 704-710.
34. Cordaba A, Ederra M, Ariceta I *et al.* Modulación en la expresión de biomarcadores (RE, RP y C-erbB2) en cáncer de mama tras tratamiento neoadyuvante. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29(3): 349-356.
35. Quddus RM, Sung JC, Zhang C *et al.* HER2/neu expression in locally advanced breast carcinomas: pre-and post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2005;12: 294-8.

DEBATE

Dr. Elizalde: Tal vez necesitaría una aclaración. Ustedes hablan de una variación en lo que hace al pre y post tratamiento pero no discriminan entre ganglios y tumor. Lo hacen solamente en tumor.

Dra. Pavón: En el tumor, sí.

Dr. Elizalde: En unos de los primeros *slides* puso respuesta completa, tumor o ganglionar. “O” ganglionar, y no es “o ganglionar”, es “y”.

Dra. Pavón: Es un error.

Dr. Elizalde: Claro, y para ello tendrían que haber hecho ganglio centinela en todos los tumores que van a hacer la Core; no solamente, sino también la punción de los ganglios positivos o ganglios centinela. Porque puede haber variantes no solo en el tumor sino en los ganglios.

Dra. Pavón: Si, nosotros no hacemos biomarcadores en los ganglios en el hospital.

Dr. Lebrón: Lo que hemos visto con la neoadyuvancia –y que está descrito por otros autores, entre ellos el grupo del Hospital Fernández– es la disminución y casi desaparición del ganglio en muchos casos, sobre todo en los de respuesta completa. Los ganglios axilares disminuyen en cantidad o llegan a desaparecer. Yo no sé si mencionaste eso.

Dra. Pavón: No, no lo mencioné.

Dr. Lebrón: Tal vez ustedes lo notaron. En el estudio patológico, cuando empezamos con neoadyuvancia, la gran sorpresa era que en axilas que eran ampliamente comprometidas clínicamente, a veces aparecían 3 o 4 ganglios y no nos podíamos explicar qué era lo que estaba ocurriendo.

Dra. Pavón: Sí, no tengo los números acá, pero es así. Encontramos mucha menor cantidad de ganglios en las linfadenectomías después de la neoadyuvancia.

Dr. Lebrón: Otra pregunta que te quisiera hacer. ¿Tuvieron un τ 4d de un inflamatorio?

Dra. Pavón: Sí.

Dr. Lebrón: ¿Lo operaron después o solamente le hicieron quimioterapia y radioterapia?

Dra. Pavón: Quimioterapia y radioterapia. Esa paciente no se operó.

Dr. Lebrón: ¿No se operó?

Dra. Pavón: No se operó. Tenía comorbilidades. No me acuerdo de todas las pacientes, pero esa paciente no se operó.

Dr. Lebrón: ¿Vive la paciente?

Dra. Pavón: No sé.

Dr. Lebrón: Porque el cáncer de mama inflamatorio se ha incorporado a la cirugía cuando ha habido muy buena respuesta con la neoadyuvancia y la radioterapia.

Dra. Pavón: Sí. Probablemente no viva.

Dr. Elizalde: Dr. Coló, en el Fleming, ¿le hacen fenotipo molecular al ganglio positivo?

Dr. Coló: Nuestra experiencia en el Fleming es en pacientes que han hecho quimioterapia y luego hicimos los estudios de los ganglios. Hay un 26% en las que hay una discrepancia entre el estudio del tumor y el del ganglio, y de este 26%, sobre 58 pacientes hubo tres que tenían en el tumor primario HER2 negativo y luego en el estudio diferido del ganglio fue positivo. Esto es importante, porque en esas pacientes probablemente el tumor inicial, en su parte que fue estudiada, habrá sido negativo y en el ganglio fue positivo.

Dr. Mosto: Primero te felicito por el trabajo, me pareció muy bueno. El tema del ganglio es incluso independiente de que las pacientes reciban neoadyuvancia o no. Actualmente hay una serie de publicaciones en las que llama la atención las discordancias que pueden llegar a alcanzar entre el tumor primario y la metástasis. Entonces, la pregunta que nos hacemos es: ¿qué debemos marcar cuando tenemos pacientes con enfermedad metastásica –en este caso axilar–: la metástasis, que es lo que va a marcar el pronóstico tal vez, o el tumor primario, o las dos cosas?

Dr. Elizalde: Yo creo que las dos cosas. Isabel ¿qué pensás?

Dra. Frahm: La discordancia existe y se ve. Cuando examinamos la determinación de HER2 en las metástasis ganglionares, vemos mayor porcentaje de positividad, que varía mucho según las series; hay algunas en las que la discordancia es bastante alta y otras en que no tanto. A veces también son cuestiones técnicas; y en otras realmente se ve mejor en la metástasis. Es más fácil la evaluación técnica en el ganglio metastásico que en el mismo tumor, en el cual hay mucha variabilidad.

Dr. Elizalde: Gracias. ¿Alguna otra pregunta?

Auditorio: Una pregunta de los socios que están conectados.

Dr. Elizalde: ¿Cuántos colegas del interior están conectados con nosotros?

Dr. X: Llegamos casi a 50 socios conectados hoy. El Dr. Mariconde de Córdoba pregunta a la autora y, sobre todo, al resto de los patólogos, ¿cómo interpretan el menor número de ganglios que suele verse en los vaciamientos post quimioterapia?

Dra. Pavón: No sé si quiere contestar alguno de los patólogos. Yo interpreto que por la fibrosis. En realidad, no deberían desaparecer los ganglios en sí, pero es verdad que está descrito en la literatura, y nosotros lo vemos. Vemos menor cantidad de ganglios encontrados en las linfadenectomías, post neoadyuvancia.

Dr. Elizalde: Número. No habla de metástasis ganglionar. La pregunta es números.

Auditorio: Claro, él pide una interpretación, porque todos sabemos que hay menos, pero no tenemos una explicación clara sobre a qué se debe esto.

Dr. Elizalde: No la hay, pero como cosa general se puede decir que las axilas negativas siempre son menos ganglios que las axilas positivas. Cuando tenés una axila positiva uno se encuentra con treinta ganglios y cuando tenés una axila negativa diez ganglios alcanzan.

Dr. Pelorosso: Recién estábamos charlando con el Dr. Mosto acerca de que, en los casos donde hay algún tratamiento, los ganglios están compuestos –además de si son metastásicos o no– de muchas células que están ciclando continuamente; eso los hace más sensibles a cualquier terapia que afecte la duplicación celular. Por lo tanto, parece ser intuitivamente lógico que disminuyan su volumen marcadamente, incluso el componente de células normales de un ganglio.

Dr. Mosto: Al disminuir el volumen es más difícil encontrarlos, pero los ganglios no desaparecen, están. Lo que pasa es que, al disminuir el volumen debido a la acción citotóxica sobre células que están en síntesis, se reduce el tamaño y no son encontrados. Sumado a algún grado de fibrosis que se pueda hallar. Pero la fibrosis se produce generalmente en los ganglios metastásicos más que en los ganglios normales.

Dr. Elizalde: Hagan el esfuerzo, hagan un estudio más detenido. Bueno, muchas gracias. Nos vemos en el Congreso, si Dios quiere, el 6 de septiembre.