

**Expresión de receptores hormonales, HER 2 y KI 67 antes y después de quimioterapia
neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama ductal infiltrante**



ANDERSSON EDGARDO SAENZ LADINO, DIANA CAROLINA MORENO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

CIRUJANO GENERAL Y PATOLOGA

Directores:

DIEGO VANEGAS SILVA, MARÍA HELENA ASTORQUIZA

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE CIRUGIA GENERAL Y PATOLOGÍA
BOGOTÁ, FECHA 14/10/2019**

Expresión de receptores hormonales, HER 2 y KI 67 antes y después de quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de mama ductal infiltrante.

Andersson Edgardo Saenz Ladino (1), Diana Carolina Moreno (2), Diego Vanegas Silva (3), María Helena Astorquizá (4)

1. Médico, residente de Cirugía General, Universidad Nacional de Colombia, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia, saenzladino@hotmail.com, Celular 3115212720
2. Médico, residente de Patología, Fundación Universitaria San Martín, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia, carola0155@gmail.com, Celular 3105537007
3. Médico, Especialista en Cirugía General, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia, dievasil@hotmail.com, Celular 3104781980
4. Médico, Especialista en Patología, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia, helenast123@gmail.com, Celular 3102554096

Resumen

Introducción. El cáncer de mama es en Colombia la principal causa de morbimortalidad por cáncer en la población femenina. En tumores localmente avanzados la quimioterapia neoadyuvante es parte importante del manejo y su principal objetivo es mejorar el resultado oncológico y en ocasiones también el resultado estético de la cirugía. Los cambios en la inmunohistoquímica inducidos por la quimioterapia neoadyuvante se presentan de manera variable dependiendo el subtipo molecular y se deben tener en cuenta en el momento de definir el manejo adyuvante.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, en el que se incluyen todas las pacientes de sexo femenino con cáncer de mama ductal infiltrante diagnosticadas entre los años 2015 al 2017 llevadas a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital Militar Central.

Resultados. La respuesta patológica completa se presenta en mayor proporción en pacientes triple negativos (70%) en comparación a los demás tipos moleculares; con respecto a la variación de cada parámetro de inmunohistoquímica la principal modificación se presenta con el Ki67 (96.8%), en comparación con los demás parámetros (receptor de progestágenos 61.3%, receptor de estrógenos 48%, HER2 29%); cambios que llevan a modificación del subtipo molecular en el 35% de los pacientes, el subtipo molecular que tiene un mayor porcentaje de cambio es el Luminal B (HER2 negativo).

Conclusión. En el estudio se evidencian cambios en los diferentes parámetros de inmunohistoquímica después de la quimioterapia neoadyuvante, los principales

cambios se presentan a nivel del Ki 67 y del Receptor de progestágeno, los cambios de estos parámetros implican en algunos pacientes el cambio del subtipo molecular. Estos cambios se pueden deber a aspectos técnicos como la variabilidad dependiente del observador, variabilidad en el muestreo de la biopsia core por heterogeneidad tumoral y selección clonal generada por la neoadyuvancia. Siempre se debe reclasificar el subtipo molecular a las pacientes llevadas a neoadyuvancia, con el fin de redireccionar las estrategias de tratamiento en el contexto adyuvante.

Palabras Clave: Cáncer de mama, neoadyuvancia, receptores hormonales, inmunohistoquímica.

Abstract

Introduction. Breast cancer is the leading cause of cancer morbidity and mortality in the female population in Colombia. In locally advanced tumors, neoadjuvant chemotherapy is an important part of management and its main objective is to improve the cancer outcome and sometimes also the aesthetic outcome of the surgery. The changes in immunohistochemistry induced by neoadjuvant chemotherapy are presented variably depending on the molecular subtype and must be considered when defining adjuvant management.

Materials and methods. A descriptive and retrospective study was carried out, which includes all female patients with infiltrating ductal breast cancer diagnosed between 2015 and 2017 who underwent neoadjuvant chemotherapy at the Central Military Hospital.

Results. The complete pathological response occurs in greater proportion in triple-negative patients (70%) compared to the other molecular types; With respect to the

variation of each immunohistochemical parameter, the main modification is presented with Ki67 (96.8%), compared to the other parameters (61.3% progesterone receptor, 48% estrogen receptor, 29% HER2); changes that lead to a modification of the molecular subtype in 35% of patients, the molecular subtype that has a higher percentage of change is Luminal B (negative HER2).

Conclusion. The study shows changes in the different immunohistochemical parameters after neoadjuvant chemotherapy, the main changes are presented at the level of Ki 67 and the Progesterone Receptor, the changes of these parameters imply in some patients the change of the molecular subtype. These changes may be due to technical aspects such as observer-dependent variability, variability in core biopsy sampling by tumor heterogeneity and clonal selection generated by neoadjuvant. The molecular subtype should always be reclassified to patients taken to neoadjuvant, to redirect treatment strategies in the adjuvant context.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant, hormonal receptors, immunohistochemistry.

Introducción

El Cáncer de mama es una patología de alto impacto a nivel mundial y en Colombia en términos de morbilidad con una tasa de incidencia anual en la población femenina de 46,3 casos nuevos por cada 100,000 habitantes ocupando el primer lugar seguido del cáncer colo-rectal con una tasa de 16,3 casos por 100.000 habitantes. Con respecto a mortalidad femenina, también ocupa el primer lugar con una tasa anual de 13 por 100,000 habitantes, seguida por el cáncer

pulmonar con 11,2 por 100,000 habitantes. En Colombia el panorama es similar al resto del mundo siendo el primer cáncer en incidencia y mortalidad (1).

El tratamiento del Cáncer de mama se basa principalmente en cirugía, acompañado de quimioterapia sistémica, radioterapia u hormonoterapia de acuerdo a factores como el TNM y la inmunohistoquímica tumoral entre otros.

La quimioterapia sistémica es utilizada en dos contextos, adyuvante y neoadyuvante, siendo este último de utilidad en pacientes con tumores localmente avanzados en quienes se busca la reducción de la carga tumoral con el fin de facilitar la resección quirúrgica; y aquellos pacientes con una inadecuada relación seno-tumor en quienes se busca realizar cirugía conservadora de la mama, así como para evaluar quimiosensibilidad y controlar posibles micrometástasis (2).

De acuerdo a la clasificación vigente del “*American Joint Comitee for cáncer*” 8ª edición (3) la enfermedad localmente avanzada corresponde a los estadios tumorales IIB, IIC, IIIA, IIIB Y IIIC; las lesiones con inadecuada relación seno tumor corresponden por lo general al estadio tumoral IIA en lesiones T2N1M0 en una mujer con mamas pequeñas.

El tipo de quimioterapia neoadyuvante depende del subtipo molecular (de acuerdo a clasificación de St. Gallen 2013) (5), varía dependiendo de protocolos institucionales, sin embargo, en general se basan en protocolos internacionales como las guías de la ESMO (6) y las guías NCCN (8), los esquemas de quimioterapia utilizados y su duración ser exponen en la tabla 2.

En recientes años ha llamado la atención el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en la inmunohistoquímica tumoral, reportándose en varios estudios variaciones en los diferentes parámetros inmunohistoquímicos (9), aquellas podrían revelar aspectos propios de la biología tumoral en su interacción con los

diferentes agentes quimioterapéuticos. En el presente estudio queremos evaluar las variaciones presentadas en los perfiles de inmunohistoquímica de las pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante, en un grupo de pacientes manejadas con quimioterapia neoadyuvante en el Hospital militar central.

Materiales y métodos

Diseño

Se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo

Población y fuentes

Se analizaron los registros de cirugía y patología y las historias clínicas de las pacientes de sexo femenino con cáncer de mama ductal infiltrante diagnosticadas entre los años 2015 al 2017. Tabla 1.

Análisis Estadístico

Se trabajó con una muestra no probabilística (o por conveniencia) y las unidades de observación se recolectaron de forma consecutiva, previa validación y cumplimiento de los criterios de inclusión.

Se incluyen aquellas pacientes llevadas a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital Militar Central, las cuales se presentan con tumores localmente avanzados o con inadecuada relación seno tumor en estadios II y III de acuerdo a la 8ª clasificación del AJCC (3). Se excluyen pacientes con historias clínicas incompletas, pacientes que no tuvieron adecuada adherencia a la quimioterapia indicada y pacientes que recibieron de manera concomitante hormonoterapia neoadyuvante.

Los datos fueron consignados en hojas de cálculo para su análisis el cual se realizó utilizando el *programa estadístico software libre r Versión 3.6 (Abril 2019)*.

Los parámetros clínicos y patológicos como la edad fue expresada como variables continuas; la tasa de expresión de receptores hormonales, el Ki 67 son variables continuas y se expresan en porcentaje, también se analizaron como variables dicotómicas al expresarse como positivo (valor de expresión del receptor de estrógeno o progestágeno de 1% o más) o negativo (valor de expresión del receptor de estrógeno o progestágeno de 0%), en el caso del valor del Ki 67 se consideró elevado (20% o superior) o Ki 67 bajo (19% o menor); el estado de la proteína HER 2 se considera siempre como variable dicotómica y se expresa como positivo o negativo.

Otras variables como el TNM, Estadio tumoral, la respuesta patológica, se expresaron como variables ordinales; variables como subtipo molecular, esquema de quimioterapia neoadyuvante utilizado, técnica quirúrgica utilizada se consideraron variables nominales, y la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global se manejó como variables continuas y se expresaron en términos de porcentaje.

El análisis de la respuesta patológica de acuerdo a cada subtipo molecular se realiza mediante el test de proporciones, los cambios en los parámetros de inmunohistoquímica por tipos moleculares (Tabla 3), el cambio absoluto de los parámetros de inmunohistoquímica (Tabla 4) y el cambio del subtipo molecular (Tabla 5), se expresaron en porcentajes en relación al total de pacientes por subgrupo.

Medición de marcadores de inmunohistoquímica

El estado de receptor de estrógenos (RE) y receptor de progestágenos (RP) debe determinarse para todas las muestras de cáncer de mama invasivo (8) el cual es normalmente determinado por pruebas de inmunohistoquímica (IHC). Aunque este

método se considera confiable cuando se realiza por personal experimentado de patología existen variaciones en informes lo cual indica diferencias entre laboratorios que pueden ser atribuibles a las diversas variables de la fase pre analítica (tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente, grosor del corte, tipo de fijador, pH del fijador, penetración del fijador, tiempo de fijación del espécimen(17), tiempos del procesador para deshidratación, aclaramiento e impregnación con parafina, inmunogenicidad del espécimen, calidad de reactivos de inmunohistoquímica) y fase analítica (variabilidad interobservador, uso de diversas escalas para medir un mismo marcador de inmunohistoquímica, calidad de la reactividad o tinción, control inadecuado o que no presenta reactividad adecuada)(18-19).

Equipos de trabajo de NCCN y paneles de miembros de ASCO y Colegio americano de patólogos revisaron el tema y emitieron recomendaciones sobre pruebas de RE, RP y HER2 en cáncer de mama. Cánceres de mama que tienen más del 1% de células tumorales con tinción (reactividad) nuclear positiva (así sea débil) para RE y RP deben ser considerados positivos (20).

Asimismo, la determinación del estado del tumor HER2 es recomendado para todos los cánceres de mama invasivos recién diagnosticados y para primeras recurrencias de cáncer de mama siempre que sea posible(8, 18). El estado de HER2 puede evaluarse utilizando inmunohistoquímica o por técnicas de hibridación in situ (ISH). El panel conjunto de ASCO y CAP ha publicado pautas de prueba de HER2 actualizadas para evitar resultados falsos positivos o falsos negativos (20), considerando que los resultados HER 2 de IHC son positivos (3+) cuando se presenta una tinción circunferencial de membrana en más del 10% de células tumorales, con resultado equivoco (2+) cuando la tinción circunferencial de

membrana es completa con una intensidad débil a moderada en más del 10% de células tumorales o una tinción de membrana completa e intensa en menos del 10% de células tumorales. En tales casos, el panel recomienda pruebas complementarias utilizando el método ISH o FISH en la misma muestra o pruebas repetitivas si hay una nueva muestra disponible.

El Ki67 también denominado índice de proliferación celular es una proteína nuclear expresada durante el cambio de fase del ciclo celular, considerado un factor pronóstico en cáncer de mama, el cual se puede medir manual o automáticamente. En nuestra institución no disponemos del instrumento para medirlo automáticamente por lo cual se realiza el cálculo tomando el área tumoral cuya intensidad de expresión sea más fuerte (22), se toman 200 células y se realiza el conteo del número de células tumorales con tinción nuclear reactiva, realizando así el cálculo del porcentaje.

Resultados

Entre los años 2015 y 2017 el total de pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante estadios II y III llevadas a quimioterapia neoadyuvante fue de 49, cuyas características sociodemográficas se pueden observar en la tabla 1.

La mayoría de las pacientes son mayores de 50 años (63%) siendo llamativo la presencia de 7 pacientes (14.3%) menores de 40 años.

Con respecto al estadio tumoral, 77.4% corresponde a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (IIB-III B), y 11 pacientes (22.6 %) corresponden a estadios IA y IIA los cuales recibieron quimioterapia neoadyuvante por inadecuada relación seno-tumor; con respecto al subtipo molecular de acuerdo a la clasificación de St. Gallen (4), la mayoría (32.7%) de pacientes corresponden al

subtipo Luminal B (HER 2 negativo), y la menor proporción (20.4%) corresponde a los tumores HER 2 Puro no luminal.

La técnica quirúrgica utilizada depende del estadio tumoral y la respuesta patológica, 36 pacientes (73.5%) fueron llevadas a cirugía conservadora de la mama, las restantes pacientes fueron llevadas a Mastectomía radical modificada, con respecto al manejo de la axila un porcentaje similar de pacientes fue llevado a vaciamiento ganglionar y a ganglio centinela (51% Vs 49%); el tiempo desde el inicio de la quimioterapia al momento de la cirugía es en promedio 8.8 meses.

Tipo de quimioterapia

Se excluyeron para el presente estudio los pacientes que recibieron hormonoterapia neoadyuvante, el esquema utilizado depende del subtipo molecular (tabla 2), lo anterior de acuerdo a los protocolos institucionales (se excluyeron pacientes sin esquema completo por mala adherencia del paciente o por la aparición de efectos secundarios), los pacientes con expresión de HER 2 recibieron anticuerpos monoclonales (trastuzumab).

Respuesta patológica

El subtipo molecular con mayor porcentaje de respuesta patológica completa en el estudio es el triple negativo (70%), (Figura 1) los demás tipos moleculares tienen en su mayor porcentaje tumores con respuesta patológica parcial y una baja proporción de pacientes sin respuesta (1 paciente en promedio).

Cambios en parámetros de inmunohistoquímica por tipos moleculares

En la tabla 3 evidenciamos los cambios (aumento o disminución) de cada uno de los parámetros de inmunohistoquímica, en el caso del subtipo luminal A, se evidencia que el parámetro con mayor porcentaje de cambio es el Ki 67 con 100%, seguido del receptor de progestágenos con cambio en el 50% de los pacientes.

En el subtipo luminal B HER2 negativo el principal cambio se presenta en Ki 67 (91%) seguidos por los receptores hormonales que tienen un porcentaje de cambio del 75%.

El subtipo luminal B HER 2 Positivo, el mayor porcentaje de cambio se presenta con el Ki67 y los receptores de progestágeno con cambio de 100%, en los pacientes HER 2 el principal porcentaje de cambio se presenta en el ki67 con 100%, en los triple negativos solo cambia el 100 % del ki67 sin otros cambios. De manera global los principales cambios se presentan con el Ki67 (96%) y los receptores de progestágenos (61%)

Cambios absolutos de parámetros de inmunohistoquímica

Los cambios absolutos en los diferentes parámetros de inmunohistoquímica (tabla 4) hacen referencia al valor absoluto positivo o negativo en el caso de los receptores hormonales y el HER 2, en caso del Ki 67 este se considera bajo cuando es inferior a 20%, con respecto al HER2 este se considera negativo cuando es reportado de esta manera o en caso que sea equivoco es confirmado mediante FISH.

Se evidencia que, en el caso de los receptores hormonales, el porcentaje de cambio absoluto es bajo (menor al 10%), en el caso del Ki 67 el porcentaje es del 25 %, con respecto al Ki 67 el porcentaje de cambio es del 28% presentándose solamente cambios de positivo a negativo.

Cambio en subtipo molecular antes y después de neoadyuvancia

En la tabla 5 se relaciona el cambio en el subtipo molecular, en relación a los cambios en los parámetros inmunohistoquímicos; se evidencia mayor porcentaje de cambio en el subtipo luminal B (tanto HER2 positivo como HER 2 negativo),

50% de los cuales cambian de clasificación en contraste a los tumores triple negativos que no presentan cambios en su clasificación.

El número de pacientes que no cambian el subtipo molecular es de 20 (65%) y el número de pacientes que son reclasificados es de 11 (35%).

Sobrevida Global y sobrevida libre de enfermedad

(Tabla 6) Durante el tiempo de estudio al momento de elaboración del presente trabajo, se presentó 1 sola muerte en pacientes triple negativos (10%) y 1 muerte en pacientes luminal B HER 2 Negativo (6%).

En relación a la sobrevida libre de enfermedad, se presentaron 4 recaídas en pacientes triple negativos (40%) en caso de los pacientes con tumores luminal B HER 2 Negativo se presentó 1 recaída. En los pacientes con los demás subtipos moleculares no se reportaron recaída ni mortalidad.

Discusión

Se evidencian cambios en los parámetros de inmunohistoquímica en nuestra población en estudio de acuerdo a los resultados expuestos en el presente trabajo, utilizando esquemas estándares de quimioterapia neoadyuvante de acuerdo al subtipo molecular, los cuales se encuentran en las guías de manejo del Hospital Militar Central en concordancia con guías internacionales como NCCN y ESMO. Los resultados del presente estudio (49 pacientes) concuerdan con resultados de estudios similares (9-16) realizados en ocasiones con un mayor número de pacientes, el mayor de estos estudios es el de Yu-tuan et al (13) en el cual se estudió el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama en 525 pacientes de China.

La respuesta patológica completa se presenta en mayor proporción en pacientes triple negativos; con respecto a la variación de cada parámetro de inmunohistoquímica la principal modificación se presenta con el Ki67 sin importar el subtipo molecular; los cambios llevan a reclasificar el subtipo molecular en el 35% de los pacientes, de estos quienes tienen un mayor porcentaje de cambio en el subtipo son los previamente lumenal B (HER2 negativo).

Aunque en el presente estudio se reporta la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad al momento de la publicación del estudio, esto se realiza de manera netamente descriptiva teniendo en cuenta el limitado periodo de observación (2 años), así como el bajo número de pacientes, lo cual hace que los resultados tengan una baja significancia estadística.

En la revisión de la literatura se proponen diferentes teorías que podrían explicar los cambios que se presentan en los parámetros de inmunohistoquímica inducidos por la quimioterapia neoadyuvante los cuales se exponen a continuación:

Discordancia entre laboratorios o entre observadores

Puede ser atribuibles a las diversas variables de la fase pre analítica (tiempo de ischemia fría, tiempo de ischemia caliente, grosor del corte, tipo de fijador, pH del fijador, penetración del fijador, tiempo de fijación del espécimen(17), tiempos del procesador para deshidratación, aclaramiento e impregnación con parafina, inmunogenicidad del espécimen, calidad de reactivos de inmunohistoquímica) y fase analítica (variabilidad interobservador, uso de diversas escalas para medir un mismo marcador de inmunohistoquímica, calidad de la tinción (reactividad), control inadecuado o que no presenta tinción adecuada)(18-19). En el presente estudio las pruebas se realizan en su totalidad en el laboratorio de patología del Hospital Militar Central.

Heterogeneidad intratumoral (variabilidad del muestreo)

Existen varios estudios sobre la concordancia de receptores hormonales, HER 2 y Ki 67 entre biopsias core y escicionales (antes de la neoadyuvancia), Chen et al (9), muestra una concordancia en RE 93%, RP 85% y HER2 96%, Ricci et al (10) reporta una concordancia en RE 89%, RP 70%, HER2 61%, KI67 74%. Estos demuestran la presencia de heterogeneidad de tumores de mama, el cual es un factor que puede explicar la presencia de variaciones antes y después de la neoadyuvancia.

Esta discordancia se puede reducir con la presencia de una muestra representativa en la biopsia core (Numero de cilindros y uso de imágenes para dirigir la biopsia).

Selección clonal por efecto de la quimioterapia.

Se ha propuesto la teoría de la presencia de múltiples clones con características biológicas diferentes dentro de un mismo tumor, los cuales podrían ser seleccionados por efecto de la quimioterapia neoadyuvante, quedando células insensibles a la quimioterapia utilizada (11-16), lo cual podría explicar variaciones en las características inmunohistoquímicas antes y después de la quimioterapia, así como variaciones encontradas entre el tumor primario y futuras lesiones metastásicas.

Conclusiones

El presente estudio tiene un objetivo descriptivo, en el cual se busca identificar y documentar la presencia de cambios en algunos parámetros de inmunohistoquímica antes y después de la quimioterapia neoadyuvante, en la

población en estudio, seleccionamos el tipo de tumor más frecuente (ductal infiltrante).

Durante los últimos cinco años se ha presentado un interés creciente por el estudio de los efectos de la quimioterapia neoadyuvante en los tumores de mama, documentándose dichos cambios en diferentes publicaciones (12-16), se han planteado varias teorías, en primer lugar de carácter netamente técnico como la variabilidad interlaboratorio e interobservador (patólogo); en segundo lugar tienen que ver con la biología y dinámica tumoral como la heterogeneidad intratumoral y la selección clonal.

Los resultados del presente estudio (49 pacientes) son similares a los hallazgos en otros estudios (13-14) uni o multicentricos que involucran centros de referencia de cáncer a nivel mundial.

En concordancia con las recomendaciones de guías internacionales (NCCN y ESMO) se debe reclasificar a las pacientes llevadas a neoadyuvancia cuando no se obtiene respuesta patológica completa, con el fin de redireccionar las estrategias de tratamiento en el contexto adyuvante.

Futuras investigaciones nos permitirán entender mejor la interacción entre la biología tumoral y los agentes quimioterápicos en el contexto neoadyuvante, lo cual ayudara a mejorar los resultados terapéuticos.

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 68(6):394–424.

2. Brugés R, Guzmán L, Sánchez O, Díaz S, Vergara E. Neoadyuvancia en cáncer de mama, Rev Colomb Cancerol 2009;13(3):157-174
3. Kanavos P. The rising burden of cancer in the developing world. Ann Oncol. 2006 Jun;17 Suppl 8:VIII 15-VIII 23. Review. PubMed PMID: 16801335.
4. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388.
5. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, et al; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2206-23. doi:10.1093/annonc/mdt303.
6. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
7. Portelles C, Rodríguez A, Fernández Pedro, Sanz N, Oller J. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama, localmente avanzado. CCM [Internet]. 2013 Dic; 17(4): 333-442. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000400003&lng=es.
8. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Version 4.2017. February 7, 2018 [cited 19 March 2018]; Available from: <http://www.nccn.org/>.

9. Chen X, Sun L, Mao Y, Zhu S, Wu J, Huang O, et al. Preoperative core needle biopsy is accurate in determining molecular subtypes in invasive breast cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:390. doi: 10.1186/1471-2407-13-390.
10. Ricci MD, Calvano F CMC, Oliveira HR De, Filassi JR, Pinotti JA, Baracat EC. Analysis of the concordance rates between core needle biopsy and surgical excision in patients with breast cancer. *Rev da Assoc Médica Bras*. 2012;58:532–536.
11. Burge CN, Chang HR, Apple SK. Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? *Breast*. 2006;15:167–72.
12. Peng JH, Zhang X, Song JL, Ran L, Luo R, Li HY, et al. Neoadjuvant chemotherapy reduces the expression rates of ER, PR, HER2, Ki67, and P53 of invasive ductal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(2):e13554. doi: 10.1097/MD.00000000000013554.
13. Wu YT, Li X, Lu LJ, Gan L, Dai W, Shi YL, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on the expression of hormone receptors and Ki-67 in Chinese breast cancer patients: A retrospective study of 525 patients. *J Biomed Res*. 2017 Nov 1. doi: 10.7555/JBR.32.20170059.
14. Hirata T, Shimizu C, Yonemori K, Hirakawa A, Kouno T, Tamura 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 Nov 3;101(9):1529-36. doi: 10.1038/sj.bjc.6605360.
15. Avci N, Deligonul A, Tolunay S, Cubukcu E, Fatih Olmez O, Ulas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy-induced changes in immunohistochemical

- expression of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and Ki-67 in patients with breast cancer. *J BUON*. 2015 Jan-Feb;20(1):45-9.
16. Reddy OL, Apple SK. Breast Cancer Biomarker Changes after Neoadjuvant Chemotherapy: A Single Institution Experience and Literature Review. *Clin Oncol*. 2017; 2: 1245.
 17. Willmore-Payne C, Metzger K, Layfield LJ. Effects of fixative and fixation protocols on assessment of Her2/neu oncogene amplification status by fluorescence in situ hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007;15(1):84-87.
 18. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Jul;134(7):e48-72. doi: 10.1043/1543-2165.134.7.e48.
 19. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18-43. doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[18:ASOCCO]2.0.CO;2.
 20. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist*. 2010;15(11):1164-8. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0059.

21. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16;103(22):1656-64. doi: 10.1093/jnci/djr393.
22. Klauschen F, Wienert S, Schmitt WD, Loibl S, Gerber B, Blohmer JU, et al. Standardized Ki67 Diagnostics Using Automated Scoring--Clinical Validation in the GeparTrio Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res.* 2015 Aug 15;21(16):3651-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1283.

Tabla 1. Características clínico-patológicas de las 49 pacientes participantes en el estudio

Edad	<40 años	7	14,3%
	40 - 50 años	11	22,4%
	>50 años	31	63,3%
Estadio Tumoral (AJCC 8ed)	IA	1	2,0%
	IIA	10	20,4%
	IIB	16	32,7%
	IIIA	17	34,7%
	IIIB	5	10,2%
Subtipo Molecular (St Gallen 13th)	Luminal A	8	16,3%
	Luminal B, (HER2 negativo)	16	32,7%
	Luminal B, (HER2 positivo)	10	20,4%
	HER 2 Positivo (no luminal)	5	10,2%
	Triple negativo	10	20,4%
Tiempo del inicio de la quimioterapia a cirugía			8.8 meses +/- 3
Tipo de cirugía realizada	Cirugía conservadora de la mama	36	73,5%
	Mastectomía radical modificada	13	26,5%
Vaciamiento Ganglionar	Con vaciamiento	25	51,0%
	Ganglio centinela	24	49,0%

Tabla 2. Esquema de quimioterapia por subtipo molecular

Subtipo Molecular	Esquema de quimioterapia	Tratamiento HER 2
Luminal A	Taxano (12 ciclos), Antraciclinas (4 ciclos)	
Luminal B, (HER2 negativo)	Taxano (12 ciclos), Antraciclinas (4 ciclos)	
Luminal B, (HER2 positivo)	Taxano (12 ciclos), Antraciclinas (4 ciclos)	Traztuzumab
HER 2 Positivo (no luminal)	Taxano (12 ciclos), Antraciclinas (4 ciclos)	Traztuzumab
Triple negativo	taxano (12 ciclos), Antraciclinas (4 ciclos), Carboplatino	

Tabla 3. Cambios en parámetros de inmunohistoquímica por tipo molecular

Subtipo Molecular	Marcador	Sin cambio	Aumento	Disminución	% cambio
(Antes de neoadyuvancia)					
Luminal A	R. Estrógenos	2	0	2	33,3%
	R. Progestágenos	3	0	3	50,0%
	HER 2	5	1	0	16,7%
	Ki 67	0	5	1	100,0%
Luminal B, (HER2 negativo)	R. Estrógenos	3	3	6	75,0%
	R. Progestágenos	3	2	7	75,0%
	HER 2	8	4	0	33,3%
	Ki 67	2	2	9	91,7%
Luminal B, (HER2 positivo)	R. Estrógenos	3	1	2	50,0%
	R. Progestágenos	0	2	4	100,0%
	HER 2	2	0	4	66,7%
	Ki 67	0	1	5	100,0%
HER 2 Positivo (no luminal)	R. Estrógenos	3	1		25,0%
	R. Progestágenos	3	1		25,0%
	HER 2	4			0,0%
	Ki 67		1	3	100,0%
Triple negativo	R. Estrógenos	3			0,0%
	R. Progestágenos				0,0%
	HER 2				0,0%
	Ki 67		2	1	100,0%
Total	R. Estrógenos	31	5	10	48,4%
	R. Progestágenos		5	14	61,3%
	HER 2		5	4	29,0%
	Ki 67		11	19	96,8%

Tabla 4. Cambios absolutos de parámetros de inmunohistoquímica antes y después de la quimioterapia

	Sin cambios	Positivo a negativo (Alto - bajo)	Negativo a positivo (Bajo – alto)	Porcentaje Cambio
Receptor de estrógenos	30	1	1	6%
Receptor de progestágenos	28	3	1	12%
HER 2	24	3	5	25%
KI67	23	9	0	28%
TOTAL	105	16	7	17%

Tabla 5. Cambios en el subtipo molecular antes y después de la quimioterapia.

	DESPUES DE NEO.					
ANTES DE NEO.	Luminal A	Luminal B, (HER2 negativo)	Luminal B, (HER2 positivo)	HER 2 Positivo (no luminal)	Triple negativo	Total
<i>Luminal A</i>	5	0	1	0	0	6
<i>Luminal B, (HER2 negativo)</i>	2	6	4	0	0	12
<i>Luminal B, (HER2 positivo)</i>	2	1	3	0	0	6
<i>HER 2 Positivo (no luminal)</i>	0	0	1	3	0	4
<i>Triple negativo</i>	0	0	0	0	3	3
Total	9	7	9	3	3	31

Tabla 6. Sobrevida global y Sobrevida libre de enfermedad

Subtipo Molecular (St Gallen 13th)	TOTAL	CON RECAIDA	FALLECIDOS
Luminal A	8	0	0
Luminal B, (HER2 negativo)	15	1	1
Luminal B, (HER2 positivo)	8	0	0
HER 2 Positivo (no luminal)	5	0	0
Triple negativo	10	4	1
TOTAL	46	5	2

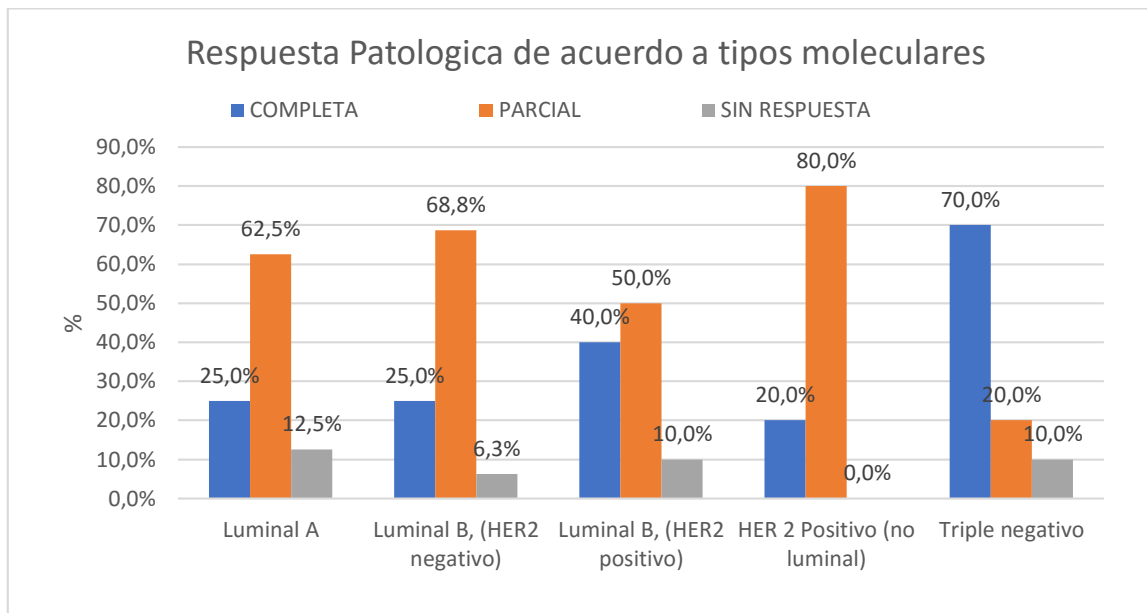


Figura 1. Respuesta patológica por tipo molecular

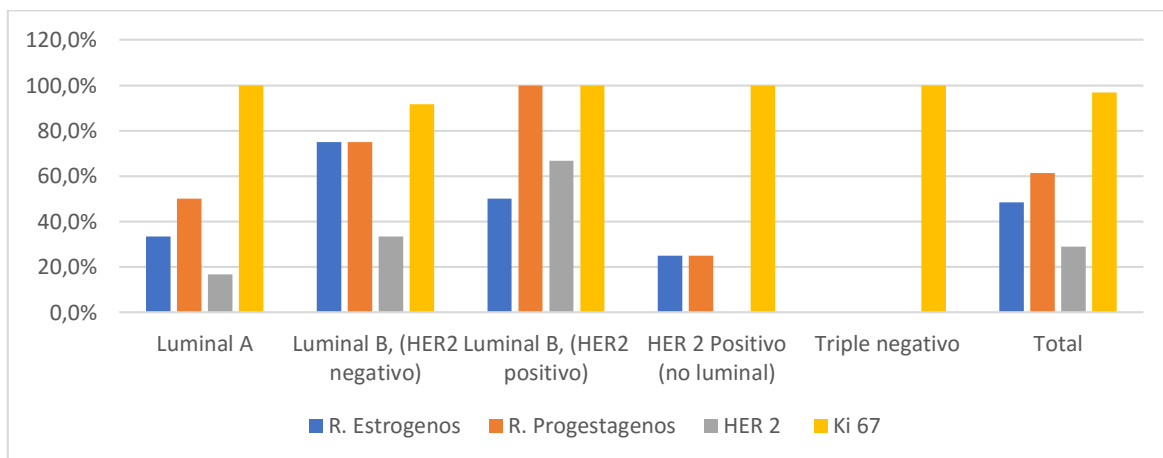


Figura 2. Porcentaje de cambio en los parámetros de inmunohistoquímica por subtipo molecular