

TITULO: MEJORIA EN SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES QUE LOGRAN RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA LUEGO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE POR CANCER DE MAMA EN UN HOSPITAL PUBLICO DE CHILE.

Autores: Francisco Acevedo^{1,2,6§}, Militza Petric², Benjamin Walbaum¹, Julieta Robin³, Luisa Legorburu⁴, Geraldine Murature³, Constanza Guerra², Marisel Navarro², María José Canovas², Cesar Sanchez¹, Lorena Vargas⁵, Manuel Manzor², José Peña^{1,2,6}, Sabrina Muniz⁶, Paulina Veglia², Raúl Cartes², Raúl Martínez²

Afiliaciones:

1. Departamento de Hematología-Oncología. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile
2. Complejo asistencial Dr. Sotero del Rio, Puente Alto, Santiago, Chile
3. Hospital Clinico Dra. Eloisa Diaz, La Florida, Santiago, Chile
4. Hospital Padre Hurtado, San Ramon, Santiago, Chile
5. Clinica Iram, Las Condes, Santiago, Chile
6. Fundacion Chilesincancer

§ Correspondencia

Dr. Francisco Acevedo, MD

Departamento de Hematología y Oncología

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Diagonal Paraguay 319

Santiago Chile

fnacevedo@gmail.com

Palabras clave: cáncer de mama, terapia neoadyuvante, pronostico, hospital publico

Resumen

Introducción. Existe amplia evidencia asociando la respuesta a quimioterapia neoadyuvante (QTNA) con sobrevida en cáncer de mama (CM). Sin embargo, a nuestro conocimiento, no existen datos publicados en Chile. El objetivo del estudio es evaluar si alcanzar respuesta patológica completa (RPC) luego de QTNA, se asocia a mejor sobrevida y menor riesgo de recurrencia en un Servicio de Salud público chileno.

Metodos. Análisis retrospectivo de una base de datos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CM etapas I-III que recibieron QTNA entre el 2009 – 2019. Información clínica y patológica fue extraída de la ficha clínica. Subtipos de CM fueron definidos utilizando información de receptores hormonales (RH: estrógeno y/o progesterona) y factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2), siendo divididos en 4 grupos: RH+/HER2-, RH+/HER2+, RH-/HER2+, RH-/HER2-. Respuesta patológica completa (RPC) fue definida como ausencia de cáncer invasor en mama y axila (ypT0/is N0) luego de QTNA.

Resultados. De 3092 pacientes, 17.2% recibió QTNA. De éstas, 40.2% correspondían a RH+/HER2-, 20.9% RH+/HER2+, 18.2% RH-/HER2+ y 20.7% RH-/HER2-. En global, 24.8% presentó RPC, siendo más baja para RH+/HER2- (10.3%) y más alta para RH-/HER2+ (53.2%). En análisis multivariado, historia familiar, HER2+ y tipo de quimioterapia se asociaron a mayor probabilidad de RPC. Con una mediana de seguimiento de 40 meses, la sobrevida global y la sobrevida libre de recurrencia metastásica a 3 años fue mejor para el grupo con RPC comparado con el que no lo logró (90.5% vs 76.7%, $p=0.03$ y 88.5% vs 71.4%, $p=0.003$, respectivamente). El análisis multivariado confirmó este hallazgo. Sobrevida libre de recurrencia cerebral fue similar en ambos grupos.

Conclusión. QTNA se asocia a mayor RPC en subtipos agresivos de CM. En ellos, la obtención de RPC se asoció a mejor sobrevida en nuestro estudio. A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa la relación entre RPC y subtipos de cáncer de mama en un hospital público chileno.

INTRODUCCION

El cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte por neoplasias en mujeres chilenas(1). Se caracteriza por ser una enfermedad altamente heterogénea demostrada por un comportamiento biológico diverso y probabilidad de responder a distintas terapias muy variada. Basado en la expresión de perfiles genéticos, se han identificado subtipos moleculares en CM(2). Los subtipos luminales se caracterizan por la expresión de genes relacionados con el receptor de estrógeno (RE). Estos además se pueden subclasificar según baja (Luminal A) o alta (Luminal B) expresión de genes relacionados con proliferación celular como el factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2) o Ki-67. El subtipo HER2-enriquecido se caracteriza por alta proliferación de genes relacionados con HER2 y baja expresión de RE, y el subtipo basaloide que se caracteriza por baja expresión de genes asociados a HER2 y RE pero expresan genes como EGFR, citoqueratinas 5/6 y c-Kit (3). Una de las ventajas de esta clasificación genética es que tiene un correlato fenotípico con exámenes de inmunohistoquímica (IHQ) clásica utilizando receptores hormonales (RH) como el RE o el receptor de progesterona (RP), HER2 y Ki-67 según lo mostrado en tabla 1.

Todos aquellos tumores que presenten sobreexpresión de HER2 o que no presenten expresión de RH o HER2 (también llamados triples negativos (TN)) se caracterizan por tener peor pronóstico con alto riesgo de recurrencia, metástasis y mortalidad(4).

La terapia neoadyuvante se refiere al uso de algún tratamiento, generalmente quimioterapia (QT), previo a la cirugía con intención curativa. Si bien estudios pivotaes, como el NSABP B-18 y B-27(5), lograron demostrar el beneficio de la QTNA es disminuir el volumen tumoral y así lograr cirugías menos invasivas, estos datos no se tradujeron en un beneficio en sobrevida al comparar esta aproximación con el tratamiento post cirugía. Esto hizo que por mucho tiempo la QTNA se utilizara solo en aquellas pacientes con tumores localmente muy avanzados o en quienes era deseable preservar la mama.

Sin embargo, dos hechos provocaron que la QTNA se convirtiera en el estándar de tratamiento para muchas pacientes, independiente de la cirugía a realizar.

El primero fue su valor pronostico. Estudios posteriores a los NSAPB previamente señalados, mostraron que lograr que el tumor desaparezca por completo tanto en la mama y la axila, lo cual se denomina Respuesta Patológica Completa (RPC), se asocia a menor riesgo de recurrencia y mejor sobrevida(6). Este hecho es mucho más claro en aquellos subtipos agresivos (TN o tumores que sobre expresen HER2)(7,8). Ha sido tanto el impacto de esta asociación que la *Food and Drug Administration* (FDA) por

primera vez dio una aprobación condicional a un medicamento solo basado en la medición de este parámetro (9).

El segundo es su valor predictivo. Pacientes con tumores HER2+ que no logran RPC son candidatas a recibir Trastuzumab-Emtansina en lugar de Trastuzumab posterior a cirugía dado su beneficio en recurrencia (10) y aquellas pacientes con tumores TN que tampoco logran este resultado, se debe considerar el uso de Capecitabina luego de la cirugía por su beneficio en sobrevida global(11).

El objetivo de este estudio es evaluar la RPC en población chilena y analizar si esta se asocia a subtipos y sobrevida.

METODOS

Selección de Pacientes

Análisis retrospectivo de una base de datos de pacientes tratadas por cáncer de mama invasor en el Servicio de Salud Metropolitano Suroriente (SSMSO) en Santiago, Chile. Este servicio incluye los siguientes hospitales públicos: Hospital Sotero del Río (HSR), Hospital La Florida (HLF) y Hospital Padre Hurtado (HPH). El estudio fue aprobado por el comité de ética local. Se incluyeron todas aquellas pacientes con diagnóstico de CM, etapas I-III y que fueron diagnosticadas y tratadas con QTNA entre Enero 2009 a Diciembre 2019. Se excluyeron pacientes metastásicas al diagnóstico, las que recibieron tratamiento hormonal neoadyuvante como tratamiento exclusivo y las que no obtuvimos información de la respuesta patológica en la biopsia quirúrgica.

Recolección y categorización de datos

Se extrajo la información clínica, patológica y de seguimiento de la ficha clínica electrónica. Los datos de sobrevida fueron extraídos del registro civil.

Dado que: (1) no poseemos dato de Ki67 en todas las pacientes y (2) en las que hay, existen dudas sobre la correcta estandarización de esta técnica en los distintos laboratorios(12), es que se decidió utilizar solo información de RH y HER2 para dividir los tumores. El valor de corte para el RE y/o RP fue de >1% y HER-2 fue considerado positivo si en la IHQ era 3 cruces o FISH positivo si era 2 cruces. De esta manera, logramos obtener 4 grupos: RH+/HER2- (luminal A o B, HER2-), RH+/HER2+ (luminal B-HER2+), RH-/HER2+ (HER-2 enriquecido) y RH-/HER2- (triple negativo).

Respuesta Patológica Completa

Se evaluó la respuesta patológica completa (RPC), la cual fue definida como la ausencia de cáncer invasor tanto en mama como en la axila ($\gamma pT0/is N0$) luego de QTNA.

Estadística

Estadística descriptiva fue utilizada para describir características basales utilizando chi-cuadrado para comparación de variables categóricas y Kolmogorov-Smirnof para variables continuas. Se utilizó una regresión logística uni y multivariada para evaluar la asociación de variables clínicas y patológicas con RPC. Para el análisis multivariado solo se consideraron aquellos factores que mostraron significancia en el univariado. Sobrevida libre de recurrencias metastásica (SLRm), SLRm Cerebral y SG fueron calculadas desde la fecha de diagnóstico hasta el primer evento o pérdida de seguimiento y presentadas en curvas de Kaplan-Meier. Los grupos se compararon utilizando log-rank. Se realizó una regresión logística de Cox uni y multivariada para evaluar factores asociados a sobrevida. Una vez más, para el análisis multivariado solo se consideraron aquellos factores que dieron significancia en el univariado. Una $p < 0.05$ fue considerada para definir significancia estadística. Se utilizó software STATA 15.1 para todos los análisis.

RESULTADOS

De un total de 3092 pacientes diagnosticadas entre el 2009 - 2019, 2879 correspondían a pacientes etapas I-III (93.1%). De éstas, 496 (17.2%) recibieron QTNA (figura 1). La proporción de pacientes etapas I-III que recibió QTNA varió según año de diagnóstico fue en aumento desde un 2.2% el año 2009 al 26.5% el año 2019 (figura 2).

De las 496 pacientes analizadas, se obtuvo información del tipo de respuesta conseguida en 439, las cuales fueron incluidas en el estudio. Las características de estas pacientes se muestran en la tabla 2.

La mediana de edad fue de 51.7 años (rango= 23-79 años). De estas, 40.3% ($n= 176$) eran RH+/HER2-, 20.8% ($n=91$) RH+/HER2+, 18.1% ($n=79$) RH-/HER2+ y ($n=91$) 20.8% RH-/HER2-. La mayoría de las pacientes (58.3%, $n=240$) correspondían a etapa III clínico.

La tasa de RPC en todo el grupo fue de 24.8% (109 pacientes). Esta tasa varió según subtipos: RH+/HER2- 10.3%; RH+/HER2+ 27.5%; RH-/HER2+ 53.2%; y RH-/HER2- 25.1% ($p=0.0001$) (figura 3). Al subdividir el subgrupo RH+/HER2- en LA o LB según GH y/o Ki-67, las RPC fueron de 0.0% vs. 21.0% respectivamente ($p=0.001$).

El 56.5% de las pacientes tenían antecedente familiar de cualquier cáncer, siendo más frecuente en pacientes que lograron RPC que aquellas que no lo hicieron ($p=0.0001$). No hubo diferencias significativas al evaluar historia familiar (HF) de CM (tabla 2). El 57% de las pacientes cumplieron indicación de asesoría genética por criterios NCCN(13). Se realizó estudio genético sólo a 8 pacientes, y 6 de ellas tenían alguna mutación en genes BRCA 1 o 2 .

La mayoría de las pacientes (84.4%) recibieron antraciclinas y taxanos (A-T) como esquema de QTNA, utilizando dosis densa en 19.0% de ellas. Al considerar sólo pacientes con esquema de QT utilizando A-T, la tasa de RPC fue de 29.3% (figura 4-A) y ésta varió según subtipo: RH+/HER2- 12.0%; RH+/HER2+ 32.0%; RH-/HER2+ 66.1%; y RH-/HER2- 30.3% ($p=0.0001$). No hubo diferencia significativa al analizar por densidad de dosis o uso de platinos.

En pacientes HER2+, un 75.9% recibió Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, y en 6 de ellas (4.3%) recibieron además Pertuzumab (2 en el grupo RH+/HER2- y 4 en RH-HER2-). El uso de Trastuzumab neoadyuvante se asoció a mayor tasa de RPC (54.2% vs. 11.8%, $p=0.0001$), siendo esta diferencia más marcada para pacientes RH-/HER2+ (78.7% vs. 11.1%, $p=0.0001$) (figura 4-B). Todas las pacientes que recibieron Trastuzumab asociado a Pertuzumab lograron RPC ($p=0.02$ al comparar con Trastuzumab sin Pertuzumab).

Con respecto al tipo de cirugía recibida posterior a QTNA, un 56.3% fue a mastectomía total (MT) siendo menos frecuente en pacientes que lograron RPC vs. las que no lo lograron (45.2% vs 59.9%, $p=0.01$). La tasa de disección axilar fue de 85% en ambos grupos ($p=0.87$).

En el análisis multivariado, considerando solo aquellos factores que fueron significativos en el analisis univariado (tabla 3), tanto la positividad a HER2 (OR 5.3) como la HF (OR 2.3) se asociaron con RPC. Además la presencia de receptor hormonal en el tumor disminuye en un 70% la probabilidad de lograr RPC independiente del estatus de HER2 o la HF. Por otra parte, el uso de esquemas con antraciclinas asociado a taxanos aumenta la chance de RPC mas de 13 veces al compararlo con esquemas que utilizan solo antraciclinas, independientemente de receptores o HF.

Con una mediana de seguimiento de 40 meses, se objetivaron un total de 94 fallecimientos, 81 de éstos en pacientes que no lograron RPC y 13 en pacientes con RPC. La sobrevida global a 3 años fue de 81.7% para todo el grupo. La sobrevida global a 3 años en el grupo que logro RPC vs los que no la alcanzaron fue de 90.9% vs 79.5% ($p=0.03$) (figura 5). La sobrevida global a 3 años según subtipos y según lograron o

no RPC fue la siguiente: RH+/HER2- 82.1% vs 81.5% ($p=0.53$); RH+/HER2+ 94.7% vs 90.1% ($p=0.87$); RH-/HER2+ 92.9% vs 76.7% ($p=0.03$); y RH-/HER2- 90.8% vs 66.6% ($p=0.08$) (figura 6A-D).

Se objetivaron un total de 108 pacientes con recurrencias a distancia, de ellas 87.0% ($n=94$) fueron pacientes que no lograron RPC y en 13.0% ($n=14$) las que se había logrado RPC. La SLRm a 3 años fue de 75.5% para todo el grupo. La SLRm a 3 años en el grupo que logro RPC vs. los que no lo alcanzaron fue de 88.5% vs. 71.4% ($p=0.003$) (figura 7). La SLRm a 3 años según subtipos y según si lograron o no RPC fue la siguiente: RH+/HER2- 91.7% vs. 75.8% ($p=0.10$); RH+/HER2+ 91.2% vs. 84.2% ($p=0.76$); RH-/HER2+ 90.5% vs 59.1% ($p=0.007$); y RH-/HER2- 81.3% vs 56.0% ($p=0.10$) (figura 8A-D).

De las 108 recurrencias metastásicas que se pudo objetivar, 30 (27.8%) fueron en sistema nervioso central, ya sea como metástasis cerebral y/o compromiso leptomeningeo. De éstas, 9 (30%) se presentaron en pacientes que lograron RPC, siendo en 8 de ellas el único lugar donde hubo compromiso metastásico. La sobrevida libre de recurrencia metastásica a cerebro a 3 años fue de 90.4% para el grupo que logro RPC vs. 92.4% para el grupo que no lo consiguió ($p=0.46$, figura 9).

Con respecto a los resultados del analisis multivariado de regresion de Cox (tabla 4), nuestros datos muestran que las pacientes en etapa III al diagnostico tienen un riesgo de muerte por cualquier causa y de presentar metastasis a distancia que es tres veces mayor comparado con pacientes en etapas I/II. Asimismo, los tumores triple negativo se asocian a un riesgo de muerte y enfermedad a distancia 1,7 veces mayor comparado con pacientes que tenían tumores RE+/HER2-. Además, comparado con antraciclinas solas el uso combinado de antraciclinas y taxanos se asocia a un mejor pronostico. Lograr una respuesta patologica completa con posterioridad a la QTNA disminuye el riesgo de muerte por cualquier causa en un 31% y de presentar metastasis a distancia en un 67%, manteniendo constante la etapa, subtipo y tratamiento recibido.

DISCUSION

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio en población chilena que sugiere que RPC posterior a QTNA se asocia a mejor sobrevida global y menor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia. Aquí, al igual como se reporta en la literatura internacional, los subtipos más agresivos (triple negativo y HER2+) se asocian a mayor probabilidad de RPC (8).

La QTNA en CM es una estrategia de tratamiento que presenta múltiples beneficios: primero, al lograr respuesta y disminuir la carga tumoral, hace que tumores que antes eran inoperables se transformen en “operables” o tumores que inicialmente iban a MT puedan optar por cirugías más conservadoras. Este

beneficio es el más obvio y ha sido reportado en múltiples estudios (5). En este estudio, el resultado no fue distinto ya que pacientes que lograron RPC tuvieron tasas de MT significativamente menor que aquellas que no lo lograron, pese a que no hubo diferencias en etapa clínica al diagnóstico (tabla 2). Si bien no hubo diferencias en la tasa de disección axilar, la cual fue notablemente alta en ambos grupos (85%), si está demostrado que la QTNA logra disminuir esta tasa (14). Esto puede ser explicado por distintas razones: (1) falta de disponibilidad de la técnica mixta para la biopsia del linfonodo centinela (BLNC) post QTNA en todos los hospitales de la red, optándose por realizar BLNC pre QTNA cuando se dispone sólo de azul patente; (2) que la práctica de marcar con clip los linfonodos biopsiados positivos ha sido recientemente incorporada, y (3) la alta proporción de pacientes con cáncer localmente avanzado T3/T4 y N2/N3 donde el “downstaging” axilar no estaría indicado.

Pero hay otros beneficios de la QTNA que, si bien pueden ser menos obvios, si son más impactantes. Como ya se mencionó, la obtención de RPC podría predecir sobrevida en pacientes con CM especialmente en subtipos agresivos (8). El otro beneficio es que permite evaluar la efectividad “*in-vivo*” de distintos tratamientos. Así, pacientes que no logran RPC y por ende tienen mayor probabilidad de recurrencia o de fallecer de CM, son consideradas resistentes a la terapia inicial, siendo candidatas a recibir tratamientos adyuvantes que superen esa resistencia, mejorando así el pronóstico oncológico en pacientes resistentes, hallazgo que ha sido demostrado en estudios fase III e incorporados a guías internacionales de manejo (10,11,15).

Todos estos beneficios han hecho que la QTNA deba ser considerada como una opción de tratamiento en pacientes con subtipos agresivos independiente del estadio clínico al diagnóstico(16).

Por estos motivos, esta estrategia ha sido adoptada cada vez con mayor frecuencia en países desarrollados. Mougalian et al, describe que, en Estados Unidos, la tasa de QTNA en etapas I-III se ha duplicado en el periodo 2003-11 de un 12.2% a un 24.0%(17) , hecho que también ha ocurrido en otros países en Europa o Australia aunque en menor magnitud (18,19). Esto nos pone en buen lugar dentro del contexto internacional. Desde el año 2013, todos los hospitales pertenecientes al SSMSO, nos propusimos como objetivo aumentar la cantidad de pacientes que deben ir a QTNA, esfuerzo que queda demostrado en figura 2, logrando tasas de QTNA sobre el 20% desde entonces.

Sin embargo, no solo la intención de realizar QTNA es importante sino el “como la hacemos” es relevante también. Esquemas utilizando antraciclinas asociado a taxanos logran la mayor tasa de RPC (figura 4) especialmente si lo comparamos con esquemas que solo utilizan antraciclinas, tratamiento,

creemos, no debiese ser considerado como una primera alternativa. En caso de que las pacientes no sean candidatas o no deseen recibir antraciclinas, el uso de esquemas que utilicen taxanos como TC (Docetaxel-Ciclofosfamida) es una opción válida, con resultados comparables de RPC como mostramos en la figura 4. Si bien el uso de platino y de dosis densa no parece aumentar significativamente la tasa de RPC, este resultado está limitado por el número de pacientes expuestos a esta estrategia en nuestra cohorte, pero parece interesante estudiar en el futuro en vista de estudios randomizados descritos en la literatura (20–22). Por otra parte, está descrito que pacientes que tienen mutación germinal de BRCA presentar mayor probabilidad de lograr RPC particularmente si se utilizan esquemas basados en platino (23,24). En nuestro caso esta evaluación está limitada por el escaso número de pacientes que detectamos con mutación. Si bien más del 50% de las pacientes cumplía criterios clínicos para ser derivadas a asesoría genética, solo 8 de ellas fueron estudiadas (4.0%), logrando detectar una mutación genética en 6 de éstas (75%). Un elemento que nos puede sugerir que el presentar una mutación si logra aumentar respuesta, es el hecho de que pacientes que logran RPC presentaban mayor probabilidad de tener historia familiar que aquellas sin RPC (tabla 2), siendo este factor el único que se asoció, junto con el subgrupo de CM a mayor probabilidad de RPC.

El año 2016, en nuestro centro, se implementó un Programa de Alto Riesgo de Cáncer de Mama Hereditario, sin embargo, el alto costo de los estudios limitaba el acceso de las pacientes evaluadas a realizar el estudio genético. Desde octubre de 2019 los estudios han sido financiados por el Hospital, lo cual mejoró el acceso de las pacientes y familia. Si la paciente tiene indicación de realizar el estudio según guías clínicas de NCCN (13), lo ideal es realizarlo durante la QTNA, permitiendo un cambio de estrategia del tratamiento quirúrgico si el resultado es positivo y considerar intervenciones de reducción de riesgo para segundos primarios.

Con respecto a las pacientes HER-2+, el estudio NOAH fue el primer estudio randomizado en demostrar el beneficio de agregar trastuzumab neoadyuvante no solo en RCP sino también en sobrevida libre de eventos(25). Dos estudios randomizados posteriores mostraron que el uso de otra terapia anti-HER2 como el pertuzumab, asociado a trastuzumab, se asocia a mejor tasa de RPC (26,27). Actualmente el uso de trastuzumab asociado a pertuzumab y QT es una alternativa de tratamiento para pacientes HER2+.

Estos datos son concordantes con los resultados de nuestro estudio. La tasa de RPC aumentó en forma significativa al adicionar trastuzumab al esquema habitual de QT, y parece aumentar aún más al agregar pertuzumab, pese al escaso número de pacientes en las que se utilizó esta última estrategia (figura 4B).

En vista de esto, todas las pacientes con enfermedad HER2+ debiesen recibir QTNA asociado a terapia anti-HER2, a menos que presenten alguna contraindicación.

Gran parte de esta discusión se ha centrado en el hecho de que lograr RPC mejora sobrevida, sin embargo, RPC no es sinónimo de cura. En nuestro estudio, el 10% de las pacientes que lograron este resultado fallecieron a los 3 años, siendo la causa de muerte en casi todas las pacientes (92.3%) el CM (dato no mostrado). Al querer evaluar cuáles son los factores clínicos que pudiesen impactar sobrevida en pacientes que logran RPC, encontramos que existe una tendencia no significativa a que el estatus ganglionar al diagnóstico pudiese tener influencia en la sobrevida. En un sub-estudio del EORTC 10994/BIG 1-00, se encontró que el estadio clínico al diagnóstico era el único factor que se asociaba a pronóstico en pacientes que lograban RPC (28). Además, interesantemente, encontramos que la obesidad pudiese tener un rol pronóstico en pacientes que logran RPC. Si bien, esta característica ha sido descrita como factor pronóstico en CM posterior a QTNA (29), es difícil sacar conclusiones de nuestros datos dado el escaso número de pacientes evaluadas.

Si bien nuestro estudio encontró que RPC se asocia a menor probabilidad de desarrollar metástasis a distancia, esto no ocurre para metástasis cerebrales. De hecho, el 64.3% de las pacientes que obtuvieron RPC en nuestro estudio desarrollaron metástasis en el SNC. Esto se tradujo en que no hubo diferencias en SLR cerebral entre aquellas que lograban RPC y aquellas que no la lograban (figura 9). El motivo de esto probablemente tiene que ver con la baja probabilidad de que un esquema citotóxico clásico, como antraciclinas o taxanos, o una molécula grande como trastuzumab, logren penetrar la barrera hematoencefálica (BHE) dejando el SNC como un santuario libre de QT.

Finalmente, nuestro estudio presenta ciertas limitaciones que deben ser mencionadas y podrían afectar la aplicabilidad de nuestras conclusiones. La mayoría de estas son inherentes a estudios retrospectivos. Primero, el estudio incluyó 3 hospitales públicos en Chile, por tanto es probable que nuestros resultados no sean un reflejo de la situación a nivel nacional. Segundo, en comparación con estudios clínicos internacionales nuestro reporte incluyó un número relativamente bajo de pacientes considerando la alta prevalencia del CM. Por último, dado que nuestro estudio abarca un extenso periodo de tiempo (2009-2019) se debe tener en cuenta cambios en guías clínicas y de regímenes de QTNA utilizados los cuales podrían haber afectado las tasas de sobrevida.

En resumen, el lograr RPC posterior a QTNA parece ser un marcador consistente y robusto de sobrevida en pacientes con CM en mujeres tratadas en un hospital público de Chile. Este valor pronóstico, junto

con el recientemente aceptado valor predictivo de este marcador, hacen que la QTNA deba ser considerada como tratamiento estándar particularmente en pacientes con CM agresivos independiente del estadio clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;00(00):1–31.
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees C a, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2000 Aug 17;406(6797):747–52. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3465532&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-Like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value than Triple-Negative Phenotype. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008 Mar 1;14(5):1368–76. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-07-1658>
4. Hwang K-T, Kim J, Jung J, Chang JH, Chai YJ, Oh SW, et al. Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: a population-based study using SEER database. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2018 Dec 17;clincanres.2782.2018. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-18-2782>
5. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and rastB-27. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Feb 10 [cited 2013 Nov 14];26(5):778–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258986>
6. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup RA, Reynolds KL, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2020 Feb 11 [cited 2020 Apr 7];clincanres.3492.2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32046998>
7. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Apr 7];2(6):751. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26914222>
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* [Internet]. 2014 Jul 12 [cited 2020 Apr 7];384(9938):164–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529560>
9. Esserman LJ, DeMichele A. Accelerated Approval for Pertuzumab in the Neoadjuvant Setting: Winds of Change? *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Jul 15;20(14):3632–6. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-13-3131>
10. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab

- Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Feb 14;380(7):617–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814017>
11. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun;376(22):2147–59. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1612645>
 12. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2011 Nov 16;103(22):1656–64. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djr393>
 13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 1.2020 [www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf].
 14. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Apr 1;3(4):549–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918753>
 15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf].
 16. Brandão M, Reyat F, Hamy A-S, Piccart-Gebhart M. Neoadjuvant treatment for intermediate/high-risk HER2-positive and triple-negative breast cancers: no longer an 'option' but an ethical obligation. *ESMO Open* [Internet]. 2019 May;4(3):e000515. Available from: <http://esmoopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/esmoopen-2019-000515>
 17. Mougalian SS, Soulos PR, Killelea BK, Lannin DR, Abu-Khalaf MM, DiGiovanna MP, et al. Use of neoadjuvant chemotherapy for patients with stage I to III breast cancer in the United States. *Cancer* [Internet]. 2015 Aug 1;121(15):2544–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25902916>
 18. van Bommel ACM, Spronk PER, Vrancken Peeters M-JTFD, Jager A, Lobbes M, Maduro JH, et al. Clinical auditing as an instrument for quality improvement in breast cancer care in the Netherlands: The national NABON Breast Cancer Audit. *J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Mar;115(3):243–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27885679>
 19. Patiniott PD, Wong GYM, Lam YH, Fosh B. Neoadjuvant chemotherapy rates for breast cancer in Australia—“are we there yet?” *Ann Breast Surg* [Internet]. 2019 Apr;3:9–9. Available from: <http://abs.amegroups.com/article/view/5075/html>
 20. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Jun;15(7):747–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514701603>
 21. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (A). *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jan 1;33(1):13–21. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.0572>

22. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, et al. Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2016;27(7):702–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27058707>
23. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Jul;29(7):1497–508. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419320988>
24. Bartsch DK, Krysewski K, Sina-Frey M, Fendrich V, Rieder H, Langer P, et al. Low Frequency of CHEK2 Mutations in Familial Pancreatic Cancer. *Fam Cancer* [Internet]. 2006 Dec 6 [cited 2018 Jan 12];5(4):305–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16858628>
25. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 May;15(6):640–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514700804>
26. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Jan;13(1):25–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204511703369>
27. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2013 Sep;24(9):2278–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704196>
28. Fei F, Messina C, Slaets L, Chakiba C, Cameron D, Bogaerts J, et al. Tumour size is the only predictive factor of distant recurrence after pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancers: A sub-study of EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015 Feb;51(3):301–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804914011484>
29. Liu YL, Saraf A, Catanese B, Lee SM, Zhang Y, Connolly EP, et al. Obesity and survival in the neoadjuvant breast cancer setting: role of tumor subtype in an ethnically diverse population. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;167(1):277–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28948418>

Tablas y figuras

TABLA 1. Correlato patológico de subtipos intrínsecos en cancer de mama

TABLA 2. Características de las pacientes

TABLA 3. Regresión logística uni y multivariada evaluando factores asociados a respuesta patológica completa

TABLA 4. Regresión logística de Cox uni y multivariada para evaluar factores asociados a sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia metastásica

Figura 1. Flujograma de pacientes

Figura 2. Proporción de pacientes que reciben QTNA por año considerando todos los pacientes etapa I-III diagnosticados.

Figura 3. Tasa de respuesta patológica completa (RPC) según estatus de receptores

Figura 4. Tasa de respuesta patológica completa según tratamiento recibido. 4A. RPC según quimioterapia utilizada. 4B. RPC en pacientes HER2+ según tratamiento anti-HER2 recibido. A= solo Antraciclinas, A-T= Antraciclinas y Taxanos, T=solo Taxanos, H=Trastuzumab, P=Pertuzumab

Figura 5. Sobrevida global en pacientes con CM luego de QTNA según RPC vs no-RPC

Figura 6A-D. Sobrevida global en pacientes que logran RPC vs no-RPC según estatus de receptores.

Figura 7. Sobrevida libre de recurrencia metastasica en pacientes con CM según logran o no RPC posterior a QTNA

Figura 8A-D. Sobrevida libre de recurrencia metastasica en pacientes que logran RPC vs no-RPC según estatus de receptores.

Figura 9. Sobrevida libre de recurrencia metastásica a cerebro en pacientes con CM que recibe QTNA según logran RPC o no.

TABLA 1. Correlato patológico de subtipos intrínsecos en cáncer de mama

| SUBTIPO MOLECULAR O INTRINSECO | EXPRESION INMUNOHISTOQUIMICA |
|--------------------------------|--|
| Luminal A | RE+, RP+, HER2-, GH 1-2, Ki-67 bajo |
| Luminal B | RE+, RP+/-, HER2+/-, GH 2-3, Ki-67 elevado |
| HER-2 Enriquecido | RE-, RP-, HER2+ |
| Triple Negativo | RE-, RP-, HER2 - |

TABLA 2. Características de las pacientes

| | Todas las pacientes | Con RPC | Sin RPC | p |
|--|---------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Mediana Edad al Dg | 51.7 (23 – 79) | 48.2 (24 – 78) | 52.0 (23 – 79) | 0.33 |
| < 40 años | 16.2% | 14.7% | 16.8% | 0.61 |
| Mediana IMC | 28.2 (18.5 – 47.6) | 27.2 (18.5 – | 28.5 (20.0 – | 0.30 |
| IMC >30 | 31.0% | 44.7%) 32.1% | 47.6%) 30.5% | 0.82 |
| Estadio Clínico (TNM) | | | | 0.71 |
| I | 2.0% | 1.0% | 2.3% | |
| II | 39.7% | 39.6% | 39.7% | |
| III | 58.3% | 59.4% | 58.0% | |
| LN comprometidos | | | | 0.2 |
| NO | 19.2% | 20.2% | 18.4% | |
| SI | 80.8% | 79.8% | 81.6% | |
| Mediana Ki67 | 40% | 40% | 30% | 0.08 |
| Subgrupo por | | | | 0.0001* |
| Receptores | 40.2% | 16.5% | 48.2% | |
| RH+/HER2- | 20.9% | 23.0% | 20.3% | |
| RH+/HER2+ | 18.2% | 38.5% | 11.3% | |
| RH-/HER2+ | 20.7% | 22.0% | 20.2% | |
| RH-/HER2- | | | | |
| HF de Cáncer | 56.5% | 74.1% | 50.4% | 0.0001* |
| HF CM | 30.3% | 35.8% | 28.4% | 0.21 |
| HF CM 1er grado | 12.7% | 12.3% | 12.8% | 0.92 |
| Cumple Criterios NCCN para consejería genética | 57.0% | 63.3% | 54.9% | 0.12 |
| Mutación BRCA | 6 pacientes | 1 paciente | 5 pacientes | - |
| Tratamiento QTNA | | | | 0.0001* |
| <u>Esquema</u> | | | | |
| Solo Antraciclinas | 11.8% | 0.9% | 15.6% | |

| | | | | |
|-------------------------|-------|-------|-------|---------|
| Solo Taxanos | 3.8% | 4.6% | 80.8% | |
| Antraciclinas y Taxanos | 84.4% | 94.5% | 3.6% | |
| <u>Si AC-T</u> | | | | |
| Dosis Densa | 19.0% | 20.4% | 18.5% | 0.67 |
| Con Platino | 3.1% | 1.9% | 3.6% | 0.41 |
| <u>Si HER-2+</u> | | | | |
| Trastuzumab Neo | 75.9% | 93.5% | 62.0% | 0.0001* |
| + Pertuzumab Neo | 4.3% | 9.7% | 0.0% | 0.005* |
| Tipo de Cirugía | | | | |
| Mastectomía Total | 56.3% | 45.2% | 59.9% | 0.01* |
| Dissección axilar | 85.0% | 85.6% | 84.9% | 0.87 |

* Significancia estadística. RPC: respuesta patológica completa. Dg: diagnostico. LN: linfonodos. IMC: Índice de masa corporal (peso/talla²). HF: Historia familiar, CM: cáncer de mama

TABLA 3. Regresión logística uni y multivariada evaluando factores asociados a respuesta patológica completa.

| | ANALISIS UNIVARIADO | | | ANALISIS MULTIVARIADO [#] | | |
|-------------------------|---------------------|--------------------|-------------------|------------------------------------|--------------------|-------------------|
| | OR | IC 95% | p | OR | IC 95% | p |
| Edad al DG | 1.0 | 0.98 – 1.02 | 0.76 | - | - | - |
| IMC | 0.98 | 0.93 – 1.05 | 0.62 | - | - | - |
| Estadio Clínico (TNM) | | | | | | |
| I-II | - | - | - | - | - | - |
| III | 1.05 | 0.66 – 1.66 | 0.84 | - | - | - |
| LN comprometidos (SI) | 0.88 | 0.51 – 1.54 | 0.66 | - | - | - |
| Ki67 | 1.01 | 0.99 – 1.02 | 0.10 | - | - | - |
| RH Positivo | 0.30 | 0.19 – 0.48 | <0.001* | 0.31 | 0.17 – 0.57 | <0.001* |
| HER2 Positivo | 3.50 | 2.22 – 5.47 | <0.001* | 5.26 | 2.92 – 9.50 | <0.001* |
| Subgrupo por Receptores | | | | | | |
| RH+/HER2- | - | - | - | - | - | - |
| RH+/HER2+ | 3.32 | 1.70 – 6.50 | <0.001* | - | - | - |
| RH-/HER2+ | 9.96 | 5.16 – 19.24 | <0.001* | - | - | - |
| RH-/HER2- | 3.14 | 1.60 – 6.17 | 0.001* | - | - | - |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------|-------------------|-------------|--------------|-------------|-------------------|-------------|---------------|
| Solo Taxanos | 0.18 | 0.09 | 0.29 | 0.23 | 0.28 | 0.09 | 0.57 | 0.45 |
| Antraciclinas y Taxanos | 0.38 | <0.001* | 0.55 | 0.03* | 0.33 | <0.001* | 0.49 | 0.003* |
| Radioterapia Adyuvante | 0.57 | 0.09 | - | - | 0.63 | 0.17 | | |

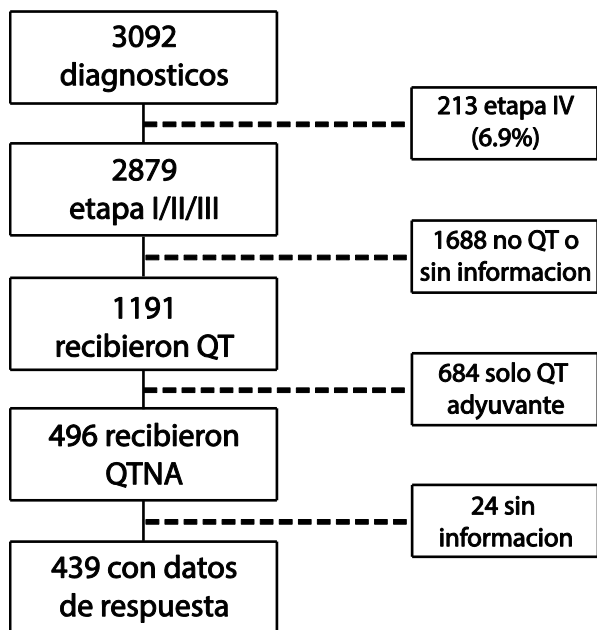


Figura 1. Flujograma de pacientes

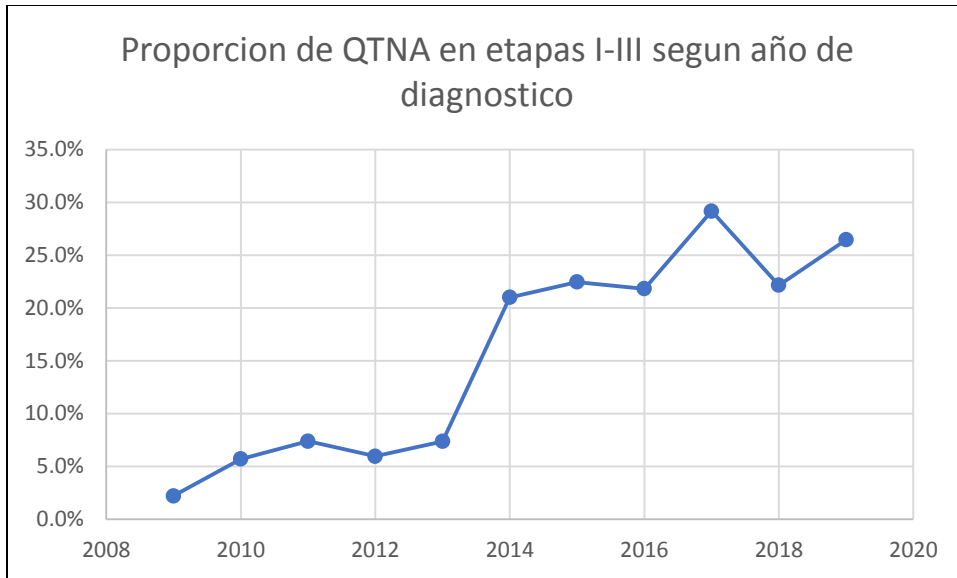


Figura 2. Proporción de pacientes que reciben QTNA por año considerando todos los pacientes etapa I-III diagnosticados.

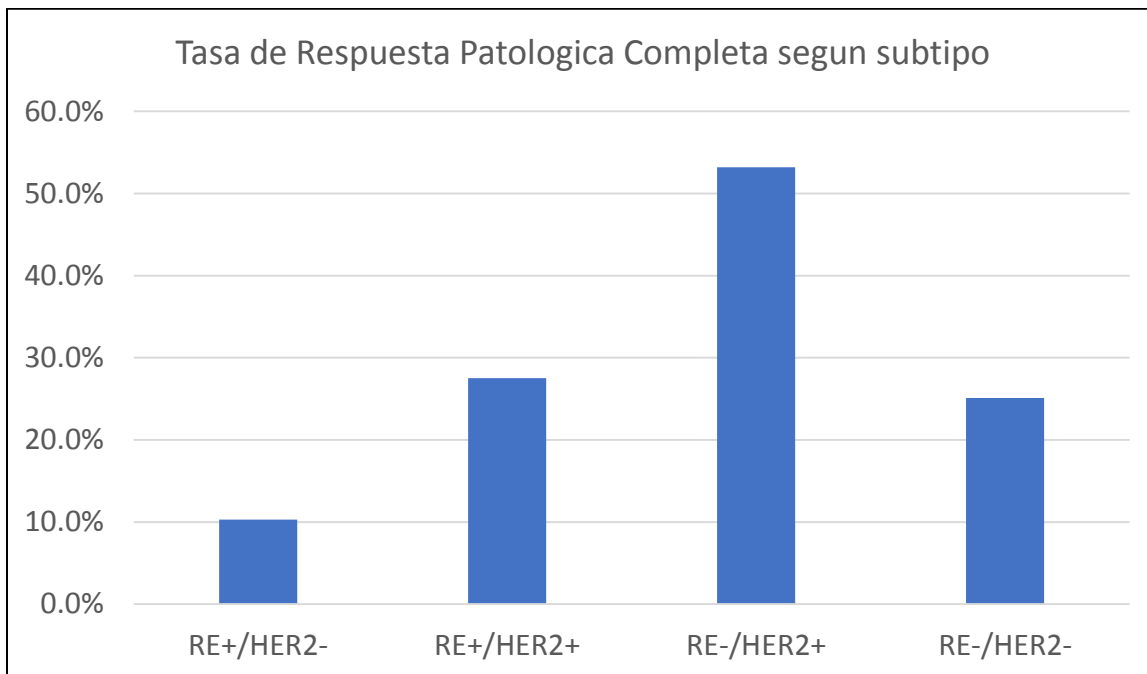


Figura 3. Tasa de respuesta patológica completa (RPC) según estatus de receptores

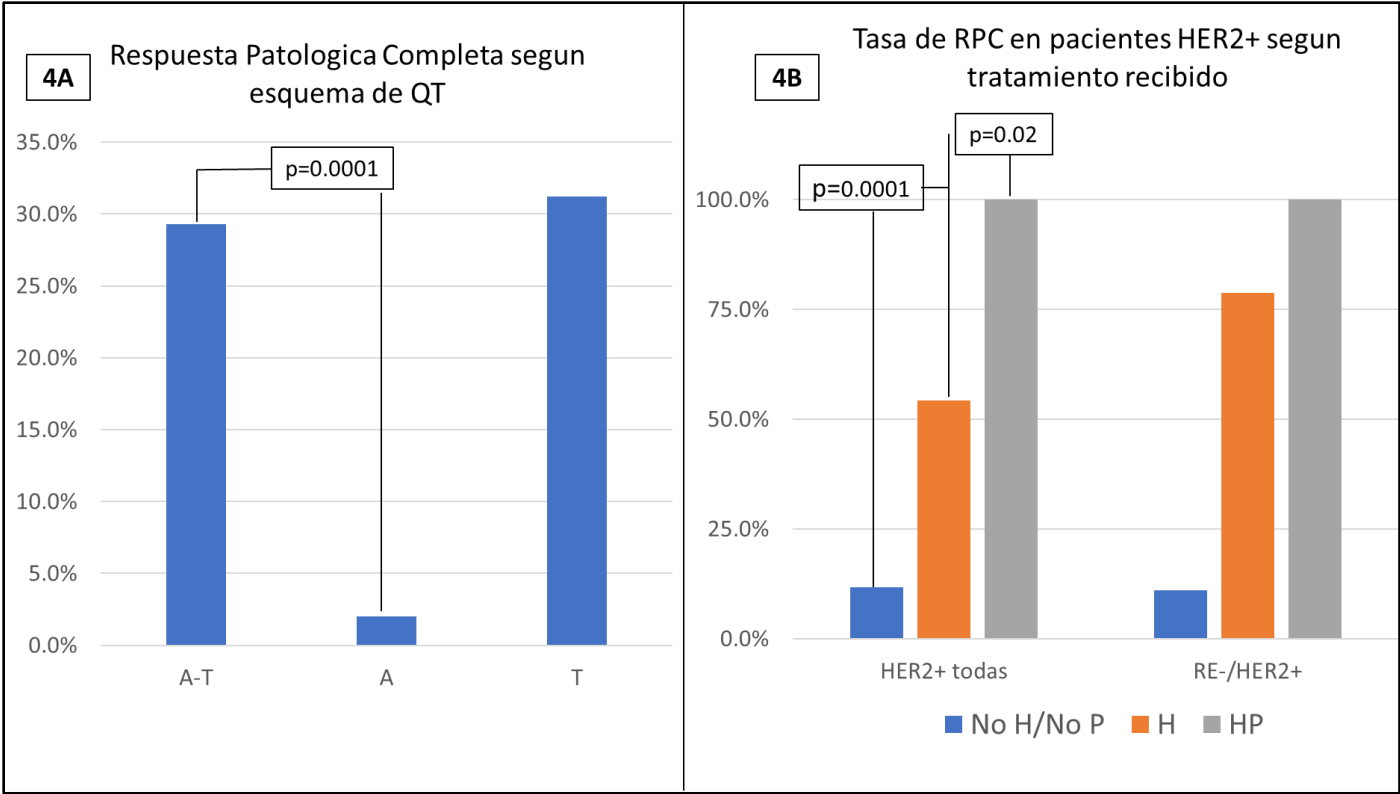


Figura 4. Tasa de respuesta patológica completa según tratamiento recibido. 4A. RPC según quimioterapia utilizada. 4B. RPC en pacientes HER2+ según tratamiento anti-HER2 recibido. A= solo Antraciclinas, A-T= Antraciclinas y Taxanos, T=solo Taxanos, H=Trastuzumab, P=Pertuzumab

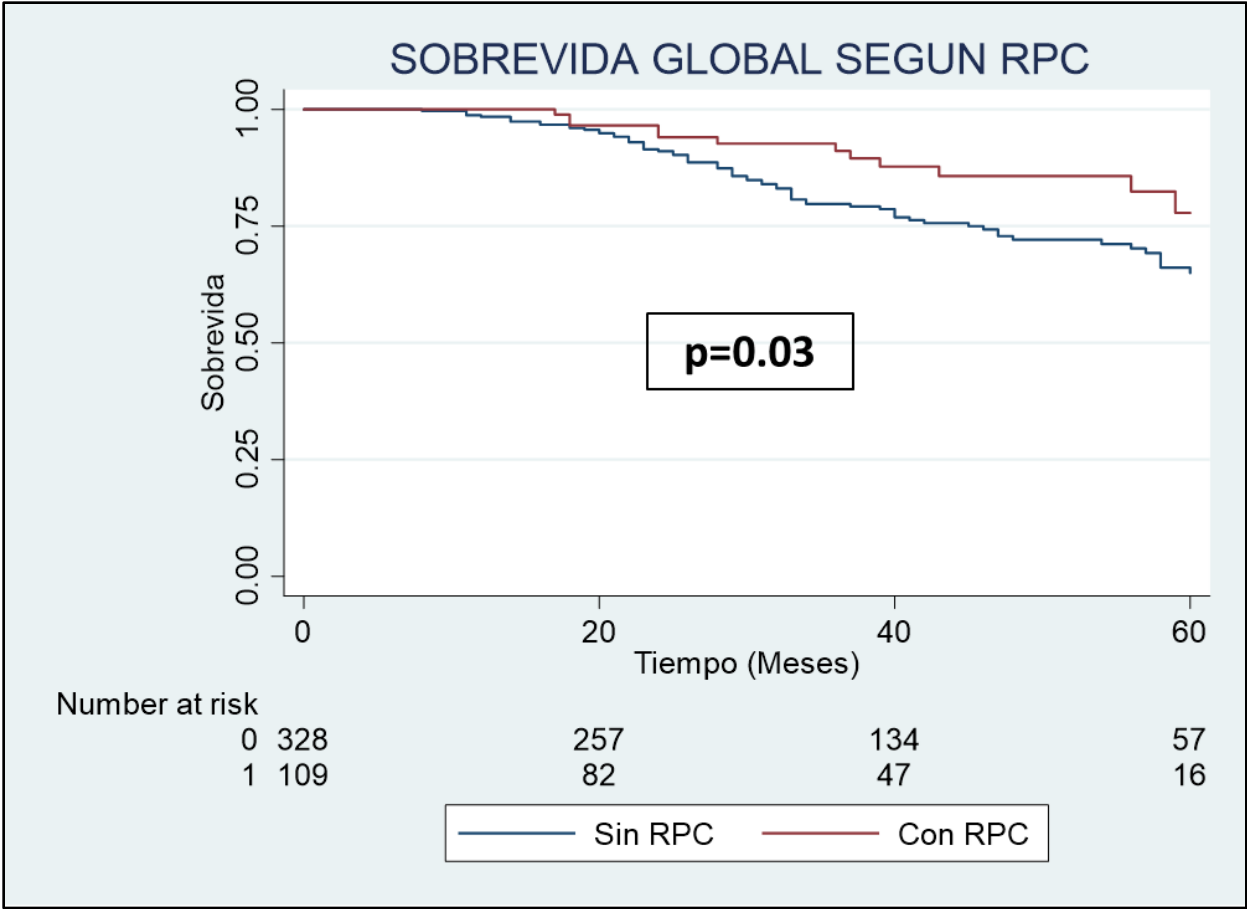


Figura 5. Sobrevida global en pacientes con CM luego de QTNA según RPC vs no-RPC

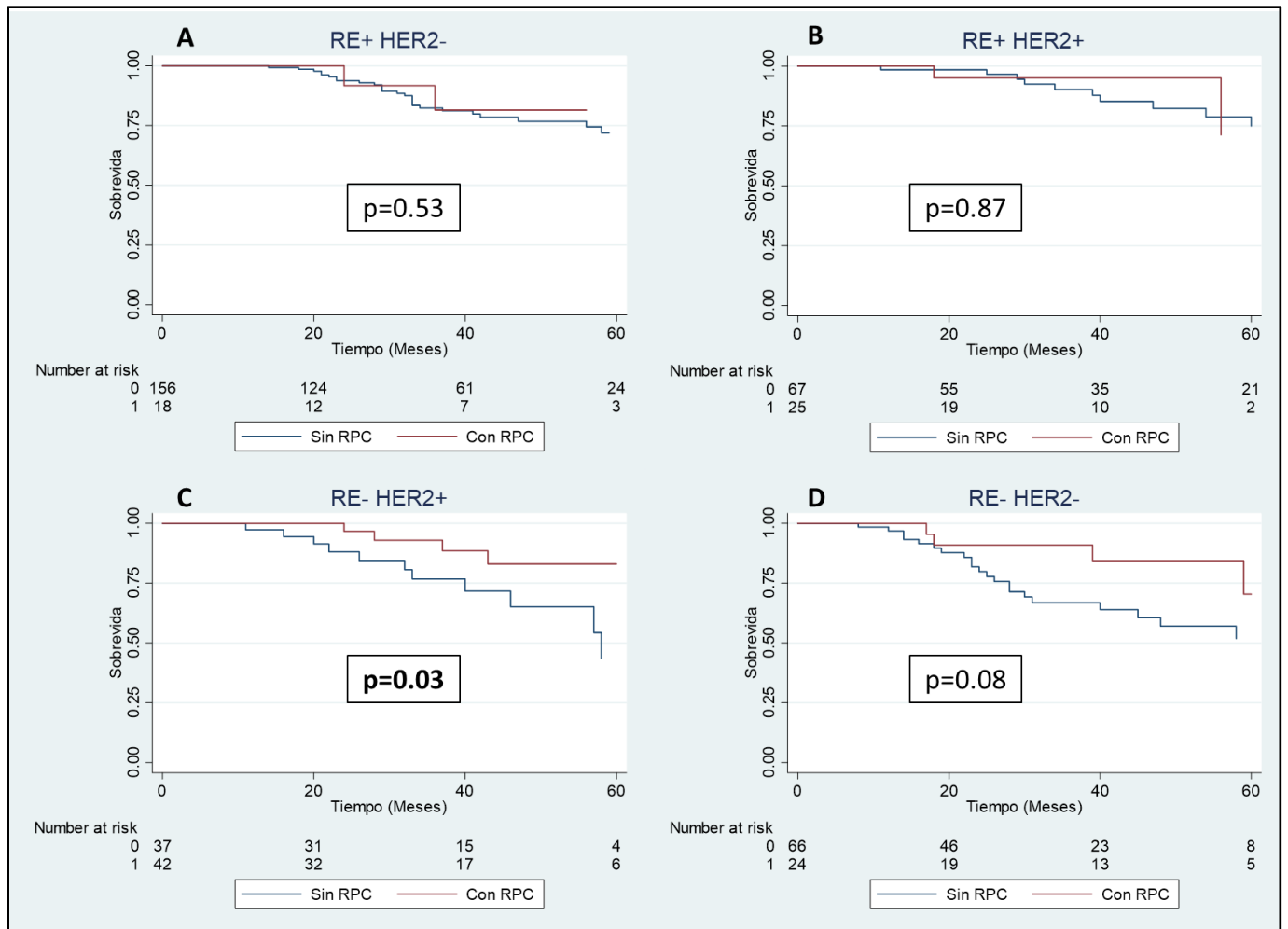


Figura 6A-D. Sobrevida global en pacientes que logran RPC vs no-RPC según estatus de receptores.

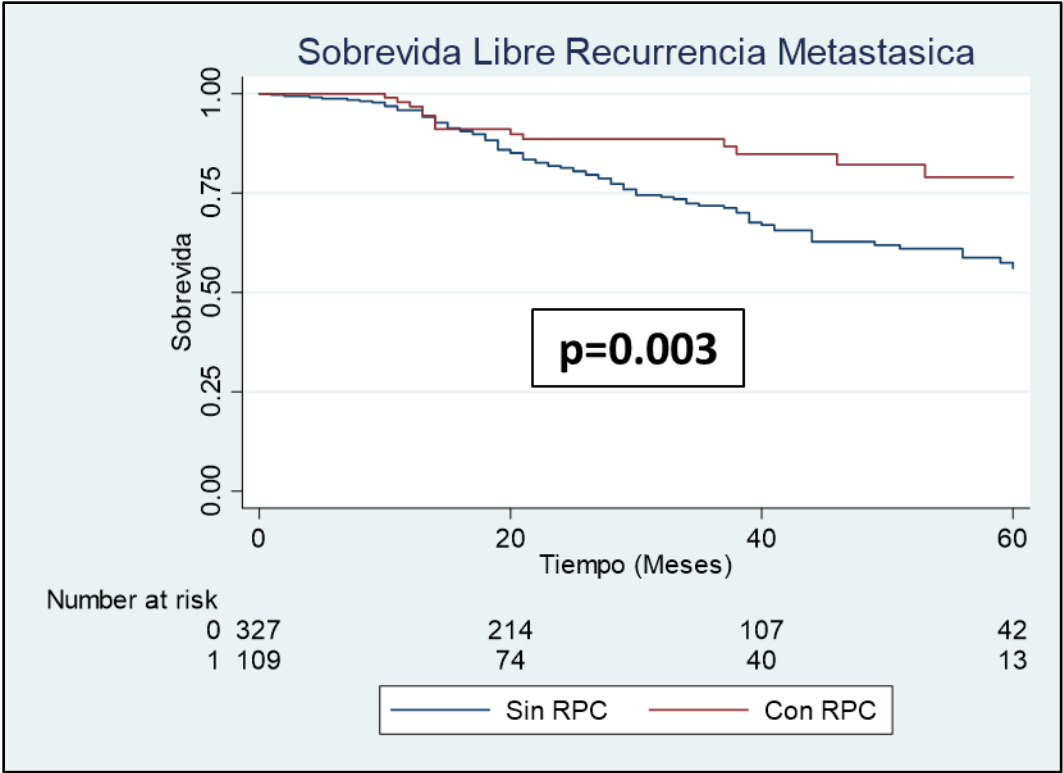


Figura 7. Sobrevida libre de recurrencia metastásica en pacientes con CM según logran o no RPC posterior a QTNA

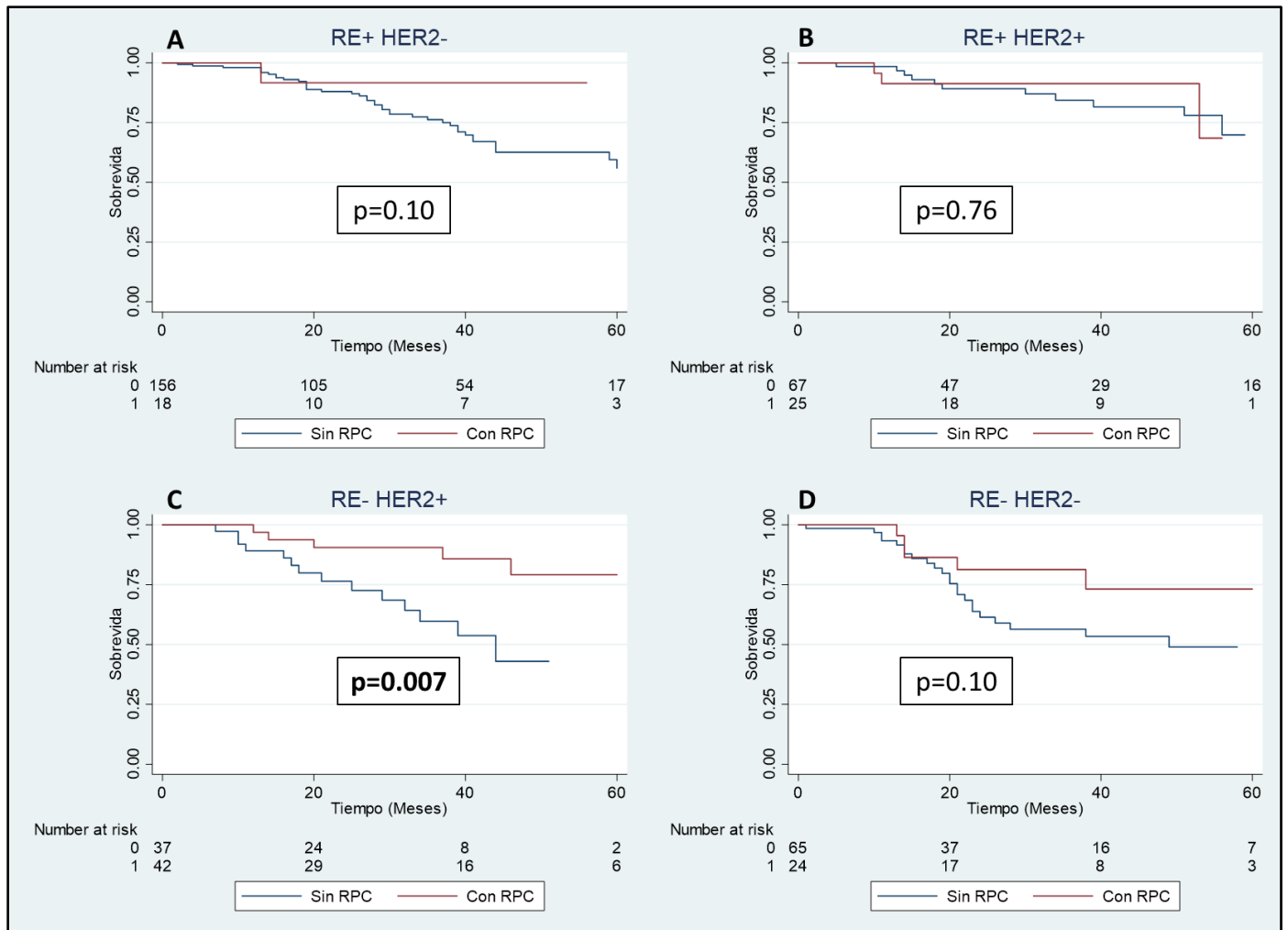


Figura 8A-D. Sobrevida libre de recurrencia metastasica en pacientes que logran RPC vs no-RPC según estatus de receptores.

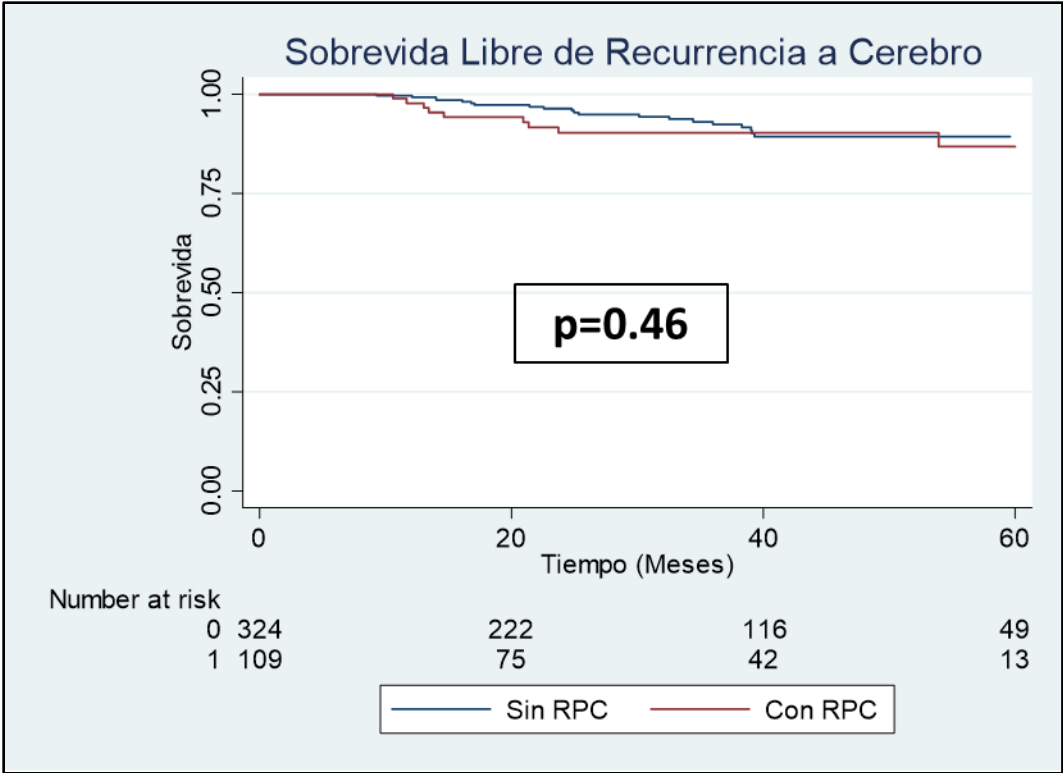


Figura 9. Sobrevida libre de recurrencia metastásica a cerebro en pacientes con CM que recibe QTNA según logran RPC o no.