

# CAMBIOS ACONTECIDOS EN EL MICROAMBIENTE INMUNE TUMORAL TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO DE CÁNCER DE MAMA

## AUTOR PRINCIPAL

NATALIA PALAZÓN CARRIÓN

HOSPITAL VIRGEN MACARENA. SEVILLA

## COLABORADORES

ALBERTO TORRES ZURITA, LOURDES SEVILLA ORTEGA, FRANCISCO JOSÉ VALDIVIA GARCÍA, PABLO ESPEJO GARCÍA

## SUPERVISIÓN

LUIS DE LA CRUZ MERINO

---

## CASO CLÍNICO

### Introducción

Muchos son los autores que describen la relación entre la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) en el microambiente tumoral, la respuesta al tratamiento y la supervivencia. Trabajos como los de Issa-Number o Denkert destacan mayores respuestas completas patológicas a quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en aquellos tumores de mama con predominio linfocitario. Incluso, cada vez existe mayor evidencia de que la composición específica de los TIL y su función asociada tienen mayor importancia en la respuesta inmune del huésped frente al tumor que la cantidad total o densidad de TIL presente. Las modernas técnicas inmunohistoquímicas y de citometría de flujo han permitido revelar que la mayoría de los TIL en tumores sólidos son del fenotipo T-CD3+, que a su vez se subdividen en T-CD4+ o *helper* (linfocitos cooperadores), T-CD4+ reguladores (Tregs o linfocitos supresores de respuesta inmune) y linfocitos T-CD8+ citotóxicos o efectores. En la mayoría de tumores sólidos, se produce destrucción tumoral cuando hay predominio de T-CD8+ o tolerancia-energía si predominan los Tregs (medidos por Foxp3). Concretamente, en el cáncer de mama se ha descrito una posible correlación entre altos niveles de Foxp3 (Treg) o ratio TCD8/Foxp3 bajo con afectación ganglionar, tumores grandes y disminución de la supervivencia de las pacientes.

Exponemos aquí un caso clínico de cáncer de mama localmente avanzado en el que estudiamos la densidad (medida mediante la escala de Black modificada: 0 = ausencia de infiltrado; 1 = infiltrado ligero; 2 = infiltrado moderado; 3 = infiltrado intenso) de Treg o Foxp3 y de TCD8+ en la biopsia al diagnóstico (pre-QTNA) y en la pieza quirúrgica (post-QTNA) para observar si la QTNA produce un cambio favorable en el infiltrado inmune tumoral (aumento de TCD8+ y descenso de Foxp3) para conseguir respuesta completa patológica.

## Anamnesis

Paciente mujer de 53 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, asintomática que en el programa de prevención se realiza mamografía con resultado de BIRADS-5. Por lo que se completan estudios y se remite a Unidad de Mama de manera preferente.

## Exploración física

En la exploración destaca buen *performance status* con tumoración retroinfraareolar izquierda de 4 x 4 cm, dura y de contorno irregular. No se palpan adenopatías axilares, ni supraclaviculares. Auscultación cardiopulmonar y exploración abdominal anodina.

## Pruebas complementarias

Se completan estudios con ecografía de mama izquierda, objetivándose lesión infra retroareolar de 43 x 15 mm constituida por múltiples lesiones adyacentes de márgenes irregulares, microlobulados, asociada a microcalcificaciones contactando con pezón, por lo que se realiza biopsia con resultado de carcinoma ductal infiltrante triple positivo o luminal C (RE 80 %, RP 50 %, Ki67 40 %, Cerb-B2 3+[positivo]). Se completa estudio con RM mamaria identificándose la lesión en cuadrante inferior externo de mama izquierda midiendo 20 x 28 x 54 mm (diámetro transversal x craneocaudal x anteroposterior) sin afectación de piel (fig. 1A). En axila izquierda se observan al menos dos ganglios pequeños de aspecto reactivo, pero mostrando uno de ellos un engrosamiento focal de la cortical (fig. 1B), por lo que se realiza ecografía de *second look* con PAAF axilar (citología negativa) y se programa para BSGC preneoadyuvancia con resultado de metástasis de carcinoma en ganglio linfático axilar extirpado. La TC de extensión no mostró enfermedad a distancia.

## Diagnóstico

Se diagnostica de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda triple positivo localmente avanzado (estadio IIIA, cT3N1M0, 8th edition), por lo que se decide colocación de marcador metálico en tumoración de mama, iniciar tratamiento neoadyuvante e inclusión en estudio traslacional prospectivo para estudio de microambiente inmune en biopsia al diagnóstico y en pieza quirúrgica tras firma de consentimiento informado.

## Tratamiento

Recibe QTNA con carboplatino AUC 6 iv día 1, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 y trastuzumab 8 mg/kg iv día 1 ciclo 1<sup>o</sup> y 6 mg/kg iv en ciclos sucesivos cada 21 días durante 6 ciclos añadiendo GCSF 30MUI/24 horas durante 7 días en cada ciclo, con excelente tolerancia. Tras finalizar la QTNA, la lesión mamaria se había reducido  $\geq 50$  % en la exploración física. En la RM mamaria previa a la cirugía, se visualizaba disminución de la lesión midiendo 10 x 12 x 15 mm, sin adenopatías patológicas. Posteriormente, se realizó cirugía con tumorectomía y linfadenectomía axilar izquierda consiguiéndose grado 4 de respuesta (Miller&Paine) a quimioterapia neoadyuvante, con resultado anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante (escasos focos con tamaño máximo de 0,1 cm) con hiperplasia ductal atípica, estadio IA (ypT1mi ypN0 cM0, 8th edition). Además, se estudió el infiltrado inmune mediante inmunohistoquímica según la escala de Black modificada tanto en la pieza quirúrgica (post-QTNA) como en la biopsia al diagnóstico (pre-QTNA), observándose el siguiente resultado:

- Biopsia al diagnóstico (pre-QTNA): CD8+= 2 (de 10 a 30 linfocitos intratumorales), Foxp3= 2 (de 10 a 30 linfocitos intratumorales).
- Pieza quirúrgica (post-QTNA): CD8+= 3 (> 30 linfocitos intratumorales), Foxp3= 1 (de 1 a 10 linfocitos intratumorales).

Se objetiva tras el tratamiento con la QTNA un cambio hacia un infiltrado favorable con descenso de los Treg (Foxp3) y aumento de los TCD8+ acorde a la buena respuesta al tratamiento objetivada en el tumor.

Posteriormente, la paciente recibió radioterapia complementaria, continuó trastuzumab 600 mg sc cada 21 días hasta completar un año, y se añadió hormonoterapia con tamoxifeno 20 mg/24 horas con intención de completar mínimo 5 años.

## Evolución

Durante el seguimiento, tras un intervalo libre de enfermedad (ILE) de 4 años, comienza con clínica de astenia y alteraciones analíticas con aumento de los siguientes parámetros: GOT 111 U/l (rango normal < 37), GPT 44U/l (rango normal < 40), GGT 662 U/l (rango normal 11-49), FA 258 U/l (rango normal 35-105), Ca 15,3 5.904 U/ml (rango normal 2-37), resto de parámetros normales. En la exploración destacaba un *performance status* de 1, con hepatomegalia de 3-4 cm, dolorosa pero sin ictericia mucocutánea. Se solicita TC de extensión, objetivándose múltiples lesiones hepáticas (fig. 2) y biopsia hepática compatible con metástasis de carcinoma de origen mamario HER2+.

Tras completar estudio con gammagrafía ósea negativa y cardiaca con fracción eyección conservada, se decide suspender tamoxifeno e iniciar 1ª línea QT para enfermedad metastásica con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv día 1, trastuzumab 8 mg/kg iv día 1 ciclo 1º y 6 mg/kg día 1 en ciclos sucesivos, pertuzumab 840 mg iv día 1 ciclo 1º y 420 mg IV día 1 en ciclos sucesivos. Se añadió G-CSF 30 MUI/24 horas durante 7 días, en ciclos de 21 días, siendo bien tolerado excepto por neuropatía periférica grado 1, sin cardiotoxicidad asociada. Actualmente en respuesta parcial objetivada en TC reevaluación tras 4º ciclo, descenso de Ca15,3 a 121 U/ml (rango normal 2-37) y evolución favorable clínica y de resto de parámetros analíticos (GOT 29 U/l, rango normal < 37; GPT 19 U/l, rango normal < 40; GGT 43 U/l, rango normal 11-49; FA 90 U/l, rango normal 35-105).

## Discusión

En nuestro caso clínico, el tumor al diagnóstico presentaba un infiltrado inmune desfavorable (alta densidad de Foxp3 con ratio CD8/Foxp3 bajo). Posteriormente, hubo un cambio tras QTNA hacia un infiltrado inmune favorable (descenso de Foxp3 y aumento de TCD8+ con un ratio CD8/Foxp3 alto), correlacionándose con casi respuesta completa patológica (grado 4 Miller & Paine). Tras un ILE de 4 años se produjo recaída de la enfermedad. He aquí la importancia de considerar también el microambiente inmune tumoral como factor pronóstico y predictivo, para intentar desarrollar herramientas terapéuticas que modulen el infiltrado inmune poco favorable al diagnóstico hacia un estado de máxima probabilidad de beneficio en resultados de supervivencia (CD8+ con densidad 3; Foxp3 con densidad 0; RCp según grado 5 Miller & Paine). En nuestra paciente, aunque se consiguió un cambio en el infiltrado inmune en sentido favorable tras la neoadyuvancia, asociándose a casi RCp y buen resultado inicial, finalmente se produjo recaída. Habría que considerar el hecho de que no se logró RCp grado 5, sino casi RCp grado 4 de Miller & Paine y, del mismo modo, aunque se incrementaron los CD8+ y disminuyeron los Foxp3+ que ayudaron a conseguir una buena respuesta inicial, tal vez si se hubiera logrado una desaparición total de Foxp3 hasta densidad 0 (escala de Black modificada), se hubiera conseguido un mejor pronóstico.

La diferente composición del infiltrado inmune en el cáncer de mama podría guiar el uso de inmunoterapia también en esta enfermedad. Se necesitan estudios con gran tamaño muestral y gran poder estadístico para poder establecer estrategias terapéuticas que aporten un infiltrado inmune favorable en un tumor considerado durante mucho tiempo como "poco inmunogénico", para conseguir mejorar las respuestas al tratamiento y la supervivencia, permitiendo establecer factores pronósticos y predictivos en el microambiente inmune tumoral.

## Bibliografía

1. De la Cruz-Merino L, Chiesa M, Caballero R, Rojo F, Palazón N, Carrasco FH, Sánchez-Margalet V. Breast Cancer Immunology and Immunotherapy: Current Status and Future Perspectives. [Libro] International Review of Cell and Molecular Biology. Lorenzo Galuzzi, 2016
2. Savas P, Salgado R, Denkert C, Sotiriou C, Darcy PK, Smyth MJ, Loi S. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. . [Prensa] 13 (4), 228-241. Nat. Rev. Clin. Oncol, 2016
3. Seo AN, Lee HJ, Kim EJ, Kim HJ, Jang MH, Lee HE, Kim YJ, Kim JH, Park SY. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast can. [Prensa] 109 (10), 2705-2713. Br. J. Cancer , 2013
4. Issa-Nummer, Darb-Esfahani, Loibl, et al. . Prospective Validation of Immunological Infiltrate for Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-Negative Breast Cancer ? A Substudy. [Prensa] 8(12). PLoS ONE , 2013

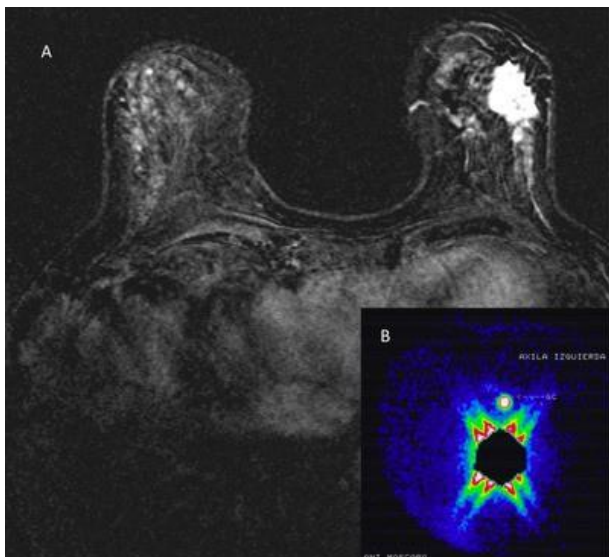


Figura 1. RM mamas del diagnóstico con tumor primario(A) y medicina nuclear con ganglio axilar (B).

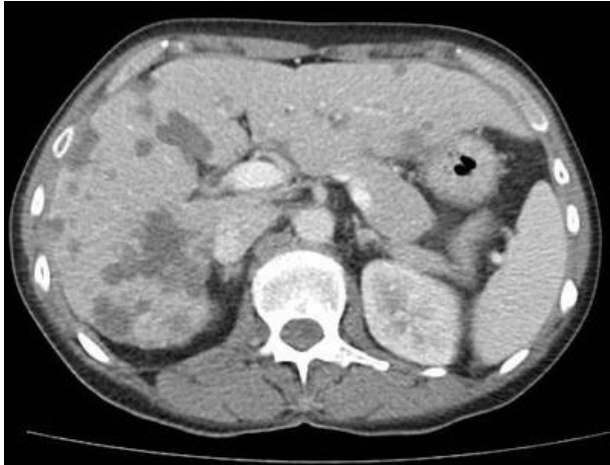


Figura 2. TC con metástasis hepáticas.