



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

DETECCIÓN DE COMPLEJO MAYOR DE  
HISTOCOMPATIBILIDAD CLASE I (MHC-I)  
Y/O II (MHC-II) EN MUESTRAS  
TUMORALES DE CÁNCER DE MAMA Y  
SOBREVIDA GLOBAL EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLÁSICAS ENTRE LOS AÑOS 2011-  
2021

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA  
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN  
MEDICINA CON MENCIÓN EN MEDICINA  
ONCOLÓGICA

GUILLERMO ARTURO VALENCIA MESIAS

LIMA – PERÚ

2025



**ASESOR**

**DR. HENRY LEONIDAS GOMEZ MORENO**

**JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

DR. ANTONIO ORMEA VILLAVICENCIO

PRESIDENTE

MG. TATIANA VIDAURRE ROJAS

VOCAL

MG. MONICA FLORES NORIEGA

SECRETARIO (A)

### **DEDICATORIA.**

A mis padres y hermanos que me enseñaron el valor de la docencia a lo largo de  
mi carrera y especialidad.

A mi amada esposa, por inspirarme siempre a ser el mejor profesional.

A mi adorada hija, por ser el motivo de mi vida.

### **AGRADECIMIENTOS.**

A mi querido asesor y maestro por su apoyo incondicional y todas sus enseñanzas  
durante mi formación como médico.

### **FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Trabajo de investigación autofinanciado

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

### Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	VALENCIA MESIAS GUILLERMO ARTURO

Pertencientes al programa de la **MAESTRÍA EN MEDICINA CON MENCIÓN**, autores del trabajo titulado: **DETECCIÓN DE COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD CLASE I (MHC-I) Y/O II (MHC-II) EN MUESTRAS TUMORALES DE CÁNCER DE MAMA Y SOBREVIDA GLOBAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS ENTRE LOS AÑOS 2011- 2021**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN MEDICINA ONCOLÓGICA** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	GOMEZ MORENO HENRY LEONIDAS	FAMED	MAESTRÍA

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplan con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **15%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **2870969860**; fecha de entrega: **04-02-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 04 de febrero de 2026**



Firma del asesor  
N° DNI: 29287263  
ORCID: 0000-0003-2660-1843

Firma del Co-asesor  
N° DNI: .....  
ORCID: .....

## ÍNDICE

**RESUMEN**

**ABSTRACT**

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>II. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
<b>III. DESARROLLO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>14</b>
<b>IV. CONCLUSIONES .....</b>	<b>32</b>
<b>V. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>32</b>
<b>VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>34</b>
<b>VII. ANEXOS</b>	

## **RESUMEN**

Introducción: El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y II interviene en la presentación antigénica y la respuesta inmune adquirida. Algunos cánceres de mama pueden disminuir su expresión (downregulation) como parte de un mecanismo de evasión. Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en muestras tumorales de pacientes con cáncer de mama del INEN (2011-2021) con tres muestras por paciente en tres momentos (diagnóstico, cirugía y a la metástasis). Se evaluó la expresión tumoral de HLA-A (MHC-I) y HLA-DR (MHC-II) tanto en porcentaje como en intensidad, para determinar la variación de expresión de MHC, y su asociación con la supervivencia global (SG). Las comparaciones entre tiempos usaron rangos con signo de Wilcoxon; la SG se estimó con Kaplan-Meier. Resultados: se incluyeron 13 pacientes (39 muestras tumorales). La intensidad de HLA-A (MHC-I) fue menor en la cirugía vs. al diagnóstico (mediana de 356.4 vs. 549.8 unidades,  $p=0.027$ ) lo que sugiere un downregulation durante el tratamiento preoperatorio. Luego de una mediana de seguimiento de 45 meses, las tasas de SG a los 12, 36 y 60 meses fue de 100%, 91% y 76%, respectivamente (3 decesos). No se observó una asociación significativa en la expresión de MHC y la SG, probablemente por el tamaño muestral y la mezcla de subtipos. Conclusiones: La disminución de la intensidad de HLA-A al momento de la cirugía sugiere evasión inmune durante la neoadyuvancia. Se requieren estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral para una mayor reproducibilidad de los resultados y exploración del MHC como posible biomarcador pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:**

CÁNCER DE MAMA, COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD  
(MHC) I Y II, EXPRESIÓN, DOWNREGULATION, SOBREVIVENCIA GLOBAL,  
PERÚ

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Major histocompatibility complex (MHC) class I and II play a role in antigen presentation and acquired immune response. Some breast cancers may downregulate their expression as part of an evasion mechanism. **Methods:** Observational, descriptive, retrospective study of tumour samples from breast cancer patients at INEN (2011-2021) with three samples per patient at three time points (diagnosis, surgery, and metastasis). Tumour expression of HLA-A (MHC-I) and HLA-DR (MHC-II) was evaluated in terms of both percentage and intensity to determine the variation in MHC expression and its association with overall survival (OS). Comparisons between time points used Wilcoxon signed-rank tests; OS was estimated using Kaplan-Meier analysis. **Results:** 13 patients (39 tumour samples) were included. HLA-A (MHC-I) intensity was lower at surgery than at diagnosis (median of 356.4 vs. 549.8 units,  $p=0.027$ ), suggesting downregulation during preoperative treatment. After a median follow-up of 45 months, OS rates at 12, 36, and 60 months were 100%, 91%, and 76%, respectively (3 deaths). No significant association was observed between MHC expression and OS, probably due to the sample size and mixture of subtypes. **Conclusions:** The drop in HLA-A intensity at the time of surgery suggests immune evasion during neoadjuvant therapy. Multicentre studies with larger sample sizes are required for greater reproducibility of results and exploration of MHC as a possible prognostic biomarker.

## **KEYWORDS:**

BREAST CANCER, MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX (MHC) I-II, EXPRESSION, DOWNREGULATION, OVERALL SURVIVAL, PERU

## ABREVIATURAS

AC	Adriamicina-Ciclofosfamida
APC	Célula presentadora de antígeno
CD4	Linfocito T CD4 (helper)
CD8	Linfocito T CD8 (citotóxico)
EC	Estadio clínico
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Receptor factor epidérmico 2
IF	Inmunofluorescencia
IFN	Interferón
IHC	Inmunohistoquímica
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
JAK	Janus kinasa (vía de señalización celular)
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
NGS	Next-generation sequencing
NK	Natural killer
NOS/NST	No especificado de otra manera (no special type)
pCR	Respuesta patológica completa
PD-L1	Ligando 1 de muerte programada
PKR	Proteína kinasa R
RAS/MAPK	Renina angiotensina/Proteína kinasa activada por mitógeno (vía de señalización celular)
RE	Receptor estrógeno

REBLAC	Red de Biobancos de Latinoamérica y el Caribe
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RH	Receptor hormonal
RIC	Rango intercuartil
RNA	Ácido ribonucleico
RP	Receptor progesterona
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
TILs	Linfocitos infiltrantes del tumor
TNBC	Cáncer de mama triple negativo (siglas en inglés)

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

<p>Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)<sup>1</sup></p>	<p>Conjunto de genes que codifican proteínas de la superficie celular que permiten al sistema inmunitario diferenciar entre las células propias del cuerpo y las células o agentes patógenos extraños. Estas proteínas presentan fragmentos de antígenos a las células T, desencadenando una respuesta inmune para destruir las células infectadas o patógenos. Se divide en clase I (MHC-I) y clase II (MHC-II)</p>
<p>Downregulation<sup>2</sup></p>	<p>Reducción del número o la densidad de los receptores de la superficie celular para una sustancia activa desde el punto de vista fisiológico, lo que provoca una disminución de la sensibilidad en respuesta a una exposición persistente.</p>
<p>Porcentaje (expresión) de receptor en cáncer de mama<sup>3</sup></p>	<p>La expresión por inmunohistoquímica (IHC) se define combinando el porcentaje de células tumorales</p>

	<p>invasoras teñidas. El punto de corte clave es 1% para receptores hormonales (RH) y 10% de células tumorales para HER2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En el caso de RH, se clasifica como 0-100%. Un porcentaje alto se considera como “alto expresor hormonal”</li> <li>• En el caso de HER2, se clasifica como 0 (tinción débil o incompleta <math>\leq 10\%</math> células), y 1+, 2+ o 3+ (cuando el patrón ocurre en <math>&gt; 10\%</math> células)</li> </ul>
<p>Intensidad (expresión) de receptor en cáncer de mama<sup>4</sup></p>	<p>La intensidad por IHC es definida por el compromiso de la tinción de la membrana, se clasifica en 0, 1+, 2+ y 3+.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En RH, se expresa como 0 (no intensidad), y 1+, 2+, 3+ (a mayor numeración, mayor intensidad)</li> <li>• En el caso de HER2, se expresa como 0 (HER2-neagtivo), 1+ y 2+ (HER2-low) y 3+ (HER2-positivo)</li> </ul>

## Referencias

1. Liu S, Wei Sh, SunY, et al. Molecular Characteristics, Functional Definitions, and Regulatory Mechanisms for Cross-Presentation mediated by the Major Histocompatibility Complex: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 22;25(1):196
2. Gomperts BD, Tatham PER. Signal Transduction. Chapter: First Messengers. Second Edition. 2009
3. Allison KH, Hammond EH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; 38,1346-1366
4. Wolff AC, Somerfiled MR, Dowsett M, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologist Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41:3867-3872

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial en la población femenina y representa la segunda causa de mortalidad (y en las mujeres ocupa el primer lugar, superando al cáncer de pulmón), debido a ello la detección y el diagnóstico precoz forma parte importante en el éxito del tratamiento ya que se ha demostrado que mejoran el pronóstico de la enfermedad (1). American Cancer Society calcula que aprox. 319'750 pacientes americanos serán diagnosticadas de cáncer de mama invasivo y 42'680 morirán por la enfermedad en el año 2025 (2). Según GLOBOCAN 2022 en Perú estimó la incidencia de 7797 nuevos casos (segundo lugar, ambos sexos) con 1951 muertes (séptimo lugar) confirmando que es una de los dos neoplasias más frecuentes en la población femenina (junto a cáncer de cérvix) con alta incidencia y carga de enfermedad en nuestra población (3).

Según el último Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2013-2015) recientemente publicado, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad en mujeres en la capital. Se estimó una incidencia de 7'068 nuevos casos (de ellos 31 varones), con una tasa de incidencia de 43.15 por 100'000, y 2135 muertes (tasa de mortalidad: 12.7) (4). El cáncer de mama es un grave problema de salud pública, como lo demuestran las últimas resoluciones ministeriales en Perú (Ley Nacional del Cáncer y sus modificatorias) que se enfocan en el manejo esta neoplasia como una prioridad nacional (5).

Aproximadamente 1 de cada 8-10 mujeres será diagnosticada con esta neoplasia a lo largo de su vida, y de ellas alrededor del 60% serán postmenopáusicas. A pesar

de que el cáncer de mama puede ser detectado y tratado oportunamente en estadio temprano, un porcentaje de pacientes (aprox. 30%) progresarán a enfermedad avanzada (incluye los escenarios localmente avanzado irresecable y metastásico) (6), generando la necesidad de estrategias terapéuticas más eficaces y de posibles biomarcadores que orienten decisiones clínicas con mayor impacto clínico.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea; se divide en 3 subtipos (según la presencia de: receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), y el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2): luminal (A y B), HER2 positivo y triple negativo. Según el uso de plataformas genómicas (como Prosigna) se han definido cuatro subtipos moleculares mayores: luminal A, luminal B, HER2 (puro y co-expresión de luminal) y basal, cada uno de ellos con características clínicas, moleculares y tratamientos diferentes, siendo el más frecuente el relacionado con receptores de hormonas (luminal A y B); estos representan cerca del 70% de los casos y son considerados de mejor pronóstico cuando son luminales, seguido de 15-20% que expresan el receptor epidérmico humano tipo 2 (HER2), y el 15-20% son denominados triple negativo (definido como la ausencia de expresión de receptor hormonal (RH) y de HER2) (7). Estos dos últimos subtipos son considerados de alto riesgo por su comportamiento biológico agresivo y altas tasas de recaída local y a distancia. Durante las 2 últimas décadas, tanto el subtipo HER2 y triple negativo (TNBC) han impulsado la adopción de tratamiento médico neoadyuvante, el cual ha revolucionado considerablemente el pronóstico históricamente pobre de estos tumores, con el advenimiento de terapias más eficaces y dirigidas según receptores o marcadores específicos.

El tratamiento del cáncer de mama es variado y va a depender de diversos factores, como subtipo histológico, características clínico-patológicas del tumor, edad, estado funcional del paciente, status de receptores, así como el estadio clínico. Se puede dividir en tres grandes pilares: tratamiento quirúrgico, radioterapia, y el tratamiento sistémico (8). En los últimos años, ha habido avances en la terapia para el cáncer de mama, incluyendo terapias dirigidas, inmunoterapia, terapia endocrina, etc. Si bien se han logrado avances en el tratamiento, se buscan mejores estrategias para mejorar el pronóstico.

La elección del tratamiento depende de manera general del estadiaje, el tipo histológico, e inmunofenotipo, siendo la cirugía la terapia de elección en los estadios tempranos y la terapia combinada con cirugía, tratamiento médico oncológico (quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, hormonoterapia, entre otros) y radioterapia para la enfermedad temprana y localmente avanzada (9).

El tratamiento sistémico neoadyuvante se define como la administración de tratamiento médico especializado (quimioterapia, terapia biológica, inmunoterapia, terapia hormonal, etc.) preoperatoria, con el objetivo de mejorar los resultados quirúrgicos (reducción del tamaño tumoral, medición de la respuesta tumoral in vivo, cirugías más conservadoras), convirtiendo tumores inoperables en operables, facilitando las condiciones para realizar cirugías menos radicales, y determinar la sensibilidad del tumor al tratamiento preoperatorio (10). Otro objetivo primordial del tratamiento neoadyuvante es alcanzar la respuesta patológica completa (pCR), considerado un factor surrogado de buen pronóstico (menor riesgo de recurrencia). De acuerdo a las modalidades de tratamiento, se puede incrementar la pCR. En la actualidad, múltiples tumores sólidos, incluyendo cáncer de mama de alto riesgo

(HER2 y triple negativo), utilizan la neoadyuvancia como una estrategia efectiva de tratamiento oncológico previo a la cirugía (11).

En el escenario HER2 neoadyuvante, la quimioterapia asociada al bloqueo dual anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) ha mostrado un incremento significativo en la tasa de pCR en los estudios pivotaes (NeoSphere pCR: 45.8%, TRYPHAENA pCR 66.2%, BERENICE pCR: 75% en el subtipo HER2 enriquecido utilizando la plataforma genómica PAM50) cuando es comparado con quimioterapia y un agente anti-HER2. El análisis de los resultados de sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) de NeoSphere y TRYPHAENA soportan también los beneficios de utilizar terapia dual anti-HER2 (pertuzumab + trastuzumab) para alcanzar la pCR (12-14).

En el caso del subtipo triple negativo en estadios tempranos, la combinación de inmunoterapia (inhibidores de punto de control como pembrolizumab) asociado con quimioterapia neoadyuvante, seguido de inmunoterapia adyuvante mejora significativamente la sobrevida libre de enfermedad y la pCR, en comparación con los que solo recibieron quimioterapia (15).

Es clara la evidencia clínica reciente que ha consolidado el bloqueo dual anti-HER2 y inmunoterapia combinada con quimioterapia en HER2-positivo y triple negativo (TNBC), respectivamente, a mejoría en los resultados a mediano y largo plazo.

Diversos biomarcadores se han evaluado con potencial pronóstico y predictivo, como por ejemplo los TILs en los subtipos de “alto riesgo” como HER2 (+) y triple negativo. Se están evaluando varios mecanismos que pueden influir en los TILs en cáncer de mama y específicamente TNBC (16). Un biomarcador que ha demostrado

utilidad en el escenario neoadyuvante/adyuvante son los linfocitos infiltrantes del tumor (TILs). La medición de TILs tiene un valor pronóstico en los subtipos de alto riesgo (HER2 y triple negativo). La presencia de TILs en el tumor (estromal e intratumoral) ha sido descrito como un factor predictor de respuesta patológica completa (pCR) a quimioterapia en varios ensayos clínicos neoadyuvantes, y su aumento parece vinculado a mejor pronóstico después de terapia adyuvante. La puntuación de TILs puede ser utilizada como marcador pronóstico, proporcionando una mejoría relativa del 15% al 20% en la supervivencia por un aumento del 10% de TILs y su uso como factor pronóstico está avalado por el consenso de St. Gallen 2019 (17-20). Dentro de los linfocitos T CD4, las células Th1 está asociado con resultados favorables, mientras que las células Th2 están asociadas con una disminución de la respuesta tumoral (17). La presencia de TILs puede ser evaluada por examen histológico, inmunohistoquímica (IHC), y métodos genómicos. Diversos estudios en neoadyuvancia y adyuvancia han medido TILs tanto a nivel intratumoral y estromal. La evaluación del compartimento estromal ha permitido mayores resultados reproducibles. Según la International TILs Working Group, el punto de corte para distinguir un subgrupo de linfocitos predominantes en cáncer de mama es 50%, y el punto de corte para distinguir un subgrupo con pocos TILs estromales vs. un grupo sin TILs es 10% (18). Sin embargo, a la fecha la puntuación de TILs no debería ser utilizado para tomar decisiones de tratamiento ni para escalamiento ni de-escalamiento (19,20).

Otro biomarcador evaluado es el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), el cual se divide de forma práctica en clase I (MHC-I) y II (MHC-II). El MHC-II es un componente esencial de la respuesta inmune adaptativa y está presente en la

superficie de las células presentadoras de antígeno (APCs). Las funciones principales del MHC son la presentación de antígenos a linfocitos T, mediante un sistema de identificación celular para el sistema inmune. Esta capacidad permite diferenciar al cuerpo humano entre células propias y extrañas, activando una respuesta inmune adecuada contra múltiples patógenos (virus, bacterias, células tumorales, entre otras). El MHC-I presenta antígenos intracelulares a los linfocitos T citotóxicos (CD8), mientras que el MHC-II presenta antígenos extracelulares a las células T helper (CD4) (21,22).

La familia de genes del MHC produce diversas glicoproteínas, siendo las de clase I y clase II como presentadores de antígenos, mientras que el MHC de clase III funciona como una parte del complemento o como un factor de necrosis tumoral. Los productos generados por MHC I se encuentran en la superficie celular. Cuando las células son invadidas por un microorganismo (ejemplo: virus), el MHC I reconoce las cadenas de aminoácidos de los fragmentos de la membrana externa viral. Acto seguido, estos fragmentos virales se presentan a los linfocitos T citotóxicos (CD8+), llevando a una serie de respuestas inmunes en cadena con la finalidad de eliminar el virus. En el caso de MHC II, este se encuentra en las células presentadoras de antígenos (APCs), incluyendo macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y células de Langerhans. MHC-I fundamentalmente se utiliza para obtener información sobre el entorno extracelular (esto es útil para microorganismos extracelulares como las bacterias; la activación de MHC-II a través de los macrófagos permiten la fagocitosis y destrucción). La estructura de MHC-II es similar a la de clase MHC I, conteniendo dos cadenas polipeptídicas, la cadena  $\alpha$  y la cadena  $\beta$  (21,22).

La vigilancia inmunológica antitumoral depende de la presentación antigénica por MHC-I a linfocitos T CD8 y por MHC-II a T CD4. Este proceso es dinámico y se modula por citocinas como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), factores tumorales, presión terapéutica y plasticidad epigenética (23-25).

En el cáncer de mama coexisten dos fenómenos aparentemente opuestos: aquellos tumores con microambiente inmune activo (altos niveles de TILs y de interferón IFN gamma) con una mejor a quimioterapia e inmunoterapia, y evasión tumoral por pérdida/descenso de MHC, defectos en el procesamiento de antígenos, desactivación de vías de señalización celular Janus kinasa (JAK)/STAT e hipermetilación (26,27).

Diversos estudios han evaluado la relación entre el MHC-II y el recuento de TILs en pacientes con cáncer de mama. La racional es que las células tumorales producen una disminución de la expresión (downregulation) del MHC-I y/o MHC-II como un mecanismo de evasión. Asimismo, se ha descubierto que los cánceres de mama triple negativo (TNBC) parecen realizar downregulation de MHC-I en las células tumorales al momento de la progresión. Este downregulation se ha calculado en un 40-90% de tumores sólidos (28).

Un mecanismo fundamental a través del cual los tumores sólidos pueden evadir la inmunidad antitumoral es el downregulation (disminución de la expresión) del MHC-I en la superficie celular, que ocasiona una reducción del reconocimiento y citotoxicidad de los linfocitos T CD8+. El downregulation de MHC-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) se ha descrito en 40% a 90% de los tumores humanos, y se correlaciona con un peor pronóstico. Las moléculas MHC-I no son esenciales para

la supervivencia de la célula, y un mecanismo de evasión que utilizan los tumores es la pérdida de MHC-I (29)

Aunque las células tumorales expresan ampliamente MHC-I, un subconjunto de tumores también expresan MHC-II (HLA-DRA) quienes son presentadores de antígeno a los linfocitos T CD4+ (cuyo papel en la inmunidad es cada vez más valorado). De manera similar, la evidencia actual demuestra que la expresión de MHC-II en el tumor se asocia con resultados favorables en pacientes con cáncer (como por ejemplo la factibilidad de uso de inmunoterapia) (30).

Un estudio observó que aquellos tumores que expresan altos niveles de MHC-I o II tienen altos recuentos de CD4 y CD8 ( $P < 0.001$ ). La expresión de MHC-II en las células tumorales está asociado con una mejor sobrevida libre de enfermedad (SLE) en pacientes que tienen metástasis ganglionar ( $p = 0.0009$ ). La expresión de MHC-II en este estudio fue asociado con un incremento de número de TILs (31).

El subtipo TNBC parece realizar downregulation de MHC-I en las células tumorales a medida que progresan. Otro mecanismo de downregulation de MHC-I es la metilación de genes MHC-I en cáncer de mama (estos genes los cuales suprimen la expresión de MHC-I), por lo que el uso de agentes hipometilantes ocasionan un upregulation (aumento de expresión) de MHC-I y aumenta la función de CD8 (citotoxicidad). Esta estrategia de tratamiento puede ser útil para potenciar la inmunidad antitumoral y generar una respuesta en el cáncer de mama (por ejemplo: uso de inmunoterapia). Esto permite concluir que la expresión de MHC-I está correlacionada de forma negativa con la metilación. Adicionalmente, los tumores de novo resistente a inmunoterapia adquieren mutaciones que suprimen la

presentación de antígeno (por ejemplo: pérdida de beta-2-microglobulina, o la estimulación por IFN gamma). En el subtipo TNBC, donde el componente inflamatorio (formación de neoantígenos) y la carga mutacional tumoral (TMB) suelen ser mayores, varios estudios muestran asociación de MHC-II con TILs y un mejor pronóstico, y de MHC-I alto con un mayor infiltrado CD8/ligando 1 de muerte programada (PD-L1) asociado con una mayor sobrevida, particularmente cuando se administra inmunoterapia como inhibidores de punto de control (32).

La presentación de antígenos por MHC clase II es esencial para la inmunidad antitumoral y el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa. Generalmente, MHC-II se encuentra en las células presentadoras de antígeno (APCs) (13). Recientemente se ha reportado la capacidad de CD4 para destruir directamente las células diana que expresan MHC-II, independientemente de los linfocitos T y células natural killer (NK) (33).

A pesar que se ha reportado alta expresión de MHC-II en el cáncer de mama, la mayoría de estudios ha analizado sólo un pequeño número de tejidos de pacientes con esta neoplasia a los cuales se le realizó análisis genómico utilizando secuenciamiento de RNA, que podría haber representado la expresión de MHC-II en las células inmunes en lugar de las células tumorales (34).

Un estudio evaluó la expresión de MHC-I y II (HLA-DR, -DP y -DQ) y moléculas asociadas de IFN en células tumorales, el porcentaje de TILs, y el número de expresión de células CD4 y CD8 en pacientes con TNBC que fueron operados primariamente y recibieron tratamiento adyuvante (n=681). El 80% recibieron radioterapia adyuvante. Respecto a quimioterapia, el 69.2% recibieron

quimioterapia con adriamicina /ciclofosfamida (60/600 mg/m<sup>2</sup>) (AC) por 4 cursos, y el resto recibió AC por 4 cursos, seguido de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) por 4 ciclos o docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) por 4 cursos. Aquellos pacientes que tuvieron metástasis ganglionar fueron tratados con AC + taxanos, mientras que los que no tuvieron fueron tratados con AC. La evaluación histopatológica se realizó con hematoxilina-eosina (H&E), evaluando el subtipo histológico, el grado histológico, el tamaño tumoral patológico (pT), el estadio clínico ganglionar patológico (pN), la invasión linfovascular, así como la medición de TILs (punto de corte para positividad de TILs estromales: 10%, el estudio además utilizó 2 puntos de corte inferiores, de 1% y 5% para evaluar el recuento). Como resultados, se obtuvo que una alta expresión del MHC-II fue asociada con un alto conteo de TILs (tanto tumorales y peritumorales). Comparando con las características histopatológicas, los tumores con alta expresión de MHC-II tuvieron menor invasión linfovascular ( $p = 0.042$ ), alto recuento de TILS ( $P < 0.001$ ) y alto recuento de TILS adyacentes al área tumoral invasiva ( $P < 0.001$ ). La expresión de PD-L1 en cualquier célula tumoral fue asociado con una mayor expresión de niveles de MHC-II ( $P < 0.001$ ), así como la expresión de PKR [que tiene diversas funciones fisiopatológicas durante el estrés celular y que puede ser inducido por la señalización de la vía del interferón (IFN)] se correlaciona con una mayor expresión de MHC-II ( $P < 0.001$ ). Estos resultados sugieren que la alta expresión de MHC-II no sólo está asociado con el recuento de TILs, sino también con la vía de señalización del IFN. Adicionalmente, se observó una asociación entre las variables clínico-patológicas y la expresión de MHC-II en células tumorales luego de dividir a los pacientes en dos grupos de acuerdo a la metástasis ganglionar. Se observó similar tendencia a ambos grupos (35).

Los tumores que muestran alta expresión de MHC-I y positividad para MHC-II tienen altos recuentos de linfocitos. El 23.1% de pacientes tuvieron alta expresión de MHC-I y positividad para MHC-II, y se demostró que un alto recuento de linfocitos CD4 y CD8. Sin embargo, los pacientes con alta expresión de MHC-I o positividad para MHC-II reveló que tienen más linfocitos que aquellos con baja expresión de MHC-I y sin expresión de MHC-II. Aquellos tumores con expresión MHC-II están asociados con mejor pronóstico en pacientes con metástasis ganglionar. Luego de realizar un análisis de características clínico-patológicas, se observó que los pacientes con alto tamaño tumoral patológico (pT), presencia de metástasis ganglionar, invasión linfovascular, bajo conteo de TILs y menor formación de TILs adyacente al área invasiva tuvieron una menor supervivencia libre de enfermedad (todos  $P \leq 0.002$ ). El análisis de subgrupos mostró que pT, invasión linfovascular y la expresión de proteína quinasa R (PKR) fueron factores pronósticos en células tumorales sin metástasis ganglionar. Los niveles de expresión de MHC-I, PD-L1 y PKR en las células tumorales no mostró una asociación significativa en los resultados (35).

Otro estudio ha reportado que los tumores de mama que sobreexpresan HER2 pueden escapar de la citotoxicidad (función de los linfocitos T) a través de un downregulation (disminución de la expresión) de MHC-I y MHC-II por un mecanismo que involucra a la vía de señalización renina angiotensina/proteína quinasa activada por mitógenos (RAS/MAPK) (15). La expresión de HER2 fue correlacionada de manera inversa con la expresión de MHC-I analizada por inmunohistoquímica. Por lo tanto, este estudio menciona que inhibición de la vía RAS/MAPK puede mejorar la expresión de MHC-I en tumores de mama (36).

La terapia neoadyuvante expone al sistema inmune a una carga antigénica más amplia, mientras el tumor primario permanece igual; ensayos y metaanálisis en TNBC demuestran beneficios en pCR y eventos cuando se añade inmunoterapia (inhibidores de puntos de control) a la quimioterapia estándar (37-39). En simultáneo, el estudio del microambiente tumoral ha cobrado fuerza y relevancia en los tumores sólidos. El conteo de TILs posee valor pronóstico en subtipos agresivos y se asocia a mejor respuesta a quimioterapia y a terapias inmunes. Sin embargo, su estandarización y uso para decisiones terapéuticas individuales siguen en curso.

Las variaciones de expresión tanto de MHC-I y MHC-II en los tumores de mama ocurren durante la progresión de enfermedad a través de la downregulation (disminución de los niveles de expresión) como mecanismo de evasión celular, por vías de señalización intracelular (por ejemplo. Esto explica los menores resultados en supervivencia obtenidos por la pérdida de expresión de estos marcadores. Un estudio que evaluó la variación de expresión de MHC-I y II en pacientes con cáncer de mama con progresión a ganglios linfáticos sugiere que el downregulation (mediado por los linfocitos T regulatorios y CD4+) confiere a las células metastásicas la habilidad de evadir la respuesta inmunológica (40).

La finalidad del presente proyecto es la evaluación de alteraciones moleculares (como niveles de expresión de MHC-II, recuento de TILs, u otros genes de resistencia) en las muestras tumorales en tres momentos (diagnóstico, cirugía con intención curativa, metástasis) para comparar los cambios o expresión de genes en las biopsias, así como valorar su asociación con características histopatológicas y supervivencia.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1 Objetivo general**

Evaluar la expresión de MHC-I y/o MHC-II en muestras tumorales de cáncer de mama en tres momentos del curso clínico (diagnóstico inicial, cirugía, metástasis) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años 2011 al 2021.

### **II.2 Objetivos específicos**

- Explorar la asociación entre la expresión de MHC-I y/o II y su correlación con las características clínico-patológicas de los tumores de mama.
- Evaluar las variaciones de la expresión e intensidad de MHC-I y/o MHC-II) en las muestras tumorales y su relación con el tratamiento oncológico.
- Describir un posible valor pronóstico de la expresión de MHC-I y/o II en las muestras tumorales, durante el seguimiento del tratamiento oncológico.
- Analizar la sobrevida global de los pacientes que expresen MHC-I y/o II en el INEN desde 2011 al 2021.

### **III. DESARROLLO DEL ESTUDIO**

La presente investigación tiene un diseño observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo (recolección de información de muestras tumorales en tres tiempos por caso).

La población evaluada corresponde a pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, cada paciente con tres (3) muestras tumorales obtenidas en tres (3) momentos (al diagnóstico inicial, a la cirugía, a la metástasis) y que se encuentren almacenadas en el banco de tumores del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

#### **III.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Muestras tumorales con confirmación histológica de cáncer de mama del INEN evaluadas en tres momentos (diagnóstico, cirugía, metástasis).
- Muestras tumorales de pacientes con cáncer de mama del INEN que cuenten con material suficiente para análisis genómico.

#### **III.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años
- Muestras tumorales de pacientes con cáncer de mama de otras instituciones diferentes al INEN.
- Muestras tumorales de pacientes con cáncer de mama del INEN que no cuenten o no cumplan con los tres momentos completos a evaluar.

- Muestras tumorales que no cuenten con material suficiente (en función de la disponibilidad de bloques) para análisis genómico

El presente estudio no contó con una muestra probabilística, se realizó una muestra por conveniencia institucional; la población de estudio incluyó pacientes diagnosticados con cáncer de mama cuyas muestras tumorales fueron almacenadas en Banco de Tumores en el INEN años 2011-2021.

Se seleccionaron los pacientes de acuerdo con la disponibilidad de muestras tumorales en tres momentos. Cada paciente seleccionado cumplió con las muestras tumorales en los tres tiempos mencionados.

Se solicitó al Departamento de Epidemiología y Estadística del cáncer del INEN un listado de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama entre enero 2011 a diciembre 2021, y se filtró la data teniéndose en cuenta los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio. Se tuvo una muestra al azar de 150 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama entre los años 2011-2021, y excluyeron 137 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión, quedando un total de 13 pacientes (39 muestras, 3 por cada paciente en los 3 tiempos evaluados).

Fuentes de datos y verificación de los eventos a evaluar: Las fuentes de información revisadas para el presente estudio serán físicas (historias clínicas) y virtual (sistema informático de registro de historias clínicas) para asegurar una adecuada información. Asimismo, la verificación de muertes o estado vital (para determinar sobrevida, probable excepción al tratarse de un estudio retrospectivo) de los pacientes se realizó a través de

la plataforma virtual del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC).

La herramienta fue un formulario el cual está adaptado a una hoja de cálculo Excel (**Anexo N° 1**) permitiendo un ingreso transversal y la exportación de la información a programas estadísticos. Se registró la información de los pacientes y sus muestras tumorales, así como verificar que se cuente con material suficiente para evaluar MHC en los tres momentos. Finalizando el trabajo, esta herramienta será compartida a los repositorios y/o instituciones autorizadas que lo requieran.

Se utilizó el programa Microsoft Excel 2010 (registro de información) y el programa estadístico STATA versión 12.0 para el procesamiento estadístico. Se empleó el software R versión 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Se realizó un análisis descriptivo de las variable cuantitativas a través de frecuencias y porcentajes, y de las variables cuantitativas a través de medidas resumen (se muestran la media con el mínimo y el máximo, o la mediana con el cuartil 1 y el cuartil 3, previa evaluación de que la característica siga una distribución normal). Se evaluaron las diferencias entre el porcentaje y la intensidad de HLA-A y de HLA-DR al diagnóstico con el porcentaje y la intensidad a la cirugía y con el porcentaje y la intensidad a la metástasis a través de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

El tiempo de seguimiento para la estimación de la sobrevida global se calculó a partir de la fecha de diagnóstico registrada en historia clínica

hasta la fecha de muerte (evento de interés) o la fecha de último control. La mediana de seguimiento se estimó mediante el método de Kaplan-Meier inverso. Las comparaciones entre tiempos (diagnóstico, cirugía, metástasis) se realizaron con prueba de rangos con signo de Wilcoxon; se reportan medianas, rangos intercuartiles (RIC) e intervalo de confianza (IC) 95%. Se consideró  $p < 0.05$  (estudio exploratorio).

#### Metodología aplicada a las muestras

El análisis de las muestras tumorales se realizó en un laboratorio externo (Universidad Vanderbilt, Tennessee, Estados Unidos) que cuenta con los reactivos necesarios para el estudio estandarizado de MHC clase I y II. Las muestras tumorales fueron enviadas mediante bloques de parafina, siguiendo estándares internacionales de envío de muestras, con el asesoramiento del Banco de Tumores del INEN para el envío de bloques de parafina con suficiente material celular apto para el estudio

- Se aplicó inmunofluorescencia (IF)/inmunohistoquímica (IHC) para varios marcadores, incluidos pancitoqueratina (panCK), MHC-I, MHC-II, B7-H4, marcadores inmunes como CD8, etc.
- Se utilizó secuenciamiento de RNA (RNA seq), o NanoString si la calidad de RNA seq no es adecuada o no se permitió el secuenciamiento convencional.

#### Cantidad de muestra y recolección

- Se obtuvo bloques de parafina de las muestras tumorales iniciales para corte.

- Se cortaron secciones de 3-5 a 5 um para cada muestra en tubos para la extracción de RNA y se cortó hasta 10-15 portaobjetos de 5 um para inmunofluorescencia (IF)/inmunohistoquímica (IHC) en la búsqueda de alteraciones relacionadas con la presentación antigénica.
- De acuerdo a los hallazgos, se realizó secuenciamiento de DNA con la finalidad de identificar alteraciones somáticas que se correlacionan con una inmunidad disminuida o pérdida de MHC.

### **III.3 Resultados**

#### **III.3.1 Características clínicopatológicas**

De un total de 150 pacientes, se excluyeron 137 por no cumplir los criterios de inclusión. La **Tabla 1** muestra características de las pacientes incluidas en el estudio (n=13, con un total de 39 muestras tumorales). Las pacientes en estudio tuvieron una edad promedio de 54.1 años (rango, 30 a 77 años). La mayoría de las pacientes tuvieron un estadio clínico (EC) inicial IIIB (46.2%), tipo histológico no especificado (NOS/NST) al diagnóstico (41.7%), grado histológico 3 (81.8%) y fueron más frecuentes los casos con presencia de invasión linfovascular (60.0%). La mayoría de las pacientes por subtipos mostró una proporción similar entre triple negativo y receptor hormonal (+)/HER2 (+) (30.0% y 30.0%, respectivamente), siendo los más frecuentes en esta población. Al examen de la pieza operatoria, la mayoría de las pacientes tuvieron tipo histológico ductal (46.2%), márgenes negativos (76.9%) y el 50% de las pacientes tuvieron tumores con tamaños menores o iguales que 30 mm (mediana de los tamaños de los tumores). El 50% de las pacientes tuvieron 15 o menos ganglios resecados y tuvieron 2

o menos ganglios comprometidos (medianas de los ganglios resecaados y comprometidos, respectivamente). La mayoría de las pacientes tuvieron estadio patológico IIA, IIIA y IIIC (23.1%, 23.1% y 23.1%, respectivamente) y valores del Ki-67 de 60 y 70 (33.3% y 33.3%, respectivamente). La mayoría de las pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante (61.5%) y tuvieron mastectomía (84.6%). Los sitios de metástasis más frecuentes fueron pulmón (23.1%), piel (23.1%) y mama (23.1%).

### III3.2. Seguimiento del porcentaje e intensidad de HLA-A y de HLA-DR

Se evaluó el MHC-I (HLA-A) y MHC-II (HLA-DR). La **Tabla 2** muestra el porcentaje e intensidad de HLA-A al diagnóstico, la cirugía y la metástasis. No se encontró una diferencia significativa del porcentaje de HLA-A a la cirugía y del porcentaje de HLA-A a la metástasis con respecto al porcentaje de HLA-A al diagnóstico (**Figura 1**). La mediana de los valores de la intensidad de HLA-A a la cirugía fueron menores que la mediana de los valores de la intensidad de HLA-A al diagnóstico (**Figura 2A**). Se encontró una diferencia significativa de la intensidad de HLA-A a la cirugía respecto a la intensidad de HLA-A al diagnóstico (356.381 vs 549.795,  $p=0.027$ ) (**Figura 2B**). En metástasis, no se encontró una diferencia significativa de la intensidad de HLA-A a la metástasis con respecto a la intensidad de HLA-A al diagnóstico.

La **Tabla 3** muestra el porcentaje e intensidad de HLA-DR al diagnóstico, la cirugía y la metástasis. No se encontró una diferencia significativa del porcentaje de HLA-DR a la cirugía y del porcentaje de HLA-DR a la

metástasis con respecto al porcentaje de HLA-A al diagnóstico (**Figura 3**). No se encontró una diferencia significativa de la intensidad de HLA-A a la cirugía y de la intensidad de HLA-A a la metástasis con respecto a la intensidad de HLA-A al diagnóstico (**Figura 4**).

En la **Tabla 4** se describe el seguimiento de MHC (HLA) según el estado de paciente (vivo/fallecido). En las pacientes vivas, no se encontró una diferencia significativa del porcentaje de HLA-A a la cirugía y a la metástasis respecto al porcentaje de HLA-A al diagnóstico; y no se encontró una diferencia significativa de la intensidad de HLA-A a la metástasis respecto a la intensidad de HLA-A al diagnóstico. Sin embargo, sí se encontró una diferencia significativa de la intensidad de HLA-A a la cirugía respecto a la intensidad de HLA-A al diagnóstico: la mediana de la intensidad de HLA-A a la cirugía es menor que la mediana de la intensidad de HLA-A al diagnóstico (345.159 vs 602.594, respectivamente,  $p=0.031$ ); así mismo, no se encontró una diferencia significativa del porcentaje de HLA-DR a la cirugía y a la metástasis respecto al porcentaje de HLA-DR al diagnóstico; y no se encontró una diferencia significativa de la intensidad de HLA-DR a la cirugía y a la metástasis respecto a la intensidad de HLA-DR al diagnóstico.

### III3.3 Asociación entre la expresión de HLA y sobrevida global

Se documentaron 3 (23.1%) decesos; los pacientes en estudio tuvieron una mediana de los tiempos de seguimiento para la estimación de la supervivencia global de 45 meses, tuvieron un tiempo mínimo de seguimiento de 17 meses y tuvieron un tiempo máximo de 136 meses. La

sobrevida global a los 12, 36 y 60 meses fue estimada en 100%, 91% y 76%, respectivamente (**Figura 5**).

### III.3.4 Discusión

La alta expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) en las células de cáncer de mama está asociado con una mejor sobrevida global; similar asociación ocurre con la alta expresión de MHC-II, particularmente con el TNBC. La alta expresión de MHC-I y MHC-II traducen una una mejor vigilancia y respuesta inmunológica por los linfocitos T (40). En nuestro estudio, a pesar que no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje y expresión de MHC-I (HLA-A) y MHC-II (HLA-DR) en los tumores de mama a los tres tiempos durante el seguimiento (diagnóstico, cirugía y metástasis consecuyente); sí se encontró una diferencia significativa entre el porcentaje de expresión de MHC-I (HLA-A) a la cirugía respecto a la intensidad de HLA-A al diagnóstico (diferencia de expresión aprox. 1.5 veces más al diagnóstico,  $p=0.027$ ) lo que concuerda con la hipótesis de downregulation inducido por el tratamiento preoperatorio, así como mecanismos de evasión inmune. Recientemente, los estudios que evalúan tratamiento preoperatorio con medicamentos innovadores como inmunoterapia +/- quimioterapia en cáncer de mama, cáncer de pulmón y melanoma maligno demuestran que, es necesario el microambiente tumoral (“la presencia del tumor medible”) bajo la racional de generar una respuesta inmune sistémica más potente con la exposición a los antígenos tumorales (al MHC-I o

MHC-II) mientras el tumor primario aún está presente, obteniendo mejores resultados que el tratamiento adyuvante (posterior a la cirugía) (41). Esta justificación se resalta en las terapias de combinación (como en el caso de TNBC) donde se genera mayor cantidad de antígenos y por la tanto, un downregulation compensatorio de MHC-I. En contraste, HLA-DR no mostró variaciones claras entre los tiempos evaluados.

Un metanálisis que comparó la terapia neoadyuvante (inmunoterapia + quimioterapia) vs. adyuvante en TNBC (n=5114) concluyó que la terapia neoadyuvante con inmunoterapia (inhibidores de punto de control) se asoció con mejores resultados de eficacia (sobrevida libre de eventos) en el escenario neoadyuvante vs. en la fase adyuvante, donde no se observó beneficio, tanto para los pacientes que alcanzaron respuesta patológica completa (pCR) o aquellos que quedaron con enfermedad residual (42). Sobre el tipo de quimioterapia, algunos estudios reportan que, en cáncer de mama, la doxorrubicina (incluso combinada con inmunoterapia) puede modular una respuesta proinmune y obtenerse mejores resultados en comparación de otros agentes antineoplásicos (43,44). Sin embargo, las antraciclinas ya están siendo desplazadas de los regímenes de tratamiento preoperatorio principalmente en el subtipo HER2-positivo (45,46).

La presentación de antígenos tumorales es un paso necesario para producir una respuesta inmunitaria antitumoral sólida en el microambiente tumoral. Los antígenos tumorales son presentados tanto a células T CD8 como a CD4 por células presentadoras de antígenos

profesionales (APCs), como las células dendríticas, utilizando los MHC-I y MHC-II (47). De allí viene la importancia de la presencia de tejido tumoral (“tumores de reciente diagnóstico”) y la exposición a tratamiento oncológico (“mayor generación de respuesta inmune”) previo a la cirugía en los tumores de mama HER2 (+) y TNBC (48), donde se visualiza mayor reducción tamaño tumoral y mayores tasas de pCR (llevando a mejores resultados clínicos). En el caso del subtipo receptor hormonal (RH)-positivo, la pCR no es un objetivo principal, por lo que se usan estrategias de tratamiento (quimioterapia, terapia endocrina) basado en características clínico-patológicas, así como en la sensibilidad del tratamiento y los resultados quirúrgicos (49).

Respecto a las características clínico-patológicas, si bien se trata de una pequeña muestra de pacientes, se observó que la mayoría de pacientes presentan características de alto riesgo: altos estadios clínicos (más frecuente IIIB), alto grado histológico, invasión linfovascular presente, subtipo triple negativo. Algunos estudios locales muestran que la población peruana con cáncer de mama triple negativo es más joven, con estadio clínico (EC) III más frecuente, mayor compromiso ganglionar y con más criterios de alto riesgo de recaída (50). En el subtipo receptor hormonal (RH)-positivo, un estudio peruano de pacientes con enfermedad metastásica (n=127) muestra un comportamiento “agresivo” de la enfermedad, con mayor incidencia de enfermedad de novo, alta carga de enfermedad sintomática, rápidamente progresiva que requieren tratamiento médico a la brevedad

(51). Similar situación se describe en otro estudio peruano (n=102) donde se muestra pacientes con características de agresividad, con alta carga de enfermedad de novo, con una mediana de supervivencia global al secuenciar tratamientos de primera y segunda línea comparables a lo reportado a nivel internacional. No se identificaron biomarcadores sanguíneos pronósticos asociados a una mayor SG en este estudio (52). Sobre la downregulation que realizan los linfocitos T como mecanismo de resistencia (evasión de la inmunidad adaptativa), un estudio internacional de Gonzales-Ericsson PI et al que evaluó muestras tumorales de cáncer de mama mostró que se complica su detección por el alto polimorfismo de los genes que codifican las proteínas HLA. Se evaluaron 16 alelos HLA-A, -B y -C por 15 anticuerpos disponibles en el mercado para uso en inmunohistoquímica (IHC), reportándose una mayor incidencia de pérdida de expresión de HLA-A y -B en los tumores de mama RH-positivo, y pérdida de HLA-B en los tumores HER2-positivo, mientras que se tuvo una pérdida igual de HLA-A, -B y -C en el subtipo TNBC. Adicionalmente, se observó que la pérdida de HLA-A y -B eran eventos iniciales en lesiones premalignas, mientras que la pérdida de HLA-C era menos frecuente a lo largo de la evolución del tumor (metástasis). Los autores mencionan que el uso de tratamientos como inmunoterapia (inhibidores de puntos de control) y las vacunas contra el cáncer dirigidas al MHC-I, requieren una expresión del MHC-I en las células tumorales. Estos hallazgos tienen relevancia según el subtipo de cáncer de mama y de acuerdo con las

opciones terapéuticas (53). Comparado con nuestros resultados, ambos estudios comparten la racional que la expresión de HLA es mayor en fases iniciales (como lesiones premalignas, o tratamiento preoperatorio), pero en el estudio de Gonzales-Ericsson PI et al se describe que el HLA-C tiene menor pérdida a la evolución de enfermedad (ejemplo: metástasis) mientras que en nuestro estudio este resultado no fue significativo. En el seguimiento de HLA según el estado del paciente (vivo/fallecido) (**Tabla 4**) se encontró una diferencia significativa del downregulation de HLA del diagnóstico a la cirugía ( $p=0.03$ ) en las pacientes vivas, en concordancia con el downregulation en las muestras tumorales en similares momentos (diagnóstico y cirugía), corroborando los hallazgos.

Respecto a los subtipos, uno de los factores que explican la similitud entre nuestros resultados con la literatura es la menor frecuencia de tumores RH-positivo en nuestras muestras (en la literatura, la mayoría de downregulation se observó en subtipo TNBC). Cabe señalar que se tiene en el país una ausencia de disponibilidad de tinciones para HLA (muy específicas, de alto costo) por lo que se tuvo que enviar las muestras a un laboratorio externo.

Con respecto a la SG, se cuenta con estudios que describen que la alta expresión de MHC-I y II está asociado con una mayor sobrevida global. Incluso, se describe una mayor respuesta inmune en pacientes con subtipo TNBC (que reciben inmunoterapia + quimioterapia) debido a su beneficio a largo plazo en SG (54) y una mayor respuesta patológica

completa (pCR) en aquellos que reciben inmunoterapia con quimioterapia neoadyuvante y tienen una alta expresión de MHC-II (55). Nuestro trabajo es consistente con la disminución en intensidad de HLA-A a la cirugía (downregulation durante el tratamiento neoadyuvante), respaldando la hipótesis de evasión inmune en el tratamiento preoperatorio. Probablemente se involucren las vías de señalización, hipermetilación o defectos en el ensamblaje del MHC descritos en el fundamento teórico, disminuyendo el reconocimiento de los linfocitos CD8, y esto favorece la no asociación con sobrevida global en esta cohorte heterogénea y pequeña de muestras tumorales (56-58).

Si bien la expresión de MHC-I y II es considerada pronóstica, su impacto varía según el subtipo de cáncer de mama. Este dato es fundamental, debido a que nuestras muestras tumorales no fueron expuestas a inmunoterapia; las pacientes con subtipo TNBC fueron tratadas con la terapia convencional de quimioterapia secuencial con antraciclinas y taxanos, pudiendo afectar los resultados de sobrevida global (se calculó en total, con todos los subtipos por el bajo tamaño de muestra).

Un estudio que evaluó la expresión de MHC-I en cáncer de mama mediante next-generation sequencing (NGS) (n=9038), mostró una alta expresión de MHC-I (HLA-A y HLA-B) en el subtipo triple negativo, comparado con HER2-positivo y luminal. Asimismo, los tumores con alta expresión de MHC-I tenían una alta positividad de PD-L1,

macrófagos, linfocitos T reguladores e interferón gamma. Los tumores triple negativo con alto MHC-I estaban asociados con un incremento en la SG comparado con aquellos con menor expresión (30.1 vs. 15.2 meses, HR 0.55, IC 95%, 0.46-0.65,  $p < 0.0001$ ). Este beneficio en sobrevida no se observó en tumores HER2-positivo (HR 1.04, IC 95%, 0.74-1.48,  $p = 0.81$ ) y RH-positivo (HR: 0.87, IC 95%, 0.75-1.02,  $p = 0.09$ ) con MHC-I alto vs. bajo. Los autores concluyen que la alta expresión de MHC-I está asociada con una alta infiltración inmune en el tumor, con mejoría de resultados en TNBC, pero no en HER2-positivo o RH-positivo, sugiriendo que el MHC-I juega un rol crítico en el microambiente tumoral (59).

Es fundamental enfatizar que el tratamiento actual estándar del TNBC no metastásico es la combinación de inmunoterapia + quimioterapia; recientemente, la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA) ha aprobado el uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia para pacientes con TNBC estadio II y III en las instituciones oncológicas a nivel nacional, independientemente de la expresión del biomarcador PD-L1 (tanto los tumores que expresan y no expresan PD-L1 se benefician de la combinación) (60). Otro detalle adicional para asegurar la prescripción de medicamentos innovadores en el país es la elaboración y/o actualización de documentos normativos (Guías de Práctica Clínica, Documentos Técnicos, etc.) institucionales donde se incluyan estas tecnologías con su respectivo nivel de evidencia, no sólo contar con las

internacionales (61-63). En este contexto, el INEN cuenta con documentos actualizados correspondientes al cáncer de mama, como, por ejemplo, el Documento Técnico: “Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico (2021)” (64) y la “Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II” (2022) (65). Además, recientemente se ha publicado la actualización del Documento Técnico: “Manejo multidisciplinario neoadyuvante/adyuvante del cáncer de mama HER2 y triple negativo” (2025), conteniendo información científica actualizada según la evidencia actual disponible (66). En nuestro contexto, en las poblaciones de alto riesgo como lo son triple negativo y HER2-positivo, el acceso a tecnologías innovadoras durante el tratamiento preoperatorio (neoadyuvancia) permitirá alcanzar mejores resultados al analizar biomarcadores como HLA por IHC cuando se realicen análisis exploratorios descriptivos por subtipo (TNBC vs. no-TNBC). El ensayo traslacional de Balko et al, mostró que el MHC-II y la expresión de IFN gamma estuvo asociado a una mayor pCR y mejor pronóstico con el uso de atezolizumab (inmunoterapia) en combinación con quimioterapia, información que se alinea con otros estudios sobre el subtipo histológico y las diferentes respuestas con inmunoterapia (67). Una fortaleza de nuestro estudio es la representación de la variación de la expresión de MHC a lo largo del proceso terapéutico y seguimiento de la evolución del tumor (diagnóstico → cirugía → metástasis). La

medición de esta variación en las muestras tumorales aporta una perspectiva dinámica que no está descrita de forma frecuente en la literatura revisada sobre MHC y cáncer de mama, aportando un valor añadido, permitiendo la observación de la dinámica temporal de MHC como un posible biomarcador pronóstico temporal. Recientemente, MHC-I se está evaluando como un posible biomarcador de resistencia a inmunoterapia en modelos animales con TNBC (68,69).

Nuestro estudio tiene potenciales limitaciones. Primero, el análisis de las muestras fue realizado de forma externa (el estudio de MHC I y II fue analizado en un laboratorio extranjero, banco de tumores de la Universidad Vanderbilt, Estados Unidos), debido a que no se cuenta a nivel nacional con los reactivos específicos para HLA. Segundo, el tamaño de muestra pequeño podría afectar los resultados, tanto para la expresión de MHC (se debería incorporar una lectura estandarizada de HLA en estudios locales, estableciendo puntos de cohorte homogéneos para los bancos de tumores) y como para la supervivencia global (los subtipos están mezclados, ausencia de inmunoterapia en los tumores tratados en fase neoadyuvante). Tercero, se pueden presentar sesgos de selección (biobanco), de clasificación (medición de HLA) y confusión (subtipo molecular del cáncer de mama, tratamiento según subtipo). Cuarto, nuestro estudio fue unicéntrico; si bien a nivel internacional los biobancos son una realidad y se enfocan en el estudio activo de tumores como cáncer de mama (70-72), y el INEN cuenta con un Banco de Tumores calificado y certificado internacionalmente (73), la gran

mayoría del resto de instituciones oncológicas a nivel nacional no cuentan con biobancos, limitando la reproducibilidad de los resultados. Perú forma parte de la Red de Biobancos de Latinoamérica y el Caribe (REBLAC), cuyo objetivo es proporcionar soporte científico, técnico, tecnológico y ético mediante muestras biológicas humanas de excelente calidad, que ayuden a impulsar la investigación con tejidos tumorales en toda Latinoamérica (74). Los resultados invitan a diseñar un estudio multicéntrico nacional bajo la asesoría de biobancos REBLAC, incluyendo análisis por subtipo (TNBC vs. no-TNBC) y con el uso de potenciales biomarcadores de mayor expresión (TILs, IFN gamma, etc.) para poder contextualizar el microambiente tumoral en el población peruana.

El análisis de muestras tumorales mediante biobancos también permite conocer de forma indirecta la problemática nacional acerca de los tratamientos recibidos en las pacientes con cáncer de mama. Se debe enfatizar que actualmente las pacientes se benefician de tratamientos más eficaces según Guías de Práctica (GPC) clínicas internacionales y/o locales, así como protocolos de manejo institucionales. Se debe asegurar el alineamiento y adopción de las GPC para acceso a tecnologías innovadoras (como, por ejemplo, inmunoterapia + quimioterapia en subtipo TNBC no metastásico), permitiendo la generación de data local.

Estudios recientes mencionan que el MHC-II tiene una mayor relevancia en la activación del microambiente tumoral (75,76) ante la

progresión y metástasis. Un estudio mostró que el MHC-II mediante downregulation puede generar evasión inmune y migración a los ganglios linfáticos que drenan alrededor de la mama (y son sitios críticos de depósito de linfocitos T con respuestas inmunitarias duraderas). Una subpoblación de células tumorales fue evaluada en ganglios linfáticos, mostrando la ausencia de moléculas coestimuladoras, provocando la expansión de células T reguladoras que disminuyeron la acción de los linfocitos T efectores en el ganglio (77).

#### **IV. CONCLUSIONES**

- En la cohorte de pacientes evaluadas en el estudio se observó una disminución significativa de la intensidad de HLA-A (MHC-I) a la cirugía vs. diagnóstico, apoyando la hipótesis de downregulation durante al tratamiento neoadyuvante.
- No se encontró una asociación significativa entre la expresión de MHC-I/MHC-II entre diagnóstico, cirugía y metástasis a nivel global, probablemente por el tamaño muestral pequeño y la heterogeneidad de subtipos.
- En la población estudiada, el MHC-II parece ser más estable durante el curso clínico de la enfermedad (no variación al diagnóstico, a la cirugía ni a la metástasis), probablemente por otros factores que influyen en el microambiente tumoral.
- El uso de muestras tumorales en 3 momentos (diagnóstico-cirugía-metástasis) permite visualizar el carácter dinámico de MHC como un potencial biomarcador temporal.

#### **V. RECOMENDACIONES**

- Fortalecer y expandir los biobancos oncológicos en el Perú, con protocolos estandarizados de recolección y almacenamiento de muestras tumorales, así como una lectura uniformizada de MHC con puntos de corte validados por subtipo
- Impulsar estudios multicéntricos que incluya muestras tumorales de cáncer de mama, con la asesoría del Banco de Tumores del INEN, otros centros oncológicos, y el potencial soporte de REBLAC. Esto

permitirá aumentar el tamaño muestral y representatividad. Además, permitirá evaluar otros posibles biomarcadores del microambiente tumoral.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines. Breast Cancer. Version 5.2025 – October 16, 2025.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin* 2025; Jan-Feb;75(1):10-45. DOI: 10.3322/caac.21871
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Feb 4. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2013-2015. Volumen 6. Lima 2021
5. El Peruano. Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer. 10 de agosto de 2021, y sus modificatorias
6. Cardoso F, Paluch-Shimon Sh, Schumacher-Wulf E, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024 Aug;76:103756. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103756
7. Ding Q, Huo L, Peng Y, et al. Immunohistochemical Markers for Distinguishing Metastatic Breast Carcinoma from Other Common Malignancies: Update and Revisit. *Seminars in Diagnostic*

- Pathology. Volume 39; Issue 5, September 2022. DOI: 10.1053/j.semdp.2022.04.002
8. Rakha E, Green A. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology*. 2017; 49(2): 111–119. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.10.012
  9. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault F, Poortmans P and cols. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1194-1220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173
  10. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008 Feb 10;26(5):778-85. DOI: 10.1200/jco.2007.15.0235
  11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: metaanalysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19:27-39. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30777-5
  12. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, 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* 2012; 13:25-32. DOI: 10.1016/s1470-2045(11)70336-9

13. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, 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.* 2013 Sep; 24(9):2278-84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182
14. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1;29(3): 646-653. DOI: 10.1093/annonc/mdx773
15. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Eng J Med* 2020; 382:810-821. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549
16. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2014 Sep 11;26(2):259–271. DOI: 10.1093/annonc/mdu450
17. Park IA, Hwang SH, Song IH, et al. Expression of the MHC class II in triple-negative breast cancer is associated with tumor-infiltrating lymphocytes an interferon signaling. 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0182786

18. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, et al. Update on tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018; 52 (Pt 2): 16–25. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003
19. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37(7): 559–569. DOI: 10.1200/JCO.18.01010
20. Balic M, Thomssen C, Wurstlein R, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019; 14:103–110. DOI: 10.1159/000499931
21. McGuire A, Brown J, Kerin M. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. *Cancer Metastasis Rev.* 2015; 34:145–155. DOI: 10.1007/s10555-015-9551-7
22. Liu S, Wei Sh, Sun Y, et al. Molecular Characteristics, Functional Definitions, and Regulatory Mechanisms for Cross-Presentation Mediated by the Major Histocompatibility Complex: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 22;25(1):196. DOI: 10.3390/ijms25010196

23. Garrido F. MHC/HLA Class I Loss in Cancer Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1151:15-78. DOI: 10.1007/978-3-030-17864-2\_2
24. Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II. *Trends Immunol.* 2016;37(11):724–737. DOI: 10.1016/j.it.2016.08.010
25. McGranahan N, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell.* 2017;168(4):613–628. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.018
26. Yoshihama S, et al. NLRC5 promotes MHC class I expression and antigen presentation in cancer cells. *PNAS.* 2016;113(46):13436–13441. DOI: 10.1073/pnas.1602069113
27. Dhatchinamoorthy K, Colbert JD, Rock KL. Cancer immune evasion through loss of MHC-I antigen presentation. *Front Immunol.* 2021;12:636568. DOI: 10.3389/fimmu.2021.636568
28. Mucida D, Husain MM, Muroi S, van Wijk F, Shinnakasu R, Naoe Y, et al. Transcriptional reprogramming of mature CD4(+) helper T cells generates distinct MHC class II-restricted cytotoxic T lymphocytes. *Nature immunology.* 2013; 14(3):281±9. DOI: 10.1038/ni.2523
29. Dhatchinamoorthy K, Colbert JD, Rock KL. Cancer Immune Evasion Through Loss of MHC Class I Antigen Presentation. *Front. Immunol.*, 09 March 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.636568

30. Axelrod ML, Cook RS, Johnson DB, et al. Biological Consequences of MHC-II Expression by Tumor Cells in Cancer. *Clinical Cancer Research*. April 2019, Volume 5, Issue 8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3200
31. Luo N, Nixon M, Gonzalez-Ericsson P, et al. DNA methyltransferase inhibition upregulates MHC-I to potentiate cytotoxic T lymphocyte responses in breast cancer. *Nat Commun* 9, 248 (2018). DOI: 10.1038/s41467-017-02630-w
32. Xie Y, Akpinarli A, Maris C, Hipkiss EL, Lane M, Kwon EK, et al. Naive tumor-specific CD4(+) T cells differentiated in vivo eradicate established melanoma. *The Journal of experimental medicine*. 2010; 207. (3):651±67. DOI: 10.1084/jem.20091921.
33. Oldford SA, Robb JD, Codner D, Gadag V, Watson PH, Drover S. Tumor cell expression of HLA-DM associates with a Th1 profile and predicts improved survival in breast carcinoma patients. *International immunology*. 2006; 18(11):1591±602. DOI: 10.1093/intimm/dxl092
34. Forero A, Li Y, Chen D, Grizzle WE, Updike KL, Merz ND, et al. Expression of the MHC Class II Pathway in Triple-Negative Breast Cancer Tumor Cells Is Associated with a Good Prognosis and Infiltrating Lymphocytes. *Cancer immunology research*. 2016; 4(5):390±9. DOI: 10.1158/2326-6066.
35. Inoue M, Mimura K, Izawa S, et al. Expression of MHC Class I on breast cancer cells correlates inversely with HER2 expression.

- Oncoimmunology. 2012 Oct 1; 1(7): 1104–1110.  
DOI: 10.4161/onci.21056
36. Pin-Ji L, Pereira R, Andersson P, et al. Breast cancer progression and metastasis to lymph nodes reveals cancer cell plasticity and MHC class II-mediated immune regulation. *Journal of Experimental Medicine*. 2022. DOI: 10.1084/jem.20221847
37. Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. Nivolumab plus chemotherapy in early TNBC (GeparNuevo). *Ann Oncol*. 2019;30(12):1945–1953. DOI: 10.1093/annonc/mdz158
38. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090–1100. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X
39. Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol*. 2022;33(9):969–979. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.02.004
40. Goeppert B, Frauenschuch L, Zucknick M, et al. Major histocompatibility complex class I expression impacts on patient survival and type and density of immune cells in biliary tract

- cancer. *British Journal of Cancer*. 2015; 113, 1343-1349. DOI: 10.1038/bjc.2015.337
41. Hieken TJ, Kreidieh F, Aedo-Lopez V, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Melanoma: The Paradigm Shift. April 28, 2023 ASCO Educational Book. DOI: 10.1200/EDBK\_390614
  42. Villacampa G, Navarro V, Matikas A, et al. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitors Plus Chemotherapy in Early Breast Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. August 29, 2024; 10(10):1331-1341. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.3456
  43. Najibi AJ, Larkin K, Feng Z, et al. Chemotherapy Dose Shapes the Expression of Immune-Interacting Markers on Cancer Cells. *Cel. Mol. Bioeng*. 15, 535–551 (2022). DOI: 10.1007/s12195-022-00742-y
  44. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med*. 2019 Jun;25(6):920-928. DOI: 10.1038/s41591-019-0432-4
  45. Van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9

46. Van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast CancerA Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7;(7):978-DOI:10.1001/jamaoncol.2021.1371
47. Darragh LB, Karam SD. Amateur antigen-presenting cells in the tumor microenvironment. *Mol Carcinog.* 2021 Sep 27;61(2):153–164. DOI: 10.1002/mc.23354
48. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
49. Cantini L, Trapani D, Guidi L, et al. Neoadjuvant therapy in hormone Receptor-Positive/HER2-Negative breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2024 Feb :123:102669. DOI:10.1016/j.ctrv.2023.102669
50. De La Cruz G, Luyo M, Morante Z, et al. Triple-negative breast cancer in Peru: 2000 patients and 15 years of experience. *PLoS One.* 2020 Aug 24;15(8):e0237811. DOI: 10.1371/journal.pone.0237811
51. Valencia G, Rioja P, Chirito M, et al. First-Line (1L) Treatment Decision Patterns and Survival of Hormone Receptor (HR)-Positive/HER2-Negative Advanced Breast Cancer (ABC) Patients

- in a Latin American (LATAM) Public Institution. *Curr. Oncol.* 2024, 31(12),7890-7902. DOI:10.3390/currenco131120581
52. Valencia G, Rioja P, Peralta O, et al. Real-World Experience of HER2-Positive Advanced Breast Cancer (ABC) Treatment and Evaluation of Blood Biomarkers in a Public Institution in Latin America (LATAM). *Breast Cancer (Auckl)*. 2025 May 22;19:11782234251342477. DOI: 10.1177/11782234251342477
53. Gonzales-Ericsson PI, Opalenik SR, Sanchez V, et al. In Situ Detection of Individual Classic MHC-I Gene Products in Cancer. *Cancer Immunol Res* (2025), 13(4):602-609. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-24-1003
54. Schindl P, Cortes J, Dent R, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391:1981-1991. DOI: 10.1056/NEJMoa2409932
55. Balko J, Licata L, Wang XQ, et al. Tumor-specific major histocompatibility-II expression predicts pathological complete response to atezolizumab combined with chemotherapy in triple-negative breast cancer. *npj Breast Cancer* 11, 103 (2025). DOI: 10.1038/s41523-025-00828-6
56. Taylor BC, Balko JM. Mechanisms of MHC-I Downregulation and Role in Immunotherapy Response. *Sec. Cancer Immunity and Immunotherapy. Front. Immunol*, 28 February 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.844866

57. Seliger B. Different regulation of MHC class I antigen processing components in human tumors. *J Immunotoxicol.* 2008;5(4):361–367. DOI: 10.1080/15476910802482870
58. Rooney MS, Shukla S, Wu CJ, et al. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell.* 2015;160(1–2):48–61. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.033
59. Liu Y, Deshmukh SK, Ma Y, et al. MHC class I expresión and outcomes in breast cancer in the real-world clinic-genomic data and the FinXX trial. *J Clin Oncol* 43, 570 (2025). DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.570
60. Instituto Nacional de Salud (INS). ETS-EMC N° 030-2025-RENETSA: Pembrolizumab más quimioterapia para pacientes mayores de 18 años con cáncer de mama triple negativo en estadio temprano. 22 de setiembre de 2025. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>
61. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2021. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
62. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic

- Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021. Dec 10;39(35):3959-3977. DOI: 10.1200/JCO.21.01392
63. Ayala de la Peña F, Novoa SA, Gavilá Gregori, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). Clin Transl Oncol. 2023 Sep;25(9):2647-2664. DOI: 10.1007/s12094-023-03215-4
64. Resolución Jefatural N° 166-2021-J/INEN. Documento Técnico: “Tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama metastásico”. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). 28 de mayo del 2021. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/guias-tecnicas/>
65. Resolución Jefatural N° 270-2022-J/INEN. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de pacientes con cáncer de mama luminal A y B, estadio clínico I y II (versión extensa y usuario final). Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). 01 de setiembre del 2022. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/guias-tecnicas/>
66. Resolución Jefatural N° 128-2025-J/INEN. Documento Técnico: “Manejo multidisciplinario neoadyuvante/adyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo”. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). 25 de abril del 2025. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/guias-tecnicas/>

67. Minn AJ, Wherry EJ. Combination cancer therapies with immune checkpoint blockade: search for synergy. *Cancer Cell*. 2016;29(4):429–441. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.031
68. Dersh D, Yewdell JW. Immune MAL2-practice: breast cancer immunoevasion via MHC class I degradation. *J Clin Invest*. 2021;131(1):e144344. DOI: 10.1172/JCI144344.
69. Marshall J, Balko JM. Abstract P4-05-18: Modelling MHC-I downregulation in triple negative breast cancer to rescue resistance to ICB using diacylglycerol kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* (2025) 31 (12\_Supplement): P4-05-18. DOI: 10.1158/1557-3265.SABCS24-P4-05-18
70. Abdolayhan M, Gadaleta E, Asif M, et al. Dynamic Biobanking for Advancing Breast Cancer Research. *J Pers Med*. 2023 Feb 18;13(2):360. DOI: 10.3390/jpm13020360
71. Miranda L, Mandrich L, Massa S, et al. Breast Cancer Tissues and Organoids BioBank: Constitution, Research Activities and Samples Access. *Organoids* 2025, 4(1), 5; DOI: 10.3390/organoids4010005
72. Conroy MC, Lacey B, Besevic J, et al. UK Biobank: a globally important resource for cancer research. *British Journal of Cancer* volume 128, pages519–527 (2023). DOI: 10.1038/s41416-022-02053-5
73. Casavilca-Zambrano S, Contreras-Mancilla J, Córdova D, et al. Advancing Cancer Research Capability in Peru Through the

- Integration of Registries With Biobanks. *Biopreserv Biobank*.2025. Feb 12. DOI: 10.1089/bio.2024.0158
74. Red de Biobancos de Latinoamérica y el Caribe (REBLAC). Sitio oficial. Disponible en: <https://www.lmi-loam.org/red-de-biobancos-de-latinoamerica-y-el-caribe-reblac/>
75. Macy AM, Herrmann LM, Adams AC, et al. Major histocompatibility complex class II in the tumor microenvironment: functions of nonprofessional antigen-presenting cells. *Curr Opin Immunol*. 2023 Aug;83:102330. DOI: 10.1016/j.coi.2023.102330
76. Zhou M, Pan S, Zhang Y, et al. Biological mechanism and immune response of MHC-II expression in tumor cells. *Cancer Biology & Medicine* October 2025, 20250248; DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2025.0248
77. Lei PJ, Pereira ER, Andersson P, et al. Breast cancer progression and metastasis to lymph nodes reveals cancer cell plasticity and MHC class II-mediated immune regulation. *Journal of Experimental Medicine*. November 01, 2022. DOI: 10.1084/jem.20221847

## VII. ANEXOS

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

	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>Edad, años</b>	
Promedio [Min-Max]	54.1 [30-77]
<b>EC inicial</b>	
IIA	2 (15.4%)
IIB	2 (15.4%)
IIIA	1 (7.7%)
IIIB	6 (46.2%)
IIIC	1 (7.7%)
IV	1 (7.7%)
<b>Tipo histológico al diagnóstico</b>	
NOS/NST	5 (41.7%)
Ductal	2 (16.7%)
Apocrino	1 (8.3%)
Lobulillar	1 (8.3%)
NOS	1 (8.3%)
NST	1 (8.3%)
Papilar	1 (8.3%)
No registrado	1
<b>Grado histológico</b>	
Grado 2	2 (18.2%)
Grado 3	9 (81.8%)
No registrado	2
<b>Invasión linfovascular</b>	
Positivo	3 (60.0%)
Negativo	2 (40.0%)
No registrado	8
<b>Subtipos</b>	
Triple negativo	3 (30.0%)

	<b>Frecuencia (%)</b>
Receptor hormonal (+) /HER2 (+)	3 (30.0%)
HER2 (+)	2 (20.0%)
Receptor hormonal (+) /HER2 (-)	2 (20.0%)
No registrado	3
<b>Tipo histológico de la pieza operatoria</b>	
Ductal	6 (46.2%)
NOS/NST	3 (23.1%)
Lobulillar	1 (7.7%)
Respuesta patológica completa (pCR)	1 (7.7%)
NOS	1 (7.7%)
NST	1 (7.7%)
<b>Márgenes</b>	
Negativo	10 (76.9%)
Positivo	3 (23.1%)
<b>Tamaño tumoral, mm</b>	
Mediana [RIC]	30 [20-50]
<b>Ganglios linfáticos resecaados</b>	
Mediana [RIC]	15 [8-19]
<b>Ganglios linfáticos comprometidos</b>	
Mediana [RIC]	2 [0-7]
<b>EC patológico</b>	
pCR	1 (7.7%)
IIA	3 (23.1%)
IIB	2 (15.4%)
IIIA	3 (23.1%)
IIIB	1 (7.7%)
IIIC	3 (23.1%)
<b>Ki-67</b>	
20	1 (16.7%)
60	2 (33.3%)
70	2 (33.3%)

	<b>Frecuencia (%)</b>
80	1 (16.7%)
No registrado	7
<b>Neoadyuvancia</b>	
Si	8 (61.5%)
No	5 (38.5%)
<b>Tipo de cirugía</b>	
Mastectomía	11 (84.6%)
Conservación	2 (15.4%)
<b>Sitio de metástasis</b>	
Pulmón	3 (23.1%)
Piel	3 (23.1%)
Mama contralateral	3 (23.1%)
Partes blandas	3 (23.1%)
Pleura	1 (7.7%)

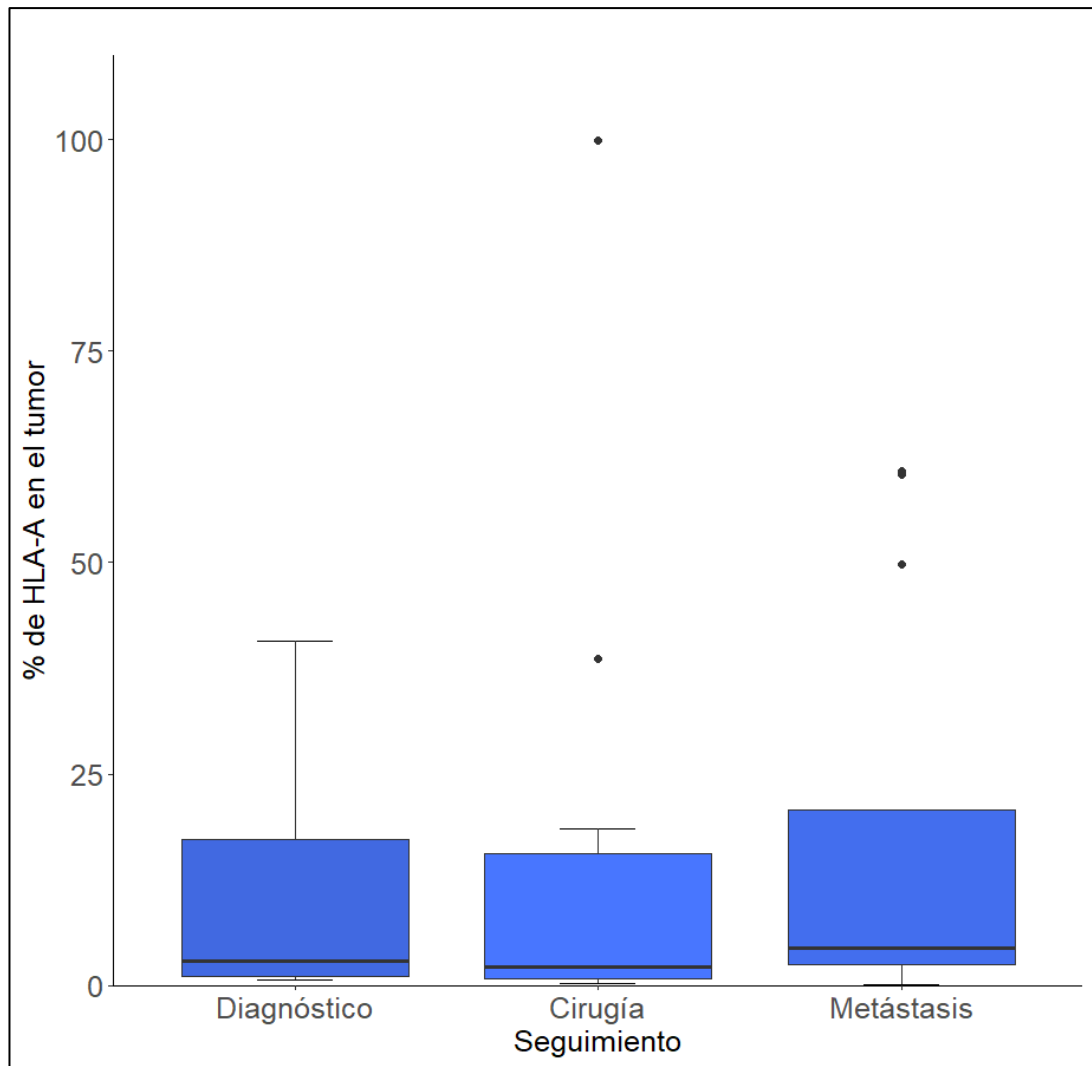
Min: mínimo, Max: máximo, RIC: rango intercuartil

**Tabla 2. HLA-A (MHC-I) al diagnóstico, a la cirugía y a la metástasis.**

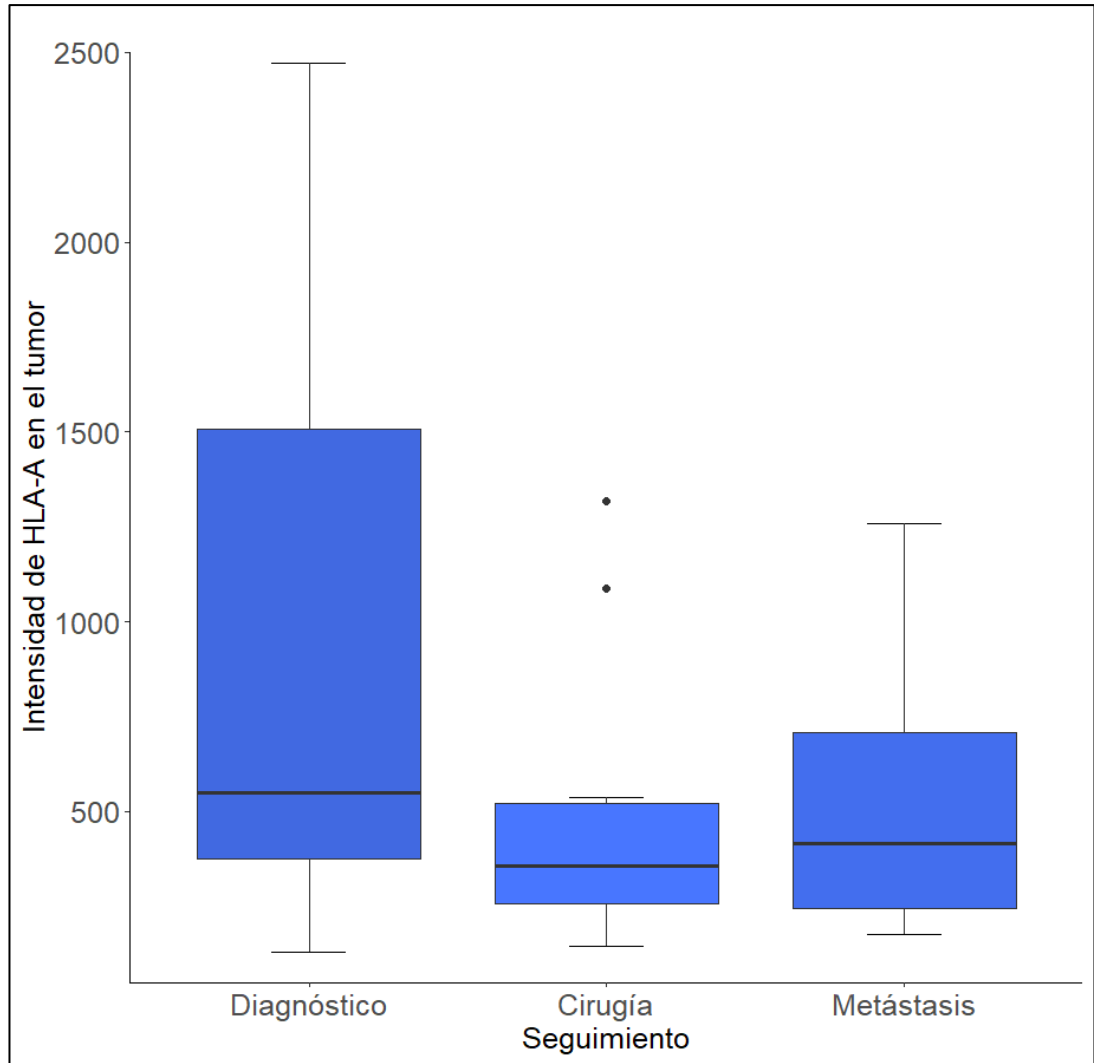
	<b>HLA-A, mediana [RIC]</b>	
	Porcentaje	Intensidad
<b>Diagnóstico</b>	2.935 [1.036-17.210]	549.795 [375.744-1507.531]
<b>Cirugía</b>	2.217 [0.748-15.605]	356.381 [258.282-522.094]*
<b>Metástasis</b>	4.479 [2.396-20.708]	415.689 [244.503-708.068]

\* Diferencia significativa respecto al diagnóstico,  $p=0.027$ . RIC: rango intercuartil.

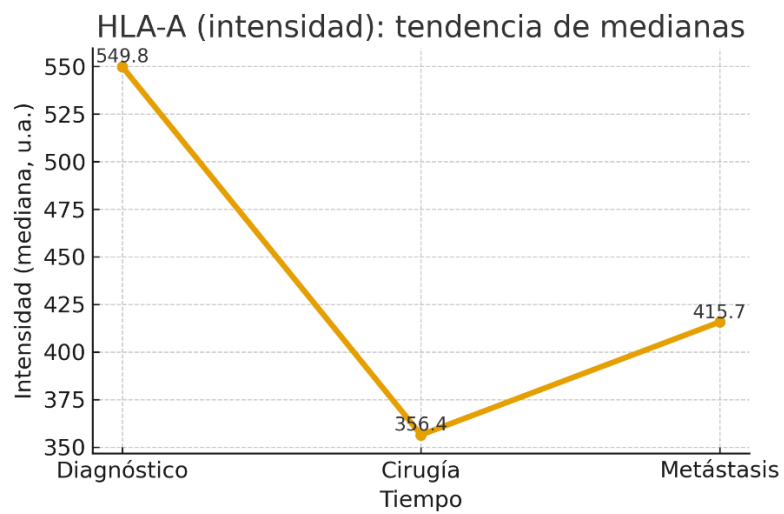
**Figura 1. Seguimiento del porcentaje de HLA-A (MHC-I).**



**Figura 2A. Seguimiento de la intensidad de HLA-A (MHC-I).**



**Figura 2B. Variación de la intensidad de HLA-A (MHC-I)**

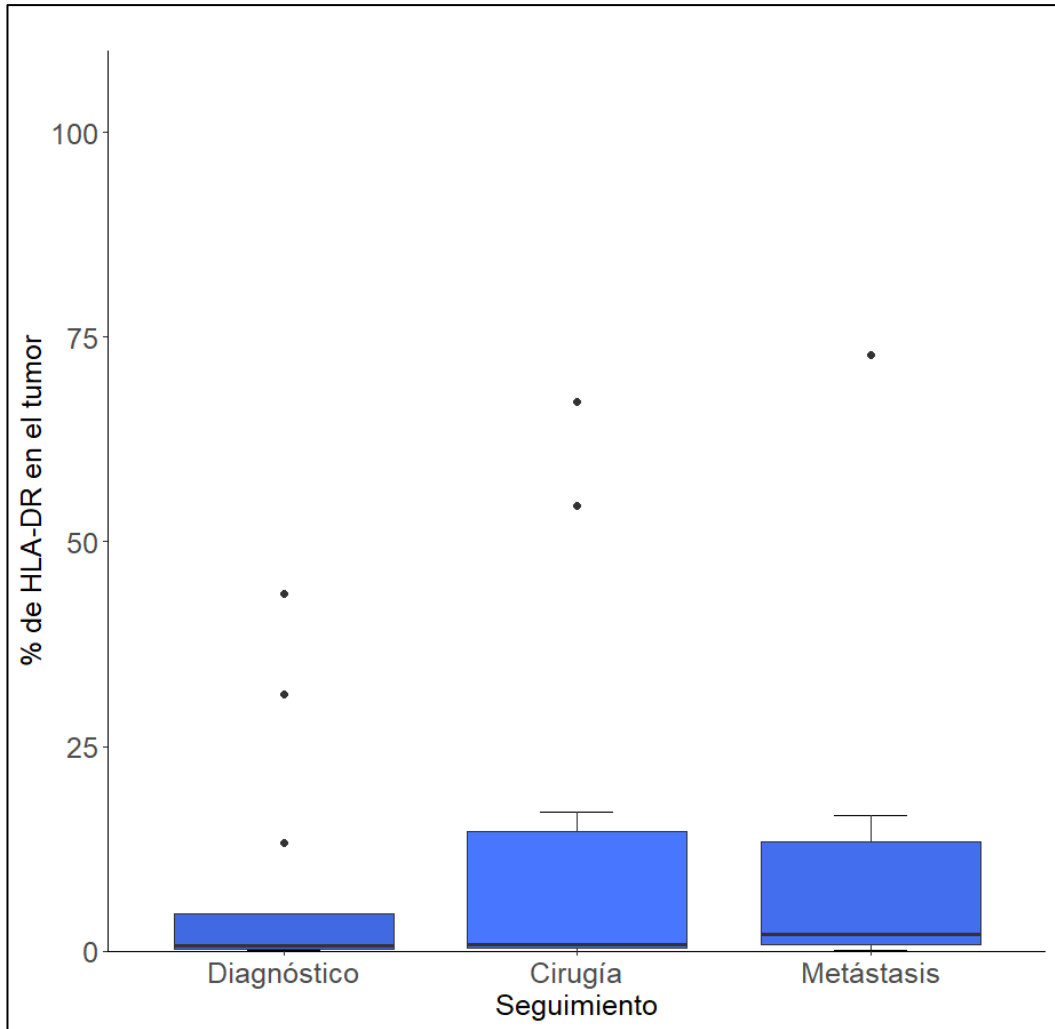


**Tabla 3. HLA-DR (MHC-II) al diagnóstico, a la cirugía y a la metástasis.**

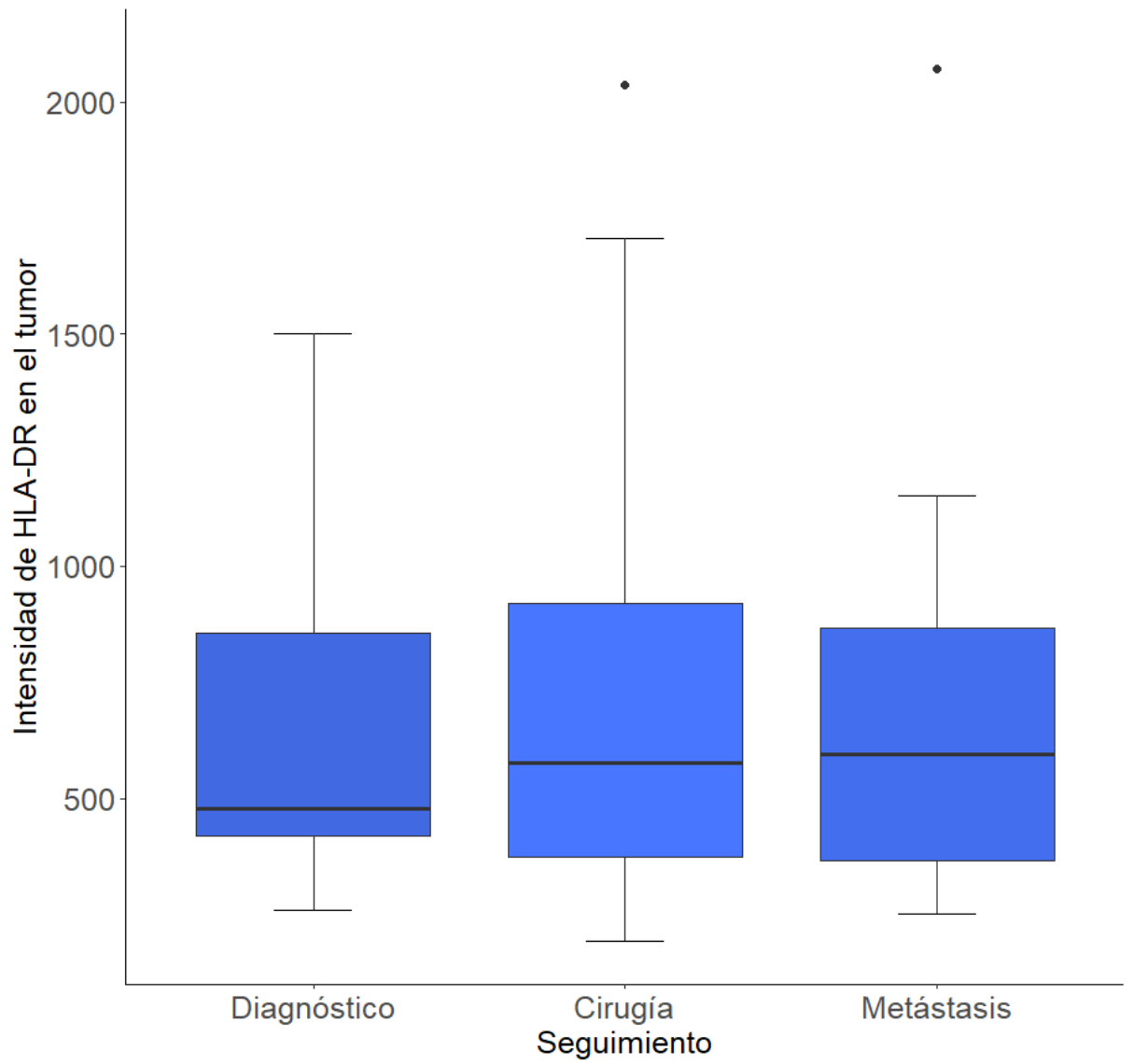
<b>HLA-DR, mediana [RIC]</b>		
	Porcentaje	Intensidad
<b>Diagnóstico</b>	0.573 [0.206-4.56]	476.721 [419.166-856.522]
<b>Cirugía</b>	0.818 [0.356-14.576]	577.188 [373.557-920.583]
<b>Metástasis</b>	2.027 [0.747-13.348]	594.28 [365.904-867.488]

RIC: rango intercuartil

**Figura 3. Seguimiento del porcentaje de HLA-DR (MHC-II) en el tumor.**



**Figura 4. Seguimiento de la intensidad de HLA-DR (MHC-II) en el tumor.**



**Tabla 4. Seguimiento del HLA (MHC-I, MHC-II) según estado vital (vivo/fallecido)**

	Estado final, mediana [RIC]	
	Fallecidos, N = 3	Vivos, N = 10
<b>HLA-A porcentaje</b>		
Diagnóstico	1.063 [0.867-2.197]	11.779 [1.955-23.405]
Cirugía	1.730 [1.000-1.973]	10.800 [0.871-23.480]
Metástasis	3.396 [2.171-5.816]	4.967 [2.879-49.734]
<b>HLA-A, intensidad</b>		
Diagnóstico	321.282 [304.005-470.659]	602.594 [496.805-1,730.899]
Cirugía	508.190 [359.727-522.094]	345.159 [268.786-621.069]*
Metástasis	458.510 [415.689-692.617]	368.866 [217.872-699.802]
<b>HLA-DR, porcentaje</b>		
Diagnóstico	0.491 [0.262-0.573]	0.940 [0.255-13.249]
Cirugía	12.136 [6.243-14.576]	0.700 [0.358-14.285]
Metástasis	1.877 [1.010-37.358]	2.176 [0.857-12.631]
<b>HLA-DR, intensidad</b>		
Diagnóstico	492.963 [411.622-578.311]	460.479 [424.057-978.644]
Cirugía	879.302 [670.174-920.583]	545.717 [276.246-1,038.164]
Metástasis	495.205 [422.178-1,283.660]	693.356 [371.489-835.635]

\* Diferencia significativa respecto al diagnóstico, p=0.031. RIC: rango intercuartil.

**Figura 5. Curva estimada de la sobrevivida global (SG) en pacientes peruanas con cáncer de mama**

