

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN DE AREQUIPA
FACULTAD DE MEDICINA



RESPUESTA PATOLÓGICA DEL CARCINOMA DE MAMA SOMETIDO
A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SEGÚN FENOTIPO
MOLECULAR

TESIS PRESENTADA POR EL
BACHILLER:

DELGADO MEDINA, ALEJANDRO
FRANCISCO

Para optar el título profesional de :

MÉDICO CIRUJANO

ASESOR:

Dr. Gonzalo Medina Bueno

Médico Ginecólogo-Oncólogo

AREQUIPA – PERÚ

2020

INDICE GENERAL

Resumen	2
Abstract	4
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	6
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	10
CAPITULO III: MÉTODOS	16
CAPITULO IV: RESULTADOS	19
CAPITULO V: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	24
CAPITULO VI - VII: CONCLUSIONES	29
CAPITULO VI - VII: RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

RESPUETA PATOLOGICA DEL CARCINOMA DE MAMA SOMETIDO A QUIMIOTERAPIA NEOADYUNATE SEGÚN FENOTIPO MOLECULAR

Resumen:

El cáncer de mama representa uno de las neoplasias de presentación más frecuente en mujeres. Se estima una afección de más de 2 millones de mujeres por año, además de representar la mayor cantidad de muertes relacionadas a cáncer en mujeres. Se prevé además que la incidencia seguirá aumentando, según índices en diferentes partes del mundo. En el Perú, el cáncer de mama representa de igual manera una de las causas más frecuente de mortalidad por cáncer.

La estrategia terapéutica actual para el cáncer de mama, está diseñada según el estudio sus características histoquímicas , de esta manera , es necesario el estudio de receptores hormonales (estrógenos y progesterona), factores de proliferación celular(ki 67), oncogenes (HERB 2 neu) y otras moléculas. Además , dentro de el estudio del cáncer de mama , es importante resaltar el estudio microscópico del mismo por anatomía patológica . Todos estos resultados son útiles para los servicios de medicina oncológica, radioterapia, ginecología oncológica, entre otros, de esta manera se aborda el tratamiento de forma multidisciplinaria y se ofrece la mejor terapéutica posible . A pacientes que han recibido quimioterapia y luego han sido sometidos a cirugía, se les estudia asimismo la respuesta patológica, de este modo se estima que pacientes con respuesta patológica completa (según criterios de Miller y Payne) tendrán un mejor pronostico de sobrevida.

Objetivo: Determinar la relación entre el fenotipo molecular y la respuesta patológica en pacientes sometidas a quimioterapia en pacientes con el diagnostico de cáncer de mama

Material y métodos: Se realizó en el Servicio de Ginecología del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo. La población estuvo constituida por 100 pacientes operadas de cáncer de mama operadas entre enero de 2016 a diciembre del 2019

Se reviso los informes de anatomía patológica , recopilando datos donde se incluyó variables como diagnostico histológico, grado histológico según score de Nottingham , respuesta patológica tumoral y ganglionar y fenotipo molecular .

Resultados: DE un total de 100 pacientes estudiados se encontró una respuesta patológica completa según criterio A de Miller y Payne , del 22% (χ^2 de 4,7; $p < 0,05$) . Pacientes con fenotipo molecular Luminal B , presento la mejor tasa de respuesta patológica (8%). Pacientes con fenotipo triple negativo presentaron mayor tamaño tumoral y peor respuesta parcial patológica tumoral y ganglionar.

Palabras clave: Cáncer de mama , fenotipo molecular , respuesta patologica.

ABSTRACT

PATHOLOGICAL RESPONSE OF BREAST CANCER SUBMITTED TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ACCORDING TO MOLECULAR PHENOTYPE IN PATIENTS SUBJECTED TO RADICAL MASTECTOMY IN "CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO HOSPITAL

Breast cancer represents one of the most common type of cancer in women. More than 2 million women each year are affected, and is considered as one , in addition to representing the number of cancer-related deaths in women.

It was also determined that the incidence increased, according to indices in different parts of the world. In Peru, breast cancer also represents one of the most frequent causes of cancer mortality.

The current therapeutic strategy for breast cancer, is controlled according to the study its histochemical characteristics, in this way, it is necessary to study hormonal receptors (estrogenic factors and progesterone), cell proliferation factors (ki 67), oncogenes (HERB 2 neu) and other molecules. In addition, within the study of breast cancer, it is important to highlight the microscopic study of its pathological anatomy. All these results are useful for the services of oncological medicine, radiotherapy, oncological gynecology, and others in this way the treatment is approached in a multidisciplinary way and the best possible therapeutic is offered. In patients who have received chemotherapy and then underwent surgery, the pathological response is studied, thus it is estimated that patients with complete pathological response (according to the Miller and Payne criteria) have a better prognosis for survival.

Objective: To determine the relationship between the molecular phenotype and the pathological response in patients, sometimes chemotherapy in patients diagnosed with breast cancer.

Material and methods: It was carried out in the Gynecology Service of the Carlos Alberto Seguín Escobedo Hospital. The population consisted of 72 patients operated for epithelial ovarian cancer between January 2017 and December 2019. Review the pathology reports, collect data that will include variables such as histological diagnosis, histological grade according to Nottingham score, tumor and lymph node pathological response.

Keywords: Breast cancer, molecular phenotype, pathological response.

CAPITULO I

INTRODUCCION

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres, afecta a 2,1 millones de mujeres cada año, y también causa la mayor cantidad de muertes relacionadas con el cáncer entre las mujeres. En 2018, se estima que 627,000 mujeres murieron de cáncer de mama, es decir, aproximadamente el 15% de todas las muertes por cáncer entre mujeres. Si bien las tasas de cáncer de mama son más altas entre las mujeres en las regiones más desarrolladas, las tasas están aumentando en casi todas las regiones del mundo ¹

Cada año en las Américas, más de 462,000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama, y casi 100,000 mueren a causa de esta enfermedad, si las tendencias actuales continúan, para el año 2030, se prevé que el número de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama aumente en un 34% en las Américas.¹

En América Latina y el Caribe, el cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres y es el segundo en mortalidad. Varios países de América Latina y el Caribe tienen algunas de las tasas más altas de riesgo de muerte por cáncer de mama, lo que destaca las inequidades en salud en la Región. En América Latina y el Caribe, el mayor porcentaje de muertes por cáncer de mama ocurre en mujeres menores de 65 años (56%) en comparación con los Estados Unidos y Canadá (37%). ²

En el Perú, el documento técnico vigente del Plan nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú (2017 - 2021) informa que el cáncer es la segunda neoplasia mas frecuente en el Perú con una prevalencia anual de 32,2 por

100 000 habitantes incidencia anual estimada de cáncer de mama de 28 casos por 100,000 habitantes y la tasa de mortalidad anual es de 9,2 casos por 100, 000 habitantes . Las tasas de mortalidad mas altas se encontraron en regiones del norte del Perú y Lima metropolitana , ubicándose por encima de la media nacional ³

Q. El diagnóstico temprano constituye la piedra angular para reducir la mortalidad por cáncer, particularmente para los cánceres de cuello uterino, mama, próstata, colon y piel para los cuales existen pruebas de tamizaje, como lo es examen clínico de mamas y mamografía.⁴

Para este fin , el ministerio de salud (MINSA), pone en practica un programa de prevención y control de cáncer en el país, el costo anual total para Cáncer de Mama en el Perú se estimó en 36,245,142 dólares. Este monto representa el 19.6% del presupuesto anual en el programa presupuestal de prevención y control del cáncer del país.⁵

El cáncer de mama involucra tumores muy heterogéneos caracterizados por un amplio espectro clínico, patológico y características moleculares. ⁶

Este amplio espectro de factores es el responsable de las variaciones observadas en las respuestas terapéuticas y el pronóstico entre las mujeres diagnosticadas con tumores mamarios malignos. La clasificación molecular del cáncer de mama distingue dos grandes grupos: los receptores de estrógeno positivos, que pueden ser luminal A y B, y los receptores de estrógeno negativos, que comprende los subtipos HER2positivo, similar al basal y similar a mama normal. A estos dos últimos se les denomina triples negativos porque no expresan receptores de estrógeno, de progesterona ni HER2, y se caracterizan por tener un peor pronóstico, con mayor porcentaje de recurrencias locales y de metástasis tempranas. ⁷

Hoy en día, la quimioterapia neoadyuvante es parte del manejo multidisciplinario seguido de cirugía y radioterapia. La quimioterapia neoadyuvante ha demostrado varios beneficios al permitir la erradicación de micro metástasis, la reducción de volumen del tumor primario lo que permite la resección quirúrgica total o parcial en algunas pacientes y su eficacia ha demostrado un incremento más prolongado en la supervivencia libre de enfermedad ⁸

Los resultados de varios ensayos han considerado como factores predictivos o de pronóstico de la QN a los ganglios linfáticos metastásicos, tamaño del tumor, el

estado del receptor de estrógeno (RE) y la expresión de varios marcadores biológicos.⁹

Además, la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante, que comúnmente se informa, no siempre refleja con precisión la respuesta patológica puesto que el tumor residual es frecuente en respuestas clínicamente completas.

Debido a esto se utilizan criterios conocidos como respuesta patológica: luego de la quimioterapia neoadyuvante se evalúa microscópicamente el tumor residual luego de la cirugía. Estos criterios tienen valor pronóstico de la enfermedad.¹⁰

Debido a estos datos epidemiológicos, es importante tener un conocimiento adecuado con respecto al tratamiento adecuado del cáncer de mama, sus indicaciones y cuando se puede ofrecer una mejor sobrevida, asegurando un buen pronóstico a las pacientes. Es además importante evaluar la relación y pronóstico de las diferentes variaciones histomoleculares en nuestro medio dado que se posee información en nuestro medio, además de poder servir de base para futuras investigaciones, en beneficio de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA , HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Problema: ¿Cuál es la respuesta patológica en la mama, después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con carcinoma de mama según el fenotipo molecular en pacientes operadas en el servicio de Ginecología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo?

Hipotesis: Los subtipos moleculares HER2 y Triple negativo tienen la mayor proporción de respuesta patológica completa en pacientes con carcinoma de mama del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo.

Objetivo:

- Evaluar y comparar la relación entre el fenotipo molecular de cáncer de mama con respecto a su respuesta patológica luego de neoadyuvancia en pacientes intervenidas quirúrgicamente

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Cancer:

Según la OMS, «Cáncer» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina «metástasis». Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer. ¹

El cáncer tiene serias implicancias a nivel social, puesto que arrastra un estigma y fatalismo difíciles de superar si no se cuenta con una estrategia integral. Esta debe estar orientada a cambiar la historia natural de cáncer avanzado mediante la prevención y detección en sus estadios iniciales. El cáncer en estadios avanzados satura los sistemas de salud no integrados y sin suficiente inversión. Y tener una visión de salud pública sin conocer profundamente la historia natural de la enfermedad es tan peligroso como la misma enfermedad tardía.

Priuebas de tamizaje

La evidencia científica apoya la recomendación de realizar mamografías como prueba de tamizaje a mujeres mayores de 50 años de edad con riesgo promedio de cáncer de mama , cada 2 o 3 años desde los 60 a 69 años.

La sensibilidad de la mamografía es aproximadamente de 63% al 87%. Y una especificidad del 87 % al 99%

Existe además evidencia de costo efectividad o costo promedio beneficio el cual fue mejor para la mamografía que otras medidas como exaxmen físico, autoexamen de mama o uso de tamoxifeno.

Quimioterapia neoadyuvante

De todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, más del 50% van a recibir quimioterapia neoadyuvante (QTN), debido a que no son operables de inicio, por ser localmente avanzado, o no son tributarias de cirugía conservadora. Este escenario nos permite la combinación de estrategias y aunque inicialmente la neoadyuvancia era reservada para reducir el tamaño y la extensión de la enfermedad localmente avanzada, actualmente ha adquirido otros usos como valorar la respuesta patológica como factor pronóstico de enfermedad.¹³

Histologia

Este amplio espectro de factores es el responsable de las variaciones observadas en las respuestas terapéuticas y el pronóstico entre las mujeres diagnosticadas con tumores mamarios malignos. La clasificación molecular del cáncer de mama distingue dos grandes grupos: los receptores de estrógeno positivos, que pueden ser luminal A y B, y los receptores de estrógeno negativos, que comprende los subtipos HER2 positivo, similar al basal y similar a mama normal. A estos dos últimos se les denomina triples negativos porque no expresan receptores de estrógeno, de progesterona ni HER2 y se caracterizan por tener un peor pronóstico, con mayor porcentaje de recurrencias locales y de metástasis tempranas

Marcadores histomoleculares de cáncer de mama

En la actualidad, la determinación de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) se realiza por inmunohistoquímica. Del 50 al 80% de los carcinomas

mamarios expresan receptores de estrógenos (RE), y estos tumores son más frecuentes en mujeres postmenopáusicas.

Estadísticamente las mujeres con carcinoma de mama con receptores hormonales positivos tienen un pronóstico ligeramente mejor que el de las mujeres con receptores hormonales negativos. Sin embargo, el alcance donde tiene utilidad la valoración de los receptores hormonales es en la predicción de la respuesta al tratamiento hormonal, de modo que la decisión de recomendar a una paciente con cáncer de mama un tratamiento hormonal adyuvante debe basarse en la detección de receptores hormonales en el tumor. La mayoría de los laboratorios han determinado arbitrariamente que el 10-20% de células tumorales positivas en una biopsia de estudio es el punto de corte para definir la positividad de los receptores hormonales. Sin embargo, en la actualidad existen estudios donde se sugiere que las pacientes con tumores que presenten aproximadamente el 1% de células débilmente positivas, mejoran significativamente en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global si son tratadas con tamoxifeno.¹⁴

En el tejido mamario, este el tamoxifeno actúa como un antiestrógeno, inhibiendo la unión del estrógeno a su receptor y, de esta manera, disminuyendo la proliferación de las células tumorales RE-positivas. Los beneficios del tamoxifeno se incrementan cuando el tratamiento se prolonga durante cinco años, resultando en una reducción anual del 50% en la tasa de recidivas y del 28% en la tasa de mortalidad.

El oncogén HER2/neu El gen HER2 (el segundo de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano o también llamado c-erb-B2 o neu) codifica para una glucoproteína transmembranal que interviene positivamente en el control del crecimiento celular.

No parece tener un ligando específico o aún no se ha caracterizado, sino que al parecer actúa como correceptor de múltiples factores de crecimiento. Existe sobreexpresión del gen HER2/neu en aproximadamente el 20-30% de los carcinomas mamarios.

En más del 90% de los casos, la sobreexpresión de la proteína se debe a la amplificación del número de copias del gen por cada célula (localizado en la región cromosómica 17q21) y puede determinarse la expresión de la proteína mediante inmunohistoquímica, así como el número de copias del gen por hibridación in situ con fluorescencia (FISH).¹⁵

Al igual que ocurre con los receptores hormonales, la evaluación del oncogén HER2 es muy importante para determinar la respuesta al tratamiento dirigido con el trastuzumab. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido selectivamente contra las células tumorales que expresan en su membrana la proteína HER2/neu y su desarrollo ha supuesto un gran avance en el tratamiento del cáncer de mama.^{16 17}

El tratamiento con trastuzumab en neoadyuvancia en tumores HER2 + puede lograr la reducción del tumor hasta en un 40% respecto a aquellas pacientes a las que no se les administra este fármaco.¹⁸

Al utilizar el trastuzumab en pacientes HER2 + en conjunto con quimioterapia, se pueden obtener mejorías hasta en un 12% en la supervivencia libre de enfermedad, y hasta en un 52% menos de recaídas con una disminución del 33% en la mortalidad.¹⁸

Existe además lo que ahora se conoce como clasificación molecular del cáncer de mama; esto se logra tras analizar, mediante microarreglos de DNA, las variaciones en los patrones de expresión genómica de 40 tumores de cáncer de mama humano y agrupar los fenotipos jerárquicamente según su «huella genética».

Como resultado más importante, logran separar los tumores en diferentes subtipos con diferencias biológicas y pronósticas^{19 20} :

- a) Subtipo basal epitelial: Caracterizado por la ausencia o mínima expresión de receptores de estrógeno (RE) y HER2 (triple negativo), elevada expresión de citoqueratinas 5/6 y 17 (mioepiteliales), laminina, etc.
A diferencia de otros subtipos, este grupo de tumores presenta alta frecuencia (82%) de mutaciones en TP53 y expresión de proteína p53

(TP53 funciona como punto de control «checkpoint» en el ciclo celular desencadenando respuestas ante el daño del DNA, así como en reparación y apoptosis). Los tumores de tipo basal reciben este nombre por su perfil de expresión genómica similar a la de un epitelio celular basal normal y a células mioepiteliales normales. También comparte características histológicas con las células basales epiteliales de la mama normal, y muestra una elevada tasa proliferativa, necrosis central con margen infiltrativo, así como escaso estroma, frecuentes células apoptóticas, respuesta linfocítica y estromal, características similares a las observadas también en los carcinomas que aparecen en mujeres portadoras de mutación en el gen BRCA1.¹⁷

b) Subtipo HER2 +: Ausencia o mínima expresión de RE, elevada expresión de HER2. El perfil de expresión revela no sólo copias aumentadas de RNAm del gen HER2/neu, sino también un aumento en la transcripción de otros genes adyacentes que están amplificados en este segmento de DNA, como GRB7.

c) Luminal A: Caracterizado por la elevada expresión de RE, proteína 3 de un complejo de unión de GATA, proteína de unión a caja-X, el factor 3, el factor nuclear 3-alfa de hepatocito LIV-1 y regulada por estrógeno. Comparte características con las células epiteliales luminales que se desarrollan a partir de la capa interna de revestimiento del ducto mamario.

d) Luminal B y C: Baja a moderada expresión de genes específicos de perfil luminal incluyendo los de grupo de RE.

Respuesta patológica completa

Se conoce como respuesta patológica completa, a la ausencia de enfermedad tumoral residual. Sabemos que la respuesta patológica completa (RPC) a la quimioterapia neoadyuvante se asocia a una mayor una mayor sobrevida global y mayor tiempo libre de enfermedad, La probabilidad de alcanzar RPC está directamente asociada a subtipos moleculares sin embargo, la implementación de

estos perfiles genéticos en la práctica tiene limitaciones, sobretodo en nuestro país por su alto costo. Por tanto, se utiliza la Inmunohistoquímica como herramienta patológica para asignar el fenotipo molecular según la valoración de la expresión de Receptores hormonales de estrógeno, receptores de progesterona, expresión de HER2 y Ki-67,. ²¹

Aunque hay criterios dispares, en líneas generales hablamos de respuesta patológica completa (RPC) cuando se evidencia una desaparición completa del componente infiltrante tanto en la mama como en la axila. La persistencia en la mama del componente intraductal se considera, del mismo modo, RPC.

Las mujeres que mostraron una respuesta patológica completa al tratamiento antes de la cirugía tuvieron un riesgo de que el cáncer creciera o volviera (recurrencia) más bajo, así como un riesgo más reducido de muerte por cáncer o por otras causas

- el 86 % de las mujeres que presentaron una respuesta patológica completa no sufrieron de recurrencia ni de nuevo cáncer primario, frente al 72 % de las mujeres que no tuvieron una respuesta patológica completa.
- el 94 % de las mujeres que presentaron una respuesta patológica completa estaban vivas pasados tres años, con o sin recurrencia (supervivencia general), frente al 87 % de las mujeres que no tuvieron una respuesta patológica completa.¹⁸

CAPÍTULO III

MÉTODOS

1. Ámbito y período de estudio:

El presente estudio se realizó en el Servicio de Ginecología del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo, ciudad de Arequipa. Se consideró el período de 4 años, entre enero del 2016 a diciembre del 2019.

2. Población de estudio:

Se considerara a todas las pacientes con el diagnóstico de carcinoma de mama (por biopsia o cirugía previa) que hayan recibido terapia neoadyuvante y luego fueron sometidas a cirugía.

2.1 Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama

Pacientes en quienes se haya realizado neoadyuvancia.

Pacientes que hayan sido hospitalizadas en servicio de ginecología oncológica para tratamiento quirúrgico y cuenten con resultado de patología.

2.2 Criterios de exclusión:

-Pacientes con cáncer de mama no epitelial.

-Pacientes sin reporte operatorio o informe patológico.

-Pacientes que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante.

-Pacientes fallecidas.

-Pacientes con hepatopatías crónicas, derrame pleural, pleuritis, derrame pericárdico, pericarditis.

-Pacientes con patologías ginecológicas como endometriosis, salpingitis, miomatosis, cáncer de mama, cáncer de endometrio.

-Pacientes embarazadas.

3. Técnicas y procedimientos:

A. Tipo de estudio:

Es observacional , analítico y retrospectivo.

Operacionalizacion de variables:

VARIABLE	VALOR FINAL	CRITERIO	PROCEDIMIENTOS O INSTRUMENTOS
Respuesta patológica completa	Si-No	Ausencia de enfermedad residual macroscópica posterior a la cirugía.	Revisión de informe operatorio y anatomopatológico
Subtipo molecular por Inmunohistoquímica	Luminal A	RE (+) RP (+), Ki67 <14%, Her 2(-)	Revisión de informe de patología
	Luminal B	RE (+) RP (+), Ki67 >>14% Her2(-), Her 2 (+)	
	Her2	RE (-), RP (-), Her2 (+)	
	Triple negativo	RE (-), RP (-), Her2 (-)	

C. Recoleccion y registro de datos:

La recolección de datos se realizara mediante la revisión de informes de anatomía patológica y recopilación de dichos datos en tablas comparativas .

D. Análisis estadístico:

Los datos recolectados serán analizados en primer lugar mediante estadística descriptiva a través de frecuencias absolutas y relativas .

Para establecer la relación entre las variables en estudio en distintos puntos de corte se hará uso de la estadística inferencial utilizando chi cuadrado . La significancia estadística se determinará cuando $p < 0.05$.

Los análisis estadísticos se llevarán a cabo mediante el paquete operativo SPSS 20.0.

E. Aspectos éticos:

La investigación será autorizada por el jefe del Departamento de Ginecología del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo y además se guardará confidencialidad de los datos encontrados.

CAPITULO IV
RESULTADOS

TABLA 1 :DIAGNOSTICO PATOLOGICO / FENOTIPO MOLECULAR

		Luminal A	Luminal B	Her2	Triple negativo	Total
CARCINOMA DUCTAL	Recuento	24	33	22	15	94
	Frecuencia esperada	23,5	32,9	21,6	16,0	94,0
CARCINOMA METAPLASICO	Recuento	0	0	1	1	2
	Frecuencia esperada	,5	,7	,5	,3	2,0
CARCINOMA PAPILAR INVASIVO	Recuento	0	2	0	0	2
	Frecuencia esperada	,5	,7	,5	,3	2,0
CARCINOMA LOBULILLAR	Recuento	0	0	0	1	1
	Frecuencia esperada	,3	,4	,2	,2	1,0
CARCINOMA MUCINOSO	Recuento	1	0	0	0	1
	Frecuencia esperada	,3	,4	,2	,2	1,0
TOTAL	Recuento	25	35	23	17	100
	Frecuencia esperada	25,0	35,0	23,0	17,0	100,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	grados de libertad	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,789 ^a	12	,253

Tabla 2 GRADO HISTOLGICO / FENOTIPO

		FENOTIPO				Total	
		Luminal A	Luminal B	Her2	Triple negativo		
GRADO HISTOLOGICO	1	Recuento	6	4	2	4	16
		Frecuencia esperada	4,0	5,6	3,7	2,7	16,0
	2	Recuento	13	25	14	9	61
		Frecuencia esperada	15,3	21,4	14,0	10,4	61,0
	3	Recuento	6	6	7	4	23
		Frecuencia esperada	5,8	8,1	5,3	3,9	23,0
TOTAL		Recuento	25	35	23	17	100
		Frecuencia esperada	25,0	35,0	23,0	17,0	100,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,789 ^a	12	,253

Tabla 3: TAMAÑO TUMORAL/ FENOTIPO

		FENOTIPO				Total	
		Luminal A	Luminal B	Her2	Triple negativo		
TAMAÑO	T1	Recuento	13	21	12	8	54
		Frecuencia esperada	13,5	18,9	12,4	9,2	54,0
	T2	Recuento	7	7	8	5	27
		Frecuencia esperada	6,8	9,5	6,2	4,6	27,0
	T3	Recuento	4	6	3	4	17
		Frecuencia esperada	4,3	6,0	3,9	2,9	17,0
	T4	Recuento	1	1	0	0	2
		Frecuencia esperada	,5	,7	,5	,3	2,0
	Total	Recuento	25	35	23	17	100
		Frecuencia esperada	25,0	35,0	23,0	17,0	100,0

Pruebas de chi cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,697	9	,930

TABLA 4 RESPUESTA PATOLÓGICA /
FENOTIPO

		FENOTIPO				Total	
		Luminal A	Luminal B	Her2	Triple negativo		
			Recuento				
RESPUESTA PATOLOGICA	G1	Recuento	1	2	2	1	6
		Frecuencia esperada	1,5	2,1	1,4	1,0	6,0
	G2	Recuento	9	14	7	7	37
		Frecuencia esperada	9,3	13,0	8,5	6,3	37,0
	G3	Recuento	5	7	4	2	18
		Frecuencia esperada	4,5	6,3	4,1	3,1	18,0
	G4	Recuento	3	4	6	4	17
		Frecuencia esperada	4,3	6,0	3,9	2,9	17,0
	G5	Recuento	7	8	4	3	22
		Frecuencia esperada	5,5	7,7	5,1	3,7	22,0
Total	Recuento	25	35	23	17	100	
	Frecuencia esperada	25,0	35,0	23,0	17,0	100,0	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GL	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,735	12	,988

Tabla 5: RESPUESTA GANGLIONAR / FENOTIPO

		FENOTIPO				Total	
		Luminal A	Luminal B	Her2	Triple negativo		
GANGLIONAR	A	Recuento	10	11	10	4	35
		Frecuencia esperada	8,8	12,3	8,1	6,0	35,0
	B	Recuento	5	6	2	2	15
		Frecuencia esperada	3,8	5,3	3,5	2,6	15,0
	C	Recuento	8	12	8	4	32
		Frecuencia esperada	8,0	11,2	7,4	5,4	32,0
	D	Recuento	2	6	3	7	18
		Frecuencia esperada	4,5	6,3	4,1	3,1	18,0
	Total	Recuento	25	35	23	17	100
		Frecuencia esperada	25,0	35,0	23,0	17,0	100,0

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	GL	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,954	9	,354

CAPITULO V

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Se incluyeron un total de 100 pacientes operadas de mama, las cuales habían recibido quimioterapia neoadyuvante. La totalidad de las pacientes tenían el diagnóstico de carcinoma de mama, en su mayoría informadas como carcinoma ductal de mama. Estos datos son semejantes a lo observado en otros estudios , donde es conocido este tipo histológico como el mas frecuente ²² y lo observado también en otras poblaciones como Mexico ²³

Se observa en la tabla 1 y grafico 1 que el fenotipo molecular con mayor frecuencia encontrado era el luminal ,y entre este el Luminal B. Un estudio español realizado el 2011 , contando con 272 pacientes encontró que los carcinomas de mama más frecuentes fueron los de tipo luminal A (62,5%), carcinomas de tipo luminal B (18%), carcinomas de tipo HER2 (9,9%) y el menor porcentaje de carcinoma triple negativo.²⁴

Con respecto al fenotipo triple negativo, se ha descrito una influencia muy importante del aspecto racial en la prevalencia del subtipo triple negativo, representando alrededor del 21% de todos los cánceres de mama en población afroamericana, y 9-15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajona.²⁵

En población latina se han descrito también incidencias alta de este tipo de cánceres, con una frecuencia de 24,6% en Venezuela, de 23,1% en México y de 27% en Brasil.²⁶

En un estudio de pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) describió una frecuencia que el 21% corresponden a tumores triple negativos, de manera muy similar a otro estudio considerando 1042 pacientes atendidas en la la misma institución realizada en este estudio (Essalid) encontrado el 20,6% de casos triple negativo. ²⁷

En este estudio se encuentra una frecuencia del serotipo Luminal A con 25%, Luminal B con 35% y 17% correspondiente a la variedad triple negativo, comparable con un estudio ubicado en la misma ciudad, con una población de 280 mujeres, donde se encontraron resultados semejantes: luminal A con 37,5% ; luminal B con 31,4%) carcinomas HER2 con 16,4%, y triple negativo con 14,6%.

Además en la ciudad de Arequipa se encuentra además un estudio que describe una frecuencia del cáncer de mama del 30,8%; mientras que en la ciudad de Chiclayo, se describe en una muestra de 117 pacientes, una frecuencia del 32,5% de triple negativo ²⁸

Estas diferencias se podrían explicar por el estudio de una población que tenía criterios para ser sometidos a quimioterapia neoadyuvante, además que en la tabla 1 observamos de igual manera, que no hay evidencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) para la relación de el carcinoma ductal con los fenotipos moleculares.

En la Tabla 2 y gráfico 2 observamos que sin evidencia estadísticamente significativa, se observa que el grado histológico según los criterios de Nottingham, se encuentra en mayor porcentaje en grado 2 el cual es definido como una formación de túbulos intermedia, células individuales infiltrantes y moderada tasa de mitosis. Esto es congruente puesto que como se observa también la mayoría de los pacientes presentaron una respuesta patológica parcial luego de la quimioterapia neoadyuvante.

En otros estudios estudio realizado el 2017 por Pradhan et Al. trasversal retrospectivo, se encontró de igual manera mayor incidencia de cáncer considerado como grado II según criterios de Nottingham El grado histológico tiene además importancia pronóstica, donde la mayoría representaba un pronóstico moderado (61% de casos).

Estos resultados son representados de forma similar en el estudio realizado por Amir A. Hamza et Al. Quienes encontraron una mayor proporción del grado II en su población (48%) sin embargo encontraron un pronóstico favorable en menor proporción en sus pacientes. ²⁹

En la Tabla y grafico 3 ,con respecto al tamaño tumoral, se encuentra como porcentaje mayor al encontrado dentro del grado T1 , según criterios internacionales de TNM, comprendido entre tumores de tamaño menores a 2 centímetros. De acuerdo a esta clasificación una representación T0 , N0 Y M0 representa la definición más estricta de pCR, lo que significa la erradicación completa de todas las células tumorales tanto en la mama como en los nódulos linfáticos .

Existe controversia con respecto a la definición de respuesta patológica completa y su implicancia en la sobrevida. Estudios han encontrado que pacientes calificadas tanto como T0 y carcinoma in situ (DCIS) no resultó en ninguna diferencia, por lo cual se lo toma también como respuesta patológica completa.³⁰

Estos resultados fueron consistentes con estudios previos de JBCS, CTNeoBC y MD Anderson.^{31 32} pero no con los de GBG y AGO-B, que sugirieron ypT0 ypN0 como la mejor definición de pCR.³³

Con respecto a la importancia pronostica de la respuesta patológica, diversos estudios demuestran que la pCR se asoció significativamente con una mejor supervivencia libre de enfermedad a distancia independientemente de los problemas de definición anteriormente señalados.

Sin embargo existe evidencia que es preferible la evaluación de la respuesta patológica asociada de la evaluación del tamaño tumoral según la evaluación TNM.

La presencia de depósitos tumorales de cualquier tamaño en los ganglios linfáticos y la presencia de inclusive células tumorales aisladas se asoció con una disminución de la supervivencia general.³⁴

El estudio realizado el 2016 por Paul Baron et Al. analizo los resultados de 608 pacientes encontró que la posibilidad de respuesta patológica completa, disminuía considerablemente cuando el tamaño del tumor se encontraba por encima de los 5 centímetros, correspondiente a T3 según escala TNM .

En nuestro estudio se encontró que mas de la mitad de los pacientes habían presentado un tamaño tumoral correspondiente a T1 , y la menor parte de los pacientes presento tamaños tumorales correspondientes a T3 Y T4 (17 % . Estos hallazgos fueron semejantes al mismo estudio de Paul Baron et Al. , a excepción del subtipo triple negativo, donde encontraron que hasta un 25% de los pacientes presentaron un estadio T4.

En la tabla número 4 se encuentra, la respuesta patológica parcial (G2 según criterios de Miller y Payne) fue la mas frecuente y había relación con evidencia estadísticamente significativa en todos los subtipos moleculares (Luminal A y B, Her2 y triple negativo) con esta respuesta.

Es importante notar el bajo porcentaje de pacientes que presentaron una respuesta patológica completa (G5), en pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo (7). Esto podría explicarse por evaluar una población menor con respecto a los estudios anteriormente señalados.³⁵

En la tabla número 5 se observa la respuesta patológica ganglionar con respecto a la escala de Miller y Payne, donde un resultado correspondiente a A significa ausencia de células tumorales o axila verdaderamente negativa. Se observa que el fenotipo triple negativo presento una respuesta principalmente negativa.

Varios artículos han demostrado que la tasa más alta de pCR se produce en subtipos de cáncer de mama negativo a HER2 positivo en comparación con los tumores ER (+).³⁶

Uno de los estudios mas semejantes , es el realizado por Mandujano et. Al, donde se estudiaron 134 operadas en un hospital de referencia ³⁷, de igual manera a nuestro estudio , haciendo énfasis en los pacientes con el diagnostico de cáncer de mama triple negativo. Como conclusiones de dicho estudio observamos resultados semejantes. La mayor parte de los pacientes presento una respuesta parcial luego de la quimioterapia , incluidos los pacientes con el diagnostico de cáncer de mama triple negativo . El análisis bivariado no mostró una mejor respuesta patológica , contrario a lo que se debería esperar según lo expuesto en grandes estudios anteriormente señalados. Se observo sin embargo, relación con niveles elevados de ki67. Esto es de interés, puesto que se requeriría de podría extender estos estudios, evaluándose además las subclasificaciones del cáncer de mama triple negativo, o su relación con otros marcadores moleculares puesto que dichas subclasificaciones tienen una respuesta diferente.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. El tipo histológico mas frecuente es compatible con carcinoma ductal en nuestro medio.
2. La respuesta patológica en pacientes sometidas a neoadyuvancia en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo entre enero del 2016 a diciembre del 2019 ha sido en su mayoría respuesta parcial independientemente del fenotipo molecular con evidencia estadísticamente significativa
3. En la población estudiada ,el tamaño tumoral, la respuesta ganglionar y el grado histológico concuerdan en su mayor porcena con la respuesta patológica parcial encontrada
4. A diferencia de otros estudios no se observo una mejor respuesta patológica en el fenotipo triple negativo

CAPITULO VII

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar estudios multicéntricos donde se incluya un mayor número de pacientes para obtener un punto de corte con mayor exactitud predictora.
2. Se recomienda evaluar el uso rutinario de otros marcadores moleculares en forma rutinaria, como el p43, cadherina , bcl 2, ki67 , entre otros
3. Se recomienda el manejo integral de pacientes con cáncer mama, incluyendo además otros exámenes auxiliares el uso del FISH de manera rutinaria en el estudio de cáncer de mama con resultados de her2 parciales.

CAPITULO VIII

BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud, Cáncer de mama: prevención y control. OMS 2016. Disponible desde <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/en/>
2. PAHO. Hoja Informativa del Cáncer de mama en las Américas, disponible https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es
3. Minsa Perú, Documento Técnico: "Plan nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017- 2021 (R.M. N° 442-2017/MINSA) / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de Cáncer - Lima: Ministerio de Salud; 2017. 32 p. ilus Disponible desde <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
4. Boletín epidemiológico del Perú, MINSA, volumen 28 - SE 05 ISSN 2415-0762 (versión electrónica Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2001-2890 Editado por: Ministerio de Salud Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades Disponible desde <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/05.pdf>
5. Mosqueira-Lovón R1, Gutierrez-Aguado A2, Costo De Cáncer De Mama En Los Establecimientos De Salud Del Perú, 1Abt Associates-HFG Peru, Lima, Peru, 2UNMSM, Lima, Peru, 3SPEAS, Lima, Peru, 4SOMPEGS, Lima, Peru
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al: Molecular portraits of human breast tumors. Nature. 2000;406:747-752.
7. Gonzalo Mendoza-del Solar, Fiorella Cervantes-Pacheco Cáncer de mama triple negativo Rev Soc Peru Med Interna. 2014;27(2):75-78
8. C. Jacquillat, M. Weil, F. Baillet, et al. Results of the neoadjuvant chemotherapy, and external and radiation therapy in breast-conserving

- treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer.*, 66 (1990), pp. 119-129
9. Nicolás Ramírez-Torres, Impacto pronóstico de la respuesta patológica completa y del estado ganglionar en pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas con dosis alta de epirrubicina neoadyuvante, *Gaceta Mexicana de Oncología*, DOI: 10.1016/j.gamo.2016.05.005
 10. Chollet, P., Amat, S., Cure, H. *et al.* Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer* **86**, 1041–1046 (2002). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600210>
 11. Gustavo Sarria-Bardales, Control del cáncer en el Perú: un abordaje integral para un problema de salud pública, *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, disponible en <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2013.v30n1/93-98/>
 12. Minsa Peru , Documento Técnico: “Plan nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017- 2021 (R.M. N° 442-2017/MINSA) / Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de Cáncer - Lima: Ministerio de Salud; 2017. 32 p. ilus Disponible desde <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
 13. Zaharia Mayer, Gómez Henry. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. *Rev. peru. med. exp. salud publica* [Internet]. 2013 Ene [citado 2020 Ene 23] ; 30(1): 73-78. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100015&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100015&lng=es)
 14. Cáncer de Mama Precoz Trialist Collaborative Group. Tamoxifeno para el cáncer de mama: Una visión general de los ensayos aleatorios. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
 15. Hayes DF, Thor AD. c-erbB-2 en el cáncer de mama: el desarrollo de un marcador clínico útil. *Semin Oncol* 2002; 29: 231-245

16. Shawver LK, Slamon DJ, Ullrich A. Smart drugs: inhibidores de la tirosina cinasa en el tratamiento del cáncer. *Cancer Cell* 2002; 1: 117-123.
17. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. El uso de quimioterapia más un anticuerpo monoclonal contra el HER2 para el cáncer de mama metastático sobreexpresión de HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792.
18. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significativamente más alta tasa de remisión completa patológica tras la terapia neoadyuvante con trastuzumab, paclitaxel y quimioterapia epirubicina: resultados de un trial aleatorios en humanos factor de crecimiento epidérmico 2-positivo de cáncer de mama operable. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3676-3685
19. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLOS medicine*. 2010;7(5):e1000279.
20. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):907-22.
21. Eva Ruvalcaba Limón, Lilian Elizabeth Barreda Zelaya . Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QTneo) según los subtipos intrínsecos determinados por inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes con cáncer de mama. Departamento de Oncología Mamaria Quirúrgica. *Gaceta Médica de México*. 2014;150
22. Karla Guzmán-Santos, Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común, *iMedPub Journals*, 2012 Vol. 8 No. 1:1 doi: 10.3823/082
23. Brandan, ME, & Villaseñor Navarro, Y. Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México. *Cancerología* 2006; 147-162.
24. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2411-8.

25. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
26. Márquez M, Lacruz JC, Borges LF. Sobrevida en pacientes con CMTN. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012;72: 152-160
27. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer* 2010;10:294-300.. Alarcon-Rozas AE, Cueva MR, Galarreta J, Torres J, Gonzales E, Ramirez J. Features of recurrence of triplenegative (TN), non-metastatic breast cancer (NMBC) patients: A single institution study. *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl 27; abstract 180).
28. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer* 2010;10:294-300.. Alarcon-Rozas AE, Cueva MR, Galarreta J, Torres J, Gonzales E, Ramirez J. Features of recurrence of triplenegative (TN), non-metastatic breast cancer (NMBC) patients: A single institution study. *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl 27; abstract 180).
29. Pradhan, Anju & Paudyal, P & Sinha, AK & Agrawal, CS. (2017). Grading, staging and Nottingham prognostic index scoring of breast carcinoma. *Journal of Pathology of Nepal*. 7. 1078. 10.3126/jpn.v7i1.16951.
30. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1796-804.
31. 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; 384: 164-72.

32. ymmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414-22
33. ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann S*
34. Choi, Misun & Park, Yeon & Ahn, Jin & Im, Young-Hyuck & Nam, Seok & Cho, Soo & Cho, Eun. (2016). Evaluation of Pathologic Complete Response in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Experience in a Single Institution over a 10-Year Period. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 51. 10.4132/jptm.2016.10.05.
35. MEDINA BUENO, Gonzalo Arturo. Características clínicas y pronósticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. *Rev. perú. med. exp. salud pública* [online]. 2017, vol.34, n.3 [citado 2020-03-12], pp.472-477. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000300014&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1726-4634. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343>. -8
36. .Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2411
37. MANDUJANO-GUIZADO, Giuliana et al. Características clínicas e histopatológicas asociadas a pacientes con cáncer de mama triple negativo en un hospital de referencia peruano, 2012-2018. *Rev. Fac. Med. Hum.* [online]. 2019, vol.19, n.3