



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO.4
"LUIS CASTELAZO AYALA"

HALLAZGOS PATOLOGICOS EN MUJERES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE
AVANZADO PREVIO Y POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA
DRA. NANCY CÁRDENAS PÉREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES:
DR. MIGUEL ÁNGEL LÓPEZ VALLE
DR. VÍCTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES



GRADUACIÓN: FEBRERO 2022

INDICE

Carta de aceptación de tesis.....	3
Dedicatoria.....	4
Resumen.....	5
Summary.....	7
Antecedentes.....	8
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	13
Objetivos.....	14
Tipo de estudio.....	15
Universo de trabajo.....	16
Material y métodos.....	17
Criterios de selección.....	18
Definición de variables.....	19
Análisis estadístico.....	23
Consideraciones éticas.....	24
Resultados	25
Discusión.....	28
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31
Tablas.....	33
Anexos.....	40

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente, informamos que la Dra. Nancy Cárdenas Pérez residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, ha concluido la escritura de su tesis: "hallazgos patológicos en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado previo y posterior a quimioterapia neoadyuvante" con número de registro del proyecto R-2021-3606-018, por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez
Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Sebastián Carranza Lira
Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Miguel Ángel López Valle
Asesor
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Mamaria
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Víctor Alberto Olguín Cruces
Asesor
Médico adscrito a Anatomía Patológica.
Unidad Médica de Alta Especialidad

DEDICATORIA

Dichoso aquel que estudia para aprender, aquel que estudia para enseñar, pero más dichoso el que estudia para traer vida al mundo.

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi especialidad, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y felicidad.

Gracias a mis asesores de tesis, sin ustedes y sus virtudes, su paciencia y constancia, este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus consejos fueron siempre útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Ustedes formaron parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que los caracterizan. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando más las necesite; por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas. Gracias por sus orientaciones.

Dra. Nancy Cárdenas Pérez

RESUMEN

Título: Hallazgos patológicos en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado previo y posterior a la quimioterapia neoadyuvante.

Antecedentes: La discordancia en la expresión de los receptores no solo es estadísticamente significativa, sino que también puede estar asociada con la supervivencia. Un cambio en su expresión podría tener impacto en la terapia adyuvante.

Objetivo general: Conocer los hallazgos patológicos en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado previo y posterior a quimioterapia neoadyuvante en el servicio de oncología mamaria de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala".

Material y método: Estudio observacional, transversal, descriptivo y comparativo. Pacientes con biopsia de mama con quimioterapia neoadyuvante de la Unidad Médica de Alta especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del 1 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2020. Se calcularon medias y desviación estándar. Para la comparación de los resultados previos y posteriores a la neoadyuvancia. Como son variables categóricas valoradas antes y después de quimioterapia se utilizó la prueba de McNemar considerando como significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados: Se estudiaron 38 pacientes, 7.89% tuvo carcinoma invasor previo con negativización; 100% no tuvo carcinoma in situ antes o después; 10.52% tuvo invasión linfovascular sin negativización; 5.26% tuvo carcinoma ductal invasor con negativización; 2.63% tuvo cáncer lobular con negativización; 2.63% tuvo receptor de estrógeno negativo con positivización; 5.26% tuvo receptor de progesterona negativo con positivización; 5.26% tuvo necrosis ausente con positivización; 21.05% tuvo Her2 negativo con positivización, 13.15% tuvo Her2 manteniéndose; 7.89% tuvo Her2 con negativización, 21.05% tuvo Her2 negativo con positivización.

Conclusiones: El cáncer de mama localmente avanzado no tuvo cambios histopatológicos ni en inmunofenotipo anterior y posterior a quimioterapia neoadyuvante.

Palabras clave: Hallazgos histopatológicos, inmunofenotipo, cáncer de mama, quimioterapia neoadyuvante.

SUMMARY

Title: Pathological findings in women with locally advanced breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy

Background: Disagreement in receptor expression is not only statistically significant, but may also be associated with survival. A change in its expression could have an impact on adjuvant therapy.

Objective: To know the pathological findings in women with locally advanced breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy in the breast oncology service of the High Specialty Medical Unit Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala".

Material and methods: Observational, cross-sectional, descriptive and comparative study. Patients with breast biopsy with neoadjuvant chemotherapy of the High Specialty Medical Unit Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" from January 1, 2018 to December 31, 2020. Means and standard deviation were calculated. For the comparison of the results before and after neoadjuvant treatment. As they are categorical variables evaluated before and after chemotherapy, the McNemar test was used, considering a p value <0.05 as significant.

Results: There were studied 38 patients, 7.89% had previous invasive carcinoma with negativization; 100% did not have carcinoma in situ before or after; 10.52% had lymphovascular invasion without negativization; 5.26% had invasive ductal carcinoma with negativization; 2.63% had negative lobar cancer; 2.63% had negative estrogen receptor positivization; 5.26% had a negative progesterone receptor with positivization; 5.26% had absent necrosis with positivization; 21.05% had negative Her2 with positivization, 13.15% had Her2 remaining; 7.89% had negative Her2, 21.05% had negative Her2 with positivity

Conclusions: Locally advanced breast cancer did not have histopathological or immunophenotype changes before and after neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: Histopathological findings, immunophenotype, breast cancer, neoadjuvant chemotherapy.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En el mundo, cada año se producen 458 mil defunciones por cáncer de mama, siendo entre los tumores malignos, la principal causa de muerte en las mujeres (OMS, 2020). Esta tendencia también se observa en el país, en 2018 se registran 314 499 defunciones femeninas: 44 164 son causadas por tumores malignos, y de estas, 7 257 son por cáncer de mama. Este monto equivale al 16% del total de defunciones femeninas debidas a tumores malignos y la ubica en primer lugar de esta clasificación. En la República Mexicana en 2019, por cada 100 mil mujeres de 20 años o más se reportaron 35.24 casos nuevos de cáncer de mama. La distribución por entidad federativa de los nuevos casos de cáncer de mama en mujeres de 20 años o más para 2019 muestra que Morelos (151.94 por cada 100 mil mujeres de 20 años o más), Colima (139.62) y Aguascalientes (66.64) son las entidades con las tasas más elevadas. A nivel nacional, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más. Las mayores tasas (22.36 a 26.71) se encuentran en Chihuahua, Ciudad de México, Baja California y Baja California Sur. Entre las mujeres que fallecen por cáncer de mama, 1% son jóvenes de 15 a 29 años, 13% tienen entre 30 a 44 años y más de la tercera parte (38%), está entre los 45 a 59 años; la mayoría fallece después de los 59 años (48 por ciento). En 2019 se ubica la tasa más alta (cerca de 19 casos nuevos por cada 100 mil personas de 20 años ó más). También para 2019, se presenta la tasa de incidencia más alta para las mujeres (35.24 casos por cada 100 mil mujeres de 20 años o más).¹

El cáncer de mama representa un grupo de tumores que tiene un comportamiento biológico diferente. Las características clínicas e histológicas han sido utilizadas para la definición de los diferentes factores pronósticos y de tratamiento; sin embargo, esta clasificación histológica no refleja la heterogeneidad de los tumores en su comportamiento biológico, ni permite identificar los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas. El conocimiento de la biología molecular ha permitido establecer las bases de la carcinogénesis y el comportamiento biológico de los tumores. Los estudios inmunohistoquímicos del cáncer de mama revelan la expresión de determinadas proteínas en las células tumorales, por lo que se podrían considerar un reflejo de la biología molecular tumoral, así como una posible alternativa a estudios genéticos.²

Es una de las áreas más dramáticas de la oncología en la mujer, especialmente por su alta incidencia y mortalidad, la agresión estética al cuerpo femenino resultante del propio tumor (cuando está avanzado) ó por los procedimientos radicales que implican amputaciones

de un órgano tan importante para la mujer como es el seno. Numerosos antineoplásicos son utilizados en neoadyuvancia desde el empleo por Greenspan de la ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoracilo hasta el surgimiento de nuevos fármacos que forman parte de los protocolos actuales de tratamiento del cáncer de mama, entre los cuales se encuentran los antibióticos antitumorales y los taxanos.³

Al inicio del tratamiento fueron agresivos y algunas veces terminaron en mutilación, pero con el conocimiento de la biología de la enfermedad se generaron cambios en su manejo. La cirugía constituye el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama en etapas iniciales. Sin embargo, por falta de acceso a los Servicios de Salud o deficiencias en programas de tipo preventivo, gran parte de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados de la enfermedad, lo que dificulta por ende el tratamiento.⁴

El tratamiento multidisciplinario de cáncer de mama localmente avanzado con terapia sistémica, cirugía y radioterapia, ha mejorado la sobrevivencia. Antes del uso de quimioterapia, la supervivencia a cinco años era de aproximadamente 25%, en pacientes con enfermedad localmente avanzada.⁵

La quimioterapia neoadyuvante se utiliza en pacientes con enfermedad localmente avanzada (etapas generalmente III) para reducir el tamaño del tumor y eliminar enfermedad metastásica.⁶

La respuesta en la mama y en la axila tiene un impacto significativo en la toma de decisiones quirúrgicas, pronósticas y terapia adyuvante facilitando técnicas quirúrgicas conservadoras. Aunque existe consenso sobre los subgrupos de pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento neoadyuvante, su utilización en la práctica clínica sigue siendo muy variable. Dada la apreciación actual de la importancia del subtipo intrínseco en casi todos los aspectos del comportamiento del cáncer de mama, es importante preguntarse si puede haber pacientes específicos a los que se les deba administrar un tratamiento neoadyuvante para mejorar los resultados a largo plazo.⁷

La evaluación objetiva de la respuesta tumoral in vivo nos puede proporcionar información pronóstica fundamental para las pacientes. La forma definitiva para evaluar la respuesta al tratamiento quimioterápico neoadyuvante es el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.⁸

La quimioterapia neoadyuvante produce una serie de cambios histopatológicos en el tumor primario y en los ganglios linfáticos afectados, entre los que se incluyen modificaciones en el tamaño tumoral, en las características y la densidad de la celularidad, en la apariencia histológica, en el grado de diferenciación tumoral, la presencia y las características de la

invasión vascular linfática y variaciones en la expresión de factores pronósticos y predictivos.⁹

Muchos de estos cambios morfológicos están relacionados con la respuesta patológica de la lesión al agente quimioterapéutico aplicado. Para medir esta respuesta patológica existen múltiples sistemas de gradación que utilizan distintos parámetros morfológicos de evaluación.⁹

El resultado obtenido puede ser utilizado para modificar o cambiar el tratamiento en pacientes en los que se reporta con poco o ningún cambio después del tratamiento inicial. La mayoría de los tumores no cambian en estadio después del tratamiento, excepto por la disminución de la celularidad. Sin embargo, algunos tumores pueden aparecer con aumento en el grado histológico, en pocos casos puede disminuir el grado histológico debido a los cambios histopatológicos vistos en las células tumorales residuales del efecto del tratamiento. En general, los marcadores tumorales permanecen igual antes y después del tratamiento. Sin embargo, en algunos casos, el cambio en la expresión de los marcadores tumorales puede ser resultado directamente de algunos tipos específicos de tratamiento neoadyuvante. Es desconocido si este cambio es debido a regulación o selección de células tumorales no expresadas. Estos cambios han sido sugestivos para medir la respuesta al tratamiento, particularmente en el tratamiento hormonal donde la inhibición ó proliferación es el objetivo primario. Debido a que no hay una buena correlación clínica y radiológica con el tumor residual después del tratamiento, la evaluación patológica de la respuesta tumoral es el gold standard.¹⁰

La respuesta anatomopatológica completa o la presencia de mínima enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante se correlaciona con una mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En términos de quimiosensibilidad, la diferencia entre tumores se basa en las desigualdades de sus perfiles moleculares. Esto sugiere que los genes implicados en sensibilidad a quimioterapia son expresados de modo diferente en cada subtipo tumoral. No todos los tumores presentan una misma quimiosensibilidad, las diferencias en la respuesta anatomopatológica no se basan en el tamaño tumoral, sino en las desigualdades de los perfiles moleculares. El objetivo primordial en la neoadyuvancia es identificar y seleccionar a las pacientes que se beneficiarán de los diferentes tipos de esquemas para evitar tratamientos ineficaces.¹¹

Perou y colaboradores lograron describir cuatro clases moleculares de cáncer de mama, con base a expresión de perfiles genéticos distintos, los cuales fueron llamados “subtipos intrínsecos”. Ellos fueron asociados inicialmente con pronóstico en cáncer de mama; sin

embargo, también ha sido sugerido su rol en predecir respuesta a tratamiento. El tratamiento neoadyuvante permite la evaluación in vivo de la sensibilidad a la quimioterapia. Subtipos moleculares de cáncer de mama muestran diferentes sensibilidades a la quimioterapia neoadyuvante, y el grado de respuesta patológica alcanzado se asocia con supervivencia global. Variables clínicas y patológicas convencionales logran proporcionar información pronóstica independiente de la puntuación otorgada por marcadores moleculares. Si no es posible la identificación de los subtipos intrínsecos mediante el uso de marcadores moleculares-genéticos, se recomiendan definiciones sustitutas utilizando la inmunohistoquímica estándar.¹²

La inmunohistoquímica es un método estándar para cuantificar la expresión de receptores de hormonas basándose principalmente en la fracción de células tumorales teñidas. Por la relevancia en el manejo médico de la paciente y el impacto en la salud que implica diversas instituciones reconocidas a nivel mundial han realizado publicaciones recientes al respecto (“Importancia clínica y valor pronóstico de la conversión de receptores en cáncer de mama con receptores hormonales positivos después de la quimioterapia neoadyuvante”, *Revista mundial de oncología quirúrgica*, 2018. “El impacto pronóstico del receptor hormonal y la discordancia de la expresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama metastásico”, *Onco Targets y terapia*, 2020. “La quimioterapia neoadyuvante reduce las tasas de expresión de ER, PR, HER2, Ki67 y P53 del carcinoma ductal invasivo, *Medicine*, 2019) donde han informado conversiones del estado del receptor de estrógeno y del receptor de progesterona en las muestras quirúrgicas antes y después de la quimioterapia neoadyuvante.¹³

Los receptores de estrógeno son un receptor hormonal clave y su positividad indica un tumor altamente diferenciado con un comportamiento maligno relativamente bajo; estos pacientes pueden responder al tratamiento endocrino y tener un buen pronóstico. Se ha considerado que la discordancia en el estado del receptor tiene implicaciones pronósticas. Por ejemplo, los receptores de progesterona son factores importantes para el pronóstico posterior a la recaída, mientras que se ha informado que la pérdida de los receptores de progesterona es un factor de pronóstico precario. En particular, los casos que involucran conversiones a tipos triple negativos muestran los peores resultados.¹⁴

El objetivo principal de distinguir entre luminal A (sensible a la terapia endocrina, indolente, con buen pronóstico) y luminal B (insensible a la terapia endocrina, con fuerte invasión y mal pronóstico) es determinar si la quimioterapia adyuvante es eficaz en estos pacientes. Por lo tanto, los marcadores de proteínas tumorales juegan un papel muy

importante en la determinación de los subtipos de cáncer de mama, con el fin de determinar directamente la estrategia de tratamiento y el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama. Si los resultados de la inmunohistoquímica de los pacientes que se someten a una biopsia central son negativos tanto para receptores de estrógeno como para receptores de progesterona, mientras que los resultados de la inmunohistoquímica posoperatoria son positivos para receptores de estrógeno o (y) receptores de progesterona, estos pacientes podrán recibir tratamiento con tamoxifeno (premenopáusicas) o inhibidores de la aromatasas (posmenopáusicas). Si el resultado de inmunohistoquímica después de la biopsia central es negativo para Her2, pero después de la cirugía, el resultado de inmunohistoquímica es positivo para Her2, estos pacientes podrán recibir tratamiento con trastuzumab, lo que mejorará en gran medida la supervivencia general de las pacientes. Por tanto, una estrecha observación de los cambios en los marcadores aportará grandes beneficios al tratamiento y pronóstico de los pacientes. Para los pacientes que requieren terapia dirigida, dado que la tasa de cambio parece ser mayor, la inmunohistoquímica debe realizarse nuevamente en las muestras después de la resección quirúrgica para evitar perder pacientes HER2 positivos. La amplificación del gen HER2 es un factor de pronóstico importante. Los pacientes positivos para HER2 pueden lograr una respuesta clínica o una respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante combinada con el tratamiento con trastuzumab.¹⁵

Las nuevas clasificaciones moleculares, junto con los nuevos fármacos dirigidos contra células diana, nos están ayudando poco a poco a ir diseñando esquemas de tratamiento cada vez más dirigidos y personalizados (tailored) hacia nuestras pacientes, a la vez que nos permitirán conocer cuál de ellas se beneficiarán de la quimioterapia neoadyuvante, para así evitar toxicidad a las que no. La administración de quimioterapia neoadyuvante podría ser la razón principal del cambio en el estado del receptor, pero es necesario dilucidar el mecanismo. En el futuro, se requieren más estudios para identificar el mecanismo de este cambio en el estado del receptor después de quimioterapia neoadyuvante para validar el impacto pronóstico asociado con este cambio.¹⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento de elección en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio.

Los objetivos de este tratamiento son mejorar las opciones quirúrgicas (convertir tumores inoperables en operables, así como obtener mejores resultados estéticos), determinar la respuesta a la quimioterapia (respuesta patológica completa] y aumentar la supervivencia libre de enfermedad.

La quimioterapia neoadyuvante es una situación clínica ideal para investigar predictores de respuesta, predecir los pacientes que conseguirán una respuesta patológica completa y los pacientes con un pronóstico favorable, aunque no alcancen una respuesta patológica completa.

Los estudios actuales definirán mejor el esquema óptimo de quimioterapia (nuevos fármacos) y los pacientes que más se beneficiarán de este tratamiento.

Derivado de lo anterior se hace la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la correlación en los hallazgos patológicos en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado previo y posterior a la quimioterapia neoadyuvante?

JUSTIFICACIÓN

La quimioterapia neoadyuvante se puede usar como tratamiento inicial del cáncer de mama con los objetivos de disminuir la carga tumoral, aumentar la tasa de cirugía conservadora, conocer la quimiosensibilidad del tumor y a partir de la respuesta alcanzada, obtener información sobre el pronóstico de la enfermedad, realizar eventuales cambios en el tratamiento adyuvante y prolongar el período libre de la enfermedad en determinados subgrupos tumorales.

Los estudios existentes muestran que los pacientes que más se benefician de la quimioterapia neoadyuvante son aquellos que logran una respuesta patológica completa sin tumor microscópico residual. Es importante porque los pacientes que logran una respuesta patológica completa tienen una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global mayor en comparación con aquellos con evidencia patológica de cáncer residual.

Con el fin de identificar a los que tienen más probabilidades de lograr un beneficio de la quimioterapia neoadyuvante, sería útil poder identificar los factores predictivos de la respuesta patológica completa antes de comenzar el tratamiento.

En aquellos casos con enfermedad residual, por la relevancia en el manejo médico de la paciente y el impacto en la salud que implica diversas instituciones reconocidas a nivel mundial han realizado publicaciones actuales al respecto (“Importancia clínica y valor pronóstico de la conversión de receptores en cáncer de mama con receptores hormonales positivos después de la quimioterapia neoadyuvante”, Revista mundial de oncología quirúrgica, 2018. “El impacto pronóstico del receptor hormonal y la discordancia de la expresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama metastásico”, Onco Targets y terapia, 2020. “La quimioterapia neoadyuvante reduce las tasas de expresión de ER, PR, HER2, Ki67 y P53 del carcinoma ductal invasivo, Medicine, [2019](#)) que reportan resultados discordantes entre los biomarcadores anterior y posterior a la quimioterapia neoadyuvante, aproximadamente en un 15% para receptores de estrógeno (RE), 30% receptor de progesterona (RP) y 10% en los casos HER2+. Existen distintas explicaciones a esta variación como son la heterogeneidad tumoral, cuestiones técnicas, eliminación de clones dominantes debido al tratamiento, y la plasticidad del tumor residual por efecto de la terapéutica instaurada. La poca evidencia en la literatura sobre cómo impacta el cambio del inmunofenotipo en los tratamientos adyuvantes, genera incertidumbre en el manejo de estas pacientes. Sin embargo, distintos grupos recomiendan repetir la determinación de los biomarcadores con el fin de optimizar la indicación de los tratamientos adyuvantes a

realizar, maximizando sus beneficios y reduciendo su toxicidad.

Dadas sus implicaciones clínicas para el manejo de la enfermedad, nuestro objetivo es analizar los cambios en la expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona, HER2 en biopsias con aguja gruesa y muestras quirúrgicas (cuadrantectomía – mastectomía) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento médico con quimioterapia neoadyuvante sin posterior progresión de la enfermedad. Si los resultados de este análisis retrospectivo se replican en futuros estudios prospectivos, puede haber importantes implicaciones no solo en términos de predicción de respuesta y supervivencia, sino también en términos de elección de la terapia neoadyuvante.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la correlación entre los hallazgos patológicos en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado previo y posterior a la quimioterapia neoadyuvante

Objetivos específicos

1. Determinar el tipo histológico anterior y posterior al tratamiento neoadyuvante.
2. Determinar el grado histológico anterior y posterior al tratamiento neoadyuvante.
3. Determinar la invasión linfovascular anterior y posterior al tratamiento neoadyuvante.
4. Determinar la presencia de carcinoma in situ anterior y posterior al tratamiento neoadyuvante.
5. Determinar la expresión de los receptores hormonales (estrógeno y progesterona) anterior y posterior al tratamiento neoadyuvante.
6. Conocer los resultados de HER2/ NEU anterior y posterior al tratamiento neoadyuvante.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, transversal, descriptivo y comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se identificaron las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento neoadyuvante y posterior tratamiento quirúrgico que contaban con reporte histopatológico definitivo e inmunohistoquímica previo y posterior al tratamiento y expediente clínico en el servicio de anatomía patológica del hospital, durante el periodo comprendido del 1° de enero de 2018 al 30 de diciembre de 2020 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala".

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y comparativo en el cual se incluyeron a 38 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado que recibieron tratamiento neoadyuvante y posterior quirúrgico durante el periodo del 1° de enero de 2018 al 30 de diciembre del 2020 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala, con la finalidad de identificar la correlación entre los hallazgos histopatológicos e inmunofenotipo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado anterior y posterior a la quimioterapia neoadyuvante, se obtuvieron los expedientes del archivo clínico de las pacientes que contaron con todos los elementos requeridos para la obtención de los datos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.**CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes con cáncer de mama etapa clínica III

Pacientes que se les haya administrado quimioterapia neoadyuvante

Pacientes que hayan recibido tratamiento quirúrgico (mastectomía o cuadrantectomía)

Estudios con muestras histopatológicas completas anterior y posterior a la quimioterapia neoadyuvante.

Muestras histológicas con estudio completo de biomarcadores.

Expediente completo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Biopsias que no correspondan al mismo sitio de la escisión.

Pacientes con progresión de la enfermedad posterior a la quimioterapia neoadyuvante

Tumores no primarios de mama.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Información incompleta.

VARIABLES**VARIABLES INDEPENDIENTES.**

Quimioterapia neoadyuvante

VARIABLES DEPENDIENTES.

Hallazgos histopatológicos e inmunofenotipo (grado de diferenciación, tipo histológico, invasión linfovascular, presencia de carcinoma in-situ, receptores hormonales y Her2/neu).

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERATIVA DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Quimioterapia neoadyuvante	Se realiza previo al tratamiento quirúrgico, cuyo objetivo es mejorar las tasas de supervivencia, aumentar la posibilidad de cirugía conservadora y evaluar la respuesta al tratamiento.	Tratamiento antineoplásicos inicial individualizado de acuerdo al perfil biológico del tumor estará registrado en el expediente.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente
Cuadrantectomía	Cirugía conservadora, resección tridimensional del tumor con margen concéntrico de tejido sano, cosméticamente aceptable.	Tratamiento quirúrgico posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante, estará registrado en el expediente.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente

Mastectomía	Extirpación quirúrgica de toda la glándula mamaria.	Tratamiento quirúrgico posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante, estará registrado en el expediente.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Presente Ausente
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la época actual.	Sera el número de años que refiera la paciente y estará registrada en el expediente.	Cuantitativa	Discreta	Años
Carcinoma invasor de mama	Grupo de tumores epiteliales malignos caracterizados por invasión al tejido adyacente y marcada tendencia a metástasis a distancia.	Presencia de tumor epitelial maligno de mama con invasión al estroma en las preparaciones estudiadas.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
Carcinoma in situ	Grupo de células epiteliales malignas confinadas a un conducto ó a un lobulillo.	Presencia de células epiteliales malignas sin invasión al estroma.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Presente Ausente

<p>Invasión linfovascular</p>	<p>Presencia de células de carcinoma en un espacio con revestimiento endotelial definido</p>	<p>Células tumorales en revestimiento endotelial descrito en el reporte de patología.</p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>Nominal</p>	<p>1.- presente 2.- ausente</p>
<p>Tipo histológico</p>	<p>Se refiere a la forma y tipo de células que se encuentran en el tumor.</p>	<p>Tipo de células descritos en el reporte histopatológico</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>1) Ductal 2) Lobulillar 3) Mucinoso 4) inflamatorio 5) Medular 6) Papilar 7) Tubular 8) Indiferenciado 9) Células escamosas 10) Adenoideo quístico 11) Secretor 12) Cribiforme 13) Enfermedad de Paget e infiltrante.</p>
<p>Grado histológico</p>	<p>Grado histológico de acuerdo al esquema de Scarff-Blom-Richardson (SBR) Puntaje dado por formación de túbulos, grado nuclear y número de mitosis.</p>	<p>Grado 1: 3-5 puntos Grado 2: 6-7 puntos Grado 3: 8-9 puntos</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>1) Grado 1 2) Grado 2 3) Grado 3</p>

Receptores de estrógeno	Grupo de receptores que son activados por el 17β-estradiol .	Consignado como receptor de estrógeno positivo o negativo, reportado en el estudio de inmunohistoquímica.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Positivo >1% 2)Negativo
Receptores de progesterona	Receptor esteroideo que se une específicamente a la progesterona .	Consignado como receptor de progesterona positivo o negativo, reportado en el estudio de inmunohistoquímica.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Positivo >1% 2)Negativo
HER-2 NEU	Proteína del receptor de tirosin quinasa transmembrana, implicado en las vías de crecimiento y diferenciación celular.	Se consignará como Her 2-neu positivo o Her-2 neu negativo, reportados en el estudio de inmunohistoquímica.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1)Presente 2)Ausente
Necrosis	Restos o detritus celulares.	Material amorfo con sombras celulares	Cualitativa	Nominal dicotómica	1) Presente 2) Ausente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon medias y desviación estándar. Para la comparación de los resultados previos y posteriores a la neoadyuvancia. Como son variables categóricas valoradas antes y después de quimioterapia se utilizó la prueba de McNemar considerando como significativo un valor $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico de pacientes con cáncer de mama y folios de patología.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en salud de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico, electrónico así como folios de patología y no se registraron datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requirió carta de consentimiento informado.
 - d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - e. Este protocolo guarda la confidencialidad de las personas.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

RESULTADOS

Se presentan los resultados obtenidos del estudio de una muestra de 38 pacientes que cumplieron con los criterios de selección; los resultados son presentados en dos grandes apartados: un apartado de presentación descriptiva y otro apartado de estadística inferencial con el cálculo de la prueba de McNemar.

Apartado descriptivo

La edad de las pacientes estudiadas tuvo una media de 55.3 ± 15.1 años, con un mínimo de 25 años y un máximo de 94 años.

Previo a la quimioterapia el 100% de pacientes (n=38) presentaron carcinoma invasor; mientras que posterior a la quimioterapia, el 92.1% de pacientes (n=35) presentaron carcinoma invasor.

Previo a la quimioterapia el 0% de pacientes (n=0) presentaron carcinoma in situ; mientras que posterior a la quimioterapia, el 0% de pacientes (n=0) presentaron carcinoma in situ.

Previo a la quimioterapia el 76.3% de pacientes (n=29) presentaron invasión linfovascular; mientras que posterior a la quimioterapia, el 84.2% de pacientes (n=32) presentaron invasión linfovascular.

Previo a la quimioterapia el tipo histológico más prevalente fue ductal invasor representando el 89.5% (n=34), seguido de lobular representado por el 5.3% (n=2), seguido de mucinoso y otros representando el 2.6% respectivamente (n=1); mientras que posterior a la quimioterapia el tipo histológico más prevalente fue ductal invasor representando el 86.8% (n=33), seguido de lobular y de mucinoso representados respectivamente por el 5.3% (n=2), y por último otros representando el 2.6% (n=1).

Previo a la quimioterapia el grado histológico más prevalente fue grado II representando el 55.3% (n=21), seguido de grado III representado por el 39.5% (n=15), y por último grado I representando el 5.3% (n=2); mientras que posterior a la quimioterapia el grado histológico más prevalente fue grado II representando el 47.4% (n=18), seguido de grado III representado por el 44.7% (n=17), y por último grado I representando el 7.9% (n=3).

Previo a la quimioterapia el 76.3% de pacientes (n=29) presentaron receptor de estrógeno positivo; mientras que posterior a la quimioterapia, el 78.9% de pacientes (n=30) presentaron receptor de estrógeno positivo.

Previo a la quimioterapia el 73.7% de pacientes (n=28) presentaron receptor de progesterona positivo; mientras que posterior a la quimioterapia, el 65.8% de pacientes (n=25) presentaron receptor de progesterona positivo.

Previo a la quimioterapia el 5.3% de pacientes (n=2) presentaron necrosis; mientras que posterior a la quimioterapia, el 5.3% de pacientes (n=2) presentaron necrosis.

Previo a la quimioterapia el 21.1% de pacientes (n=8) presentaron Her2 positivo; mientras que posterior a la quimioterapia, el 34.2% de pacientes (n=13) presentaron Her2 positivo.

Apartado estadístico

De las 38 pacientes, 35 de ellas (92.1%) que tenían carcinoma invasor previo a la quimioterapia continuaron con carcinoma invasor después de la quimioterapia; mientras que en 3 pacientes (7.8%) que tenían carcinoma invasor previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron carcinoma invasor. El valor p no pudo calcularse al ser el carcinoma invasor antes de la quimioterapia una constante.

En la totalidad de pacientes (100%) estuvo ausente el carcinoma in situ tanto previo como posterior a la quimioterapia. El valor p no pudo calcularse al ser la ausencia de carcinoma in situ antes de la quimioterapia una constante.

De las 38 pacientes, 25 de ellas (65.7%) que tenían invasión linfovascular previo a la quimioterapia continuaron con invasión linfovascular después de la quimioterapia; mientras que en 4 pacientes (10.5%) que tenían invasión linfovascular previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron invasión linfovascular. La quimioterapia no tuvo efecto en la invasión linfovascular (p=0.5).

De las 38 pacientes, 32 de ellas (84.2%) que tenían cáncer ductal invasor previo a la quimioterapia continuaron con cáncer ductal invasor después de la quimioterapia; mientras que en 2 pacientes (5.2%) que tenían cáncer ductal invasor previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron cáncer ductal invasor. La quimioterapia no tuvo efecto en el cáncer ductal invasor (p=1.0).

De las 38 pacientes, 1 de ellas (2.6%) que tenía cáncer lobular previo a la quimioterapia continuó con cáncer lobular después de la quimioterapia; mientras que en 1 paciente (2.6%) que tenía cáncer lobular previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentó cáncer lobular. La quimioterapia no tuvo efecto en el cáncer lobular (p=1.0).

De las 38 pacientes, 0 de ellas (0.0%) que tenían otros tipos de cáncer previo a la quimioterapia continuaron con otros tipos de cáncer después de la quimioterapia; mientras que en 1 paciente (2.6%) que tenía otros tipos de cáncer previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentó otros tipos de cáncer. La quimioterapia no tuvo efecto en otros tipos de cáncer (p=1.0).

De las 38 pacientes, 1 de ellas (2.6%) que tenía cáncer de grado I previo a la quimioterapia

continuó con cáncer de grado I después de la quimioterapia; mientras que en 1 paciente (2.6%) que tenía cáncer de grado I previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentó cáncer de grado I. La quimioterapia no tuvo efecto en el cáncer de grado I ($p=1.0$).

De las 38 pacientes, 13 de ellas (34.2%) que tenía cáncer de grado II previo a la quimioterapia continuó con cáncer de grado II después de la quimioterapia; mientras que en 8 pacientes (21.0%) que tenían cáncer de grado II previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron cáncer de grado II. La quimioterapia no tuvo efecto en el cáncer de grado II ($p=0.5$).

De las 38 pacientes, 11 de ellas (28.9%) que tenía cáncer de grado III previo a la quimioterapia continuó con cáncer de grado III después de la quimioterapia; mientras que en 4 pacientes (10.5%) que tenían cáncer de grado III previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron cáncer de grado III. La quimioterapia no tuvo efecto en el cáncer de grado III ($p=0.7$).

De las 38 pacientes, 29 de ellas (76.3%) que tenía receptor de estrógeno positivo previo a la quimioterapia continuó con receptor de estrógeno positivo después de la quimioterapia; mientras que en 0 pacientes (0.0%) que tenían receptor de estrógeno positivo previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron receptor de estrógeno positivo. Solo 1 paciente (2.6%) con receptor de estrógeno negativo antes de la quimioterapia fue positivo posterior a la quimioterapia. La quimioterapia no tuvo efecto en la expresión de receptor de estrógeno ($p=1.0$).

De las 38 pacientes, 23 de ellas (60.5%) que tenía receptor de progesterona positivo previo a la quimioterapia continuó con receptor de progesterona positivo después de la quimioterapia; mientras que en 5 pacientes (13.1%) que tenían receptor de progesterona positivo previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron receptor de progesterona positivo. Solo 2 pacientes (5.2%) con receptor de progesterona negativo antes de la quimioterapia fue positivo posterior a la quimioterapia. La quimioterapia no tuvo efecto en la expresión de receptor de progesterona ($p=0.4$).

De las 38 pacientes, 0 de ellas (0.0%) que tenía necrosis previo a la quimioterapia continuó con necrosis después de la quimioterapia; mientras que en 2 pacientes (5.2%) que tenían necrosis previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron necrosis. Solo 2 pacientes (5.2%) con ausencia de necrosis antes de la quimioterapia mostraron necrosis presente posterior a la quimioterapia. La quimioterapia no tuvo efecto en la necrosis ($p=1.0$).

De las 38 pacientes, 5 de ellas (13.1%) que presentaba Her2 previo a la quimioterapia

continuó con Her2 después de la quimioterapia; mientras que en 3 pacientes (7.8%) que presentaba Her2 previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron Her2. Solo 8 pacientes (21.0%) con expresión de Her2 negativo antes de la quimioterapia fue positivo posterior a la quimioterapia. La quimioterapia no tuvo efecto en la expresión de Her2 ($p=0.2$).

DISCUSIÓN

Posterior al análisis de datos de las pacientes estudiadas se encontró que de las 38 pacientes, 29 de ellas (76.3%) que tenía receptor de estrógeno positivo previo a la quimioterapia continuó con receptor de estrógeno positivo después de la quimioterapia; mientras que en 0 pacientes (0.0%) que tenían receptor de estrógeno positivo previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron receptor de estrógeno positivo. Solo 1 paciente (2.6%) con receptor de estrógeno negativo antes de la quimioterapia fue positivo posterior a la quimioterapia. La quimioterapia no tuvo efecto en la expresión de receptor de estrógeno ($p=1.0$). Así mismo, de las 38 pacientes, 23 de ellas (60.5%) que tenía receptor de progesterona positivo previo a la quimioterapia continuó con receptor de progesterona positivo después de la quimioterapia; mientras que en 5 pacientes (13.1%) que tenían receptor de progesterona positivo previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron receptor de progesterona positivo. Solo 2 pacientes (5.2%) con receptor de progesterona negativo antes de la quimioterapia fue positivo posterior a la quimioterapia. La quimioterapia no tuvo efecto en la expresión de receptor de progesterona ($p=0.4$). Por último, de las 38 pacientes, 5 de ellas (13.1%) que presentaba Her2 previo a la quimioterapia continuó con Her2 después de la quimioterapia; mientras que en 3 pacientes (7.8%) que presentaba Her2 previo a la quimioterapia al finalizar esta no presentaron Her2. Solo 8 pacientes (21.0%) con expresión de Her2 negativo antes de la quimioterapia fue positivo posterior a la quimioterapia. La quimioterapia no tuvo efecto en la expresión de Her2 ($p=0.2$).

Existen reportes variados en cuanto a la significancia de los cambios inducidos por la quimioterapia neoadyuvante; mientras existen series que informan cambios no significativos, existen otras series que reportan cambios altamente significativos. de la Cruz et al. estudió una población de 52 mujeres con cáncer de mama, hallando que en dos casos, el estado del receptor hormonal pasó de positivo a negativo. En un caso, el estado del receptor hormonal cambió de negativo a positivo. En un caso, el estado de HER2 cambió de positivo a negativo, sin reportar la significancia estadística de los hallazgos.²⁰

Las revisiones sistemáticas realizadas por Shuai et al. revelaron que el cambio de estado de receptor hormonal y HER2 ocurrió en 51% y 43% de los pacientes que recibieron quimioterapia y terapia con trastuzumab, respectivamente. Xian y col. informaron que la tasa media de alteración de los marcadores moleculares antes y después de quimioterapia neoadyuvante fue del 13% para receptor de estrógeno, 21% para receptor de progesterona y 12% para HER2. Un estudio observacional prospectivo descubrió que el 18.4% del estado

del receptor hormonal cambió después de la quimioterapia neoadyuvante, y el cambio fue principalmente de receptor hormonal positivo a receptor hormonal negativo (13.0%), lo mismo que un estudio que informó cambios en el estado de del receptor hormonal en pacientes del 8% al 33% después de quimioterapia neoadyuvante.²¹

En otro estudio, Lim et al. reportaron que los tumores HR + / HER2- tendieron a perder su expresión de receptor hormonal (10.3%) para convertirse en triple negativo, y los tumores triple negativo, por el contrario, con frecuencia ganaron expresión de receptor hormonal para convertirse en receptor hormonal + / HER2- (34.6%). Además, los tumores receptor hormonal + / HER2 + mostraron una mayor tendencia a perder su positividad HER2 (21.4%) que su positividad de receptor hormonal (10.7%). Los tumores receptor hormonal - / HER2 + ganaron positividad para receptor hormonal para formar tumores receptor hormonal + / HER2 + (38.5%) con más frecuencia de lo que perdieron la sobreexpresión de HER2 para convertirse en tumores triple negativo. En total, 52 tumores (17.9%) se sometieron a conversiones de estado del receptor hormonal y 17 tumores (5.9%) mostraron cambios en el estado de HER2. En cuanto al estado del receptor hormonal, el cambio de receptor hormonal - a receptor hormonal + fue significativamente más frecuente que el cambio de receptor hormonal + a receptor hormonal - (37.2% vs 10.8%; $p < 0.001$). Si bien ningún tumor del fenotipo HER2- cambió a HER2 + después de quimioterapia neoadyuvante, el 20.7% de los tumores HER2 + se convirtieron en tumores HER2-.²²

Yoshida et al encontró que 44 (7.5%) de las 588 pacientes tenían discordancia HER2 después de quimioterapia neoadyuvante. Treinta y tres (33%) de las 99 pacientes categorizadas como positivas para HER2 antes de la quimioterapia neoadyuvante fueron negativas para HER2 después de quimioterapia neoadyuvante. Los tumores HER2 positivos con receptores de estrógeno o progesterona positivos antes de la quimioterapia neoadyuvante cambiaron con más frecuencia a tumores HER2 negativos que aquellos con tumores receptores de estrógeno / progesterona negativos ($P < 0.01$). Por el contrario, 11 pacientes que resultaron negativos para HER2 (2.2%) se volvieron positivos para HER2 después de la quimioterapia neoadyuvante.²³

Gahlaut et al. encontró una tasa de conversión del 12% en el estado del receptor de estrógeno (el 6.7% cambió de receptor de estrógeno negativo a positivo) en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Para el receptor de progesterona, las tasas de conversión fueron 14.5%. La tasa de conversión para HER2 fue del 7.1%.²⁴

Estas diferencias entre los estudios se pueden explicar al hecho que actualmente, existen teorías contradictorias sobre el impacto de la quimioterapia neoadyuvante en el estado del

receptor hormonal y HER2 en el cáncer de mama. Algunos grupos sugieren que la enfermedad residual después de la quimioterapia neoadyuvante contiene la población de células cancerosas intrínsecamente resistentes a la quimioterapia y, por lo tanto, el estado de receptor hormonal y HER2 después de la quimioterapia neoadyuvante refleja el componente micrometastásico de la enfermedad que es en última instancia responsable de las metástasis a distancia. La heterogeneidad fenotípica intratumoral se considera una característica definitoria de los tumores humanos, y otros grupos sugieren que las pequeñas muestras de tejido, típicamente obtenidas por biopsia, pueden no ser representativas de todo el tumor y que el cambio de subtipo se debe a un error de muestreo. Otra teoría es que, dada la heterogeneidad tumoral, algunas poblaciones de células tumorales mueren y otras se repueblan durante la quimioterapia neoadyuvante, lo que resulta en cambios en el nivel de expresión de proteínas y cambios en las características clonales tumorales.²⁰

CONCLUSIONES

Las evaluaciones previas y posteriores a la quimioterapia neoadyuvante no mostraron significancia estadística, por lo que se comprueba la hipótesis de estudio: “Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no tienen cambios histopatológicos ni en el inmunofenotipo anterior y posterior a la quimioterapia neoadyuvante”.

Se sugiere la realización de estudios posteriores que incluyan a muestras más grandes con el fin de evitar sesgos en la interpretación de los resultados, que además aborden la determinación de factores asociados que sean capaces de predecir a las pacientes que desarrollen cambios histopatológicos y del inmunofenotipo, con el fin de determinar un perfil de paciente que tenga mayor probabilidad de conversión posterior a la quimioterapia neoadyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

1. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama. Comunicado de prensa 2020;462(20):1-6.
2. Barragán J, Becerra G, González N, Ratchelous R, Mijares A, Patlán R. Tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención. Catálogo maestro de guías de práctica clínica. 2017; 232(09):5-7.
3. Bonilla S, Matute T, Severiche C. Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011. Revista CES Médica. 2015;289(1):35-46.
4. Portelles C, Rodríguez A, Fernández S, Sanz P, Oller P. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama, localmente avanzado. Correo Científico Médico. 2013;7(4):5.
5. Lozano R, Rodríguez M, Jaramillo F, Leyda E. Cáncer de mama y su respuesta al tratamiento neoadyuvante según subtipo molecular. Health medicine sci. 2020; 6(1):21-27.
6. Bautista H, Rubio N, Pérez V, González A, Portillo R. Resultados en el tratamiento de Cáncer de Mama localmente avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México. GAMO. 2012;11(1):1-3.
7. Huicochea C, González B, Tovar C, Olarte C, Vázquez L. Cáncer de mama - Artículo de revisión. Anales de Radiología México. 2009;1:117-126.
8. González P, Coló C, Ponce V, Fabiano P, Qualina C, Loza M. Quimioterapia neoadyuvante: indicaciones y resultados, experiencia de 15 años en el Instituto Alexander Fleming. Sesiones científicas: Revista Argentina de Mastología. 2019;38(138):14-34.
9. Román G, Covadonga M, Hardisson H, Santiago G, Sánchez M. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. Revista de Senología y Patología Mamaria. 2016;29(3):120-124.
10. Tresserra F, Martíneza M, González C, Rodríguez I, Viteri S, Baulies S. Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de gradación histológica. Revista de Senología y Patología Mamaria. 2013;26(3):77-84.
11. Sunati S, Susan C. Pathology of Breast Carcinomas After Neoadjuvant Chemotherapy, an Overview with recommendations on specimen processing and reporting. Archives Pathology Lab Med. 2009;133:633-642.
12. Baulies C, Cusidó G, Nadwa K, Tresserra C, González C, Rodríguez G. Quimioterapia

- neoadyuvante en cáncer de mama precoz. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2013;26(1):11-17.
13. Libo Y, Xiaorong Z, Tianjie P, Yan Q, Feng Y, Hong B. Importancia clínica y valor pronóstico de la conversión de receptores en cáncer de mama con receptores hormonales positivos después de la quimioterapia neoadyuvante. *Revista mundial de oncología quirúrgica*. 2018;16(51):8-10.
 14. Yang Z, Li N, Li X, Lei L, Wang X. El impacto pronóstico del receptor hormonal y la discordancia de la expresión de HER-2 en pacientes con cáncer de mama metastásico. *Onco Targets y terapia*. 2020;13:853-863.
 15. Peng, Jian H, Zhang, Xiang, Song, Jun L. La quimioterapia neoadyuvante reduce las tasas de expresión de ER, PR, HER2, Ki67 y P53 del carcinoma ductal invasivo. *Medicine*. 2019;2(98):13554-13560.
 16. Acevedo F, Camus M, Vial C, Panay S, Abarca M, Domínguez F. Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia preoperatoria, experiencia de un centro. *Artículos de investigación, revista médica de Chile*. 2015;143(1):724-732.
 17. Velasco C, Martínez P, Cerda S, Estival A, Fernández B, Lianes B. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado, servicio de oncología médica, hospital de Mataró. *Revista de Senología Patología Mamaria*. 2012;25(1):14-21.
 18. Burguete V, Mainero R, Vargas S, Burgos P, Bernechea, Miranda A. Respuesta clínica y patológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama etapa clínica III en el Hospital de Gineco-obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala". *Gamo*. 2008;(2):52-55.
 19. Isabel A, Georgia A, Marissa Q, Marcia P, Erika R. Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status, Her2/Neu and gross pathologic findings. *Annals of diagnostic Pathology*. 2009;13(3):151-7.
 20. De la Cruz LM, Harhay MO, Zhang P, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How? *Ann Surg Oncol* 2018; 25(12):3535-3540.
 21. Shuai Y, Ma L. Prognostic value of pathologic complete response and the alteration of breast cancer immunohistochemical biomarkers after neoadjuvant chemotherapy. *Pathology - Research and Practice* 2019; 215:29-33.
 22. Lim SK, Lee MH, Park IH, et al. Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast

Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome. *Cancer Res Treat* 2016; 48(1):133-141.

23. Yoshida A, Hayashi N, Suzuki K, et al. Change in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy and the prognostic impact in patients with primary breast cancer. *J Surg Oncol* 2017;1-8.
24. Gahlaut R, Bennett A, Fatayer H, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype, ER/PR and HER2 expression e Implications for the practising oncologist. *European Journal of Cancer* 2016;60:40-48.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3606**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM, 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 010 024**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Lunes, 12 de abril de 2021**

Dr. Miguel Angel López Valle

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Hallazgos patológicos en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado previo y posterior a quimioterapia neoadyuvante**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3606-018

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Oscar Moreno Alvarez

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No.4
 “LUIS CASTELAZO AYALA”



Declaración de Autenticidad y No Plagio

Por el presente documento, yo Nancy Cárdenas Pérez alumna de posgrado de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”, del IMSS.

Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado “hallazgos patológicos en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado previo y posterior a quimioterapia neoadyuvante.” Y declaro que:

- 1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni he utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “strictu sensu”, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
- 2) Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.
- 3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

Nancy Cárdenas Pérez

NOMBRE COMPLETO DEL RESIDENTE

Ciudad de México, a 01 de diciembre de 2021