



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**División de Estudios de Posgrado**

**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**Centro Médico Nacional Siglo XXI**  
**UMAE Hospital de Oncología**



**Linfocitos infiltrantes del estroma tumoral como factor predictivo de respuesta a tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, tratadas con quimioterapia y trastuzumab neoadyuvante en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS**

**Presenta:**

Raquel Onofre Aquino

Médico Residente de Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología

**Tutor:**

**Asesor Clínico:**

Rocío Crystal Grajales Álvarez

Área de adscripción: Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología

**Asesor Clínico:**

Raquel Valencia Cedillo

Área de adscripción: Departamento de Anatomía Patológica Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología

**Agosto 2023.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **Contenido**

<b>IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES</b> .....	<b>9</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>10</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>12</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>13</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>18</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	<b>19</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>20</b>
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b> .....	<b>23</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	<b>25</b>
<b>Resultados:</b> .....	<b>27</b>
<b>Discusión:</b> .....	<b>34</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>36</b>
<b>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b> .....	<b>36</b>
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> .....	<b>37</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>38</b>
<b>Anexo 3. Carta de confidencialidad</b> .....	<b>44</b>
<b>Ilustración 1 Respuesta obtenida</b> .....	<b>28</b>
<b>Ilustración 2 Curva de ROC</b> .....	<b>29</b>
<b>Ilustración 3 Sobrevida libre de enfermedad</b> .....	<b>30</b>
<b>Ilustración 4 Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo con TILS</b> .....	<b>31</b>
<b>Ilustración 5 Sobrevida global</b> .....	<b>31</b>
<b>Ilustración 6 Sobrevida global de acuerdo a TILS</b> .....	<b>32</b>
<b>Ilustración 7 Tasa de respuesta receptores hormonales negativos</b> .....	<b>32</b>
<b>Ilustración 8 Respuesta en receptores hormonales positivos</b> .....	<b>33</b>
<b>Tabla 1 características demográficas</b> .....	<b>28</b>
<b>Tabla 2 Porcentaje de expresión de TILS y tipo de respuesta</b> .....	<b>29</b>
<b>Tabla 4 Cuadro comparativo entre receptores hormonales positivos y negativos</b> .....	<b>33</b>

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

### **Alumna**

Nombre: Raquel Onofre Aquino

Área de adscripción: Médico Residente de Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología

Domicilio: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc, CP 06720

Teléfono: 9511240326

Correo electrónico: [raquelonofre95@gmail.com](mailto:raquelonofre95@gmail.com)

### **Tutor**

Nombre: Rocío Crystal Grajales Álvarez

Área de adscripción: Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología

Domicilio: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc, CP 06720

Teléfono: 5539331299

Correo electrónico: [dra.grajales.onco@gmail.com](mailto:dra.grajales.onco@gmail.com)

### **Asesor Clínico**

Nombre: Dra. Raquel Valencia Cedillo

Área de adscripción: Departamento de Anatomía Patológica Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología

Domicilio: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc, CP 06720

Teléfono: 5555742322

Correo electrónico: [leuqar.8@gmail.com](mailto:leuqar.8@gmail.com)

### **Unidades y departamentos donde se realizará el proyecto**

Unidad: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología

Departamento: Anatomía Patológica y Oncología Médica

Dirección: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, Del. Cuauhtémoc, CP 06720, Ciudad de México

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial, con incidencia creciente. Se trata de una entidad heterogénea con diferencias moleculares y pronósticas de acuerdo con cada subtipo: luminal A, luminal B, HER2 y basal; que aunado a las características clínico-patológicas dirigen el tratamiento de la enfermedad.

El oncogén *HER2/neu* es un gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, codifica para la proteína HER2, implicada en la proliferación y supervivencia celular y se encuentra sobre expresado en 20 – 25% de los cánceres de mama; confiere un comportamiento de mayor agresividad y se asocia con un pronóstico sombrío, que se ha modificado gracias a las terapias dirigidas anti-HER2, como el trastuzumab.

Se sabe que la presencia de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), particularmente de linfocitos T citotóxicos CD8+, se ha asociado a un mejor pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2+ y triple negativo.

El impacto del valor predictivo y pronóstico de la presencia de TILs en el microambiente tumoral del cáncer de mama, ha sido demostrado particularmente en los subtipos HER2+ y triple negativo, ya que los tumores que expresan mayor porcentaje de TILs presentan mayores tasas de respuesta a la neoadyuvancia y mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE). Hay ensayos que han demostrado el impacto de los TILs para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama HER2+, sin embargo estos estudios se han realizado principalmente en población Europea, Alemana y Asiática.

**Objetivo:** Determinar el papel pronóstico y predictivo de los TILs en cáncer de mama HER2+, en pacientes tratadas con quimioterapia y trastuzumab neoadyuvante en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

**Material y métodos:** Cohorte retrospectiva, analítica, longitudinal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2+, corroborado histológicamente, que hayan recibido terapia neoadyuvante con quimioterapia más trastuzumab, tratadas en la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, en el periodo comprendido de enero del 2018 a enero 2021. Se determinó el porcentaje de expresión de TILs como factor pronóstico y predictivo de respuesta. El cálculo de SLE se realizó por curvas de Kaplan y Meier y el impacto de las TILs en SLE mediante el análisis de log-rank y ANOVA. Para el análisis pronóstico del modelo completo se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

**Factibilidad:** El Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, cuenta con los recursos básicos y metodológicos para el desarrollo del presente proyecto.

**Palabras Clave:** Cáncer de mama, HER2, respuesta patológica, linfocitos infiltrantes del estroma tumoral, pronóstico, predictivo.

### **Resultados:**

Se observó respuesta completa en 35% de los casos que fueron las pacientes que tuvieron mayor expresión de TILs (36%), en aquellas cuyos TILs se encontraban en el 20%, se obtuvo enfermedad estable. Con la curva de ROC se realizó el análisis para observar la utilidad de la prueba con área bajo la curva de 0.651, y un punto de corte para los TILs de 25%.

La respuesta patológica completa en relación con la expresión de HER2 + y receptores hormonales encontramos que fue de 47% para los receptores negativos, y del 28 % para los receptores hormonales positivos, lo cual es similar a lo reportado en la literatura.

Como objetivos secundarios evaluamos la SLE medida en los 3 años que contempló el estudio y encontramos que fue de 41 meses, adicionalmente se vio en cuanto a la presencia de TILs, que las pacientes que tenían expresión mayor al 25% tuvieron SLE de 50 meses y las que tuvieron menos de 25% de TILs tuvieron SLE 42 meses.

La SG fue de 61 meses en la población general. Al tener un seguimiento a la fecha de tres años y un solo evento de muerte, el resultado fue no significativo. Y aun no alcanza la media de sobrevida global.

### **CONCLUSIÓN:**

En este ensayo la expresión de TILs no fue un factor predictivo ni pronóstico para la respuesta patológica completa, aunque se observó mayor sobrevida libre de enfermedad y tasas de respuesta en los pacientes con mayor expresión de estos.

## ABREVIATURAS

<b>AKT</b>	Protein cinasa B
<b>ATM</b>	Ataxia-telangiectasia mutado
<b>Bcl2</b>	B-cell linfoma 2
<b>BRCA1</b>	Breast cancer type 1
<b>BRCA2</b>	Breast cancer type 2
<b>CHEK2</b>	Checkpoint cinasa 2
<b>EGFR</b>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
<b>FEVI</b>	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
<b>FISH</b>	Hibridización <i>in situ</i> por inmunofluorescencia
<b>HER2</b>	Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2
<b>IFN</b>	Interferón
<b>IHQ</b>	Inmunohistoquímica
<b>IL</b>	Interleucina
<b>MAPK</b>	Protein cinasas activadas por mitógeno
<b>MHC</b>	Complejo mayor de histocompatibilidad
<b>NK</b>	Natural killer
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PALB2</b>	Partner and localizer of BRCA2
<b>pCR</b>	Respuesta patológica completa
<b>PI3K</b>	Fosfoinositol 3 cinasa
<b>PTEN</b>	Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa
<b>RE</b>	Receptor de estrógeno
<b>RP</b>	Receptor de progesterona
<b>RR</b>	Hazard ratio / tasa de riesgo
<b>ROS</b>	Especie reactiva de oxígeno
<b>TILs</b>	Linfocitos infiltrantes de tumor
<b>SLE</b>	Supervivencia libre de enfermedad
<b>SG</b>	Supervivencia global
<b>STAT-3</b>	Transductor de señal y activador de la transcripción 3
<b>sTILS</b>	Linfocitos infiltrantes del estroma tumoral
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>CTL</b>	Linfocito T citotóxico
<b>TRAIL</b>	TNF-Related apoptosis-inducing ligand

# MARCO TEÓRICO

## Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial, con 2.26 millones de casos nuevos en 2020; reportándose en México 29,929 casos nuevos y 7,931 muertes.<sup>1</sup> Globalmente, ha presentado una incidencia creciente en la última década, particularmente en mujeres >65 años.<sup>2,3</sup> Es una enfermedad heterogénea con diferencias moleculares y clínicas en cada subtipo, con impacto pronóstico, lo que actualmente ha permitido dirigir tratamientos específicos que, aunados a un mejor manejo multimodal, han demostrado mejoría en la supervivencia incluso, en enfermedad metastásica.<sup>4</sup>

La predisposición genética hereditaria del cáncer de mama es menor al 10%. El antecedente de un familiar en primera línea con cáncer de mama incrementa el riesgo hasta 4 veces. Las mutaciones más asociadas son las germinales en los genes BRCA1 y BRCA2, responsables de mecanismos de reparación celular.<sup>5</sup> Otros genes asociados relevantes son: PTEN, P53, PALB2, CHEK2 y ATM.<sup>6</sup>

El cáncer de mama ocurre en su mayoría de forma esporádica. La edad, el antecedente de lesiones ductales o lobulillares con atipia, la exposición de la mama a estrógenos endógenos, menarca temprana y menopausia tardía; así como el incremento creciente de la edad al primer embarazo, incrementan el riesgo del desarrollo de cáncer mamario, con riesgo relativo de 1.4 a 3.0.<sup>7</sup>

A su vez, alrededor del 20% de los casos presenta una fuerte interacción con el estilo de vida y condiciones ambientales causantes de modificaciones epigenéticas secundarias a obesidad, actividad física, uso de hormonas exógenas, factores ambientales y dietéticos (RR 1.1 – 2.2).<sup>8</sup>

En el año 2000, Perou y cols. publicó la clasificación molecular del cáncer de mama, que distingue cuatro subtipos intrínsecos: luminal A, luminal B, HER2 y basal (**Tabla 1**). Estos subtipos hoy dirigen el tratamiento en conjunto con las características clínicas y patológicas de la enfermedad.<sup>9</sup>

Tabla 1. Subtipos intrínsecos del cáncer de mama	
Subtipo intrínseco	Características moleculares
Luminal A	RE+ HER2- Ki67 <20%
Luminal B	RE+ HER2- Ki67 ≥20%
	RE+ HER2+ cualquier Ki67
Basal like	RH- HER2-
HER2*	RH- HER2+
*Determinación de HER2 por inmunohistoquímica o FISH.	

## **Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano 2 (HER2)**

El oncogén HER2/*neu* es un gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, localizado en el brazo largo del cromosoma 17 que codifica para la proteína HER2, implicada en la proliferación y supervivencia celular, a través de vías de señalización promotoras de la carcinogénesis.<sup>10</sup>

HER2 forma parte de una familia de glicoproteínas compuesta por 4 miembros: HER1 (EGFR), HER2, HER3 y HER4. Estas proteínas cuentan con un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular, este último, ejerce su acción a través de la tirosina quinasa. Su función consiste en regular la proliferación y diferenciación celular; por tanto, su desregulación está asociada a procesos neoplásicos diversos. La activación de estos receptores es mediante su dimerización, lo que promueve la acción de múltiples cascadas de señalización, principalmente a través de las vías Raf/Ras/MAPK, fosfolipasa C y PI3K/Akt, estimulando la angiogénesis, supervivencia, migración, invasión y metástasis.<sup>11</sup>

La sobreexpresión de HER2 se observa en un 20 – 25% de los cánceres de mama, confiere un comportamiento de mayor agresividad y se asocia con un pronóstico sombrío.

Con el advenimiento de terapias anti-HER2, la historia natural de esta enfermedad se ha modificado en estadios tempranos, localmente avanzados y metastásicos de forma significativa.<sup>12,13,14</sup> En pacientes mexicanas HER2+, la supervivencia global (SG) a 5 años se estima en un 82%, en comparación con 86% en HER2- y 69% en triple negativas.<sup>15</sup>

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al dominio extracelular de HER2, inhibiendo su dimerización y por tanto, la activación de vías de señalización intracelular y es por tanto, piedra angular en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo. Además, el trastuzumab tiene la capacidad de inducir respuestas inmunes antitumorales<sup>16</sup> mediante el incremento de la citotoxicidad mediada por anticuerpos. La presencia de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), particularmente de linfocitos T citotóxicos CD8+, se ha asociado a un mejor pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2+ y triple negativo.<sup>17,18</sup>

El principal evento adverso asociado al uso de trastuzumab es la cardiotoxicidad, con disminución por lo general asintomática y reversible de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) descrita en el 3.2% de pacientes, incrementando hasta un 18 – 34% al asociarse a manejo concomitante con antraciclinas y causando insuficiencia cardiaca congestiva hasta en un 2 – 4% de los casos.<sup>19</sup>

## **Inmunoedición en cáncer de mama**

Un sistema inmune intacto es capaz de prevenir y controlar a las células tumorales a través de un proceso denominado inmunoedición del cáncer,<sup>20</sup> que consta de 3 fases: eliminación, equilibrio y escape. El escape tumoral del control inmune constituye uno de los sellos distintivos del cáncer.<sup>21</sup>

En la fase de eliminación, el sistema inmune innato y adaptativo detecta y destruye las células tumorales antes de que sean clínicamente evidentes, a través de antígenos de superficie tumorales que son reconocidos por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC I) de las células efectoras CD8+ y linfocitos *natural killers* (NK).

Los linfocitos TCD8 son células que juegan un papel importante en la respuesta inmune antitumoral, primero una célula presentadora de antígenos, presenta un antígeno en su superficie lo cual activa a los linfocitos T citotóxicos, que responden primero a través de la expansión clonal, posteriormente a través de la lisis de la célula diana objetivo. Los CTL actúan a través de la unión de Fas/Fas ligando en la superficie de la célula diana, lo que lo lleva a la apoptosis.<sup>22</sup>

Las células efectoras liberan IFN-  $\gamma$  , inhibiendo la proliferación y la angiogénesis tumoral; además, inducen la apoptosis mediante la secreción de granzimas y perforinas, e interactuando con otros receptores tumorales como Fas y TRAIL. Otras células del sistema inmune, como macrófagos y granulocitos, contribuyen al ataque a las células tumorales liberando TNF-  $\alpha$  , IL-2, IL-12 y ROS.<sup>23</sup>

Durante la fase de equilibrio se observa un balance relativo entre las células inmunosupresoras y aquellas capaces de generar efectos antitumorales. Por tanto, el microambiente tumoral mantiene a las células en un estado de inactividad o *dormancy*, que puede durar incluso años. Se desconoce el factor específico que modifica la fase de equilibrio hacia escape inmune, pero ya que la edición tumoral ocurre en esta fase, es probable que la célula tumoral evolucione perdiendo antígenos de superficie o la capacidad de presentarlos.<sup>24</sup>

Finalmente, los mecanismos de escape tumoral incluyen el reconocimiento inmune reducido, por pérdida de MHC I, detrimento de antígenos inmunógenos y de moléculas coestimuladoras, incremento de la capacidad de supervivencia o expresión de factores antiapoptóticos, como STAT-3 o Bcl2 o bien, el desarrollo de un microambiente

inmunosupresor. La falla del sistema inmune para restringir el crecimiento tumoral permite la proliferación de estas y, en consecuencia, la enfermedad clínicamente evidente.<sup>20</sup>

### **Relevancia predictiva y pronóstica de los TILs**

El impacto del valor predictivo y pronóstico de la presencia de TILs en el microambiente tumoral del cáncer de mama, se ha puesto de manifiesto en la última década, particularmente en los subtipos HER2+ y triple negativo.

Se entiende como factor pronóstico toda aquella característica, de la paciente o del tumor que se relaciona con la SG o con cualquier otro resultado intermedio (tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión). Y como factor predictivo aquellas características del paciente o del tumor o del propio tratamiento que se relaciona con las probabilidades de respuesta al mismo.<sup>8</sup>

La respuesta patológica completa (pCR) (se define como pCR la ausencia de tumor invasor y ganglios en la pieza quirúrgica posterior a quimioterapia, es decir ypT0 ypN0 o ypT0/is, ypN0) es un subrogado del beneficio clínico, esto se demostró en el metaanálisis de Cortázar en 2014, en el cual la relación entre la pCR y los resultados a largo plazo fueron más evidentes en pacientes con cáncer de mama triple negativo (SLE: HR 0.24, 95% CI 0.18–0.33; OS: 0.16, 0.11–0.25) y HER2 positivo con receptores negativos que recibieron trastuzumab (SLE: 0.15, 0.09–0.27; OS: 0.08, 0.03, 0.22).<sup>25</sup>

### ***Ensayos en neoadyuvancia***

Diversos trabajos han demostrado que la expresión de TILs está asociada a mayor respuesta a la terapia neoadyuvante. En 2015, un análisis secundario del ensayo prospectivo fase III, NeoALTTO, que comparó el uso de quimioterapia (QT) + trastuzumab (T) vs QT + lapatinib (L) vs QT + T + L, los TILs se asociaron con un incremento en tasa de pCR. Se analizaron 387/455 muestras; la mediana de TILs fue de 12.5%, observando que los tumores con expresión de TILs >5% obtuvieron mayores tasas de pCR (OR 2.60 [95% CI, 1.26 – 5.39]; P = 0.01) en comparación con TILs 0 – 5%. Además, se objetivó que por cada 1% de aumento de TILs, existió una reducción del riesgo de recurrencia en un 3% (HR 0.97 [95% CI, 0.95 – 0.99]; P = 0.002). Por tanto, a mayor cantidad de TILs, mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE).<sup>26</sup>

En el subestudio del ensayo TRYPHAENA, que comparó el uso de trastuzumab con o sin pertuzumab + QT en neoadyuvancia, la mediana de TILs fue de 14.1%. El incremento de TILs no se asoció a mayores tasas de pCR, pero sí demostró un papel pronóstico, ya que

por cada incremento de 10% de TILs, se observó una reducción del riesgo de recurrencia de un 25% (OR 0.75 [95% CI, 0.56 – 1.00]; P = 0.05).<sup>27</sup>

Continuando con el valor de TILs en neoadyuvancia, en un ensayo con 143 muestras de pacientes HER2+, los TILs fueron una variable independiente predictiva de pCR, distinguiendo un umbral de  $\geq 20\%$  vs  $< 20\%$  para significancia estadística (OR 0.25 [95% CI, 0.12 – 0.52]; P < 0.001). Así mismo, los TILs fueron relacionados con mejor pronóstico en SLE y SG. SLE: HR 3.87 [95% CI 1.65 – 9.12]; P = 0.002; SG: HR 4.74 [95% CI 1.02 – 22.01]; P = 0.047.<sup>28</sup>

Finalmente, Denkert y cols. realizaron un análisis conjunto de 8 ensayos alemanes, incluyendo 3771 pacientes de cualquier subtipo intrínseco. Estratificaron los tumores por niveles de TILs en 3 grupos: bajo (0 – 10%), intermedio (11 – 59%) y alto ( $\geq 60\%$ ). En el subtipo luminal (n = 759), se alcanzaron pCR de 6% en nivel de TILs bajo, 11% en intermedio y 28% en alto; en contraste con el subtipo HER2+ (n = 605), en que las pCR fueron de 32%, 39% y 48%, respectivamente. A su vez, la SLE en el subtipo HER2+ fue incrementada por cada 10% de aumento en TILs (HR 0.94 [95% CI, 0.89 – 0.99]; P = 0.017), no así en tumores luminales.<sup>29</sup>

### ***Ensayos en adyuvancia***

En el contexto adyuvante, el análisis secundario del ensayo N9831, que aleatorizó a pacientes con cáncer de mama HER2+ a recibir QT vs QT + trastuzumab (n = 3505, muestras para análisis de TILs: 945), demostró una SLE a 10 años de 90.0% vs 64.5% para pacientes con TILs altos vs bajos que recibieron sólo quimioterapia, tomando como valor de corte 60% (HR 0.23 [95% CI, 0.07 – 0.73]; P = 0.01), pero no así en pacientes que recibieron QT + trastuzumab, con SLE 10 años de 80.0% vs 80.1% (HR 1.26 [95% CI, 0.50 – 3.17]; P = 0.63). De modo que los niveles de TILs elevados se asociaron con una ausencia de beneficio de QT + trastuzumab.<sup>30</sup>

Loi y cols. también demostraron en muestras de la población del ensayo FinHER (n = 1010, muestras para análisis de TILs HER2+: 209) que el incremento de cada 10% de TILs se asoció a una disminución del 13% de riesgo de recurrencia (HR 0.77 [95% CI, 0.61 – 0.98]; P = 0.02), además de encontrar un 18% de reducción de riesgo de recurrencia por incremento de TILs en pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab, corroborando el papel predictivo y pronóstico de TILs en población HER2+.<sup>31</sup>

En cuanto al valor pronóstico de los TILs en SG en pacientes con cáncer de mama HER2+, un ensayo que conjunta la población de 4 estudios prospectivos con más de 12,400

pacientes evaluó la presencia de TILs CD8+ en HER2+ y receptores estrogénicos (RE) positivos y negativos. Los CD8+ en RE-HER2+ se asociaron a una reducción en el riesgo de muerte del 28%. En el subgrupo RE+HER2+, este beneficio fue del 27%.<sup>32</sup>

En un metaanálisis de 13 estudios realizado por Yan Mao en 2014 de 3251 pacientes, en el cual se analizaron los valores predictivos de los TILs, el análisis sugiere que a un nivel más elevado de TILs en la biopsia previa a la neoadyuvancia aumenta aproximadamente 4 veces la tasa de respuesta patológica completa. Con una tasa más baja de respuesta patológica en pacientes HR + y HER2 -, mientras que una tasa notablemente más alta en pacientes con cáncer de mama HER2 +(OR = 5,05, IC del 95 %: 2,86–8,92), o triple negativo (OR = 2,49, IC del 95 %: 1,61–3,83).<sup>33</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El papel pronóstico y predictivo de los TILs en cáncer de mama HER2+ se ha objetivado en diversos ensayos, con foco en la SLE y la tasa de respuesta. La mayoría de estos estudios son enfocados en población asiática y europea. Actualmente no hay estudios de nuestra población a este respecto.

Los puntos de corte que se han utilizado para definir TILs altos vs bajos, son heterogéneos; esto permitiría conocer la magnitud del riesgo de recurrencia de las pacientes para dirigir un tratamiento óptimo y poder tener de manera justificada su uso estandarizado.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el impacto predictivo de los TILs en las pacientes con cáncer de mama HER2+, tratadas con quimioterapia y trastuzumab neoadyuvante en la UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

## **JUSTIFICACIÓN**

Las pacientes con cáncer de mama HER2+ tienen un pronóstico adverso; sin embargo, con el empleo de terapias anti-HER2 como trastuzumab, pueden alcanzar altas tasas de SG. Los ensayos en adyuvancia en etapas tempranas van dirigidos no sólo a incrementar la SG y SLE, sino a ofrecer tratamientos menos agresivos y con menor riesgo de secuelas a largo plazo. Demostrar que la alta expresión de TILs incrementa las tasas de pCR y a su vez, esto se traduce en mayor SG de las pacientes con cáncer de mama HER2+, podría a futuro ofrecer des-escalamientos de tratamiento adyuvante (omisión de antraciclinas, menor tiempo de trastuzumab) para reducir efectos adversos tardíos y costos de tratamiento; a su

vez, permitiría estratificar de una forma más precisa a las pacientes de alto riesgo que deben ser tratadas con mayor agresividad, dado el gran número de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y la tendencia al incremento en su incidencia actual.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

En una cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer de mama HER2+ atendidas en la Seguridad Social mexicana, el mayor porcentaje de expresión de TILs determinados en el tumor primario es un factor predictivo de mejor respuesta a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar la relación entre los niveles de TILs y la tasa de respuesta patológica de las pacientes con cáncer de mama HER2+, tratadas con quimioterapia y trastuzumab neoadyuvante en la UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

### **Objetivos específicos**

- I. Determinar la tasa de respuesta patológica de las pacientes con cáncer de mama HER2+ de acuerdo con su etapa clínica y los niveles de TILs.
- II. Analizar la respuesta patológica de pacientes con cáncer de mama HER2+ de acuerdo con el estado de los receptores hormonales y los niveles de TILs.
- III. Estimar la SLE a 3 años de acuerdo con los niveles de expresión de TILs.
- IV. Estimar la SG a 3 años de acuerdo con los niveles de expresión de TILs.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Cohorte retrospectiva, analítica, longitudinal.

### **Universo de trabajo**

UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Departamentos de Oncología Médica y Anatomía Patológica.

### **Población de estudio**

Fueron evaluadas muestras (laminillas y/o bloques de parafina) de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama HER2+ que recibieron tratamiento

neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab, tratadas en el Departamento de Oncología Médica en el periodo enero 2018 – enero 2021.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

- I. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama HER2+ (IHQ 3+ o FISH positivo), que recibieron tratamiento con quimioterapia y trastuzumab neoadyuvante.

### **Criterios de exclusión**

- I. Pacientes sin reporte de inmunohistoquímica.
- II. Pacientes que no cuenten con reporte de patología.
- III. Enfermedad fuera de mama y ganglios linfáticos regionales.
- IV. Pacientes con diagnóstico de comórbidos no controlados con expectativa de vida menor a 3 años.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas con las medidas de distribución respectivas. La cuantificación de TILs se expone a manera de porcentajes que están agrupados en niveles intercuartiles. Se tomó un punto de corte para el análisis de TILs como medida dicotómica para el análisis de la SLE. Las variables cualitativas se reportan en proporciones. La correlación entre variables continuas se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson en caso de distribución normal; en caso contrario, se evaluó por medio del coeficiente de correlación de Spearman. El cálculo de SLE se realizó mediante estimaciones por curvas de Kaplan y Meier y la determinación del impacto de los TILs en SLE mediante el análisis de log-rank. Para el análisis pronóstico del modelo completo se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Para relacionar el porcentaje de TILs con la tasa de respuesta se utilizó la fórmula ANOVA, y para determinar el punto de corte la curva de ROC.

## **PROCEDIMIENTOS**

### **Obtención de las muestras**

Se identificó a las pacientes con cáncer de mama HER2+, tratadas en la UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en el periodo comprendido de enero de 2018 a enero de 2021 que recibieron tratamiento con trastuzumab en el contexto

neoadyuvante. Se recabó el material anatomopatológico (laminillas y/o bloques de parafina) disponible en el Departamento de Anatomía Patológica de las biopsias realizadas previas a cualquier tratamiento médico o quirúrgico. Y se procedió al llenado de la hoja de recolección de datos requeridos para este protocolo con la información asentada en los expedientes electrónicos y físicos en caso necesario.

### **Determinación de HER2+ y receptores hormonales**

Las muestras fueron analizadas previo al inicio del tratamiento médico de todas las pacientes para determinación de HER2 y receptores hormonales con la metodología convencional y estandarizada por inmunohistoquímica. Para los receptores hormonales, se analizaron bloques parafinados fijados con formalina, tomando laminillas de 4 µm y se utilizaron los anticuerpos siguientes: RE clona 1D5, Dako; RP clona 16SAN27, Novocastra; HER2 clona 4B5, Ventana. Se realizó hibridización *in situ* (ISH) en casos necesarios (puntaje de IHQ para HER2 ++/dos cruces) (**Anexo 1**).

### **Cuantificación de TILs**

La determinación de TILs se realizó mediante cortes de biopsias con tinciones de hematoxilina y eosina (H&E) por la Dra. Raquel Valencia Cedillo experta en cáncer de mama en la UMAE Hospital de Oncología, de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional de Linfocitos Infiltrantes de Tumor (TILs) 2014<sup>34</sup> y del Grupo de Trabajo Internacional de Biomarcadores Inmuno-Oncológicos en Cáncer de Mama, en su actualización de 2017<sup>35</sup> que especifican lo siguiente:

1. Los TILs deben ser reportados del compartimento estromal (= % TILs estromales). El denominador usado para determinar el % de sTILs es el área de tejido estromal (área ocupada por células mononucleares inflamatorias, sobre el área estromal intratumoral total) y no el número de células estromales (fracción de los núcleos totales en estroma que representa los núcleos de células inflamatorias mononucleares).
2. La evaluación de TILs en tumor residual debe realizarse en los bordes del lecho, definido como la presencia de tumor residual en analogía con la definición del Residual Cancer Burden (RCB)-index.
3. La sección transversal más larga completa debe utilizarse para la evaluación de TILs. Una sección de 4 – 5 µm por paciente se considera suficiente.
4. Si el lecho residual es mayor a 2 cm, debe utilizarse más laminillas para su análisis, con una laminilla por cm de lecho, como mínimo.

5. Para la evaluación de la celularidad de TILs, es útil el uso de 50 – 100x de magnificación. Posteriormente, estimar el promedio de celularidad en diferentes campos con 200 – 400x.
6. Las áreas de necrosis pueden ser reemplazadas por agregados histiocitarios y placas de colesterol. Los TILs asociados con áreas necróticas deben ser excluidos.
7. Excluir TILs en zonas con artefactos visibles.
8. Excluir TILs muy cercanos a focos remanentes de carcinoma residual *in situ*.
9. Los TILs deben ser evaluados en células tumorales cuando se encuentren incrustadas dentro de agregados de histiocitos.
10. Los TILs pueden ser evaluados posterior a tratamiento sistémico, previo al manejo quirúrgico, sólo cuando se cuenta con células tumorales. Biopsias con tejido cicatrizal o estroma inflamatorio, sin células tumorales, no deben evaluarse.
11. No enfocarse en hot-spots, sino en promedio de TILs en área tumoral.
12. Todas las células mononucleares, incluyendo linfocitos y células plasmáticas, deben evaluarse, sólo los leucocitos polimorfonucleares deben ser excluidos.
13. Los TILs pueden proveer información biológica relevante cuando se miden como una variable continua, ya que permite un análisis más preciso que posteriormente puede ser categorizado en distintos umbrales. Sin embargo, en la práctica diaria, se suele redondear a las cifras más próximas a 5 – 10% cercano. Los patólogos deben reportar el porcentaje de TILs con el mayor detalle posible.
14. Los TILs pueden evaluarse como un parámetro continuo. El porcentaje de TILs estromales o intratumorales es un parámetro semicuantitativo. Por ejemplo, 80% de TILs estromales significa que el 80% del área estromal muestra un infiltrado mononuclear denso.
15. No incluir carcinoma ductal *in situ*, lobulillos normales, necrosis, áreas fibrosas extensas, artefactos ni hialinización regresiva.
16. En caso de pCR, los TILs deben ser evaluados en el área de regresión, definida por imagen y características macro y microscópicas.

Los resultados fueron vaciados en la hoja de recolección de datos para su posterior análisis estadístico

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida de una persona medida en años	Número de años de vida que el paciente refiere tener al momento de la consulta	Número de años	Instrumento de recolección de datos
Histología	Cualitativa nominal	Tipo morfológico del tumor de acuerdo a análisis patológico	Nombre del tipo histológico del tumor	Tipos histológicos acorde a la OMS: 1.-Ductal 2.-Lobulillar 3.-Mixto 4.-Secretor 5.-Papilar 6.-Apocrino	Reporte histopatológico
Grado de diferenciación	Cualitativa nominal	Grado de diferenciación histológica del tumor de acuerdo a análisis patológico	Nombre del grado de diferenciación histológica del tumor	1.-Bien diferenciado 2.-Moderadamente diferenciado 3.-Poco diferenciado	Reporte histopatológico
Receptores hormonales	Cualitativa nominal	Expresión de receptores hormonales (estrógenos/progesterona) en células tumorales	Porcentaje de expresión de receptores hormonales por medio de IHQ	0% Negativo ≥ 1% positivo	Reporte histopatológico
HER2	Cualitativa nominal	Expresión de receptor de HER2 en células tumorales	Puntuación de HER2 por medio de método de IHQ, basado en la intensidad de reacción del producto, y el porcentaje de membrana celular positiva. Cuando se observa >10% de células tumorales, se otorga una puntuación entre rango de 0 - 3+.	0-1.-negativo 2.-indeterminado 3.- positivo	Reporte histopatológico
Tamaño	Cualitativa nominal	Tamaño del tumor primario de mama por medio del análisis clínico o reporte histopatológico	De acuerdo con TNM como se especifica en anexo correspondiente	1.- T1 2.- T2 3.- T3 4.- T4	Reporte histopatológico

Ganglios	Cualitativa nominal	Ganglios linfáticos regionales (axilares, mamaria interna, supra o infraclaviculares) clínica / patológicamente positivos	De acuerdo a TNM como se especifica en anexo correspondiente	0.- N0 1.- N1 2.- N2 3.- N3	Reporte histopatológico
Supervivencia libre de enfermedad	Cuantitativa discreta	Intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento radical de la enfermedad y la recurrencia	Número de meses desde la fecha de término del tratamiento, hasta la fecha de documentación de recurrencia (por clínica o imagen)	Meses	Expediente clínico
Supervivencia global	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta la defunción de un paciente	Tiempo de vida en meses desde el inicio de quimioterapia hasta la defunción del paciente	Meses	Expediente clínico
TILs	Cuantitativa discreta	Linfocitos infiltrantes del estroma tumoral	Porcentaje de linfocitos infiltrantes del estroma tumoral	Porcentaje 0 – 100	Análisis patológico
Tasa de respuesta patológica	Cuantitativa Discreta.	Presencia o no de tumor invasor residual en mama o ganglios axilares posterior a la quimioterapia neoadyuvante.	Presencia o no de células infiltrantes residuales en tejido mamario o ganglionar posterior a la quimioterapia neoadyuvante.	clase I: sin evidencia de tumor residual en la mama o en los ganglios linfáticos axilares,  clase II: solo carcinoma <i>in situ residual</i> ,  clase III: tumor residual evidentemente modificado por el tratamiento,  clase IV: tumor histológicamente no modificado.	Análisis patológico.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo se sometió a la evaluación por los comités de investigación y de ética en investigación correspondientes.

El estudio y los procedimientos de investigación propuestos se apegaron al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y a las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 de acuerdo con los siguientes apartados:

- I. Posibles beneficios: Los pacientes incluidos en este estudio no obtendrán un beneficio directo, pero la información que se obtenga con los resultados del mismo puede beneficiar a futuros pacientes tratados en esta unidad. Los resultados que aquí se obtengan darán un panorama acerca del impacto predictivo y pronóstico de los TILs en pacientes con cáncer de mama HER2+ que se hayan tratado con neoadyuvancia y trastuzumab.
- II. Posibles riesgos: Es un estudio sin riesgo que, al ser retrospectivo, no requiere de consentimiento informado ya que no habrá contacto con el paciente o sus familiares por lo que se solicita la exención del mismo. La información se obtendrá de fuentes secundarias (expediente físico y electrónico). En este estudio según el artículo 13 de la LGS en MIS con relación al respeto, dignidad y protección de los derechos de los pacientes; la información obtenida se manejará con confidencialidad, anonimato y los resultados se darán de forma grupal sin indicar nombre o revelar la identidad de los pacientes. Se solicitará su evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud. Únicamente se pretende hacer una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que recibieron tratamiento por oncología médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. La relación de los identificadores con los nombres de los participantes será resguardada por el investigador responsable. En ningún momento se darán a conocer datos personales a terceros.
- III. Consentimiento informado: Al tratarse de una investigación sin riesgo, la Comisión de Ética podrá dispensar al investigador la obtención de consentimiento informado, y por lo tanto en este estudio de tipo observacional no se requerirá del mismo.
- IV. Confidencialidad: Se resguardarán los datos personales de cada individuo seleccionado, guardando la base de datos que se obtenga, en la que sólo el investigador responsable tendrá acceso. Los investigadores no almacenaremos

datos sensibles de identificación del paciente, sino solamente un número de identificación único asignado para este protocolo de investigación. Además, el documento será cifrado con una contraseña que solo conocerán los investigadores.

## **RECURSOS**

### **Recursos humanos**

- I. Dra. Raquel Valencia Cedillo. Médico Adscrito al Departamento de Anatomía Patológica en el Hospital de Oncología de CMN "Siglo XXI".
- II. Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez, Médico Adscrito al Departamento de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de CMN "Siglo XXI".
- III. Dra. Raquel Onofre Aquino, Médico Residente de tercer Año de la Especialidad de Oncología Médica en el Hospital de Oncología de CMN "Siglo XXI".

### **Recursos físicos:**

- I. Expediente clínico físico o electrónico, sistema de cómputo con acceso al Sistema Electrónico de consulta del expediente clínico del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI".
- II. Laminillas y bloques de parafina de las pacientes seleccionadas, las cuales se encuentran físicamente en el Departamento de Anatomía Patológica en el Hospital de Oncología de CMN "Siglo XXI" y serán revisadas en el mismo sitio.
- III. Hojas de recolección de datos.

### **Financiamiento y factibilidad:**

No requiere financiamiento económico por parte del Instituto u otra dependencia, por lo que no presenta conflicto de interés alguno.

## Resultados:

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico y longitudinal de una cohorte de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo, tratadas con quimioterapia y trastuzumab neoadyuvante en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS con el objetivo de determinar el papel pronóstico y predictivo de los TILs en cáncer de mama.

Se incluyeron un total de 53 pacientes, de enero del 2018 a enero del 2021, las características demográficas están incluidas en la tabla 1.

Características de los pacientes	
Mediana de edad	54 años (31 a 70 años)
Permeación linfovascular	
Positiva	24 ( 45 %)
Negativa	29 ( 55 % )
Histología	
Carcinoma ductal infiltrante	44 (83.0%)
Mixto	8 (15.0 % )
Carcinoma lobulillar	1 ( 2% )
T (Tamaño tumoral).	
TX	1 ( 1.8%)
T1B	2 ( 3.77%)
T1C	1 (1.8%)
T2	23 (43.39%)
T3	16 (30.18%)
T4A	3 ( 5.66%)
T4B	5 (9.43%)
T4D	2 (3.77%)
N (Ganglios)	
N0	14 (26.41%)
N1	24 (45.28%)
N2	11 (20.75%)
N3	4 (7.54 %)
Tipo de cirugía	
Mastectomía radical	47 (88.6%)
Conservadora	6 ( 11.%)
Tiempo a la cirugía	14 semanas (2 semanas – 65 semanas)
Receptores hormonales	
Receptores positivos	32 (60.37%)
Receptores negativos	21 ( 39.6 %)
Grado	
Grado 3	7 ( 13.20%)
Grado 2	32 (66.03%)
Grado 1	14 ( 26.41%)
Etapa clínica	

IA	1 ( 1.89%)
IIA	10 (18.87%)
IIB	15 ( 28.30%)
IIIA	14 (26.42%)
IIIB	9 (16.98%)
IIIC	4 (7.55%)
Ajuste de dosis	15 ( 28.30%)
Suspensión del tratamiento	5 ( 9% )

Tabla 1 características demográficas

### Respuesta a tratamiento.

Todas las pacientes incluidas en el estudio recibieron terapia neoadyuvante y a la fecha de corte todas habían concluido el tratamiento. El esquema que más se otorgó fue secuencial AC - TH en 50 pacientes, seguido por TCHP en 3 pacientes.

Se evaluó de manera retrospectiva la determinación de los linfocitos infiltrantes del tumor, mediante cortes de biopsias con tinciones de hematoxilina y eosina por la Dra. Raquel Valencia, patóloga de la unidad. Los pacientes se estratificaron de acuerdo con la respuesta obtenida durante la neoadyuvancia, con base en la clasificación de Chevallier (1 respuesta completa, 2 Respuesta parcial, 3 Sin cambios posterior a la neoadyuvancia y 4 progresión de la enfermedad) ilustración 1. De acuerdo con la formula ANOVA se estratificaron por el tipo de respuesta obtenida y el porcentaje de TILs expresados Tabla 2

### Tipo de respuesta por % pacientes

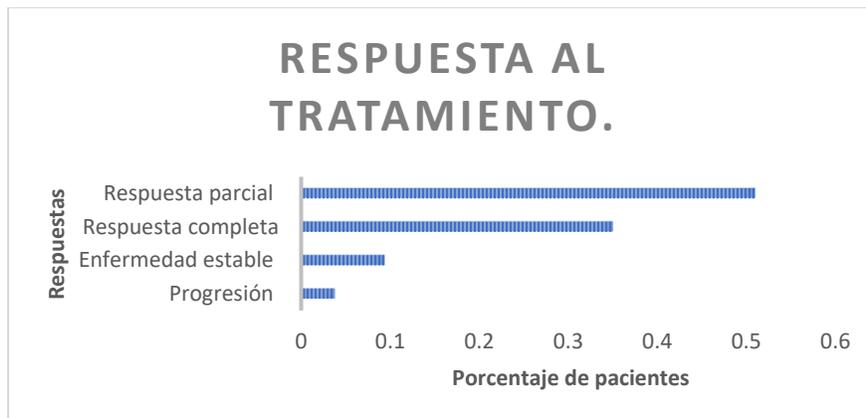


Ilustración 1 Respuesta obtenida

**Tabla 2 Porcentaje de expresión de TILs y tipo de respuesta**

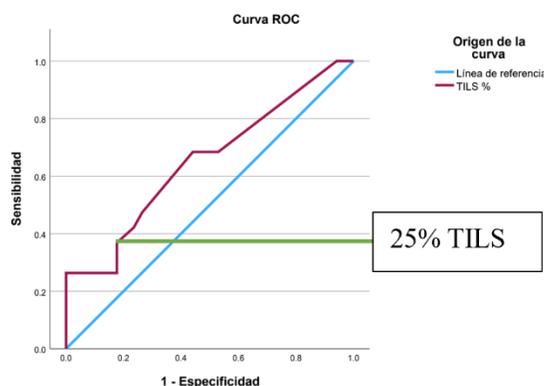
Respuesta	Pacientes	%Tils	95% intervalo de confianza	
			Límite Inferior	Límite superior
Completa	19 (35%)	36%	22%	51%
Parcial	27 (50%)	23%	15%	31%
Estable	5 (9%)	21%	-6%	48%
Progresión	2(3%)	5%	5%	5%
Total	53	27%	20%	33%

**Tabla 2 Porcentaje de expresión de TILs y tipo de respuesta**

De acuerdo con la tabla 2, observamos que los pacientes que presentaron respuesta completa fueron los que expresaron una mayor cantidad de TILs. Lo que se relaciona con los resultados de la literatura mencionada previamente. En pacientes que presentaron respuesta completa el porcentaje de expresión de TILs fue el más alto con un promedio de 35 %.

Hasta el momento no se ha determinado un punto de corte específico, por lo que se decidió usar en el análisis la curva de ROC, para determinar la utilidad de la prueba como pronóstica. Ilustración 2.

### Curva de ROC



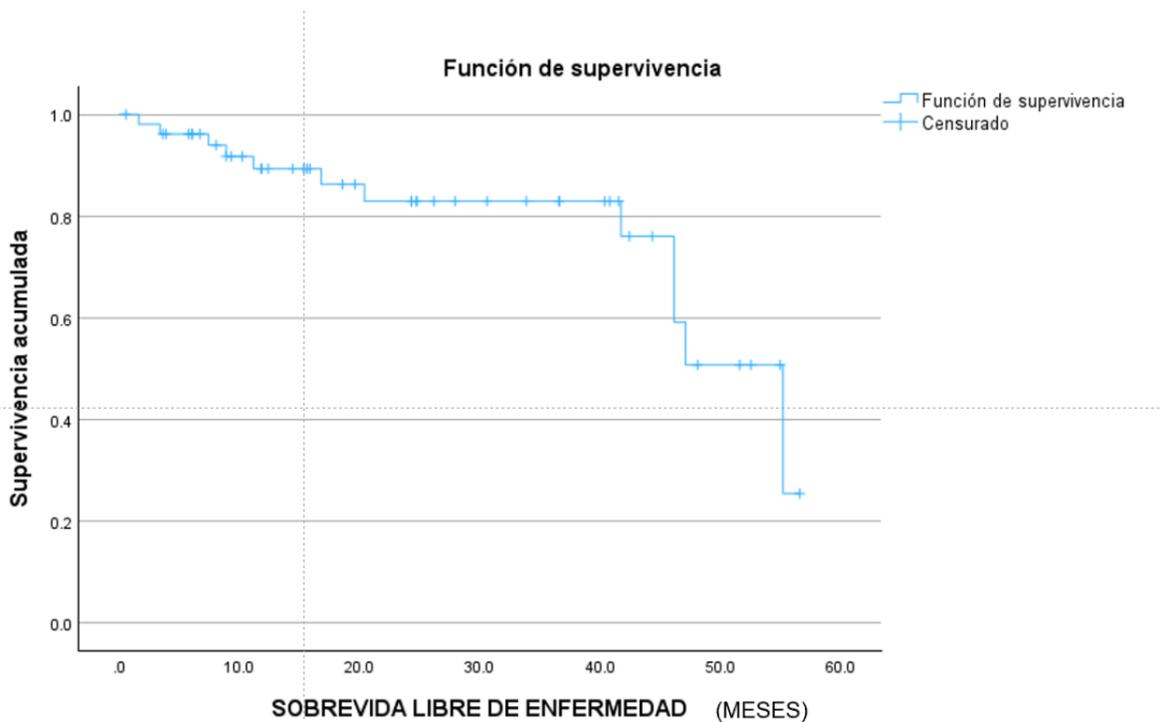
**Ilustración 2 Curva de ROC**

En el resultado global es una prueba regular debido a que el área bajo la curva resultó en 0.651, cuando analizamos el corte a partir del 25% de expresión, es donde mayor sensibilidad y especificidad encontramos y se refleja el cambio en la curva de los TILs.

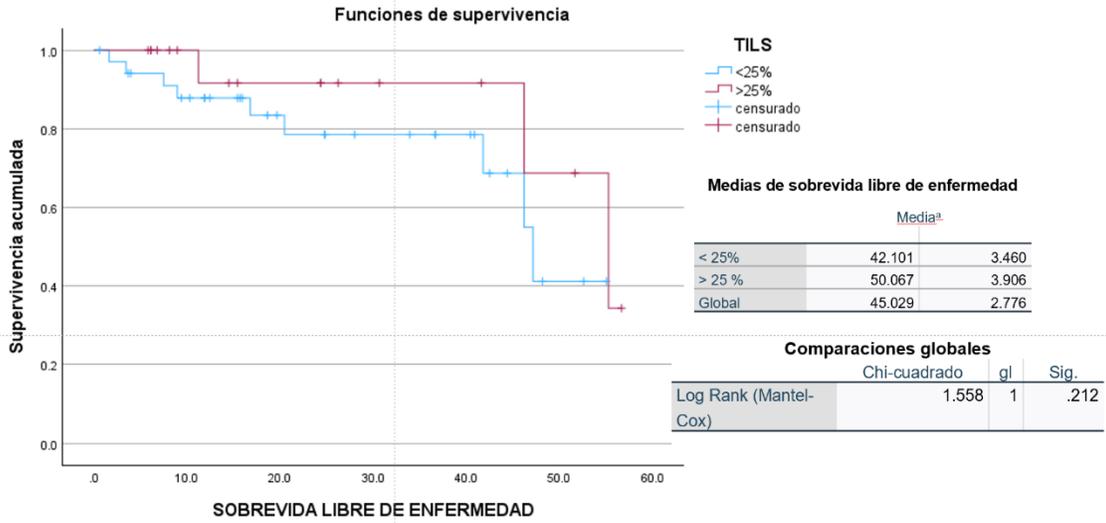
**Objetivos secundarios:**

**SLE y SG**

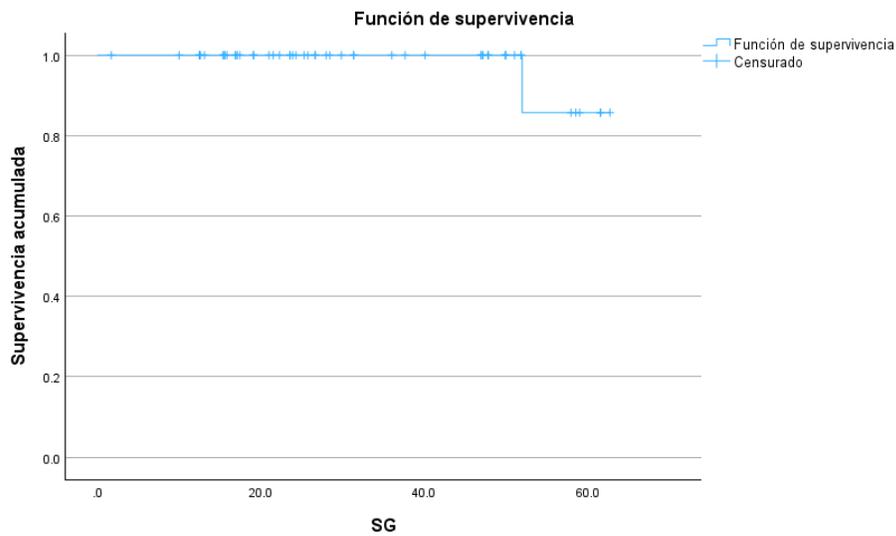
Se analizó la sobrevida libre de enfermedad la cual fue de 44 meses (39-55 meses) en la población general y de 50 meses en los que tenían un porcentaje mayor a 25% contra 42 meses para aquellos que tenían <25 % de TILs Ilustración 3 y 4, (HR 0.21 no significativa) y la SG fue de 61 meses (58-63 meses) en la población general, al no contar con el número de eventos necesarios para el cálculo, fue del 97% vs 100 %.



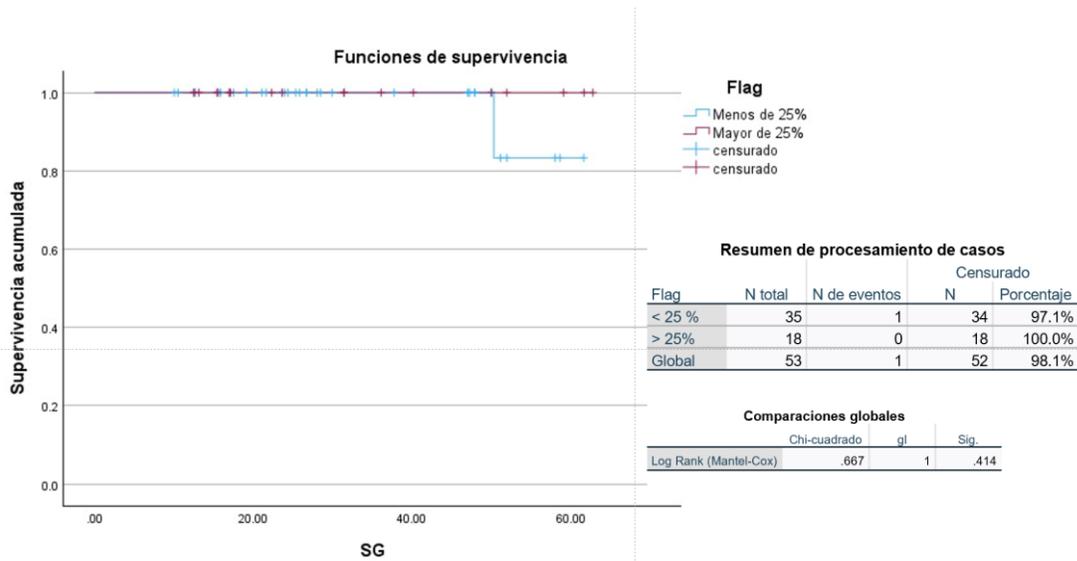
**Ilustración 3 Sobrevida libre de enfermedad**



**Ilustración 4 Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo con TILS**



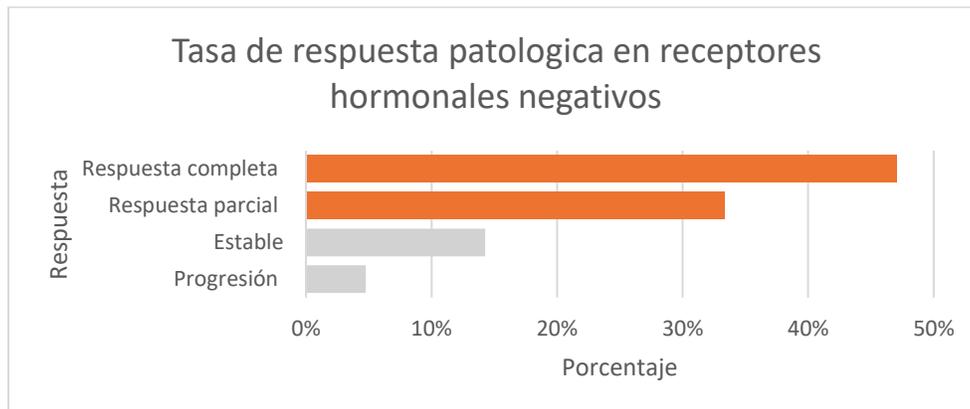
**Ilustración 5 Sobrevida global**



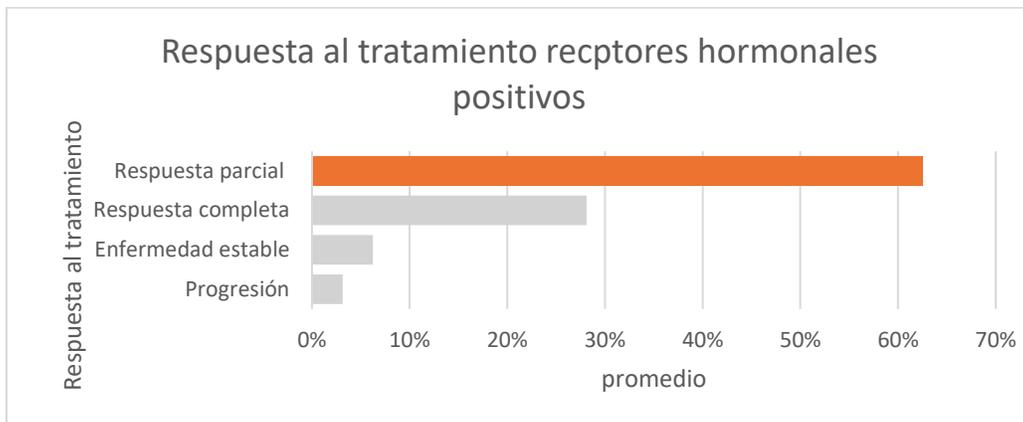
**Ilustración 6 Sobrevida global de acuerdo a TILS**

### Respuesta patológica de acuerdo a receptores hormonales y HER2

Se analizó la tasa de respuesta de acuerdo con receptores hormonales, obteniendo respuesta patológica completa en el caso de receptores negativos, de hasta 47%.



**Ilustración 7 Tasa de respuesta receptores hormonales negativos**



**Ilustración 8 Respuesta en receptores hormonales positivos**

Respuesta al tratamiento	Receptores hormonales positivos	Receptores hormonales negativos
Respuesta completa	9 ( 28 % )	10 (48%)
Respuesta parcial	20 (63% )	7 ( 33%)
Enfermedad estable	2 ( 6% )	3 ( 14%)
Progresión	1 ( 3% )	1 ( 15%)

**Tabla 3 Cuadro comparativo entre receptores hormonales positivos y negativos**

## **Discusión:**

En el cáncer de mama HER 2 positivo, la respuesta completa a la neoadyuvancia se ha visto como un subrogado de beneficio en sobrevida global en las pacientes, porque lo que identificar en que subgrupo de pacientes podemos llegar a obtener este beneficio se ha vuelto cada vez más importante. En países en desarrollo como el nuestro es de utilidad tener marcadores accesibles y reproducibles que nos ayuden a tal fin.

Este estudio se realizó con población mexicana para valorar la respuesta al tratamiento neoadyuvante más utilizado. Aunque los resultados obtenidos no demostraron significancia estadística, sí encontramos una tendencia al beneficio con mayores respuestas al tratamiento en pacientes que presentaban más del 25% de TILs, lo cual era el objetivo principal del estudio.

Se observó respuesta en 85% de las pacientes, con respuesta completa en 35% de los casos que fueron las que tuvieron mayor expresión de TILs (36%), y 50% que lograron respuesta parcial.

La respuesta patológica completa en relación con la expresión de HER2 + y receptores hormonales encontramos que fue de 47% para los receptores negativos, y del 28% para los receptores hormonales positivos, lo cual es similar a lo reportado en la literatura.

Como objetivos secundarios, evaluamos la SLE medida en los 3 años que contempló el estudio y encontramos que fue de 41 meses, adicionalmente se vio en cuanto a la presencia de TILs, que las pacientes que tenían expresión mayor al 25% tuvieron SLE de 50 meses y las que tuvieron menos de 25% de TILs tuvieron SLE 42 meses. La SG fue de 61 meses en la población general. Al tener un seguimiento a la fecha de tres años y un solo evento de muerte, el resultado fue no significativo. Aun no se alcanza la media de sobrevida global.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, la principal fue el tamaño de recolección de la muestra; sin embargo, cuando comparamos la población analizada, hasta un 27% de las pacientes pertenece a EC IIIA, una etapa clínica más avanzada de la que normalmente se incluye en los estudios; otra limitación muy importante es que el esquema utilizado, (secuencial mas trastuzumab) al día de hoy no es un estándar de tratamiento, en la literatura hay esquemas con doble bloqueo, dosis densas y otros esquemas basados en platino que alcanzan respuestas patológicas de hasta un 80%.

Algo importante a mencionar es que los TILs, dependen de la variabilidad interobservador, que en algunos estudios de ha reportado de hasta 0.81 (0.76, 0.86). En este hospital es la primera vez que se realizan este tipo de reportes analizado por el mismo patólogo y de manera estandarizada.

Al realizar el análisis estadístico encontramos también que el tiempo del término de la terapia neoadyuvante al procedimiento quirúrgico es muy amplio, llegando a una mediana de 14 semanas, lo que impacta en el resultado de estas pacientes.

## **CONCLUSIÓN**

En este ensayo la expresión de TILs no fue un factor predictivo ni pronóstico, aunque se observo mayor sobrevida libre de enfermedad y tasas de respuesta en los pacientes con mayor expresión.

Hacen falta ensayos con un mayor número de pacientes ya que el impacto de los TILs esta demostrado previamente.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Enero 2023	Febrero 2023	Marzo - Junio 2023	Julio 2023	Agosto 23
Elaboración de protocolo	X				
Registro del protocolo		X			
Recolección de información			X		
Captura de datos			X		
Análisis de datos				X	
Interpretación de resultados				X	
Formulación de reporte				X	
Presentación del reporte					X

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instrumento de recolección de datos					
Nombre					
NSS					
Edad		PLV		Fecha de Dx	
Sexo		RE		Fecha Qx	
T		RP		SLE	
N		HER2		%TILs	
Grado histológico		QT neo	Respuesta patológica	RT	
<b>Abreviaturas:</b> T: tamaño, N: ganglios, PLV: permeación linfovascular, RE: receptor de estrógeno, RP: receptor de progesterona, HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2, TILs: linfocitos infiltrantes del estroma tumoral, Dx: diagnóstico, Qx: cirugía, SLE: supervivencia libre de enfermedad					

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Al ser una cohorte retrospectiva analítica, en el cual los datos serán obtenidos de un archivo de expedientes y material anatomopatológico almacenado (laminillas y/o bloques de parafina), se cuidará la confidencialidad y anonimato de los sujetos de estudio. Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, considerada investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Las pacientes cuentan con un consentimiento informado previo al tratamiento médico y quirúrgico, por lo cual no será solicitado ni anexado en este protocolo.

Solo tendrán acceso a la información el investigador principal y asesores. Se codificarán los datos de paciente para conservar la confidencialidad de la información, la cual no será delegada a terceros.

## REFERENCIAS

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R., et al. Globocan Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021; 7(3): 209 – 249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Soto-Perez-de-Celis E, Chavarri-Guerra Y. National and regional breast cancer incidence and mortality trends in Mexico 2001–2011: Analysis of a population-based database. *Cancer Epidemiol* 2016; 41: 24 – 33.
3. Cabrera-Galeana, P., Soto-Perez-de-Celis, E., Reynoso-Noverón, N. Clinical characteristics and outcomes of older women with breast cancer in Mexico. *Journal of Geriatric Oncology* 2018; 9: 620 – 625.
4. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., et al. Breast Cancer. Primer. *Nat Reviews* 2019; 5: 66.
5. Kuchenbaecker, K., et al. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017; 317: 2402.
6. Pharoah, PD. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007; 71: 800 – 809.
7. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97. <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.21635>
8. Sabadell, M., Izquierdo, M., Prats de Puig, M., et al. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. Una visión evolutiva de la morfología a la genética. *Fundación Española de Senología y Patología Mamaria*. España. 2017.
9. Perou, C., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747 – 752.
10. Akiyama, T., Sudo, C., Ogawara, H., et al. The product of the human c-erb-B2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986; 232: 1644 – 6.
11. Moasser M., The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene* 2007; 26(45): 6469 – 87.
12. Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006243. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2.
13. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a

- randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014; 15: 640 – 647. doi:10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
14. Swain, S., Baselga, J., Kim, SB., et al., Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724 – 734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513.
  15. Reynoso-Noverón, N., Villareal-Garza, C., et al. Clinical and epidemiological profile of breast cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol* 2017; 3(6): 757 – 764.
  16. Bianchini, G., Gianni, L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): e58 – e68.
  17. Ali, HR., Provenzano, E., Dawson, SJ., et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann Oncol.* 2014; 25(8): 1536 – 1543.
  18. Liu, S., Lachapelle, J., Leung, S., et al. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2012; 14(2): R48.
  19. Jawa, Z., Perez, R., Garlie, L. et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. A meta-analysis. *Medicine.* 2016; 95(44): e5195.
  20. Mittal, D., Gubin, MM., Schreiber, RD., et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases-elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014; 27: 16 – 25.
  21. Hanahan, D., Weinberg, RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57 – 70.
  22. Mens JN, Bahcecioglu G, Zorlutuna P immune system effects on breast cancer. *Cell Mol Bioeng.* 2021; 14(4): 279-92. <http://dx.doi.org/10.1007/s12195-021-00679-8>
  23. Vesely, MD., Kershaw, MH., Schreiber, RD., Smyth, MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235 – 271.
  24. Phan, TG., Croucher, P. The dormant cancer cell life cycle. *Nature Reviews. Cancer* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41568.020-0263-0>.
  25. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet [Internet].* 2014 [citado el 22 de enero de 2023];384(9938):164–72. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62422-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62422-8/fulltext).
  26. Salgado, R., Denkert, C., Campbell, C. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event- free survival in HER2 positive early-

- stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab. A secondary analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(4): 448 – 455.
27. Ignatiadis, M., Van den Eyden, G., Salgado, R. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients receiving trastuzumab/Pertuzumab-based chemotherapy: A TRYPHAENA Substudy. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(1): djy076.
  28. Yang, X., Rao, J., Yang, W. Evaluation of the predictive and prognostic values of stromal tumor-infiltrating lymphocytes in HER2-positive breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. *Targeted Oncol* 2018; 13: 757 – 767.
  29. Denkert, C., von Minckwitz, G., Darb-Esfahani, S., et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19: 40 – 50.
  30. Perez, E., Ballman, K., Tenner, K. association of stromal tumor-infiltrating lymphocytes with recurrence-free survival in the N9831 Adjuvant Trial in patients with early-stage HER2-positive breast cancer. *JAMA Oncol* 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3239.
  31. Loi, S., Michiels, S., Salgado, R., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 1544 – 1550.
  32. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(12):e115103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115103>
  33. Ali, HR., Provenzano, E., Dawson, J., et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann Oncol* 2014; 25: 1536 – 1543.
  34. Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26: 259 – 271.
  35. Dieci, MV., Radosevic-Robin, N., Fineberg, S., et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy in carcinoma *in situ*: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Sem Cancer Biol* 2017; <https://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.003>.

## ANEXOS

### Anexo 1. Determinación de HER2 y receptores hormonales

#### Inmunohistoquímica (IHQ)

La puntuación de HER2 por medio de IHQ es un método semicuantitativo, basado en la intensidad de reacción del producto, y el porcentaje de membrana celular positiva. Cuando se observa en >10% de células tumorales, se otorga una puntuación con rango de 0 – 3 cruces.

- 0 – 1: Negativo.
- 2: Indeterminado, requiere una evaluación adicional usando ISH. Incluir al menos 20 células que se encontraron en el área de IHQ 2+.
- 3: Positivo.

#### Hibridización *in situ* (ISH)

La hibridación *in situ* puede ser conducida de dos formas: usando una sonda única para enumerar el número de copias de HER2 por núcleo, o con técnica de sonda dual, la cual permite la determinación de la relación HER2; CEP17 (centrómero del cromosoma 17) y el número de las copias de HER2. Por esta razón, la inclusión del cromosoma 17 es sumamente recomendada.

- HER2 / CEP17 relación  $\geq 2.0$  y/o número de copias del gen *HER2*  $\geq 6$ , positivo.
- HER2 / CEP17 relación  $< 2.0$  y número de copias del gen *HER2*  $\geq 6$ , positivo.
- HER2 / CEP17  $< 2$  y número de copias del gen *HER2*  $\geq 4 - < 6$ : indeterminado.
- HER2 / CEP17 relación  $\geq 2.0$  y número de copias del gen *HER2*  $< 4$ : negativo.

## Anexo 2. Etapificación

Definición de T		
TX		Tumor primario no puede ser evaluado
T0		No evidencia de tumor primario
T1	T1mi	Tumor $\leq 1$ mm
	T1a	Tumor $>1$ mm pero $\leq 5$ mm
	T1b	Tumor $>5$ mm pero $\leq 10$ mm
	T1c	Tumor $>10$ mm pero $\leq 20$ mm
T2		Tumor $>20$ mm pero $\leq 50$ mm
T3		Tumor $>50$ mm
T4	T4a	Extensión a la pared torácica; invasión o adherencia a músculo pectoral in ausencia de invasión a estructuras que no califican para T4.
	T4b	Ulceración y/o nódulos satélites microscópicos ipsilaterales y/o edema (incluye piel de naranja).
	T4c	Ambas T4a y T4b están presentes.
	T4d	Carcinoma inflamatorio
Definición de N		
Nx		Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
cN0		Sin ganglios linfáticos metastásicos
cN1		Metástasis de ganglios linfáticos de la axila nivel I y II ipsilateral.
cN1mi		Micrometástasis (Aprox. 200 células, mayor de 0.2 mm, pero no más de 2.0 mm)
cN2	N2a	Metástasis de ganglios linfáticos ipsilaterales en nivel I y II, fijos entre si u otras estructuras.
	N2b	Metástasis solo en ganglios de mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares.
cN3	cN3a	Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
	cN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaria interna y axilares.
	cN3c	Metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Definición de M	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia clínico o radiológico.
M1	Con evidencia de metástasis a distancia

<b>Grupos de Estadificación Anatómico AJCC 8</b>			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	M1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Anexo 3. Carta de confidencialidad**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**  
**COMITÉ LOCAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-  
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México, a 19 de enero del 2023

Yo Raquel Onofre Aquino investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación con protocolo No. Pendiente folio

Titulado: **Linfocitos infiltrantes del estroma tumoral como factor predictivo de respuesta a tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, tratadas con quimioterapia y trastuzumab neoadyuvante en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS** que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

**A t e n t a m e n t e**

\_\_\_\_\_ **Graiales Álvarez Rocío Crystal** \_\_\_\_\_  
(firma y nombre del Investigador/a)



\_\_\_\_\_ **Raquel Onofre Aquino** \_\_\_\_\_  
(firma y nombre del co-Investigador/a)



#### Anexo 4. Carta compromiso de confidencialidad

### CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)

Yo, Raquel Onofre Aquino, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio **Linfocitos infiltrantes del estroma tumoral como factor predictivo de respuesta a tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, tratadas con quimioterapia y trastuzumab neoadyuvante en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS** y cuyo(a) investigador(a) responsable es Rocío Crystal Grajales Álvarez.

Así mismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

**A t e n t a m e n t e**

\_\_\_\_\_  
Grajales Álvarez Rocío Crystal  
(firma y nombre del Investigador/a)



\_\_\_\_\_  
Raquel Onofre Aquino  
(firma y nombre del co-Investigador/a)



#### **Anexo 4. Carta compromiso de confidencialidad**

1 “El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica”

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN  
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. “El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante”.

**Titulo del Proyecto: “Supervivencia global en pacientes con cáncer de mamaHER2 bajo: Cohorte retrospectiva en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 2018-2022”**

**Registro: Pendiente**

**Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:**

**Nombre: Rocío Crystal Grajales Álvarez**

**Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720**

**Teléfono: 56276900, ext. 22818**

**Correo electrónico:**

**[chiograjales@yahoo.com](mailto:chiograjales@yahoo.com)**

**Tipo de información que se solicitará:**

Su información personal será utilizada con la finalidad de conocer las características clínicas de los pacientes con cáncer de mama, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: Edad, sexo, histología, reporte de inmunohistoquímica, así como otros datos considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, tales como: etapa clínica y grado histológico.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados

bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán codificación de sus datos para evitar que pueda ser identificado, solo los investigadores tendrán acceso a sus datos.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/la Investigador(a) Responsable Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, CP 06720 Tel. 56276900, ext. 22818 [chiograjales@yahoo.com](mailto:chiograjales@yahoo.com) o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: [comité.eticaonco@gmail.com](mailto:comité.eticaonco@gmail.com).

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución. En este caso se compartiría en carteles o artículos científicos donde no aparecerá ningún dato que permita identificarlo.

#### **Declaración de conformidad**

**Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello. En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.**

No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

**Nombre y firma autógrafa del (la) titular (sujeto que participará en el estudio):**

---

**FECHA: [día/mes/año]**

Sí aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.

No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.

Firma y nombre del investigador principal: Grajales Álvarez Rocío Crystal

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Firma y nombre de los co-investigadores: Raquel Onofre  
Aquino

A handwritten signature in black ink, enclosed within a circular scribble. The signature itself appears to be the initials 'RA'.