



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS LINFOCITOS INFILTRANTES  
DE TUMOR Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA DEL  
CÁNCER DE MAMA QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA  
NEOADYUVANTE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS ENTRE LOS AÑOS 2003  
Y 2014”**

Autor: Marco Antonio Gálvez Niño  
Asesor: Carlos Arturo Castañeda Altamirano

LIMA – PERÚ  
2019

## **RESUMEN**

**Introducción:** El cáncer de mama invasivo es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer a nivel mundial y en el Perú sigue siendo el segundo cáncer más frecuente en mujeres. De todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, más del 50% van a recibir quimioterapia neoadyuvante debido a la extensión de la enfermedad, en este escenario, la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en un sustituto de supervivencia global y tiempo libre de enfermedad, así mismo, la presencia de los linfocitos infiltrantes de tumor constituyen un biomarcador predictivo valioso en esta patología. **Objetivo:** Determinar si el porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumor está asociado a la presencia de respuesta patológica completa en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2003 y 2014. **Material y método:** Se realizará el análisis de asociación entre el porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumor y la respuesta patológica completa de todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2003 y 2014. El análisis estadístico se realizará con SPSSv19.

**Palabras Clave:** *Cáncer de mama, Neoadyuvancia, TIL, Respuesta patológica.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama invasivo es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer a nivel mundial, representando el 22% de todos los cánceres. La tasa cruda en el mundo es de 35.6 por 100 000 mujeres (1, 2). En el Perú, el cáncer de mama aún sigue siendo el segundo cáncer más frecuente en mujeres; llegado a tener 3952 casos nuevos al año con 1208 muertes para el 2013. (3) y en Lima Metropolitana, un 32.28 por 100 000 mujeres.

De todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, más del 50% van a recibir quimioterapia neoadyuvante (QTN), debido a que no son operables de inicio, por ser localmente avanzado, o no son tributarias de cirugía conservadora(4). Este escenario nos permite la combinación de estrategias y aunque inicialmente la neoadyuvancia era reservada para reducir el tamaño y la extensión de la enfermedad localmente avanzada, actualmente ha adquirido otros usos como valorar la respuesta patológica como factor pronóstico de enfermedad(5). Sabemos que la respuesta patológica completa (RPC) a la quimioterapia neoadyuvante se asocia a una mayor una mayor sobrevida global y mayor tiempo libre de enfermedad, (5-7) .

La probabilidad de alcanzar RPC está directamente asociada a subtipos moleculares (7, 8); sin embargo, la implementación de estos perfiles genéticos en la práctica tiene limitaciones, sobre todo en nuestro país por su alto costo. Por tanto, herramientas patológicas convencionales, como el grado histológico (GH), Ki-67, expresión de RH y expresión de HER2 pueden ser utilizadas como sustitutos de clasificación de subtipos.

Además, los pacientes catalogados como hormosensibles o luminales, tiene una tasa de respuesta a la quimioterapia baja, Luminal A 6.7% y Luminal B de 11 a 22% (6), y hasta la fecha no existe un factor claro que nos ayude a predecir la respuesta patológica en este grupo de pacientes.

Los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) constituyen un biomarcador predictivo valioso en este entorno y tienen un papel importante para guiar las decisiones de tratamiento basadas también en la respuesta asociada (10,11). Sin embargo, los niveles de TIL se modifican de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama, modificando así su valor pronóstico, especialmente en los subtipos triple negativo y HER2 +, donde los niveles son significativamente altos en comparación con el subtipo luminal (12,13).

## **OBJETIVOS**

### Objetivo principal:

Determinar si el porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumor está asociado a la presencia de respuesta patológica completa en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2003 y 2014.

### Objetivos específicos:

1. Establecer un punto de corte en el valor de linfocitos infiltrantes de tumor ,de acuerdo al subtipo molecular, que se asocie a la presencia de respuesta patológica completa.
2. Establecer las características clínico-patológicas asociadas al porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumor.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Diseño del estudio:

Diseño observacional y analítico.

Población y muestra:

Se estudiará a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2003 y 2014.

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Mujer
- Diagnóstico de cáncer de mama del 2003 al 2014
- Diagnóstico por biopsia core de mama
- Estadío clínico IA a IIIC
- Tratamiento neoadyuvante realizado en la institución

Exclusión:

- Muestra de biopsia diagnóstica no disponible
- Tratamiento neoadyuvante incompleto por abandono de tratamiento
- No haberse realizado cirugía al finalizar neoadyuvancia

## Definición operacional de variables:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Indicadores	Instrumento de medición
Porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumor (Independiente)	Un tipo de célula inmunitaria que se ha movido de la sangre a una célula tumoral.	Cuantitativa	Escala	Porcentaje	Lectura de linfocitos realizada por médico anátomo-patólogo, según las recomendaciones del International TILs Working Group 2014, en la biopsia core de mama diagnóstica.
Respuesta patológica completa (Dependiente)	Ausencia de invasión tumoral residual.	Cualitativa	Nominal	Sí No	Lectura de linfocitos realizada por médico anátomo-patólogo en la pieza quirúrgica al final de la neoadyuvancia.
Edad (Covariable)	Frecuencia de diferentes edades o grupos de edades en determinada población.	Cuantitativa	Intervalo	Años cumplidos	Registro en historia clínica
Sexo (Covariable)	La totalidad de las características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino.	Cualitativa	Nominal	Varón, Mujer	Registro en historia clínica
T (Covariable)	Tamaño de tumoral al examen físico.	Cuantitativa	Ordinal	T1, T2, T3, T4.	Registro en historia clínica del examen físico, según criterios de la guía AJCC.
N (Covariable)	Adenopatías presentes al examen físico.	Cuantitativa	Ordinal	N1, N2, N3.	Registro en historia clínica del examen físico, según criterios de la guía AJCC.
Subtipo molecular (Covariable)	Clasificación clínica-patológica del cáncer de mama.	Cualitativa	Nominal	Luminal A Luminal B HER2 Triple negativo	Registro en historia clínica del informe anátomo-patológico de la biopsia core diagnóstica.
Grado histológico (Covariable)	Métodos que intentan expresar en términos replicables el nivel de diferenciación celular en las neoplasias.	Cuantitativa	Ordinal	Bajo Intermedio Alto	Registro en historia clínica del informe anátomo-patológico de la biopsia core diagnóstica.
Sobrevida global (Covariable)	Período después del tratamiento exitoso hasta el fallecimiento.	Cuantitativa	Intervalo	Meses	Registro en historia clínica y búsqueda en el Registro Nacional de Identificación y Estado Civil.
Sobrevida libre de progresión (Covariable)	Período después del tratamiento exitoso en el que no hay aparición de los síntomas o efectos de la enfermedad.	Cuantitativa	Intervalo	Meses	Registro en historia clínica.

#### Procedimientos y técnicas:

Se obtendrá del departamento de estadística el registro de historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama realizados del 2003 al 2014 y se procederá a seleccionar según criterios de inclusión y exclusión.

Los datos serán obtenidos de las historias clínicas físicas y serán registrados en una base de datos en la cual está organizada según las variables a estudiar previamente descritas en la operacionalización de variables, se revisarán 15 historias clínicas hasta finalizar el número total de pacientes a estudiar.

Al finalizar el llenado de la base de datos, se procederá con el análisis estadístico de las variables a estudiar.

#### Aspectos éticos del estudio:

La recolección de datos se iniciará luego de la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. El estudio no tiene ningún riesgo físico, ya que los datos serán obtenidos a partir de la historia clínica y muestras de patología, así mismo los datos de identidad de las pacientes se mantendrán confidenciales.

#### Plan de análisis:

Las comparaciones categóricas y el análisis de asociación entre el porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumor y las respuesta patológica completa se llevaran a cabo utilizando la estadística de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. En todos los casos, el nivel de alfa será 0.05 a priori. El análisis estadístico se realizará con SPSSvs19

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Geneva: WOS; 2010 [citado 13 feb 2013].
2. OMS. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2013 [citado 18 feb 2113]. Temas de Salud. Cáncer de mama: Prevención y control.
3. Registro de cáncer de lima metropolitana. 2004 – 2005. Volumen IV. Jefatura institucional. Dirección de control del cáncer. Departamento de epidemiología y estadística del cáncer. Av. Angamos Este 2520 – Lima 34, PERÚ.
4. 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. *The Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
5. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans W, Boughey J, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Annals of Oncology*. 2015;26(7):1280-91.
6. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;JCO. 2011.38. 8595.
7. WHO Chronic Disease Department (CDC) (2012) Breast cancer Burden, Policies and Programmes assessment tool. Inventory by INEN, Peru.
8. Tanioka M, Shimizu C, Yonemori K, Yoshimura K, Tamura K, Kouno T, et al. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *British journal of cancer*. 2010;103(3):297-302.
9. RUFFINI, Enrico, et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in lung neoplasms. *The Annals of thoracic surgery*, 2009, vol. 87, no 2, p. 365-372.
10. DUSHYANTHEN, Sathana, et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC medicine*, 2015, vol. 13, no 1, p. 202.
11. LOI, Sherene. Tumor-infiltrating lymphocytes, breast cancer subtypes and therapeutic efficacy. *Oncoimmunology*, 2013, vol. 2, no 7, p. e24720.
12. STANTON, Sasha E.; ADAMS, Sylvia; DISIS, Mary L. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. *JAMA oncology*, 2016, vol. 2, no 10, p. 1354-1360.



## PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto:

RECURSOS	UNIDAD DE MEDIDA	NÚMERO	COSTO UNITARIO (S/.)	TOTAL
<b>Recursos humanos</b>				
Asesor	Personas	1	-	-
Investigador principal	Personas	1	-	-
<b>Recursos materiales perecibles:</b>				
Lapiceros	Unidad	10	0.5	5
Tinta negra para impresora	Unidad	1	20	20
Tinta color para impresora	Unidad	1	60	60
Papel bond	Unidad	½ millar	15	15
Gastos de luz (al mes)	Mensual	4	30	120
<b>Servicios</b>				
Internet (x cada mes)	Mes	4	50	200
<b>TOTAL DE GASTOS</b>				<b>420</b>

Cronograma:

ACTIVIDADES	2018											
	MARZO				ABRIL			MAYO			JUNIO	
<b>I. PLANIFICACION</b>												
➤ ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO			X									
➤ IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA			X									
➤ ANALISIS Y PLANTEAMIENTO PROBLEMA			X									
➤ FORMULACION DEL PROBLEMA			X									
➤ MARCO TEORICO			X									
➤ OBJETIVOS E HIPÓTESIS				X								
➤ VARIABLES Y OPERACIONALIZACION				X								
➤ METODOLOGIA				X								
➤ TIPO DE ESTUDIO				X								
➤ POBLACION Y MUESTRA				X								
➤ PLAN DE RECOLECCION DE DATOS					X							
➤ PLAN DE TABULACION					X							
➤ PLAN DE ANALISIS					X							
➤ ASPECTOS ETICOS					X							
➤ ASPECTOS ADMINISTRATIVOS					X							
➤ PRESENTACIÓN DE PROYECTO						X	X					
<b>II. EJECUCION</b>												
<i>PLAN DE RECOLECCION DE DATOS</i>												
➤ RECOLECCION DE DATOS							X					
➤ CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS							X					
➤ ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS							X	X				
➤ DIGITACION DE DATOS								X				
➤ ELABORACIÓN DE LOS RESULTADOS								X	X			
➤ ANALISIS DE LA INFORMACIÓN									X	X		
<b>III. INFORME FINAL</b>												
➤ PREPARACION DEL INFORME PRELIMINAR											X	
➤ PREPARACIÓN DEL INFORME DEFINITIVO											X	
➤ PRESENTACIÓN FINAL												X
<b>IV. PUBLICACION</b>												
➤ PUBLICACIÓN												X
➤ DIFUSION												X

# ANEXOS

## Anexo 1: Base de datos.

N	Historia Clínica	AP BIODPSIA	AP PIEZA	Apellidos ,Nombre	DNI	Edad	Fecha primera biopsia con NM	Grado Histológico (1 bajo, 2 intermedio, 3 alto)	LumA_1 _LumB_2 _HER2_3 _TN_4 _NoClas_5	T clinico:T1:1.9;T2:2.4.9;T3:5;T4:Piel.	N clinico:N1:Móvil;N2:Fijo;N3:Supraclavicular.	EC	Fecha de Cirugia	NoRC(0) _RC(1)	Recaída: No (0); Si (1)	Fecha de recaída	Muerte : No (0); Si (1)	Fecha de ultima visita o muerte	SLP	SG	Estimación visual % linfocitos intratumorales	
1																						
2																						
3																						
4																						
5																						
6																						
7																						
8																						
9																						
10																						
11																						
12																						
13																						
14																						
15																						
16																						
17																						
18																						
19																						
20																						