



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Título:

**Variación del perfil inmunohistoquímico luego de quimioterapia
neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente
avanzado en un hospital general de Lima - Perú entre los años
2015 y 2019**

**Variation of immunohistochemistry profile after neoadjuvant
chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer at a
general hospital of Lima - Perú between the years 2015 and 2019**

Autores:

Franco Miasta, Andrea Alexandra
Jaramillo Ocharan, Fernando Martín
Tay Chu Jon, Alessia Kitleng

Asesores:

Juan Carlos Samamé Perez – Vargas
Diana Rodríguez Hurtado

LIMA, PERÚ

2020

JURADO

Dra. Elena Zelaya Arteaga

Dr. Miro Rodriguez Inocente

Dr. Leandro Huayanay Falconi

ASESORES DE TRABAJO DE TESIS

DR. JUAN CARLOS SAMAMÉ PEREZ – VARGAS

DRA. DIANA RODRIGUEZ HURTADO

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedicamos este trabajo a nuestras familias; y en especial a nuestros padres, por su cariño y apoyo incondicional, pues solo ellos saben lo difícil que ha sido este camino y que sin ellos esto no sería posible.

Agradecemos a la universidad y a nuestros asesores, por ser gran parte de este camino hacia cumplir nuestras metas, por corregirnos y proponernos nuevos retos; pero sobre todo por enseñarnos y guiarnos día a día para ser mejores profesionales.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo de investigación fue autofinanciado.

DECLARACIÓN DE AUTORES

El siguiente trabajo de investigación fue realizado con la finalidad de obtener el grado de título profesional de la carrera de medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; elaborado sin ningún conflicto de interés.

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
III.	RESULTADOS.....	14
IV.	DISCUSIÓN	18
V.	CONCLUSIONES	25
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
VII.	TABLAS Y GRÁFICOS.....	31
a.	Tablas.....	31
b.	Gráficos.....	38
VIII.	ANEXOS.....	43

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mamá es el principal tipo de cáncer que afecta a millones de mujeres al año, siendo una de las principales causas de mortalidad en este grupo; es desde allí que nace una gran necesidad por conocer su clasificación. Existen diversas formas de subclasificarla; según su inmunohistoquímica: Luminal A, Luminal B Her2 positivo, Luminal B Her2 negativo y Triple negativo. Cada subtipo presenta características únicas, que resaltan la necesidad de un tratamiento específico en cada una de ellas. Se ha comprobado que existe un cambio del perfil inmunohistoquímico luego de la administración de quimioterapia neoadyuvante; lo que genera la necesidad de replantear el tratamiento a ser administrado una vez finalizada la quimioterapia, por lo cual resaltamos la importancia de conocer la variación del fenotipo pre y post quimioterapia y su frecuencia en nuestra realidad.

Objetivo: Determinar qué tan frecuente es la variación de perfiles inmunohistoquímicos pre y post QTN en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en un hospital general de Lima – Perú entre los años 2015 – 2019.

Material y métodos: Estudio descriptivo tipo serie de casos, que incluyó 38 pacientes femeninas seleccionadas de una base de datos de pacientes con cáncer de mama del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) entre los años 2015 y 2019, con biopsia core antes y después del tratamiento con QTN; manteniendo los nombres de los pacientes en anonimato y analizando la información en el programa STATA/IC.

Resultados: Se encontró que un total de 10 pacientes (26.3%) sufrió cambio del perfil inmunohistoquímico. De ellos, 1 era Luminal A que paso a ser triple negativo,

2 iniciaron como Luminal B y luego perdieron sus receptores (Triple negativo). De los Her2 puro, 40% se convirtió en Triple positivo, el resto se mantuvo. Del subtipo Triple positivo, el 80% cambio los receptores hormonales y resto negativizo en su totalidad. Finalmente, de los Triple negativos, solo el 25% mostro ganancia de receptores hormonales, siendo catalogado como Luminal B.

Conclusiones: En nuestro estudio se evidenció variación del perfil inmunohistoquímico en 26.3% de los pacientes mientras que la mayoría del resto presento cambios porcentuales a nivel de cada receptor (hormonales y ki67). Es relevante conocer el perfil inmunohistoquímico pre y post quimioterapia neoadyuvante, pues existe una variedad de patrones que un tumor puede seguir lo que podría conllevar a un cambio en el tratamiento inicialmente administrado.

Palabras clave: Neoplasias de la mama; Quimioterapia; Subtipos moleculares, Inmunohistoquímica (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the main type of cancer that affects millions of women a year, being one of the leading causes of mortality in this group; it is from there that we have got the need of knowing its classification. There are several ways to sub - classify it; according to its immunohistochemistry: Luminal A, Luminal B, Her2 positive, Luminal B Her2 negative and Triple negative. Each subtype has unique characteristics that highlight the need of a specific treatment in each of them. It has been verified that a change in the immunohistochemical profile after the administration of neoadjuvant chemotherapy exists; this generates the need to rethink the treatment to be administered once chemotherapy is finished, which is why we highlight the importance of knowing the variation of the pre and post chemotherapy phenotype and its frequency in our reality.

Objectives: To determine the frequency of the variation of pre and post neoadjuvant chemotherapy (NCT) immunohistochemical profiles in patients with locally advanced breast cancer in a general hospital of Lima – Perú between 2015 – 2019.

Materials and methods: Case series descriptive study, which included 38 female patients selected from a database of patients with breast cancer from the “Hospital Nacional Arzobispo Loayza” (HNAL) between 2015 and 2019, with the use of core biopsy before and after the treatment with NCT; keeping the names of the patients in anonymity and analyzing the information in the STATA/IC program.

Results: A total of 10 patients (26.3%) were found to have undergone immunohistochemical subtype changes. Of these, 1 of them was Luminal A, which became Triple negative, other 2 were initially Luminal B and then presented with a

loss of receptors (Triple negative). The ones that were Her 2 pure subtype, 40% became Triple negative and the rest continued as the beginning. From the Triple positive ones, 80% changed their endocrine receptors, the other 20% became negative for all the receptors. Finally, the Triple negatives, only 25% gained hormonal receptors, specifically being classified as Luminal B.

Conclusions: In the current study a variation in the immunohistochemical profile was found in 26.3% of the patients, while most of the rest presented percentual changes in each receptor (hormonal and ki67). It is relevant to know the immunohistochemical profile before and after the neoadjuvant chemotherapy, since there is a variety of patterns that a tumor can follow, which could lead to a change in the treatment initially administered.

Keywords: Breast neoplasm; chemotherapy; molecular typing; immunohistochemistry (source: MESH)

I. INTRODUCCIÓN

Muchos años han pasado desde el primer paciente con el diagnóstico de una neoplasia y hoy en día nos sorprendemos con el avance que la tecnología ha hecho en relación con un mejor diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, las cifras nacionales e internacionales de incidencia y morbimortalidad vinculadas a cáncer siguen en aumento en todo el orbe.

En el 2018, según datos del Globocan, base estadística que engloba información sobre el cáncer en distintos países; se registró en el mundo 18 078 957 millones de casos nuevos de cánceres en general. De estos, 2 088 849 casos (11.6%) fue debido a cáncer de mama, siendo considerada como la segunda neoplasia más frecuente en el mundo y como la neoplasia más frecuente del sexo femenino. (1)

Por otro lado, la Organización Mundial de Salud (OMS), se refiere al cáncer de mamá como el primer tipo de cáncer que causa mayor mortalidad en las mujeres; registrándose aproximadamente 627 000 defunciones en el año 2018. (2)

En cuanto, la Sociedad Americana del Cáncer, entre los años 2009 – 2013, reportó datos muy similares al Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCPEEU) y a la OMS. (3)

Una neoplasia es una patología compleja, que no solo forma parte el aspecto biomolecular, también involucra aspectos familiares y sociales; por lo que uno de los ámbitos que se debe tener en cuenta, es el económico. Según datos proporcionados por la OMS, el costo mundial atribuible a las neoplasias en 2010 ascendió a US\$ 1.16 trillones (4) ; esto junto a las cifras de prevalencia y mortalidad, mencionadas anteriormente; resaltan una necesidad de realizar un cambio tanto en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las neoplasias y sus futuras complicaciones o comorbilidades.

En nuestro país; según datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), podemos observar que la tendencia del cáncer va aumentando con el pasar de los años. En el año 2018, hubieron cerca de 11 mil nuevos casos de cáncer, en comparación de los 10 mil nuevos casos del 2009 destacando entre estos los cánceres de cérvix, mama, estómago y pulmón. (5)

Según las cifras de cáncer previamente mostradas, la neoplasia más común en los varones es el cáncer de próstata y en la mujer el cáncer de mama. Sin embargo, en lo relacionado a mortalidad, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en cifra de pacientes, de ahí la relevancia de esta neoplasia, a la cual se añade un componente socioeconómico, por las características de este cáncer y su repercusión en la mujer. Debido a este gran impacto que tiene en la

población, es que se busca realizar un manejo más adecuado de esta enfermedad. Para ello es necesario conocer que el entendimiento del cáncer de mama ha avanzado muchísimo en los últimos años sabiendo actualmente que tiene subtipos, cada uno de los cuales con enfoques terapéuticos y pronósticos diferentes.

Existen múltiples formas de subclasificarlo, una de ella es de acuerdo a su histopatología pudiendo ser un carcinoma ductal infiltrativo (70 – 80%), carcinoma lobular infiltrativo, carcinoma mixto y un conjunto de formas menos comunes que en total suman un porcentaje menor al 5% como los carcinomas mucinosos, medulares, papilares y tubulares. (6) Si bien esta clasificación histopatológica ha sido utilizada por años, se ha visto que muchas veces los tratamientos no eran adecuados generando mala respuesta, costos elevados y en algunos casos uso de medicamentos en exceso. (7) Actualmente, el perfil molecular es la mejor técnica para la clasificación del cáncer de mama (8); sin embargo, al ser su costo elevado no puede ser implementado en todos los establecimientos de salud; por lo que se emplean técnicas de inmunohistoquímica con lo cual logramos aproximarnos a los diferentes subtipos basándonos en el análisis de la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (Her2) y del Ki67, como indicador de proliferación. De acuerdo con la expresión –o no- de las pruebas

mencionadas previamente se pueden determinar cuatro subtipos: Luminal A, Luminal B, Her2 positivo y Triple negativo; los cuales cobran relevancia pues como ya lo mencionamos, tienen una evolución, tratamiento y pronóstico diferente.

Fue en el 13vo consenso de St Gallen realizado en el año 2013 en donde se acuñaron las definiciones de los subtipos utilizados actualmente. El subtipo Luminal A se caracteriza por presentar receptores de estrógenos y progesterona positivos, Her2 negativo y Ki67 bajo. El indicador de proliferación o Ki67 para ser definido como alto o bajo se usa como punto de corte el valor de 20%, si es menor o igual se considera como bajo o de lo contrario, alto. El subtipo Luminal B puede ser subclasificado en dos tipos: Luminal B (Her2 negativo); que como su nombre lo indica presenta receptores Her2 negativos además de receptores estrogénicos positivos más al menos Ki67 alto o receptor de progesterona negativo o bajo. Mientras que el otro subgrupo es el Luminal B (Her2 positivo) o más conocido como Triple positivo el cual presenta receptores de estrógeno y Her2 positivos sin importar los niveles de Ki67 o progesterona. El tercer grupo descrito como Her2 se caracteriza por presentar Her2 positivo o amplificado con receptores hormonales negativos. Dentro del estudio de inmunohistoquímica relacionado al Her2, este se reporta de 0, 1+, 2+ o 3+; si el resultado es 2+, se cataloga como “ambigua” y es ahí

donde es de importancia realizar una hibridación fluorescente in situ (FISH), para determinar el resultado. Si el FISH está amplificado se entiende que se trata de un cáncer Her2. Por último, describen el grupo de Triple negativo el cual posee todos sus receptores –como su nombre lo indica- negativos. (9) [Ver tabla 1].

De los cuatro subtipos mencionados el más frecuente es el Luminal, a predominio del Luminal A, con casi 40% de diagnósticos, el subtipo Her2 tiene un promedio de 15-20% de frecuencia, mientras que el TN solo un 10%. Estas cifras se repiten en estudios publicados en diversas latitudes (10)(11), así como en nuestro país. (12)

La importancia de identificar cada subtipo recae en el distinto pronóstico y manejo que se presenta en cada uno de ellos. Kennecke H, et al (13) realizó un estudio en el que incluyó 3 726 mujeres canadienses, en donde determina que cada subtipo está relacionado con distintas formas de metástasis con una notable diferencia en relación a la supervivencia y recaídas. Con respecto a la supervivencia a los 10 años, determinó que un 70% de los casos con el subtipo Luminal A estaban vivos a los 10 años, comparado con un 54,4% del subtipo Luminal B, siendo estos catalogados como los de mejor pronóstico. Mientras el Her2 positivo presentó un 48,1% y el Triple negativo un 32,92%, siendo este último el de peor

pronóstico. Con relación a las metástasis, los subtipos Luminal A y B, presentan un bajo riesgo de hacer metástasis al cerebro, llegando a un 2,2% y 4,7%, respectivamente. Con respecto al subtipo Her2 positivo se encontró que suelen hacer metástasis al cerebro, hígado, huesos y pulmón; mientras que el Triple negativo suele hacer metástasis a lugares similares con excepción del hígado. En nuestro país, se ven cifras semejantes viendo que los tumores Luminal A tienen una mayor sobrevida. (12)

Con respecto al abordaje terapéutico actual de cáncer de mama se necesita obligatoriamente tener en consideración el subtipo. Es así que la terapia propicia para pacientes con subtipos Luminales básicamente es la terapia hormonal o endocrina, aunada en ocasiones a quimioterapia (Sobre todo en Luminal B). Para los subtipos Her2 positivos se deben emplear terapias con anticuerpos anti-Her2 (como el trastuzumab) con quimioterapia adicional y/o terapia endocrina (en el caso de los Tr+), y por último, para los cánceres triples negativos se recurre principalmente, a la quimioterapia sistémica (14)(15).

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama que se atienden en el sector público lamentablemente llegan con estadios intermedios o avanzados (16). Estas pacientes requieren de un tratamiento previo al definitivo (Cirugía). Este tratamiento previo se denomina

neoadyuvante y tiene como objetivo lograr una disminución del tamaño tumoral y así lograr un des escalamiento de estadio (o downstaging), el tratamiento de micro metástasis e idealmente intentar lograr la respuesta completa patológica o desaparición del tumor.

En la práctica diaria, vemos que los perfiles iniciales de IHQ de pacientes con cáncer de mama, luego de haber pasado por QTN, varían. Este hecho ha sido descrito por varios autores, por ejemplo Zhang N, et al (17) realizo un meta análisis para evaluar el efecto de la QTN en los receptores inmunohistoquímicos, llegando a concluir que la QTN produce un cambio en los receptores hormonales (RH), por lo que aconseja que luego de la QTN debería realizarse un nuevo estudio del tejido residual para poder verificar si se realizó dicho cambio y para poder así ajustar la quimioterapia según las nuevas características del tumor.

Jin et al (18), en su estudio realizado en China con 423 casos, determinaron que 55 casos (13%) cambiaron de un RH positivo a uno negativo, 23 (5,4%) cambiaron de negativo a positivo, 27 (6,4%) cambiaron de Her2 positivo a negativo y 13 casos (3,1%) cambiaron de Her negativo a positivo; esto confirma lo planteado por Zhang et al y agrega que no solo se da en los RH, sino también en los receptores Her2.

Otro estudio es el publicado por Lim et al. (19) donde reportaron que de los 332 casos, el 23,1% sufrió un cambio de receptores luego de la QTN, donde aquellos tumores que presentaban RH o Her2 negativo perdían RH en el 10,3% de los casos y pasaban a ser subtipos triple negativos; mientras que aquellos subtipos triple negativo ganaban el RH y se convertían en subtipos Luminal o Her2 negativo. Por otro lado, aquellos tumores con RH o Her2 positivo perdían su receptor Her2 positivo en un 21,4% de los casos, en comparación a su receptor RH positivo.

El cambio de RH positivo a negativo genera para el paciente una peor supervivencia libre de la enfermedad, a diferencia de aquellos tumores que permanecían siendo Her2 negativo. (18)(19)

Debido a esto es necesario realizar una segunda biopsia post QTN ya que el subtipo de receptor pre QTN puede ser modificado con la intervención tal como se puede encontrar en estudios asiáticos. En el estudio de Siew et al (19) en el que de 290 pacientes que se sometieron a QTN, 67 personas (23.1%) presentaron variación del perfil inmunohistoquímico. Por su parte, el grupo de científicos compuesto por Yu-tuan Wu et al. realizaron un estudio similar en China en el que analizaron los resultados de 525 pacientes encontrándose una variación en 108 pacientes (20.8%). (20)

Al tener en cuenta lo mencionado anteriormente y la falta de estudios sobre este tema no solo en Perú, sino en toda Latinoamérica; creemos necesaria la realización de una investigación que abarque esta variación del perfil inmunohistoquímico en el cáncer de mama, partiendo desde la realización de un estudio descriptivo para lograr entender el impacto de esta enfermedad en uno de los hospitales emblemáticos de este país y con la ayuda de este lograr incentivar o permitir la realización de diversos estudios con la finalidad de contribuir a la salud de nuestros pacientes.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio

Estudio descriptivo tipo serie de casos.

b. Población

Pacientes de género femenino con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado de 18 años o más del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) entre los años 2015 – 2019, con biopsia core antes y después del tratamiento con QTN; que cumplan con los siguientes criterios de selección:

2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mujeres con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado del HNAL entre los años 2015 – 2019.
- Biopsia core antes y después de la QTN con resultados de inmunohistoquímica en ambos casos.

2.1 Criterios de exclusión

- Pacientes de cáncer de mama con metástasis o cáncer de mama bilateral.
- Pacientes que hayan recibido algún tratamiento previo para el cáncer de mama

- Pacientes que luego de la QTN hayan logrado RCP (respuesta completa patológica explicada como ausencia de células cancerígenas activas)
- Pacientes con QTN incompleta

c. Muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia de 38 pacientes seleccionadas a partir de una base de datos de pacientes mujeres mayores de 18 años o más con cáncer de mama; proporcionada por el servicio de patología del HNAL donde se encuentra detallado el tipo de cáncer de mama según su perfil inmunohistoquímico.

d. Procedimientos y técnicas

Se revisó una base de datos de 463 pacientes con cáncer de mama, proporcionada por el servicio de patología del HNAL, seleccionándose 49 pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, previamente explicados. Se solicitaron dichas historias clínicas, de estas 11 historias presentaban criterios de exclusión, motivo por el cual fueron retirados del estudio; llegándose a un total de 38 pacientes, que fueron registrados según nuestra ficha de recolección (Ver anexo 2). Cabe resaltar que las técnicas de inmunohistoquímica, a partir de las cuales se describen los tipos de

cáncer de mama en la base de datos, se procesaron en el Laboratorio Arias-Stella; basándose la interpretación en el protocolo del “College of American Pathologists” del 2014. (21)

e. Plan de análisis

Los datos fueron recaudados en una base de datos en Excel 2013 y serán procesadas por el programa STATA/IC, para luego ser analizadas mediante cuadros de frecuencia y porcentajes.

f. Consideraciones éticas

Según el doctor norteamericano Ezekiel Emanuel, oncólogo y presidente del Departamento de Ética Médica y Políticas de Salud de la Universidad de Pensilvania (22); existen 7 requisitos para que una investigación clínica sea considerada como ética, estos son evaluados en el anexo 3, en relación al presente proyecto de investigación. El desarrollo ético de este trabajo fue revisado por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, ejecutándose tras la aprobación de este. La información obtenida mediante la base de datos fue almacenada en un archivo Excel guardado en una computadora de uso personal a la que solo tendrán acceso los investigadores. Los resultados obtenidos del estudio fueron compartidos al servicio de oncología para mejoría del manejo clínico de esta patología.

g. Limitaciones

En este estudio se cuenta con una muestra reducida en relación con otros estudios encontrados; sin embargo, para enfrentar esta limitación, se calculó la potencia estadística utilizando Openepi versión 3.0 para determinar si nuestro tamaño muestral era suficiente para responder nuestro objetivo principal. Se asumió un intervalo de confianza del 95% y una frecuencia de 23.1% y 20.8%, dando como resultado una potencia estadística del 91.59%. (19)(20)

III. RESULTADOS

A partir de los 463 pacientes de la base de datos del servicio de patología del HNAL, se seleccionaron 49 historias clínicas que cumplieran con los criterios de inclusión y de estas, 11 fueron retiradas del estudio por contar con los criterios de exclusión; llegándose a un total de 38 pacientes. De los finalmente escogidos, 24 pacientes (63.16%) tenían edades comprendidas entre los 40 – 59 años, siendo este el rango más frecuente dentro de nuestra muestra. Entre otras características, 26 pacientes (68.42%) eran postmenopáusicas y 29 (76.32%) no contaban con antecedentes familiares de cáncer de mama. A nivel histológico, lo más frecuente carcinoma ductal infiltrativo y solo 1 de los 38 pacientes presentó carcinoma lobulillar infiltrativo. Cabe resaltar que todos los diagnósticos, tanto histológicos como inmunohistoquímicos, fueron realizados por medio de Biopsia Core. (Ver tabla 2)

Entre otros, 7 de los 38 pacientes presentaron índice de Miller Payne, de los cuales 5 (71.43%) fueron de grado 2, los 2 restantes fueron de grado 1 y 4, respectivamente. Solo en 1 paciente se le calculo la carga residual tumoral, el cual fue de grado III (quimio resistencia).

En cuanto a los subtipos inmunohistoquímicos, el más frecuente fue el Luminal A con un 42.11%, seguido por el Luminal B con 21.05%. Tanto el Her2 puro como el Triple positivo, se encontraron en un 13.16% del total de pacientes; siendo el Triple negativo el menos común con un 10.53%.

Todos estos perfiles fueron obtenidos previos a la quimioterapia neoadyuvante (QTN).

En relación con los grupos etarios y perfil inmunohistoquímico, el rango de edad comprendido entre 60 – 69 años fue la que abarcó mayor cantidad de pacientes que presentó un cambio en su perfil (33.33%) en relación al número de pacientes considerado en este grupo. Entre los rangos de edades, 40 – 49 años y desde 50 – 59 años, se encontró que en el primer grupo todos los casos pasaron de ser subtipos Luminales a Triple negativo, mientras que en el segundo (3 pacientes), 2 casos se mantuvieron como Luminales y 1 pasó de Triple positivo a Luminal A. El resto de las edades presentaron datos variables, como es el caso de 1 paciente mayor de 70 años, quien de Luminal A se convirtió a Triple negativo. Asimismo, el paciente de menor edad (30 – 39 años) inició siendo Her2 puro y tras QTN se negativizó completamente. De los últimos dos casos de 60 – 69 años, se catalogó 1 como Luminal B, siendo al inicio Triple negativo y el otro iniciando como Her2 puro a Luminal A.

Con respecto al estado menopáusico y los subtipos, se observó que, de aquellas mujeres con un cambio, el 80% se conformó por pacientes postmenopáusicas. Las 2 pacientes que eran premenopáusicas, una Her2 puro y la otra triple positivo, ambas perdieron los receptores en su totalidad, siendo Triple negativo. De las 8 pacientes postmenopáusicas, 6 pacientes iniciaron como Luminales, de los cuales 3 pacientes (50%) pasaron a Triple

negativo al final de la terapia, 2 se mantuvieron como tal y 1 ganó el receptor Her2, siendo Triple positivo. Finalmente, de los dos pacientes restantes, 1 Triple positivo perdió el Her2 y un Triple negativo se convirtió en Luminal B.

Por último, de las 9 pacientes que refirieron tener familiares con cáncer de mama, solo 2 presentaron variación en su fenotipo. 1 pasó de Triple negativo a Luminal B y el otro caso pasó de ser Luminal B a Triple negativo.

En cuanto a los perfiles de inmunohistoquímica posterior a la quimioterapia neoadyuvante, se encontró que un total de 10 pacientes (26.3%) sufrieron cambios de subtipos inmunohistoquímico (Ver tabla 3). De los 16 pacientes con Luminal A, 12 pacientes (75%) no cambiaron de subtipo y del resto, 2 pasaron a Luminal B, 1 a Triple positivo y otro a Triple negativo (Grafico 1). Con relación al Luminal B, 6 pacientes (75%) se mantuvieron en el mismo subtipo, mientras que 2 (25%) mostraron pérdida de receptores hormonales, siendo catalogado como Triple negativo (Grafico 2). En cuanto a los pacientes con Her2 puro, solo 1 paciente (20%) pasó a ser Triple negativo y el resto continuó presentando el receptor Her2 positivo y los hormonales negativos (Grafico 3). En el subtipo Triple positivo, que contaba inicialmente con 5 pacientes, 3 (60%) se mantuvieron en el mismo grupo, 1 paso a ser Luminal A y el ultimo se transformó en Triple Negativo. (Gráfico 4) Por último, de los 4 pacientes con Triple negativo solo 1 paciente

(25%) mostró ganancia de receptores hormonales, siendo catalogado como Luminal B (Grafico 5). (Ver tabla 4)

Del resto que no presentó cambio en el perfil inmunohistoquímico, es decir, 28 pacientes (73.68%), se observó una variación de receptores. En cuanto a los receptores de estrógenos, hubo aumento de estos en 4 pacientes (14.29%), mientras que 12 (42.86%) disminuyeron y los otros 12 (42.86%) se mantuvieron sin cambios. Por otra parte, en relación con los receptores de progesterona lo que se evidenció fue un aumento en 6 casos (21.43%), disminución en 12 (42.86%) y no hubo alteración en 10 casos (35.71%). Por último, refiriéndonos al Ki67, se halló un aumento en receptores en 3 pacientes (10.71%), disminución en 16 pacientes (57.14%) y en 9 casos (32.14%) no hubo alteración. (Ver tabla 5 y 6)

Dentro de los tipos de esquema de quimioterapia neoadyuvante; se utilizó Docetaxel y Paclitaxel en 17 pacientes (44.74%) y 16 pacientes (42.11%), respectivamente. De aquellos 17 pacientes, 1 presentó cambios en los receptores hormonales mientras que otro en el receptor Her2. En su contraparte, de aquellos 16 pacientes que fueron tratados con Paclitaxel, 5 cambiaron de receptor hormonal y 2 de receptor Her2. En cuanto al cambio de subtipo; de los pacientes que recibieron Docetaxel solo 2 pacientes cambiaron a Luminal B y del total de pacientes que recibieron Paclitaxel (5 pacientes), 3 de ellos viraron a Triple negativos, mientras que 1 paciente siendo Triple negativo ganó receptores hormonales.

IV. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se identificó un 42.11% de pacientes con Luminal A, siendo este el más frecuente. En segundo puesto, se encontró el subtipo Luminal B con un 21.05% y en el tercer puesto, se encuentran tanto el Her2 puro como el Triple positivo con un 13.16% de prevalencia en ambos casos. Dichos datos son similares a los expuestos por otros estudios, a nivel nacional como internacional. (12) Asimismo, Prakash et al, señala en su estudio al Luminal A como el subtipo más frecuente (37%); sin embargo, este se encuentra seguido en frecuencia por el Triple Negativo (26%) a diferencia de nuestro estudio donde ocupa el último puesto (10.53%). (23)

En cuanto a la variación global, encontramos que 10 pacientes (26.3%) presentaron cambios inmunohistoquímicos tras la QTN. Dicho resultado se asemeja con el porcentaje de variación de sus pares de Corea del Sur y China (23.1% y 20.8%) (19)(20)

Siew et al, halló en su estudio que un 17.9% de sus pacientes presentó cambios en el receptor hormonal, sin especificar diferenciación entre el receptor de estrógeno y el de progesterona (19). Estos datos concuerdan con nuestros resultados, pues 4 pacientes (16.67%) con el subtipo Luminal mostraron el mismo desenlace. Cabe resaltar que, de este porcentaje, de 2 pacientes que fueron Luminal A, uno pasó a ser Triple Positivo y el otro, Triple Negativo. El resto, inició como Luminal B; que, a diferencia del

anterior, tras quimioterapia neoadyuvante se catalogaron como Triple Negativo.

En relación con aquellos pacientes Her2 puro; de los 5 pacientes encontrados, solo 3 permanecieron iguales y el resto, negativizó todos sus receptores llegando a ser catalogado como Triple Negativo. Yoshida et al, en base a su estudio realizado con 588 pacientes, describió que de 99 pacientes Her2 positivos, el 33% perdió el receptor. Esto no concuerda con lo descrito en nuestro estudio, pues de aquellos pacientes con el Her2 positivo (10 pacientes), el 60% perdió dicho receptor y de estos, la mitad perdió además los hormonales, volviéndose Triple negativo. (24)

De nuestros pacientes diagnosticados como Triple positivo, solo 1 (20%) permaneció con el mismo subtipo, mientras que los demás presentaron variaciones en sus receptores: siendo 3 (60%) luego de la quimioterapia Luminales y 1 (20%) Triple negativo. Esto es discordante con lo mostrado por Siew et al, quien en su estudio el 38.5% de Triple positivo se mantuvo como tal, y el resto presentó pérdida de alguno de los receptores, siendo el cambio más frecuente a Her2 puro (46.2%). Sin embargo, resultados similares se obtuvieron en cuanto a los pacientes que inicialmente eran Triple Negativos, pues en el presente estudio la mayoría no presentó cambio alguno (75%) y en el mencionado anteriormente también (65.4%). (19)

Entre otras características, relacionando el grupo etario con el perfil inmunohistoquímico, si tomamos los rangos de edades más frecuentes de nuestra población, 40 – 49 años y desde 50 – 59 años, encontramos que en el primer grupo todos los casos pasaron de ser subtipos Luminales a Triple negativo, mientras que en el segundo (3 pacientes), 2 casos se mantuvieron como Luminales y 1 pasó de Triple positivo a Luminal A. El resto de las edades presentaron datos variables. En cuanto a antecedentes familiares, de los 2 casos que cambiaron su perfil post QTN, no se encontró una tendencia similar debido a que 1 pasó de Triple negativo a Luminal B y el otro caso pasó de ser Luminal B a Triple negativo.

Con relación a la variable estatus menopáusico, las dos únicas pacientes premenopáusicas al terminó de su QTN, perdieron los receptores en su totalidad. A pesar de lo referido por Silva et al, quien concluye que el ser pre menopáusica se asocia con una mejor respuesta clínica completa a la QTN (25), sabiendo que los Triple negativos tienen peor pronóstico. Por otro lado, de los 8 pacientes postmenopáusicos, 6 pacientes iniciaron como luminales, y posteriormente tomaron distintos caminos, el 50% de estos terminó como Triple negativo al final de la terapia, 2 se mantuvieron como tal y 1 ganó el receptor Her2, siendo Triple positivo. Finalmente, de las dos pacientes restantes postmenopáusicas, 1 fue Triple positivo perdió el Her2 y un Triple negativo se convirtió en Luminal B.

Sobre los resultados presentados anteriormente, no hay estudios que describan la frecuencia del cambio de perfiles según rango de edad, antecedentes familiares ni estatus menopáusicos, por lo cual no podemos comparar con alguna tendencia esperada. Los datos descritos anteriormente deben ser considerados en función a nuestro número de muestra y al tipo de estudio, puesto que al ser pequeño puede variar el resultado con estudios de mayor población.

Si bien solo 10 pacientes fueron los que presentaron un cambio en su perfil inmunohistoquímico, no debemos dejar de tomar en cuenta el 73.68% restante, pues lo que se halló es que presentaron una variación independiente de sus receptores. En cuanto a los receptores de estrógenos, se observó un aumento de estos en 4 pacientes (14.29%), mientras que 12 (42.86%) disminuyeron y los otros 12 (42.86%) se mantuvieron sin cambios. En relación con los receptores de progesterona lo que se evidenció fue un aumento en 6 casos (21.43%), disminución en 12 (42.86%) y no hubo alteración en 10 casos (35.71%). Por último, refiriéndonos al Ki67, se halló un aumento en receptores en 3 pacientes (10.71%), disminución en 16 pacientes (57.14%) y en 9 casos (32.14%) no hubo alteración.

Yu – Tuan también describió los cambios generados por la quimioterapia neoadyuvante encontrando así que el receptor de estrógeno, progesterona y Ki67 variaron 15.2%, 26.9% y 44.8%, respectivamente independientemente si era ganancia o pérdida, sin embargo estos resultados mostraron una

variación menor que lo hallado por nosotros: 57.15% para los receptores de estrógenos, 64.29% para los receptores de progesterona y finalmente, 67.85% de variación en el ki67 luego de la quimioterapia .

Recalamos la importancia del rol de la quimioterapia neoadyuvante, ya que, si bien estos no cambiaron su perfil inmunohistoquímico final, si lo hicieron con sus receptores. Zhang et al, demuestra en un metaanálisis que existe un cambio significativo en los receptores hormonales luego de la quimioterapia. (17) Esto es importante porque, por ejemplo, Jin et al, concluye a través de su estudio prospectivo que la pérdida de la positividad de los receptores hormonales es un factor de mal pronóstico tanto para la supervivencia libre de enfermedad como de la tasa de supervivencia global. (18)

De los 10 pacientes (26.32%) que presentaron un cambio del subtipo post quimioterapia neoadyuvante, 7 utilizaron los taxanos: 2 pacientes con el docetaxel y el resto con paclitaxel. Ambos pacientes que se encontraban bajo tratamiento con docetaxel cambiaron a Luminal B, siendo ambos previamente Luminal A. En su contraparte, de los 5 pacientes con paclitaxel, 3 pasaron a ser Triple negativo y uno perdió el Her2, pasando a ser Luminal A.

Smith et al, señala que de aquellos pacientes en tratamiento con docetaxel, la respuesta clínica completa o parcial y la respuesta completa patológica

fue mayor en comparación con el control, ciclofosfamida más doxorubicina más vincristina y prednisona. (26) Asimismo, Zhou et al describe en su estudio que de 135 pacientes tratados con 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con docetaxel y antraciclinas, hubo una respuesta del 86%, dentro de cual 33% se realizó en base a respuesta clínica completa y el 53% parcial; mientras que la respuesta patológica completa fue 17%. Además, concluyó que aquellos pacientes con perfil de inmunohistoquímica positivo para Her2 y negativo para los receptores hormonales, tienen mayor probabilidad de responder a QTN con docetaxel y antraciclinas. (27)

Jones et al, realizó un estudio con 449 pacientes, en el cual compara el uso de docetaxel y paclitaxel en cáncer de mama metastásico relacionados a 3 parámetros: El primero en cuanto a la tasa de supervivencia global el uso de docetaxel demostró una tasa de 15.4 meses en comparación a 12.7 meses con el uso de Paclitaxel; en segundo lugar, el tiempo medio de progresión de la enfermedad fue más lenta para aquellos que usaron docetaxel (5.7 meses) vs paclitaxel (3.6 meses) y por último, la tasa de respuesta total con el docetaxel fue de 32% vs 25% del paclitaxel. (28) Se debe tener en cuenta que el tratamiento debe ser individualizado según las características del perfil inmunohistoquímico de cada paciente.

Es importante conocer el perfil inmunohistoquímico pre y post quimioterapia neoadyuvante ya que los cambios inmunohistoquímicos referidos en el estudio podrían sugerir un cambio a nivel molecular en estos pacientes, quienes podrían pasar a tener un tumor con características más o menos agresivas, demostrando la variedad de patrones que un tumor podría seguir. Debido a esto es necesario realizar una segunda biopsia post QTN ya que el subtipo de receptor pre QTN puede ser modificado con la intervención y deba ser necesario reevaluar el tratamiento que recibe el paciente, ya que este pueda cambiar para el beneficio de la salud del paciente.

Esto resalta la importancia de continuar realizando estudios que abarquen una mayor población, para que luego sea posible correlacionar este viraje con el tipo de tratamiento indicado. A pesar de nuestras limitaciones, nuestro estudio nos ofrece un panorama del comportamiento de estos pacientes a nivel nacional y de Latinoamérica, pues a nuestro entender sería el primer estudio que analiza este viraje en nuestras latitudes.

V. CONCLUSIONES

En el presente estudio podemos apreciar que, de la muestra total de pacientes, el 70% no presentó un cambio de su perfil inmunohistoquímico luego de haber sido expuesto a quimioterapia neoadyuvante, sin embargo, un 30% sí presentó este cambio. De este 30% que sí presentó el cambio, se vio que la gran mayoría viró a un subtipo de menos agresivo a más agresivo o viceversa y en relación con los pacientes que no tuvieron el cambio en su perfil, sí se vio algún cambio, pero sólo a nivel de los receptores hormonales y el ki67, lo que demuestra el impacto del tratamiento en la enfermedad. Estos valores están asociados netamente a un estudio de tipo descriptivo puesto que no hemos hecho seguimiento de los pacientes a nivel de sobrevida, esto debido también al tamaño muestral que tenemos. Se necesitan más estudios al respecto para poder corroborar la relevancia del cambio que de fenotipo pre y post quimioterapia neoadyuvante y esto que pueda ser un indicador para un cambio en el tratamiento de cáncer de mama en un futuro y que se llegue a un impacto a nivel de sobrevida de los pacientes a nivel de disminución de recidivas.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akaza H. International agency for research on cancer (IARC). Japanese J Cancer Chemother. 2019;46(1):34–5.
2. Breast Cancer [Internet]. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
3. Leading Cancer Cases and Deaths, Male and Female, 2016 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>
4. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr. 2016;7(2):418–9.
5. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en INEN, periodo 2009-2018 (ambos sexos). 2009;2018:1–3. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>
6. Bonnie N Joe. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer [Internet]. 2020. Available from: [https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?source=search_result&search=Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cáncer&selectedTitle=1~150#references](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?source=search_result&search=Clinical+features,+diagnosis,+and+staging+of+newly+diagnosed+breast+cáncer&selectedTitle=1~150#references)

7. Cleator S, Ashworth A. Molecular profiling of breast cancer: Clinical implications. *Br J Cancer*. 2004;90(6):1120–4.
8. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw MW, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.
9. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Panel HS. Personalizing the treatment of women with early breast cancer : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. 2013;2206–23.
10. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: A collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010;7(5).
11. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: Implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34(2):219–33.
12. Vallejos C, Gómez H, Cruz W, Pinto J, Dyer R, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: Subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2010;10(4):294–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CBC.2010.n.038>

13. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271–7.
14. Rapoport BL, Demetriou GS, Moodley SD, Benn CA. When and how do i use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(1):86–98.
15. Aliaga R, Samame J. Atlas y guía breve sobre cáncer de mama. 1a ed. Lima; 2014.
16. Ministerio de Salud DG de E. Análisis de la situación del cáncer en el Perú. Serie Herramientas Metodológicas en Epidemiología y Salud Pública N° 015. 2013. 57 p.
17. Zhang N, Moran MS, Huo Q, Haffty BG, Yang Q. The hormonal receptor status in breast cancer can be altered by neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Cancer Invest.* 2011;29(9):594–8.
18. Jin X, Jiang YZ, Chen S, Yu K Da, Shao ZM, Di GH. Prognostic value of receptor conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A prospective observational study. *Oncotarget.* 2015;6(11):9600–11.
19. Lim SK, Lee MH, Park IH, You JY, Nam BH, Kim BN, et al. Impact of molecular subtype conversion of breast cancers after neoadjuvant chemotherapy on clinical outcome. *Cancer Res Treat.* 2016;48(1):133–41.
20. Wu Y, Li X, Lu L, Gan L, Dai W, Shi Y. Effect of neoadjuvant chemotherapy

- on the expression of hormone receptors and Ki67 in Chinese breast cancer patients : A retrospective study of 525 patients. 2018;32(February):191–7.
21. Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(5):595–601.
 22. Organización Panamericana de la Salud. OMS. Introducción. Pautas éticas Investig en Humanos Nuevas Perspect [Internet]. 2003;83–96. Available from: <http://actabioethica.cl/docs/pautas.pdf>
 23. Pandit P. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer : A Single Institutional Experience of 2062 Patients. 2020;16(1):39–43.
 24. Yoshida A. Change in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy and the prognostic impact in patients with primary breast cancer. 2017;(June):1–8.
 25. Silva LR Da, Vargas RF, Shinzato JY, Derchain SFM, Ramalho S, Zeferino LC. Association of Menopausal Status, Expression of Progesterone Receptor and Ki67 to the Clinical Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal Breast Cancer. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2019;41(12):710–7.
 26. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456–66.
 27. Zhou B, Yang DQ, Xie F. Biological markers as predictive factors of response to neoadjuvant taxanes and anthracycline chemotherapy in breast

carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(5):387–91.

28. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5542–51.

VII. TABLAS Y GRÁFICOS

a. Tablas

Tabla N°1 Definición de subtipos de cáncer de mama por inmunohistoquímica			
	Receptores hormonales (%)	Ki67 (%)	Her2
Luminal A	RE + y RP \geq 20	\leq 20	-
Luminal B Her2 negativo	RE + y/o RP \leq 20	>20	-
Luminal B Her2 positivo	RE +	>20	+
Her2 puro	RE - y RP -	>20	+
Triple negativo	RE - y RP -	>20	-

RE: receptor de estrógeno, RP: receptor de progesterona, Her2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano, Ki67: indicador de proliferación celular.

Tabla N°2 Características de la población		
Variables	n = 38	%
Edad al diagnóstico (años)		
≤ 20	0	0.00
21 - 29	0	0.00
30 - 39	4	10.53
40 - 49	12	31.58
50 - 59	12	31.58
60 - 69	6	15.79
≥ 70	4	10.53
Antecedentes Familiares		
Madre	1	2.63
Hermana	3	7.89
Tía	5	13.16
Ninguno	29	76.32
Estatus menopáusico		
Pre menopáusico	12	31.58
Post menopáusico	26	68.42
Mama afectada		
Derecha	17	44.74
Izquierda	21	55.26
Histología		
Carcinoma Ductal Infiltrante	37	97.37
Carcinoma Lobulillar Infiltrante	1	2.63
Otros	0	0.00
Perfil inmunohistoquímica pre QTN		
Luminal A	16	42.11
Luminal B	8	21.05
Her2 puro	5	13.16
Triple positivo	5	13.16
Triple negativo	4	10.53

QTN: Quimioterapia neoadyuvante

Tabla N°2 Características de la población (Continuación)		
Variables	n = 38	%
Estadiaje pre QTN		
Ila	12	31.58
I Ib	9	23.68
IIIa	12	31.58
IIIb	3	7.89
IIIc	2	5.26
Esquema de QTN		
AC x4 - Doce x4	17	44.74
AC x4 - Pacli x12	3	7.89
AC x4 - Pacli x4	13	34.21
AC x4	2	5.26
Otros	3	7.89
Perfil inmunohistoquímica post QTN		
Luminal A	14	36.84
Luminal B	10	26.32
Her2 puro	3	7.89
Triple positivo	2	5.26
Triple negativo	9	23.68
Estadiaje post QTN		
I	6	15.79
Ila	13	34.21
I Ib	11	28.95
IIIa	4	10.53
IIIb	1	2.63
IIIc	3	7.89
Cambio de Receptor Hormonal		
Si	7	18.42
No	31	81.58
Cambio de Her2		
Si	5	13.16
No	33	86.84
Cambio de Perfil IHQ		
Si	10	26.32
No	28	73.68

QTN: quimioterapia neoadyuvante AC: adriamicina – ciclofosfamida; Pacli: paclitaxel Doce: Docetaxel IHQ: inmunohistoquímico; Her2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

Tabla N°3 Variación de inmunohistoquímica pre y post quimioterapia neoadyuvante

	Luminal A						Luminal B						Her2 puro						Triple positivo						Triple negativo						Total
	n		%		n		%		n		%		n		%		n		%		n		%								
Luminal A	12	75	2	12.5	0	0	0	0	1	6.25	1	6.25	1	6.25	16																
Luminal B	0	0.0	6	75	0	0	0	0	0	0	0	0	2	25	8																
Her2 puro	0	0	0	0	4	80	0	0	0	0	0	0	1	20	5																
Triple positivo	1	20	0	0	0	0	0	0	3	60	1	20	1	20	5																
Triple negativo	0	0	1	25	0	0	0	0	0	0	0	0	3	75	4																
Total	13		9		4		4		4		8		8		38																

Her2: Receptor 2 de crecimiento epidérmico humano.

**Tabla N°4 Pacientes con cambios en el perfil
inmunohistoquímico post quimioterapia neoadyuvante**

	Pre QTN	Post QTN
P1	Triple negativo	Luminal B
P2	Luminal A	Luminal B
P3	Luminal A	Triple negativo
P4	Triple positivo	Luminal A
P5	Luminal A	Luminal B
P6	Luminal A	Triple positivo
P7	Luminal B	Triple negativo
P8	Her2 puro	Triple negativo
P9	Luminal B	Triple negativo
P10	Triple positivo	Triple negativo

P: Paciente, QTN: quimioterapia neoadyuvante

Tabla N°5 Variación de los receptores hormonales post quimioterapia neoadyuvante en pacientes sin cambio de subtipo (n=28)

	RE %	RP %
Con cambios	57.15	64.29
Ganancia	14.29	21.43
Pérdida	42.86	42.86
Sin cambios	42.86	35.71

RE: receptor de estrógeno, RP: receptor de progesterona

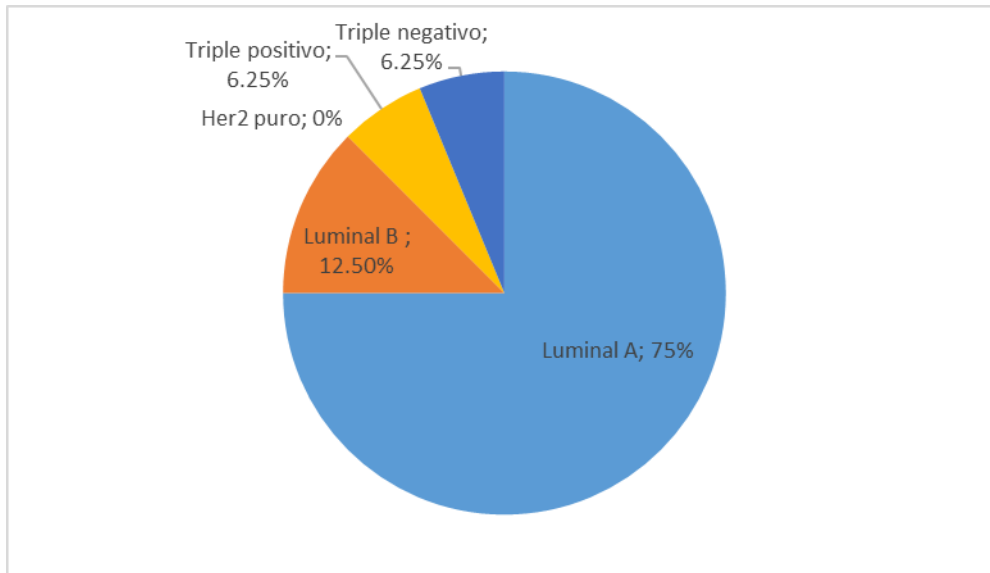
Tabla N°6 Variación del Ki67 post quimioterapia neoadyuvante en pacientes sin cambio de subtipo (n=28)

	Ki67 %
Con cambios	67.85
Ganancia	10.71
Pérdida	57.14
Sin cambios	32.14

Ki67: indicador de proliferación celular.

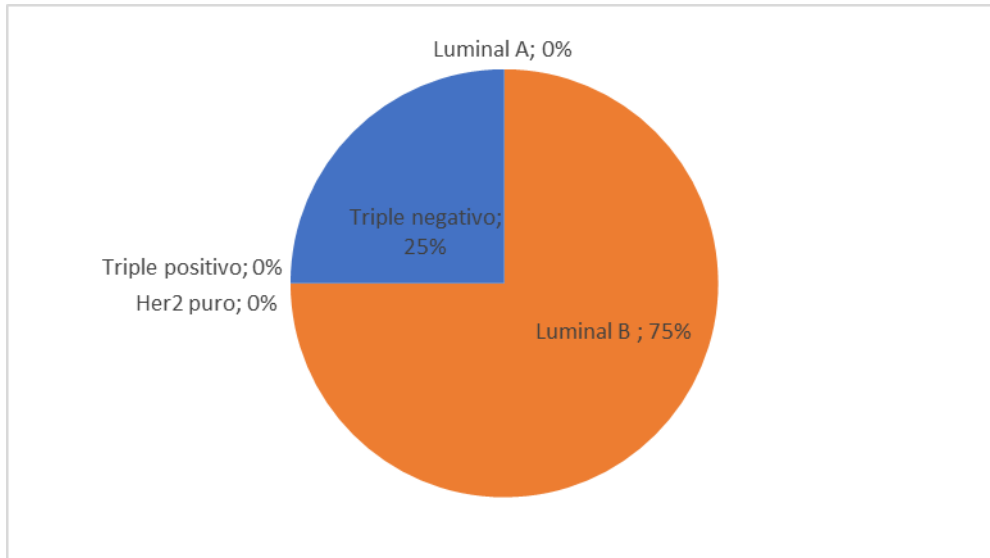
b. Gráficos

Gráfico N°1 Variación del subtipo Luminal A post quimioterapia neoadyuvante



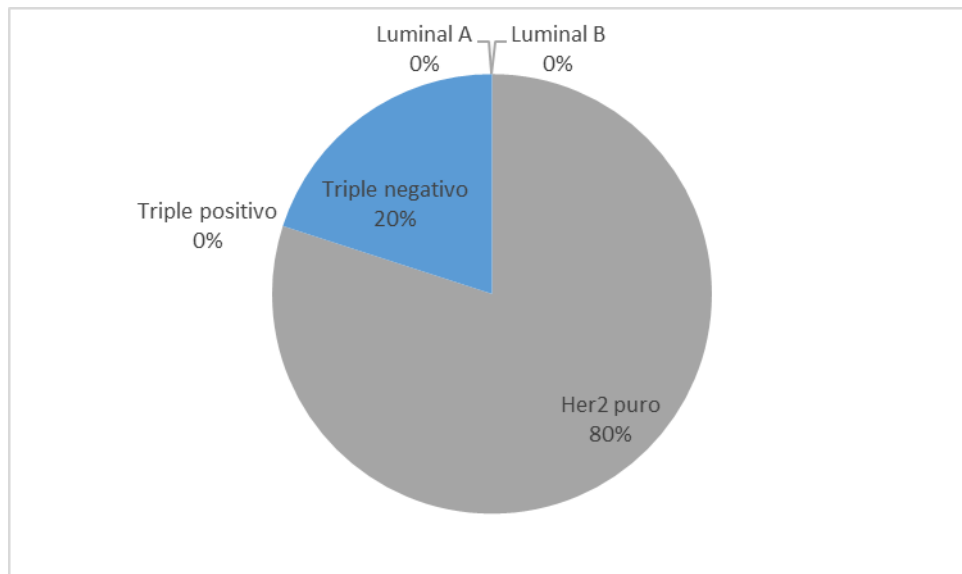
Her2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

Gráfico N°2 Variación del subtipo Luminal B post quimioterapia neoadyuvante



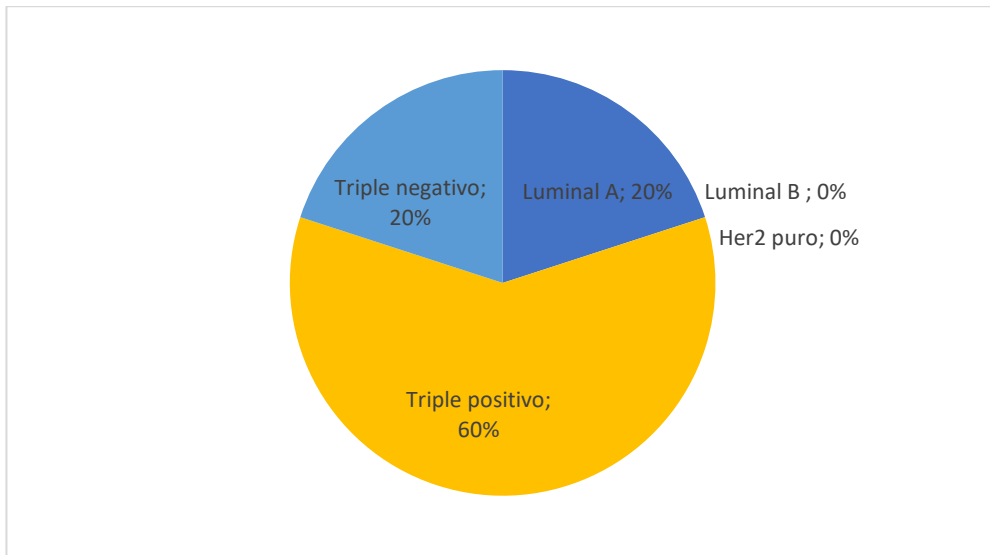
Her2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

Gráfico N°3 Variación del subtipo Her2 puro post quimioterapia neoadyuvante



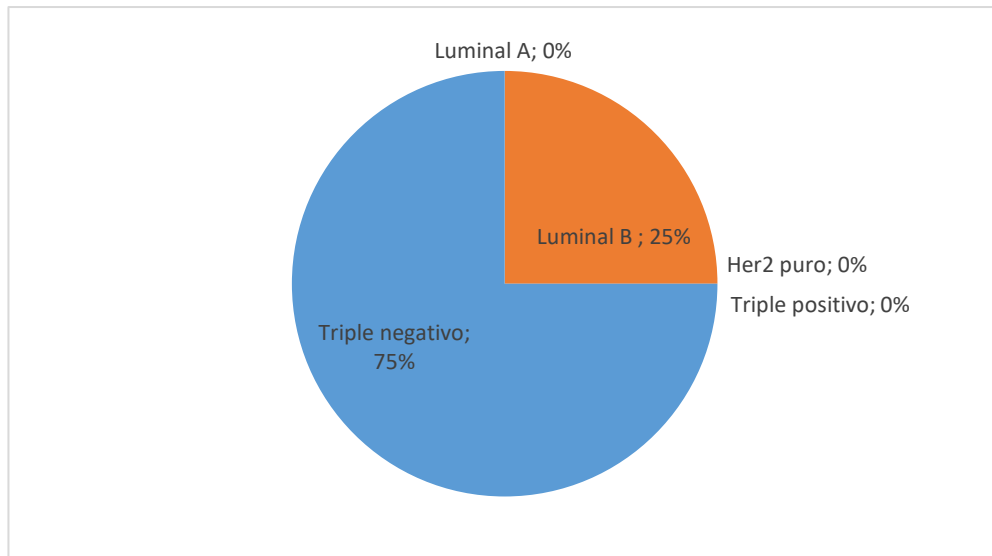
Her2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

Gráfico N°4 Variación del subtipo Triple positivo post quimioterapia neoadyuvante



Her2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

Gráfico N°5 Variación del subtipo Triple negativo post quimioterapia neoadyuvante



Her2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

VIII. ANEXOS

Anexo 1: Definición operacional de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA
EDAD	Años cumplidos a. < 20 años b. 21 – 29 años c. 30 – 39 años d. 40 – 49 años e. 50 – 59 años f. 60 – 69 años g. 70 o más años	Cuantitativa	Intervalo
ESTADO MENOPÁUSICO	Pre-menopausia < 50 años Post-menopausia ≥ 50 años	Cualitativo	nominal
CANCER LOCALMENTE AVANZADO	Definido como cáncer en estadio 2 o 3 siendo definidos estos últimos según TNM: Estadio IIa: T0 o T1, N1, M0 o T2,N0,M0 Estadio IIb: T2,N1,M0 o T3, N0, M0 Estadio IIIa: T0 a T2, N2,M0 o T3, N1 o N2, M0 Estadio IIIb: T4, N0 a N2, M0 Estadio IIIc: Cualquier T, N3, M0	Cualitativo	Ordinal
ESTADO INICIAL DE GANGLIOS	Positivo o negativo	Cualitativa	Ordinal
TIPO HISTOLÓGICO	Carcinoma ductal infiltrativo (CDI) Carcinoma lobular infiltrativo (CLI) Carcinoma invasivo no especificado (NST/NOS) Otros	Cualitativo	Nominal

LUMINAL A	Receptor estrogénico positivo Receptor progesterona positivo, HER2 negativo, Ki67 bajo.	Cualitativo	Nominal
LUMINAL B	Receptor estrogénico positivo HER2 negativo con alguna de las siguientes características: ki67 alto Receptor progesterona negativo o bajo.	Cualitativo	Nominal
HER 2 PURO	Receptor estrogénico y de progesterona ausentes, con HER2 positivo o amplificado, independiente del Ki67	Cualitativo	Nominal
TRIPLE POSITIVO	Receptor estrogénico positivo HER2 positivo o amplificado Cualquier valor de receptor progesterona Cualquier valor de ki67	Cualitativo	Nominal
TRIPLE NEGATIVO	Receptor estrogénico negativo y progesterona negativo, con HER2 negativo	Cualitativo	Nominal
ESQUEMA QTN	AC + Paclitaxel AC + Docetaxel	Cualitativo	Nominal
RECEPTOR HORMONAL	Positivo: Presencia de células tumoraes inmunoreactivas $\geq 1\%$ Negativo: Presencia de células tumoraes inmunoreactivas $< 1\%$	Cuantitativo	Ordinal
HER2 (Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano)	Score 0: No se observa tinción o tinción incompleta, poco perceptible en $\leq 10\%$ de las células tumorales Score 1+: tinción incompleta, poco perceptible en $> 10\%$ de las células tumorales Score 2+: tinción incompleta, moderada en $> 10\%$ de las células tumorales o completa, intensa en $\leq 10\%$ de las células tumoraes Score 3+: tinción completa, intensa en $> 10\%$ de las células tumoraes Los score 0 y 1+ son considerados como negativo. El score 3+ es considerado como positivo. El score 2+, será determinado según FISH	Cuantitativo	Ordinal

	<i>(Fluorescent In Situ Hybridization)</i>		
FISH	Valores de referencia: - Normal: Her 2 / CEN 17: < 2.0 - Amplificado: Her 2 / CEN 17: > 2.0	Cualitativo	Dicotómico
Ki67	Indicador de proliferación celular. Punto de corte 20%.	Cuantitativo	Ordinal
CARGA TUMORAL RESIDUAL	Escala para evaluar la respuesta patológica a la QTN. RCB-0 (pCR): ausencia de tumor mamario y ganglionar RCB-I (pPR): respuesta parcial RCB-II (pPR): respuesta parcial RCB-III (pNR): quimiorresistencia	Cuantitativo	Ordinal
MILLER Y PAYNE	Escala para evaluar la respuesta patológica a la QTN. Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta Grado 2 (pPR): reducción menor (inferior al 30%) Grado 3 (pPR): algo de reducción (entre el 30 y el 90%) Grado 4 (casi pCR): reducción marcada (superior al 90%) Grado 5 (pCR): ausencia de cáncer infiltrante residual. Puede haber CIS	Cuantitativo	Ordinal

CEN: centrómero del cromosoma 17; AC: adriamicina - ciclofosfamida; pCR: respuesta patológica completa; pNR: ausencia de respuesta patológica; pPR: respuesta patológica parcial.

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

Nombre				HC		
F. Nacimiento				Edad al Diagnóstico		
Antecedente familiar de Cáncer de mama	Hermana		Tía			
	Madre		Otros			
Estatus menopáusico	PRE		POST			
Mama afectada	Derecha					
	Izquierda					
Procedimiento Diagnóstico	Bp core					
	Cirugía inicial					
	Otros					
Histología	CDI					
	CLI					
	NST/NOS					
Perfil IH (pre QTN)	RE			Perfil IH (post QTN)	RE	
	RP				RP	
	Ki67				Ki67	
	HER2				HER2	
	SISH/FISH	Amp			SISH/FISH	Amp
		No A			No A	
Perfil IH Conclusión (pre QTN)	LA			Perfil IH Conclusión (post QTN)	LA	
	LB				LB	
	H2 puro				H2 puro	
	H2 RH+				H2 RH+	
	TN				TN	
Tamaño tumoral (T) preQTN	Eco			Tamaño tumoral (T) postQTN	Eco	
	Palpación				Palpación	
	Mamografía				Mamografía	
	RMN				RMN	
	AP en cm				AP en cm	
Nódulos (N) (preQTN)	SI			Nódulos (N) (postQTN)	SI	

	NO			NO	
Metástasis (M) (preQTN)	SI		Metástasis (M) (postQTN)	SI	
	NO			NO	
Estadía pre QTN			Estadía postQTN		
RCB			Ind Miller Paine		
Esquema de QTN	AC x 4 - Doce x 4				
	AC x4 - Pacli x 12				
	AC x 4 - Pacli x 4				
	AC x 4				
Fecha inicio de AC			Fecha termino AC		
Fecha inicio taxano			Fecha termino taxano		

HC: Historia clínica; CDI: Carcinoma ductal infiltrante; CLI: Carcinoma lobular invasivo; NST/NOS: Carcinoma invasivo no especificado, TNM “*Tumour, nodes, metástasis*”; RE: Receptor estrogénico; RP: Receptor progesterona; HER2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; Ki67: indicador de proliferación; FISH: *Fluorescent In Situ Hybridization*; QTN: Quimioterapia neoadyuvante; LA: Luminal A, LB: Luminal B, H2 puro: HER 2+ receptores hormonales negativos; HER2 RH+: HER 2+ Receptores Hormonales+; TN: Triple negativo; CTR: Carga tumoral residual; MP: Miller y Payne; RMN: Resonancia magnética; AP: Anatómico patológico; AC: adriamicina – ciclofosfamida; Taxano: Paclitaxel o docetaxel.

Anexo 3: Consideraciones éticas

REQUISITO	DESCRIPCIÓN DEL REQUISITO	CUMPLE (Si/No/N.A)	SUSTENTO
1. VALOR	¿Tiene importancia social, científica o clínica?	Si	Debido a que la Quimioterapia neoadyuvante es un tratamiento relativamente nuevo que ha demostrado ser muy beneficiosa en diferentes escenarios; junto a un posible cambio del perfil inmunohistoquímico que implica realizar más estudios y modificar posiblemente la terapia del paciente. Además de la falta de información acerca de este posible suceso en Latinoamérica y en el mundo en general.
2. VALIDEZ CIENTÍFICA	¿Tiene una metodología adecuada?	Si	Como primer paso al ser un hecho no tan explorado en nuestro país, se decidió empezar con un estudio descriptivo tipo de serie de casos.
3. SELECCIÓN EQUITATIVA DEL SUJETO	¿Se incluyó población vulnerable? ¿Se seleccionan participantes que están en condiciones de beneficiarse?	N.A.	

4. PROPORCIÓN FAVORABLE RIESGO-BENEFICIO	¿Son los beneficios \geq riesgo?	Si	Debido a que los conocimientos adquiridos tienen importancia científica y no existen riesgos para los participantes debido a que no se trabaja directamente con ellos. En caso de encontrarse información relevante para el paciente, se le comunicará al médico tratante.
5. EVALUACIÓN INDEPENDIENTE	¿El estudio fue aprobado por un Comité de ética o un grupo no relacionado al estudio?	No	Debido a que aún no es presentado al comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).
6. CONSENTIMIENTO INFORMADO	Tiene consentimiento informado	N.A.	No requiere consentimiento informado, pues no se va a manipular muestras de laboratorio de los pacientes (biopsias) y no se establecerá contacto directo con el paciente
7. RESPETO A LOS SUJETOS INSCRITOS	¿Se permite el sujeto cambiar de opinión? ¿Se asegura la privacidad? ¿Se cubrirá de los efectos adversos?	Si	Se asegura la privacidad de las personas ya que la identidad de los pacientes no será divulgada.

En cuanto a la recolección de datos se realizará por los implicados en el trabajo presentado, quienes almacenaran la información en programas tales como Word y Excel. Los únicos con la facultad de visualizar la información serán los implicados en el trabajo.