

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**“RESPUESTA PATOLÓGICA EN AXILA TRAS QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN
INMUNOFENOTIPO MOLECULAR. HOSPITAL NACIONAL CARLOS
ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA”**

Tesis presentada por el Bachiller:

Medina Paredes, Lucía Milagros

para optar el Título Profesional de

Médico Cirujano

Asesor:

Dra. Ugarte Diaz, Karina Georgina

Arequipa- Perú

2021

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
MEDICINA HUMANA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 20 de Mayo del 2021

Dictamen: 003593-C-EPMH-2021

Visto el borrador del expediente 003593, presentado por:

2014240592 - MEDINA PAREDES LUCÍA MILAGROS

Titulado:

**RESPUESTA PATOLÓGICA EN AXILA TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN INMUNOFENOTIPO MOLECULAR. HOSPITAL NACIONAL
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**1147 - MEDINA VASQUEZ MANUEL EDWIN
DICTAMINADOR**



**1819 - MENDOZA DEL SOLAR CHAVEZ GONZALO
DICTAMINADOR**



**3260 - CARNERO FUENTES OSCAR FELIPE
DICTAMINADOR**

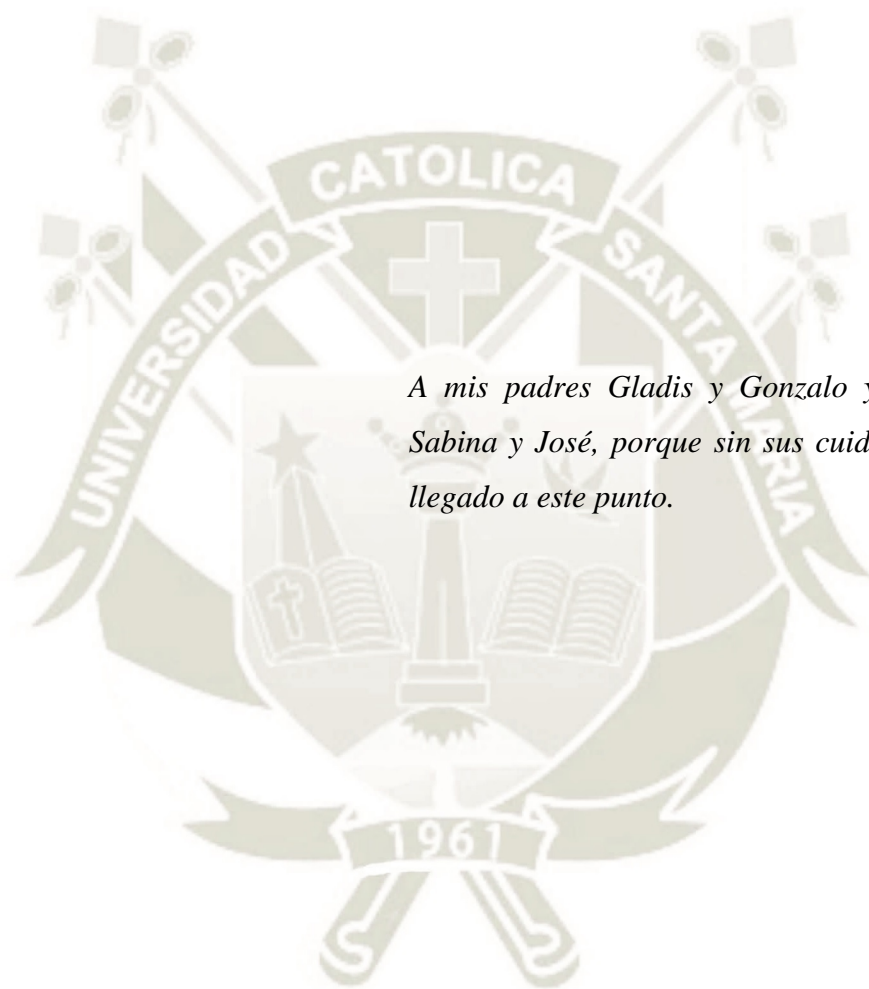




*«Everything is possible. The
impossible just takes longer. »*

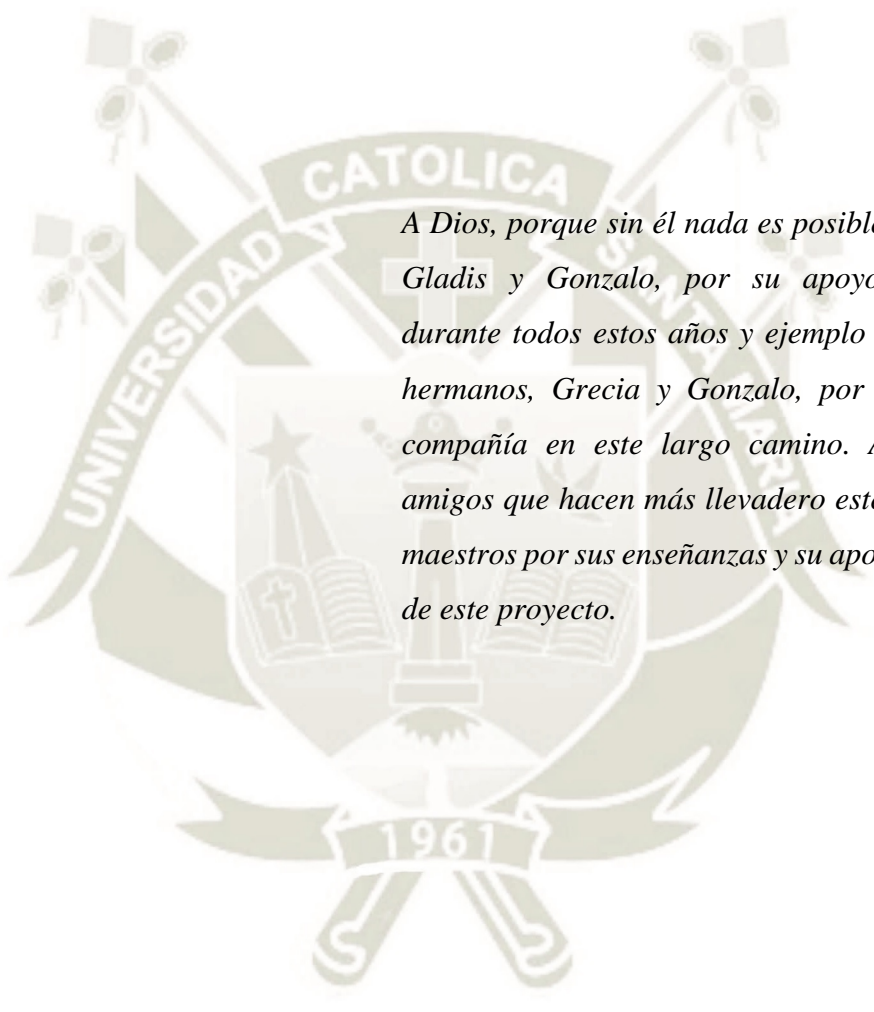
Dan Brown

DEDICATORIAS



A mis padres Gladis y Gonzalo y a mis abuelos Sabina y José, porque sin sus cuidados no hubiera llegado a este punto.

AGRADECIMIENTOS



A Dios, porque sin él nada es posible. A mis padres, Gladis y Gonzalo, por su apoyo incondicional durante todos estos años y ejemplo a seguir. A mis hermanos, Grecia y Gonzalo, por su paciencia y compañía en este largo camino. A mi familia y amigos que hacen más llevadero este camino. A mis maestros por sus enseñanzas y su apoyo para el logro de este proyecto.

RESUMEN

El principal objetivo de esta investigación fue determinar la respuesta patológica en axila tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama según inmunofenotipo molecular en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa.

Es una investigación observacional, retrospectiva y transversal. Se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico patológico de cáncer de mama entre enero 2015 y diciembre 2019 que cumplieron con los criterios de selección. Se utilizó distribución de frecuencias y la prueba de Kruskal Wallis seguida de una prueba de comparación múltiple de Dunn.

Se identificaron 161 pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante. La edad promedio fue de 53,81 años. En 56,1% de casos el tamaño del tumor fue entre 2 a 5cm. El 60,2% presentó afectación ganglionar. En 59,7% de pacientes el tumor fue moderadamente diferenciado. Solo el 18,5% de tumores fueron multicéntricos. El carcinoma ductal infiltrante se encontró en 83,2% de casos. La mastectomía se realizó en 93,8% de casos. El inmunofenotipo molecular predominante fue el Luminal A en un 26,7% de casos. La respuesta patológica mamaria completa tuvo una relación estadísticamente significativa con el inmunofenotipo molecular, se presentó en mayor proporción en el Luminal B HER2+ en un 22,6%. La respuesta patológica axilar fue mayor en tumores HER2+ en un 52,9% de casos, no se encontró asociación significativa entre esta y el inmunofenotipo molecular. Respuesta completa tanto mamaria como axilar se encontró en un 63,3% de casos, se evidenció una relación estadísticamente significativa entre ambas respuestas.

Palabras clave: Neoplasia de la Mama, Inmunohistoquímica, Quimioterapia. (Fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

The main objective of this research was to determine the axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer according to molecular immunophenotype at the Carlos Alberto Seguí Escobedo National Hospital, Arequipa.

It is an observational, retrospective and cross-sectional research. Medical records of patients with pathological diagnosis of breast cancer between January 2015 and December 2019 who met the selection criteria were reviewed. Frequency distribution and the Kruskal Wallis test followed by Dunn's multiple comparison test were used.

So, 161 breast cancer patients were identified who received neoadjuvant chemotherapy. The average age was 53.81 years. In 56.1% of cases, the size of the tumor was between 2 to 5 cm. 60.2% presented lymph node involvement. In 59.7% of patients, the tumor was moderately differentiated. Only 18.5% of tumors were multicentric. Infiltrating ductal carcinoma was found in 83.2% of cases. Mastectomy was performed in 93.8% of cases. The predominant molecular immunophenotype was Luminal A in 26.7% of cases. The complete pathological breast response had a statistically significant relationship with the molecular immunophenotype, it was presented in a higher proportion in the Luminal B HER2 + in 22.6%. The axillary pathological response was greater in HER2 + tumors in 52.9% of cases, no significant association was found between this and the molecular immunophenotype. Complete breast and axillary response were found in 63.3% of cases, a statistically significant relationship between both responses was evidenced.

Key words: Breast neoplasms, Immunohistochemistry, Chemotherapy. (Source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el cáncer de mama ocupa el primer puesto en cuanto a frecuencia. Su incidencia a nivel mundial ha aumentado desde el 2006 al 2015 como consecuencia del aumento de la obesidad y disminución del número de hijos por mujer. “Así mismo es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, en general, se ha visto una disminución de la mortalidad por cáncer de mama en los últimos 30 años, de hasta un 40% debido a los nuevos métodos de detección temprana y de tratamiento” (1). “En nuestro país, en el año 2018 se presentaron 6.985 casos nuevos de cáncer de mama, y 1.858 muertes debidas a este, siendo el primer puesto en cuanto a frecuencia y el segundo como causa de muerte.” (2)

“En los últimos 15 años se han descrito 5 inmunofenotipos moleculares de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Luminal B / HER2+, HER2+ y Triple negativo.” (3,4) “Para la determinación inmunohistoquímica se utiliza el kit de la marca Ventana (<http://www.ventana.com>), Rabbit Monoclonal primary Antibody, para receptores de estrógeno SP1, progesterona 1E2, HER2/neu (4B5), y anti-Ki67 (30-9), aprobados por la Food and Drug Administration (FDA).” (5-7) “Los tumores Luminal A like son los más frecuentes y los de mejor pronóstico, mientras que los Triple negativo son los más agresivos y los que más responden a la quimioterapia, pero son los de peor pronóstico.” (8) “Los tumores Luminal B like muestran tasas de respuesta patológica completa más altas después de la quimioterapia neoadyuvante, pero peor supervivencia sin recurrencia a distancia a los 5 y 10 años, en comparación con los tumores Luminal A like.” (9)

“La quimioterapia neoadyuvante (QTN) es definida como aquella terapia sistémica que se usa antes de la cirugía con intención terapéutica.” (10) “Los objetivos principales de esta son reducir el tamaño del tumor, permitir valorar in vivo la respuesta del tumor primario y los ganglios linfáticos metastásicos a la quimioterapia y por lo tanto predecir el pronóstico del cáncer según esta respuesta.” (11) “Las ventajas de la QTN incluyen erradicación de la micro metástasis, evaluación temprana de la respuesta tumoral y una respuesta patológica completa que permita una cirugía conservadora.” (12)

La neoadyuvancia es el mejor escenario para valorar la respuesta tumoral, y desarrollar predictores de respuesta al tratamiento y permite identificar factores pronóstico de sobrevida libre y sobrevida global. La respuesta patológica completa en cáncer de mama, es un

marcador subrogado de sobrevida global. El objetivo de esta investigación fue encontrar el valor de la respuesta patológica axilar tras recibir quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama del servicio de Gineco-Oncología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo y determinar si es que existe alguna relación de esta respuesta con el inmunofenotipo molecular.



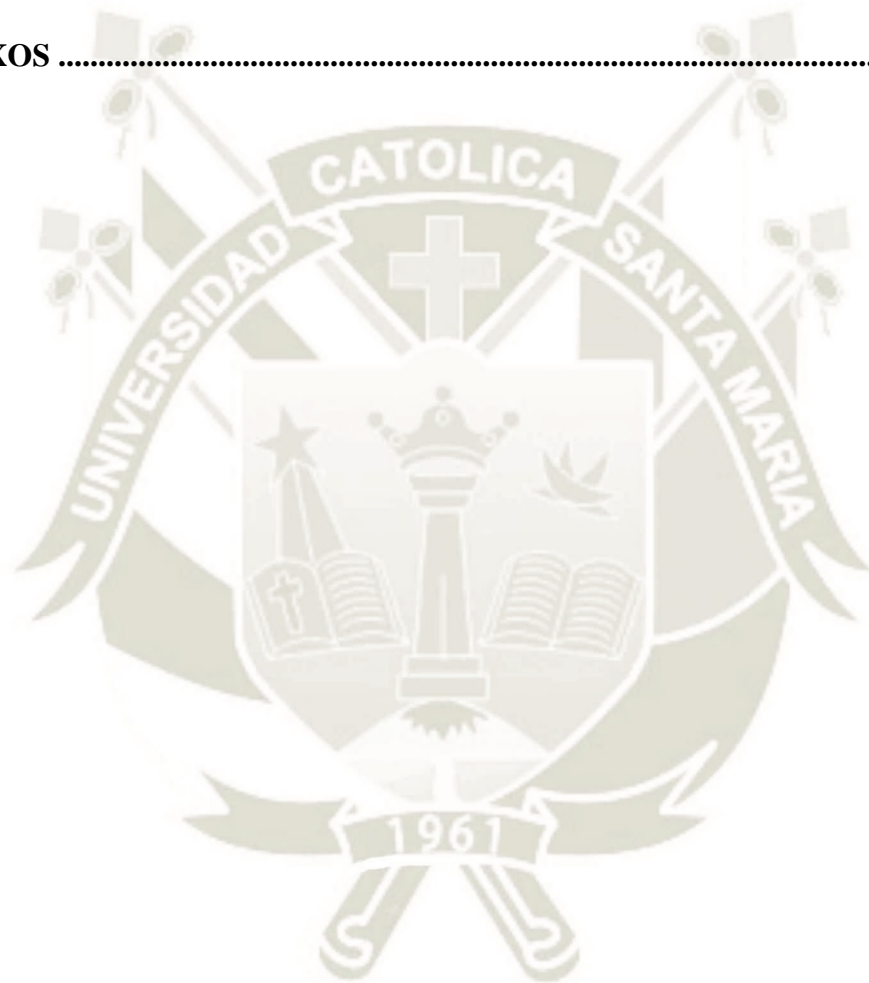
ÍNDICE

DICTAMEN APROBATORIO

DEDICATORIAS	iv
AGRADECIMIENTOS	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	viii
ÍNDICE.....	x
CAPITULO I PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	13
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	14
1.1. Determinación del problema.....	14
1.2. Enunciado del Problema	14
1.3. Descripción del Problema	14
1.4. Justificación del problema	15
2. Objetivos.	16
2.1. General.....	16
2.2. Específicos.....	16
3. MARCO TEÓRICO	17
3.1. Definición.....	17
3.2. Etiología	17
3.2.1. Factores de riesgo no modificables	17
3.2.2. Factores de riesgo modificables.....	18
3.2.3. Factores de riesgo genéticos.....	19
3.3. Manifestaciones clínicas	19
3.4. Clasificación molecular	19
3.5. Diagnóstico	20
3.6. Tratamiento.....	21

4. HIPÓTESIS	23
CAPITULO II PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	24
1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN	25
1.1. Técnicas.....	25
1.2. Instrumentos.....	25
1.3. Materiales de verificación	25
2. CAMPO DE VERIFICACIÓN	25
2.1. Ámbito.....	25
2.2. Unidades de estudio	25
2.3. Temporalidad:.....	26
2.4. Criterios de selección:.....	26
2.4.1. Criterios de inclusión.....	26
2.4.2. Criterios de exclusión	26
3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	26
3.1. Organización	26
3.2. Recursos	27
3.2.1. Humanos.....	27
3.2.2. Materiales	27
3.2.3. Financieros	27
3.2.4. Institucionales	27
3.3. Validación del instrumento	27
3.4. Estrategias para manejo de resultados	27
3.4.1. Plan de procesamiento	27
3.4.2. Plan de clasificación	27
3.4.3. Plan de conteo	28
3.4.4. Plan de análisis.....	28
3.5. Aspectos éticos.....	28

CAPITULO III RESULTADOS	29
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	30
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES	45
RECOMENDACIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	51



CAPITULO I

PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Determinación del problema

La respuesta patológica en axila es diferente según el inmunofenotipo molecular en aquellas pacientes con cáncer de mama que han recibido quimioterapia neoadyuvante.

1.2. Enunciado del Problema

¿Cuál es la respuesta patológica en axila y su relación con la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama según el inmunofenotipo molecular?

1.3. Descripción del Problema

1.3.1. Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Ginecología oncológica
- Línea: Cáncer de mama

1.3.2. Análisis de Variables

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Inmunofenotipo molecular del cáncer de mama	Inmunohistoquímica	Luminal A: RE +, RP +, Ki67 <20%	Nominal
		Luminal B: RE +, RP +, Ki67 ≥20%	
		Luminal B / HER2+: RE +, RP +, HER2 +, Ki67 ≥20%	
		HER2 +: RE -, RP -, HER2 +	
		Triple negativo: RE -, RP -, HER2 -, Ki67 ≥20%	

Respuesta patológica axilar	Según Sataloff	N – A: Evidencia de efecto, no metástasis	Ordinal
		N – B: No metástasis ni efecto terapéutico	
		N – C: Evidencia de efecto terapéutico, pero metástasis	
		N – D: Enfermedad tumoral viable, no efecto terapéutico	

1.3.3. Interrogantes básicas

- a. ¿Cuánto es el porcentaje de respuesta patológica axilar completa a quimioterapia neoadyuvante (QTN) según el inmunofenotipo molecular?
- b. ¿Cuál es la relación que existe entre la respuesta patológica axilar y la respuesta patológica mamaria luego de QTN?

1.3.4. Tipo de investigación:

Aplicativa

1.3.5. Diseño de investigación

Investigación de tipo observacional, retrospectiva y transversal

1.3.6. Nivel de investigación:

Nivel correlacional

1.4. Justificación del problema

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento sistémico con medicamentos administrados antes del procedimiento quirúrgico definitivo del cáncer de mama. Los objetivos son permitir la cirugía en casos irresecables de inicio, así como disminuir el tamaño tumoral para facilitar la cirugía conservadora en los casos en

que la mastectomía sería la primera opción. Del mismo modo, permite valorar la eficacia del tratamiento sistémico valorando in vivo la respuesta tumoral.

Existen pocos estudios en la literatura médica que evalúan la respuesta patológica en axila tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama según los inmunofenotipos moleculares a nivel nacional y a nivel regional; teniendo en cuenta que el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres a nivel mundial y en nuestro país y es el que tiene mayor mortalidad.

Siendo Perú, un país en vías de desarrollo, con un creciente número de pacientes con cáncer de mama y elevada mortalidad, es necesario contar con datos científicos para valorar la respuesta al tratamiento de esta enfermedad y mejorar así la sobrevida y calidad de vida de estas pacientes.

Siendo testigo de tantos casos de cáncer de mama que se presentan a diario en la consulta, es necesario contar con datos exactos acerca de los beneficios de los diferentes tratamientos que se proponen para esta enfermedad. Es por estos motivos que he decidido realizar esta investigación.

2. Objetivos.

2.1. General

- Determinar la respuesta patológica en axila tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama según el inmunofenotipo molecular.

2.2. Específicos

- Establecer la frecuencia de cáncer de mama de acuerdo con el inmunofenotipo molecular
- Describir la relación entre la respuesta patológica axilar a la quimioterapia neoadyuvante y el tipo de inmunofenotipo molecular
- Identificar el inmunofenotipo molecular con mejor respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Definición

“El cáncer de mama es la neoplasia maligna femenina más común que se origina debido a la formación de células malignas en el epitelio de los lobulillos mamarios y tiene la capacidad de diseminarse” (13).

“El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente que afecta a las mujeres a nivel mundial. Se estima que durante 2018 se presentaron 2.088.849 casos nuevos y 626.679 muertes debidas a cáncer de mama a nivel mundial” (14), “siendo a su vez la primera causa de muerte en mujeres de 40 a 59 años” (15). “La incidencia en Estados Unidos es de 92 por cada 100.000 mujeres por año” (1). “A nivel del Perú, en el año 2018 se presentaron 6.985 casos nuevos de cáncer de mama, los que representaron el 19.5% del total, y 1.858 muertes debidas al cáncer de mama” (2).

3.2. Etiología

“La causa del cáncer de mama es multifactorial y en su gran mayoría desconocida. Se ha demostrado la existencia de varios factores de riesgo que varían de una mujer a otra, dependiendo de sus condiciones clínicas, estilo de vida, predisposición genética, entre otros. Entre los factores de riesgo se encuentran la edad, género, la edad de la menarquía, la edad de la menopausia, los antecedentes personales y familiares, la obesidad, el número de embarazos, consumo de alcohol, tabaco, sedentarismo” (16).

3.2.1. Factores de riesgo no modificables

“Los factores reproductivos son uno de los principales factores de riesgo que determinan una mayor incidencia de cáncer de mama cuando existe una mayor exposición a los estrógenos, como, por ejemplo, cuando hay una menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad; ya que los estrógenos contribuyen a la mitosis celular, fase que puede contribuir a ocasionar el cáncer” (1,16,17).

“La edad se encuentra relacionada de forma directa con la incidencia de cáncer de mama, a mayor edad mayor es el riesgo de padecer esta enfermedad, así como también es mayor la mortalidad” (1). “Es 100 veces más frecuente en las mujeres” (17).

“Las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años tienen 4.5 veces mayor riesgo de desarrollar nuevamente un cáncer de mama, las que tuvieron cáncer luego de los 40 años, este riesgo es solo 1.5 veces mayor. Así mismo las mujeres que ya fueron diagnosticadas con Carcinoma Ductal In Situ o Carcinoma Lobar In Situ son 10 veces más propensas a desarrollar un cáncer de mama invasivo. Las lesiones proliferativas con atipia también tienen mayor probabilidad de evolucionar a cáncer de mama, 4-5 veces. Las mamas más densas tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, la relación es directamente proporcional” (1).

3.2.2. Factores de riesgo modificables

“Una maternidad tardía, el menor número de hijos, la menor duración de la lactancia materna, la nuliparidad y el uso de anticonceptivos hormonales se han asociado a una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama” (1).

“El sobrepeso parece ser un factor protector en las mujeres premenopáusicas por la falta de ovulación, pero un factor de riesgo en mujeres posmenopáusicas en las que aumenta las probabilidades de tener cáncer de mama en 2 a 3 veces, debido a que los adipocitos producen estrógenos” (1,17).

“La realización de actividad física es un factor protector para el cáncer de mama, 7 horas a la semana de caminata, disminuye entre 10 y 25% el riesgo de cáncer de mama, siendo este efecto aún mayor si es que las mujeres que realizan deporte son posmenopáusicas” (1).

“Una dieta baja en grasa y un control adecuado del peso contribuye a disminuir el riesgo de recaída en las mujeres que tuvieron cáncer de mama” (17). “Así mismo el consumo de frutas y verduras tiene una relación inversamente proporcional con el riesgo de cáncer de mama, especialmente entre mujeres no obesas, en caso desarrollen cáncer, este es menos agresivo” (1). “Una dieta baja en frutas y vegetales y alta en carnes rojas, cafeína y grasas saturadas aumenta el riesgo de cáncer de mama” (15,16).

“Existe un mayor riesgo de cáncer de mama cuando se empieza a fumar antes del primer embarazo y cuando se fuma a largo plazo, este riesgo

disminuye cuando se empieza a fumar en la posmenopausia probablemente debido al efecto anti estrogénico del tabaco. El consumo de 5 a 9.9g / día de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 10%, probablemente debido a que el alcohol aumenta los niveles de estrógeno en sangre. No se ha encontrado relación con el tipo de alcohol consumido” (1).

3.2.3. Factores de riesgo genéticos

“La mutación de los genes BRCA1 o BRCA2 puede provocar cáncer de mama, de ovario, de páncreas o de próstata. Aproximadamente 3% de los cánceres de mama son causados por estas mutaciones genéticas. Las mujeres portadoras de estas mutaciones tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer a los 70 años, siendo un 65% con BRCA1 y un 45% con BRCA 2” (1).

3.3. Manifestaciones clínicas

“Masa indolora descubierta por la paciente en el autoexamen, dolor y secreción por el pezón. Se debe sospechar de un tumor maligno al encontrar una masa dura fija o no a planos profundos con o sin retracción de la piel, retracción del complejo areola – pezón, edema y eritema cutáneo con “piel de naranja”, adenopatías axilares o en fosa supraclavicular” (17). “Pérdida de peso inexplicable en corto periodo de tiempo, cansancio extremo” (15).

“En caso de metástasis, las pacientes van a presentar disnea, dolor óseo, fracturas patológicas, dolor abdominal y neurológico, en diseminación hepática se puede encontrar ictericia o hepatomegalia” (17).

3.4. Clasificación molecular

“Según la clasificación de San Gallen 2015, desde el punto de vista inmunohistoquímico se han descrito 5 subtipos moleculares de cáncer de mama:” (9)

- “**Luminal A:** RE +, RP +, Ki67 <20%” (9).
- “**Luminal B:** RE +, RP +, Ki67 \geq 20%” (9). “Tienen un pronóstico más sombrío que el Luminal A” (8).

- **“Luminal B / HER2+:** RE +, RP +, HER2 +, Ki67 $\geq 20\%$ ” (9). “Tienen un pronóstico más sombrío que el Luminal A” (8).
- **“HER2 +:** RE -, RP -, HER2 +” (9). “Las pacientes con metástasis pleural tienen un pronóstico malo y se pueden beneficiar de la quimioterapia para mejorar la supervivencia y la calidad de vida” (8).
- **“Triple negativo:** RE -, RP -, HER2 -, Ki67 $\geq 20\%$ ” (9). “Son los más agresivos, tienen un comportamiento diferente y responden menos a la quimioterapia” (8).

“La mayoría de los casos son Luminales, el Luminal B tiene una alta expresión de genes de proliferación y de aquellos que están relacionados al ciclo celular y una menor expresión de genes luminales como el receptor de progesterona. Un tumor Luminal B tiene una tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante mayor que los Luminales A.” (4)

“Para la determinación inmunohistoquímica se utiliza el kit de la marca Ventana (<http://www.ventana.com>), Rabbit Monoclonal primary Antibody, para receptores de estrógeno SP1, progesterona 1E2, HER2/neu (4B5), y anti-Ki67 (30-9), aprobados por la Food and Drug Administration (FDA).” (5–7)

“De acuerdo a la expresión de los marcadores se consideran tumores RE (+), RP (+) a aquellos con tinción nuclear mínima de 1% de células tumorales; HER2 (+) cuando expresaban 3 cruces (+++) y se confirmó con FISH si fueron dos cruces (++)” (5–7)

“En Arequipa, los carcinomas más frecuentes fueron Luminal A 37.5% y Luminal B 31.44%, HER2+ fueron 16.4% y los carcinomas Triple negativo fueron los menos frecuentes con una incidencia de 14.6%.” (5)

3.5. Diagnóstico

“Para una detección temprana y monitoreo de pacientes con sospecha clínica de cáncer de mama se pueden utilizar las siguientes técnicas de imagen:”

- **“Mamografía:** Principal prueba diagnóstica en el cáncer de mama, se presenta como una masa espiculada e irregular en el 90% de casos, detecta lesiones de 1 cm. En 60% de pacientes vamos a encontrar microcalcificaciones agrupadas,

nódulo o masa, alteración de la arquitectura, retracción o densidad focal asimétrica. Se realiza en mujeres >35 años, puesto que sus mamas son menos densas” (17,18).

- “Ecografía mamaria: Permite diferenciar lesiones sólidas de quísticas y sirve de guía para las diferentes biopsias de mama. Se utiliza en mujeres que tienen mamas muy densas y aquellas que presentan resultados inconclusos en la mamografía. Informa tumores >5mm, su extensión focal, multicentricidad y presencia de ganglios sospechosos” (17). “Los nódulos benignos son bien delimitados, redondos, homogéneos, de paredes lisas; mientras que los malignos son irregulares, heterogéneos, lobulados y con sombra acústica” (18).
- “Resonancia magnética de la mama: Se utiliza para el diagnóstico de lesiones malignas en pacientes de alto riesgo, portadoras de mutaciones en genes BRCA” (18). “Sirve para detectar carcinomas ocultos en pacientes con metástasis axilares, recidivas tras tratamiento conservador y para valorar la respuesta a un tratamiento sistémico” (17).

“Las técnicas utilizadas para realizar un diagnóstico histológico son las siguientes:”

- “Punción aspiración con aguja fina: de gran utilidad para el estudio citológico de masas sólidas y quísticas en la mama y de adenopatías axilares. Permite determinar el diagnóstico citológico de malignidad, aunque no es posible determinar si el cáncer es invasivo, el tipo histológico y el grado, así como los marcadores moleculares” (17).
- “Biopsia con aguja gruesa: Técnica de elección para el diagnóstico histológico de lesiones mamarias” (18). “Permite obtener tejido tumoral para el estudio histológico, molecular y el grado de diferenciación” (17).

“Antes de decidir el tratamiento, se debe realizar una estadificación de la enfermedad, para ello se tomará una radiografía de tórax y un estudio de ganglio centinela. En caso de sospecha de metástasis se realizarán las pruebas necesarias en base a la misma. Las pacientes se clasificarán en base al estudio histológico, los ganglios afectados y la presencia o no de metástasis según el TNM” (17).

3.6. Tratamiento

“La elección del tratamiento primario del cáncer de mama depende de varios factores como el estadio del tumor, el subtipo molecular, la respuesta a la

neoadyuvancia con quimioterapia o al tratamiento hormonal y de si esta puede facilitar o permitir la conservación mamaria y del estado del paciente” (4).

“La cirugía conservadora de mama asociada a irradiación total de la mama es considerado el tratamiento de elección en estadios tempranos del cáncer de mama. Reduce la posibilidad de una recidiva local, la cual depende de varios factores como los márgenes, el tratamiento radioterápico, la biología molecular del tumor, la edad del paciente y el tratamiento médico adyuvante. La incidencia de recidiva local en los 10 años siguientes es de 1.4%. Dentro de las técnicas quirúrgicas de la mama encontramos la cuadrantectomía, segmentectomía o escisión local amplia y la tumorectomía o escisión local. Para mejorar el resultado estético en la cirugía conservadora de la mama, existen técnicas de reconstrucción parcial inmediata de la mama para cubrir el defecto creado por la cirugía” (4).

“La quimioterapia neoadyuvante (QTN) se considera el tratamiento de elección en los tumores malignos localmente avanzados (T3, T4, N2, N3). Reduce el tamaño tumoral y permite la cirugía en tumores que eran inicialmente inoperables, así como permite la conservación mamaria.” (4) “En los casos en que se consigue una respuesta patológica completa (pCR), desaparición del componente infiltrante tanto en la mama como en la axila” (19), “es un factor de buen pronóstico. La pCR se encuentra asociada al subtipo molecular, siendo mayor en tumores HER2+ con receptores hormonales negativos, Triple negativo y en los tumores Luminal B/HER2-. La respuesta a la QTN es menor en tumores Luminal B/HER2+ y Luminal A” (4,20).

“Así mismo la pCR en la mama comparada con la axila es mayor, sobre todo en los subtipos moleculares HER2 + con receptores hormonales negativos, Luminal B/HER2+ y en los Triple negativos frente a los Luminales B y A en los cuales la respuesta fue mucho menor.” (4,19–21) “En todos los estudios, los pacientes con una buena respuesta a la QTN tienen una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global mejor” (4,20).

“La respuesta patológica completa se define como la ausencia de células tumorales, aunque pueda quedar carcinoma ductal in situ” (22). “Según el sistema Miller y Payne se divide en 5 grados:” (4)

- “Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta” (4).
- “Grado 2 (pPR): reducción menor (inferior al 30%)” (4).
- “Grado 3 (pPR): algo de reducción (entre el 30 y el 90%)” (4).
- “Grado 4 (casi pCR): reducción marcada (superior al 90%)” (4).
- “Grado 5 (pCR): ausencia de cáncer infiltrante residual o respuesta patológica completa.” (4).

“Según el Sistema Sataloff, la respuesta patológica mamaria se divide en 4 categorías:” (4).

- “T – A: Efecto terapéutico total o casi total (<5% células tumorales) pCR” (4).
- “T – B: >50% de efecto terapéutico (p PR)” (4).
- “T – C: <50% efecto terapéutico, pero evidencia de efecto (pPR)” (4).
- “T – D: No efecto terapéutico (pNR)” (4).

“En 4 categorías para los ganglios:”

- “N – A: Evidencia de efecto, no metástasis” (4).
- “N – B: No metástasis ni efecto terapéutico” (4).
- “N – C: Evidencia de efecto terapéutico, pero metástasis” (4).
- “N – D: Enfermedad tumoral viable, no efecto terapéutico” (4).

4. HIPÓTESIS

La respuesta patológica axilar luego de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama es diferente según el inmunofenotipo molecular.

Nula: No existe una relación entre el inmunofenotipo molecular y la respuesta patológica en axila en pacientes con cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante.

Alternativa: Si existe una relación entre el inmunofenotipo molecular y la respuesta patológica en axila en pacientes con cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante.



CAPITULO II

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

MATERIALES Y MÉTODOS

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. Técnicas

En la presente investigación se empleó la técnica de observación documental para la obtención de los datos.

1.2. Instrumentos

Se empleó un instrumento estructurado denominado Ficha de observación documental (Anexo N°1), que fue diseñada en base a las variables de estudio.

1.3. Materiales de verificación

- Fichas impresas de recolección de datos
- Material de escritorio: lapiceros, lápiz, borrador, corrector, papel bond A-4 de 75gr, resaltadores, archivadores, perforador, engrapador
- Computadora portátil hp con Windows 8.1, Microsoft Word, Excel y SPSS 19.0.
- Una impresora Epson L375
- Cartuchos de tinta negra para impresora Epson L375
- Disco duro externo Toshiba.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. Ámbito

La presente investigación fue realizada en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo (HNCASE) ubicado en la esquina de Peral y Filtro S/N, en el distrito de Arequipa, Provincia y Departamento de Arequipa.

2.2. Unidades de estudio

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatómico patológico de cáncer de mama, atendidas en el Servicio de Ginecología - Oncológica del HNCASE, en el periodo comprendido entre enero del año 2015 hasta Diciembre del 2019, que cumplen con los criterios de selección. Se trabajará con el total de pacientes.

2.3. Temporalidad:

El estudio se desarrolló en el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2019.

2.4. Criterios de selección:

2.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama.
- Pacientes con criterios para administración de quimioterapia neoadyuvante: tamaño tumoral > 2cm, grado histológico 3, Ki67>20%, Luminal A, Luminal B, HER2 positivo, triple negativo, ganglios axilares positivos clínica y ecográficamente e invasión linfovascular.
- Pacientes con resultados de inmunohistoquímica: Receptores de estrógeno, receptores de progesterona, Her2 y Ki67

2.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con cáncer de mama in situ o que tengan metástasis visceral (cerebral, pulmonar, hepática).
- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización

- Una vez que fue aprobado el proyecto de tesis, se solicitó los permisos respectivos en el área de archivos de historia clínica y áreas afines, para la revisión de historias clínicas.
- Se solicitó al Servicio de informática la lista de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el periodo de estudio.
- En la Unidad de Archivo se solicitó las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama.
- Se tomó el total de pacientes diagnosticadas en este periodo que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.
- Se tomó los datos en una ficha elaborada para esta investigación

- Se realizó una base de datos en el programa Excel y análisis estadístico de los mismos en el paquete informático IBM-SPSS, versión 22. Luego se procedió a elaborar el informe final de acuerdo con los objetivos planteados.

3.2. Recursos

3.2.1. Humanos

- Investigador, asesor, informático

3.2.2. Materiales

- Fichas impresas de recolección de datos
- Material de escritorio: lapiceros, lápiz, borrador, corrector, papel bond A-4 de 75gr, resaltadores, archivadores, perforador, engrapador
- Computadora portátil hp con Windows 8.1, Microsoft Word, Excel y SPSS 19.0.
- Una impresora Epson L375
- Cartuchos de tinta negra para impresora Epson L375
- Disco duro externo Toshiba

3.2.3. Financieros

- Autofinanciado

3.2.4. Institucionales

- Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

3.3. Validación del instrumento

No se requirió de validación del instrumento puesto que la ficha de recolección de datos fue solo para el recojo de información y fue elaborada con ayuda del asesor.

3.4. Estrategias para manejo de resultados

3.4.1. Plan de procesamiento

Manual y computarizado mediante el programa estadístico IBM-SPSS, versión 22.

3.4.2. Plan de clasificación

Se empleó una matriz de sistematización de datos.

3.4.3. Plan de conteo

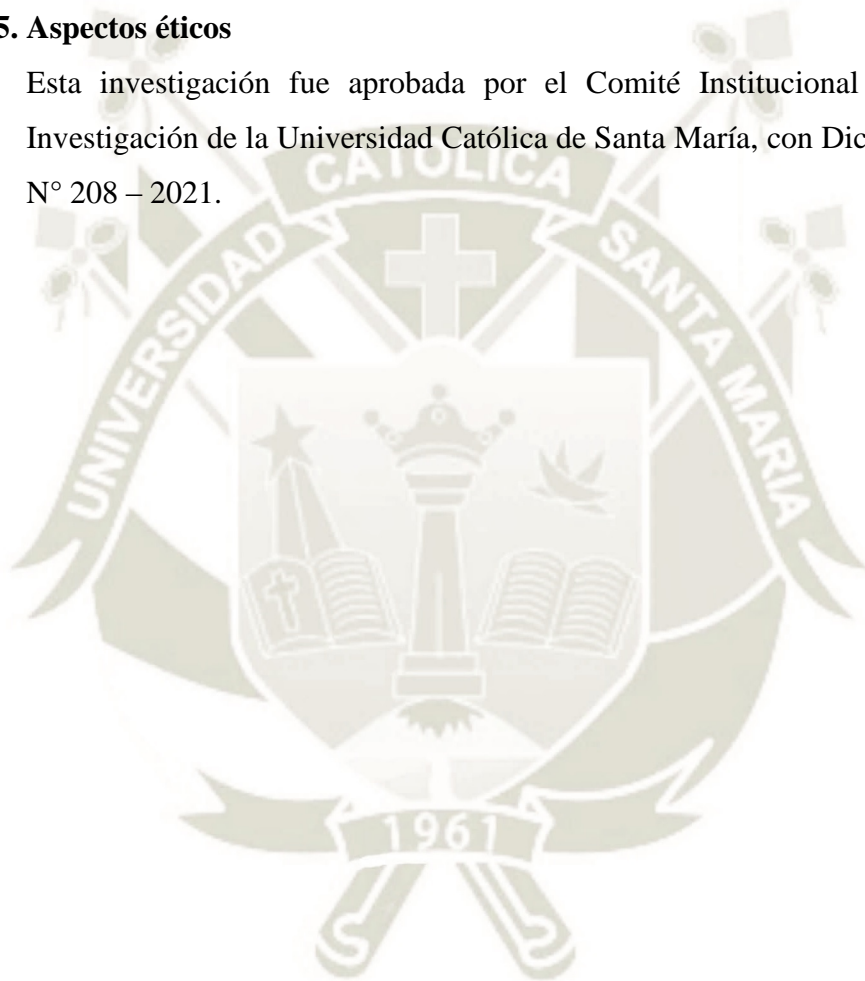
Electrónico en base a la matriz de sistematización de datos.

3.4.4. Plan de análisis

Se realizó distribución de frecuencias absolutas y porcentuales y se aplicó la prueba de Kruskal Wallis seguida de una prueba de especificidad para comparación múltiple de Dunn.

3.5. Aspectos éticos

Esta investigación fue aprobada por el Comité Institucional de Ética de la Investigación de la Universidad Católica de Santa María, con Dictamen Favorable N° 208 – 2021.





CAPITULO III RESULTADOS

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

TABLA 1.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS SEGÚN INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DE CÁNCER DE MAMA TRAS QTN (n=161)

Características	Total (%)	Luminal A (n=43) n (%)	Luminal B (n=20) n (%)	Luminal B HER2+ (n=33) n (%)	HER2+ (n=34) n (%)	Triple negativo (n=31) n (%)	Valor p
Edad							0,43
< 40 años	17 (10,6)	7 (16,3)	1 (5,0)	5 (15,1)	2 (5,9)	2 (6,5)	
40 - 60 años	94 (58,3)	24 (55,8)	13 (65,0)	16 (48,5)	22 (64,7)	19 (61,3)	
>60 años	50 (31,1)	12 (27,9)	6 (30,0)	12 (36,4)	10 (29,4)	10 (32,3)	
Localización							0,25
Derecha	77 (47,8)	26 (60,5)	11 (55,0)	13 (39,4)	13 (38,2)	14 (45,2)	
Izquierda	84 (52,2)	17 (39,5)	9 (45,0)	20 (60,6)	21 (61,8)	17 (54,8)	
Tumor							0,27
T1	43 (27,4)	16 (37,2)	5 (25,0)	11 (34,4)	6 (18,7)	5 (16,7)	
T2	88 (56,1)	22 (51,2)	12 (60,0)	15 (46,9)	19 (59,4)	20 (66,7)	
T3	14 (8,9)	3 (7,0)	3 (15,0)	4 (12,5)	3 (9,4)	1 (3,3)	
T4	12 (7,6)	2 (4,7)	0 (0,0)	2 (6,2)	4 (12,5)	4 (13,3)	
Ganglios							0,14
N0	64 (39,8)	14 (32,6)	4 (20,0)	12 (36,4)	18 (52,9)	16 (51,6)	
N1	44 (27,3)	14 (32,6)	7 (35,0)	7 (21,2)	6 (17,7)	10 (32,3)	
N2	28 (17,4)	10 (23,3)	6 (30,0)	7 (21,2)	5 (14,7)	0 (0,0)	
N3	25 (15,5)	5 (11,6)	3 (15,0)	7 (21,2)	5 (14,7)	5 (16,1)	
Grado histológico							0,00003
G1	11 (7,2)	10 (23,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)	
G2	92 (59,7)	26 (61,9)	12 (63,2)	22 (71,0)	21 (63,6)	11 (37,9)	
G3	51 (33,1)	6 (14,3)	7 (36,8)	9 (29,0)	11 (33,4)	18 (62,1)	
Estadio							0,79
I	13 (8,3)	4 (9,6)	0 (0,0)	5 (16,2)	3 (9,1)	0 (0,0)	
II	73 (46,5)	19 (45,2)	10 (50,0)	9 (29,0)	16 (48,5)	19 (65,5)	
III	71 (45,2)	19 (45,2)	10 (50,0)	17 (54,8)	14 (42,4)	10 (34,5)	
Multicentricidad							0,54
Si	27 (18,5)	6 (14,3)	6 (30,0)	5 (17,9)	4 (13,3)	6 (23,1)	
No	119 (81,5)	36 (85,7)	14 (70,0)	23 (82,1)	26 (86,7)	20 (76,9)	
Tipo histológico							0,29
CDI	134 (83,2)	38 (88,4)	18 (90,0)	27 (81,8)	29 (85,3)	22 (71,0)	
CLI	7 (4,3)	1 (2,3)	1 (5,0)	2 (6,1)	1 (2,9)	2 (6,5)	
Otros	20 (12,5)	4 (9,3)	1 (5,0)	4 (12,1)	4 (11,8)	7 (22,6)	
Tipo operación							0,72
Mastectomía	151 (93,8)	40 (93,0)	18 (90,0)	30 (90,9)	33 (97,1)	30 (96,8)	
Conservación	10 (6,2)	3 (7,0)	2 (10,0)	3 (9,1)	1 (2,9)	1 (3,2)	

Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)

Se incluyeron 161 pacientes en este estudio, con una edad media de $53,81 \pm 12$ años, siendo la edad mínima 28 años y la edad máxima 84 años. La mediana de edad fue de 52 años. La localización más frecuente del cáncer de mama fue en la mama izquierda en un 52,2% de casos, frente a 47,8% de casos en la mama derecha. En el caso de Luminal A like y Luminal B like, el cáncer fue más frecuente en la mama derecha. En Luminal B HER2+, HER2+ y Triple negativo el cáncer fue más frecuente en la mama izquierda. De acuerdo con el tamaño del tumor (pT), el promedio del diámetro tumoral patológico fue de $3,3 \pm 2,5$ cm, con un rango de 0,1 cm a 18 cm, pT2 en 88 pacientes (56,1%) y pT1 en 43 pacientes (27,4%).

En relación con el estado histológico de los ganglios axilares post quimioterapia neoadyuvante, 64 pacientes (39,8%) fueron pN0, 44 pacientes (27,3%) fueron pN1, 28 pacientes (17,4%) fueron pN2 y 25 pacientes (15,5%) fueron pN3. La afectación ganglionar en Luminal A like fue de 67,5%, en Luminal B like fue de 80%, en Luminal B HER2+ fue de 63,6%, en HER2+ fue de 47,1% y en Triple Negativo fue de 48,4%. En cuanto al grado histológico, el más frecuente fue el grado 2 (G2) en 92 pacientes (59,7%), seguido del grado 3 (G3) en 51 pacientes (33,1%) y finalmente el grado 1 (G1) en 11 pacientes (7,2%). El inmunofenotipo molecular Triple Negativo tuvo la mayor proporción de tumores pobremente diferenciados (G3) en 62,1% de casos. Se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,00003$) entre el grado histológico y los diferentes inmunofenotipos moleculares.

El estadio clínico TNM más frecuente fue el estadio II en 73 pacientes (46,5%), seguido del estadio III en 71 pacientes (45,2%) y finalmente el estadio I en 13 pacientes (8,3%). El Luminal B HER2+ tuvo más casos en estadio III en 54,8%. Tumores de mama multicéntricos, se encontró en 27 pacientes (18,5%) y tumores de mama unicéntricos se encontró en 119 pacientes (81,5%). El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (CDI) con 134 pacientes (83,2%), seguido por el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) con 7 pacientes (4,3%) y finalmente 20 pacientes (12,5%) correspondieron a otros tipos histológicos como el carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma medular, carcinoma papilar y carcinoma mixto ductal lobulillar. En todos los inmunofenotipos moleculares, el CDI fue el tipo histológico predominante. Una vez finalizado el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, la mastectomía fue la intervención quirúrgica más frecuentemente realizada en 151 pacientes (93,8%), mientras que la cirugía de conservación se realizó en 10 pacientes (6,2%). (Tabla 1)

TABLA 2.
DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES TRATADAS CON QTN
SEGÚN INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DE CÁNCER DE
MAMA

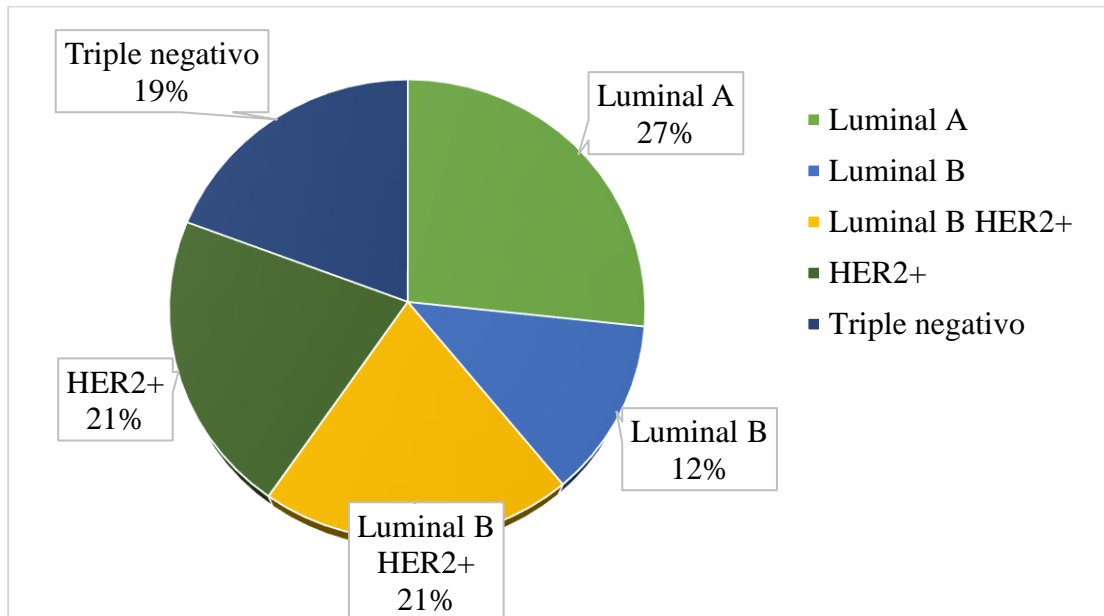
Inmunofenotipo molecular	Frecuencia	Porcentaje (%)
Luminal A	43	26,7
Luminal B	20	12,4
Luminal B HER2+	33	20,5
HER2+	34	21,1
Triple negativo	31	19,3
Total	161	100

Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)

En relación con el inmunofenotipo molecular se encontró que 43 pacientes (26,7%) fueron Luminal A like, 20 pacientes (12,4%) Luminal B like, 33 pacientes (20,5%) Luminal B HER2+, 34 pacientes (21,1%) HER2+ y 31 pacientes (19,3%) triple negativo. (Tabla 2)

GRÁFICO 2.

**DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES TRATADAS CON QTN SEGÚN
INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DE CÁNCER DE MAMA**



Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)

TABLA 3.
DISTRIBUCIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA MAMARIA SEGÚN
INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Respuesta patológica mamaria	Luminal A n (%)	Luminal B n (%)	Luminal B HER2+ n (%)	HER2+ n (%)	Triple negativo n (%)
G1	2 (5,0)	1 (5,0)	2 (6,5)	2 (6,1)	0 (0,0)
G2	15 (37,5)	13 (65,0)	6 (19,4)	13 (39,4)	12 (38,7)
G3	14 (35,0)	4 (20,0)	11 (35,4)	8 (24,2)	8 (25,8)
G4	5 (12,5)	1 (5,0)	5 (16,1)	8 (24,2)	6 (19,4)
G5	4 (10,0)	1 (5,0)	7 (22,6)	2 (6,1)	5 (16,1)
Total	40 (100,0)	20 (100,0)	31 (100,0)	33 (100,0)	31 (100,0)

$p=0,043$ (Kruskal Wallis)

Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)

Al evaluar la respuesta patológica mamaria de acuerdo con la clasificación de Miller y Payne, independientemente del inmunofenotipo molecular, se encontró una respuesta patológica parcial en la mama (G2, G3, G4) en 129 pacientes (83,2%) y una respuesta patológica completa (G5) en 19 pacientes (12,3%). Según el inmunofenotipo molecular del cáncer de mama, los tumores Luminal B presentaron baja tasa de respuesta patológica completa mamaria en 1 paciente (5%), mientras que el Luminal B HER2+ presentó mejor tasa de respuesta patológica con 7 pacientes (22,6%). Se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,043$) entre la respuesta patológica mamaria y el inmunofenotipo molecular. (Tabla 3)

TABLA 4.
CORRELACIÓN ESTADÍSTICA DE LA RESPUESTA
PATOLÓGICA MAMARIA

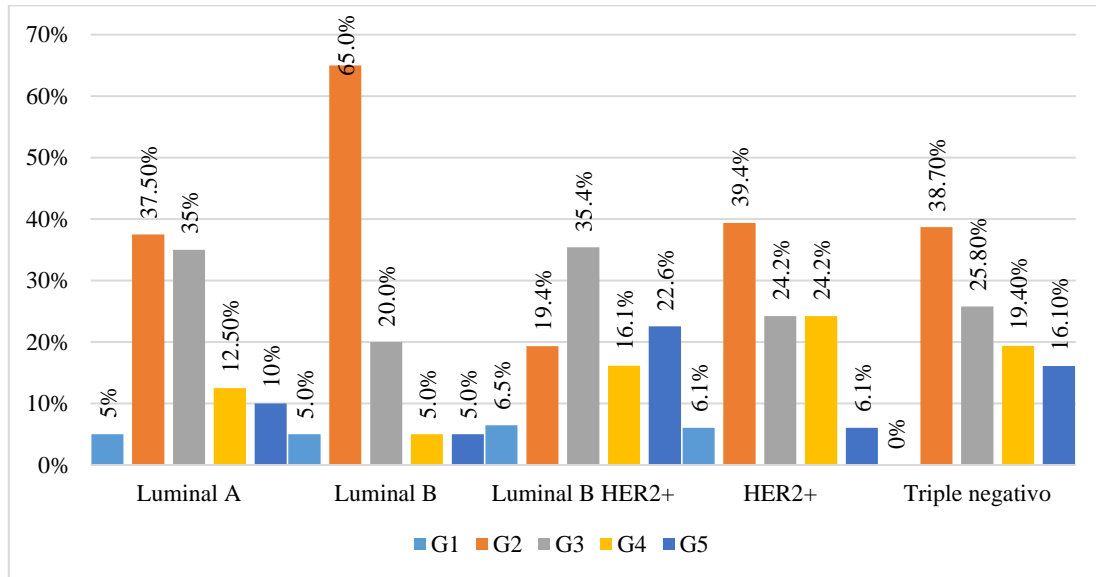
Comparación de inmunofenotipo molecular	p
Luminal A vs Triple negativo	0,354
Luminal A vs HER2 positivo	0,998
Luminal B vs Triple negativo	0,017
Luminal B vs HER2 positivo	0,104
Triple negativo vs HER2 positivo	0,374
Luminal A vs Luminal B	0,093
Luminal B vs Luminal B HER2 positivo	0,003
Luminal A vs Luminal B HER2 positivo	0,105
HER2 positivo vs Luminal B HER2 positivo	0,121
Triple negativo vs Luminal B HER2 positivo	0,513

Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)

El test de Kruskal-Wallis es significativo, implica que al menos dos grupos de entre los comparados son significativamente diferentes, pero no señala cuales. Para saberlo es necesario compararlos todos entre ellos mediante la prueba de Dunn. Observamos que en estas comparaciones por pares se encuentran diferencias significativas entre Luminal B like vs Triple negativo ($p = 0,017$), y entre Luminal B like vs Luminal B HER2+ ($p = 0,003$).

GRÁFICO 3.

**DISTRIBUCIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA MAMARIA SEGÚN
INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA**



Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)

TABLA 5.
DISTRIBUCIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA AXILAR SEGÚN INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Respuesta patológica axilar	Luminal A n (%)	Luminal B n (%)	Luminal B HER2+ n (%)	HER2+ n (%)	Triple negativo n (%)
Respuesta completa (A)	14 (32,5)	4 (20,0)	12 (36,4)	18 (52,9)	16 (51,6)
Respuesta parcial (B - C)	26 (60,5)	13 (65,0)	19 (57,5)	13 (38,3)	14 (45,2)
Sin respuesta (D)	3 (7,0)	3 (15,0)	2 (6,1)	3 (8,8)	1 (3,2)
Total	43 (100,0)	20 (100,0)	33 (100,0)	34 (100,0)	31 (100,0)

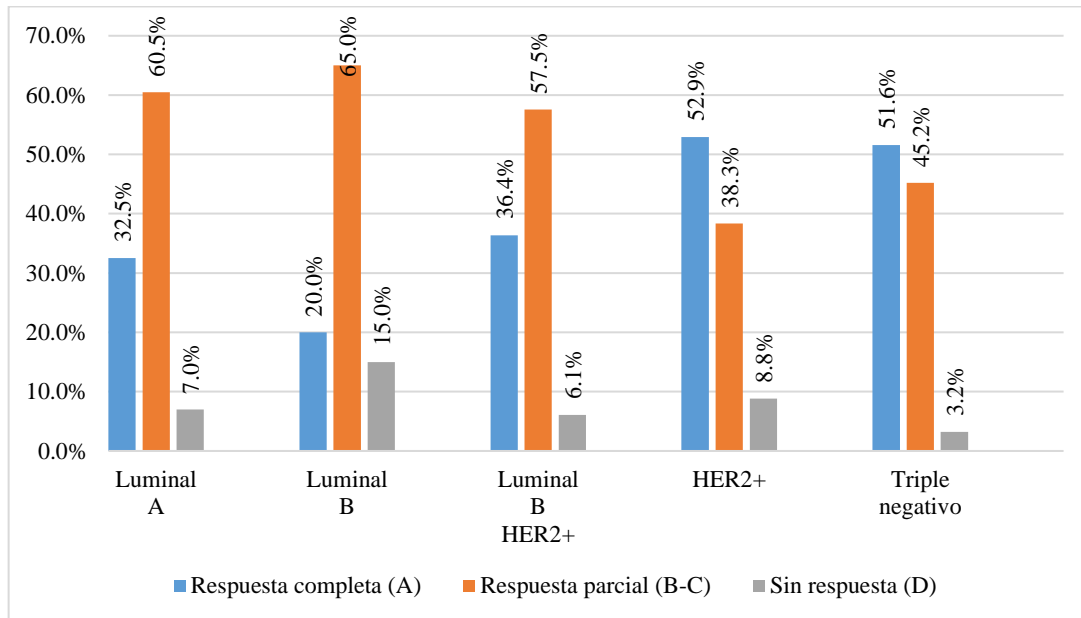
$p=0,076$ (Kruskal Wallis)

Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)

Al evaluar la respuesta patológica axilar de acuerdo con la clasificación de Sataloff, independientemente del inmunofenotipo molecular, se encontró una respuesta patológica parcial en la axila (B, C) en 85 pacientes (52,8%) y una respuesta patológica completa axilar (A) en 64 pacientes (39,8%). Según el inmunofenotipo molecular del cáncer de mama, los tumores HER2+ presentaron mejor tasa de respuesta patológica completa axilar en 18 pacientes (52,9%), mientras que el Luminal B presentó la tasa más baja de respuesta patológica axilar con 4 pacientes (20%). No se encontró asociación estadística ($p=0,076$) entre la respuesta patológica axilar y el inmunofenotipo molecular. (Tabla 5)

GRÁFICO 4.

**DISTRIBUCIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA AXILAR SEGÚN
INMUNOFENOTIPO MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA**



Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)

TABLA 6.
ASOCIACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA AXILAR Y MAMARIA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADAS CON QT NEOADYUVANTE

Respuesta patológica axilar	Respuesta patológica mamaria				
	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)	G4 n (%)	G5 n (%)
Respuesta completa (A)	0 (0,0)	19 (32,2)	20 (44,4)	12 (48,0)	12 (63,2)
Respuesta parcial (B-C)	6 (85,7)	30 (50,9)	24 (53,3)	13 (52,0)	7 (36,8)
Sin respuesta (D)	1 (14,3)	10 (16,9)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	7 (100,0)	59 (100,0)	45 (100,0)	25 (100,0)	19 (100,0)

p=0,005 (Kruskal Wallis)

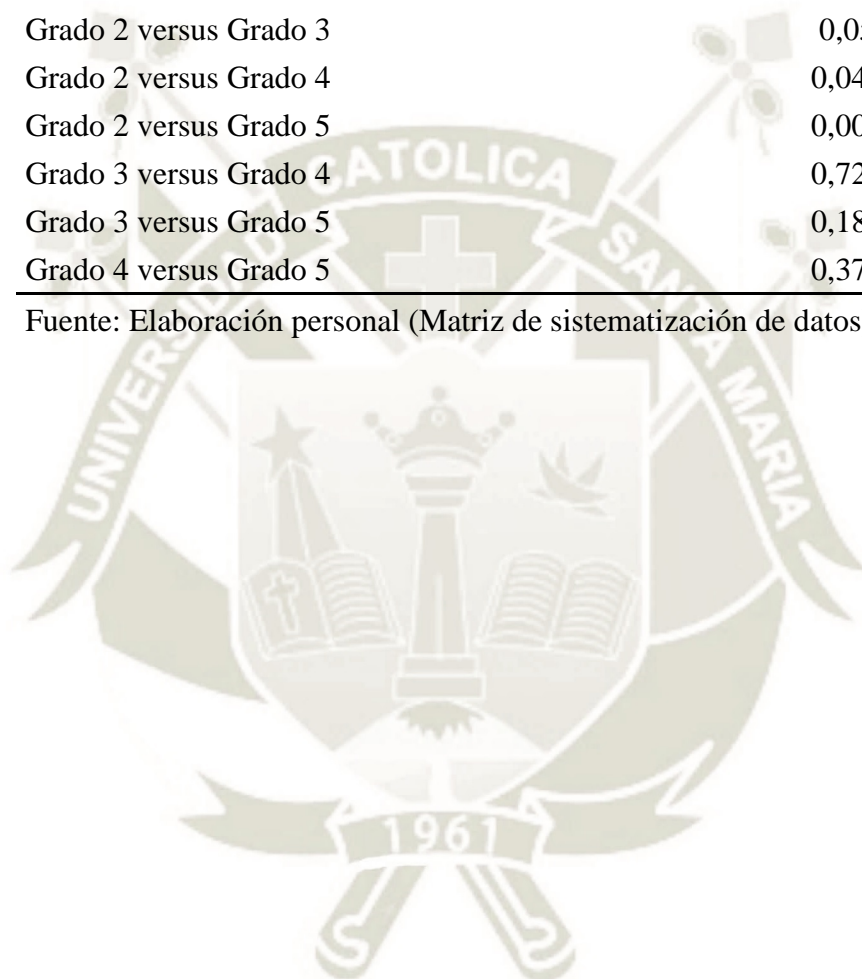
Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta patológica axilar y la respuesta patológica mamaria ($p=0,005$). La respuesta patológica completa tanto mamaria como axilar se evidenció en 12 pacientes (63,2%), mientras que la ausencia de respuesta se encontró en 1 paciente (14,3%). (Tabla 6)

TABLA 7.
**CORRELACIÓN ESTADÍSTICA DE LA RESPUESTA
PATOLÓGICA AXILAR**

Comparación de respuesta patológica mamaria	p
Grado 1 versus Grado 2	0,173
Grado 1 versus Grado 3	0,022
Grado 1 versus Grado 4	0,017
Grado 1 versus Grado 5	0,003
Grado 2 versus Grado 3	0,05
Grado 2 versus Grado 4	0,046
Grado 2 versus Grado 5	0,005
Grado 3 versus Grado 4	0,721
Grado 3 versus Grado 5	0,188
Grado 4 versus Grado 5	0,374

Fuente: Elaboración personal (Matriz de sistematización de datos)



DISCUSIÓN

De acuerdo con la tabla 1, la edad media de nuestro estudio fue de 53,81 años, siendo el grupo de 40 a 60 años el más predominante con 94 casos (58,3%). Este hallazgo coincide con lo reportado por Giménez Martínez *et al.* (21), quienes encontraron una media de edad de 52,85 años y el grupo de 41 a 60 años predominante con un 57,1% de casos. Así mismo se encontró que el tamaño del tumor más frecuente en nuestro estudio fue pT2 con 88 casos (56,1%), hallazgo que coincide con lo reportado por Jun Choi *et al.* (23) quienes encontraron que en un 59,2% el tamaño del tumor estuvo entre 2 a 5cm, y con lo reportado por Cerbelli *et al.* (24) quienes reportaron que pT2 fue predominante con 65,2% de casos, esto se explica porque la quimioterapia neoadyuvante se indica en tumores con un tamaño mayor de 2cm que corresponden a T2.

En cuanto a los ganglios axilares, en nuestro estudio se encontró N0 39,8% de casos, hallazgo que concuerda con lo reportado por Tresserra *et al.* (25), quienes reportaron pN0 en un 53% de casos, pero difiere de lo reportado por diferentes estudios como Vugts *et al.* (26), Cerbelli *et al.* (24) y Jun Choi *et al.* (23), quienes reportaron que era predominante la presencia de ganglios a nivel axilar. En cuanto al grado histológico, se observó que predominó el grado 2, moderadamente diferenciado, en un 59,7% de casos, tanto en Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+ y HER2+ predominó el grado histológico 2, mientras que en el inmunofenotipo triple negativo predominó el grado histológico 3 o pobremente diferenciado. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grado histológico y el inmunofenotipo molecular ($p=0,00003$). Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Ramírez Torres *et al.* (27), quienes encontraron predominio del grado histológico 2 en un 61,9% de casos, así como diferencia estadísticamente significativa según el inmunofenotipo molecular. Vugts *et al.* (26) encontraron que el grado histológico 2 fue el más frecuente en un 37,1% de casos, lo cual concuerda con nuestros hallazgos. Giménez Martínez *et al.* (21) reportaron predominancia del grado histológico 3 en un 70,77%, seguido del grado histológico 2 con un 28,46%, lo cual difiere de nuestros hallazgos.

Respecto al estadio clínico, encontramos que el estadio II fue el más frecuente en un 46,5% de casos. Tanto en Luminal A, como en Luminal B, se evidenció igualdad de casos en estadio clínico II y III, en el Luminal B HER2+ predominó el estadio clínico III con un 54,8% de casos, mientras que en el HER2+ y el triple negativo predominó el estadio clínico II. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Jimenez Ballvé *et al.* (28), quienes encontraron

predominio del estadio clínico II en un 55,2% de casos, seguido del estadio III en un 44,8% de casos. La multicentricidad se observó en un 18,5% de casos, siendo en mayor proporción el inmunofenotipo Luminal B. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Vugts *et al.* (26), quienes encontraron multicentricidad en 19% de casos, así como con lo reportado por Jimenez Ballvé *et al.* (28), quienes encontraron 26,7% de casos con multicentricidad.

El tipo histológico predominante en nuestro estudio de forma global y en todos los inmunofenotipos moleculares fue el carcinoma ductal infiltrante (CDI) en un 83,2% de casos, estos hallazgos concuerdan con los datos obtenidos por Ponce i Sebastiá *et al.* (4), quienes encontraron predominancia del CDI en un 92,7% de casos, así como con las investigaciones realizadas por Vugts *et al.* (26), quienes reportaron predominancia del CDI en un 82,8% de pacientes. Cerbelli *et al.* (24), encontraron que el carcinoma ductal fue el más frecuente en un 93,9% de casos en todos los inmunofenotipos moleculares, hallazgos que coinciden con nuestro estudio, así como con las investigaciones realizadas por Jan Schipper *et al.* (29), quienes reportaron predominancia del CDI en un 88% de casos. McVeigh *et al.* (30) también reportaron predominancia del carcinoma ductal en un 83% de casos.

Según la tabla 2 y el gráfico 2, se observó que el inmunofenotipo molecular predominante entre las pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante (QTN) fue el Luminal A con 43 casos (26,7%), mientras que el menos predominante fue el Luminal B con 20 casos (12,4%). Este hallazgo coincide con lo reportado por Giménez Martínez *et al.* (21), quienes encontraron que el Luminal A fue el inmunofenotipo molecular más frecuente (31,54%) de los cánceres de mama que recibió QTN; pero, difiere de lo reportado por Jiménez Ballvé *et al.* (28), quienes encontraron que el inmunofenotipo molecular predominante fue Luminal B con 33 casos (31,4%) y el menos predominante fue el HER2+ con 19 casos (18,1%).

De acuerdo con la tabla 3 y gráfico 3, la respuesta patológica mamaria completa según Miller y Payne (G5), independientemente del inmunofenotipo molecular, se encontró en 12,3% de casos, según el inmunofenotipo molecular, esta fue mayor a nivel del Luminal B HER2+ con un 22,6% de casos, seguido del Triple negativo con un 16,1%, el Luminal A con un 10%, el HER2+ con un 6,1% y finalmente el Luminal B con un 5% de casos. Se evidenció una relación significativa entre la respuesta patológica mamaria y el inmunofenotipo molecular ($p=0,043$). La tabla 4 detalla cuan diferente fue la respuesta patológica mamaria

entre cada inmunofenotipo, evidenciándose una diferencia significativa entre Luminal B y Triple negativo ($p=0,017$) y una diferencia muy significativa entre Luminal B y Luminal B HER2+ ($p=0,003$). Jiménez Ballvé *et al.* (28), reportaron que la respuesta patológica mamaria completa fue mayor en el inmunofetipo HER2+ (57,9%), seguido del Triple negativo (40,9%), Luminal B (21,2%) y Luminal A (19,4%), con una diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta patológica mamaria y el inmunofenotipo molecular ($p=0,009$). McVeigh *et al.* (30), encontraron que la respuesta patológica mamaria completa fue más predominante en HER2+ (61%). Jun Choi *et al.* (23), reportaron una respuesta patológica mamaria completa, independiente del inmunofenotipo molecular, de 28,2%. Román Guindo *et al.* (19), evidenciaron una respuesta patológica completa en la mama del 55,2% independiente del inmunofenotipo molecular, así mismo el HER2+ fue el inmunofenotipo molecular con mejor respuesta patológica completa 95,5% de casos, seguido del Luminal B HER2+ con 65%, Triple negativo con 59,6%, Luminal B 34,8% y Luminal A con 28,5% de casos. Estas diferencias se pueden explicar debido a que estos estudios fueron realizados en países como España, Irlanda y Corea, donde predomina una población caucásica, mientras en nuestro país predomina la población mestiza.

Acorde a la tabla 5 y gráfico 4, se encontró que la respuesta axilar de acuerdo con la clasificación de Sataloff, independientemente del inmunofenotipo molecular, fue predominantemente parcial en 52,8% de casos y completa en 39,8% de casos. Según el inmunofenotipo molecular, la respuesta completa fue más frecuente en el HER2+ con 52,9% y menos frecuente en Luminal B con 15% de casos. No se encontró una diferencia estadística significativa entre la respuesta patológica axilar y el inmunofenotipo molecular ($p=0,076$). Alvarado Arichuluaga *et al.* (20), evidenciaron que no existe diferencia significativa entre la respuesta patológica axilar y el inmunofenotipo molecular ($p>0,1$), así mismo en las pacientes con inmunofenotipo Triple negativo fue más predominante la respuesta patológica axilar completa (85,71%), seguida de HER 2+ con 80%, Luminal B HER2+ con 64,70%, Luminal B con 54,54% y Luminal A con 47,06%. Román Guindo *et al.* (19), reportaron diferencia significativa entre la respuesta patológica axilar y el inmunofenotipo molecular ($p<0,001$), pacientes con inmunofenotipo HER2+ presentaron respuesta patológica axilar completa en 68,8%, seguido de Luminal B HER2+ con 42,1%, Triple negativo con 35,2%, Luminal A con 20% y finalmente Luminal B con 13,7%. Jiménez Ballvé *et al.* (28), reportaron que no existe diferencia significativa entre la respuesta patológica axilar y el

inmunofenotipo molecular ($p=0,502$), y que el inmunofenotipo Triple negativo tuvo con más frecuencia una respuesta patológica completa en axila con 68,8% de casos.

En la tabla 6 se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta patológica axilar y la respuesta patológica mamaria ($p=0,005$), así mismo 63,2% de pacientes presentaron una respuesta patológica completa tanto en mama como en axila. Este hallazgo no concuerda con lo reportado por Cerbelli *et al.* (24), quienes encontraron una repuesta patológica completa solo en 28,2% de casos, pero reportaron una diferencia estadística significativa ($p=0,003$) entre ambas respuestas. Jun Choi *et al.* (23), encontraron una respuesta patológica completa tanto mamaria como axilar en 87,1% de casos y una relación estadísticamente significativa entre respuesta patológica mamaria y axilar ($p<0,0001$), hallazgos que concuerdan con nuestro estudio.

El hallazgo fundamental de esta investigación es que existe una relación estadísticamente significativa entre la respuesta patológica mamaria y el inmunofenotipo molecular ($p=0,043$), así como entre la respuesta patológica mamaria y la respuesta patológica axilar ($p=0,005$), más no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta patológica axilar y el inmunofenotipo molecular ($p=0,076$).

CONCLUSIONES

PRIMERA

El cáncer de mama que recibió QTN fue más frecuente en mujeres entre 40 y 60 años, el grado histológico más frecuente fue el moderadamente diferenciado, el estadio clínico más frecuente fue el II, el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante y el inmunofenotipo molecular más frecuente fue el Luminal A.

SEGUNDA

Luego de la QTN, la respuesta patológica mamaria completa se presenta con mayor frecuencia en el inmunofenotipo molecular Luminal B HER2+, existe una relación estadísticamente significativa entre la respuesta patológica mamaria y el inmunofenotipo molecular.

TERCERA

Luego de la QTN, la respuesta patológica axilar completa se presenta con mayor frecuencia en el inmunofenotipo molecular HER2+.

CUARTA

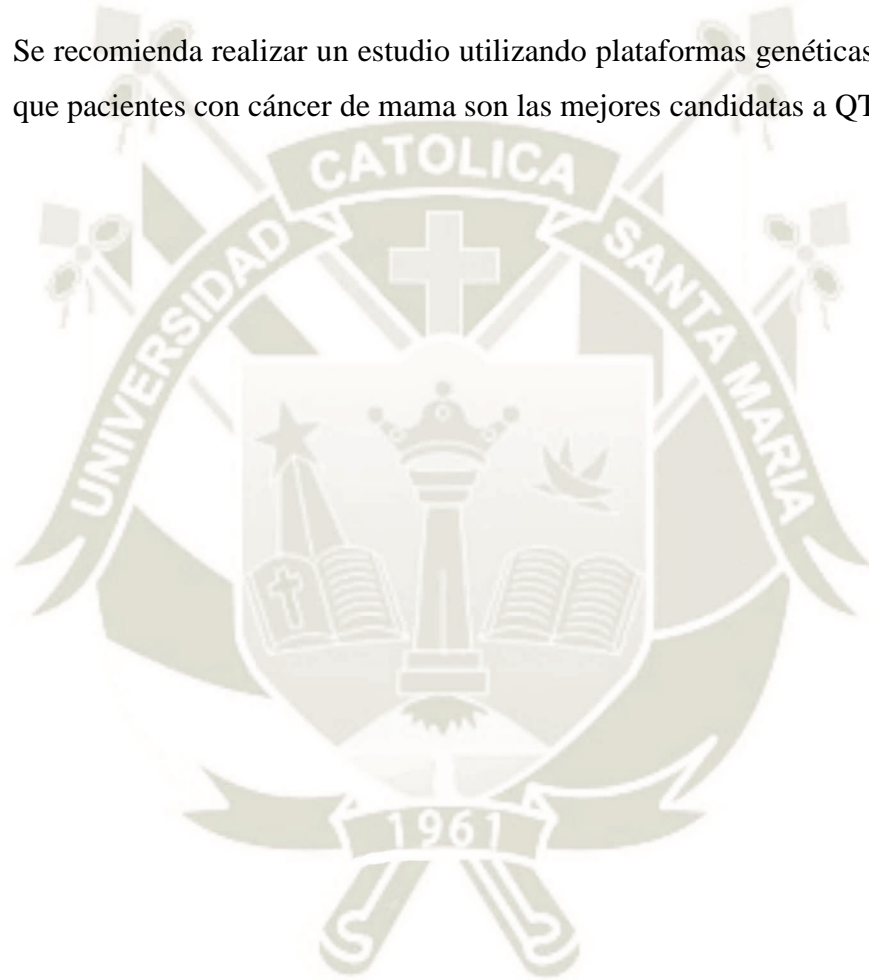
La respuesta patológica completa tanto mamaria como axilar se presenta con mayor proporción en el Luminal B HER2+, siendo la respuesta parcial la más frecuente. Existe una relación estadísticamente significativa entre la respuesta patológica axilar y mamaria.

QUINTA

La hipótesis queda disprobada, no existe relación estadísticamente significativa entre la respuesta patológica axilar y el inmunofenotipo molecular.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda a los nuevos tesisistas llevar a cabo una investigación para determinar cuáles son los factores inmunohistoquímicos (Ki67, receptores de estrógeno, receptores de progesterona, PDL-1, PD-1) que se relacionan a una mejor respuesta patológica completa, así como determinar la sobrevida de estas pacientes.
2. Se recomienda realizar un estudio utilizando plataformas genéticas para determinar que pacientes con cáncer de mama son las mejores candidatas a QTN.



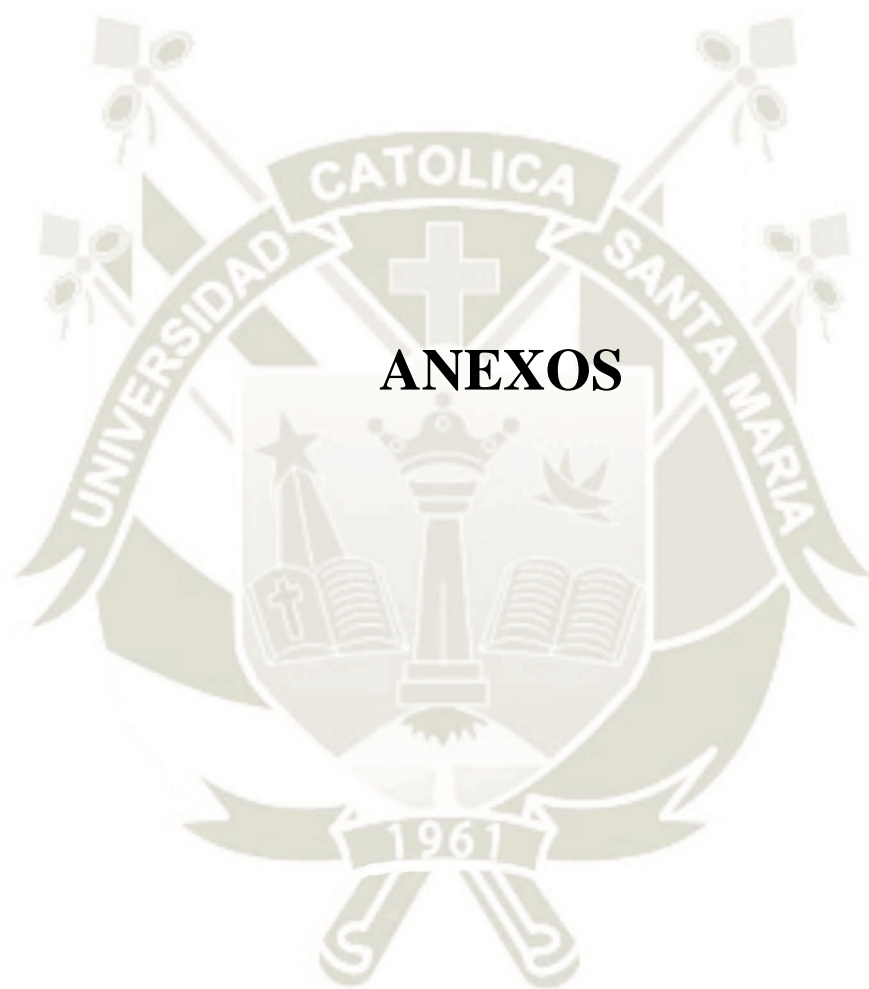
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening [Internet]. Vol. 151, Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier Inc.; 2017. 1–32 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>
2. Liga contra el Cáncer. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER EN EL PERÚ - 2019. 2019; Available from: https://www.ligacancer.org.pe/liga/pdf/LCC_Informe_AnálisisdeLaSituaciónDelCáncerEnElPeru2019_DMCC.pdf
3. Melo-Sánchez, Sergio Andrés. Gelvez-Parra, Leidy Tatiana. Osma-Zambrano SE. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama y su importancia en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico. Med UNAB. 2015;18(3):193–203.
4. Pla Farnós MJ, Ponce i Sebastià J, Urruticoechea Ribate A, Carreras Collado R. Patrones de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y conservación mamaria. 2015; Available from: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/371468/mjpf1de1.pdf?sequence=1>
5. Medina Bueno GA. Clinical and prognostic characteristics of the molecular subtypes of breast cancer determined by immunohistochemistry. Arequipa, Peru. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(3):472–7.
6. Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [Internet]. Vol. 6, Journal of Oncology Practice. American Society of Clinical Oncology; 2010 [cited 2021 Feb 17]. p. 195–7. Available from: </pmc/articles/PMC2900870/>
7. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast. J Clin Oncol [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2021 Feb 17];31(31):3997–4013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101045/>
8. Madrigal Ureña A, Mora Rosenkranz B. Generalidades de cáncer de mama para médico general. Med Leg Costa Rica. 2018;35(1):44–51.
9. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Highlights from the 14 th St Gallen

- International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna : Dealing with classification , prognostication , and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *ecancer Med Sci* [Internet]. 2015;9(518):1–11. Available from: <https://ecancer.org/en/journal/article/518-highlights-from-the-14th-st-gallen-international-breast-cancer-conference-2015-in-vienna-dealing-with-classification-prognostication-and-prediction-refinement-to-personalize-the-treatment-of-patients-with-early-b>
10. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy , Endocrine Therapy , and Targeted Therapy for Breast Cancer : ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(13). Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.03399>
 11. Untch M, Konecny GE, Paepke S, Minckwitz G Von. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *The Breast* [Internet]. 2014;23(5):526–37. Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.03399>
 12. Ibifuro M. D, Alkushi A, Al Anazi K. Defining radiologic complete response using a correlation of presurgical ultrasound and mammographic localization findings with pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Radiol* [Internet]. 2020;130(December 2019):109146. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109146>
 13. MINSAL. Guías Clínicas AUGÉ Cáncer de Mama [Internet]. Chile; 2015. 5–164 p. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>
 14. Globocan 2018. 2019;876:2018–9. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
 15. Angahar LT. An overview of breast cancer epidemiology , risk factors , pathophysiology , and cancer risks reduction. *MOJ Biol Med*. 2017;1(4):92–6.
 16. Bedoya AM, López Arcila A, Cardona-Arias JA. Revista Cubana de Obstetricia y Risk Factors for Breast Cancer. *Rev Cuba Obstet y Ginecol* [Internet]. 2019;2(45):1–17. Available from: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/370/377>
 17. Arroyo Yustos M, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. *Med* [Internet]. 2017;12(34):2011–23. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.05.001>
18. Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Diaz Garcia N, Robles Diaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III / V). SEMERGEN. 2014;40(8):460–72.
 19. Román Guindo A, Martí Álvarez C, Hardisson Hernáez D, de Santiago García FJ, Sánchez Méndez JI. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. Rev Senol y Patol Mamar [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2019 Aug 7];29(3):120–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214158216300093>
 20. Arichuluaga EA, Gil AB, Gil LB, Tabares G, Álvarez A, Micheri C, et al. Respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante (QTN) según subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama. Rev Argentina Mastología [Internet]. 2016;36(128):67–87. Available from: http://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016_v36_n128/8.pdf
 21. Giménez-Martínez PL, Flores-Rodríguez LE. Respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama del Departamento de Oncología Médica del Hospital de Clínicas. Gac Mex Oncol. 2019;18(1):4–11.
 22. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) protocol B-18. Cancer. 2002 Aug 15;95(4):681–95.
 23. Choi HJ, Ryu JM, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2019;176(3):591–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05214-y>
 24. Cerbelli B, Botticelli A, Pisano A, Campagna D, De Vincentiis L, Pernazza A, et al. Breast cancer subtypes affect the nodal response after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: Are we ready to endorse axillary conservation? Breast J. 2019;25(2):273–7.
 25. Tresserra F, Viteri S, Baulies S. Revista de Senología y Patología Mamaria Respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante: correlación entre 2 sistemas de gradación histológica &. Rev Senol y Patol Mamar [Internet]. 2013;26(3):77–84. Available from: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf->

- simple&pii=S0214158213000182
26. Vugts G, Van den Heuvel F, Maaskant-Braat AJG, Voogd AC, Van Warmerdam LJC, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Predicting breast and axillary response after neoadjuvant treatment for breast cancer: The role of histology vs receptor status. *Breast J.* 2018;24(6):894–901.
 27. Ramírez-Torres N, Rivas-Ruiz R, García-García JJ. Molecular subtypes in advanced breast cancer respond differently to neoadjuvant chemotherapy: Evaluation of the complete pathological response and prognosis. *Gac Mex Oncol.* 2018;17(1):3–14.
 28. Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 7];34(4):230–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2253654X15000074>
 29. Schipper RJ, Moosdorff M, Nelemans PJ, Nieuwenhuijzen GAP, De Vries B, Strobbe LJA, et al. A model to predict pathologic complete response of axillary lymph nodes to neoadjuvant chemo(immuno)therapy in patients with clinically node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2014;14(5):315–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2013.12.015>
 30. McVeigh TP, Al-Azawi D, Kearney DE, Malone C, Sweeney KJ, Barry K, et al. Assessing the impact of neoadjuvant chemotherapy on the management of the breast and axilla in breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(1):20–5.



ANEXOS



ANEXO N° 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



<u>Ficha de recolección de datos</u>	
Ficha N°	Año de diagnóstico de cáncer de mama:
1. Edad	
2. Género	(.....) Masculino (.....) Femenino
3. Estadio clínico T N M.....
4. Subtipo histológico	<input type="checkbox"/> Carcinoma ductal invasivo <input type="checkbox"/> Carcinoma lobulillar invasivo <input type="checkbox"/> Carcinoma metaplásico <input type="checkbox"/> Carcinoma mioepitelial <input type="checkbox"/> Carcinoma neuroendocrino <input type="checkbox"/> Carcinoma apocrino <input type="checkbox"/> Carcinoma medular <input type="checkbox"/> Carcinoma secretor mamario <input type="checkbox"/> Otros.....
5. Grado de diferenciación	<input type="checkbox"/> Grado 1 <input type="checkbox"/> Grado 2 <input type="checkbox"/> Grado 3 <input type="checkbox"/> No precisado
6. Fenotipo molecular	<input type="checkbox"/> Luminal A <input type="checkbox"/> Luminal B <input type="checkbox"/> Luminal B / HER2+ <input type="checkbox"/> HER2+ <input type="checkbox"/> Triple Negativo
7. Tratamiento quirúrgico	
8. Resultado de estadio patológico de pieza operatoria	
9. Respuesta patológica mamaria	<input type="checkbox"/> Grado 1 pNR <input type="checkbox"/> Grado 2 pPR <input type="checkbox"/> Grado 3 pPR <input type="checkbox"/> Grado 4 casi pCR <input type="checkbox"/> Grado 5 pCR
10. Respuesta patológica axilar	<input type="checkbox"/> N - A <input type="checkbox"/> N - B <input type="checkbox"/> N - C <input type="checkbox"/> N - D

ANEXO N° 2

MATRIZ DE SISTEMATIZACIÓN DE DATOS



	Edad	Lateralidad	Cirugía	Cuadrante	Tipo histológico	Multicentricidad	Grado histológico	T	Rpta mama	Rpta axila	N	Estadio	RE	RP	HER2+	Ki67	Inmunofenotipo
1	28,00	2,00	2,00	5,00	1,00	2,00	3,00	1,00	4,000	1	,00	1,00	1,00	2,00	2,00	5,00	1
2	28,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	2,00	2,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	40,00	5
3	28,00	1,00	1,00		1,00	2,00	2,00	1,00	2,000	1	,00	1,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
4	31,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	3,000	1	,00	1,00	1,00	1,00	1,00	80,00	3
5	32,00	1,00	2,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	1,00	20,00	4
6	33,00	1,00	1,00		1,00		2,00		4,000	1	,00		1,00	1,00	1,00	10,00	3
7	34,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	3,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1
8	34,00	2,00	1,00	1,00	5,00	2,00	2,00	1,00	5,000	1	,00	1,00	1,00	2,00	1,00	50,00	3
9	35,00	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	3,00	2,00	1,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	2,00	60,00	2
10	36,00	2,00	1,00	5,00	1,00	1,00	2,00	2,00	3,000	3	2,00	3,00	2,00	2,00	1,00	20,00	4
11	36,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	2,00	3,000	4	2,00	3,00	1,00	2,00	2,00	15,00	1
12	36,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	3,00	2,00	4,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	50,00	5
13	38,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	1,00	3,000	3	3,00	3,00	1,00	2,00	2,00	5,00	1
14	38,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	1,00	1,00	3,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1
15	38,00	2,00	1,00	1,00	1,00		3,00	1,00	5,000	1	,00	1,00	1,00	1,00	1,00	40,00	3
16	38,00	1,00	1,00		1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	1,00	30,00	3
17	39,00	1,00	1,00		1,00		2,00	2,00	5,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
18	40,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	4,00	4,000	3	3,00	3,00	2,00	2,00	2,00	30,00	5
19	40,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	4,00	2,000	3	3,00	3,00	2,00	2,00	1,00	40,00	4
20	41,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	4,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	30,00	5
21	41,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	4,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	1,00	40,00	4
22	41,00	1,00	1,00	4,00	1,00	2,00	2,00	2,00	4,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
23	41,00	2,00	1,00	1,00	5,00	2,00	3,00	2,00	3,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	80,00	5
24	41,00	2,00	1,00	1,00	5,00	2,00	3,00	2,00	3,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	90,00	5
25	42,00	2,00	1,00		1,00			2,00	2,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	80,00	5
26	42,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	70,00	5
27	42,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	1,00	1
28	42,00	2,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	4,00	3,000	1	,00	3,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1
29	43,00	2,00	1,00	3,00	1,00	2,00	3,00	2,00	3,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	5,00	3
30	43,00	2,00	1,00		5,00			1,00	5,000	1	,00	1,00	1,00	1,00	1,00	40,00	3
31	43,00	1,00	1,00	2,00	2,00		2,00		5,000	1	,00		2,00	2,00	2,00	80,00	5
32	44,00	2,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00	1,000	3	2,00	3,00	2,00	1,00	1,00	5,00	3
33	44,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	3,00	1,00	4,000	3	3,00	3,00	1,00	2,00	2,00	10,00	1
34	44,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	3,00	3,00		3	1,00	3,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1
35	45,00	1,00	1,00	3,00	5,00	2,00	2,00	3,00	2,000	4	3,00	3,00	1,00	1,00	1,00	15,00	3
36	45,00	2,00	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	30,00	2
37	45,00	1,00	1,00	4,00	1,00	1,00	2,00	1,00	3,000	1	,00	1,00	1,00	1,00	2,00		1
38	45,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	3,00	2,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	1,00	10,00	3
39	45,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1,00	3,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	40,00	5
40	46,00	2,00	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00	1,00	2,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	1,00	1

41	46,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	5,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	2,00		1
42	46,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	3,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	2,00	35,00	2
43	46,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	3	2,00	3,00	2,00	2,00	1,00	15,00	4
44	46,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	1,00	40,00	3
45	46,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	3,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
46	46,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
47	46,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1,00	4,000	1	,00	1,00	2,00	1,00	2,00	5,00	1
48	46,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	1,00		4
49	47,00	2,00	1,00	4,00	2,00	1,00		2,00	3,000	3	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	70,00	2
50	47,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	3,00	4,000	3	1,00	3,00	2,00	2,00	1,00	25,00	4
51	47,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00	2,000	1	,00	3,00	1,00	1,00	2,00	1,00	1
52	47,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	3,00	2,00	2,000	3	2,00	3,00	2,00	2,00	1,00	70,00	4
53	48,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	2,00	3,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
54	48,00	1,00	1,00		1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	4	3,00	3,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
55	48,00	1,00	1,00		1,00		2,00	2,00	2,000	4	3,00	2,00	2,00	2,00	1,00		4
56	48,00	1,00	1,00	2,00	1,00		2,00	3,00	5,000	3	1,00	3,00	1,00	2,00	1,00	40,00	3
57	48,00	2,00	1,00	1,00	5,00			4,00	5,000	1	,00	3,00	2,00	2,00	1,00	80,00	4
58	49,00	1,00	1,00	2,00	5,00	1,00	2,00	4,00	2,000	1	,00	3,00	2,00	2,00	2,00	10,00	5
59	49,00	1,00	1,00	2,00	5,00	1,00	3,00	4,00	2,000	1	,00	3,00	2,00	2,00	2,00	70,00	5
60	49,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	3,00	2,000	3	1,00	3,00	1,00	1,00	2,00	5,00	1
61	49,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	3,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1
62	49,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
63	49,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	4,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	40,00	2
64	50,00	2,00	1,00	3,00	5,00	2,00	2,00	2,00	4,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	1,00	40,00	4
65	50,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	5,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1
66	50,00	2,00	1,00	1,00	5,00	2,00	3,00	2,00	2,000	1	,00	3,00	2,00	2,00	2,00	60,00	5
67	50,00	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	3,00	2,00	2,00	1,00	8,00	4
68	50,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	2,00	5,00	1
69	50,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	3,00	3,00	2,000	4	1,00	2,00	2,00	2,00	1,00	80,00	4
70	50,00	1,00	2,00	4,00	1,00	2,00	1,00	1,00	3,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	8,00	1
71	50,00	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	3,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	2,00	50,00	2
72	51,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	4,000	3	1,00	3,00	2,00	2,00	2,00	1,00	5
73	51,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	3,00	3,00	2,00	2,00	2,00	5,00	5
74	51,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	3,00	1,00	5,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	1,00	80,00	4
75	51,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	1,00	60,00	4
76	51,00	2,00	1,00		1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	1,00	30,00	3
77	52,00	1,00	1,00	1,00	1,00			2,00	5,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	,00	5
78	52,00	2,00	1,00	1,00	1,00		3,00		4,000	3	2,00	3,00	2,00	2,00	1,00	30,00	4
79	52,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	3,00	2,00	3,000	3	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00	90,00	3
80	52,00	2,00	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00	2,00	4,000	1	,00	3,00	2,00	2,00	1,00		4

81	52,00	1,00	1,00	1,00	5,00		3,00	2,00	5,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	90,00	5
82	53,00	1,00	1,00	1,00	5,00	2,00		4,00	5,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00		1
83	54,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	2,00	3,00	1,00	2,00	2,00	40,00	2
84	54,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1,00	4,000	1	,00	1,00	2,00	2,00	1,00	70,00	4
85	54,00	2,00	1,00	4,00	1,00	2,00	3,00	2,00	2,000	4	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	40,00	2
86	54,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	2,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1
87	55,00	2,00	1,00	4,00	1,00	2,00	2,00	1,00	5,000	3	2,00	3,00	1,00	2,00	1,00	70,00	3
88	55,00	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1,00	2,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	40,00	2
89	56,00	1,00	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3
90	56,00	1,00	1,00	5,00	1,00	1,00	3,00	4,00	3,000	1	,00	3,00	2,00	2,00	1,00	35,00	4
91	56,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	1,00	4,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	1,00	30,00	4
92	56,00	1,00	1,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00	2,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	40,00	2
93	56,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	3,000	1	,00	1,00	2,00	2,00	1,00	60,00	4
94	56,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	4,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	5
95	56,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	4,000	1	,00	1,00	1,00	2,00	1,00	30,00	3
96	56,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1,00	3,000	1	,00	1,00	2,00	2,00	2,00	67,00	5
97	57,00	1,00	1,00	3,00	1,00	2,00	3,00	2,00	5,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	80,00	5
98	57,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	4	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	30,00	2
99	57,00	2,00	1,00	4,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	4	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	20,00	2
100	57,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	1,00		4
101	57,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	4	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00	10,00	3
102	57,00	2,00	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	1,00	2,00	2,00	15,00	1
103	58,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	3,00	2,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	80,00	2
104	58,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	3,00	3,00	2,00	2,00	2,00	10,00	5
105	58,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	1,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	1,00	25,00	3
106	58,00	2,00	2,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00		3	2,00	3,00	1,00	1,00	1,00	20,00	3
107	59,00	2,00	1,00	4,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	3,00	3,00	2,00	2,00	1,00	25,00	4
108	59,00	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	3,00	2,00	3,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	1,00	80,00	3
109	59,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00		3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00		1
110	60,00	1,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	5,000	3	1,00	3,00	1,00	1,00	2,00	40,00	2
111	60,00	1,00	1,00		1,00	2,00	3,00	3,00	1,000	4	3,00	3,00	2,00	2,00	1,00	80,00	4
112	61,00	2,00	1,00	3,00	1,00	2,00	2,00	1,00	3,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	1,00	30,00	4
113	61,00	1,00	1,00	4,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	1,00	90,00	3
114	61,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	3,000	3	1,00	3,00	1,00	1,00	2,00	15,00	1
115	61,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	3,00	2,00	3,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	5,00	5
116	61,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	1,00	3,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	50,00	2
117	61,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	1,00	80,00	4
118	61,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	3,00	2,000	1	,00	2,00	1,00	2,00	2,00	40,00	2
119	61,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1,00	4,000	1	,00	1,00	2,00	2,00	1,00	40,00	4
120	61,00	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00		3	3,00		1,00	1,00	1,00	40,00	3

121	62,00	2,00	1,00	5,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	80,00	5
122	62,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	4,00	3,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	1,00	40,00	3
123	62,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	1,00	2,00	2,00	5,00	1
124	62,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1,00	4,000	3	3,00	3,00	2,00	2,00	2,00	60,00	5
125	62,00	1,00	1,00	1,00	1,00		3,00	3,00	5,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	60,00	5
126	62,00	1,00	1,00	2,00	5,00	2,00	2,00	3,00	1,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
127	63,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	3	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	5,00	1
128	63,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	3,00	2,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	2,00	30,00	2
129	63,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	1,00	30,00	3
130	63,00	2,00	1,00	1,00	5,00	2,00	3,00	4,00	2,000	1	,00	3,00	2,00	2,00	1,00	90,00	4
131	64,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	5,00	1
132	64,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	1,00	3,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	1,00	25,00	3
133	64,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	1,00	3,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	1,00	25,00	3
134	65,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	3,00	2,00	2,000	4	3,00	3,00	2,00	2,00	2,00	10,00	5
135	65,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	1,00	4,000	3	1,00	3,00	1,00	1,00	1,00		3
136	66,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	2,00	2,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	5
137	66,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	4,00	1
138	66,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	25,00	2
139	66,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	25,00	3
140	69,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	4,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	5,00	1
141	69,00	1,00	1,00		1,00			2,00	4,000	1	,00	2,00	2,00	1,00	1,00	30,00	3
142	70,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	3,00	5,000	1	,00	3,00	1,00	2,00	1,00	11,00	3
143	70,00	1,00	1,00		2,00		2,00		3,000	1	,00		2,00	2,00	1,00	4,00	4
144	70,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	1,00	2,00	3,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	2,00		1
145	70,00	2,00	1,00	2,00	5,00	2,00	1,00	2,00	2,000	4	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1
146	72,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	2,00	60,00	5
147	72,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	1,00		4
148	73,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	4,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	20,00	3
149	73,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	2,000	3	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
150	74,00	2,00	1,00	5,00	5,00	1,00	3,00	4,00	5,000	1	,00	3,00	1,00	2,00	1,00	30,00	3
151	74,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	3,000	1	,00	2,00	2,00	2,00	1,00	70,00	4
152	75,00	1,00	1,00	1,00	5,00	2,00	3,00	4,00	3,000	1	,00	3,00	2,00	2,00	2,00	90,00	5
153	76,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	20,00	5
154	76,00	1,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00		1
155	76,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	1,000	3	3,00	3,00	2,00	2,00	1,00		4
156	77,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	30,00	4
157	77,00	1,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	2,00	2,000	1	,00	2,00	1,00	1,00	2,00	42,00	2
158	77,00	2,00	1,00	5,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,000	3	3,00	3,00	1,00	1,00	2,00	42,00	2
159	80,00	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00		3	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	10,00	1
160	81,00	2,00	1,00	1,00	1,00	2,00	3,00	2,00	3,000	3	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	50,00	5
161	84,00	2,00	1,00		5,00	2,00	3,00	2,00		1	,00	2,00	2,00	2,00	1,00		4

ANEXO N° 3

COMITÉ DE ÉTICA





COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN UCSM

DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

Arequipa, 05 de marzo 2021

Investigadora Lucía Milagros Medina Paredes

Presente

De mi especial consideración.

Me dirijo a ustedes para hacerles llegar el resultado de la evaluación del proyecto de tesis y dictamen del Comité Institucional de Ética de Investigación.

El proyecto de tesis denominado "RESPUESTA PATOLOGICA EN AXILA TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA SEGUN INMUNOFENOTIPO MOLECULAR. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA", cuya investigadora es Lucía Milagros Medina Paredes

A. DISEÑO:

Estudio es de tipo a observacional, retrospectivo y transversal.

B. OBJETIVO:

El estudio tiene como objetivo: Determinar la respuesta patológica en axila tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama según los fenotipos moleculares.





Universidad Católica
COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN UCSM

IPA-PERÚ

(51 54) 382038

http://www.ucsm.edu.pe

facebook.com/ucsm.edu.pe/

C. SUJETOS DE ESTUDIO:

Pacientes atendidos con el diagnóstico de pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo en el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2019

D. TÉCNICAS DE ESTUDIO:

Observación Documental

E. PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO:

Se guardará la confidencialidad de los datos y resultados de las evaluaciones.

E. PROCEDIMIENTOS:

Se recopilará los datos de las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo entre Enero 2015 y Diciembre 2019.

G. OBSERVACIONES Y RECOMENDACIONES

Debe informar al Comité Institucional de ética de investigación informe final.
En la tesis no deben figurar los nombres, apellidos números de historias clínicas anexados.



H. DICTAMEN:

**DICTAMEN
FAVORABLE
208- 2021**



**Comité Institucional de Ética de la
Investigación UCSM**

Cualquier duda comunicarse a: comiteeticainvestigacionucsm@gmail.com

ANEXO N° 4

PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE TESIS

**“RESPUESTA PATOLÓGICA EN AXILA TRAS
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN
INMUNOFENOTIPO MOLECULAR. HOSPITAL
NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN
ESCOBEDO, AREQUIPA”**

AUTOR: Lucía Milagros Medina Paredes

ASESOR: Karina Georgina Ugarte Diaz

Arequipa - Perú

2021

I. PREÁMBULO

“El cáncer de mama es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en mujeres en todas las regiones del mundo, se diagnostican aproximadamente 1,7 millones de casos de cáncer de mama cada año, o aproximadamente un caso nuevo se reconoce cada 18 segundos. Además de ser el más común, el cáncer de mama también es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo y representa el 15% de todas las muertes por cáncer. En diversas regiones del mundo, se informó que la supervivencia de las mujeres con enfermedad localizada y enfermedad regional fue de alrededor del 90% y 75%, respectivamente para países con servicios de salud altamente desarrollados, mientras que la supervivencia de las mujeres en países con servicios de salud menos desarrollados con enfermedad localizada y enfermedad regional fue del 76% para la enfermedad regional y del 47% para la enfermedad regional” (1).

“A nivel del Perú, en el año 2018 se presentaron 6.985 casos nuevos de cáncer de mama, los que representaron el 10.5% del total, y 1.858 muertes debidas al cáncer de mama que representaron 5.6% del total. Asimismo, el cáncer de mama representó el 19,5% de todas las neoplasias malignas en mujeres” (2). Existen una gran variedad de artículos enfocados en estudiar el cáncer de mama, la principal motivación para realizar este proyecto de investigación ha sido encontrar un valor aproximado de la respuesta patológica en axila tras quimioterapia neoadyuvante que guie a los médicos en cuanto a los resultados que se pueden obtener con la quimioterapia en los diferentes tipos moleculares de cáncer de mama.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

2. Problema de investigación

2.1. Enunciado del Problema

¿Cuál es la respuesta patológica en axila y su relación con la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama según el inmunofenotipo molecular?

2.2. Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Ginecología oncológica
- Línea: Cáncer de mama

b) Análisis de Variables

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Inmunofenotipo molecular del cáncer de mama	Inmunohistoquímica	Luminal A: RE +, RP +, Ki67 <20%	Nominal
		Luminal B: RE +, RP +, Ki67 ≥20%	
		Luminal B / HER2+: RE +, RP +, HER2 +, Ki67 ≥20%	
		HER2 +: RE -, RP -, HER2 +	
		Triple negativo: RE -, RP -, HER2 -, Ki67 ≥20%	

Respuesta patológica axilar	Según Sataloff	N – A : Evidencia de efecto, no metástasis	Ordinal
		N – B : No metástasis ni efecto terapéutico	
		N – C : Evidencia de efecto terapéutico, pero metástasis	
		N – D : Enfermedad tumoral viable, no efecto terapéutico	

c) Interrogantes básicas

1. ¿Cuánto es el porcentaje de respuesta patológica axilar completa a quimioterapia neoadyuvante (QTN) según el inmunofenotipo molecular?
2. ¿Cuál es la relación que existe entre la respuesta patológica axilar y la respuesta patológica mamaria luego de QTN?

d) Tipo de investigación:

Aplicativa

e) Diseño de investigación

Investigación de tipo observacional, retrospectiva y transversal

f) Nivel de investigación:

Nivel correlacional

2.3. Justificación del problema

La quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento sistémico con medicamentos administrados antes del procedimiento quirúrgico definitivo del cáncer de mama. Los objetivos son permitir la cirugía en casos irreseables de inicio, así como disminuir el tamaño tumoral para facilitar la cirugía conservadora en los casos en que la mastectomía sería la primera opción. Del mismo modo, permite valorar la eficacia del tratamiento sistémico valorando in vivo la respuesta tumoral.

Existen pocos estudios en la literatura médica que evalúan la respuesta patológica en axila tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama según los inmunofenotipos moleculares a nivel nacional y a nivel regional; teniendo en cuenta que el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres a nivel mundial y en nuestro país y es el que tiene mayor mortalidad.

Siendo Perú, un país en vías de desarrollo, con un creciente número de pacientes con cáncer de mama y elevada mortalidad, es necesario contar con datos científicos para valorar la respuesta al tratamiento de esta enfermedad y mejorar así la sobrevida y calidad de vida de estas pacientes.

Siendo testigo de tantos casos de cáncer de mama que se presentan a diario en la consulta, es necesario contar con datos exactos acerca de los beneficios de los diferentes tratamientos que se proponen para esta enfermedad. Es por estos motivos que he decidido realizar esta investigación.

3. MARCO CONCEPTUAL

A. DEFINICIÓN

“El cáncer de mama es la neoplasia maligna femenina más común que se origina debido a la formación de células malignas en el epitelio de los lobulillos mamarios y tiene la capacidad de diseminarse” (3).

“El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente que afecta a las mujeres a nivel mundial. Se estima que durante 2018 se presentaron 2.088.849 casos nuevos y 626.679 muertes debidas a cáncer de mama a nivel mundial” (4), “siendo a su vez la primera causa de muerte en mujeres de 40 a 59 años” (5). “La incidencia en Estados Unidos es de 92 por cada 100.000 mujeres por año” (1). “A nivel del Perú, en el año 2018 se presentaron 6.985 casos nuevos de cáncer de mama, los que representaron el 19.5% del total, y 1.858 muertes debidas al cáncer de mama” (2) .

B. ETIOLOGÍA

“La causa del cáncer de mama es multifactorial y en su gran mayoría desconocida. Se ha demostrado la existencia de varios factores de riesgo que varían de una mujer a otra, dependiendo de sus condiciones clínicas, estilo de vida, predisposición genética, entre otros. Entre los factores de riesgo se encuentran la edad, género, la edad de la menarquía, la edad de la menopausia, los antecedentes personales y familiares, la obesidad, el número de embarazos, consumo de alcohol, tabaco, sedentarismo” (6).

Factores de riesgo no modificables

“Los factores reproductivos son uno de los principales factores de riesgo que determinan una mayor incidencia de cáncer de mama cuando existe una mayor exposición a los estrógenos, como, por ejemplo, cuando hay una menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad; ya que los estrógenos contribuyen a la mitosis celular, fase que puede contribuir a ocasionar el cáncer” (1,6,7).

“La edad se encuentra relacionada de forma directa con la incidencia de cáncer de mama, a mayor edad mayor es el riesgo de padecer esta enfermedad, así como también es mayor la mortalidad” (1). “Es 100 veces más frecuente en las mujeres” (7).

“Las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años tienen 4.5 veces mayor riesgo de desarrollar nuevamente un cáncer de mama, las que tuvieron cáncer luego de los 40 años, este riesgo es solo 1.5 veces mayor. Así mismo las mujeres que ya fueron diagnosticadas con Carcinoma Ductal In Situ o Carcinoma Lobar In Situ son 10 veces más propensas a desarrollar un cáncer de mama invasivo. Las lesiones proliferativas con atipia también tienen mayor probabilidad de evolucionar a cáncer de mama, 4-5 veces. Las mamas más densas tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, la relación es directamente proporcional” (1).

Factores de riesgo modificables

“Una maternidad tardía, el menor número de hijos, la menor duración de la lactancia materna, la nuliparidad y el uso de anticonceptivos hormonales se han asociado a una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama” (1).

“El sobrepeso parece ser un factor protector en las mujeres premenopáusicas por la falta de ovulación, pero un factor de riesgo en mujeres posmenopáusicas en las que aumenta las probabilidades de tener cáncer de mama en 2 a 3 veces, debido a que los adipocitos producen estrógenos” (1,7).

“La realización de actividad física es un factor protector para el cáncer de mama, 7 horas a la semana de caminata, disminuye entre 10 y 25% el riesgo de cáncer de mama, siendo este efecto aún mayor si es que las mujeres que realizan deporte son posmenopáusicas” (1).

“Una dieta baja en grasa y un control adecuado del peso contribuye a disminuir el riesgo de recaída en las mujeres que tuvieron cáncer de mama” (7). “Así mismo el consumo de frutas y verduras tiene una relación inversamente proporcional con el riesgo de cáncer de mama, especialmente entre mujeres no obesas, en caso desarrollen cáncer, este es menos agresivo” (1). “Una dieta baja en frutas y vegetales y alta en carnes rojas, cafeína y grasas saturadas aumenta el riesgo de cáncer de mama” (5,6).

“Existe un mayor riesgo de cáncer de mama cuando se empieza a fumar antes del primer embarazo y cuando se fuma a largo plazo, este riesgo disminuye cuando se empieza a fumar en la posmenopausia probablemente debido al efecto anti estrogénico del tabaco. El

consumo de 5 a 9.9g / día de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 10%, probablemente debido a que el alcohol aumenta los niveles de estrógeno en sangre. No se ha encontrado relación con el tipo de alcohol consumido” (1).

Factores de riesgo genéticos

“La mutación de los genes BRCA1 o BRCA2 puede provocar cáncer de mama, de ovario, de páncreas o de próstata. Aproximadamente 3% de los cánceres de mama son causados por estas mutaciones genéticas. Las mujeres portadoras de estas mutaciones tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer a los 70 años, siendo un 65% con BRCA1 y un 45% con BRCA 2” (1).

C. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

“Masa indolora descubierta por la paciente en el autoexamen, dolor y secreción por el pezón. Se debe sospechar de un tumor maligno al encontrar una masa dura fija o no a planos profundos con o sin retracción de la piel, retracción del complejo areola – pezón, edema y eritema cutáneo con “piel de naranja”, adenopatías axilares o en fosa supraclavicular” (7). “Pérdida de peso inexplicable en corto periodo de tiempo, cansancio extremo” (5).

“En caso de metástasis, las pacientes van a presentar disnea, dolor óseo, fracturas patológicas, dolor abdominal y neurológico, en diseminación hepática se puede encontrar ictericia o hepatomegalia” (7).

D. CLASIFICACIÓN MOLECULAR

“Según la clasificación de San Gallen 2015, desde el punto de vista inmunohistoquímico se han descrito 5 subtipos moleculares de cáncer de mama:” (8)

- **“Luminal A:** RE +, RP +, Ki67 <20%” (8).
- **“Luminal B:** RE +, RP +, Ki67 \geq 20%” (8). “Tienen un pronóstico más sombrío que el Luminal A” (9).
- **“Luminal B / HER2+:** RE +, RP +, HER2 +, Ki67 \geq 20%” (8). “Tienen un pronóstico más sombrío que el Luminal A” (9).

- “**HER2 +: RE -, RP -, HER2 +**” (8). “Las pacientes con metástasis pleural tienen un pronóstico malo y se pueden beneficiar de la quimioterapia para mejorar la supervivencia y la calidad de vida” (9).
- “**Triple negativo: RE -, RP -, HER2 -, Ki67 $\geq 20\%$** ” (8). “Son los más agresivos, tienen un comportamiento diferente y responden menos a la quimioterapia” (9).

“La mayoría de los casos son Luminales, el luminal B tiene una alta expresión de genes de proliferación y de aquellos que están relacionados al ciclo celular y una menor expresión de genes luminales como el receptor de progesterona. Un tumor Luminal B tiene una tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante mayor que los Luminales A” (10).

“Para la determinación inmunohistoquímica se utiliza el kit de la marca Ventana (<http://www.ventana.com>), Rabbit Monoclonal primary Antibody, para receptores de estrógeno SP1, progesterona 1E2, HER2/neu (4B5), y anti-Ki67 (30-9), aprobados por la Food and Drug Administration (FDA)” (11–13).

“De acuerdo a la expresión de los marcadores se consideran tumores RE (+), RP (+) a aquellos con tinción nuclear mínima de 1% de células tumorales; HER2 (+) cuando expresaban 3 cruces (+++) y se confirmó con FISH si fueron dos cruces (++)” (11–13).

“En Arequipa, los carcinomas más frecuentes fueron Luminal A 37.5% y Luminal B 31.44%, HER2+ fueron 16.4% y los carcinomas triple negativo fueron los menos frecuentes con una incidencia de 14.6%” (13).

E. DIAGNÓSTICO

“Para una detección temprana y monitoreo de pacientes con sospecha clínica de cáncer de mama se pueden utilizar las siguientes técnicas de imagen:”

- “Mamografía: Principal prueba diagnóstica en el cáncer de mama, se presenta como una masa espiculada e irregular en el 90% de casos, detecta lesiones de 1 cm. En 60% de pacientes vamos a encontrar microcalcificaciones agrupadas, nódulo o masa, alteración de la arquitectura, retracción o densidad focal asimétrica. Se realiza en mujeres >35 años, puesto que sus mamas son menos densas” (7,14).

- “Ecografía mamaria: Permite diferenciar lesiones sólidas de quísticas y sirve de guía para las diferentes biopsias de mama. Se utiliza en mujeres que tienen mamas muy densas y aquellas que presentan resultados inconclusos en la mamografía. Informa tumores >5mm, su extensión focal, multicentricidad y presencia de ganglios sospechosos” (7). “Los nódulos benignos son bien delimitados, redondos, homogéneos, de paredes lisas; mientras que los malignos son irregulares, heterogéneos, lobulados y con sombra acústica” (14).
- “Resonancia magnética de la mama: Se utiliza para el diagnóstico de lesiones malignas en pacientes de alto riesgo, portadoras de mutaciones en genes BRCA” (14). “Sirve para detectar carcinomas ocultos en pacientes con metástasis axilares, recidivas tras tratamiento conservador y para valorar la respuesta a un tratamiento sistémico” (7). “Las técnicas utilizadas para realizar un diagnóstico histológico son las siguientes:”

- “Punción aspiración con aguja fina: de gran utilidad para el estudio citológico de masas sólidas y quísticas en la mama y de adenopatías axilares. Permite determinar el diagnóstico citológico de malignidad, aunque no es posible determinar si el cáncer es invasivo, el tipo histológico y el grado, así como los marcadores moleculares” (7).
- “Biopsia con aguja gruesa: Técnica de elección para el diagnóstico histológico de lesiones mamarias” (14). “Permite obtener tejido tumoral para el estudio histológico, molecular y el grado de diferenciación” (7).

“Antes de decidir el tratamiento, se debe realizar una estadificación de la enfermedad, para ello se tomará una radiografía de tórax y un estudio de ganglio centinela. En caso de sospecha de metástasis se realizarán las pruebas necesarias en base a la misma. Las pacientes se clasificarán en base al estudio histológico, los ganglios afectados y la presencia o no de metástasis según el TNM” (7).

F. TRATAMIENTO

“La elección del tratamiento primario del cáncer de mama depende de varios factores como el estadio del tumor, el subtipo molecular, la respuesta a la neoadyuvancia con quimioterapia o al tratamiento hormonal y de si esta puede facilitar o permitir la conservación mamaria y del estado del paciente” (10).

“La cirugía conservadora de mama asociada a irradiación total de la mama es considerado el tratamiento de elección en estadios tempranos del cáncer de mama. Reduce la posibilidad de una recidiva local, la cual depende de varios factores como los márgenes, el tratamiento radioterápico, la biología molecular del tumor, la edad del paciente y el tratamiento médico adyuvante. La incidencia de recidiva local en los 10 años siguientes es de 1.4%. Dentro de las técnicas quirúrgicas de la mama encontramos la cuadrantectomía, segmentectomía o escisión local amplia y la tumorectomía o escisión local. Para mejorar el resultado estético en la cirugía conservadora de la mama, existen técnicas de reconstrucción parcial inmediata de la mama para cubrir el defecto creado por la cirugía” (10).

“La quimioterapia neoadyuvante (QTN) se considera el tratamiento de elección en los tumores malignos localmente avanzados (T3, T4, N2, N3). Reduce el tamaño tumoral y permite la cirugía en tumores que eran inicialmente inoperables, así como permite la conservación mamaria” (10). “En los casos en que se consigue una respuesta patológica completa (pCR), desaparición del componente infiltrante tanto en la mama como en la axila” (15), “es un factor de buen pronóstico. La pCR se encuentra asociada al subtipo molecular, siendo mayor en tumores HER2+ con receptores hormonales negativos, Triple negativo y en los tumores Luminal B/HER2-. La respuesta a la QTN es menor en tumores Luminal B/HER2+ y Luminal A” (10,16).

“Así mismo la pCR en la mama comparada con la axila es mayor, sobre todo en los subtipos moleculares HER2 + con receptores hormonales negativos, Luminal B/HER2+ y en los triple negativos frente a los Luminales B y A en los cuales la respuesta fue mucho menor” (10,15–17). “En todos los estudios, los pacientes con una buena respuesta a la QTN tienen una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global mejor” (10,16).

“La respuesta patológica completa se define como la ausencia de células tumorales, aunque pueda quedar carcinoma ductal in situ” (18). “Según el sistema Miller y Payne se divide en 5 grados:”

- “Grado 1 (pNR): ausencia de respuesta” (10).
- “Grado 2 (pPR): reducción menor (inferior al 30%)” (10).

- “Grado 3 (pPR): algo de reducción (entre el 30 y el 90%) (10).
- “Grado 4 (casi pCR): reducción marcada (superior al 90%) (10).
- “Grado 5 (pCR): ausencia de cáncer infiltrante residual o respuesta patológica completa.” (10).

“Según el Sistema Sataloff, la respuesta patológica mamaria se divide en 4 categorías:”

- “T – A: Efecto terapéutico total o casi total (<5% células tumorales) pCR” (10).
- “T – B: >50% de efecto terapéutico (p PR)” (10).
- “T – C: <50% efecto terapéutico, pero evidencia de efecto (pPR)” (10).
- “T – D: No efecto terapéutico (pNR)” (10).

“En 4 categorías para los ganglios:”

- “N – A: Evidencia de efecto, no metástasis” (10).
- “N – B: No metástasis ni efecto terapéutico” (10).
- “N – C: Evidencia de efecto terapéutico, pero metástasis” (10).
- “N – D: Enfermedad tumoral viable, no efecto terapéutico” (10).

4. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

4.1. Autor: “Jiménez-Ballvé, A., Serrano-Palacio, A., García-Sáenz, J., Ortega Candil, A., Salsidua-Arroyo, O., Román-Santamaría, J., Pelayo Alarcón, A., Fuentes Ferrer, M. and Carreras-Delgado, J.”(19).

Título: “Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar” (19).

Resumen: “Objetivo: Comparar la afectación axilar (N+) al diagnóstico en el cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), con el resultado histopatológico en la axila tras el tratamiento quimioterápico neoadyuvante (QTN). Material y métodos: Estudio retrospectivo entre noviembre de 2011 y septiembre de 2013 de los CMLA tratadas con QTN basada en docetaxel (asociando trastuzumab en los casos HER2 positivos y carboplatino/adriamicina si HER2 negativos). Los casos con sospecha clínica/radiológica de N+ se confirmaron histológicamente. Si no existía sospecha, se estadificó con la técnica de biopsia radioguiada del ganglio centinela (BRGC), mediante la inyección de 99mTc-nanocoloide de albúmina, previa a la QTN. En los casos N+ se realizó linfadenectomía

axilar (LA) tras QTN. Clasificamos la respuesta patológica final como completa (RCp) cuando no hubo evidencia de enfermedad tumoral y como no respuesta patológica (NRp) en caso contrario. Resultados: Revisamos 346 pacientes tratados con docetaxel, donde identificamos 105 CMLA. En 70 (67%) se evidenció infiltración tumoral axilar antes de iniciar la QTN. De estas, el 73% (n = 51) presentaban N+ por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) y/o biopsia ganglionar, y las restantes 19 (27%) presentaban N+ oculta demostrada por la BRGC. La evidenció RCp axilar en el 56% (39/70); aumentando hasta un 84% cuando el estatus inicial N+ se alcanzó por BRGC, frente a un 45% cuando se llegó al diagnóstico de N+ por PAAF/biopsia ganglionar. Conclusión: Más de la mitad de las mujeres con cáncer de mama localmente avanzado con afectación tumoral axilar al diagnóstico presentan axilas libres de enfermedad metastásica tras el efecto terapéutico de la quimioterapia neoadyuvante. Esto aumenta hasta casi el 90% cuando se trata de axilas metastásicas ocultas detectadas mediante el ganglio centinela antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante” (19).

Cita Vancouver: Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 7];34(4):230–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2253654X15000074>.

4.2. Autor: “Choi HJ, Ryu JM, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, Lee J, Lee S” (20).

Título: “Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy” (20).

Resumen: “Objetivo: Muchas pacientes con cáncer de mama reciben biopsia de ganglio linfático centinela después de la quimioterapia neoadyuvante (NAC). Evaluamos la respuesta completa patológica axilar (pCR) en relación con el logro de la pCR de mama. Métodos: Evaluamos a 1044 pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer de mama invasivo y fueron tratadas con NAC seguido de cirugía curativa en el Centro Médico Samsung entre enero de 2008 y diciembre de 2016. Las tasas patológicas de ganglios positivos en pacientes con PCR de mama se compararon para diferentes subtipos de cáncer de mama y estadios ganglionares clínicos. Resultados: La pCR axilar se logró en el 51,9% de los pacientes después de NAC. En este caso, la pCR axilar se asoció con un subtipo

biológico ($P < 0.0001$), estadio clínico inicial del tumor ($P < 0.0001$), estadio clínico ganglionar ($P = 0.0071$) y pCR mamaria ($P < 0.0001$). En particular, la pCR axilar se correlacionó más del 80% con la pCR de mama (87,1%) o la etapa nodal clínica N0 (81,0%). Las pacientes con pCR de mama tenían 96.4% de pCR axilar en estadio clínico nodal N0, 86.1% en N1 y 84.7% en N2 / N3. Conclusión: Nuestro estudio puede ayudar a predecir las tasas de ganglios positivos en pacientes con PCR de mama después de NAC de acuerdo con la etapa clínica del nodo. Los pacientes con una alta probabilidad de lograr pCR podrían ser candidatos adecuados para una cirugía más mínima” (20).

Cita Vancouver Choi HJ, Ryu JM, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;176(3):591–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05214-y>.

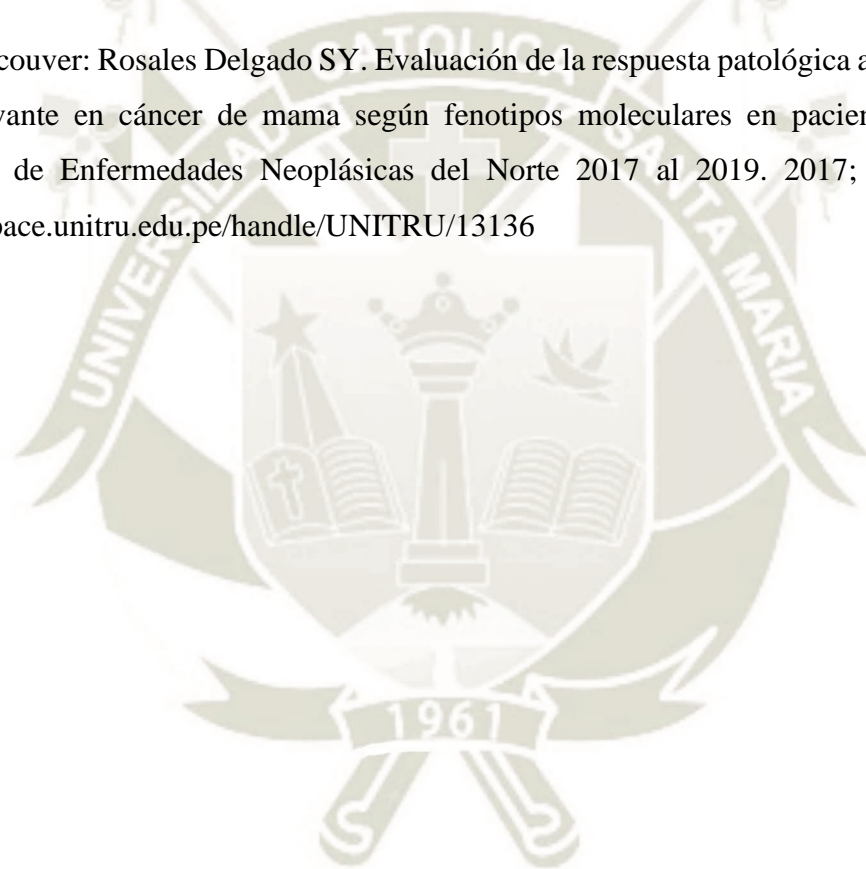
4.3. Autor: “Rosales Delgado, Sarita Yuliana” (21).

Título: “Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama según fenotipos moleculares en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte 2017 al 2019” (21).

Resumen: “El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. Es el más común entre las mujeres pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos; es una enfermedad heterogénea, por lo que la respuesta a los diferentes tratamientos es variable. La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es el tratamiento sistémico administrado antes del procedimiento quirúrgico definitivo. Sus objetivos son posibilitar la cirugía en casos inoperables así como disminuir el tamaño tumoral para plantear cirugía conservadora. Del mismo modo, permite evaluar la eficacia del tratamiento sistémico valorando la respuesta tumoral; además de un papel en el tratamiento precoz de las micrometástasis. Tiene un papel fundamental en el cáncer de mama localmente avanzado y en los estadios precoces. Adquiere especial relevancia en los fenotipos moleculares triple negativos y Her-2, independientemente del tamaño tumoral. En estos casos, la evaluación objetiva de la respuesta tumoral nos puede proporcionar información pronóstica. Por la importancia del concepto se han desarrollado múltiples definiciones de respuesta anatomopatológica, que tienen en cuenta el tamaño tumoral, la presencia de carcinoma in situ, la cantidad de celularidad residual, la apariencia

histológica y el grado, y la respuesta ganglionar; todas ellas características relacionadas con el efecto de la quimioterapia. Aunque hay criterios dispares, se habla de respuesta patológica completa (RPC) cuando se evidencia una desaparición completa del componente infiltrante tanto en la mama como en la axila, que guarda una estrecha relación con las tasas de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global. La finalidad del presente estudio es objetivar la respuesta patológica tras la quimioterapia neoadyuvante en los diferentes fenotipos moleculares de cáncer de mama, y de esta manera evidenciar que el tratamiento ofrecido aumenta la supervivencia de la enfermedad, quedando como precedente para futuras investigaciones” (21).

Cita Vancouver: Rosales Delgado SY. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama según fenotipos moleculares en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte 2017 al 2019. 2017; Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/13136>



5. Objetivos.

5.1. General

Determinar la respuesta patológica en axila tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama según el inmunofenotipo molecular.

5.2. Específicos

- Establecer la frecuencia de cáncer de mama de acuerdo con el inmunofenotipo molecular
- Describir la respuesta patológica axilar a la quimioterapia neoadyuvante según inmunofenotipo molecular
- Identificar el inmunofenotipo molecular con mejor respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante

6. Hipótesis

La respuesta patológica axilar luego de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama es diferente según el inmunofenotipo molecular.

Nula: No existe una relación entre el inmunofenotipo molecular y la respuesta patológica en axila en pacientes con cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante

Alternativa: Si existe una relación entre el inmunofenotipo molecular y la respuesta patológica en axila en pacientes con cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

1.1. **Técnicas:** se realizará la revisión de historias clínicas para la recolección de datos

1.2. **Instrumentos:** El instrumento que se utilizará consistirá en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

1.3. Cuadro de coherencias

Variable	Indicadores y subindicadores	Técnicas e instrumentos	Estructura del instrumento
Inmunofenotipo molecular del cáncer de mama	Inmunohistoquímica	Ficha de recolección de datos	8
Respuesta patológica axilar	Según Sataloff		13

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial:

La presente investigación será realizada en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo ubicado en la esquina de Peral y Filtro S/N, en el distrito de Arequipa, Provincia y Departamento de Arequipa.

2.2. Ubicación temporal:

El estudio se desarrollará en el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2019.

2.3. Unidades de estudio:

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatómico patológico de cáncer de mama, atendidas en el Servicio de Ginecología - Oncológica del HNCASE, en el periodo comprendido entre enero del año 2015 hasta diciembre del 2019, que cumplen con los criterios de selección. Se trabajará con el total de pacientes.

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama.
- Pacientes con criterios para administración de quimioterapia neoadyuvante: tamaño tumoral > 2cm, grado histológico 3, Ki67>20%, Luminal A, Luminal B, HER2 positivo, triple negativo, ganglios axilares positivos clínica y ecográficamente e invasión linfovascular.
- Pacientes con resultados de inmunohistoquímica: Receptores de estrógeno, receptores de progesterona, Her2 y Ki67.

- Criterios de exclusión

- Pacientes con cáncer de mama in situ o que tengan metástasis visceral (cerebral, pulmonar, hepática).
- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica.

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

- Una vez aprobado el proyecto de tesis, se solicitará los permisos respectivos en el área de archivos de historia clínica y áreas afines, para la revisión de historias clínicas.
- Se solicitará al Servicio de informática la lista de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el periodo de estudio.
- En la Unidad de Archivo se solicitará las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama.
- Se tomará el total de pacientes diagnosticados en este periodo que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.
- Se tomarán los datos en una ficha elaborada para esta investigación

- Se realizará una base de datos en el programa Excel y análisis estadístico de los mismos en SPSS. Luego se procederá a elaborar el informe final de acuerdo con los objetivos planteados.

3.2. Recursos

1. Humanos

- Investigador, asesor, informático

2. Materiales

- Fichas impresas de recolección de datos
- Material de escritorio: lapiceros, lápiz, borrador, corrector, papel bond A-4 de 75gr, resaltadores, archivadores, perforador, engrapador
- Computadora portátil hp con Windows 8.1, Microsoft Word, Excel y SPSS 19.0.
- Una impresora Epson L375
- Cartuchos de tinta negra para impresora Epson L375
- Disco duro externo Toshiba

3. Financieros

- Autofinanciado

3.3. Validación del instrumento

No se requiere de validación del instrumento puesto que la ficha de recolección de datos solo es para el recojo de información y fue elaborada con ayuda del tutor.

3.4. Criterios para manejo de resultados

Posterior a la recolección de datos se procederá a la sistematización de las variables en Excel para facilitar su uso. Se valorará cada ítem de la ficha de recolección de datos y se analizarán de acuerdo con frecuencias. Se culminará el análisis buscando asociación de

variables para ver si existe relación entre el subtipo molecular y la respuesta patológica axilar.

IV. Cronograma de Trabajo

Actividades	AÑO										
	2020							2021			
	mayo	junio	julio	agosto	setiembre	octubre	noviembre	diciembre	enero	febrero	marzo
Elección del tema											
Búsqueda de bibliografía											
Redacción del proyecto de investigación											
Aprobación proyecto de tesis											
Dictamen de comité de ética de investigación											
Ejecución de proyecto											
Recolección de datos											
Análisis e Interpretación de resultados											
Informe final											

Fecha de inicio: 01 mayo 2020

Fecha probable de término: 30 marzo 2021

V. Bibliografía Básica

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening [Internet]. Vol. 151, Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier Inc.; 2017. 1–32 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>
2. Liga contra el Cáncer. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER EN EL PERÚ - 2019. 2019; Available from: https://www.ligacancer.org.pe/liga/pdf/LCC_Informe_AnálisisdeLaSituaciónDelCáncerEnElPeru2019_DMCC.pdf
3. MINSAL. Guías Clínicas AUGE Cáncer de Mama [Internet]. Chile; 2015. 5–164 p. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>
4. Globocan 2018. 2019;876:2018–9. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
5. Angahar LT. An overview of breast cancer epidemiology , risk factors , pathophysiology , and cancer risks reduction. MOJ Biol Med. 2017;1(4):92–6.
6. Bedoya AM, López Arcila A, Cardona-Arias JA. Revista Cubana de Obstetricia y Risk Factors for Breast Cancer. Rev Cuba Obstet y Ginecol [Internet]. 2019;2(45):1–17. Available from: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/370/377>
7. Arroyo Yustos M, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. Med [Internet]. 2017;12(34):2011–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.05.001>
8. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Highlights from the 14 th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna : Dealing with classification , prognostication , and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. ecancer Med Sci [Internet]. 2015;9(518):1–11. Available from: <https://ecancer.org/en/journal/article/518-highlights-from-the-14th-st-gallen-international-breast-cancer-conference-2015-in-vienna-dealing-with-classification->

- prognostication-and-prediction-refinement-to-personalize-the-treatment-of-patients-with-early-b
9. Madrigal Ureña A, Mora Rosenkranz B. Generalidades de cáncer de mama para médico general. *Med Leg Costa Rica*. 2018;35(1):44–51.
 10. Pla Farnós MJ, Ponce i Sebastià J, Urruticoechea Ribate A, Carreras Collado R. Patrones de respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y conservación mamaria. 2015; Available from: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/371468/mjpf1de1.pdf?sequence=1>
 11. Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [Internet]. Vol. 6, *Journal of Oncology Practice*. American Society of Clinical Oncology; 2010 [cited 2021 Feb 17]. p. 195–7. Available from: </pmc/articles/PMC2900870/>
 12. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2021 Feb 17];31(31):3997–4013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101045/>
 13. Medina Bueno GA. Clinical and prognostic characteristics of the molecular subtypes of breast cancer determined by immunohistochemistry. Arequipa, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(3):472–7.
 14. Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Diaz Garcia N, Robles Diaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III / V). *SEMERGEN*. 2014;40(8):460–72.
 15. Román Guindo A, Martí Álvarez C, Hardisson Hernáez D, de Santiago García FJ, Sánchez Méndez JI. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Rev Senol y Patol Mamar* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2019 Aug 7];29(3):120–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214158216300093>

16. Arichuluaga EA, Gil AB, Gil LB, Tabares G, Álvarez A, Micheri C, et al. Respuesta a Quimioterapia Neoadyuvante (QTN) según subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama. *Rev Argentina Mastología* [Internet]. 2016;36(128):67–87. Available from: http://www.revistasamas.org.ar/revistas/2016_v36_n128/8.pdf
17. Giménez-Martínez PL, Flores-Rodríguez LE. Respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama del Departamento de Oncología Médica del Hospital de Clínicas. *Gac Mex Oncol*. 2019;18(1):4–11.
18. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002 Aug 15;95(4):681–95.
19. Jiménez-Ballvé A, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, Salsidua-Arroyo O, Román-Santamaría JM, et al. Respuesta patológica en la axila tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación axilar. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 7];34(4):230–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2253654X15000074>
20. Choi HJ, Ryu JM, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;176(3):591–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05214-y>
21. Rosales Delgado SY. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama según fenotipos moleculares en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte 2017 al 2019. 2017; Available from: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/13136>

VI. Anexos

Anexo 1: <u>Ficha de recolección de datos</u>	
Ficha N°	Año de diagnóstico de cáncer de mama:
1. Edad	
2. Género	(.....) Masculino (.....) Femenino
3. Estadío clínico T N M.....
4. Subtipo histológico	<input type="checkbox"/> Carcinoma ductal invasivo <input type="checkbox"/> Carcinoma lobulillar invasivo <input type="checkbox"/> Carcinoma metaplásico <input type="checkbox"/> Carcinoma mioepitelial <input type="checkbox"/> Carcinoma neuroendocrino <input type="checkbox"/> Carcinoma apocrino <input type="checkbox"/> Carcinoma medular <input type="checkbox"/> Carcinoma secretor mamario <input type="checkbox"/> Otros.....
5. Grado de diferenciación	<input type="checkbox"/> Grado 1 <input type="checkbox"/> Grado 2 <input type="checkbox"/> Grado 3 <input type="checkbox"/> No precisado
6. Inmunofenotipo molecular	<input type="checkbox"/> Luminal A <input type="checkbox"/> Luminal B <input type="checkbox"/> Luminal B / HER2+ <input type="checkbox"/> HER2+ <input type="checkbox"/> Triple Negativo
7. Tratamiento quirúrgico	

8. Resultado de estadio patológico de pieza operatoria	
9. Respuesta patológica mamaria	<input type="checkbox"/> Grado 1 pNR <input type="checkbox"/> Grado 2 pPR <input type="checkbox"/> Grado 3 pPR <input type="checkbox"/> Grado 4 casi pCR <input type="checkbox"/> Grado 5 pCR
10. Respuesta patológica axilar	<input type="checkbox"/> N - A <input type="checkbox"/> N - B <input type="checkbox"/> N - C <input type="checkbox"/> N - D

