



# BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Mexicano Del Seguro Social  
Unidad Médica De Alta Especialidad  
Hospital De Especialidades De Puebla  
Centro Médico Nacional "General De División Manuel Ávila Camacho"

"Comparación del perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de Div. "Manuel Ávila Camacho"

Tesis para obtener el Diploma de  
Especialidad en Anatomía Patológica

Presenta:

Alan Alexis Hernández Morán

Directores

Miguel Ángel Pérez Corro

Angelica Porras Juárez

H. Puebla de Z. octubre 2023

Registro R-2022-2101-046



CVU: 2021986 liberacion.bibliotecas@correo.buap.mx con atención a la Li. Nora Álvarez. Atentamente Lic. Juan Carlos de la Riva Patricio Jefe de Servicios Especializados de Información



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación **21018**  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Jueves, 01 de septiembre de 2022

**Dr. ANGÉLICA PORRAS JUÁREZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación del perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de Div. "Manuel Ávila Camacho** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
Sin número de registro

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

ATENTAMENTE

**M.C. Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Impreso

**IMSS**

SEGURIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 2101  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO

Registro COFFPRIS E7 CE 21 134 059  
Registro CONBOÉTICA CONBOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Viernes, 02 de septiembre de 2022

**Dr. ANGÉLICA PORRAS JUÁREZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación del perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de Div. "Manuel Ávila Camacho** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-2101-046

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

ATENTAMENTE

**Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101  
DE MEDICINA  
**REVISADO**  
13 FEB 2023  
COORDINACIÓN DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

IMSS  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



GOBIERNO DE  
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 28 de Octubre de 2023.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Alan Alexis Hernandez Morán, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Anatomía Patológica de fecha \_\_\_\_\_ manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Comparación del perfil de inmunohistoquímica del Carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes de la Unidad de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho", el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Miguel Ángel Pérez Cano y Angélica Porras Juárez en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Alan Alexis Hernández Morán

Nombre y firma



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE  
ALTA ESPECIALIDAD



CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 28 de Octubre de 2023

**AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD**

LOS ASESORES: *Angélica Porras Juárez*  
*Miguel Ángel Pérez Corro*

DE LA TESIS TITULADA: *Comparación del perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes de la Unidad de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho".*  
REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: *Alan Alexis Hernández Morán*

DE LA ESPECIALIDAD: *Anatomía Patológica*

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCS CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: *R-2022-2101-046*

**AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN**

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

*DR MIGUEL ANGELO PEREZ CORRO*

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

*28/Oct/23*

*Dra. Angélica Porras Juárez*

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

*6-11-2023*

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios, quien me ha conducido durante todo mi desarrollo profesional y personal, por sus inspiraciones y dones que me llevaron a poder concluir la especialidad en anatomía patológica, sin las cuales nada hubiera sido posible.

A mis padres y hermanos por su apoyo y sacrificio, siendo testigos de este camino, por la educación que me dieron que hoy se ve reflejada en este logro profesional.

A mi pareja por estar ahí en cada momento, su apoyo material y moral en estos años, quien siempre creyó en mí.

A mis amigos y profesores de anatomía patológica, quienes, con su ejemplo, corrección y enseñanza, forman parte de las bases de mi nuevo ser profesional.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN .....	10
1.1 Antecedentes generales .....	10
1.2 Antecedentes específicos.....	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	23
3. JUSTIFICACIÓN .....	24
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	25
4.1 Tipo de estudio.....	25
4.2 Pacientes.....	25
4.3 Instrumentos .....	26
4.4 Procedimiento.....	26
4.5 Análisis estadístico .....	26
4.6 Aspectos éticos .....	26
5. RESULTADOS .....	28
6. DISCUSIÓN .....	39
7. CONCLUSIÓN.....	43
8. BIBLIOGRAFÍA.....	44
9. ANEXOS.....	46

## RESUMEN

**Título:** Comparación del perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de Div. "Manuel Ávila Camacho".

**Autores:** Dr. Alan Alexis Hernández Morán, Dr. Miguel Ángel Pérez Corro, Dra. Angélica Porras Juárez

### **Introducción**

El carcinoma de mama invasor (ductal) sin patrón específico es una neoplasia epitelial originada en los conductos mamarios, y actualmente es la principal neoplasia que afecta a mujeres a nivel mundial. Para su abordaje es indispensable conocer el tamaño del tumor, tipo histológico y perfil de biomarcadores, lo cual ha permitido ofrecer un tratamiento neoadyuvante personalizado para reducir el tamaño del tumor. Sin embargo, un porcentaje considerable de tumores de mama muestran resistencia al tratamiento con cambio en la expresión del perfil de biomarcadores posterior al mismo, lo que conduce a redirigir el tratamiento.

Se realizó un estudio comparativo, transversal, observacional, homodémico, retrolectivo, donde se consultaron reportes histopatológicos de carcinomas mamarios antes y después del tratamiento neoadyuvante, para comparar su perfil molecular.

### **Objetivo**

Comparar el perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes del Hospital de Especialidades Puebla.

### **Material y métodos**

Se consultaron reportes histopatológicos de carcinomas mamarios sin patrón específico antes y después del tratamiento neoadyuvante, correspondientes al periodo entre 2018 a 2022. Se eliminó la mayoría de casos de los años 2018 y 2019 por datos incompletos. Una vez recolectados los datos, se procesaron en Excel para la realización de tablas y gráficas.

### **Resultados**

Se seleccionaron 97 pacientes con una edad promedio de 52.5 años, donde se observó variabilidad de los biomarcadores para RE, RP y HER2 en 6.18%, 17.52% y 7.21% respectivamente. El tipo molecular más frecuente fue el

luminal A con 25.7%, mientras que la mama derecha fue la más afectada con 53.6% de casos. La edad promedio tomada del primer y segundo reporte histopatológico fue de 52.5 años con un rango de los 26 a 81 años.

### **Conclusión**

Se demostró cambio en el perfil de biomarcadores posterior a la terapia sistémica neoadyuvante. Por lo tanto, existe la posibilidad de redirigir el tratamiento neoadyuvante hacia el nuevo perfil molecular del tumor residual, personalizando la atención del paciente.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Antecedentes generales

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres de todo el mundo, reportándose cada año más de 250 000 casos; lo que lo convierte en la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres al menos en Estados Unidos. (1) (2) Es curable hasta en el 70-80% en estadios tempranos sin enfermedad metastásica, mientras que en enfermedad avanzada con metástasis es prácticamente incurable con las terapias actuales. El carcinoma de mama es molecularmente heterogéneo, caracterizado por activación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), activación de los receptores hormonales (Receptor de estrógenos RE y receptor de progesterona RP). El manejo del cáncer de mama es multidisciplinario, con abordajes locoregionales y sistémicos según el subtipo molecular. Para el tratamiento sistémico se han empleado la terapia endócrina para la enfermedad con receptores hormonales positivos, quimioterapia, terapia anti HER2 para la enfermedad HER2 positivo, inhibidores de la poli (ADP ribosa) polimerasa, estabilizadores óseos, e inmunoterapia.

El carcinoma de mama ha ido aumentando, en parte por el crecimiento demográfico y el envejecimiento de la población. En 2018 se calcula que 2.1 millones de mujeres fueron diagnosticada con cáncer de mama. Las tasas de mortalidad también varían entre los subtipos de cáncer de mama con enfermedad HER2 positivo asociada a una mayor mortalidad, seguido por los triples negativos, luminales A y B. (3)

#### Etiología y predisposición genética.

Aproximadamente el 10% de los carcinomas de mama son hereditarios y están asociados con antecedentes familiares. Las pacientes con un familiar de primer grado tienen un riesgo relativo elevado de 3 de presentar cáncer de mama de inicio temprano (antes de los 35 años de edad).

#### Etiología

La fisiopatología del cáncer de mama es multifactorial y aún poco conocida, pero se conocen algunos factores de riesgo que predisponen a esta entidad, como lo son: la dieta, la influencia hormonal, factores reproductivos (primer parto mayor de 30 años o nuliparidad, menarquia temprana antes de los 13 años), antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario, edad, el sexo

femenino y las mutaciones de dos genes supresores de tumores de alta penetrancia, BRCA1 (17q21) y BRCA2 (13q13), cuyas proteínas resultantes están implicadas en la reparación del ADN por reparación homóloga, muestran un patrón de herencia autosómico dominante. Estas mutaciones están asociadas con un riesgo acumulativo promedio de desarrollar cáncer de mama a los 80 años. (1) (3)

#### Fisiopatología

Se desconoce el mecanismo exacto para la tumorigénesis, sin embargo, los estudios y esfuerzos han tratado de definir su formación y progresión. A nivel de la célula clonal de origen, se cree que existen modelos conocidos como; de evolución clonal y modelo de células madre cancerosas. Mientras que a nivel molecular se ha observado que el cáncer de mama está involucrado en dos vías moleculares de progresión relacionadas a la expresión de RE y grado tumoral; la vía tipo de bajo grado la vía tipo de alto grado.

#### Alteraciones moleculares

Los genes más frecuentemente mutados y/o amplificados en las células tumorales son TP53 (41% de los tumores), PIK3CA (30%), MYC (20%), PTEN (16%), CCND1 (16%), ERBB2 (13%), FGFR1 (11%) y GATA3 (10%). Estos genes codifican moduladores del ciclo celular, manteniendo la proliferación y/o inhibiendo la apoptosis e inhibiendo las vías oncogénicas que se activan. (3)

#### Receptores hormonales

Los principales factores de riesgo para cáncer de mama esporádico están relacionados con la exposición a hormonas. El estrógeno es un promotor del cáncer de mama, a través de su unión al RE ubicado en el núcleo, que es un factor de transcripción activado por ligando. Esto debido a que, durante los ciclos menstruales, un desequilibrio entre el estrógeno y la progesterona aumenta la proliferación celular y puede provocar acumulación de daño en el ADN. Por lo tanto, los fármacos que bloquean los efectos del estrógeno en la glándula mamaria, como el tamoxifeno, o los medicamentos que bloquean la producción de estrógeno, como los inhibidores de la aromatasa, tienen funciones importantes en el tratamiento de cáncer de mama sensible a hormonas.

ERBB2 se amplifica en el 13-15% de los cánceres de mama, provocando la activación de HER2. HER2 es un miembro de la familia del factor de crecimiento epidérmico humano. Esta proteína comprende un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio catalítico intracelular de tirosina quinasa. Una vez unido HER2 a su ligando (el cual no se ha identificado), la señalización activa la proliferación, la supervivencia celular y la metástasis. La terapia diana a HER2 ha demostrado ser eficaz en los cánceres de mama HER2 positivos.

Debido a su relevancia pronóstica y predictiva, la expresión de biomarcadores se recomiendan para ser evaluados, por lo tanto, su determinación es obligatoria para todas las pacientes. Estos marcadores son reconocidos por las guías internacionales como factores predictivos indispensables para la toma de decisiones sobre el tratamiento. En los diagnósticos de rutina, estos cuatro marcadores se evalúan mediante inmunohistoquímica (ER, PR, Ki-67, HER2) y/o hibridación in situ (estado HER2) en muestras de tejido embebidas en parafina fijadas con formalina al 10% obtenidas de biopsias centrales prequirúrgicas. Para garantizar una evaluación adecuada del marcador, se requiere la participación en controles de calidad internos y externos.

El carcinoma de mama se puede subdividir en subtipos intrínsecos (moleculares) según los niveles de expresión del gen mRNA. Se ha demostrado que estos subgrupos moleculares, tienen relevancia pronóstica y predictiva. Actualmente, el estado de RE, RP, HER2 y Ki-67, como se describió anteriormente, se utilizan para determinar estos subtipos, los cuales son: Luminal A (RE+, RP+, HER2-, Ki-67 bajo), luminal B “HER2 negativo” (RE+, HER2-, Ki-67 bajo o RP-/ bajo), luminal B “HER2 positivo” (RE+, HER2 sobre expresado o amplificado, Ki-67 y RP cualquiera), HER2 positivo “no luminal” (HER2 sobre expresado, RE ausente, RP ausente) y triple negativo (RE ausente, RP ausente, HER2-) cuadro 1. (4) (3)

**Cuadro 1. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por inmunohistoquímica**

<b>Luminal A</b>	Luminal B (HER2 -)	Luminal B (HER2+)	Sobre expresor HER2	Triple negativo
<b>RE +</b>	RE+	RE+	RE-	RE-
<b>RP+</b>	RP -/ bajo	RP -/ bajo	RP-	RP-
<b>HER2-</b>	HER2 -	HER2+	HER2+	HER2-
<b>Ki67 bajo</b>	Ki67 alto	Ki67 bajo/alto		

**Herramientas diagnósticas para el carcinoma de mama**

Se ha demostrado que varias técnicas de imagen como la mamografía, la resonancia magnética nuclear, la tomografía por emisión de positrones, la tomografía computarizada y la tomografía computarizada por emisión de fotón único podrían utilizarse para el diagnóstico y el seguimiento. Sin embargo, un 5-15% de carcinomas mamarios no son observados en la mamografía, siendo detectados posteriormente por ultrasonografía. (5)(6)

Estas herramientas imagenológicas, particularmente la ultrasonografía, mastografía y resonancia magnética se han empleado para desarrollar un sistema de reporte imagenológico de los hallazgos del carcinoma de mama. Este sistema llamado BI-RADS (Breast Imaging Report and Database System) fue creado en 1993 por el American College of Radiology con el objetivo de estandarizar el reporte mamográfico para las lesiones mamarias mediante las diferentes técnicas de imagen. Este sistema se ha gradificado en seis categorías, las cuales corresponden a: BI-RADS 0, Mastografía, ultrasonido y resonancia magnética: incompleta; BI-RADS 1, negativa; BI-RADS 2, benigna; BI-RADS 3, probablemente benigna; BI-RADS 4, sospechosa (subdividida en: 4A, baja sospecha de malignidad; 4B, moderada sospecha de malignidad; 4C, alta sospecha de malignidad.); BI-RADS 5, altamente sugestivo de malignidad; BI-RADS 6, diagnóstico maligno confirmado por biopsia. (7)

**Evaluación histológica pretratamiento**

Según la clasificación de la OMS en su última edición, los carcinomas de mama se dividen en 19 subtipos principales diferentes, incluidos los carcinomas invasivos de ningún tipo especial (80%; también conocidos como carcinomas invasivos de mama NOS), los carcinomas lobulillares (10-14%) y los demás carcinomas de tipo especial (incluidos 17 histotipos raros y sus variantes).

Histológicamente el carcinoma de mama infiltrante NOS varía entre casos. En todos los tipos se suele observar bordes infiltrantes y empujantes con un patrón de crecimiento expansivo. Arquitecturalmente, las células tumorales pueden organizarse en grupos, trabecular, cordones, nidos, y en ocasiones presentan una disposición sólida. En un número variable de casos puede estar presente una diferenciación tubular con una luz central, conformada por células pleomórficas. También puede observarse elementos como necrosis, actividad mitótica, apoptosis.

El grado histológico del carcinoma de mama es una de las características anatomopatológicas más importantes. El sistema de clasificación de Nottingham, que es una modificación del de Scarff Bloom Richardson, es el sistema de clasificación más utilizado para determinar el grado histológico del carcinoma de mama. Este sistema de gradificación está determinado por ciertas características histológicas ya mencionadas como son: Formación tubular, que es valorado al microscopio óptico a bajo aumento al determinar el porcentaje de formaciones acinares por las células tumorales, dando un punto a la formación tubular mayor del 75%, 2 puntos entre 10 y 75% y 3 puntos menor a 10%; Pleomorfismo nuclear, que es valorado por el grado de variación nuclear en comparación con el tamaño nuclear de la célula normal, siendo un punto para una variación discreta con células pequeñas a regulares, 2 puntos para una variación moderada y 3 puntos para una variación marcada; Figuras mitóticas, las cuales requieren medidas estandarizadas debido a que cada área valorada varía según el microscopio utilizado. En general el conteo se realiza sobre diez campos de alto poder. (8)

#### Evaluación patológica postratamiento

Para valorar la respuesta a la terapia sistémica neoadyuvante (TSNA), lo primero es identificar el sitio donde se encontraba el tumor (lecho tumoral). Esto es fácil cuando la respuesta patológica es parcial o nula, siendo difícil su valoración cuando el tumor ha desaparecido, al menos macroscópicamente. Por lo tanto, es recomendable que el clínico realice un marcaje con clip en el sitio donde se encontraba el tumor.

El lecho tumoral debe ser confirmado microscópicamente cuando el carcinoma residual no se encuentra presente. Microscópicamente, el lecho tumoral presenta un área irregular de estroma vascularizado que puede tener o no

glándulas mamarias normales. El estroma puede estar hialinizado, tener edema, cambios mixoides o presentar infiltrado linfoplasmocitario e histiocítico.

Estos cambios macro y microscópicos son el resultado de diversos agentes en varias combinaciones para la TSNA. Sin embargo, los cambios relacionados con la terapia no son específicos de algún agente en particular. La mayoría de carcinomas residuales muestran disminución de la celularidad después de la TSNA, pero algunos tumores muestran cambios indicativos de tratamiento. Estos cambios incluyen distorsión de la arquitectura glandular, células tumorales agrandadas, vacuolización, eosinofilia, núcleos pleomórficos y disminución de la actividad mitótica. Las células tumorales residuales se encuentran distribuidas en pequeños grupos o simplemente, simulan un carcinoma lobulillar invasivo. La retracción celular puede simular invasión vascular o linfática. En los casos en los que es difícil evaluar o discernir la presencia de células tumorales la inmunohistoquímica puede ser de utilidad. (9) (10)

Las categorías de respuesta a esta terapia han sido llamadas, respuesta completa (sin células tumorales invasivas identificadas), respuesta parcial (pequeños grupos o células tumorales individuales dispersas en el estroma hialino o desmoplásico), respuesta mínima o nula (tumor sin presencia de cambio) y enfermedad progresiva, en base al cambio de tamaño del tumor según las medidas pretratamiento y posterior al mismo. (9)

#### Manejo

En el cáncer de mama temprano sin metástasis, las mujeres con tumores resecables se someten a cirugía. Sin embargo, la mayoría de mujeres necesitarán terapia sistémica. La terapia sistémica se puede administrar antes de la cirugía (neoadyuvante) en mujeres con tumores grandes para reducir la carga tumoral. Además, la terapia sistémica puede administrarse también después de la cirugía (adyuvante) si el resultado quirúrgico indica riesgo de recurrencia.

Para la terapia sistémica, algunos biomarcadores han sido validados para la toma de decisiones terapéuticas. Todos los pacientes con cáncer de mama RE y/o RP positivos, independientemente del estado de HER2, deben recibir terapia de bloqueo endócrino. Para decidir que pacientes se beneficiarán con la

quimioterapia además de la terapia endócrina en tumores con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, es necesario valorar el grado de proliferación (expresión de Ki67) celular.

#### Cáncer de mama temprano

Para la enfermedad en etapa temprana independientemente del estado de los receptores hormonales y de HER2, se recomienda el manejo locoregional mediante la cirugía de escisión tumoral. La radioterapia posoperatoria y/o las terapias sistémicas generalmente se administran según la carga tumoral inicial y el patrón molecular de expresión tumoral.

La cirugía del tumor primario sigue siendo el principal tratamiento curativo del cáncer de mama. Sin embargo, la conservación de la mama se ha convertido en el objetivo quirúrgico principal.

La terapia con radiación mejora la supervivencia general y sin enfermedad en las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano con compromiso de los ganglios linfáticos.

La terapia sistémica para el cáncer de mama temprano es altamente efectiva, la terapia endócrina adyuvante y la quimioterapia adyuvante pueden reducir la mortalidad por cáncer de mama en un tercio. Sin embargo, la indicación dependerá del subtipo molecular, la carga tumoral y el riesgo de recurrencia. La quimioterapia puede ser neoadyuvante o adyuvante. Se prefiere el manejo neoadyuvante si se justifica la reducción del tamaño del tumor para obtener resultados quirúrgicos óptimos.

En cáncer de mama temprano HER2 positivo, la quimioterapia neoadyuvante junto con la terapia antiHER2 se ha convertido en el estándar. El bloqueo doble de HER2 con trastuzumab y pertuzumab junto con quimioterapia, mejora las tasas de respuesta patológica completa. En tumores triple negativos la quimioterapia es estándar y generalmente contiene una antraciclina y un taxano. Agregar un compuesto de platino puede aumentar la toxicidad, lo que puede perjudicar la intensidad adecuada de la dosis de taxanos.

#### Cáncer de mama avanzado

El cáncer de mama avanzado comprende el cáncer localmente avanzado inoperable, que no se ha extendido a órganos distantes, y el cáncer de mama metastásico (etapa IV); los principales sitios de diseminación son huesos,

pulmones e hígado. Actualmente es una enfermedad tratable pero generalmente incurable, sobre todo cuando se presenta con metástasis a distancia, que es frecuentemente la causa de muerte. El tratamiento tiene como objetivo aliviar los síntomas y prolongar la esperanza de vida. (3)

### Cirugía

En pacientes con cáncer de mama metastásico, la resección quirúrgica es controvertida, pero puede ser la opción en determinadas pacientes que responden adecuadamente a la terapia sistémica.

Entre las opciones quirúrgicas con las que actualmente se cuenta, tenemos las siguientes:

#### Terapia conservadora de la mama

La terapia conservadora de la mama se considera la opción quirúrgica perfecta, además de ser oncológicamente segura. El objetivo principal en este tipo de manejo quirúrgico es el resultado estético, y a pesar de que existen autores que la contraindican por el riesgo de recurrencia locorregional que pudiera implicar, existen metanálisis que han ilustrado que la biología del tumor es más importante en términos de pronóstico. Independientemente de las técnicas quirúrgicas empleadas, los márgenes quirúrgicos libres de tumor son obligatorios. Estos márgenes negativos no tienen células tumorales en la sección coloreada con tinta.

#### Mastectomía

Actualmente la mastectomía ya no es un procedimiento sencillo, y dependerá del tipo de paciente. Entre estos encontramos la mastectomía convencional, la mastectomía subcutánea, la mastectomía con preservación o no del pezón, la mastectomía con preservación de piel, entre otras; mientras que para las técnicas de reconstrucción se cuenta con expansores mamarios y prótesis, que pueden ser prepectoral o subpectoral.

#### Estudio transoperatorio

Una vez obtenido el espécimen quirúrgico es imprescindible su examen macroscópico en un estudio transoperatorio con el objetivo de ayudar al cirujano para: Determinar la presencia o no de tumor, la distancia del tumor (si lo hubiera) al margen quirúrgico profundo (fascia muscular en la mastectomía y adyacente a las grasas en la escisión superficial). (11)

## Radio terapia

La radioterapia tiene importancia crucial en el alivio de los síntomas de las metástasis óseas, cerebrales y de tejidos blandos, entre otras, y debe prescribirse de forma individualizada y de forma multidisciplinar con esquemas de dosis y fracciones en función del grado de la enfermedad. En algunas pacientes con metástasis óseas, una dosis única de 8Gy fue suficiente según un estudio aleatorizado.

## Terapia sistémica

Similar a la evolución del cáncer de mama temprano, la terapia sistémica está guiada por la biología, la distribución de los subtipos en el contexto metastásico es similar al del contexto temprano. La biopsia y evaluación de RE y HER2, puede valorarse al menos una vez en durante el curso del cáncer de mama avanzado, de preferencia en la primera metástasis, para verificar la histología y evaluar los posibles cambios en la biología del tumor primario. (3)

### 1.2 Antecedentes específicos

El carcinoma ductal invasor de mama de tipo no específico (NOS por sus siglas en inglés), es un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de estirpe epitelial que no han podido ser clasificadas en ninguna otra categoría de tumores mamarios, como carcinoma lobulillar, carcinoma mucinoso o tubular; y se ha estimado que representa el 80% de carcinomas infiltrantes, seguido por el lobulillar en un 10%. (5)

Como en el resto de carcinomas de mama, el de tipo infiltrante NOS se localiza en un 90% unifocal y puede encontrarse en cualquier cuadrante de la mama, principalmente en el superior externo. Un tumor contralateral sincrónico se ha observado en un 2% aproximadamente, principalmente en situaciones en las que el carcinoma de mama es de inicio temprano, es decir antes de los cuarenta años como se ha descrito en algunos estudios. (5) (12)

La manifestación de esta neoplasia es muy variable dependiendo el grado de desarrollo de cada país. En poblaciones no tamizadas se suele presentar como un tumor palpable, retracción de la piel, inversión del pezón, descarga por el pezón; y en algunos casos cambios en el tamaño y coloración de la mama.

En poblaciones desarrolladas y tamizadas, el carcinoma de mama NOS suele presentarse como tumores espiculados o con calcificaciones en los estudios de

imagen, los cuales tienen una gran importancia tanto en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma mamario ya que proporcionan datos valiosos sobre las pacientes.

En cuanto al manejo, la administración de agentes de quimioterapia y/o hormonales antes de la cirugía definitiva, es el tratamiento estándar para el carcinoma de mama; teniendo en cuenta que la terapia neoadyuvante es el tratamiento preoperatorio de tumores con quimioterapia, radioterapia y terapia endocrina. Originalmente se usó por su impacto en la cirugía, reduciendo los tumores y permitiendo la cirugía conservadora del seno en lugar de la mastectomía. (13)

La terapia neoadyuvante puede utilizarse como tratamiento inicial del cáncer de mama con el objetivo de reducir la carga tumoral como ya se mencionó. La decisión de realizar una terapia neoadyuvante y la elección de la medicación utilizada se basan en los biomarcadores obtenidos de la biopsia por aguja de corte (RE, RP, HER2). (14)

La quimioterapia se ha establecido para reducir el estadio tumoral para permitir la cirugía conservadora en lugar de la mastectomía. Se ha documentado que las pacientes que logran una respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante tienen tasas más bajas de recurrencia en comparación con aquellas que presentaron respuesta parcial.

Los pacientes con tumores positivos para HER2 y triples negativos son buenos candidatos para quimioterapia neoadyuvante ya que tienen una mayor probabilidad de desarrollar una respuesta patológica completa, como lo demuestra un estudio retrospectivo por Sun MM y colaboradores, en el que valoraron los cambios en la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y factores asociados al efecto de la quimioterapia antes y después de la neoadyuvancia en el carcinoma de mama, demostrando la disminución del índice mitótico, así como la relación entre la eficacia de la respuesta patológica completa y la negatividad para los receptores hormonales (RE y RP) y el estado positivo para HER2. Así mismo, se observaron diferencias significativas en el RP y Ki-67 antes y después de la TSNA, pero no hubo diferencias en el RE y HER2, como se ha observado en otros estudios. (15)

Hoy se sabe que los carcinomas de mama NOS en un 70% al menos, dependen de estrógenos y/o progesterona para crecer, efecto mediado por los

receptores de cada hormona respectiva. Este conocimiento se ha traducido en mejores terapias para el cáncer de mama, al utilizar esta expresión como diana terapéutica con el objetivo de bloquear RE o la síntesis de ligandos. (16)

Los cánceres de mama positivos para receptores hormonales representan la gran mayoría de los cánceres de mama. La terapia endocrina adyuvante y/o neoadyuvante es altamente efectiva y apropiada para casi todas las mujeres con tumores positivos para receptores hormonales. El tamoxifeno adyuvante es una importante opción de tratamiento endócrino, que ha demostrado ser eficaz tanto en pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas. Los resultados de las pacientes con cáncer de mama temprano han mejorado con el uso de tratamientos sistémicos adyuvantes, que incluyen quimioterapia, terapia endocrina y agentes dirigidos.

El tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno que bloquea el efecto del estrógeno, que se ha utilizado como adyuvante para pacientes con receptores hormonales positivos.

Además de la terapia con tamoxifeno, actualmente se cuenta con otras terapias, particularmente en pacientes premenopáusicas, donde, debido a que los ovarios son el sitio principal de producción de hormonas, el valor de la ablación ovárica mediante extirpación quirúrgica y/o irradiación ovárica, o la supresión ovárica temporal mediante la administración de hormona liberadora de hormona luteinizante, se han probado en el tratamiento adyuvante.

En las mujeres posmenopáusicas, la aromatización de los andrógenos, que son producidos por las glándulas suprarrenales, sirven como la principal fuente de producción de estrógenos después del cese de la función ovárica, el uso de los inhibidores de la aromatasa previene la acción de la aromatasa en la síntesis de estrógenos. (17)

#### MicroARNs en cáncer de mama

Los microARNs (miARN) son una familia de ARN no codificantes pequeños (de 18-23 nucleótidos) que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional al bloquear la traducción y/o degradación de ARNm. Los miARNs tienen el potencial de actuar como supresores tumorales u oncogenes, y se ha descubierto que están desregulados en varios tipos de cáncer humanos, entre estos el carcinoma de mama.

Varios miARNs están implicados en la señalización de estrógenos y la respuesta a la terapia endócrina. En cultivos celulares la expresión de miR-342 se correlacionó positivamente con la expresión de  $Re\alpha$ , y la introducción de miR-342 en líneas celulares de cáncer de mama dependiente de RE mejoró la sensibilidad a tamoxifeno.

Se ha demostrado que miR-375 aumenta la sensibilidad a tamoxifeno en líneas celulares mediante la baja regulación de su diana metadherina (MTDH). La sobre expresión de MTDH se asoció con una supervivencia libre de enfermedad más baja en mujeres tratadas con tamoxifeno.

Los miARN también pueden desempeñar la predicción de la respuesta a la terapia dirigida contra HER2. Mediante el análisis del suero de pacientes en un ensayo de quimioterapia basada en trastuzumab neoadyuvante mostró que pacientes con niveles basales más bajos de miR-210 tenían más probabilidades de tener una respuesta patológica completa.

Son pocos los estudios que han evaluado la concordancia del perfil inmunohistoquímico entre biopsias por aguja de corte antes de la neoadyuvancia, y después de esta en el espécimen quirúrgico, oscilando entre el 79% y 100%. (18)

Estudios retrospectivos han informado cambios en la expresión de los biomarcadores en muestras quirúrgicas después del tratamiento neoadyuvante en especímenes sin respuesta patológica completa. Los principales cambios corresponden a discordancias en los receptores hormonales y en el estado de HER2. Lo que al final termina sugiriendo en una reevaluación en la expresión, justificando su importancia al evaluar la respuesta del tumor al tratamiento, así como para reajustar la terapia de acuerdo con los nuevos cambios. (19) (20) (21)

Un estudio que apoya la idea de reevaluar el estado de los receptores hormonales, del HER2 y el índice de proliferación (Ki-67), es el realizado por Gahlaut R y colaboradores en pacientes con cáncer de mama primario, en el que buscaron comparar el tipo histológico, el grado mitótico, el estado de los receptores hormonales y de HER2; en muestras residuales antes y después del tratamiento neoadyuvante. Se encontró una respuesta patológica completa en 21.5% de los casos. En aquellos en los que la repuesta patológica completa no se logró, se observó que presentaban un cambio en el tipo histológico en el

16.3%. Se produjo un cambio en el estado de RE/RP/HER2 en el 12 %, 14,5 % y 7,1 % de los casos, respectivamente, predominantemente como un cambio de estado negativo a positivo para ER y de positivo a negativo para HER2. Un cambio de estado negativo a positivo justifica ofrecer terapia endocrina basada en trastuzumab a este grupo de pacientes. (22)

Se tienen pocos datos sobre el valor predictivo o pronóstico del estado alterado del receptor. Varios investigadores han intentado correlacionar los cambios en los receptores con la respuesta al tratamiento, sin embargo, los resultados obtenidos en ocasiones son contradictorios. Los análisis retrospectivos de los cánceres de mama primarios y recurrentes sugieren que la discordancia en la expresión del receptor no solo es estadísticamente significativa, sino que también puede asociarse con una supervivencia más pobre. Esta disminución de la supervivencia quizás podría ser el resultado del uso de una terapia dirigida inapropiada o la consecuencia de tumores con un fenotipo más inestable y, por lo tanto, un fenotipo más agresivo. (23)

#### Objetivo general

El objetivo de este estudio fue comparar el perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes del hospital de especialidades Puebla, para así poder redirigir el tratamiento en base al nuevo perfil molecular en caso de haber cambiado.

Los objetivos secundarios fueron describir el perfil de inmunohistoquímica de biopsias de pacientes con reporte histopatológico de carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento, identificar las diferencias del carcinoma antes del tratamiento neoadyuvante con el perfil de inmunohistoquímica encontrado, identificar las diferencias del carcinoma después del tratamiento neoadyuvante con el perfil de inmunohistoquímica encontrado y reportar el posible cambio de grado histológico del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando se diagnostica carcinoma de mama invasor por medio de una biopsia en el laboratorio de anatomía patológica, parte del abordaje es solicitar marcadores biológicos para que el oncólogo pueda dirigir su tratamiento en base al resultado que pudiera arrojar. Sin embargo, cuando la respuesta al tratamiento neoadyuvante no permite una respuesta patológica completa en el producto de mastectomía, es necesario repetir los marcadores biológicos al carcinoma residual, ya que en un porcentaje considerable este llega a modificarse, lo cual podría repercutir negativamente en la evolución con el tratamiento con el que se venía manejando a la paciente previamente.

De ahí la importancia de conocer la diferencia entre el perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes del hospital de especialidades Puebla.

### **Pregunta de Investigación:**

¿Cuál es la comparación entre el perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes del Hospital de Especialidades Puebla?

### 3. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma de mama como problema de salud pública ha condicionado a los servicios de salud a buscar nuevas mejoras en el diagnóstico oportuno de las pacientes en etapas tempranas de la enfermedad, sin embargo en una gran proporción estas pacientes acuden con un estadio avanzado de la enfermedad lo que enfoca los nuevos esfuerzos en el tratamiento ya sea quirúrgico simplemente o neoadyuvante previo a la intervención quirúrgica para así reducir la carga tumoral y lograr mejoras en el tratamiento de esta enfermedad. Es aquí donde establecer un perfil de inmunohistoquímica toma importancia antes y después del tratamiento neoadyuvante para determinar el tipo de manejo de las pacientes. Esto significa continuar con el manejo previo (de quimioterapia) o modificarlo según los nuevos resultados de inmunohistoquímica.

Hipótesis

Hipótesis nula

El perfil hormonal y el estado de HER2 del carcinoma de mama NOS es diferente después del tratamiento neoadyuvante.

Hipótesis alternativa

El perfil hormonal y el estado de HER2 del carcinoma de mama NOS no es diferente después del tratamiento neoadyuvante.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio comparativo, transversal, observacional, homodémico, retrolectivo, donde se consultaron reportes histopatológicos de carcinomas mamarios antes y después del tratamiento neoadyuvante.

### 4.2 Pacientes

Se buscó en el archivo del servicio de anatomía patológica, los reportes histopatológicos de pacientes con carcinoma de mama invasor NOS residual posterior a la neoadyuvancia, en un periodo de 2018 a 2022.

#### Criterios de selección

##### Criterios de inclusión

Se incluyeron casos de pacientes femeninas con carcinoma de mama invasor NOS residual posterior a la neoadyuvancia, en un periodo de 2018 a 2022.

##### Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes masculinos, pacientes con cualquier otro tipo histológico que no fuera el ya mencionado y aquellos casos de carcinoma de mama con respuesta patológica completa.

##### Criterios de eliminación

Se eliminaron los casos que no tenían la información completa, los reportes histopatológicos de pacientes con carcinoma de mama de años anteriores al establecido y aquellos que no presentaban los marcadores completos y que no pudieran ser corroborados por otras técnicas de biología molecular como el FISH, los cuales incluían receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2. Por lo tanto, se eliminaron casi en su totalidad los años 2018 y 2019 por no presentar HER2 debido a la falta de reactivo y subrogación en esos años, y la imposibilidad de obtener dicha información.

El muestreo fue de tipo no probabilístico, seleccionando pacientes que reunieran todos los criterios de selección. Se seleccionaron finalmente 97 casos de pacientes compuestos por dos folios cada uno.

Las variables evaluadas fueron grado histológico previo y posterior al tratamiento, perfil de inmunohistoquímica (RE, RP, HER2) previo y posterior al tratamiento, y la mama afectada.

### 4.3 Instrumentos

Se realizó una revisión de la literatura en motores de búsqueda en la web, así como en el acervo bibliográfico del servicio de anatomía patológica. Se consultaron revistas, artículos y libros médicos en inglés que contuvieran información sobre el viraje del perfil molecular en pacientes tratadas con neoadyuvancia para carcinoma invasor de mama.

Se emplearon expedientes físicos y electrónicos de pacientes que hubieran tenido neoadyuvancia.

### 4.4 Procedimiento

Se consultaron en el archivo del servicio de anatomía patológica los reportes histopatológicos de casos de pacientes con carcinoma de mama invasor NOS residual posterior a la neoadyuvancia, en un periodo de 2018 a 2022.

Una vez obtenida la información necesaria, se buscó de manera retrospectiva en el expediente clínico electrónico, así como en la base de datos del servicio, la biopsia original a partir del folio del espécimen que mostraba respuesta patológica no completa posterior a la neoadyuvancia.

Toda la información recolectada se vació en Excel integrando dos grupos, los folios previos y posteriores a la neoadyuvancia.

### 4.5 Análisis estadístico

Los datos de interés para el estudio se evaluaron en hoja de cálculo de Excel donde asignaron números a cada variable, para que mediante filtros pudieran determinarse medidas de tendencia central según aplicaba o no a cada variable. Los datos obtenidos permitieron la realización de cuadros y tablas para representar objetivamente los resultados del presente estudio.

### 4.6 Aspectos éticos

El estudio será aprobado por el Comité Local de Salud. Este protocolo está diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la Ley General de Salud

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

El estudio que se llevará a cabo no implicará riesgo alguno para las pacientes y sus datos personales serán manejados en el anonimato.

#### Informe de Belmont

Este estudio estará bajo los principios: Respeto, justicia y beneficencia, acordados en el documento "Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación", que se presentó en el Centro de conferencias de Belmont en el año de 1978.

#### Logística

##### Recursos humanos.

- Investigador principal
- Investigador experto
- Investigador metodológico

##### Recursos Materiales

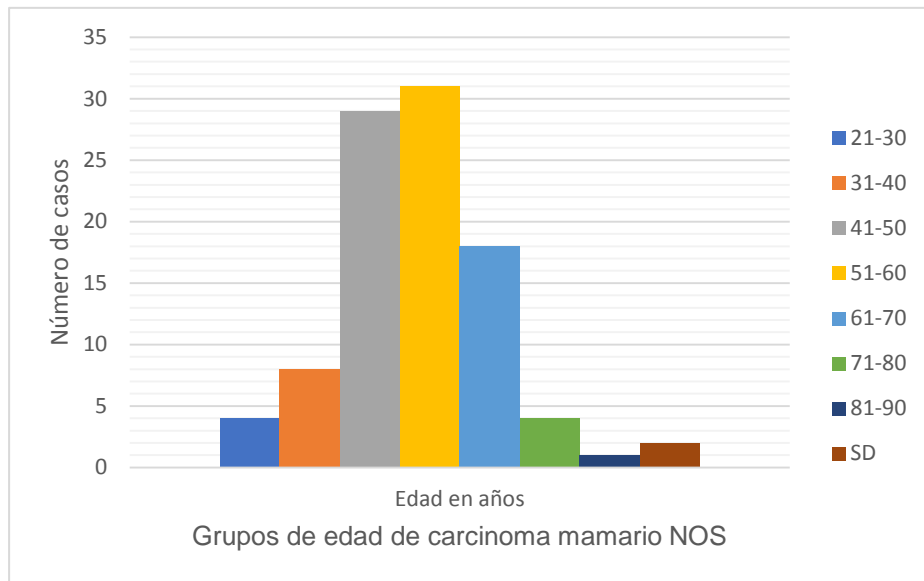
- Registros físicos y electrónicos del archivo de anatomía patológica.
- Computadora con Microsoft Office.
- Papel, lápices, lapiceros.

##### Recursos financieros.

El presente trabajo se llevó a cabo con recursos del investigador principal.

## 5. RESULTADOS

Se revisaron un total de 100 reportes histopatológicos de pacientes con carcinoma de mama sin patrón específico postneoadyuvancia en el periodo de tiempo establecido, de los cuales se eliminaron tres por repetición del mismo folio de caso, cerrando en 97 casos finalmente. Cada caso estuvo integrado por dos folios, el que correspondió a la biopsia previa donde se diagnosticó el carcinoma y el folio del espécimen resecado posterior a la terapia neoadyuvante. La edad promedio tomada del primer y segundo reporte histopatológico fue de 52.5 años con un rango de los 26 a 81 años (Gráfica 1).



Gráfica1

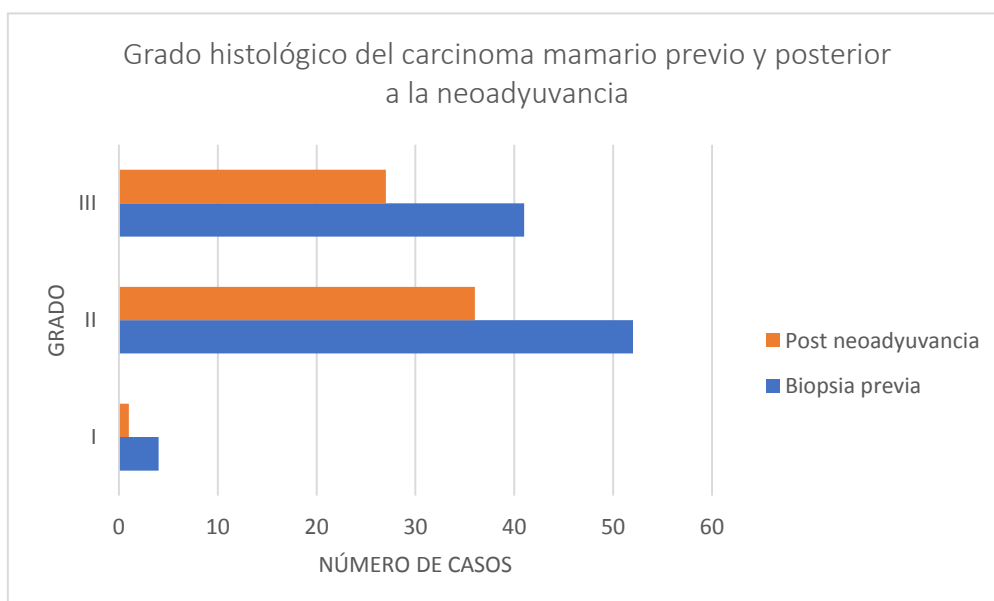
## MAMA AFECTADA MÁS FRECUENTEMENTE

El lado afectado con mayor frecuencia fue la mama derecha con 52 casos (53.6%), mientras que la izquierda con 45 casos (46.39%) fue la menos comprometida, sin encontrarse casos de bilateralidad postneoadyuvancia (Gráfica 2).



## GRADO HISTOLÓGICO Y VIRAJE

Cada caso estudiado presentaba gradación histológica basada en tres niveles según la escala de Scarff Bloom Richardson modificada como parte del protocolo diagnóstico aceptado por la OMS. De los 97 casos gradados antes y después del tratamiento neoadyuvante, 3 de 4 se mantuvieron en grado I, 16 de 52 en grado II y 14 de 41 en grado III (Gráfico 3).



Gráfica 3

## RECEPTORES HORMONALES Y HER2

Durante la recopilación de los casos positivos a RE, RP y HER2 se encontró variación en el porcentaje de expresión de estos en la biopsia previa y en el espécimen post neoadyuvancia, observándose variación de 6.18%, 17.52% y 7.21% para RE, RP y HER2 respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 2. Carcinoma mamario NOS con variación en el perfil de inmunohistoquímica antes y después del tratamiento			
Perfil de inmunohistoquímica	Pretratamiento	Postratamiento	Porcentaje de variación
RE+	66 (68%)	60 (61.8%)	6.18%
RP+	60 (61.8%)	43 (44.3%)	17.52%
HER2 3+ (positivo)	45 (46.3%)	38 (39.1%)	7.21%

## TIPOS MOLECULARES DE CARCINOMA MAMARIO NOS

Los datos obtenidos permitieron formar otras categorías adicionales a las que se establecieron en el cuadro 1, entre las cuales están el triple positivo, actualmente descrito en la literatura. Sin embargo, se integraron dos grupos más para aquellos casos que presentaban HER2 indeterminado que no pudieron ser corroborados por FISH y para los que no pudieron ser categorizados en un grupo en particular. Integrando finalmente ocho categorías como se puede observar en el cuadro 3.

**Cuadro 3. Categorías del subtipo molecular según el perfil de inmunohistoquímica expresado**

Tipo luminal A	Tipo luminal B HER2+	Tipo luminal B HER2-	Sobre expresor HER2	Triple Negativo	Triple positivo	HER2 indeterminado	No clasificables
RE+	RE+	RE+	RE-	RE-	RE+	RE+/RE-	RE-
RP+	RP-	RP-	RP-	RP-	RP+	RP+/RE-	RP+
HER2 -	HER2+	HER2-	HER2+	HER2-	HER2+	HER2 2+	HER2-

## GRUPOS TIPO MOLECULARES PRE Y POST NEOADYUVANCIA

Se distribuyeron los 97 casos de las biopsias previas dentro de las ocho categorías, siendo el tipo luminal A el más frecuente con 25 casos (25.7%) y el luminal B HER2- el menor con dos casos (2.06%). Posterior al tratamiento el grupo que tuvo un viraje mayor fue el de los indeterminados con solo dos de trece casos conservados, mientras que el grupo que presentó un menor cambio fue el de los triple negativo con ocho de diez casos conservados (Cuadro 4).

CUADRO 4. Carcinoma mamario con viraje del subtipo molecular en casos previo al tratamiento neoadyuvante			
Tipo molecular de carcinomas mamarios	Previo al tratamiento	Conservados postratamientos	Viraje de subtipo molecular
Luminal A	25 (25.7%)	12 (12.3)	52%
Luminal B HER2 +	7 (7.21%)	2 (2.06%)	5 (71.42%)
Luminal B HER2-	2 (2.06%)	1 (1.03%)	1 (50%)
Expresor HER2	13 (13.4%)	9 (9.27%)	4 (30.76%)
Triple negativo	10 (10.3%)	8 (8.24%)	2 (20%)
Triple positivo	23 (23.71%)	7 (7.21%)	16 (69.56%)
Indeterminados	13 (13.4%)	2 (2.06%)	11 (84.61%)
No clasificables	4 (4.12%)	1 (1.03%)	3 (75%)

## TIPO MOLECULAR MÁS FRECUENTE ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

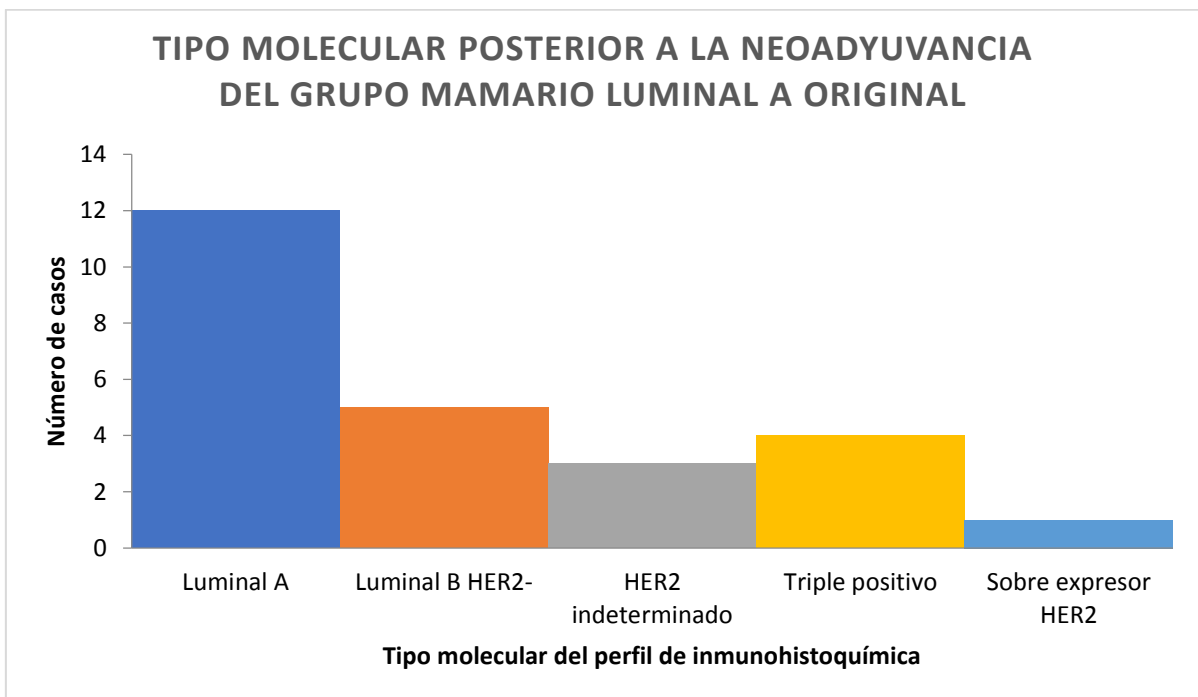
En la biopsia previa al tratamiento, el tipo luminal A fue el más frecuente con 25 casos (25.7%), mientras que en los casos postneoadyuvancia el tipo luminal A y triple negativo fueron los más frecuentes con 18 casos (18.55%) cada uno (Cuadro 5).

Cuadro 5. Comparación del número de subtipos moleculares previo y posterior al tratamiento neoadyuvante.		
Tipo molecular	Previo a tratamiento Total: 97 (100%)	Post neoadyuvancia Total: 97 (100%)
Luminal A	25 (25.7%)	18 (18.55%)
Luminal B HER2+	7 (7.21%)	5 (5.15%)
Luminal B HER2-	2 (2.06%)	12 (12.37%)
Sobre expresor HER2	13 (13.4%)	16 (14.43%)
Triple negativo	10 (10.3%)	18 (18.55%)
Triple positivo	23 (23.71%)	16 (17.52%)
Indeterminados	13 (13.4%)	11 (11.34%)
Expresor de progesterona	4 (4.12%)	1 (1.03%)

Los casos de cada categoría molecular previo al tratamiento viraron a otro tipo de los siete restantes. El tipo luminal A perdió su estado de expresión en trece casos para adquirir un nuevo perfil posterior al tratamiento neoadyuvante. El resto de categorías moleculares mostraron cambios similares perdiendo su estado en cinco, uno, cuatro, dos, dieciseis, once y tres casos para el tipo luminal B HER2+, tipo luminal B HER2-, tipo expresor de HER2, tipo triple negativo, triple positivo, indeterminado y no clasificables respectivamente.

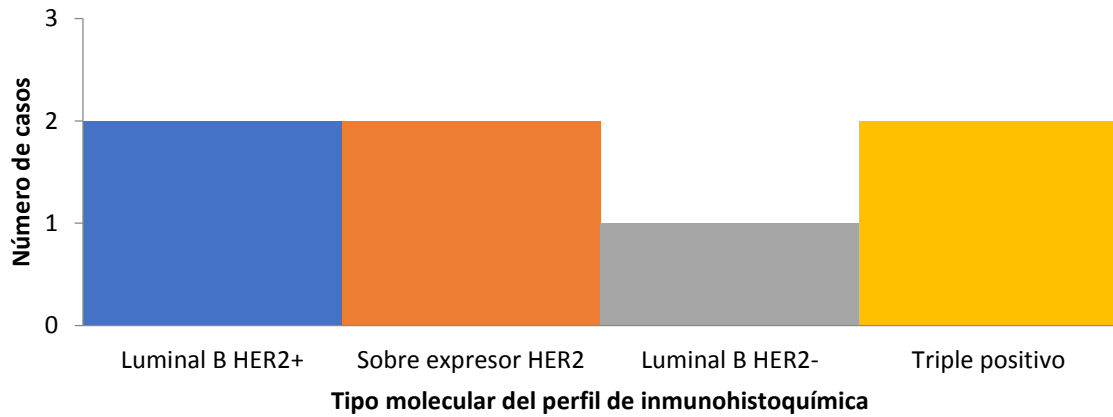
Los siguientes graficos con su respectiva tabla, muestran el viraje de cada tipo molecular presentado en la biopsia previa al tratamiento neoadyuvante, observandose conservación y viraje del estado de expresión por inmunohistoquímica.

Subtipo molecular	No. de casos
Luminal A	12
Luminal B HER2-	5
HER2 indeterminado	3
Triple positivo	4
Sobre expresor HER2	1
<b>Viraje posterior a la neoadyuvancia del grupo mamario luminal A previo</b>	



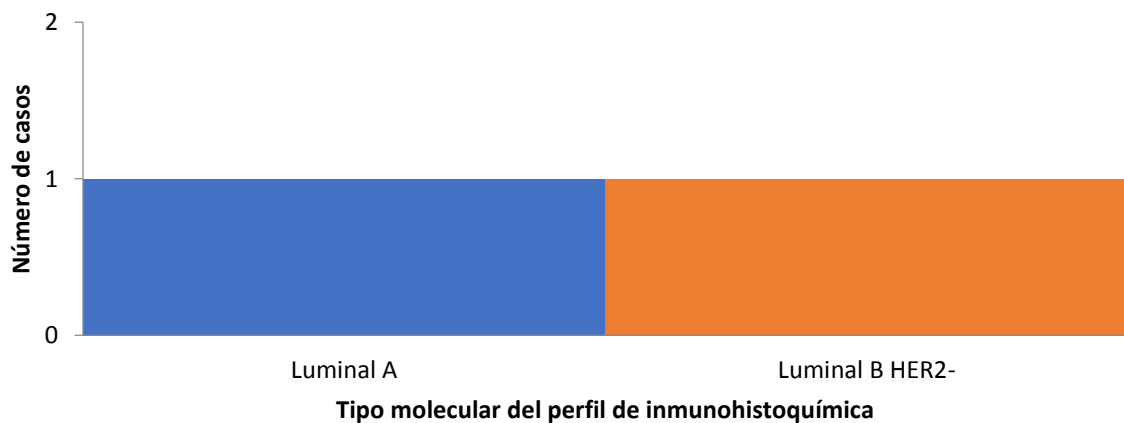
Subtipo molecular	No. de casos
Luminal B HER2+	2
Sobre expresor HER2	2
Luminal B HER2-	1
Triple positivo	2
<b>Viraje posterior a la neoadyuvancia del grupo mamario Luminal B HER2+ previo</b>	

**TIPO MOLECULAR POSTERIOR A LA NEOADYUVANCIA  
DEL GRUPO MAMARIO LUMINAL B HER2+ ORIGINAL**

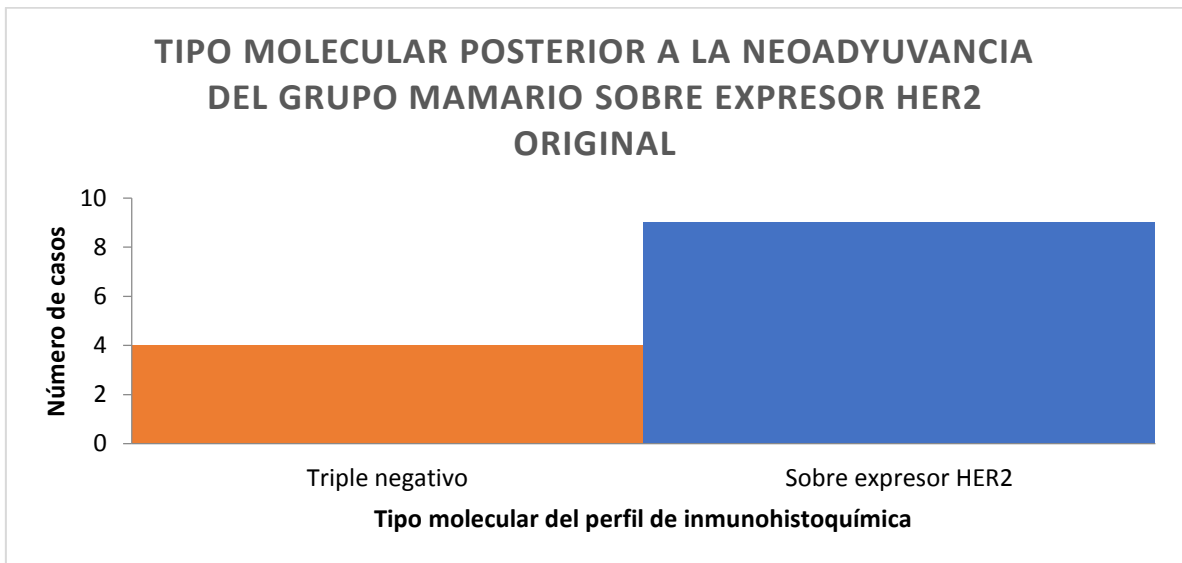


Subtipo molecular	No. de casos
Luminal A	1
Luminal B HER2-	1
<b>Viraje posterior a la neoadyuvancia del grupo mamario luminal B HER2- previo</b>	

**TIPO MOLECULAR POSTERIOR A LA NEOADYUVANCIA  
DEL GRUPO MAMARIO LUMINAL B HER2- ORIGINAL**

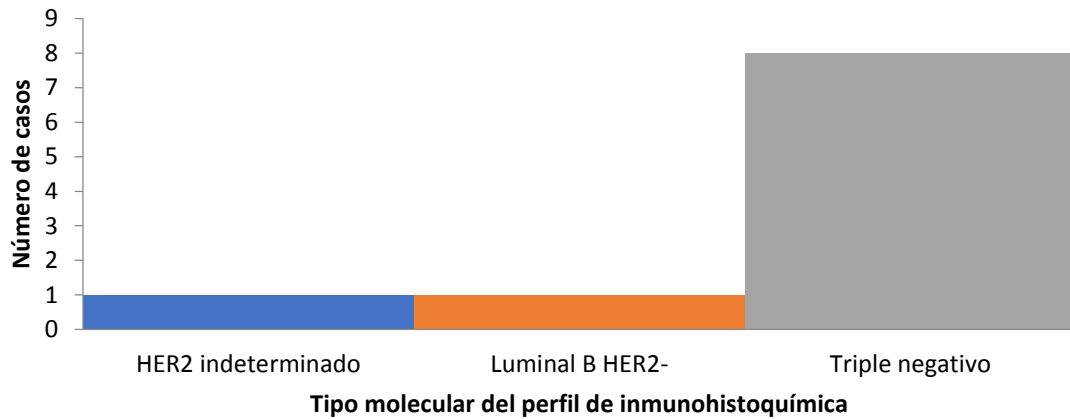


Subtipo molecular	No. de casos
Triple negativo	4
Sobre expresor HER2	9
Viraje posterior a la neoadyuvancia del grupo mamario sobre expresor HER2 previo	



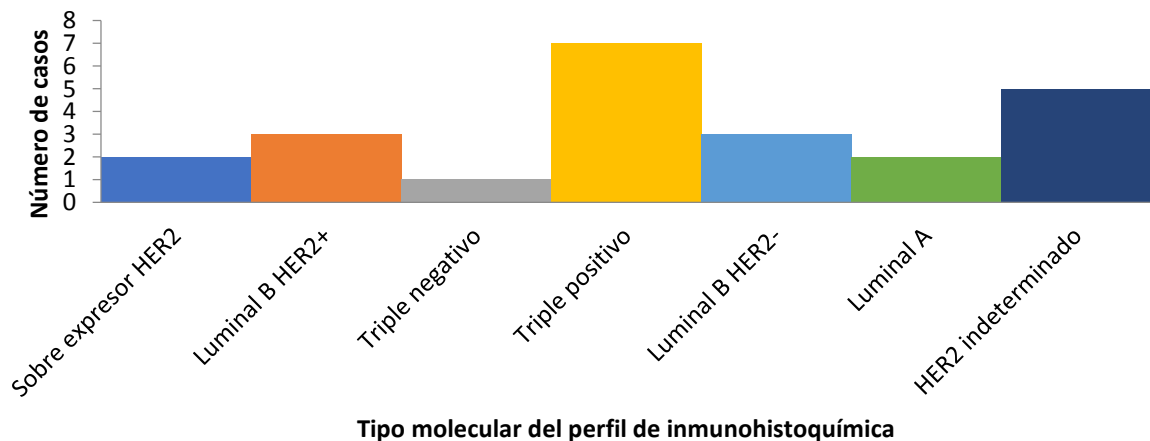
Subtipo molecular	No. de casos
HER2 indeterminado	1
Luminal B HER2-	1
Triple negativo	8
Viraje posterior a la neoadyuvancia del grupo mamario triple negativo previo	

### TIPO MOLECULAR POSTERIOR A LA NEOADYUVANCIA DEL GRUPO MAMARIO TRIPLE NEGATIVO ORIGINAL



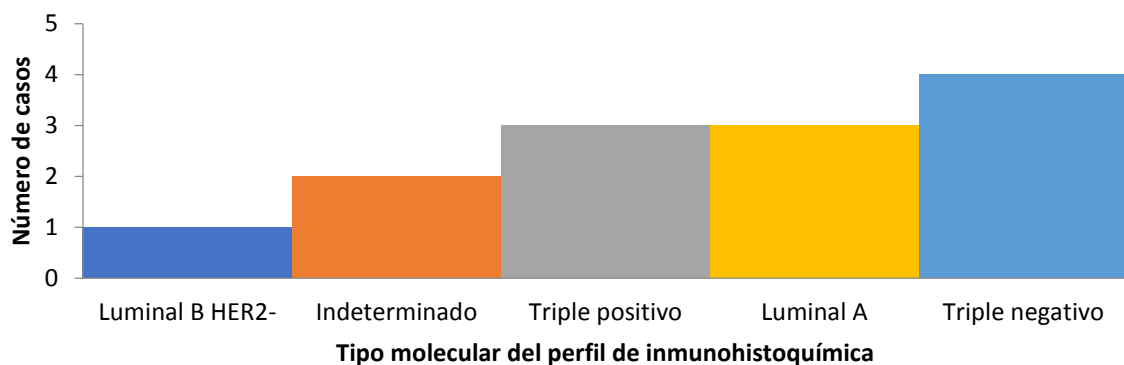
Subtipo molecular	No. de casos
Sobre expresor HER2	2
Luminal B HER2+	3
Triple negativo	1
Triple positivo	7
Luminal B HER2-	3
Luminal A	2
HER2 indeterminado	5
<b>Viraje posterior a la neoadyuvancia del grupo mamario triple positivo previo</b>	

### TIPO MOLECULAR POSTERIOR A LA NEOADYUVANCIA DEL GRUPO MAMARIO TRIPLE POSITIVO ORIGINAL



Subtipo molecular	No. de casos
Luminal B HER2-	1
Indeterminado	2
Triple positivo	3
Luminal A	3
Triple negativo	4
<b>Viraje posterior a la neoadyuvancia del grupo mamario HER2 indeterminado Previo</b>	

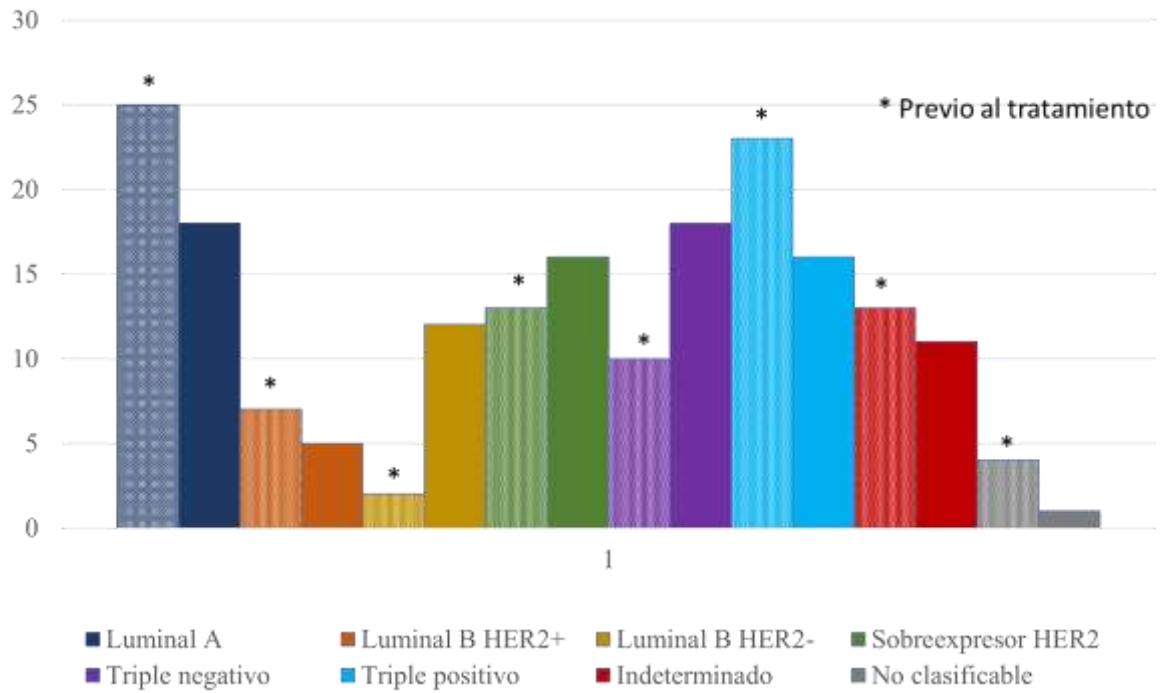
**TIPO MOLECULAR POSTERIOR A LA NEOADYUVANCIA DEL GRUPO MAMARIO HER2 INDETERMINADO ORIGINAL**



Tipo Subtipos moleculares antes del tratamiento	No. De casos
Luminal A	25
Tipo luminal B HER2+	7
Tipo luminal B HER2-	2
Sobre expresor HER2	13
Triple negativo	10
Triple positivo	23
Indeterminados	13
No valorable	4

Tipo Subtipos moleculares después del tratamiento	No. De casos
Luminal A	18
Tipo luminal B HER2+	5
Tipo luminal B HER2-	12
Sobre expresor HER2	16
Triple negativo	18
Triple positivo	16
Indeterminados	11
No valorable	1

### Subtipos moleculares antes y después del tratamiento neoadyuvante



## 6. DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como objetivo comparar el estado molecular del carcinoma de mama invasor sin patrón específico por medio de inmunohistoquímica en especímenes de pacientes antes y después del tratamiento neoadyuvante, para poder considerar redirigir el tratamiento en caso de observarse viraje en los receptores hormonales y/o el estado de HER2. Se decidió seleccionar casos de pacientes con carcinoma de mama invasor NOS que presentaran respuesta patológica no completa en el espécimen resecado posterior a la neoadyuvancia para compararlo con la biopsia previa al tratamiento donde fue realizado el diagnóstico.

Se buscaron en el archivo del servicio de anatomía patológica, los reportes histopatológicos de pacientes con carcinoma de mama invasor NOS residual posterior a la neoadyuvancia, en un periodo de 2018 a 2022. Se eliminaron los casos que no presentaban los marcadores completos y que no pudieran ser corroborados por otras técnicas de biología molecular como el FISH, los cuales incluían receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2. Por lo tanto, se eliminaron casi en su totalidad los años 2018 y 2019 por no presentar HER2 debido a la falta de reactivo y subrogación en esos años, y la imposibilidad de obtener dicha información.

Durante la obtención de los resultados y el análisis de los datos, se consultarán a la Dra. Angélica Porras Juárez y a la Dra. Paulina Cortés para la integración de la información recabada.

De los pacientes con carcinoma invasor sin patrón específico, el 34.02% (33 pacientes) tuvieron un cambio de grado histológico después de la neoadyuvancia, el 15.4% (15 pacientes) disminuyó de grado y el 18.55% (18 pacientes) tuvieron un aumento del grado.

Estos cambios de grado histológico posterior a la neoadyuvancia podrían estar explicados por el efecto del tratamiento sobre las células neoplásicas y no necesariamente a una diferenciación distinta al grado original, sin embargo, estudios han demostrado que el cambio de grado posterior a la terapia, podría predecir el comportamiento pronóstico a largo plazo, lo que apoyaría la idea que el grado histológico refleja el comportamiento real de la neoplasia posterior al tratamiento. (9) (24)

La positividad del RE fue de 60 casos (61.8%) después de la neoadyuvancia frente a 66 (68%) antes de la neoadyuvancia (similar a lo observado en la literatura), observándose una disminución del número de casos que expresaban estrógenos posterior al tratamiento. Un comportamiento similar se encontró para RP y HER2 con 44.3% y 39.1% respectivamente después de la neoadyuvancia, frente a 61.8% y 46.3% para RP y HER2 en cada caso antes de la neoadyuvancia. Este cambio muestra una variación del estado en los receptores hormonales y de HER2 del carcinoma de mama que fue sometido a terapia sistémica neoadyuvante en un 6.18%, 17.52% y 7.21% para RE, RP y HER2 respectivamente. Variaciones similares en el estado de los biomarcadores se han observado en otros estudios con regímenes distintos de terapia neoadyuvante con resultados discordantes. Estos cambios observados, muestran una variación con tendencia a negativizarse, de su estado original al posterior a la terapia.

Existen varias hipótesis para explicar esta variabilidad en los biomarcadores, desde problemas técnicos, defectos en la fijación, la selección de clones tumorales resistentes al tratamiento, la heterogeneidad del tumor que podría no estar representada en la biopsia previa, un verdadero cambio de los biomarcadores como respuesta adaptativa de resistencia a la terapia, una regresión en la diferenciación y expresión de los receptores hormonales secundario al tratamiento, entre otros (19).

Posterior a la terapia sistémica neoadyuvante, cada grupo mostró un cambio en la expresión de los biomarcadores, con tendencia a virar del tipo molecular original a otro, mostrando un cambio del 52% (luminal A), 71.42% (luminal B HER2+), 50% (luminal B HER2-), 30.76% (expresor de HER2), 20% (triple negativo), 69.56% (triple positivo), 84.61% (indeterminados) y 75% (no clasificables).

De los subtipos moleculares más frecuentes en nuestro estudio determinados por inmunohistoquímica, el tipo luminal A conservó 12 casos de los 25 originales, el tipo triple positivo conservó 7 de 23 y el expresor de HER2 conservó 9 de 13.

La presentación de los tipos moleculares en nuestro estudio difiere de la reportada en la literatura, en la que el tipo luminal A es el más frecuente seguido del expresor de HER2 y tipo luminal B (21). Como ya se mencionó, el

tipo luminal A fue el más frecuente seguido por el tipo triple positivo. Esta distribución no se ha observado en otros estudios. Primero, como una dificultad en nuestro estudio para explicar este fenómeno podrían ser errores sobre el manejo de la muestra como lo pueden ser una mala fijación del tejido, sobre fijación del tejido, un muestreo del tumor poco representativo, fallo en la técnica de inmunohistoquímica, análisis subjetivo de los marcadores hormonales y de HER2. Como solución a este problema tenemos que: la fijación del espécimen es adecuada, debido a que las biopsias sobre las que se realizó el diagnóstico por lo general son muestras pequeñas que permiten una adecuada fijación; el histotecnólogo que realiza la inmunohistoquímica, conserva los protocolos estrictos para cada caso de igual manera; para que los marcadores hormonales sean positivos basta el 1% de reacción nuclear, siendo más sencillo para la valoración de HER2 con una expresión fuerte de membrana en el 20% de las células (5). Esto refuerza los resultados observados, en el que tanto el tipo luminal A y el triple positivo, con solo una diferencia de 2 casos para el último, sean los tipos más frecuentes.

El carcinoma de mama triple positivo, es una subcategoría distinta del carcinoma de mama, su biología está dominada por interferencias del estado del receptor hormonal y de HER2. Su comportamiento se parece más al luminal A, sin embargo, la mayor parte de la información proviene de ensayos retrospectivos con posibles sesgos (25).

La presencia de este grupo triple positivo, podría reflejar el comportamiento heterogéneo del carcinoma mamario sin patrón específico y dar validez a nuestros hallazgos, al menos en nuestra población. Sin embargo, no existen estudios amplios que demuestren un comportamiento similar, así como el sesgo secundario al número limitado de la muestra y al estado de HER2 en casos que no pudieron ser determinados.

Posterior a la neoadyuvancia los biomarcadores mostraron pérdida de expresión respecto a su estado original, de los casos negativos a estrógenos uno ganó expresión y seis la perdieron. Este fenómeno se repitió en el resto de biomarcadores como puede verse en el cuadro 6.

Cuadro 6. Pérdida y ganancia de expresión de los biomarcadores		
	Ganancia de expresión	Pérdida de expresión
RE	1	6
RP	3	16
HER2	5	11
Total	9	33

De manera general; la tendencia posterior a la terapia neoadyuvante es a perder la expresión de los biomarcadores. Sin embargo, un número considerable de casos muestra ganancia en la expresión de los biomarcadores (9.27%).

Con esta información, el oncólogo médico tiene la oportunidad de considerar modificar el tratamiento, e interferir en beneficio de la atención médica de la paciente.

## 7. CONCLUSIÓN

Se concluye en este estudio:

- Se demostró cambio en el perfil de biomarcadores posterior a la terapia sistémica neoadyuvante. Por lo tanto, posibilidad de redirigir el tratamiento neoadyuvante hacia el nuevo perfil molecular del tumor residual, personalizando la atención del paciente.
- Los resultados obtenidos aplicados en la atención del paciente pueden mejorar su pronóstico y calidad de vida.
- Como hallazgo se encontró, el subtipo molecular triple positivo como el segundo más frecuente después del tipo luminal A, lo que podría explicarse a través de la heterogeneidad tumoral y de nuestra población.
- Se requiere un estudio en que se amplíe el tamaño de la muestra y relacionar el pronóstico con la inmunohistoquímica del tumor en mama.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *J Am Acad Physician Assist.* 2019 Oct;32(10):13–7.
2. Fahad Ullah M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. In 2019. p. 51–64.
3. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers.* 2019 Dec 23;5(1):66.
4. Erber R, Hartmann A. Histology of Luminal Breast Cancer. *Breast Care.* 2020;15(4):327–36.
5. WHO. Breast Tumors. In: *The WHO Classification of Tumors Editorial Board, editor.* 5th ed. 2019. p. 82–109.
6. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *Journal of Cellular Physiology.* 2018 Jul 19;233(7):5200–13.
7. Camacho-Piedra C, Espíndola-Zarazúa V. Actualización de la nomenclatura BI-RADS® por mastografía y ultrasonido. *Revista Anales de Radiología México.* 2019 Jan 29;17(2).
8. AQUINO RGF de, VASQUES PHD, CAVALCANTE DIM, OLIVEIRA ALDS, OLIVEIRA BMK de, PINHEIRO LGP. Invasive ductal carcinoma: relationship between pathological characteristics and the presence of axillary metastasis in 220 cases. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.* 2017 Apr;44(2):163–70.
9. David J. Dabbs. *Breast Pathology.* Elsevier. Vol. 2. 2017. 573–586 p.
10. Wang H, Mao X. <p>Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer</p>. *Drug Design, Development and Therapy.* 2020 Jun;Volume 14:2423–33.
11. Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Annals of Medicine and Surgery.* 2020 Aug;56:95–107.
12. Erić I. Breast Cancer in Young Women: Pathologic and Immunohistochemical Features. *Acta Clinica Croatica.* 2018;
13. Selli C, Sims AH. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer as a Model for Translational Research. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research.* 2019 Jan 19;13:117822341982907.
14. Rey-Vargas L, Mejía-Henao JC, Sanabria-Salas MC, Serrano-Gomez SJ. Effect of neoadjuvant therapy on breast cancer biomarker profile. *BMC Cancer.* 2020 Dec 18;20(1):675.
15. Sun MM, Jiang YN, Song GX, Zhuo SS, Zhang ZH. [Changes of immunohistochemical biomarkers before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer and their prognosis]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2021 May 8;50(5):482–7.
16. Lamb CA, Vanzulli SI, Lanari C. HORMONE RECEPTORS IN BREAST CANCER: MORE THAN ESTROGEN RECEPTORS.
17. Li JJ, Shao ZM. Endocrine therapy as adjuvant or neoadjuvant therapy for breast cancer: selecting the best agents, the timing and duration of treatment. *Chinese Clinical Oncology.* 2016 Jun;5(3):40–40.

18. Wu YT, Li X, Lu LJ, Gan L, Dai W, Shi YL, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on the expression of hormone receptors and Ki67 in Chinese breast cancer patients: A retrospective study of 525 patients. *Journal of Biomedical Research*. 2018;32(3):191–7.
19. Candás G, García A, Ocampo MD, Korbenfeld E, Vuoto HD, Isetta J, et al. Impact of immunohistochemical profile changes following neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *ecancermedicalscience*. 2021 Jan 1;15.
20. Meattini I, Bicchierai G, Saieva C, de Benedetto D, Desideri I, Becherini C, et al. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: Single-institution experience and review of published literature. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017 Apr;43(4):642–8.
21. Peng JH, Zhang X, Song JL, Ran L, Luo R, Li HY, et al. Neoadjuvant chemotherapy reduces the expression rates of ER, PR, HER2, Ki67, and P53 of invasive ductal carcinoma. *Medicine*. 2019 Jan;98(2):e13554.
22. Gahlaut R, Bennett A, Fatayer H, Dall BJ, Sharma N, Velikova G, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype, ER/PR and HER2 expression - Implications for the practising oncologist. *Eur J Cancer*. 2016;60:40–8.
23. Ding Y, Ding K, Qian H, Yu X, Zou D, Yang H, et al. Impact on survival of estrogen receptor, progesterone receptor and Ki-67 expression discordance pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231895.
24. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, Hills M, Detre S, Pinder SE, Symmans WF, Dowsett M. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):75-80. doi: 10.1093/annonc/mdu508. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25361988.
25. Iancu G, Vasile D, Iancu RC, DaviToiu DV. “Triple positive” breast cancer – a novel category? *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(1):21-26. PMID: 28523293.

## 9. ANEXOS

CUADRO 1. DIVERSOS ESTUDIOS QUE MUESTRAN VARIACIÓN EN EL PERFIL DE INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CARCINOMA DE MAMA NOS

Estudio	<i>n</i>	Terapia neoadyuvante	Variabilidad del RE	Variabilidad del RP	Variabilidad de HER2
Candas (2020)	172	QT + antiHER2	8.9%	29.9	13.8
Wu (2018)	525	QT	15.2%	26.9%	No evaluado
Peng (2018)	112	QT	22.3%	28.6%	20.5%
Ding Y (2020)	484	QT	10.4%	17%	No evaluado
Gahlaut (2016)	113	QT+AntiHER2	12%	14.5%	7.1%

### Hoja de recolección de datos

**Título:** Comparación del perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de Div. “Manuel Ávila Camacho”.

**Autores:** Dr. Alan Alexis Hernández Morán, Dr. Miguel Ángel Pérez Corro, Dra. Angélica Porras Juárez

Folio previo	Folio posterior	Grado histológico previo	Grado histológico posterior	Perfil de inmunohistoquímica previo (RE,RP,HER2.Ki67)	Perfil de inmunohistoquímica previo (RE,RP,HER2.Ki67)	Localización del tumor

VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Carcinoma de mama infiltrante NOS	Cualitativa dicotómica
Grado Histológico	Cualitativa ordinal
Perfil de inmunohistoquímica (RE,RP,HER2)	Cualitativa dicotómica

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Medición
Carcinoma de mama infiltrante NOS	Cualitativa	Grupo heterogéneo de neoplasias malignas de estirpe epitelial que no han podido ser clasificadas en ninguna otra categoría de tumores mamarios.	Alteración en la diferenciación, crecimiento y muerte celular en las células epiteliales del sistema ductolobulillar de la mama en las pacientes con carcinoma de mama invasor de tipo no específico atendidas en el Centro Médico Nacional Puebla.	Dicotómica	Presente/ No presente
Grado Histológico	Cualitativa	Características celulares y morfológicas determinadas por la escala de Scarff Bloom Richardson.	Semejanza morfológica y fenotípica de la célula neoplásica a la célula epitelial predecesora.	Ordinal	G1 G2 G3
RE	Cualitativa	Receptor hormonal nuclear activado por estrógeno	Reacción antígeno-anticuerpo por inmunoperoxidasa.	Dicotómica	Reactivo/No reactivo
RP	Cualitativa	Receptor nuclear activado por progesterona	Reacción antígeno-anticuerpo por inmunoperoxidasa	Dicotómica	Reactivo/No reactivo
HER2	Cualitativa	Miembro de la familia del factor de crecimiento epidérmico humano	Reacción antígeno-anticuerpo por inmunoperoxidasa	Nominal	Negativo/Indeterminado/Positivo
Localización anatómica	Cualitativa	Sitio anatómico de proliferación de células tumorales de carcinoma de mama NOS.	Lado derecho o izquierdo según la línea media en la posición anatómica.	Dicotómica	Derecha/izquierda

Fecha: \_\_\_\_1 de agosto de 2022\_\_\_\_\_

### **SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad Puebla que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación Comparación del perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de Div. "Manuel Ávila Camacho, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Tipo histológico del carcinoma mamario
- b) Biomarcadores
- c) Grado histológico del carcinoma mamario

### **MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo Comparación del perfil de inmunohistoquímica del carcinoma de mama invasor de tipo no específico antes y después del tratamiento neoadyuvante en pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional General de Div. "Manuel Ávila Camacho cuyo propósito es producto de tesis para obtener el título de anatomopatólogo.



Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Alan Alexis Hernández Morán

Categoría contractual: Médico residente

Investigador(a) Responsable: Angélica Porras Juárez

