UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

Factores asociados a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a los 5 años en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú 2010-2014

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTORES

Coico Sierra, Rodrigo Alexander (ORCID 0000-0002-3597-5620)

Valiente Borrero, Daniela Fernanda (ORCID 0000-0002-5413-4501)

ASESORES

Araujo Castillo, Roger Vladimir (ORCID 0000-0002-3740-1962)

Morante Cruz, Zaida Denisse (ORCID 0000-0003-2952-6068)

Neciosup Delgado, Silvia Patricia (ORCID 0000-0002-2657-9853)

Lima, 09 de diciembre de 2019

DEDICATORIA

A nuestros padres y hermanos por sembrar en nosotros la semilla en la que se basa nuestra vida; la creencia que la habilidad para conseguir lo que quieres comienza en tu mente.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) por permitirnos acceder a sus historias clínicas.

Al Dr. Roger Araujo por ser nuestro amigo, maestro y apoyo a lo largo de todo este proceso hasta poder hacerlo posible.

A la Dra. Silvia Neciosup y Dra. Zaida Morante por orientarnos durante el tema y proceso de investigación.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el mundo y las mujeres jóvenes representan el 11,6% de los casos. En el Perú existen pocos estudios que evalúen cáncer en este grupo poblacional. Nuestro objetivo es analizar la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) a los cinco años en mujeres <36 años.

Métodos: Cohorte retrospectiva de mujeres <36 años con adenocarcinoma mamario atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2010–2014. Características demográficas y clínicas fueron recolectadas de la historia clínica. Se estimó SLE y SG al año y cinco años, se realizaron curvas de Kaplan-Meier comparadas mediante Log Rank, y se calcularon Hazard ratios (HR) crudos y ajustados mediante regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 346 mujeres en el análisis de SG, y 211 para SLE. La SLE a los cinco años fue 57% (48-65%), la SG 51% (46-57%). Menor edad (HR 1,12; 1,03-1,22), mayor tamaño tumoral (HR 1,11; 1,04-1,18) y subtipo Luminal B (HR 2,22; 1,04-4,76) se asociaron a recurrencia. Menor edad (HR 1,08; 1,01-1,14), mayor tamaño tumoral (HR 1,14; 1,08-1,20), estadio clínico III (HR 2,05; 1,03-4,08), subtipo triple negativo (HR 1,81; 1,01-3,23), no cirugía (HR 6,53; 3,71-11,5), y quimioterapia adyuvante sola (HR 1,97; 1,09-3,56) se asociaron a muerte. Tener familiares con cáncer de mama resultó protector para muerte (HR 0,49; 0,26-0,92).

Conclusión: La SLE y SG fueron más bajas que las reportadas previamente. Menor edad, mayor tamaño tumoral y subtipo Luminal B se asociaron a recurrencia. Menor edad, mayor tamaño tumoral, estadio III, subtipo Triple Negativo, no cirugía, y adyuvancia sola se asociaron a mayor riesgo de muerte.

Palabras clave: Cáncer de mama; Adultos jóvenes; Sobrevida Libre de Enfermedad; Sobrevida Global; Factores de riesgo; Perú.

Factors associated with disease free survival and overall survival at 5 years in women with breast cancer under 36 years old at Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Peru 2010-2014

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most frequent neoplasm in the world, and young women represent 11.6% of total cases. There are few studies in Peru addressing cancer in this population. The study goal is to analyze disease free survival (DFS) and overall survival (OS) at five years in women <36 years old.

Methods: Retrospective cohort including women <36 years old with breast adenocarcinoma who attended the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Peru 2010–2014. Demographic and clinical characteristics were collected from medical charts. DFS and OS were estimated at one and five years. Kaplan-Meier curves were elaborated and compared using Log Rank test. Crude and adjusted Hazard ratios (HR) were obtained using Cox regression.

Results: We included 346 women in the OS analysis, and 211 in the DFS analysis. Five-year DFS was 57% (48-65%) and five-year OS was 51% (46-57%). Younger age (HR 1.12; 1.03-1.22), bigger tumor size (HR 1.11; 1.04-1.18) and Luminal B subtype (HR 2.22; 1.04-4.76) were associated to recurrence. Younger age (HR 1.08; 1.01-1.14), bigger tumor size (HR 1.14; 1.08-1.20), clinical stage III (HR 2.05; 1.03-4.08), triple negative subtype (HR 1.81; 1.01-3.23), no surgery (HR 6.53; 3.71-11.5), and adjuvancy alone (HR 1.97; 1.09-3.56) were associated to higher risk of death. Having family with breast cancer was protective for death (HR 0.49; 0.26-0.92).

Conclusion: DFS and OS were lower than reported in other parts of the world. Younger age, bigger tumor size and Luminal B subtype were associated to recurrence. Younger age, bigger tumor size, clinical stage III, triple negative subtype, no surgery and receiving adjuvancy alone were associated to higher risk of death.

Keywords: Breast Neoplasm; Young Adults; Disease Free Survival; Overall Survival; Risk Factors; Peru.

TABLA DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCION.....	1
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2	ESTADO DE LA CUESTIÓN	1
1.3	JUSTIFICACIÓN.....	2
1.4	OBJETIVOS.....	3
2	METODOS.....	4
2.1	DISEÑO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN.....	4
2.2	DISEÑO DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL	4
2.3	DEFINICIÓN DE VARIABLES	4
2.4	PROCEDIMIENTOS	5
2.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	5
2.6	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	6
3	RESULTADOS	7
3.1	NÚMERO DE PARTICIPANTES.....	7
3.2	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	7
3.3	FACTORES ASOCIADOS A RECURRENCIA DE ENFERMEDAD	8
3.4	FACTORES ASOCIADOS A MUERTE POR TODA CAUSA.....	8
3.5	ANÁLISIS DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	8
3.6	ANÁLISIS DE SOBREVIVENCIA GLOBAL.....	9
4	DISCUSION.....	10
4.1	SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIVENCIA GLOBAL	10
4.2	FACTORES ASOCIADOS A SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	11
4.3	FACTORES ASOCIADOS A SOBREVIVENCIA GLOBAL	12
4.4	LIMITACIONES	16
5	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	18
6	REFERENCIAS	19
7	ANEXOS.....	24

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1a. Características clínicas de las mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014.....	24
TABLA 1b. Características patológicas y de tratamiento de las mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014.....	25
TABLA 2a. Características clínico-patológicas según recurrencia a los 5 años de seguimiento en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o con progresión inmediata)	26
TABLA 2b. Características clínico-patológicas según fallecimiento a los 5 años de seguimiento en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes)	28
TABLA 3a. Análisis de sobrevida libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o progresión inmediata)	30
TABLA 3b. Modelos de Regresión crudos y ajustado para factores asociados a recurrencia de enfermedad en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o progresión inmediata)	31
TABLA 4a. Análisis de sobrevida global en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes)	32
TABLA 4b. Modelos de Regresión crudos y ajustado para factores asociados a muerte en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes).....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Flujograma de participación de mujeres con cáncer de mama menores de 36 años atendidas en el INEN 2010-2014.	34
FIGURA 2a. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida libre de enfermedad según estadio clínico en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o progresión inmediata)	35
FIGURA 2b. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida libre de enfermedad según subtipo inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o progresión inmediata)	36
FIGURA 3a. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global según estadio clínico en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes).....	37
FIGURA 3b. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global según subtipo inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes)	38

1 INTRODUCCION

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en población general (11,6%) y el de mayor incidencia en mujeres de todo el mundo (24,2%) (1). La incidencia a nivel mundial es variable, las mayores tasas se reportan en Australia/Nueva Zelanda (94,2/100 000 mujeres) y Europa del Oeste (92.6 por 100 000 mujeres); y las más bajas en Asia Sur central (25,9/100 000) y África (27,9 por 100 000) (1). A nivel América del Sur se tiene una incidencia intermedia con 56,8/100 000 por año (1). Además, es la primera causa de muertes atribuidas al cáncer en mujeres de todo el mundo (15%) (1). Según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, la incidencia anual de cáncer de mama ha ido en incremento de 33,8 por 100 000 en el periodo 2004-2005 a 40,9 por 100 000 durante el periodo 2010-2012 (2). De acuerdo a los últimos datos de GLOBOCAN 2018 para Perú, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente diagnosticada en mujeres con una incidencia estimada de 40/100 000 mujeres, además de ser la segunda causa de mortalidad atribuible a cáncer (10.3/100 000) solo después del cáncer de estómago (3).

Respecto al cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, esta patología tiene una incidencia promedio en todo el mundo de 8,3/100 000 y varía de acuerdo a los continentes, con valores pico en Oceanía con 12,7/100 000 y Europa con 11,7/100 000, y valores mínimos en Asia con 7,1/100 000. En América Latina y el Caribe la incidencia es 8,9/100 000 (3). En Latinoamérica, las mujeres jóvenes con cáncer de mama presentan estadios clínicos avanzados al momento del diagnóstico, además de tener una histopatología adversa comparado con mujeres mayores (4). En Perú, la mayoría de mujeres menores de 36 años se presentan al momento del diagnóstico con EC III (39%) y grado histológico pobremente diferenciado, además de tener inmunohistoquímica triple negativo (35%) (4,5).

1.2 Estado de la Cuestión

Respecto a tener una edad ≤ 35 años en cáncer de mama, algunos autores lo mencionan como factor pronóstico independiente de menor sobrevivencia, mientras que otros señalan que es el resultado de la unión de diversos determinantes clínicos, histopatológicos, genéticos y

ambientales, que marcan el pronóstico de la enfermedad (6,7). Asimismo, se conoce que los cánceres de mama en mujeres jóvenes son biológicamente más agresivos, tienen mayores tasas de recurrencia y una menor sobrevida global; incluso siguiendo tratamientos intensivos (8,9). Además, la morbilidad en esta etapa de la vida, puede verse incrementada debido a los efectos adversos derivados de la quimioterapia, como son menopausia precoz, infertilidad, pérdida de densidad mineral ósea, problemas psicosociales e insatisfacción corporal post cirugía (6,10,11). A largo plazo, las mujeres jóvenes luego de alcanzar remisión, tienen mayor riesgo de recurrencia local y sistémica debido a que aún tienen varios años por delante, lo que influye sobre sus tasas de mortalidad (6,10).

Se han postulado diversos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en la mujer joven. Especialmente, mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, cuya presencia aumenta el riesgo de cáncer de mama en general, y la presencia de sobrepeso; aunque no necesariamente estos factores afectarían la sobrevida de la paciente. De hecho, Copson et al muestran que el estado de portador de mutación de los genes BRCA1/2 no confiere un pronóstico diferente en cuanto a sobrevida global, con una sobrevida global a los 10 años de 73,4% (67,4–78,5) para pacientes BRCA-positivos comparados con pacientes BRCA-negativos 70,1% (67,7–72,3) (12). El índice de masa corporal (IMC) en la mujer premenopáusica podría generar tanto una mayor incidencia, como disminuir la sobrevida. Chang et al reportan que la presencia de sobrepeso incrementa el riesgo de cáncer de mama inflamatorio (CMI) con un OR de 2,45 (1,05-5,73) (13). En otro estudio, Dawood et al encuentran una menor sobrevida global a los 10 años en mujeres obesas [42,7% (35,9-50,8)] y con sobrepeso [41,8% (35,1-49,9)] respecto de mujeres con IMC normal [56,5% (49,9-64)] (14). Otros factores que se han encontrado asociados a menor sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer de mama son estadio clínico avanzado ($p=0.004$), subtipo inmunohistoquímico ($p=0.007$), y edad ($p=0.005$) (15,16).

1.3 Justificación

El Perú presenta una pirámide poblacional en transición hacia una distribución estacionaria, donde el mayor número de personas oscilan entre las edades de 19-40 años, lo que se traduciría en un mayor número de pacientes jóvenes con cáncer de mama, haciendo este estudio relevante (17). La alta morbilidad y mortalidad en un grupo de edad económicamente

activo, impacta de manera negativa el ámbito laboral, la economía familiar y el desarrollo poblacional del país pues afecta el total de años de vida saludable perdidos (10).

Este tema ha sido de especial interés a nivel internacional pero aún existen pocas publicaciones en el Perú. El presente estudio cuenta con acceso a los datos e historias clínicas de pacientes jóvenes tratadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), perteneciente al Ministerio de Salud. Además, se cuenta con los recursos necesarios, el apoyo de expertos en el tema, y el soporte institucional del INEN para llevar este estudio a cabo.

1.4 Objetivos

El objetivo de nuestro estudio es evaluar cuál es la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global a los cinco años en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años, y poder identificar de manera exploratoria los posibles factores que se encuentran asociados a ambos desenlaces.

2 METODOS

2.1 Diseño de estudio y población

Se realizó una cohorte retrospectiva con análisis de supervivencia mediante la revisión de historias clínicas y registros electrónicos de los participantes. La población de estudio fueron mujeres entre 18 y 35 años con diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma de mama que hayan iniciado tratamiento ya sea quirúrgico o médico en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años 2010 a 2014 con seguimiento por un máximo de hasta cinco años. Se excluyeron las pacientes que no tuvieron historia clínica disponible para revisión de datos, aquellas que no tenían datos sobre estadio clínico o manejo al inicio, mujeres embarazadas con cáncer de mama, y las personas que no tuvieron documento de identidad peruano.

2.2 Diseño de Muestreo y Tamaño Muestral

Se realizó un censo de toda la población que cumplió los criterios de selección. Para realizar el cálculo de tamaño muestral se usó la variable subtipo inmunohistoquímico. Según el reporte más reciente en el Perú hecho por Vallejos et al (18), la supervivencia global a los cinco años en pacientes con cáncer de mama es 73.5%, y el subtipo triple negativo tiene una prevalencia de 21.3%. Asumiendo un 5% de pérdida de seguimiento, un alfa de 0.05% y un poder de 80%, se obtuvo que una muestra de 364 sería suficiente para encontrar diferencias de supervivencia a los cinco años mayores al 18% entre los pacientes con inmunofenotipo triple negativo y no triple negativo usando el programa Epidat 4.2. Bajo los mismos supuestos, este tamaño muestral permite detectar Hazard ratios (HR) mayores que 2.0.

2.3 Definición de Variables

Las variables dependientes del estudio fueron: muerte debida a toda causa junto al tiempo de seguimiento en días (desde diagnóstico clínico hasta el evento muerte o fin de seguimiento), y recurrencia (definida como reaparición de la enfermedad luego de remisión por al menos 6 meses) con su tiempo de seguimiento en días (desde diagnóstico clínico hasta el evento recurrencia, pérdida de seguimiento, o fin de seguimiento). Fin de seguimiento se

definió como un máximo de cinco años a partir del diagnóstico clínico, o la fecha de fin de estudio (31/Dic/2017).

Las variables exposición fueron edad en años al momento del diagnóstico, edad de menarquia, número de hijos, edad de primera gestación (en caso tuvieron hijos), antecedente de cáncer de mama en familiares de 1er y 2do grado, uso de anticonceptivos hormonales, y presencia de mutación BRCA. Las características consideradas al momento de la evaluación inicial fueron IMC (Kg/cm²), localización del tumor (derecha, izquierda, bilateral), tamaño tumoral en cm, compromiso ganglionar, y estadio clínico (0, I, II, III, IV). También se evaluaron tipo histológico (carcinoma ductal invasivo versus otros tipos), grado histológico (pobre, moderado, y bien diferenciado), subtipo inmunohistoquímico basado en la clasificación original de Perou et al (Luminal A y B, HER-2, Triple negativo), intervención quirúrgica (mastectomía, conservadora de mama, no cirugía), compromiso de bordes quirúrgicos en la cirugía, tamaño tumoral resecado en cm, uso de hormonoterapia, uso de quimioterapia (neoadyuvante, adyuvantes, ambas, ninguna), uso de trastuzumab, y uso de radioterapia. (19)

2.4 Procedimientos

La lista de pacientes atendidos en el periodo de estudio se obtuvo del registro de atenciones anuales del INEN. Luego, se revisaron físicamente las historias clínicas, se seleccionaron los pacientes que cumplieron los criterios de selección, y se procedió a recolectar la información en una base de datos electrónica. Los datos sobre fallecimiento y fecha de fallecimiento fueron recolectados del Registro Nacional de Identificación (RENIEC). La base de datos fue de-identificada, revisada y transferida al programa estadístico Stata/IC 14.0 (College Station, TX, EEUU) para su posterior análisis.

2.5 Análisis Estadístico

Las variables numéricas se describieron usando mediana y rango intercuartílico (RIC) dado que no tuvieron distribución normal. Las variables categóricas mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables de exposición se compararon en forma bivariada según presencia de recurrencia, y según presencia de muerte; usando la prueba de chi cuadrado

(chi²) para variables categóricas, y U de Mann-Whitney para variables numéricas. También se calcularon mediana y RIC de los tiempos de seguimiento para recurrencia, y para muerte de toda causa.

Para el análisis de supervivencia, se calculó la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) al año y a los cinco años, para todo el grupo y según las variables de exposición. Asimismo, se elaboraron curvas de Kaplan-Meier para las diferentes categorías, las cuales se compararon usando la prueba Log Rank. Luego se calcularon Hazard ratios (HR) en forma cruda y ajustada con sus respectivos intervalos de confianza mediante regresión de Cox para SLE y SG. Todos los modelos multivariados incluyeron edad, estadio clínico y subtipo inmunohistoquímico independientemente de si tuvieron asociación significativa en el análisis bivariado. Las otras variables que resultaron significativamente asociadas en los modelos crudos se agregaron comenzando con las que tuvieran mayor fuerza de asociación, y se fueron retirando si perdían significancia estadística. Para todos los análisis estadísticos, se consideró valores $p \leq 0,05$ como significativos, y los intervalos de confianza se calcularon al 95%.

2.6 Consideraciones Éticas

Este estudio tuvo un riesgo mínimo para los participantes debido a que no se obtuvo datos directamente de ellos, por lo que tampoco se requirió consentimiento informado. Los procedimientos y exámenes de laboratorio ya habían sido realizados dentro del proceso de atención usual del paciente siguiendo los protocolos institucionales. Se protegió la identidad del paciente mediante la desidentificación de sus datos y generación de códigos únicos de identificación, los cuales fueron manejados solo por los investigadores principales. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación del INEN y de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC).

3 RESULTADOS

3.1 Número de participantes

Hubo un total de 432 mujeres con diagnóstico presuntivo de cáncer de mama menores de 36 años atendidas en el INEN entre 2010 y 2014. De estas, 23 historias clínicas no fueron encontradas, 26 tuvieron un diagnóstico diferente al de adenocarcinoma, 34 pacientes no tenían datos sobre diagnóstico y/o manejo inicial, y 3 pacientes no tenían documento de identidad peruano. Las 346 historias restantes fueron incluidas en el análisis de SG. Para el análisis de SLE, no se consideraron 52 participantes que tuvieron estadio clínico IV al momento de la primera evaluación, 44 pacientes con progresión inmediata de enfermedad y 39 pacientes que fueron evaluadas una sola vez o tuvieron menos de 30 días de seguimiento, quedando 211 pacientes (ver Figura 1).

3.2 Características de la población del estudio

El grupo incluido para el análisis de SG tuvo una mediana de edad de 32 años (RIC 30-34), mediana de IMC de 25,4 (RIC 23,3-28,2), mediana de menarquia de 13 años (RIC 12-14), y una mediana de número de hijos de 1 (RIC 0-2). La proporción de mujeres con antecedente de uso de anticonceptivos hormonales fue 47,1%, 56,7% tuvieron antecedentes de cáncer familiar de primer o segundo grado, y 27,3% tuvo alguna mutación significativa para genes BRCA. En cuanto al desarrollo clínico, la mediana del tamaño tumoral fue 5,8 cm, 3,5% tuvo afectación de ambas mamas, y 15,0% tuvieron estadio clínico IV al momento de la evaluación inicial (ver Tabla 1a). Al estudio histopatológico, 94,2% tuvieron carcinoma ductal invasivo, 58,9% mostraron pobre grado de diferenciación, y 27,7% tuvieron patrón inmunohistoquímico triple negativo. Respecto al tratamiento, la mastectomía tuvo una mayor frecuencia como método de abordaje (53,2%), el 89,6% recibió quimioterapia, 84,5% radioterapia, 51,3% tratamiento hormonal, y solo 18 pacientes recibieron trastuzumab (ver Tabla 1b). La mediana de seguimiento para el análisis de SLE fue 1095 días (RIC: 436-1687), y para el análisis de SG fue 1350 días (RIC: 643-1825).

3.3 Factores asociados a recurrencia de enfermedad

Del total de variables analizadas, se encontró asociación significativa entre mayor recurrencia de enfermedad con menor edad ($p=0,001$; U Mann-Whitney), mayor tamaño tumoral tanto por evaluación clínica ($p=0,003$; U Mann-Whitney) como quirúrgica ($p=0,043$; U Mann-Whitney), estadio clínico III ($<0,001$; chi2), adenocarcinoma pobremente diferenciado ($p=0,046$; chi2), inmunohistoquímica triple negativo ($p=0,026$; chi2), y no haber recibido quimioterapia ($p=0,002$; chi2). El resto de los resultados se observan en la Tabla 2a.

3.4 Factores asociados a muerte por toda causa

Del total de variables analizadas, se encontró asociación significativa entre mayor proporción de fallecimientos por toda causa con menor edad ($p=0,004$; U Mann-Whitney), ausencia de familiares con cáncer de mama ($p=0,004$; chi2), menor IMC ($p=0,023$; U Mann-Whitney), mayor tamaño tumoral tanto por evaluación clínica ($p<0,001$; U Mann-Whitney) como quirúrgica ($p<0,001$; U Mann-Whitney), compromiso ganglionar ($p<0,001$; U Mann-Whitney), estadio clínico IV ($p<0,001$; chi2), grado histológico pobremente diferenciado ($p<0,001$; chi2), subtipo HER-2 o triple negativo ($p=0,004$; chi2), no realizarse cirugía ($p<0,001$; chi2), no recibir hormonoterapia ($p<0,001$; chi2), y recibir solo neoadyuvancia ($p=0,001$; chi2). El resto de los resultados se observan en la Tabla 2b.

3.5 Análisis de sobrevida libre de enfermedad

La tabla 3a muestra las probabilidades de SLE dentro del 1er y 5to año de seguimiento desde la evaluación inicial. Todo el grupo tuvo una probabilidad de SLE al año de 97% (IC95%: 93-99%) y 57% (IC95%: 48-65%) a los cinco años. Se encontró asociación entre menor SLE con estadio clínico III ($p<0,001$; Log Rank), grado histológico pobremente diferenciado ($p=0,026$; Log Rank), subtipo Luminal B, HER-2 o Triple negativo ($p=0,015$; Log Rank), y uso de quimioterapia neoadyuvante ($p=0,007$; Log rank). Las curvas de Kaplan-Meier para estadio clínico y subtipo inmunohistoquímico se muestran en las figuras 2a y 2b.

El modelo ajustado final incluyó edad, tamaño tumoral clínico, estadio clínico, y subtipo inmunohistoquímico. Grado histológico y quimioterapia perdieron significancia en el

modelo ajustado y fueron retirados. Se encontró mayor riesgo de recurrencia asociado a menor edad a partir de los 35 años (HR 1,12; 1,03-1,22), tamaño tumoral por examen clínico (HR 1,11; 1,04-1,18), y subtipo luminal B respecto a Luminal A (HR 2,22; 1,04-4,76). Resultaron marginalmente asociadas a mayor riesgo de recurrencia, estadio clínico III (HR 1,72; 0,94-3,17), y subtipo triple negativo (HR 1,95; 0,89-4,30). El resto de los resultados se muestran en la Tabla 3b. Al probar si los residuales de Schoenfeld del modelo multivariado tuvieron distribución normal sobre el tiempo de seguimiento, se encontró que todas las variables cumplieron proporcionalidad, excepto subtipo inmunohistoquímico ($p=0,01$).

3.6 Análisis de sobrevida global

La tabla 4a muestra las probabilidades de SG al 1er y 5to año. Todo el grupo tuvo una probabilidad de SG al año de 89% (IC95%: 85-92%) y 51% (IC95%: 46-57%) a los cinco años. Se encontró asociación entre menor SG con compromiso ganglionar ($p<0,001$; Log Rank), estadio clínico IV ($p<0,001$; Log Rank), grado pobremente diferenciado ($p<0,001$; Log Rank), subtipo HER-2 o Triple negativo ($p<0,001$; Log Rank), no haber tenido cirugía ($p<0,001$; Log Rank), no haber recibido hormonoterapia ($p<0,001$; Log Rank), y no recibir quimioterapia ($p<0,001$; Log rank). Las curvas de Kaplan-Meier para estadio clínico y subtipo inmunohistoquímico se muestran en las figuras 3a y 3b.

El modelo ajustado final incluyó edad, antecedente familiar de cáncer de mama, tamaño tumoral clínico, estadio clínico, subtipo inmunohistoquímico, cirugía y quimioterapia. Las variables IMC, compromiso ganglionar, grado histológico y hormonoterapia perdieron significancia y fueron retiradas. Se encontró mayor riesgo de muerte asociado a menor edad a partir de los 35 años (HR 1,08; 1,01-1,14), tamaño tumoral por examen clínico (HR 1,14; 1,08-1,20), estadio clínico III (HR 2,05; 1,03-4,08), subtipo triple negativo (HR 1,81; 1,01-3,23), no haberse realizado cirugía respecto a mastectomía (HR 6,53; 3,71-11,5), y haber recibido solo quimioterapia adyuvante (HR 1,97; 1,09-3,56) o no quimioterapia (HR 2,16; 1,01-4,59) respecto a haber recibido neoadyuvancia. Se identificó tener antecedente de familiar con cáncer de mama como factor protector (HR 0,49; 0,26-0,92). El resto de los resultados se muestran en la Tabla 4b. Respecto a la evaluación de proporcionalidad usando residuales de Schoenfeld, todas las variables cumplieron proporcionalidad, excepto tamaño tumoral clínico ($p=0,03$) y subtipo inmunohistoquímico ($p=0,03$).

4 DISCUSION

En este estudio proveemos los primeros datos acerca de sobrevida en población femenina peruana menor de 36 años con cáncer de mama. Se encontró un 57% (IC95% 48-65%) de probabilidad de sobrevida libre de enfermedad a los cinco años en una cohorte con una mediana de seguimiento para recurrencia de tres años. Asimismo, se encontró una probabilidad de sobrevida global a los cinco años de 51% (IC95% 46-57%) en una cohorte con una mediana de seguimiento para muerte de toda causa de 3,7 años. Los factores asociados a menor sobrevida libre de enfermedad fueron tener menor edad a partir de los 35 años, mayor tamaño tumoral por examen clínico, y subtipo inmunohistoquímico luminal B. Los factores asociados a menor sobrevida global fueron tener menor edad a partir de los 35 años, mayor tamaño tumoral por examen clínico, estadios clínicos III y IV, subtipo inmunohistoquímico triple negativo, no haberse realizado cirugía, y haber recibido solo quimioterapia adyuvante o no haber recibido quimioterapia respecto a haber recibido neoadyuvancia. Se identificó tener antecedente de familiar con cáncer de mama como un factor protector para muerte.

4.1 Sobrevida libre de enfermedad y Sobrevida global

El cáncer de mama es una enfermedad altamente heterogénea, cuya sobrevida depende no solo de las características clínicas del paciente sino también de los servicios de salud. Han et al reportan que la edad es un factor de riesgo independiente para menor SLE en una cohorte de pacientes coreanas durante la década de los noventas, siendo 69,6% a los 5 años en pacientes <35 años en comparación con 81,3% en pacientes mayores ($p < 0.001$) (20). Esta sobrevida fue similar a la hallada en nuestro estudio; sin embargo, Bakkach et al en Marruecos (21), en la década actual, reportan una SLE en pacientes jóvenes de 88.9% a los 5 años, muchísimo mayor que nuestros hallazgos. Esta diferencia puede deberse a un mejor acceso a los servicios de salud, y con ello a un diagnóstico y tratamiento más temprano, incluso en países de medianos recursos. Aunque la mediana del tiempo de seguimiento en esta cohorte fue adecuada (tres años), se observó que un gran número de pacientes dejaban de ir a sus controles; si la mayoría de estas pacientes fueron aquellas que no tuvieron recurrencia, entonces nuestro estudio podría haber subestimado el tiempo de SLE. Es

interesante notar que la cifra hallada es muy similar a la única información publicada en nuestro país en una cohorte realizada entre los años 2000-2002 en mujeres ≤ 35 años, con una SLE de 57.8% a los 6 años (5); es decir la sobrevida en este grupo no ha cambiado en los últimos 15 años en nuestro país.

En cuanto a sobrevida global, según el mismo estudio de Bakkach et al, la SG a los cinco años fue 75.6% (21) mientras en nuestro estudio se encontró una sobrevida global de 51% a los cinco años. La SG en países desarrollados también ha sido mayor en mujeres < 35 años, Fredholm et al reportan en Suecia en el 2009 una SG de 74.7% en mujeres bajo tratamiento intensivo(8). Guo et al (22), luego de analizar los datos poblacionales del programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) de los EEUU entre 2008-2013, encuentran sobrevidas de alrededor del 90% a los 5 años. Como mencionamos respecto a SLE, es posible que nuestra población tenga factores clínico-patológicos más desfavorables al momento del diagnóstico, y esquema de tratamiento diferente teniendo como resultado un mayor número de muertes. Por ejemplo, es notorio que solo un pequeño porcentaje de los pacientes haya recibido tratamiento con trastuzumab a pesar de tener sobreexpresión de receptores HER-2. De hecho, el estudio peruano mencionado en el párrafo anterior (5) reporta un SG de 64.7% en mujeres ≤ 35 años; es decir la SG en población joven peruana habría disminuido con el tiempo.

4.2 Factores asociados a sobrevida libre de enfermedad

Encontramos que por cada disminución de un año de edad al momento del diagnóstico el riesgo de recurrencia de enfermedad aumenta 12% ($p < 0,007$). Fredholm et al muestran que las mujeres ≤ 35 años tienen dos veces más riesgo de recurrencia de enfermedad loco-regional luego de ser ajustado por otras variables comparado contra mujeres de 50-69 años (23). Lian et al encuentran que la sobrevida en mujeres < 40 años es menor que el grupo de 40-50 años para los diferentes subtipos inmunohistoquímicos (24). La cohorte peruana que inicio seguimiento entre el 2000-2002 (5) tuvo una SLE de 55,6% en mujeres ≤ 35 años con subtipos luminal A, más bajos que lo encontrados en mujeres > 35 años con el mismo subtipo, 85,8%. Estas diferencias entre edades se mantuvieron para todos los otros subtipos. No hemos encontrado estudios que analicen más profundamente el efecto de la edad dentro de esta población joven; pero nuestros resultados indican que a más joven la paciente, su

pronóstico empeora dramáticamente, mujeres de 18 años tendrían casi 7 veces más riesgo de recurrencia comparadas con mujeres de 35 años. Esto podría deberse a la mayor actividad hormonal en mujeres más jóvenes y resistencia a bloqueadores hormonales (25,26).

Nuestro estudio encontró que por cada centímetro adicional del tumor en la evaluación inicial hay 11% más riesgo de recurrencia luego de ser ajustado por estadio clínico y tratamiento. Esto podría reflejar que las mujeres jóvenes son diagnosticadas con tumores palpables más grandes; por ejemplo Gajdos et al encuentra que la mediana de tamaño para las mujeres <36 años es de 2,0 cm versus 1,5 cm de mujeres >35 años ($p<0,001$) (27). Más importante es que, al igual que nosotros, otros estudios han reportado asociación entre mayor tamaño del tumor, específicamente de la lesión más grande, con menor SLE (28). Consideramos que la presencia de lesiones más grandes afecta la recurrencia porque podría ser un marcador de cuan tarde está acudiendo la paciente a los servicios de salud, además de reflejar la carga tumoral que debe ser removida del organismo. Es posible que a mayor tamaño tumoral queden más rezagos de enfermedad que luego den paso a recurrencia.

Se encontró que todos los subtipos diferentes al Luminal A tuvieron mayor recurrencia, aunque solo Luminal B resultó con asociación significativa, probablemente debido al tamaño muestral. Algunos estudios no han encontrado diferencias de SLE entre los subtipos luminales en población joven (29), mientras que otros estudios han encontrado una fuerte correlación con subtipo (16). Park et al también encontraron una menor SLE en Luminal B (66.3%) comparado con Luminal A (78.8%), aunque esto no llegó a ser significativo (30). El estudio peruano presentado en ASCO 2010, encontró que en mujeres <35 años, la sobrevida fue similar entre Luminal A y B (55,6% versus 56,0%), mucho más baja en Triple negativo (37,0%), pero sorprendentemente más alta en los pacientes con subtipo HER-2 (70.5%) (5). En cambio, cuando incluyeron pacientes mayores, HER-2 se presentó como factor de riesgo. Pareciera pues que existe cierta interacción entre subtipo molecular y edad, como se ha discutido previamente; y no solo se trata de una mayor cantidad de pacientes con subtipos triple negativo en la población joven, como postulan algunos autores (30).

4.3 Factores asociados a sobrevida global

Edad permaneció como un factor de riesgo independiente asociado para mortalidad después del análisis multivariado, con un incremento de 8% por cada año menos a partir de los 35

años. En diferentes trabajos se hace evidencia el peor pronóstico cuanto más joven se hace el diagnóstico. En un análisis del registro SEER, Chen et al evalúan el efecto de la edad y concluye que las mujeres menores de 40 años tienen una menor sobrevida global que mujeres de 40 a 60 años (31). Asimismo, Thomas et al, en otro análisis de SEER, encontraron que las mujeres de 20-29 años presentan la menor sobrevida a los 5 y 10 años (85% y 74%, respectivamente) comparados con mujeres de 30-49 años (32). Fredholm et al también hallaron que la sobrevida a los 10 años (69%) fue peor para mujeres <35 años comparada con mujeres mayores de 35- 70 años (23). Sin embargo, el rol de la edad, continúa siendo un tema controversial debido a algunos trabajos publicados que difieren de estos hallazgos (33,34). Como se mencionó previamente, puede ser que exista una interacción importante con los subtipos moleculares, y resistencia a hormonas las que generen estos resultados adversos, quizá sumados al retraso en el diagnóstico debido a la baja sospecha a esta edad.

Encontramos que hay 14% más riesgo de muerte por cada centímetro adicional del tamaño tumoral al examen clínico. Esto corresponde a otros estudios (35). Por ejemplo, Narod et al encontraron una sobrevida específica por cáncer de mama a los 10 años de 86% para mujeres con un tamaño tumoral de 1 cm o menos, 70% para tumores de 1-2 cm y 60% para tumores entre 2-5cm ($p>0,001$). Al realiza un análisis de supervivencia para tamaño tumoral medido por mamografía otro estudio encontró un HR de 1,65 (95% IC 1,53-1,78%) por cada centímetro adicional en tamaño tumoral (36). Al igual que con SLE, consideramos que un mayor tamaño tumoral al momento del diagnóstico afecta la sobrevida global al ser tanto marcador de enfermedad más avanzada, como de carga tumoral. De hecho parece ser que a en épocas más recientes, se detectan tumores más pequeños, lo que ha incidido positivamente en la sobrevida, según muestra Park et al en su análisis del registro SEER (37).

En nuestro trabajo se encontró dos veces más riesgo de muerte para estadios clínicos III y IV comparado con los estadios clínicos más tempranos, aunque no fue estadísticamente significativo para EC IV debido al tamaño muestral. Este hallazgo no es sorpresivo y está ampliamente documentado en la literatura, tanto en países desarrollados (22,32), como en países de medianos recursos como la India (29) o México (38). Es importante recalcar, que estos estadios con alta mortalidad suelen ser más frecuentes al momento de presentación en la población joven. Un estudio en EEUU muestra que las mujeres <36 años tienen mayor probabilidad de tener EC II o III al momento del diagnóstico comparado con mujeres mayores (60% contra 43%; $p<0,001$) (6). De igual manera, en Brasil se reportó una

asociación entre ser joven (<40 años) y presentarse en mayor proporción con EC II y III (39). En Perú esta tendencia podría estar acentuada, debido a la dificultad en acceso a los servicios de salud, y la baja sobrevida que encontramos en estadios avanzados (solo 19% a los 5 años en EC IV).

El subtipo triple negativo se asoció a un 81% de aumento en el riesgo de muerte, mientras que no hubo diferencias entre los otros subtipos. Esto difiere con nuestro hallazgo previo en SLE. Parece ser que mientras el subtipo triple negativo disminuye tanto la SLE y la SG, tener subtipos Luminal B y HER-2 (ambos asociados a sobreexpresión de receptor HER-2) solo disminuyen la SLE, pero no afectan la SG. Aunque hay múltiples estudios que muestran asociación entre subtipo triple negativo con menor SG (29,40,41), algunas publicaciones tienen resultados discordantes; por ejemplo Park et al (30) no encuentran diferencias de SG entre los diferentes subtipos, de hecho reportan una tasa de SG en subtipo triple negativo (91.4%) similar a la que encuentran en Luminal A (92,6%). Incluso Johansson et al encuentran que en jóvenes tener subtipo Luminal A esta asociado a mayor mortalidad (42). Aunque nuestro estudio encontró la relación típica reportada en población general de mayor mortalidad en estadios triple negativo, parece que, en algunas poblaciones jóvenes, esta relación cambia, e incluso podría invertirse. Por ejemplo el estudio de Partridge et al (43) encuentra que la SG es menor en población joven comparada con la población mayor solo en estadios luminales, pero desaparece para estadios triple negativo o HER-2. Específicamente en Perú, existe un estudio (44) que evalúa las diferencias de SG por subtipos según diferencias étnicas, encontrando una menor SG en personas de la selva que en las de la sierra, que a su vez es explicado por una mayor prevalencia de TN en las regiones selváticas (34%) que en la sierra (15%).

En cuanto a tratamiento, la mastectomía fue el tratamiento quirúrgico en la mayoría de las pacientes jóvenes, lo cual difiere de los reportes de países más desarrollados en los que el tipo de cirugía predominante es la conservadora (45). Cuando se evaluó en forma ajustada, no se encontró diferencias estadísticas entre mastectomía o cirugía conservadora de tejido mamario (aunque esta última tuvo menor riesgo de muerte). En cambio, sí hubo una fuerte asociación con no haberse realizado la cirugía (incluso después de ser ajustada por estadio clínico). Nuestro estudio corrobora que las cirugías menos agresivas no conllevan mayor riesgo de muerte; contrario a lo que se pensaba antes, sobre adoptar una conducta quirúrgica más agresiva para mejorar la sobrevida en mujeres jóvenes. Existen varios estudios (46) en

incluso un meta-análisis por Vila et al (10,45) quienes concluyen que no existe diferencia en SG o SLE metastásica en mujeres menores de 40 años con estadios clínicos tempranos tratadas con mastectomía versus cirugía conservadora asociada a radioterapia total de la mama.

Las personas que recibieron quimioterapia neoadyuvante (con o sin adyuvancia) presentaron las tasas de SG más bajas en el análisis bivariado; sin embargo, esta relación se revirtió en el análisis ajustado. Esto reflejaría que las personas con enfermedad más avanzada o subtipos más agresivos (y por ende mayor riesgo de muerte) tienden a recibir neoadyuvancia, pero cuando se ajusta por edad, tamaño del tumor, estadio clínico, y subtipo inmunohistoquímico, en realidad recibir quimioterapia antes de la cirugía aumenta la SG. Aunque no se ha definido el esquema óptimo de quimioterapia neoadyuvante en mujeres jóvenes, el tratamiento estándar es la combinación de una antraciclina, un taxano y un agente alquilante (47). En nuestra institución, los pacientes sin sobreexpresión HER-2 recibieron un esquema de antraciclina más taxanos en neoadyuvancia. Si luego de la cirugía no se logró la respuesta patológica completa, recibieron bloqueo hormonal doble (terapia endocrina con bloqueo ovárico bilateral) sin quimioterapia en caso tener receptores hormonales, o capecitabina en el grupo triple negativo. En pacientes con sobre-expresión HER-2 se usó como neoadyuvancia antraciclina, taxanos y anti-HER2 (trastuzumab) en caso de estar disponible; mientras que post-cirugía se continuó agentes anti-HER2 cuando estaban disponibles, más tratamiento hormonal si tenían receptores hormonales, o platino con taxanos en caso contrario.

Otros trabajos han llegado a la conclusión que la quimioterapia adyuvante no aumenta la sobrevida global en mujeres con receptores hormonales positivos que reciban tratamiento hormonal óptimo (48). El beneficio de la quimioterapia neoadyuvante es que permite lograr una respuesta patológica completa en un mayor número de mujeres, sobre todo en aquellas con receptores hormonales positivos y HER-2 negativo (49). En el ensayo clínico CREATE X se demostró que la adición de capecitabina en mujeres que no lograron una respuesta patológica completa en la neoadyuvancia permite prolongar la SLE y SG en el caso de mujeres con subtipo molecular triple negativo (50). En pacientes con sobre expresión HER-2 se debería optar por usar agentes anti-HER2, incluso combinados, al existir evidencia sólida de una mejor respuesta patológica con este régimen (51). Desafortunadamente pocas pacientes en nuestra cohorte pudieron acceder a estos medicamentos de alto costo.

Finalmente, se encontró que las mujeres con familiares en 1er y 2do grado con cáncer de mama tienen un 51% por ciento menos riesgo de muerte a los 5 años. Aunque se podría pensar que los cánceres familiares son más agresivos, o asociados a factores de mal pronóstico, existe literatura que asocia una mejor SG a tener antecedentes familiares. Mohammed et al encontró que la supervivencia a los 5 y 10 años es mejor para aquellos con historia familiar positiva de cáncer de mama comparado con quienes no (92% y 87% vs 70% y 54%, respectivamente) y encontró un menor tamaño tumoral durante la evaluación inicial en el grupo con historia familiar (52). Esto puede ser explicado por un incremento de la vigilancia y autoexamen de mama, al uso de ecografía y mamografía como tamizaje, y en general una mayor preocupación sobre el autocuidado respecto a cáncer de mama, lo cual incidiría en diagnósticos más tempranos, y, por lo tanto, mejor SG.

4.4 Limitaciones

Podría existir sesgo de selección en que los pacientes que acuden al INEN suelen presentarse con estadios de cáncer más avanzados (53), por lo cual las tasas de supervivencia que estamos reportando serían menores a las de la población en general; sin embargo, esto no debería afectar las medidas comparativas de asociación como HR. Como ya mencionamos, este estudio se realizó en un solo centro perteneciente al Ministerio de Salud, por lo que no se tomó en cuenta los otros componentes del sistema de salud peruano; sin embargo, el INEN atendió casi 1 300 nuevos casos de cáncer de mama durante el 2017 (54) casi la quinta parte del total de casos a nivel nacional estimados por Globocan (3), lo que haría nuestro estudio representativo de la población peruana con cáncer de mama. Debido a que solo nos enfocamos en pacientes ≤ 35 años, no se pudo hacer comparaciones directas con otros grupos etarios, y evaluar si los factores encontrados varían de acuerdo a edad o si son similares. En cuanto a la clasificación inmunohistoquímica, se empleó la clasificación original de Perou (xx) en lugar de la última actualización del 2018 de la AJCC; esto debido a que los pacientes fueron diagnosticados entre los años 2010-2014, cuando la presencia de Ki67 no se evaluaba en forma rutinaria. Otros factores que podrían haber afectado la supervivencia de los pacientes como desabastecimiento de fármacos quimioterápicos, escasez de cupos para radioterapia, o procedimientos quirúrgicos limitados, no fueron tomados en cuenta. Finalmente, las personas no aseguradas constituyen el 22% de la población (55), las cuales deben comprar sus medicamentos y pagar los procedimientos de su bolsillo; y por lo tanto acuden a los

servicios médicos, realizan exámenes auxiliares y adquieren medicamentos de acuerdo a sus disponibilidad monetaria. Estas barreras económicas afectan directamente el tratamiento recibido, afectando los resultados clínicos de cualquier tratamiento (56).

5 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La sobrevida libre de enfermedad en mujeres peruanas menores de 36 años con cáncer de mama fue 57% (IC95% 48-65%) a los cinco años.
- La sobrevida global en mujeres peruanas menores de 36 años con cáncer de mama fue 51% (IC95% 46-57%) a los cinco años.
- Tener menor edad, mayor tamaño tumoral clínico, ser diagnosticada en estadio clínico III, y tener subtipo inmunohistoquímico Luminal B están asociados a mayor riesgo de recurrencia y menor sobrevida libre de enfermedad.
- Tener menor edad, mayor tamaño tumoral clínico, ser diagnosticada en estadio clínico III y IV, tener subtipo inmunohistoquímico Triple Negativo, y no haberse realizado cirugía, están asociados a mayor riesgo de muerte por toda causa y menor sobrevida global.
- Tener familiares con cáncer de mama, y haber recibido quimioterapia neoadyuvante están asociados a menor riesgo de muerte por toda causa y mayor sobrevida global.
- A pesar que las personas jóvenes son percibidas como una población sana, las tasas bajísimas de sobrevida a los cinco años deberían justificar mayores recursos y atención a este grupo, especialmente para el descarte de cáncer y su identificación temprana; incluyendo la promoción del autoexamen mensual de mama en pacientes jóvenes.
- Los factores de riesgo no modificables encontrados podrían ser usados para identificar a aquellos pacientes que tienen más probabilidad de recurrencia o de muerte, y establecer un seguimiento más intensivo de los mismos.
- En esta cohorte de pacientes jóvenes, tener cirugía (sin importar el tipo) y recibir neoadyuvancia (respecto a otras opciones de quimioterapia) reducen las probabilidades de muerte; por lo tanto, su eficacia debería ser estudiada de manera más específica y detallada, incluso mediante ensayos clínicos. De confirmarse estos hallazgos, estas opciones deberían ser incorporadas a las guías clínicas correspondientes.

6 REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Registro de Cáncer en Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012, Vol. 5 Lima 2016.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet] 2018 [citado: 24 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 20 10 2019.
4. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist*. 2013;18(12):1298-306.
5. Vallejos Sologuren C, Gomez HL, Abugattas JE, Marcelo MJ, Doimi FF, Neciosup SP, et al. Clinicopathologic, molecular subtype, and survival prognostic features in premenopausal breast cancer patients by age at diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de mayo de 2010;28(15_suppl):653-653.
6. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*. junio de 2013;5 Suppl 1:S2-8.
7. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):212.
8. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS ONE*. 11 de noviembre de 2009;4(11):e7695.
9. Hironaka-Mitsunashi A, Tsuda H, Yoshida M, Shimizu C, Asaga S, Hojo T, et al. Invasive breast cancers in adolescent and young adult women show more aggressive immunohistochemical and clinical features than those in women aged 40-44 years. *Breast Cancer*. mayo de 2019;26(3):386-96.
10. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D, et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast*. abril de 2016;26:87-99.
11. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis*. 2006 de 2005;23:103-13.
12. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. febrero de 2018;19(2):169-80.

13. Chang S, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J Clin Oncol*. diciembre de 1998;16(12):3731-5.
14. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, Kau S-W, Islam R, Hortobagyi GN, et al. Prognostic Value of Body Mass Index in Locally Advanced Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 15 de marzo de 2008;14(6):1718-25.
15. Sheridan W, Scott T, Caroline S, Yvonne Z, Vanessa B, David V, et al. Breast cancer in young women: have the prognostic implications of breast cancer subtypes changed over time? *Breast Cancer Res Treat*. octubre de 2014;147(3):617-29.
16. Lin H, Zhang F, Wang L, Zeng D. Use of clinical nomograms for predicting survival outcomes in young women with breast cancer. *Oncol Lett*. febrero de 2019;17(2):1505-16.
17. Piñeros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina LE, Miranda JJ, et al. Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):e573-86.
18. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 1 de agosto de 2010;10(4):294-300.
19. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 de agosto de 2000;406(6797):747-52.
20. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim S-W, Youn Y-K, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*. 17 de noviembre de 2004;4:82.
21. Bakkach J, Mansouri M, Derkaoui T, Loudiyi A, Fihri M, Hassani S, et al. Clinicopathologic and prognostic features of breast cancer in young women: a series from North of Morocco. *BMC Womens Health*. 9 de noviembre de 2017;17(1):106.
22. Guo R, Si J, Xue J, Su Y, Mo M, Yang B, et al. Changing patterns and survival improvements of young breast cancer in China and SEER database, 1999-2017. *Chin J Cancer Res*. agosto de 2019;31(4):653-62.
23. Fredholm H, Magnusson K, Lindström LS, Garmo H, Fält SE, Lindman H, et al. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(1):131-43.
24. Lian W, Fu F, Lin Y, Lu M, Chen B, Yang P, et al. The Impact of Young Age for Prognosis by Subtype in Women with Early Breast Cancer. *Sci Rep*. 14 de 2017;7(1):11625.
25. Yoon TI, Hwang U-K, Kim ET, Lee S, Sohn G, Ko BS, et al. Survival improvement in hormone-responsive young breast cancer patients with endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat*. septiembre de 2017;165(2):311-20.

26. Ahn SH, Son BH, Kim SW, Kim SI, Jeong J, Ko S-S, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea--a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol*. 10 de junio de 2007;25(17):2360-8.
27. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg*. mayo de 2000;190(5):523-9.
28. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, Rodins K, Zhang Y, Davis AJ, et al. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast*. junio de 2011;20(3):259-63.
29. Hariharan N, Rao TS, Naidu CK, Raju KVVN, Rajappa S, Ayyagari S, et al. The Impact of Stage and Molecular Subtypes on Survival Outcomes in Young Women with Breast Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol*. octubre de 2019;8(5):628-34.
30. Park YH, Lee SJ, Jung HA, Kim SM, Kim MJ, Kil WH, et al. Prevalence and clinical outcomes of young breast cancer (YBC) patients according to intrinsic breast cancer subtypes: Single institutional experience in Korea. *Breast*. junio de 2015;24(3):213-7.
31. Chen H-L, Zhou M-Q, Tian W, Meng K-X, He H-F. Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0165409.
32. Thomas A, Rhoads A, Pinkerton E, Schroeder MC, Conway KM, Hundley WG, et al. Incidence and Survival Among Young Women With Stage I-III Breast Cancer: SEER 2000-2015. *JNCI Cancer Spectr*. septiembre de 2019;3(3):pkz040.
33. Ibrahim A, Salem MA, Hassan R. Outcome of young age at diagnosis of breast cancer in South Egypt. *Gulf J Oncolog*. enero de 2014;1(15):76-83.
34. Cluze C, Colonna M, Remontet L, Poncet F, Sellier E, Seigneurin A, et al. Analysis of the effect of age on the prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. septiembre de 2009;117(1):121-9.
35. Zheng Y-Z, Wang L, Hu X, Shao Z-M. Effect of tumor size on breast cancer-specific survival stratified by joint hormone receptor status in a SEER population-based study. *Oncotarget*. 8 de septiembre de 2015;6(26):22985-95.
36. Narod SA. Age of diagnosis, tumor size, and survival after breast cancer: implications for mammographic screening. *Breast Cancer Research and Treatment*. julio de 2011;128(1):259-66.
37. Park J-H, Anderson WF, Gail MH. Improvements in US Breast Cancer Survival and Proportion Explained by Tumor Size and Estrogen-Receptor Status. *J Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2015;33(26):2870-6.
38. de Lemos LLP, Carvalho de Souza M, Pena Moreira D, Ribeiro Fernandes Almeida PH, Godman B, Verguet S, et al. Stage at diagnosis and stage-specific survival of breast cancer in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(10):e0224012.

39. De Lima Vazquez F, Silva TB, Da Costa Vieira RA, Da Costa AM, Scapulatempo C, Fregnani JHTG, et al. Retrospective analysis of breast cancer prognosis among young and older women in a Brazilian cohort of 738 patients, 1985-2002. *Oncol Lett.* diciembre de 2016;12(6):4911-24.
40. O'Brien KM, Mooney T, Fitzpatrick P, Sharp L. Screening status, tumour subtype, and breast cancer survival: a national population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat.* noviembre de 2018;172(1):133-42.
41. Munoz DF, Plevritis SK. Estimating Breast Cancer Survival by Molecular Subtype in the Absence of Screening and Adjuvant Treatment. *Med Decis Making.* 2018;38(1_suppl):32S-43S.
42. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer.* 15 de 2019;144(6):1251-61.
43. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol.* 20 de 2016;34(27):3308-14.
44. Tamayo LI, Vidaurre T, Navarro Vásquez J, Casavilca S, Aramburu Palomino JI, Calderon M, et al. Breast cancer subtype and survival among Indigenous American women in Peru. Ahmad A, editor. *PLOS ONE.* 5 de septiembre de 2018;13(9):e0201287.
45. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast.* junio de 2015;24(3):175-81.
46. Ye JC, Yan W, Christos PJ, Nori D, Ravi A. Equivalent Survival With Mastectomy or Breast-conserving Surgery Plus Radiation in Young Women Aged < 40 Years With Early-Stage Breast Cancer: A National Registry-based Stage-by-Stage Comparison. *Clin Breast Cancer.* octubre de 2015;15(5):390-7.
47. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *The Breast.* octubre de 2017;35:203-17.
48. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 01 de 2017;28(1):16-33.
49. Loibl S, Jackisch C, Lederer B, Untch M, Paepke S, Kümmel S, et al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* julio de 2015;152(2):377-87.
50. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 01 de 2017;376(22):2147-59.

51. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* junio de 2016;17(6):791-800.
52. Mohammed S, Smith P, Hodgson S, Fentiman I, Miles D, Barnes D, et al. Family history and survival in premenopausal breast cancer. *British Journal of Cancer.* junio de 1998;77(12):2252-6.
53. Salazar MR, Regalado-Rafael R, Navarro JM, Montanez DM, Abugattas JE, Vidaurre T. [The role of the National Institute of Neoplastic Diseases in the control of cancer in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* marzo de 2013;30(1):105-12.
54. » Datos epidemiológicos Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
55. Alcalde-Rabanal Jacqueline Elizabeth, Lazo-González Oswaldo, Nigenda Gustavo. Sistema de salud de Perú. *Salud pública Méx.* 2011 Ene ; 53(Suppl 2): s243-s254.
56. Kennedy J, Wood EG. Medication Costs and Adherence of Treatment Before and After the Affordable Care Act: 1999-2015. *Am J Public Health.* 2016;106(10):1804-7.

TABLA 1a. Características clínicas de las mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014.

Característica	n (%col)
Edad (n=346)	
Mediana	32 30-34*
Menarquia (n=272)	
Mediana	13 12-14*
Edad a la primera Gestación (n=178)	
Mediana	21 18-25*
Número de hijos (n=265)	
Mediana	1 0-2*
Antecedente Cáncer de Mama (n=283)	
En familiar 1er-2do Grado	61 (21,55)
Anticonceptivos Hormonales (n=157)	
Si usó	74 (47,13)
Presencia de mutación BRCA (n=99)	
Positivo	27 (27,27)
IMC (n=254)	
Mediana	25,4 23,3-28,2*
Mama comprometida (n=344)	
Derecha	178 (51,74)
Izquierda	154 (44,77)
Bilateral	12 (3,49)
Tamaño tumoral clínico en cm (n=333)	
Mediana	5,8 3-9*
Compromiso Ganglionar (n=313)	
Presente	233 (74,44)
Estadío Clínico (n=346)	
0, I, II	139 (40,17)
III	155 (44,80)
IV	52 (15,03)

* Mediana y Rango Intercuartílico.

TABLA 1b. Características patológicas y de tratamiento de las mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014.

Característica	n	(%col)
Tipo histológico (n=326)		
Carcinoma ductal invasivo (CDI)	307	(94,17)
No CDI	19	(5,83)
Grado histológico (n=314)		
Bien diferenciado	11	(3,50)
Moderadamente diferenciado	118	(37,58)
Pobrementemente diferenciado	185	(58,92)
Subtipo Inmunohistoquímico (n=311)		
Luminal A	89	(28,62)
Luminal B	89	(28,62)
HER-2	47	(15,11)
Triple negativo	86	(27,65)
Intervención Quirúrgica (n=295)		
Mastectomía	157	(53,22)
Conservadora	63	(21,36)
No cirugía registrada	75	(25,42)
Bordes de resección Quirúrgica (n=206)		
Comprometidos	14	(6,80)
Tamaño tumoral resecado en cm (n=200)		
Mediana	4	2,5-5,8*
Hormonoterapia (n=238)		
Si recibió	122	(51,26)
Quimioterapia (n=308)		
Solo Neoadyuvancia	139	(45,13)
Neoadyuvancia y Adyuvancia	32	(10,39)
Solo Adyuvancia	105	(34,09)
No quimioterapia	32	(10,39)
Trastuzumab (n=86)		
Si recibió	18	(20,93)
Radioterapia (n=239)		
Si recibió	202	(84,52)
Desenlace Oncológico Inicial** (n=255)		
No recurrencia	148	(58,04)
Recurrencia	63	(24,71)
Progresión Inmediata	44	(17,25)
Desenlace al Final del Estudio (n=346)		
Fallecieron	162	(46,82)

* Mediana y Rango Intercuartílico

** No incluye pacientes con Estadío Clínico IV al ingreso

TABLA 2a. Características clínico-patológicas según recurrencia a los 5 años de seguimiento en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o con progresión inmediata).

Características	Recurrencia n=63 (29,86%) n (%fila)	No recurrencia n=148 (70,14%) n (%fila)	Valor p (Test chi2)
Edad (n=211)			
Mediana	32 (29-33) *	33 (31-34,5) *	0,001**
Antecedente Cáncer de Mama (n=179)			
Sin familiar	45 (33,1)	91 (66,9)	0,070
En familiar 1er-2do Grado	8 (18,6)	35 (81,4)	
Presencia de mutación BRCA (n=68)			
Presente	9 (37,5)	15 (62,5)	0,280
Ausente	11 (25,0)	33 (75,0)	
IMC (n=170)			
Mediana	25,9 (23,7-28,2) *	25,3 (23,5-29,0) *	0,600**
Mama comprometida (n=209)			
Derecha	37 (31,9)	79 (68,1)	0,809
Izquierda	25 (27,8)	65 (72,2)	
Bilateral	1 (33,3)	2 (66,7)	
Tamaño tumoral clínico en cm (n=205)			
Mediana	6 (3-10) *	4 (3-6,5) *	0,003**
Compromiso ganglionar (n=190)			
Presente	44 (34,4)	84 (65,6)	0,098
Ausente	14 (22,6)	48 (77,4)	
Estadio clínico (n=211)			
0, I, II	20 (18,5)	88 (81,5)	<0,001
III	43 (41,8)	60 (58,2)	
Tipo histológico (n=204)			
Carcinoma ductal invasivo (CDI)	59 (30,9)	132 (69,1)	0,237
No CDI	2 (15,4)	11 (84,6)	
Grado histológico (n=199)			
Bien diferenciado	0 (0)	6 (100)	0,046
Moderadamente diferenciado	19 (23,8)	61 (76,0)	
Pobremente diferenciado	41 (36,3)	72 (63,7)	
Subtipo Inmunohistoquímico (n=206)			
Luminal A	10 (15,6)	54 (84,4)	0,026
Luminal B	23 (37,1)	39 (62,9)	
HER-2	9 (34,6)	17 (65,4)	
Triple negativo	20 (37,0)	34 (63,0)	
Intervención Quirúrgica (n=192)			
Mastectomía	39 (31,7)	84 (68,3)	0,325
Conservadora	12 (21,1)	45 (78,9)	
No se realizó	3 (25,0)	9 (75,0)	

Bordes de resección quirúrgica (n=167)			
Comprometidos	2 (22,2)	7 (77,8)	0,685
Libres	45 (28,5)	113 (71,5)	
Tamaño tumoral resecado en cm (n=160)			
Mediana	4,3 (2,6-6,7)*	3,4 (2,3-5)*	0,043**
Hormonoterapia (n=160)			
Si recibió	25 (25,5)	73 (74,5)	0,255
No recibió	21 (33,9)	41 (66,1)	
Quimioterapia (n=207)			
Solo Neoadyuvancia	33 (38,8)	52 (61,2)	0,002
Neoadyuvancia y Adyuvancia	12 (50,0)	12 (50,0)	
Solo Adyuvancia	17 (20,2)	67 (79,8)	
No quimioterapia	1 (7,1)	13 (92,9)	
Trastuzumab (n=72)			
Si recibió	7 (46,7)	8 (53,3)	0,169
No recibió	16 (28,1)	41 (71,9)	
Radioterapia (n=172)			
Si recibió	54 (35,1)	100 (64,9)	0,117
No recibió	3 (16,7)	15 (83,3)	

* Mediana y Rango Intercuartílico

** U de Mann-Whitney

TABLA 2b. Características clínico-patológicas según fallecimiento a los 5 años de seguimiento en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes).

Características	Fallecido n=162 (46,82%) n (%fila)	No fallecido n=184 (53,18%) n (%fila)	Valor p (Test chi2)
Edad (n=346)			
Mediana	32 (29-34) *	33 (30-34) *	0,004**
Antecedente Cáncer de Mama (n=283)			
Sin familiar	112 (50,5)	110 (49,5)	0,004
En familiar 1er-2do Grado	18 (29,5)	43 (70,5)	
Presencia de mutación BRCA (n=99)			
Presente	7 (25,9)	20 (74,1)	0,072
Ausente	33 (45,8)	39 (54,2)	
IMC (n=254)			
Mediana	24,9 (22,6-27,9) *	26,0 (23,5-28,8) *	0,023**
Mama comprometida (n=344)			
Derecha	76 (42,7)	102 (57,3)	0,059
Izquierda	77 (50,0)	77 (50,0)	
Bilateral	9 (75,0)	3 (25,0)	
Tamaño tumoral clínico en cm (n=333)			
Mediana	8 (4,5-12) *	4 (3-7) *	<0,001**
Compromiso ganglionar (n=313)			
Presente	127 (54,5)	106 (45,5)	<0,001
Ausente	20 (25,0)	60 (75,0)	
Estadío clínico (n=346)			
0, I, II	31 (22,3)	108 (77,7)	<0,001
III	89 (57,4)	66 (42,6)	
IV	42 (80,8)	10 (19,2)	
Tipo histológico (n=326)			
Carcinoma ductal invasivo (CDI)	145 (47,2)	162 (52,8)	0,184
No CDI	6 (31,6)	13 (68,4)	
Grado histológico (n=314)			
Bien diferenciado	3 (27,3)	8 (72,7)	<0,001
Moderadamente diferenciado	38 (32,2)	80 (67,8)	
Pobremente diferenciado	101 (54,6)	84 (45,4)	
Subtipo Inmunohistoquímico (n=311)			
Luminal A	30 (33,7)	59 (66,3)	0,004
Luminal B	36 (40,5)	53 (59,5)	
HER-2	28 (59,6)	19 (40,4)	
Triple negativo	48 (55,8)	38 (44,2)	
Intervención Quirúrgica (n=295)			
Mastectomía	53 (33,8)	104 (66,2)	<0,001
Conservadora	12 (19,1)	51 (80,9)	
No se realizó	65 (86,7)	10 (13,3)	

Bordes de resección quirúrgica (n=206)			
Comprometidos	6 (42,9)	8 (57,1)	0,261
Libres	55 (28,7)	137 (71,3)	
Tamaño tumoral resecado en cm (n=200)			
Mediana	5 (3,5-7) *	3,5 (2,3-5) *	<0,001**
Hormonoterapia (n=238)			
Si recibió	30 (24,6)	92 (75,4)	<0,001
No recibió	69 (59,5)	47 (40,5)	
Quimioterapia (n=308)			
Solo Neoadyuvancia	78 (56,1)	61 (43,9)	0,001
Neoadyuvancia y Adyuvancia	14 (43,8)	18 (56,2)	
Solo Adyuvancia	31 (29,5)	74 (70,5)	
No quimioterapia	15 (46,9)	17 (53,1)	
Trastuzumab (n=86)			
Si recibió	4 (22,2)	14 (77,8)	0,246
No recibió	25 (36,8)	43 (63,2)	
Radioterapia (n=239)			
Si recibió	77 (38,1)	125 (61,9)	0,370
No recibió	17 (46,0)	20 (54,0)	

* Mediana y Rango Intercuartílico

** U de Mann-Whitney

TABLA 3a. Análisis de sobrevida libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o progresión inmediata).

Características	Probabilidad de Sobrevida 1 año (IC95%)	Probabilidad de Sobrevida 5 años (IC95%)	Log Rank Test
Toda la Muestra (n=211)	0,97 (0,93-0,99)	0,57 (0,48-0,65)	NA
Estadio clínico (n=211)			
0, I, II	1,00	0,71 (0,58-0,81)	<0,001
III	0,94 (0,87-0,98)	0,42 (0,30-0,54)	
Grado histológico (n=199)			
Bien/Moderadamente diferenciado	0,99 (0,91-1,00)	0,66 (0,51-0,77)	0,026
Pobrementemente diferenciado	0,96 (0,90-0,98)	0,53 (0,41-0,63)	
Subtipo Inmunohistoquímico (n=206)			
Luminal A	0,98 (0,88-1,00)	0,74 (0,57-0,86)	0,015
Luminal B	0,98 (0,88-1,00)	0,51 (0,35-0,65)	
HER-2	0,95 (0,69-0,99)	0,48 (0,20-0,71)	
Triple negativo	0,96 (0,84-0,99)	0,51 (0,34-0,66)	
Quimioterapia (n=193)			
Neoadyuvancia*	0,96 (0,90-0,98)	0,48 (0,36-0,58)	0,007
Solo Adyuvancia	0,99 (0,91-1,00)	0,70 (0,55-0,80)	
No quimioterapia	1,00	0,75 (0,13-0,96)	

IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. NA: No aplicable.

* Quimioterapia Neoadyuvante con o sin Adyuvancia

TABLA 3b. Modelos de Regresión crudos y ajustado para factores asociados a recurrencia de enfermedad en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o progresión inmediata).

Características	Crudos*			Ajustado** (n=201)		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Edad (n=211)						
Por cada año menos a partir de 35	1,15	1,07-1,23	<0,001	1,12	1,03-1,22	0,007
Tamaño tumoral clínico en cm (n=205)						
Por cada cm adicional	1,15	1,09-1,22	<0,001	1,11	1,04-1,18	0,002
Estadio clínico (n=211)						
0, I, II	1,00	Ref	Ref	1,00	Ref	Ref
III	2,90	1,70-4,94	<0,001	1,72	0,94-3,17	0,081
Grado histológico (n=199)						
Bien/Moderadamente diferenciado	1,00	Ref	Ref	No Incluido		
Pobrememente diferenciado	1,84	1,07-3,18	0,028			
Subtipo Inmunohistoquímico (n=206)						
Luminal A	1,00	Ref	Ref	1,00	Ref	Ref
Luminal B	2,74	1,30-5,77	0,008	2,22	1,04-4,76	0,040
HER-2	2,83	1,15-6,99	0,024	1,61	0,62-4,14	0,327
Triple negativo	3,09	1,44-6,61	0,004	1,95	0,89-4,30	0,097
Quimioterapia (n=193)						
Neoadyuvancia***	1,00	Ref	Ref	No Incluido		
Solo Adyuvancia	0,42	0,24-0,74	0,003			
No quimioterapia	0,44	0,06-3,19	0,415			

HR: Hazard Ratio. IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. Ref: Categoría de Referencia.

* Regresión de Cox cruda

** Regresión de Cox ajustada por edad, tamaño del tumor, estadio clínico, y subtipo inmunohistoquímico

*** Quimioterapia Neoadyuvante con o sin Adyuvancia

TABLA 4a. Análisis de sobrevida global en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes).

Características	Probabilidad de Sobrevida 1 año IC (95%)	Probabilidad de Sobrevida 5 años IC (95%)	Log Rank Test
Toda la Muestra (n=346)	0,89 (0,85-0,92)	0,51 (0,46-0,57)	NA
Antecedente Cáncer de Mama (n=283)			
Sin familiar	0,87 (0,82-0,91)	0,48 (0,41-0,55)	0,006
En familiar 1ro-2do Grado	0,95 (0,86-0,98)	0,70 (0,56-0,80)	
Compromiso ganglionar (n=313)			
Presente	0,85 (0,80-0,89)	0,44 (0,37-0,51)	<0,001
Ausente	0,98 (0,90-0,99)	0,73 (0,61-0,82)	
Estadío clínico (n=346)			
0, I, II	0,98 (0,93-0,99)	0,76 (0,68-0,83)	<0,001
III	0,89 (0,83-0,93)	0,40 (0,32-0,48)	
IV	0,63 (0,49-0,75)	0,19 (0,09-0,30)	
Grado histológico (n=314)			
Bien/Moderadamente diferenciado	0,95 (0,90-0,98)	0,67 (0,58-0,75)	<0,001
Pobrememente diferenciado	0,85 (0,79-0,90)	0,43 (0,35-0,50)	
Subtipo Inmunohistoquímico (n=311)			
Luminal A	0,93 (0,86-0,97)	0,66 (0,55-0,75)	<0,001
Luminal B	0,93 (0,86-0,97)	0,56 (0,44-0,66)	
HER-2	0,79 (0,64-0,88)	0,39 (0,25-0,53)	
Triple negativo	0,86 (0,77-0,92)	0,43 (0,32-0,54)	
Intervención Quirúrgica (n=295)			
Mastectomía	0,99 (0,95-1,00)	0,65 (0,56-0,72)	<0,001
Conservadora	1,00	0,77 (0,63-0,87)	
No se realizó	0,57 (0,45-0,68)	0,13 (0,06-0,22)	
Hormonoterapia (n=238)			
Si recibió	1,00	0,73 (0,64-0,81)	<0,001
No recibió	0,82 (0,74-0,88)	0,40 (0,31-0,49)	
Quimioterapia (n=308)			
Neoadyuvancia*	0,89 (0,84-0,93)	0,44 (0,36-0,52)	<0,001
Solo Adyuvancia	0,92 (0,85-0,96)	0,69 (0,59-0,77)	
No quimioterapia	0,75 (0,56-0,87)	0,51 (0,32-0,67)	

IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. NA: No aplicable.

* Quimioterapia Neoadyuvante con o sin Adyuvancia

TABLA 4b. Modelos de Regresión crudos y ajustado para factores asociados a muerte en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes).

Características	Crudos*			Ajustado** (n=264)		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	P
Edad (n=346)						
Por cada año menos a partir de 35	1,08	1,04-1,13	<0,001	1,08	1,01-1,14	0,015
Antecedente Cáncer de Mama (n=283)						
En familiar 1ro-2do Grado	0,50	0,31-0,83	0,007	0,49	0,26-0,92	0,026
IMC (n=254)						
Por cada punto en IMC	0,95	0,91-1,00	0,039	No Incluido		
Tamaño tumoral clínico en cm (n=333)						
Por cada cm adicional	1,17	1,13-1,21	<0,001	1,14	1,08-1,20	<0,001
Compromiso ganglionar (n=313)						
Presente	2,82	1,76-4,51	<0,001	No Incluido		
Estadio clínico (n=346)						
0, I, II	1,00	Ref	Ref	1,00	Ref	Ref
III	3,49	2,31-5,26	<0,001	2,05	1,03-4,08	0,040
IV	7,12	4,46-11,36	<0,001	1,97	0,81-4,80	0,132
Grado histológico (n=314)						
Bien/Moderadamente diferenciado	1,00	Ref	Ref	No Incluido		
Pobrememente diferenciado	2,09	1,45-3,00	<0,001			
Subtipo Inmunohistoquímico (n=311)						
Luminal A	1,00	Ref	Ref	1,00	Ref	Ref
Luminal B	1,32	0,81-2,14	0,265	1,00	0,55-1,80	0,994
HER-2	2,33	1,39-3,90	0,001	1,11	0,57-2,16	0,759
Triple negativo	2,33	1,48-3,69	<0,001	1,81	1,01-3,23	0,045
Cirugía en el INEN (n=295)						
Mastectomía	1,00	Ref	Ref	1,00	Ref	Ref
Conservadora	0,50	0,27-0,94	0,030	0,71	0,32-1,59	0,410
No se realizó	6,17	4,26-8,96	<0,001	6,53	3,71-11,5	<0,001
Hormonoterapia (n=238)						
Si recibió	0,27	0,18-0,42	<0,001	No Incluido		
Quimioterapia (n=308)						
Neoadyuvancia***	1,00	Ref	Ref	1,00	Ref	Ref
Solo Adyuvancia	0,45	0,30-0,68	<0,001	1,97	1,09-3,56	0,025
No quimioterapia	0,91	0,53-1,57	0,740	2,16	1,01-4,59	0,046

HR: Hazard Ratio. IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. Ref: Categoría de Referencia.

* Regresión de Cox cruda

** Regresión de Cox ajustada por edad, antecedente familiar de cáncer de mama, tamaño del tumor, estadio clínico, subtipo inmunohistoquímico, tipo de cirugía, y quimioterapia

*** Quimioterapia Neoadyuvante con o sin Adyuvancia

FIGURA 1. Flujograma de participación de mujeres con cáncer de mama menores de 36 años atendidas en el INEN 2010-2014.

FIGURA 2a. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida libre de enfermedad según estadio clínico en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o progresión inmediata).

FIGURA 2b. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida libre de enfermedad según subtipo inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (No incluye pacientes con estadio clínico IV al ingreso o progresión inmediata).

FIGURA 3a. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global según estadio clínico en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes).

FIGURA 3b. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global según subtipo inmunohistoquímico en mujeres con cáncer de mama menores de 36 años en el INEN 2010-2014 (Incluye todos los pacientes).