



UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA

Características clínicas y demográficas de los pacientes
con Cáncer de Mama Triple Negativo que recibieron
quimioterapia neoadyuvante y tratamiento quirúrgico en el
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los
años 2009-2014

TESIS

Para optar el título profesional de: Médico Cirujano

AUTOR

Fortes Fortes, Pedro Pablo (0000-0001-8913-9284)

ASESORES DE TESIS

Soto Tarazona, Alonso (Metodológico) (0000-0001-8648-8032)

Morante Cruz, Zaida (Temático) (0000-0003-2952-6068)

Neciosup Delgado, Silvia (Temático) (0000-0002-2657-9853)

Lima, 6 de Febrero de 2018

Revista: Journal Breast Cancer (Q2)

Resumen:

Objetivo: Describir las características sociodemográficas y clínicas en la población tratada en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en pacientes con cáncer de mama triple negativo que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante e intervenidas quirúrgicamente.

Metodología: Estudio de cohorte retrospectiva que incluyó 175 pacientes con cáncer de mama triple negativo atendidos en el INEN entre los años 2009 y 2014. Se elaboró una ficha de recolección de datos, se obtuvo información sociodemográfica y clínica. Para la variable respuesta patológica, se empleó la clasificación de Miller-Payne, el cual asigna grados en base a la ausencia, presencia parcial o total de células neoplásicas. Se empleó medidas de tendencia central y dispersión para la descripción de variables numéricas, se usaron frecuencias absolutas y porcentajes para variables categóricas.

Resultados: La media de la edad fue 47,5 años (DE $\pm 11,1$). El 47,4% de los pacientes presentaron antecedentes oncológicos familiares. El estadio clínico más frecuente fue el IIIB (45,7%). El esquema de quimioterapia más usado fue Paclitaxel con Adriamicina y Ciclofosfamida (52,6%). El 22,9% tuvo una respuesta patológica completa. La sobrevida global a 5 años fue del 53,1%, con una mediana de sobrevida de 2,87 años.

Conclusiones: La prevalencia de cáncer de mama es alta en la población latinoamericana, afecta sobre todo a mujeres jóvenes. De los tipos de cáncer de mama, el triple negativo es sumamente agresivo. A pesar de los avances en la terapia dirigida de cáncer de mama, la tasa de sobrevida global para el triple negativo es baja en comparación a otros subtipos.

Palabras Claves: Neoplasias de la Mama, Terapia Neoadyuvante, Tratamiento Farmacológico, Perú, Sobrevida, Patología Quirúrgica, Patología Molecular

Abstract:

Objective: Describe the sociodemographic and clinical characteristics of patients with triple-negative breast cancer, who underwent neoadjuvant chemotherapy and subsequent surgical intervention treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Methods: A retrospective cohort study that included 175 patients with triple negative breast cancer, treated between 2009 and 2014, who underwent neoadjuvant chemotherapy and surgical intervention at the INEN. Through the development of a data collection form, we proceeded to obtain sociodemographic and clinical information. Pathological response was recorded from patient charts, based on the Miller-Payne classification, which assigns a histological grade based on the presence or absence of tumor cells. We used measures of central tendency and dispersion for the description of numerical variables, while absolute frequencies and percentages were used for categorical variables.

Results: 175 patients were included, with an average age was 47.5 years (SD \pm 11.1). 47.4% of the patients had a positive family history of cancer. 45.7% of patients treated had a stage IIIB breast cancer. The most used chemotherapy regimen was paclitaxel, adriamycin and cyclophosphamide (52.6%). Of the 175 patients treated 22.9% had pathological complete response. The 5-year overall survival rate was 53.1%, with a median survival time of 2.87 years.

Conclusions: The prevalence of breast cancer is high amongst the Latin-American population, especially young women. Triple negative breast cancer is exceedingly aggressive in comparison to other types of breast cancer. Despite advances in targeted therapy for breast cancer, the overall survival in triple negative breast cancer is inferior to other subtypes of breast cancer.

Key Words: Triple Negative Breast Neoplasms, Breast Neoplasms, Neoadjuvant Therapy, Drug Therapy, Pathology, Surgical, Molecular, Survival Rate, Disease-Free Survival, Kaplan-Meier Estimate

Tabla de Contenidos

| | |
|------------------------------------|----|
| Índice de tablas | 6 |
| Índice de Figuras | 7 |
| Capítulo 1. Introducción: | 8 |
| Capítulo 2. Metodología: | 10 |
| Diseño y lugar del estudio | 10 |
| Población y muestra | 10 |
| Instrumento y variables | 11 |
| Análisis estadístico | 13 |
| Aspectos éticos | 13 |
| Capítulo 3. Resultados: | 14 |
| Capítulo 4. Discusión: | 16 |
| Capítulo 5. Conclusiones: | 19 |
| Capítulo 6. Conflictos de interés: | 20 |
| Capítulo 7. Financiamiento: | 21 |
| Capítulo 8. Agradecimientos: | 22 |
| Referencias Bibliográficas: | 23 |
| Anexo: Tablas & Figuras | 26 |

Índice de tablas

| | |
|--|----|
| <i>Tabla 1:</i> Características de la población incluida en el estudio | 26 |
|--|----|

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1: Flujograma de Selección de Pacientes | 27 |
| Figura 2: Curva de Sobrevida Global | 28 |
| Figura 3: Curva de Sobrevida Libre de Enfermedad..... | 28 |

Capítulo 1. Introducción:

El cáncer de mama es la causa más frecuente de muerte por cáncer en la población femenina a nivel mundial (1, 2). En el año 2012, se calculó que el número anual de muertes fue de 324.000 en mujeres pertenecientes a países en desarrollo, mientras que en países desarrollados este número fue de 198.000, y representó el 15,4% de todas las muertes por cáncer, luego del cáncer de pulmón (1). A su vez, el mismo año, se calculó una incidencia acumulada de cáncer de mama en el Perú de 16,2%, y una mortalidad del 8,7%, colocándolo como la segunda neoplasia más frecuente en la población femenina (1). En América Latina durante la última década, más del 20% de los casos de cáncer de mama y más del 20% de las muertes ocurrieron en mujeres menores de 45 años, a diferencia de países desarrollados donde la incidencia fue menor del 12% (3).

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea cuya clasificación inmunohistoquímica se basa en la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y la sobreexpresión del HER2 (Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal 2), de acuerdo con los hallazgos de Perou et al.(4). A partir de esta clasificación podemos destacar un subtipo caracterizado por la ausencia de expresión de estos tres receptores y su carácter agresivo y mal pronóstico: el cáncer de mama triple negativo (5).

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por su presentación a edades tempranas, además de una mayor prevalencia en mujeres afroamericanas e hispanas (6). Algunos estudios también señalan una asociación entre una mayor paridad, así como una menarquía precoz y la presentación de estos tumores (6). En cuanto a sus características patológicas, la mayoría presentan una histología de tipo ductal, un alto grado de diferenciación celular y una alta expresión de Ki-67 (9). En algunos estudios se han descrito otros subtipos histológicos, lo que demuestra la gran diversidad molecular de estos tumores (7). En una cohorte de 38.628 pacientes se encontraron 21 diferentes subtipos histológicos dentro de los que destacan el metaplásico, carcinoma adenoide quístico, medular, adenocarcinoma apocrino y carcinoma inflamatorio, entre otros (8). Por otra parte, también suelen presentar tamaños más grandes al diagnóstico además de invasión linfovascular (8). Estas características le otorgan un curso clínico agresivo pues la mortalidad en estas pacientes es mayor a los cinco años luego del diagnóstico en

comparación a otros subtipos (9). Asimismo, tienen un riesgo incrementado de recurrencia a los dos años de haber iniciado quimioterapia y presentan precozmente metástasis viscerales y en el sistema nervioso central (10).

A pesar de que la literatura describe su alta frecuencia en la población latinoamericana, se encuentra información escasa acerca del efecto de la raza en el pronóstico de pacientes con cáncer de mama triple negativo (11). La mayoría de los estudios previos han sido desarrollados en población europea y asiática, por lo que la información acerca de si los factores asociados a este subtipo podrían diferenciarse o ser similares en otras poblaciones es insuficiente (12). Algunos estudios señalan que el mal pronóstico estaría vinculado a las diferencias socioeconómicas y las barreras para el acceso a la salud (13). Otro aspecto en investigación es el difícil manejo de los tumores triple negativo debido a la falta de dianas terapéuticas (7). El tratamiento estándar es la quimioterapia sistémica (10), cuya administración antes de una mastectomía o cirugía conservadora se denomina quimioterapia neoadyuvante. Este tratamiento no solo permite mejorar el resultado estético, sino que ofrece la ventaja de observar en la pieza quirúrgica, la respuesta de las células tumorales al tratamiento establecido (14). Esto se denomina respuesta patológica, la cual es completa si hay ausencia de enfermedad residual invasiva tanto en tejido mamario como en ganglios linfáticos regionales (14). La definición operativa de respuesta patológica es controversial y ha sido modificada a lo largo de los años (15).

El propósito de este estudio es describir los factores clínicos y demográficos de pacientes con cáncer de mama triple negativo, que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante y posterior tratamiento quirúrgico durante los años 2009 - 2014 en el INEN. Asimismo, se realizó un estudio descriptivo de la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de esta población.

Capítulo 2. Metodología:

Diseño y lugar del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, el cual consistió en la revisión de historias clínicas de pacientes con cáncer de mama triple negativo tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú entre el periodo de enero 2009 y diciembre 2014.

Población y muestra

Se realizó la recolección de datos en el periodo de octubre 2015 hasta noviembre 2016. Se incluyó a pacientes mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer de mama triple negativo en base a estudios de inmunohistoquímica (receptores estrogénicos negativos, receptores progestágenos negativos y HER2 negativo); con estadio clínico (EC) entre I y III (según la clasificación TNM) (16); pacientes que hayan iniciado y completado un esquema de quimioterapia neoadyuvante, y que posteriormente hayan pasado por un tratamiento quirúrgico (16). Todas las pacientes tuvieron la posibilidad de haber tenido seguimiento durante al menos 12 meses, exceptuando las muertes y censuras. Fueron excluidas las pacientes con datos incompletos en la historia clínica, y pacientes que hayan recibido radioterapia neoadyuvante u otro tratamiento complementario. Se incluyó al total de la población con cáncer de mama triple negativo que cumplía con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio (Figura 1), por lo que se realizó un censo. Sin embargo, a efectos referenciales se calculó el tamaño de muestra necesario en base a un estudio realizado por Eralp et al. (11), el cual fue para una proporción de supervivencia del 84,6%, una precisión del 5%, con un nivel de confianza del 95%, que obtuvo un total de 201 pacientes.

Instrumento y variables

Se elaboró una ficha para la recolección de datos consignando las variables sociodemográficas y clínicas. Dentro de las variables sociodemográficas, se incluyó la edad al diagnóstico, lugar de nacimiento y procedencia, y los antecedentes familiares oncológicos (clasificados en primer, segundo y tercer grado según la consanguinidad familiar). Los datos sobre el estado menopáusico se recolectaron a partir de las historias clínicas.

Por otro lado, dentro de las características clínicas, se incluyeron la evaluación clínica al ingreso, las características del tratamiento neoadyuvante, así como sus fechas de inicio y final, la evolución de la enfermedad, y los resultados de los informes de biopsia y anatomopatológicos. El estadiaje clínico realizado en la institución siguió la guía de cáncer de mama propuesta por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (16).

El tratamiento incluyó regímenes de quimioterapia con taxanos, platinos y antraciclínicos propuestos en la guía clínica de la institución y consignados en las historias clínicas (17). Son dos esquemas de tratamiento para la terapia neoadyuvante descritos en el protocolo del INEN: a) Paclitaxel 80 mg/m² de manera semanal por 12 ciclos, seguido de Ciclofosfamida 600mg/m² + Doxorubicina 50 mg/m² + Fluorouracilo 600 mg/m² cada tres semanas hasta completar cuatro ciclos; y b) Docetaxel 75 mg/m² + Carboplatino 5 AUC (área bajo la curva) cada tres semanas, hasta completar seis ciclos (17). Sin embargo, en la revisión de historias se observó diferentes combinaciones de esta, posiblemente asociados a efectos adversos, disponibilidad de medicamentos, entre otros. El tratamiento quirúrgico fue clasificado como radical o conservador según la técnica implementada por el establecimiento de salud. Como parte del protocolo de la institución algunas pacientes recibieron radioterapia y/o quimioterapia adyuvante para control de enfermedad local (17).

Para la descripción de las curvas de supervivencia, la supervivencia global se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de la cirugía posterior a la quimioterapia neoadyuvante hasta el fallecimiento del paciente o el último control realizado. La supervivencia libre de enfermedad fue definida desde la fecha de cirugía, en la cual se estableció a los pacientes que tuvieron una respuesta patológica completa hasta la fecha de recidiva de la

enfermedad o último control. La respuesta patológica se definió mediante grados que determinan la ausencia, presencia parcial o total de células neoplásicas a través de estudios histológicos (18). La clasificación Miller-Payne establece cinco grados de respuesta patológica: grado 1 representa la ausencia de respuesta patológica; los grados 2-3-4, una respuesta parcial; mientras que el grado 5 se considera como respuesta completa patológica (18).

Análisis estadístico

Los datos recolectados fueron ingresados en Microsoft Excel 2016 mediante un proceso de doble digitación. Posteriormente, las dos bases de datos fueron revisadas y confrontadas para corregir las inconsistencias entre ellas. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico STATA 14. Para las variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, mientras que para las categóricas se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes. Para la descripción de la Sobrevida Global y Sobrevida libre de Enfermedad se construyeron curvas de Kaplan-Meier. El tiempo de seguimiento fue censurado luego de cinco años. Las pacientes que se perdieron durante el seguimiento fueron censuradas a partir de la fecha de última cita.

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas y el Departamento de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. No se realizó ninguna intervención en seres humanos y se basó en la recolección de información de las historias clínicas mediante códigos que aseguraban el anonimato de los pacientes.

Capítulo 3. Resultados:

Se incluyeron 175 pacientes con cáncer de mama triple negativo, que cursaron con quimioterapia neoadyuvante y recibieron tratamiento quirúrgico. En la tabla 1 se describen algunas características demográficas y clínicopatológicas de la población estudiada. La media de la edad fue 47,5 años con una desviación estándar de 11,1 años. Del total de pacientes, un 22,9% fue natural de Lima, seguido por Lambayeque con un 10,9%. En cuanto al lugar de residencia, 44,6% del total era de Lima; mientras que un 11,4% provenía de Amazonas. El 47,4% de las pacientes tenían antecedentes oncológicos familiares, de los cuales el 38,6%, 53,0% y 8,4% fueron de primer, segundo y tercer grado de consanguinidad respectivamente. El cáncer de mama fue el tipo más frecuente dentro los antecedentes familiares con un 32,5%, y de estos, el 55,6% era de segundo grado de consanguinidad.

El estudio histológico del tumor mostró que el 95,4% de estos eran del tipo ductal, de los cuales el 76,1% tenía un pobre grado de diferenciación (Grado III). El estadio clínico más frecuente fue el IIIB (45,7%). Según el sistema de estadiaje TNM, 50,9% de los pacientes fue clasificado como T4. En cuanto a la evaluación de ganglios (N), 66,3% se clasificó como N1. Del total de pacientes incluidas, las pacientes sometidas a un tratamiento quirúrgico conservador representaron el 25,7% del total.

Tras la cirugía realizada una vez finalizada la quimioterapia neoadyuvante se evidenció que el 22,9% tuvo una respuesta patológica completa consignado en el reporte de anatomía patológica de la pieza quirúrgica. Asimismo, el 89,1% tuvo tratamiento postquirúrgico cuyo 73,7% comprendía solo radioterapia. En cuanto a la recidiva, se observó que el 20,0% de los pacientes que tuvieron una respuesta patológica completa hicieron recidiva de la enfermedad. Respecto a estas pacientes, el 50,0% hizo recidiva a nivel locorregional, el 37,5% a nivel pulmonar, y el 12,5% a nivel cerebral. En comparación a lo anterior, aquellas pacientes que no tuvieron una respuesta patológica completa, la progresión locorregional fue la más frecuente con un 40,9%, seguido de la progresión a nivel cerebral en un 22,7%.

En la figura 2, se presenta la curva de sobrevida global de Kaplan-Meier de los pacientes que recibieron terapia neoadyuvante y posteriormente fueron seleccionados como candidatos para intervención quirúrgica. Se incluyeron un total de 175 pacientes por un periodo total de aproximadamente 356 personas-años, registrándose un total de 82 muertes (46,9%) con un tiempo máximo de seguimiento de 4,67 años, lo cual representa una sobrevida global a 5 años del 53,1%. Asimismo, se observa que la mediana del tiempo de seguimiento fue de 1,75 años y la mediana de sobrevida fue 1049 días (2,87 años) posteriores a la intervención quirúrgica.

En la figura 3, se presenta la curva de sobrevida libre de enfermedad de Kaplan-Meier, de aquellas pacientes que tuvieron una respuesta patológica completa posterior al tratamiento quimioterápico y quirúrgico para poder evaluar la recurrencia de enfermedad. Se incluyeron 40 observaciones por un periodo total de aproximadamente 96 personas-años, registrándose un total de ocho pacientes que hicieron recurrencia de la enfermedad. Asimismo, se observa que la mediana del tiempo de seguimiento fue de 638 días (1,75 años).

Capítulo 4. Discusión:

El cáncer de mama triple negativo afecta a mujeres jóvenes, se registran altas tasas de incidencia en la población latinoamericana, hasta un 27,0% en estimaciones realizadas en el 2012, y una prevalencia a cinco años del 37,1% (1, 12). La media de edad de presentación de los pacientes estudiados fue de 47,5 años, con un alto número de presentación en estadios tardíos, 81,0% de los pacientes en estadio clínico III. Mucho de ellos, con antecedentes familiares de cáncer, el 47,7%.

El cáncer de mama triple negativo presenta mayor incidencia en mujeres jóvenes, latinas y afrodescendientes (12). El presente estudio encontró que la media de edad al diagnóstico era 47,5 años, con una desviación estándar de 11,1, similar a las medias de edad encontrado en la literatura (19). Por ejemplo, el ensayo clínico, GeparSixto realizado por Hahnen et al., encontró una media de edad de 48 años (19). Esto pueda ser explicado por el hecho que el cáncer de mama triple negativo carece de receptores hormonales, por lo tanto, existe menos influencia hormonal sobre su desarrollo y progresión. También se encontró mayor prevalencia en mujeres de estrato socioeconómico bajo (12, 13). Cabe la posibilidad que este sea por brechas sociodemográficas, ya que estos pacientes posiblemente tengan menor acceso a servicios de salud.

Por otra parte, el 47,7% de la población de estudio contaba con antecedentes familiares de cáncer, lo cual puede dar indicios de algún componente hereditario para este y otros tipos de cáncer. Algunos estudios señalan una asociación entre el cáncer de mama triple negativo e historia familiar de cáncer, mientras que otros refieren que dicha asociación sería independiente del subtipo histológico (20).

El pronóstico de los pacientes con cáncer de mama se ven afectados por el estadio clínico del mismo, de la población atendida el 81,0% de los pacientes se encontraban con cáncer de mama en estadio clínico III, correlacionándose con una mediana de 70 mm para tamaño tumoral. A su vez, el estadiaje clínico repercute sobre la respuesta patológica completa, el presente estudio encontró que solo el 22,9% de la población de estudio logró este y de estos el 20% presentó recidiva; el cual se contrasta con el estudio realizado por Chen et al. (21). En dicho estudio, hallaron un respuesta patológica completa de 36,0%;

sin embargo, contaban con un 49% de la población en estadio clínico III, en comparación al 81,0% de los pacientes de la población atendida en el INEN (21). Por otra parte Wang et al., alcanza una respuesta patológica completa del 53,3%; si bien en esta investigación no se hace mención del estadiaje clínico de la población estudiada, incluye estudios en donde el régimen quimioterapéutico empleado era a base de carboplatino (22). Sin embargo, cabe señalar que el uso de carboplatino aún no está incluido en todos los protocolos o guías de tratamiento a nivel mundial, como por ejemplo, la guía de tratamiento preoperatorio para cáncer de mama HER2 negativo de la NCCN(16). Cabe recalcar, que solo el 11,0% de la población de estudio hacía uso de un esquema con platinos. Estos hallazgos han sido compartidos por otros estudios que incluyen a dichos agentes en su esquema terapéutico (22-25). Por lo cual, se podría investigar la efectividad de este régimen terapéutico a mayor escala en nuestra población y ver la efectividad de esta.

Se sabe que el cáncer de mama triple negativo es una neoplasia de mal pronóstico pues el riesgo de morir a los cinco años es mayor en comparación a otros subtipos histológicos (26). Por otra parte, una alta proporción de pacientes experimentan recurrencia de la enfermedad entre los 2,6 a 3,0 años luego del diagnóstico, y el tiempo de sobrevida desde la recurrencia hasta la muerte varía entre nueve meses a un año (26). Liedtke et al. describe una sobrevida global de pacientes con cáncer de mama triple negativo en un seguimiento de cinco años fue de 64,0% comparándolo con otros subtipos de mama que llegaba hasta el 89,0% (HR 2,53; 95% CI, 1,77 - 3,57; $p < 0,01$) (9). Lo anterior se contrasta con la sobrevida global a cinco años del 53,1% en el presente estudio. Esta diferencia de sobrevida global posiblemente se deba a que la población del estudio presentado por Liedtke et al. era, en su mayoría, caucásica y con estadios clínicos más tempranos (9).

Cabe resaltar que, a diferencia de otros estudios, en donde los pacientes contaban con mayor acceso a servicios de salud, el 55,4% de la población de estudio eran procedentes de departamentos distintos a Lima, lo cual puede afectar la facilidad de acceso a servicios de salud de calidad, esto incluye acceso a medicamentos, exámenes de laboratorio y estudios de imágenes, que son indispensables para el diagnóstico, seguimiento y manejo del cáncer. Debido a la estructura centralizada del sistema de salud peruano, y una escasez

de centros especializados en departamentos fuera de Lima, el acceso y regularidad del tratamiento puede verse comprometido.

Una de las fortalezas de este estudio es que representa uno de los primeros que explora la respuesta del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo, contribuyendo a la investigación y brindando datos acerca del impacto de este tipo de cáncer en población peruana. Dentro de las limitaciones se encuentra la naturaleza retrospectiva del estudio, con pérdidas de seguimiento o datos incompletos o mal llenados de las historias clínicas. Por lo tanto, se sugiere realizar estudios prospectivos para verificar los hallazgos. Se intentó mermar estas limitaciones mediante una segunda revisión de todas las historias para corroborar los datos y verificar si hubo un posterior control de dichos pacientes entre los periodos de revisión y recopilación de datos. De igual manera, debido a los estrictos criterios de inclusión y exclusión que se implementaron, sólo se logró incluir a 175 pacientes de una población de más de 800 pacientes con cáncer de mama triple negativo atendidos en el INEN durante un periodo de seis años. Por otra parte, los hallazgos podrían no extrapolarse a otros establecimientos de salud u hospitales pertenecientes a la población asegurada.

Se observó que la mayoría de los pacientes se encuentran en un estadio clínico III, lo que podría explicar porque se encontró una menor tasa de respuesta patológica y sobrevida global en comparación a otros estudios. Además, existen estudios que demuestran la eficacia de esquemas a base de carboplatino, en el cual se logran evidenciar mejoras en la respuesta patológica completa y sobrevida libre de enfermedad (22), por lo que podría investigarse si estos esquemas podrán lograr los mismos resultados en la población peruana. Ello exige una mayor atención a las estrategias de detección temprana y desde luego prevención del cáncer de mama en el país, evaluar los diversos esquemas quimioterapéuticos a disposición, así como incentivar a la comunidad médica a continuar con la investigación con respecto a las posibles dianas terapéuticas para la curación del cáncer de mama triple negativo.. Lo anterior puede ser base para futuras investigaciones que se realicen en el país.

Capítulo 5. Conclusiones:

La prevalencia de cáncer de mama es alta en la población latinoamericana, afecta sobre todo a mujeres jóvenes, el presente estudio encontró un media de edad de 47,5 años, con una desviación estándar de 11,1 años, lo cual es similar a lo encontrado en otros estudios. De los tipos de cáncer de mama, el triple negativo es sumamente agresivo, genera gran morbimortalidad debido a su característica invasora y la falta de dianas terapéuticas, sumado a ella su presentación en estadios clínicos tardíos. El 81,0% de la población de estudio se encontraba en un estadio clínico III. A su vez, la respuesta patológica completa es baja (22,9%), por debajo de lo encontrado en la literatura. A pesar de los avances en la terapia dirigida de cáncer de mama, la tasa de sobrevida global para el triple negativo es baja en comparación a otros subtipos de cáncer de mama, con una sobrevida global a 5 años del 53,1% en el presente estudio y una mediana de sobrevida de 2,87 años. Finalmente, el presente estudio buscó caracterizar a la población que padece de esta enfermedad, con el fin de informar a la comunidad científica peruana, y con ello contribuir al manejo terapéutico de esta enfermedad.

Capítulo 6. Conflictos de interés:

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en la preparación del artículo.

Capítulo 7. Financiamiento:

El trabajo de investigación fue autofinanciado por los autores.

Capítulo 8. Agradecimientos:

Al Departamento de Oncología Médica y al Departamento de Archivos de Historias Clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas por las facilidades recibidas para la ejecución del trabajo de investigación.

Referencias Bibliográficas:

1. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2012 [citado 2015 Sep 12]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Curado MP. Breast cancer in the world: incidence and mortality. *Salud Publica Mex.* 2011;53(5):372-84.
3. 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 Suppl:26-34.
4. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
5. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):102-9.
6. Alluri P, Newman LA. Basal-like and triple-negative breast cancers: searching for positives among many negatives. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(3):567-77.
7. Jitariu AA, Cîmpean AM, Ribatti D, Raica M. Triple negative breast cancer: the kiss of death. *Oncotarget.* 2017;8(28):46652-62.
8. Plasilova ML, Hayse B, Killelea BK, Horowitz NR, Chagpar AB, Lannin DR. Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(35):e4614.
9. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1275-81.
10. Gelmon K, Dent R, Mackey JR, Laing K, McLeod D, Verma S. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes. *Ann Oncol.* 2012;23(9):2223-34.
11. Eralp Y, Kılıç L, Alço G, Başaran G, Doğan M, Dinçol D, et al. The Outcome of Patients with Triple Negative Breast Cancer: The Turkish Oncology Group Experience. *J Breast Health.* 2014;10(4):209-15.

12. Parise CA, Caggiano V. Risk factors associated with the triple-negative breast cancer subtype within four race/ethnicities. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(1):151-8.
13. Du XL, Fang S, Meyer TE. Impact of treatment and socioeconomic status on racial disparities in survival among older women with breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2008;31(2):125-32.
14. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):141-53.
15. Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C, Radosevic-Robin N, Durando X, Mouret-Reynier MA, et al. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;95(1):88-104.
16. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(4):448-75.
17. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Guía de práctica clínica de cáncer de mama [Internet]. INEN. 2013 [citado 12 Feb 2016]. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_C%C3%81NCER_DE_MAMA.pdf
18. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12(5):320-7.
19. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1378-85.
20. Zhou W, Pan H, Liang M, Xia K, Liang X, Xue J, et al. Family history and risk of ductal carcinoma in situ and triple negative breast cancer in a Han Chinese population: a case-control study. *World J Surg Oncol.* 2013;11:248.
21. Chen VE, Gillespie EF, Zakeri K, Murphy JD, Yashar CM, Lu S, et al. Pathologic response after neoadjuvant chemotherapy predicts locoregional control in patients with triple negative breast cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(2):105-9.

22. Wang LY, Xie H, Zhou H, Yao WX, Zhao X, Wang Y. Efficacy of carboplatin-based preoperative chemotherapy for triple-negative breast cancer. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi Med J*. 2017;38(1):18-23.
23. Zhang P, Yin Y, Mo H, Zhang B, Wang X, Li Q, et al. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial. *Oncotarget*. 2016;7(37):60647-56.
24. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13-21.
25. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747-56.
26. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.

Anexo: Tablas & Figuras

Tabla 1: Características de la población incluida en el estudio

| Variable | N° (%) (n=175) |
|--|-------------------|
| Características demográficas | |
| Edad, media | 47,5 (±11,1) |
| Lugar de Nacimiento | |
| Lima | 40 (22,9) |
| Lambayeque | 19 (10,9) |
| Cajamarca | 13 (7,4) |
| Piura | 12 (6,9) |
| Amazonas | 12 (6,9) |
| La Libertad | 11 (6,3) |
| Otros | 68 (38,9) |
| Premenopausia | 89 (50,9) |
| Características clínico-patológicas | |
| Mama Izquierda | 93 (53,5) |
| Tamaño tumoral (mediana)(mm) | 70 (10-250) |
| Estadio clínico (TNM) | |
| <III | 33 (18,9) |
| III | 142 (81,1) |
| Esquema de quimioterapia neoadyuvante | |
| Paclitaxel + AC | 92 (52,6) |
| Paclitaxel + FAC | 42 (24,0) |
| Carboplatino + Docetaxel | 20 (11,4) |
| Otros | 21 (12,0) |
| Cirugía radical | 130 (74,3) |
| Respuesta patológica completa | 40 (22,9) |
| Tratamiento adyuvante | |
| Solo radioterapia | 115 (73,7) |
| Solo quimioterapia | 6 (3,85) |
| Quimioterapia más radioterapia | 35 (22,4) |
| AC: Adriamicina + Ciclofosfamida; FAC: 5-Fluorouracilo + Adriamicina + Ciclofosfamida; QT: quimioterapia; RT: radioterapia | |

Figura 1: Flujograma de Selección de Pacientes

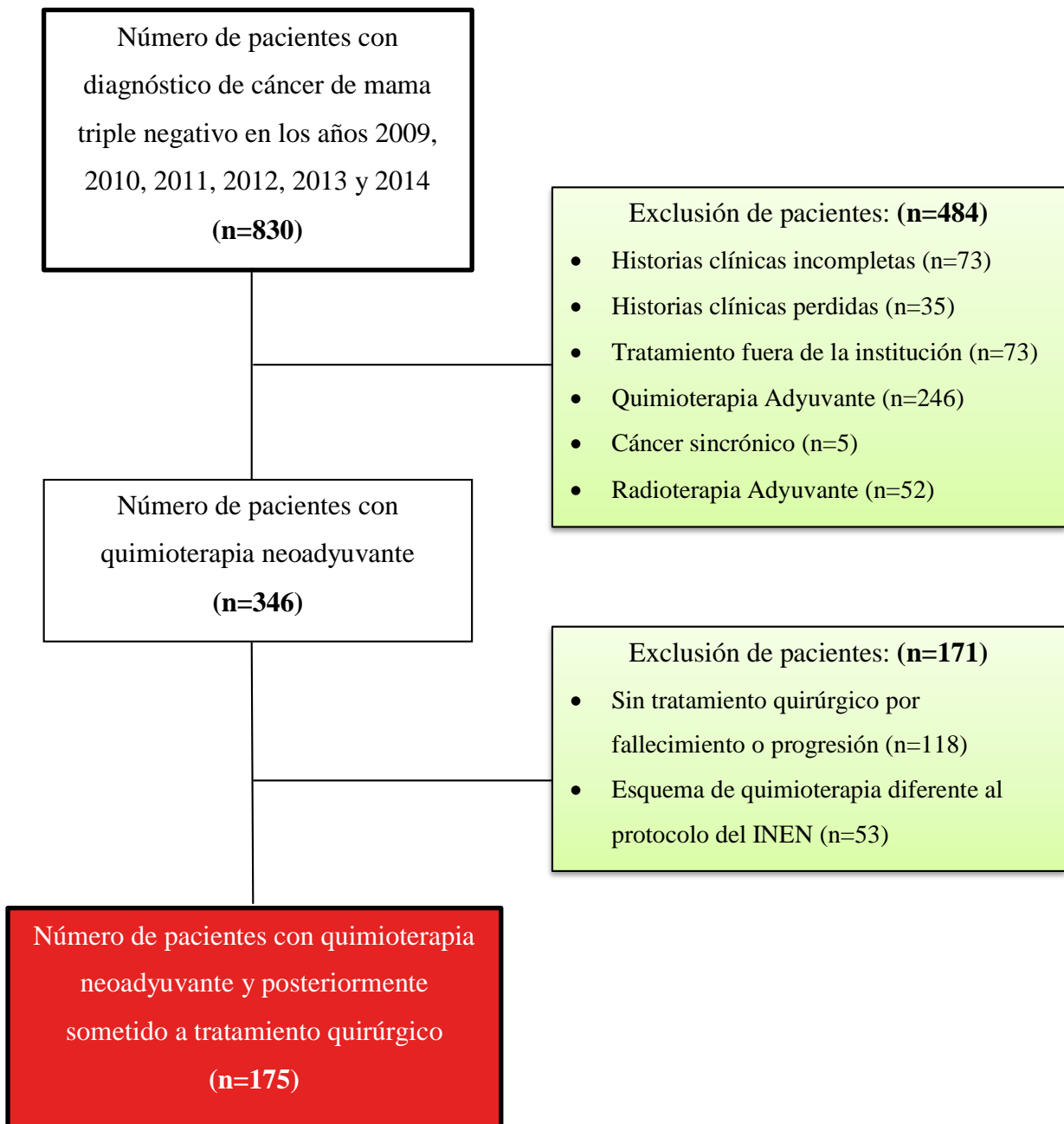


Figura 2: Curva de Sobrevida Global

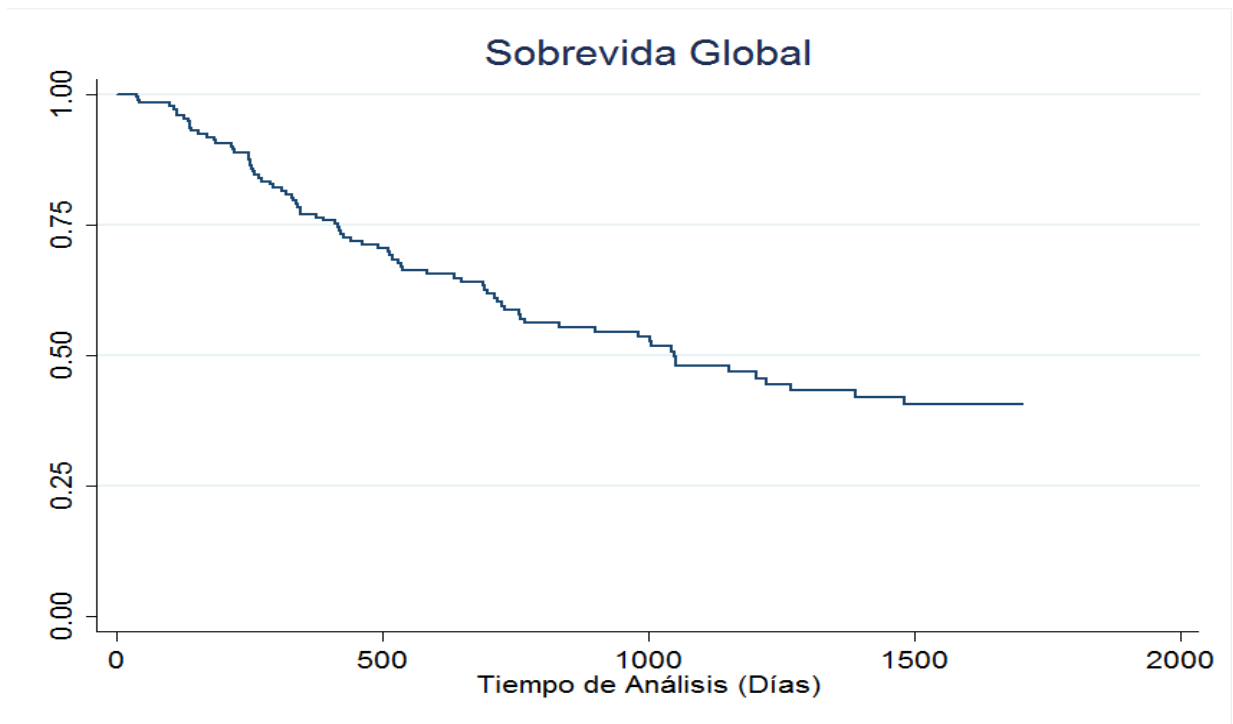


Figura 3: Curva de Sobrevida Libre de Enfermedad

